

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (MESRS)

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple - Un But - Une Foi

Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako



Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie



Année universitaire : 2022- 2023

Thèse N °

Titre de la thèse

**Prévalence de l'hypertension artérielle et du
paludisme au cours des consultations de routine à
Dangassa et à Koïla Bamanan, deux villages
endémiques palustres au Mali**

Présentée et soutenue publiquement le 28/01/2023 devant le jury de la
Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Par M. Khatry MOHAMEDOU SIBY

**Pour obtenir le grade de Docteur en médecine
(Diplôme d'Etat)**

JURY :

Président : Pr. Issa KONATE, *Maître assistant*

Membres : Dr. Kaly KEITA, *médecin interniste*

: Dr. Ilo DICKO, *Attaché de recherche*

Co-Directeur : Dr. Bourama KEITA, *Médecin*

Directeur de thèse : Pr. Mahamadou DIAKITE, *Professeur*

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère et ma reconnaissance.

- A l'homme en qui je vois un exemple à suivre, mon précieux cadeau de Dieu. Vos leçons et votre éducation qui ont toujours susciter en moi le gout de l'effort, par votre rigueur sont des valeurs que vous m'avez offertes parmi tant d'autres que je ne pourrais finir de citer. Qu'ALLAH continue de veiller sur vous et qu'il vous accorde le paradis. **Mon très cher père Mohamedou Batna Toulbe**
- A la femme qui m'a arrosée de tendresse et d'espoir, qui a souffert sans jamais me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargnée aucun effort pour me rendre heureux, il m'est impossible de définir exactement l'énorme place que vous occupez dans ma vie, l'amour et la gratitude que j'ai à votre égard n'ont pas de limite. Les mots dans ce document seront certainement insuffisants pour vous remercier pour votre amour et pour tous ce que vous avez fait pour moi. Vous avez été la base et le plus grand soutien de tous ce que je suis, qu'ALLAH vous donne longue vie et le bonheur absolu dans ce bas monde et dans l'au-delà. **Ma très chère mère Fatouma Mint Cheickné H**
- A mes grands-parents, oncles, tontons, tantes, frères, sœurs, cousins, cousines, neveux, nièces et toutes mes grandes familles : **Ahmed El Bar, Brahim Khalil et Hel toulbe**

Je vous serais toujours reconnaissant tout en espérant vous rendre fier par ce travail.

Remerciements

Après avoir rendu grâce à **ALLAH, le tout puissant et le très miséricordieux**, de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer ce mémoire, et témoigner que, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas vu le jour sans l'aide et l'encadrement du **Dr KEITA Bourama**. Nous le remercions pour la qualité de son encadrement exceptionnelle, sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant la préparation de cette thèse.

Nous tenons à remercier vivement tous ceux qui de près ou de loin nous ont apporté leurs soutiens.

Au Pr Mahamadou DIAKITE

Merci d'avoir cru en nous et de nous avoir donné la chance d'être parmi vos étudiants et de travailler dans votre unité, vous êtes un exemple pour toute la jeunesse dans le domaine de la pédagogie et de la formation.

A Dr Seydina AS. DIAKITE

Merci pour votre confiance et votre soutien qui nous ont accompagnés toute cette période, vous avez été comme un grand frère pour nous.

A Dr Drissa KONATE

Merci pour vos enseignements et votre soutien ; avec vous, nous avons beaucoup appris.

A tout le corps professoral de la Faculté de Médecine et d'Odonto-stomatologie

A toute l'administration de la Faculté de Médecine et d'Odonto-stomatologie

A toutes les équipes de la MRTC, de l'UCRC et du programme ICER Mali

A toute l'équipe de l'unité Immunogénétique et de Parasitologie de l'ICER-Mali

Dr Karim Traore, Dr Modibo Sangaré, Dr Sory Diawara, Dr Mory Doumbia, Dr Aboubacar Fomba, Dr Salim Kanté, Dr Fousseyni Doucouré, Dr Fatoumata Kssé, Dr Fayçal Mahamadou, Dr Abdrahmane Cissé, Dr Abdramane Traoré, Dr Salimata Kanté, Dr Assitan Dembélé, Dr Fatoumata Yayi Diarra, Dr Djenebou Diallo, Dr Larissa Denou, Dr Mariam Sidibé, Mr Issoufi Y Maïga, Mr Karamoko Tangara, Mr Dramane Sogodogo, Mr Rouhoulay Bah, Mr Mohamed Traoré, Mle Korotoumou Mallé, Mr Ousmane Berthé, Mr Harouna Ballo, Mr Moussa Ballo,

A l'association des élèves, Etudiants et Stagiaires Mauritaniens au Mali (AEESMM)

Dr Ismail N'Djoubnane, Dr Mohamedou Oumar Coulibaly, Cheick Taleb Boubacar, Fatima Coulibaly, Sidné Ahmed Koureichi, Mouhamed Abdourahmane, Mariem Sidati.

A la grande famille des Rassembleurs, des Secouristes et des Réformateurs (RASERE)

A toutes les équipes de Dangassa et Koïla Bamanan

Moussokoro Traoré, Aissata Doumbia, Hawa Doumbia, Fatim Sidibé, Karim Keita, Seydou Doumbia, Ladj Camara, Konimba Diarra, Soumba Yassa Samaké, Fanta Diarra, Mariam Djiré.

A mes frères et sœurs

N'Deye Mohamedou toulbe, Mohamedou Haidara, Sidné Haidara, Youssef Haidara, Cheickné Hamala Haidara, Moiné Haidara, Mouné Aiché Haidara, Amir Mohamed Haidara, Oriyé ayati Haidara, Cheick Hamala Haidara, Makan Touré, Sidahmed Haidara, Sadam Haidara, Souvi Haidara, Koultoum Baro Haidara, Mountaga Haidara.

A ma famille du Point G

Feu Bakary Camara, Dr Moussa Konaté, Baba Elhaj Cissé, Abdoul Wahab Sarr, Dr Boubacar Macalou, Dr Salif Thiam, Dr Mohamed Samaké, Bakary Coulibaly, Dr Alpha Diallo, Dr Najim Ben Barka, Dr Abdoulay sidibé, Rahmatoulaye Yena, Djenebou Cissé, Aoua Coulibaly, Khadjija Modibo Boro, Melissa Adama, Rokia Damango, Korka Inna Traoré, Ramata Traoré, Fatouma Dembelé, Lahbib Thiam, Sekonko Tieregniman Maimouna, Dr Alou Keita, Dr Akiss, Idrissa Sangare, Dr Yaya Kamissoko, Amadou igeni Toure, Dr Mohamed Lamine Sylla, Dr Bakaina Diarra, Dr Amadou Bassoum, Dr Ousmane N'Diaye, Dr Elhaj Maiga, Dr Amadou Traore, Dr Youssef bilane Cissé, Moussa Coulibaly, Dr Yahaya Keita, Dr Simbala Fofana, Fatoumata Bamani, Aminata Bamani, Dr Nayé Diawara, Yayiré Dolo, Fanta Y Keita, Dr MENSAH-ZUKONG Kangni Dodji Junior, Dr Fakourou Sidibé, Saratou Moro, Dr Kaou Bathily, Dr Issiaka Sacko

A toutes les personnes que nous n'avons pas cité par oublie et qui nous ont soutenus ou fréquentés, nous vous sommes reconnaissants envers eux tous

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Présidente du jury : Professeur Issa KONATE

- Médecin spécialiste des Maladies Infectieuses et Tropicales ;
- Maître de Conférences des Maladies Infectieuses et Tropicales à la faculté de Médecine et d'odontostomatologie (FMOS) ;
- Diplômé interuniversitaire d'antibiologie et d'antibiothérapie en Afrique subsaharienne ;
- Praticien hospitalier au CHU du Point G ;
- Secrétaire administratif de la Société Malienne des Pathologies Infectieuses et Tropicale (SOMAPIT) ;
- Membre de la Société Africaine des pathologies Infectieuses (SAPI) ;
- Membre de la cellule Assurance Qualité de l'Université des Science, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB) ;
- Membre du groupe de la Coordination Multisectorielle de lutte contre les résistances aux antimicrobiens.

Cher Maître,

Nous sommes très honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury malgré vos multiples sollicitations.

Votre sens du devoir d'assurer une formation de qualité à vos étudiants, votre disponibilité et votre grande culture scientifique font de vous un maître sûr et compétent.

Soyez rassuré de notre estime à votre égard et que Dieu vous accorde une vie glorieuse.

A notre Maître et Juge : Docteur Kaly KEITA

- Médecin Interniste ;
- Chargé de recherche ;
- Praticien hospitalier dans le service de médecine interne du CHU point G ;
- Ancien chef de service de médecine générale de l'hôpital régional Fousseyni Daou de Kayes ;
- Membre de la Société de Médecine Interne du Mali ;
- Membre de la Société Africaine de Médecine Interne.

Cher Maître,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce modeste travail. Vos énormes qualités d'homme de science suscitent respect et admiration.

Veillez trouver ici l'expression de notre respect et profonde gratitude. Sincères remerciements

A notre Maître et Juge : Docteur Ilo DICKO

- Docteur en Médecine ;
- Titulaire d'un Master en Epidémiologie et Contrôle des Maladies ;
- Coordinateur clinique au Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC) ;
- Attaché de Recherche au Département d'Enseignement et de Recherche en Santé Publique (DERSP) de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS).

Cher Maître,

Nous vous savons gré d'accepter de juger ce travail en dépit de vos nombreuses entreprises.

Vous nous prouvez une fois de plus votre disponibilité et votre engagement sans faille pour notre encadrement.

Votre sens élevé du devoir et votre excellence dans le travail force l'admiration. Vous nous faites un grand honneur.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre profonde gratitude.

A notre Maître et Co-directeur : Dr Bourama KEITA

- Docteur en Médecine ;
- Titulaire d'un Master en Epidémiologie ;
- Chercheur au Centre International pour l'Excellence dans la Recherche (ICER-Mali) de de l'USTTB.

Cher maitre,

Tout au long de ce travail, nous avons apprécié vos qualités humaines et scientifiques.

Votre disponibilité constante et votre amour pour le travail bien fait font de vous un maitre respecté.

Permettez-nous, cher maitre, de vous adresser l'expression de notre immense gratitude et de nos sincères remerciements.

A notre Maître et Directeur de thèse : Pr Mahamadou DIAKITE

- Professeur Titulaire d'Immunologie-Génétique à la FAPH
- Vice-recteur de l'Université des Sciences, des Technique et des Technologies de Bamako (USTTB)
- Directeur Scientifique Adjoint du Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC)
- Chef d'Unité Immunogénétique et Parasitologie d'ICER-Mali
- Secrétaire Permanent du Comité Institutionnel d'Ethique de l'USTTB
- Membre du Comité national d'éthique pour la santé et les sciences de la vie

Cher Maître,

Sensible à la confiance que vous nous avez accordée en nous confiant et sous votre direction ce travail, nous espérons en avoir été digne.

En plus de vos mérites scientifiques, nous gardons de vous l'image d'un homme travailleur, infatigable, modeste, disponible et dévoué à ses étudiants.

Nous avons eu la chance d'être un de vos élèves et soyez en rassuré que nous nous servirons, toute notre vie, des méthodes de travail que vous nous avez inculqué.

Nous vous prions cher maître, d'accepter nos sincères remerciements et l'expression de notre profonde gratitude. Que Dieu vous donne longue et heureuse vie. Amen !

SIGLES ET ABREVIATIONS

°C	Degré Celsius
µL	Microlitre
µmol	Micromole
µmol/L	Micromole par litre
ASACO	Association de Santé Communautaire
ATCD	Antécédent
CD4	<i>Cluster of differentiation 4</i> (agrégat de différenciation-4)
CHU	Centre Hospitalier et Universitaire
CPS	Chimio prévention du Paludisme Saisonnier
CSCOM	Centre de Santé Communautaire
CSP	<i>Circumsporozoite Protein</i> (Protéine de surface du sporozoite)
CTA	Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine
DCI	Dénomination Commune Internationale
DEET	N,N-diethyl-meta-toluamide
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DI	Décilitre
ECA	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
ECG	Electrocardiogramme
EDSM	Enquête Démographique et de Santé au Mali
FAPH	Faculté de Pharmacie
FM	Frottis Mince
FMOS	Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
G	Gramme
g/dl	Gramme par décilitre
GE	Goute Epaisse
GE	Goutte Epaisse
GIS	Système d'Information Géographique
Hb	Hémoglobine
HRP2	Protéine-2 Riche en Histidine
HTA	Hypertension Artérielle
HVG	Hypertrophie Ventriculaire Gauche
ICEMR	International Center for Excellence in Malaria Research (Centre International d'Excellence en Recherche sur le Paludisme)
IDM	Infarctus du Myocarde
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IM	Intramusculaire
IMC	Indice de Masse Corporelle
IP	Indice Plasmodique
IS	Indice Splénique

IV	Intraveineuse
Kg	Kilogramme
L	Litre
MAPA	Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle
Mg	Milligramme
mg/dL	Milligramme par décilitre
MILDA	Moustiquaires Imprégnées d'insecticide à Longue Durée d'Action
MI	Millilitre
MmHg	Millimètre de mercure
Mmol	Millimole
mmol/l	Millimole par litre
MRTC	<i>Malaria Research and Training Center</i> (Centre de Recherche et de Formation sur le Paludisme)
NIAID	<i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i> (Institut national d'Allergie et de maladies infectieuses)
NIH	<i>National Institutes of Health</i> (Instituts Nationaux de la Santé)
NO	Monoxyde d'azote
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONG	Organisation Non-Gouvernementale
<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. knowlesi</i>	<i>Plasmodium knowlesi</i>
<i>P. malariae</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
<i>P. ovale</i>	<i>Plasmodium ovale</i>
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
PA	Pression artérielle
PAD	Pression Artérielle Diastolique
PAS	Pression Artérielle Systolique
PID	Pulvérisation Intradomiciliaire
PNLP	Programme National de Lutte contre le Paludisme
PPTE	Pays Pauvres Très Endettés
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosterone System (Système rénine-angiotensine-aldostérone)
RN	Route Nationale
SHEAF	<i>Self-Measurement of Blood Pressure at Home in the Elderly: Assessment and Follow-up</i> (Automesure de la pression artérielle à domicile chez les personnes âgées: évaluation et suivi)
SIDA	Syndrome d'Immuno-Déficiences Acquises
SLIS	Système Local d'Informations Sanitaires publiques
SP	Sulfadoxine Pyriméthamine
TDR	Tests de Diagnostic Rapide

TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i> (Facteur nécrosant tissulaire)
USTTB	Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
ZDV	Zidovudine

LISTES DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Liste des figures

Figure 1. Carte de la répartition mondiale du paludisme en 2017	13
Figure 2. Cycle de vie du <i>Plasmodium</i>	19
Figure 3. Hémorragies centrées sur le blanc	26
Figure 4. Changements de cuve dans les fonds optiques	27
Figure 5. Blanchiment rétinien	28
Figure 6. IRM cérébrale : Un garçon malawien de deux ans atteint de paludisme cérébral et de rétinopathie	28
Figure 7. Morphologie des globules rouges dans diverses formes d'infections à <i>Plasmodium</i>	38
Figure 8. Mode d'action des tests de diagnostic rapide du paludisme détectant l'antigène Source.....	39
Figure 9. Effets de la diaphonie entre les récepteurs de l'angiotensine II sur le système vasculaire cérébral.	57
Figure 10. Plan de masse des villages de Dangassa et de Koïla Bamanan.....	76
Figure 11. Analyseur et microcuvette Hemocue	125
Figure 12. Casette de TDR et mode d'emploi.....	125
Figure 13. Technique de la goutte épaisse.....	126

Liste des tableaux

Tableau I. Classification du paludisme en fonction de l'IS et l'IP (49).....	16
Tableau II. Comparaison des espèces de <i>Plasmodium</i>	20
Tableau III. Indices pour le diagnostic de l'espèce par frottis fin.....	37
Tableau IV. Répartition des patients selon le sexe et la tranche d'âge dans les deux sites d'étude	81
Tableau V. Fréquence des signes (cliniques et physiques) rapportés au cours des consultations dans les deux sites d'étude.....	82
Tableau VI. Prévalence de l'anémie et du paludisme au cours des consultations de routine dans les deux sites d'étude	83
Tableau VII. Répartition des patients selon les chiffres tensionnels en fonction du site d'étude.....	83
Tableau VIII. Prévalence de l'hypertension artérielle systoliques et diastolique selon les caractéristiques socio-démographiques.....	84
Tableau IX. Prévalence de l'hypertension artérielle systoliques et diastolique selon les signes cliniques du paludisme	85
Tableau X : Prévalence de l'hypertension artérielle systoliques et diastolique selon le paludisme	86
Tableau XI. Prévalence de l'HTA selon le sexe, la tranche d'âge dans les deux sites d'étude.....	86
Tableau XII : Prévalence de l'HTA selon les signes cliniques en fonction des sites d'étude.....	87
Tableau XIII. Prévalence de l'HTA selon les résultats biologiques en fonction des sites d'étude.	88
Tableau XIV. Relation entre HTA et les variables explicatives chez les participants à Koïla et Dangassa entre 2018 et 2021.	89

Table des matières

1. Introduction	1
2. Objectifs	3
2.1. Objectif général	3
2.2. Objectifs spécifiques	3
3. Généralités sur l'hypertension artérielle et le paludisme	4
3.1. Hypertension artérielle	4
3.1.1. Définition de l'hypertension artérielle	4
3.1.2. Epidémiologie de l'hypertension artérielle	5
3.1.3. Association paludisme et hypertension artérielle	6
3.1.4. Perspective d'évolution de l'HTA	9
3.2. Paludisme	13
3.2.1. Définition du paludisme	13
3.2.2. Epidémiologie du paludisme	13
3.2.3. Agents pathogènes	17
3.2.4. Manifestations cliniques du paludisme	20
3.2.5. Outils de laboratoire pour le diagnostic du paludisme	34
3.3. Hypothèse de l'hypertension artérielle et protection contre le paludisme	53
3.3.1. Observations épidémiologiques	58
3.3.2. Parasitémie du paludisme et effets cardiovasculaires	61
3.3.3. Rôle du RAAS	62
3.3.4. Paludisme au cours de la grossesse et hypertension chez l'adulte	63
3.3.5. Relation entre l'infection palustre et médiateurs de l'hypertension	65
4. Méthodologie	72
4.1. Cadre et lieu de l'étude	72
4.1.1. Village de Dangassa	72
4.1.2. Village de Koïla Bamanan	74
4.2. Type d'étude	76
4.3. Période d'étude	76
4.4. Population d'étude	77
4.4.1. Echantillonnage	77
4.4.2. Critères d'inclusion	77
4.4.3. Critères de non-inclusion	77
4.5. Variables mesurées	77
4.6. Techniques de laboratoire utilisées	78

4.6.1. Détermination du taux d'hémoglobine en utilisant l'appareil Hemocue® Hb301	78
4.6.2. Test de diagnostic rapide (TDR).....	78
4.6.3. Goutte Epaisse/Frottis sanguins.....	78
4.7. Collecte des données	78
4.8. Définitions opérationnelles	78
4.9. Déroulement de l'étude	79
4.11. Considérations éthiques	80
5. Résultats	81
5.1. Résultats globaux.....	81
5.2. Résultats descriptifs.....	81
5.3. Résultats analytiques	84
6. Commentaires et discussion	90
6.1. Caractéristiques socio-démographiques.....	91
6.2. Données descriptives	92
6.3. Données analytiques	94
6.4. Données de la régression.....	98
6.5. Limites de l'étude	100
7. Conclusion et recommandations	101
7.1. Conclusion	101
7.2. Recommandations	101
8. Références	102
9.1. Détermination du taux d'hémoglobine (cf. annexe1)	125
9.2. Technique d'utilisation du TDR (annexe2).....	125
9.3. Technique de la goutte épaisse/frottis mince (cf. annexe 3)	126
9.4. Autorisation du Comité d'éthique : (Annexe 4)	127
10. Fiche signalétique	128
SERMENT D'HIPPOCRATE	130

1. Introduction

L'hypertension artérielle (HTA) se définit comme une augmentation anormale de la pression sanguine au-dessus des seuils définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (systolique ≥ 140 mm Hg et/ou diastolique ≥ 90 mm Hg) (1). C'est un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale, et particulièrement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (1).

En Afrique, on assiste de plus en plus à une flambée des maladies non-transmissibles notamment l'HTA qui constitue un véritable fardeau économique à cause de sa prise en charge difficile et longue (2). L'HTA est une pathologie chronique qui représente un facteur de risque cardiovasculaire dont les retentissements sont nombreux sur des organes tels que le cœur, le cerveau, les reins et le système artériel (1). Selon l'OMS, l'HTA est responsable d'un décès sur huit dans le monde avec une variation dans sa distribution selon les régions et des catégories de revenu des pays (1). Le nombre d'hypertendus croît progressivement en Afrique et particulièrement en Afrique subsaharienne où le paludisme reste toujours endémique (3). Au Mali, la prévalence de l'HTA varie entre 25 et 30% (4).

Le paludisme reste la parasitose la plus importante en Afrique subsaharienne avec 95% des 241 millions de cas et 96% des 627 000 décès dans le monde en 2020 selon le dernier rapport de l'OMS (5). En Afrique sub-saharienne, malgré les avancées dans la lutte contre le paludisme, environ 80% des décès enregistrés chez les enfants de moins de 5 ans sont associés au paludisme faisant d'eux avec les femmes enceintes les couches les plus vulnérables (5).

Au Mali, l'annuaire statistique du système local d'information (SLIS 2021) rapporte plus de 2,8 millions de cas de paludisme dont 871 265 cas graves et 1 454 décès (6). Parmi les stratégies de lutte contre le paludisme au Mali, il y a entre autre : le traitement préventif chez la femme enceinte, la chimioprévention du paludisme saisonnier chez les enfants de moins de 5 ans, l'utilisation des moustiquaires imprégné d'insecticides, la pulvérisation intradomiciliaire (5), le traitement curatif avec l'utilisation des antipaludiques à base d'artémisinine (CTA) pour les cas simples et des médicaments injectables (Artésunate, Artéméther, Quinine) pour les cas graves (7).

Le lien entre ces deux grands fléaux de santé publique est mal étudié en Afrique. Certains traitements antipaludiques comme la quinine sont connus pour entraîner des répercussions sur les chiffres tensionnels et affecter le rythme cardiaque (8, 9). Récemment, il a été suggéré que l'exposition à long terme au *Plasmodium* pourrait être impliqué dans la survenue de l'hypertension artérielle chez l'adulte (10-12). La superposabilité de fortes prévalences du paludisme et de l'HTA dans des zones à conditions économiques et environnementales défavorable, constitue une base pour des spéculations sur des liens possibles entre le paludisme et l'hypertension artérielle (13, 14).

Le but de la présente étude était de déterminer la prévalence de l'HTA dans deux zones endémiques palustres au Mali afin de fournir des données de base sur l'hypothèse d'un lien possible entre l'infection palustre et l'HTA dans les zones d'endémie palustre au Mali.

2. Objectifs

2.1. Objectif général

Etudier la prévalence de l'hypertension artérielle et du paludisme chez les patients vus en consultation de routine dans les centres de santé communautaires des villages de Dangassa et Koïla Bamanan entre 2018 et 2021.

2.2. Objectifs spécifiques

- Déterminer la prévalence du paludisme chez les patients vus en consultation aux centres de santé de Dangassa et de Koïla Bamanan entre 2018 et 2021 ;
- Déterminer la prévalence de l'hypertension artérielle chez les patients vus en consultation aux centres de santé de Dangassa et de Koïla Bamanan entre 2018 et 2021 ;
- Identifier les facteurs associés à l'hypertension artérielle chez les patients atteints du paludisme à Dangassa et à Koïla Bamanan entre 2018 et 2021.

3. Généralités sur l'hypertension artérielle et le paludisme

3.1. Hypertension artérielle

3.1.1. Définition de l'hypertension artérielle

La pression artérielle est la force du sang poussant contre les parois des artères lorsque le cœur pompe le sang. Lorsqu'un professionnel de la santé mesure votre tension artérielle, il utilise un brassard de pression artérielle autour de votre bras qui se resserre puis se desserre progressivement. Les résultats sont donnés en deux chiffres. Le premier chiffre, appelé pression artérielle systolique, est la pression causée par votre cœur qui se contracte et pousse le sang. Le deuxième chiffre, appelé pression artérielle diastolique, est la pression lorsque votre cœur se détend et se remplit de sang.

Une lecture de la pression artérielle est donnée comme le nombre de pression artérielle systolique sur le nombre de pression artérielle diastolique. Les niveaux de pression artérielle sont classés en fonction de ces deux chiffres.

- **L'hypotension artérielle**, ou hypotension, est une pression artérielle systolique inférieure à 90 ou une pression artérielle diastolique inférieure à 60. Si vous avez une pression artérielle basse, vous pouvez vous sentir étourdi, faible, étourdi ou même faible. Il peut être causé par le manque de liquides, la perte de sang, certaines conditions médicales, ou des médicaments, y compris ceux prescrits pour l'hypertension artérielle.
- **La pression artérielle normale** pour la plupart des adultes est définie comme une pression systolique inférieure à 120 et une pression diastolique inférieure à 80.
- **Une pression artérielle élevée** est définie comme une pression systolique comprise entre 120 et 129 avec une pression diastolique inférieure à 80.
- **L'hypertension artérielle**, selon les dernières recommandations des différentes sociétés savantes ([15](#)) est définie comme une pression systolique de 130 ou plus, ou une pression diastolique de 80 ou plus.

Pour les personnes âgées, souvent le premier nombre (systolique) est 130 ou plus, mais le deuxième nombre (diastolique) est inférieur à 80. Ce problème est appelé **hypertension systolique isolée** et est dû au raidissement des artères principales lié à l'âge. C'est la forme la plus courante d'hypertension artérielle chez les personnes âgées et peut entraîner de graves problèmes de santé en plus de l'essoufflement pendant une activité physique légère, des étourdissements en se tenant debout trop vite et des chutes (1).

3.1.2. Epidémiologie de l'hypertension artérielle

À l'échelle mondiale, 3,5 milliards d'adultes ont maintenant des taux de pression artérielle (PA) systolique non optimaux (c'est-à-dire >110-115 mm Hg) et 874 millions d'adultes ont une PA systolique ≥ 140 mm Hg (16). Ainsi, environ un adulte sur quatre souffre d'hypertension (17). Entre 1990 et 2015, il y a eu une augmentation de 43 % du nombre total mondial d'années de vie en bonne santé perdues en raison d'une PA non optimale, en raison de l'augmentation de la population, du vieillissement de la population et d'une augmentation de 10 % de la prévalence normalisée selon l'âge de l'hypertension (16). L'étude sur la charge mondiale de morbidité a montré que la PA non optimale continue d'être le principal facteur de risque contribuant à la charge mondiale de morbidité et à la mortalité toutes causes confondues dans le monde, entraînant 9,4 millions de décès et 212 millions d'années de vie en bonne santé perdues (8,5% du total mondial) chaque année (18).

On estime que 46% des adultes atteints d'hypertension l'ignorent. Moins de la moitié des adultes (42%) souffrant d'hypertension sont diagnostiqués et bénéficient d'un traitement et la maladie est maîtrisée chez environ un adulte sur 5 (21 %). Elle est l'une des premières causes de décès prématuré dans le monde. L'un des objectifs majeurs de santé est de réduire la prévalence de l'hypertension de 33 % entre 2010 et 2030 (1).

De nos jours, cette pathologie est devenue un problème de santé publique au Mali. Ainsi, elle occupe la première place parmi les affections cardiovasculaires avec une prévalence située entre 30% et 35%. Au Mali, chez la plupart des patients, la découverte de la maladie est très souvent fortuite. C'est-à-dire qu'on la trouve un peu par hasard... Elle n'est diagnostiquée qu'à l'occasion des complications dramatiques telles que les accidents vasculaires, cérébraux, l'insuffisance cardiaque ou rénale...

Bref, elle vient sans crier gare et fait des victimes ! Selon les dernières données de l'OMS publiées en 2020, les décès dus à l'hypertension au Mali ont atteint 1 291, soit 0,94% du total des décès. Le taux de mortalité ajusté selon l'âge est de 21,16 pour 100 000 d'habitants classant le Mali au 76^e rang dans le monde ([19](#)).

3.1.3. Association paludisme et hypertension artérielle

La cause réelle de la tendance à la hausse de la prévalence de l'hypertension reste encore inconnue dans les milieux tropicaux ainsi que dans les pays tropicaux. Certaines preuves éparses indiquent qu'il pourrait être le résultat de l'adaptation évolutive de l'hôte pour se protéger contre le paludisme grave/cérébral. Des études épidémiologiques ont rapporté que la prévalence de l'hypertension augmente rapidement dans la population américaine, quel que soit son statut socio-économique. La prévalence rapportée de l'hypertension était plus élevée chez les Noirs que chez les Blancs, chez les Sud-Asiatiques et les Africains par rapport à celle des Caucasiens ([20](#)), et chez les Noirs non-hispaniques par rapport à celle des Noirs hispaniques ([21](#)).

Cela implique que la population noire qui a principalement migré et s'est installée maintenant aux États-Unis et ceux appartenant à des descendants sud-asiatiques, africains et latino-américains ont eu un risque plus élevé de développer une hypertension et cela pourrait être lié à leur exposition chronique au paludisme, qui a sévi dans la population vivant dans ces régions. Des études menées dans des régions exemptes de paludisme depuis des décennies, par exemple au Royaume-Uni, révèlent également que l'hypertension est plus répandue chez les migrants issus de milieux génétiques africains et sud-asiatiques où le paludisme est endémique ([20](#)). Ce que cela implique encore une fois, c'est que ces migrants pourraient être génétiquement plus « à risque » de développer une hypertension et que le paludisme pourrait être l'un des facteurs à l'origine de ce risque.

En outre, il a été observé de manière intrigante que l'hypertension est plus répandue dans les pays à revenu faible et intermédiaire que dans les pays à revenu élevé, quelle que soit leur configuration socioéconomique, soulignant encore une fois que des facteurs autres que les facteurs socioéconomiques, peut-être le profil de maladie des pays à revenu faible et intermédiaire, pourraient exposer leur population à un risque d'hypertension. Ceci est également soutenu par le fait que la population de la région africaine est la plus élevée en termes de charge de l'hypertension par rapport aux

autres régions du monde (22). En prenant toutes ces preuves ensemble, on pourrait concevoir que le paludisme, une maladie fréquente dans la population, pourrait être un facteur contributif de l'augmentation du risque d'hypertension, bien qu'il n'existe actuellement aucune preuve affirmative à l'appui de cette hypothèse.

L'explication rationnelle du paludisme, en tant que facteur aggravant le risque d'hypertension, est enracinée dans l'observation que le paludisme est censé conférer la plus forte pression de sélection évolutive sur le génome humain parmi la population vivant dans les régions tropicales, ce qui entraîne la fixation de divers polymorphismes adaptatifs évolutifs génétiques dans la population (23). Des études d'association à l'échelle du génome dans des zones d'endémie palustre ont identifié plusieurs variantes génomiques protectrices contre le paludisme dans le génome humain. Bien que ces polymorphismes tendent à fournir une protection contre la gravité du paludisme, ils exercent également leurs effets néfastes intrinsèques sur la santé humaine sous la forme de drépanocytose, d'alpha-thalassémie, de déficit en G6PD, d'hémoglobine E et d'hémoglobine C. La sélection positive naturelle de ces polymorphismes protecteurs contre le paludisme tend à augmenter la prévalence de ces variantes génétiques qui offrent des avantages de survie à leurs porteurs (24). En outre, les variantes antipaludiques identifiées peuvent ne représenter que la pointe d'un iceberg et d'autres variantes restent à découvrir.

Pour pouvoir attribuer le paludisme comme un facteur de risque génétique indirect de l'hypertension, il est essentiel de démontrer comment certaines de ces variantes génétiques protectrices sélectionnées positivement contre le paludisme pourraient augmenter le risque d'hypertension artérielle. Cela expliquera ensuite comment l'exposition chronique au paludisme grave a entraîné une prévalence plus élevée de variantes génétiques protectrices du paludisme dans certaines populations et comment ces variantes génétiques sont associées à un risque accru d'hypertension, expliquant ainsi un fardeau relativement plus élevé de l'hypertension dans les zones qui sont ou ont été endémiques pendant une longue période. Cette justification expliquera également comment les migrants de ces régions, potentiellement porteurs de telles variantes génétiques protectrices contre le paludisme bien qu'aggravant l'hypertension, avaient une prévalence / risque d'hypertension plus élevé par rapport aux natifs de la région où cette population a migré.

La justification proposée peut être confondue par un grand nombre d'autres facteurs génétiques, constitutionnels et environnementaux qui sont encore à l'étude ou qui ne sont pas encore connus pour être responsables de la susceptibilité à l'hypertension. Par exemple, il a été démontré que la susceptibilité à l'hypertension varie au sein de différents groupes ethniques vivant dans diverses conditions environnementales, ce qui suggère que le climat pourrait également être considéré comme une pression de sélection importante (25). Il a déjà été démontré que l'adaptation au climat et la sélection naturelle jouent un rôle majeur dans la sélection des variantes génétiques de l'hypertension (26). À l'appui de cela, il a été démontré que la population vivant dans les régions tropicales présente une prévalence plus élevée d'allèles sensibles à l'hypertension par rapport à celle vivant dans les régions au climat froid et sec (26).

Sur la base des données épidémiologiques et expérimentales disponibles, deux hypothèses, directe (27) et indirecte (28), ont été postulées pour comprendre les mécanismes pathogènes sous-jacents qui peuvent lier l'exposition au paludisme à l'hypertension. La tendance à la hausse de la prévalence de l'hypertension dans les pays à revenu faible et intermédiaire est étayée par l'hypothèse directe qui propose que le paludisme contribue « directement » à l'augmentation de la pression artérielle par l'inflammation chronique, la rigidité artérielle induite par l'angiotensine-2 induite par l'inflammation, le paludisme pendant la grossesse (conduisant à des troubles hypertensifs de la grossesse comme l'hypertension gestationnelle et la prééclampsie et l'insuffisance pondérale à la naissance) et la malnutrition infantile dans la population exposée de manière chronique au paludisme (27). Une récente étude transversale basée sur la population en Côte d'Ivoire a comparé le risque d'hypertension entre la parasitémie asymptomatique et symptomatique de *Plasmodium* et a révélé une association positive entre les individus symptomatiques (paludisme) et le risque d'hypertension (29).

Ce scénario de comorbidité montre que les cas de paludisme symptomatique aigu présentent un risque plus élevé d'hypertension et soutient donc l'hypothèse « directe ». L'Afrique dispose d'un bassin de maladies infectieuses, en particulier et principalement du paludisme, et la tendance à la hausse de la prévalence de l'hypertension dans la population africaine peut être attribuée à l'inflammation chronique causée par le paludisme (21, 30). Bien qu'elle fournisse une explication directe à la charge croissante de l'hypertension dans les zones endémiques du

paludisme, cette hypothèse ne tient pas compte de la tendance à la hausse de l'hypertension avec une diminution de la charge du paludisme, une augmentation soutenue de la pression artérielle dans les zones où il n'y a actuellement pas de paludisme et des raisons d'hypertension chez les migrants, car leur hypertension artérielle est maintenue même après avoir quitté une zone d'endémie palustre pendant une génération.

Par conséquent, l'hypothèse « indirecte » a été avancée qui proposait que la pression artérielle élevée dans la population exposée au paludisme soit le résultat de certains polymorphismes génétiques dans le système rénine-angiotensine humain ou RAS (ACE I / D et ACE2 rs2106809) qui offraient une protection contre le paludisme grave et ont donc été naturellement sélectionnés positivement dans les zones où le paludisme est/était répandu. De tels polymorphismes RAS sélectionnés positivement ont contribué à des taux élevés d'angiotensine II, ce qui est censé conférer un avantage de survie évolutive sous la forme d'une protection contre le paludisme grave dans l'enfance de diverses manières, mais est également un prédicteur direct de l'hypertension artérielle (28). Bien que cette hypothèse indirecte explique une grande partie des associations entre l'exposition au paludisme et l'augmentation du risque d'hypertension, il existe des lacunes critiques en matière de connaissances et de compréhension qui doivent encore être comblées (31).

3.1.4. Perspective d'évolution de l'HTA

Bien qu'il existe une variabilité régionale dans les perspectives de l'hypertension au cours des 5 à 10 prochaines années, il est clair dans l'ensemble que la prévalence de l'hypertension et, par conséquent, le fardeau mondial associé attribuable à l'hypertension, augmenteront (32). La croissance et le vieillissement de la population mondiale contribueront largement à cette augmentation – 1,5 milliard de personnes devraient être touchées d'ici 2025 (33) qui sera concentrée dans les pays à revenu faible et intermédiaire augmenteront (32). Toutefois, ces tendances défavorables de la charge de morbidité seront compensées de manière variable par des améliorations en matière de prévention, de sensibilisation et de traitement. L'ampleur des améliorations dans chacun de ces 3 domaines variera d'inexistantes (la prévention de l'hypertension pourrait même s'aggraver dans certaines parties du monde, à

mesure que l'exposition à des facteurs favorisant une PA élevée augmente) a considérablement importante et importante ailleurs dans le monde.

Dans l'ensemble, la prévention contribuera probablement le moins à l'amélioration de la charge de morbidité associée à la PA. En effet, 80% de la population mondiale est en train de se développer, ce qui jusqu'à présent a inévitablement été associé à une exposition accrue aux principaux déterminants environnementaux de la PA élevée tels que la consommation excessive de calories, d'alcool et de sel. Les industries alimentaires et des boissons, les gouvernements et les systèmes éducatifs seraient tenus de coopérer afin d'inverser cette tendance.

La mise en œuvre des stratégies préventives s'est largement limitée aux pays à revenu élevé. Malgré des preuves raisonnablement convaincantes du contraire (34), les recommandations selon lesquelles la population générale devrait restreindre la consommation de sel ont été remises en question sur la base de données d'observation largement sous-optimales (35). Une telle confusion aggrave un défi de santé publique déjà très difficile. Les données montrent que seulement environ la moitié des personnes souffrant d'hypertension sont au courant de leur état, et la Commission Lancet sur l'hypertension a identifié que l'amélioration de la sensibilisation à l'hypertension est une action essentielle nécessaire pour réduire le fardeau actuel de la maladie (36, 37). La campagne mondiale de sensibilisation à la PA promue par la Société internationale d'hypertension, par laquelle la Journée mondiale de l'hypertension a été prolongée pour devenir le Mois de la mesure de mai (MMM) en 2017, pourrait contribuer de manière substantielle à améliorer les taux de dépistage systématique de la PA dans le monde (38). Plus de 1,20 million d'adultes (≥ 18 ans) de > 100 pays ont été examinés dans le cadre de MMM et les données qui en découlent, alliées aux analyses sanitaires et économiques, seront utilisées pour persuader les décideurs politiques de chaque pays que l'amélioration des installations locales de dépistage et de traitement de la PA est un investissement financier judicieux.

L'amélioration de l'efficacité du traitement médicamenteux est également très prometteuse pour réduire le fardeau des maladies associées à l'hypertension. Plutôt que de se concentrer sur les causes secondaires rares de l'hypertension ou sur la

prise en charge optimale de l'hypertension résistante au traitement (39). L'effet le plus important pourrait être obtenu par la livraison et la distribution de combinaisons abordables et efficaces de 2 ou 3 médicaments dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire où le fardeau de l'hypertension est considérable et où de telles thérapies sont actuellement largement indisponibles ou inabordables (40). Malheureusement, les combinaisons optimales de 2 agents antihypertenseurs n'ont pas été identifiées pour la majorité de la population hypertendue mondiale : aucune donnée de ce type n'est disponible pour les patients noirs, sud-asiatiques ou d'Asie de l'Est (41). Cependant, le premier d'une série d'essais dans ces groupes ethniques est en cours en Afrique subsaharienne.

Pendant ce temps, les formulations à comprimé unique des combinaisons de médicaments les plus couramment recommandées dans les lignes directrices actuelles (bloqueur des canaux calciques plus diurétique, bloqueur des canaux calciques plus un anti-SRAA ou diurétique plus un anti-SRAA) sont facilement disponibles et ont de faibles coûts de production. En outre, une combinaison de 3 médicaments d'un inhibiteur des canaux calciques, d'un diurétique et d'un anti-SRAA (42) devrait également être produite pour l'hypertension plus sévère, avec une faible dose de spironolactone disponible comme agent de quatrième intention (43). Par conséquent, 1 ou 2 comprimés seront en mesure de contrôler les PA de tous les patients souffrant d'hypertension, sauf une faible proportion.

Ces formulations devraient être disponibles et abordables dans tous les pays du monde (36). D'autres obstacles locaux à la distribution et à l'administration de ces agents aux patients souffrant d'hypertension dans chaque pays devront également être surmontés – parmi lesquels l'absence de programmes de dépistage efficaces est cruciale (36).

Les médicaments antihypertenseurs sont prescrits par différents professionnels de la santé dans différents pays. Cependant, même dans les pays à revenu élevé, une grande partie de la prise en charge « systématique » de l'hypertension sans complication pourrait, et devrait probablement être effectuée par des infirmières praticiennes ou d'autres agents de santé non-médecins. Dans les régions les plus reculées du monde, l'utilisation des techniques de soins de santé en ligne (44)

devrait être de plus en plus utilisée pour faciliter le transfert ou le partage des tâches par les agents de santé non médecins lorsque les médecins ne sont pas disponibles (45).

En résumé, bien qu'il existe de nombreuses questions de recherche scientifique intéressantes sans réponse dans le domaine de l'hypertension, le besoin le plus pressant de réduire le fardeau de la maladie est peut-être d'évaluer la ou les meilleures façons, au niveau local, de dépister systématiquement la PA élevée, puis d'offrir la combinaison d'agents antihypertenseurs la meilleure, la plus abordable et fondée sur des données probantes. Dans le même temps, les efforts visant à orienter la politique de santé publique vers l'encouragement d'une alimentation et de modes de vie plus sains du point de vue de la PA et des MCV devraient être encouragés et la recherche scientifique fondamentale qui pourrait permettre d'appliquer la médecine de précision aux patients souffrant d'hypertension doit également se poursuivre.

3.2. Paludisme

3.2.1. Définition du paludisme

Le paludisme ou malaria (mauvais air) est une parasitose due à des hématozoaires du genre *Plasmodium*. C'est une maladie fébrile hémolysante transmise par la pique des moustiques femelles infectés du genre *Anopheles* lors de son repas de sang. Le parasite infecte les cellules hépatiques de la victime puis circule dans le sang, en colonisant les érythrocytes et en les détruisant faisant de lui la parasitose la plus redoutable et répandue. Sur plus de cent quarante (140) espèces du genre *Plasmodium* répertoriées, seules cinq sont spécifiquement humaines : *Plasmodium falciparum* responsable d'une grande majorité des décès, et quatre autres qui provoquent des formes de paludisme (bénignes) qui ne sont pas mortelles incluant *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*.

3.2.2. Epidémiologie du paludisme

3.2.2.1. Répartition géographique

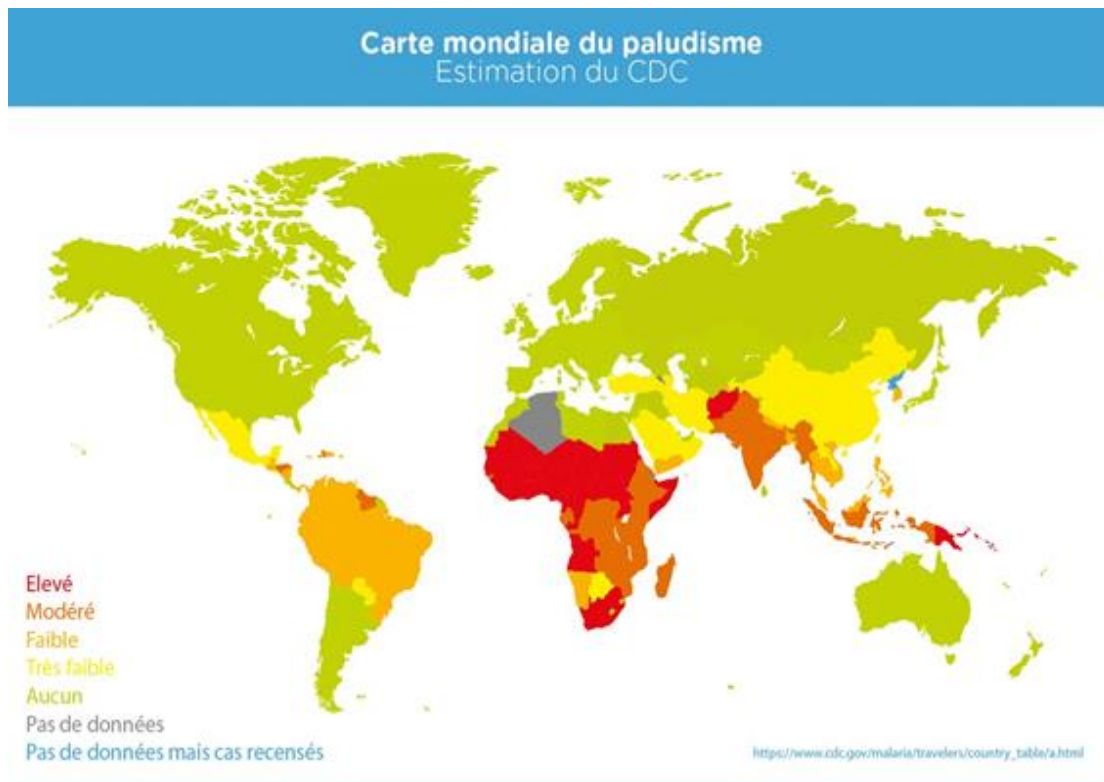


Figure 1. Carte de la répartition mondiale du paludisme en 2017 (46)

Le paludisme s'installe au sommet des causes de décès les plus élevés et demeure la parasitose la plus répandue et la plus redoutable au monde, et cela malgré les avancés dans la lutte contre cette maladie qui ont permis à l'OMS de se féliciter en publiant une *Edition spéciale du rapport sur le paludisme dans le monde* qui met en lumière une période de succès sans précédente.

Entre le début des années 1990 et l'année 2019, la lutte antipaludique a contribué à prévenir 1,5 milliard de cas et 7,8 millions de décès ainsi qu'une variation du taux d'incidence des cas et de la mortalité, qui sont passés respectivement de 80 en 2000 à 57 en 2019 (cas pour 1000 habitants exposés au risque de paludisme) et de 25 en 2000 à 10 en 2019 (décès pour 100 000 habitants exposés au risque de paludisme). Durant cette période, le nombre total de cas de paludisme et de décès palustres dans le monde ont respectivement diminués passant de 238 millions de cas et 736 000 décès en 2000 à 229 millions de cas et 409 000 décès. Au cours de cette même période, le nombre de pays comptant moins de 100 cas de paludisme sont passés de 06 à 27. Zéro cas a été rapporté au cours des trois dernières années dans 21 pays dont 10 pays ont été certifiés, exempte de paludisme, par l'OMS.

L'Europe déclarée dans son ensemble exempte de paludisme depuis 2015 connaît des cas dits d'importation. En France, on compte environ 5500 cas d'importation chaque année. Le paludisme touche une centaine de pays dans le monde, particulièrement les zones tropicales défavorisées d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine. La région africaine est de loin la plus touchée avec 94% des cas de paludisme recensés.

En 2019, environ la moitié des cas de paludisme dans le monde ont été enregistrés dans six pays africains : Nigéria (23%), République démocratique du Congo (11%), Tanzanie (5%), Burkina Faso (4%), Mozambique et Niger (4% chacun).

Face à cette persistance et la menace constante de la résistance aux médicaments antipaludiques, les acteurs de cette lutte continuent de déployer des efforts pour mener à terme la stratégie technique mondiale 2016-2030 adoptée en mai 2015 qui vise à réduire d'au moins 90% l'incidence et le taux de mortalité dus au paludisme, d'éliminer le paludisme dans au moins 35 pays et de prévenir une résurgence dans tous les pays qui en sont exempts.

Au Mali, le nombre de patients palustres ne faiblit pas. En 2020, le SLIS a enregistré 2 884 827 cas de paludisme, dont 871 265 cas grave et 1 454 décès. Les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes sont les couches les plus touchées. Sur ces chiffres, 98% de cas simple ont été traités avec des combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) par voie orale et 99,10% des cas graves ont été traités avec des antipaludiques injectables, indiquait le directeur du PNLP (6). Selon l'EDS-M VI, en 2018, le taux de prévalence du paludisme reste élevé dans le reste du pays. La région de Sikasso enregistrant le plus fort taux avec 30% des cas, suivi par la région de Ségou (26%), de Mopti (25%), de Koulikoro (22%). De Gao (15%), de Tombouctou (3%) et de Kidal avec 2%. Bamako se trouve avec le bas taux de prévalence (6).

3.2.2.2. Classification de l'endémicité du paludisme

3.2.2.2.1. Classification en fonction de l'indice splénique (IS) et de l'indice plasmodique (IP)

Les indices qui permettent de classer les zones de transmission du paludisme sont en fonction des facteurs qui conditionnent l'épidémiologie du paludisme. L'indice de stabilité permet de classer le paludisme en deux zones :

- ✓ Les zones de paludisme stable ou endémique : la transmission du paludisme est longue et intense entraînant une prémunition permettant aux individus de limiter les manifestations cliniques graves chez les jeunes enfants.
- ✓ Les zones de paludisme instable ou épidémique : la transmission du paludisme est très courte et il sévit sous forme épidémique. Ce caractère épisodique de la transmission ne permet pas le développement de la prémunition. Tous les groupes d'âge sont à risque de développer les formes sévères de la maladie (47).

Tableau I. Classification du paludisme en fonction de l'IS et l'IP (48)

Niveau d'endémicité	IP (Yaoundé, 1962)	IS (Kampala, 1950)	Caractéristiques de la transmission
Hypo endémiques	<10% Enfants de 6 mois- 11ans	<10% chez les Enfants de 2-9 ans	Sporadique
Méso endémique	11-50% Enfants de 2-9 ans	11-50% chez les Enfants de 2-9 ans	Périodique en fonction de la pluviométrie
Hyperendémique	50-75% Enfants de 2-9 ans	50-75% chez les Enfants de 2-9 ans	Intense
Holo endémique	>75% Enfants de 2-9 ans	>75% chez les Enfants de 2-9 ans	Peut survenir toute l'année

IP : *Indice Plasmodique* ; **IS** : *Indice Splénique*.

Au Mali, il y a une extrême variabilité de la situation épidémiologique en fonction des faciès géo-climatiques. Il existe cinq modalités épidémiologiques de transmission du paludisme (49).

- Une zone soudano-guinéenne à transmission saisonnière longue ≥ 6 mois. Dans cette zone, l'indice plasmodique (IP) chez les enfants est $\geq 80\%$. L'état de prémunition est acquis vers l'âge de 5-6 ans au prix d'une forte mortalité infantile.
- Une zone sahélienne à transmission saisonnière courte ≤ 3 mois. Dans cette zone, l'IP se situe entre 50-70%. L'état de prémunition est rarement atteint avant l'âge de 9-10 ans ;
- Une zone de transmission sporadique voire épidémique correspondant aux régions du Nord et à certaines localités des régions de Koulikoro et de Kayes. L'IP est en dessous de 5%. Tous les groupes d'âge sont à risque de paludisme grave ;
- Des zones de transmission bi ou plurimodales comprenant le delta intérieur du fleuve Niger et les zones de barrage et de riziculture (Manatali, Markala, Selingué). L'IP se situe entre 40-50%. L'anémie reste un phénotype clinique important de la maladie ;

- Des zones peu propices à l'impaludation particulièrement dans les milieux urbains comme Bamako et Mopti où le paludisme est hypoendémique. L'IP est $\leq 10\%$ et les adultes peuvent faire des formes graves et compliquées de la maladie.

3.2.2.3. Groupes à risque de paludisme sévère

Dans les régions où le paludisme est fortement endémique, les groupes les plus à risque sont les jeunes enfants (6 à 59 mois), qui peuvent développer une maladie grave, et les femmes enceintes, qui sont à risque d'anémie et d'accouchement de nouveau-nés de faible poids à la naissance.

Dans les régions où le paludisme est transmis tout au long de l'année, les enfants plus âgés et les adultes développent une immunité partielle (prémunition) après des infections répétées et courent un risque relativement faible de maladie grave. À mesure que l'incidence de la maladie diminue, les groupes plus âgés deviennent plus sensibles en raison de la diminution de l'immunité. En outre, à mesure que les zones situées dans les régions endémiques (comme les centres urbains) réduisent ou éliminent la transmission, les résidents de ces régions courent un risque accru lorsqu'ils se rendent dans des zones endémiques de leur propre pays.

Les voyageurs qui se rendent dans des régions palustres n'ont généralement jamais été exposés à des parasites du paludisme ou ont perdu leur immunité s'ils ont quitté la zone endémique ; ils courent un risque très élevé de maladie grave s'ils sont infectés par *Plasmodium falciparum*. Pour cette raison, il est important de considérer le paludisme chez tous les patients fébriles ayant des antécédents de voyage dans des zones endémiques palustres.

3.2.3. Agents pathogènes

3.2.3.1. Taxonomie du Plasmodium

Les *Plasmodium* appartiennent au Phylum des *Apicomplexa*, à la Classe des *Aconoidasida*, à l'Ordre des *Haemosporida*, à la Famille des *Plasmodiidae* et au Genre *Plasmodium* (50). Les 6 genres *Plasmodium* comprend 172 espèces qui infectent les oiseaux, les reptiles et les mammifères. Les autres genres du même groupe comprennent *Hepatocystis*, *Haemoproteus* et *Leucocytozoon*, dont aucun

n'est infectieux pour l'homme. Le genre *Plasmodium* est subdivisé en 10 sous-genres. Les parasites des humains et des primates font tous partie soit du sous-genre *Plasmodium* (*Plasmodium*) soit du sous-genre *P. (Laverania)*, alors que toutes les autres espèces infectant les mammifères font partie du sous-genre hétérogène *P. (Vinckeia)*. Les différents sous-genres se distinguent les uns des autres par des caractères morphologiques et des particularités du cycle biologique (51).

3.2.3.2. Espèces plasmodiales

Le paludisme est transmis par un protozoaire du genre *Plasmodium*. Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* touchant diverses espèces animales, mais seulement six de ces espèces sont retrouvées en pathologie humaine (52) tels que *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*. L'épidémiologie des espèces non-Pf/Pv est largement sous-étudiée (53, 54), avec peu de rapports soulignant la présence de *P. ovale spp* (Po) et *P. malariae* (Pm) dans une zone tanzanienne où un déclin concomitant de la transmission de Pf a été observé, suggérant ainsi un passage possible du paludisme Pf au paludisme non-Pf dans cette région.

En outre, d'autres espèces non-Pf/Pv telles que *P. cynomolgi* (Pcy) pourraient constituer un problème de santé publique futur comme c'est le cas avec les parasites *P. knowlesi* (Pk). En effet, le Pk est actuellement bien établi chez l'homme, en particulier dans les pays d'Asie du Sud-Est comme la Malaisie où il peut provoquer de graves attaques cliniques et des décès (55). Ainsi, ces espèces palustres émergentes telles que le Pcy pourraient compromettre les objectifs d'élimination du paludisme si elles ne sont pas traitées en temps opportun. Des données sur l'épidémiologie et l'issues cliniques du Pcy chez l'homme sont actuellement disponibles à partir de différentes études et rapports de cas, mais très peu de revues sont actuellement disponibles (56, 57).

3.2.3.3. Cycle de vie des parasites du paludisme

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

- ✓ La phase hépatique ou pré-érythrocytaire (= exo-érythrocytaire) : elle correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique.

- ✓ La phase sanguine ou érythrocytaire : elle correspond à la phase clinique de la maladie.

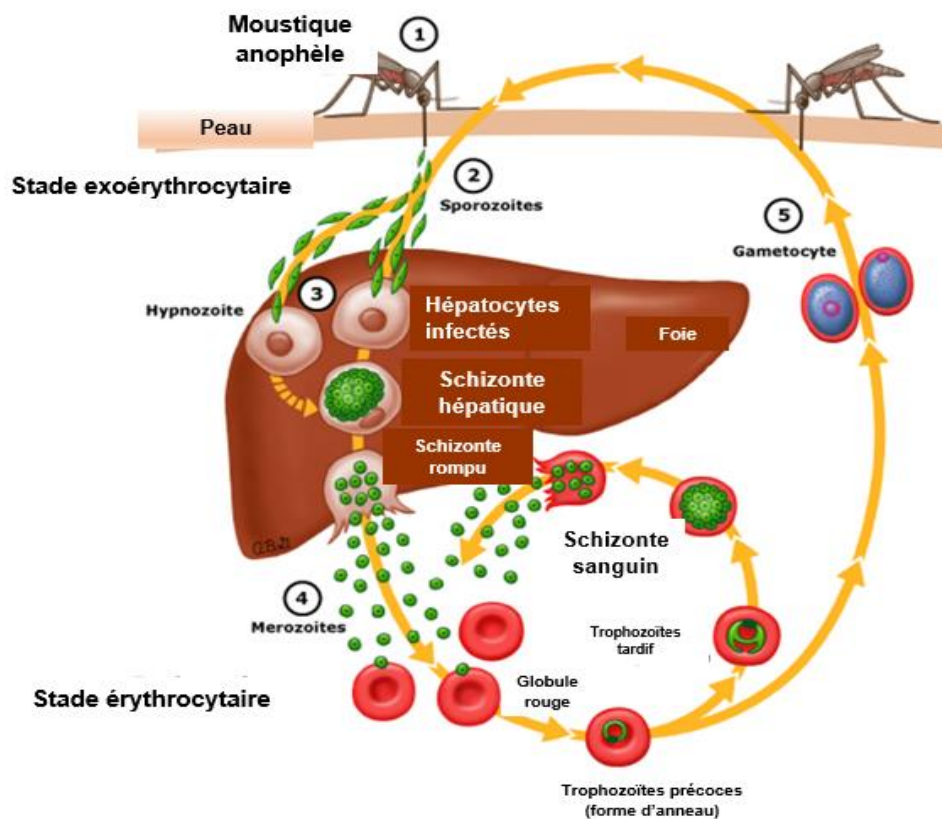


Figure 2. Cycle de vie du *Plasmodium* (58)

(1) Le moustique anophèle infecté par *Plasmodium* pique un humain et transmet des sporozoïtes dans la circulation sanguine. (2) Les sporozoïtes migrent à travers le sang vers le foie où ils envahissent les hépatocytes et se divisent pour former des schizontes multinucléés (stade préérythrocytaire). (3) Les hypnozoïtes sont un stade quiescent dans le foie qui n'existe que dans le cadre de l'infection à *P. vivax* et à *P. ovale*. Ce stade hépatique ne provoque pas de symptômes cliniques, mais avec la réactivation et la libération dans la circulation, une maladie tardive ou une rechute peut survenir jusqu'à plusieurs mois après l'infection initiale. (4) Les schizontes se rompent et libèrent des mérozoïtes dans la circulation où ils envahissent les globules rouges.

Dans les globules rouges, les mérozoïtes passent des formes cycliques aux trophozoïtes en passant par les schizontes multinucléés (stade érythrocytaire). (5) Certains mérozoïtes se différencient en gamétocytes mâles ou femelles. Ces cellules

sont ingérées par le moustique *anophèle* et mûrissent dans l'intestin moyen, où les sporozoïtes se développent et migrent vers les glandes salivaires du moustique. Le moustique complète le cycle de transmission en piquant un autre hôte.

3.2.4. Manifestations cliniques du paludisme

3.2.4.1. Paludisme non-complicqué

● Paludisme à *P. falciparum* non-complicqué – Le paludisme à *P. falciparum* non-complicqué consiste en une infection symptomatique due à *P. falciparum* (établie par un test parasitologique positif), en l'absence de symptômes et de signes compatibles avec un paludisme grave (tableau 2).

Tableau II. Comparaison des espèces de *Plasmodium*

	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Plasmodium ovale</i>	<i>Plasmodium malariae</i>	<i>Plasmodium knowlesi</i>
Géographie	Zones tropicales et tempérées	Zones tropicales, tempérées, rare en Afrique de l'Ouest	Zone tropicale, endémique en Afrique de l'Ouest, présent aux Philippines, en Indonésie et en Papouasie-Nouvelle-Guinée	Poches tropicales isolées	Asie du Sud-Est
Préférence des globules rouges	Globules rouges de tous les âges	Jeunes globules rouges (réticulocytes)	Jeunes globules rouges (réticulocytes)	Globules rouges âgés	Globules rouges de tous les âges
Diamètre des globules rouges infectés	Normal	Plus grand que la normale	Plus grand que la normale	Normal ou plus petit que la normale	Normal
Trophozoïtes amiboïdes	Non	Oui	Oui	Non	Non
Formes de bande	Non	Non	Non	Oui	Oui
Schizontes*	16 à 20 mérozoïtes ; très rares dans la circulation	20 à 24 mérozoïtes	4 à 16 mérozoïtes (8 typiques)	6 à 12 mérozoïtes (8 ou 10 typiques)	8 à 16 mérozoïtes (10 typiques)

	périphérique				
Parasitémie	Peut être très élevée	Habituellement < 2%	Habituellement < 2%	Habituellement très faible	Peut-être élevée
Gravité de la maladie	Dommmages aux organes terminaux et la mort peuvent survenir	Lésions et dommmages aux organes terminaux sont moins fréquents que pour <i>P. falciparum</i> , mais peuvent survenir	Maladie grave peu fréquente	Maladie grave rare	Une maladie grave peut survenir
Résistance à la chloroquine	Oui	Oui	No	Rare	Non
Rechutes du foie	Non	Oui	Yes	Non	Non
Période d'incubation	12 jours (8 à 25)	14 jours (10 à 30 ; parfois des mois)	15 jours (10 à 20)	18 jours (15 à 35 ; parfois des mois à des années)	11 jours (9 à 12)
Période de latence [¶]	11 jours	12 jours ^Δ	12 jours	32 jours	Incertain chez les humains naturellement infectés
Cycle dans les globules rouges	48 heures	48 heures	48 heures	72 heures	24 heures

L'identification d'un schizonte avec >12 mérozoïtes dans la circulation périphérique est un indice diagnostique important pour *P. vivax*. En général, les schizontes de *P. falciparum* sont très rarement observés dans les frottis sanguins ; ils ne surviennent que dans le cadre d'une maladie grave avec hyperparasitémie.

La période préclinique est le temps écoulé entre la piqûre de moustique et la première apparition de parasites dans le sang périphérique (détectée par microscopie).

La période de latence de *P. vivax* est généralement plus longue que celle de *P. falciparum* (59-65).

3.2.4.2. Signes et symptômes

Le paludisme doit être suspecté chez les patients atteints d'une maladie fébrile ayant été exposés à une région où le paludisme est endémique ([66-68](#)). Les symptômes initiaux ne sont pas spécifiques et peuvent également inclure la tachycardie, la tachypnée, les frissons, le malaise, la fatigue, la diaphorèse, les maux de tête, la toux, l'anorexie, les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, la diarrhée, les arthralgies et les myalgies ([66](#), [68](#)). Les personnes atteintes d'une maladie non compliquée sont généralement capables d'avalier des médicaments antipaludiques.

3.2.4.3. Fièvre

Au début de l'infection palustre, des paroxysmes fébriles se produisent à intervalles irréguliers chaque jour. Chez les enfants et les adultes non immunisés, la température peut dépasser 40 ° C et peut survenir en conjonction avec la tachycardie et / ou le délire. Des convulsions fébriles peuvent survenir chez les enfants dans le contexte du paludisme dû à n'importe quelle espèce. Cependant, les crises généralisées sont associées à une infection à *P. falciparum* et peuvent annoncer le développement du paludisme cérébral.

Plus tard au cours de l'infection, la rupture des globules rouges infectés peut devenir synchrone après rupture concomitante du schizonte et libération de mérozoïtes par les érythrocytes (figure 1). Des paroxysmes fébriles peuvent survenir tous les deux jours pour *P. vivax*, *P. ovale* et *P. falciparum* et tous les trois jours pour *P. malariae*. Les paroxysmes survenant à intervalles réguliers sont plus fréquents dans le cadre d'une infection due à *P. vivax* ou *P. ovale* qu'à *P. falciparum*. Avec l'amélioration du diagnostic et du traitement précoces, cette description traditionnelle de la fièvre cyclique est rarement observée.

La maladie fébrile peut refléter une infection concomitante. Plus la parasitémie est faible, plus le risque d'infection bactérienne ou virale des voies respiratoires inférieures, intestinale ou sanguine est élevé ([69](#), [70](#)).

3.2.4.4. Signes physiques

Les signes physiques peuvent inclure des manifestations d'anémie (léthargie, pâleur) et une rate palpable dans certains cas ; l'hypertrophie splénique soutient le

diagnostic si elle est présente, mais peut également refléter d'autres conditions. Dans les zones endémiques, l'anémie est fréquente chez les jeunes enfants et est souvent due à de multiples causes en plus du paludisme (y compris les carences en fer et autres carences nutritionnelles ainsi que l'infection par les helminthes) (71). Une légère jaunisse peut se développer chez les patients atteints de paludisme à *falciparum* autrement non compliqué.

3.2.4.5. Résultats de laboratoire

L'évaluation en laboratoire peut mettre en évidence une parasitémie (généralement <5000 parasites/microlitre de sang, <0,1 % de globules rouges parasités (72), une anémie, une thrombocytopenie, des transaminases élevées, une coagulopathie légère et une élévation de l'azote uréique sanguin (BUN) et de la créatinine.

3.2.4.6. Autres espèces plasmodiales

Le paludisme non compliqué peut également survenir avec d'autres espèces de *Plasmodium*. Il n'est souvent pas possible de déterminer l'espèce d'infection palustre uniquement pour des raisons cliniques ; Certaines caractéristiques uniques sont associées à chaque espèce. *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi* sont examinés en détail séparément.

3.2.4.2. Paludisme grave

Le paludisme grave est défini comme la présence d'une parasitémie à *P. falciparum* et d'une ou de plusieurs des manifestations indiquées dans le tableau (tableau 2). *P. knowlesi*, qui est limité à l'Asie du Sud-Est, peut également causer une maladie grave. Il est acquis dans les régions forestières en tant qu'infection principalement zoonotique par transmission de moustiques à partir d'hôtes simiens (*Macaca fascicularis* et *Macaca nemestrina*).

3.2.4.2.1. Principes généraux

Les manifestations du paludisme grave sont résumées dans le tableau (tableau 2) (67, 73). Bon nombre des résultats cliniques sont le résultat des globules rouges parasités adhérant aux cellules endothéliales tapissant les petits vaisseaux sanguins (« cytoadhérence ») provoquant de petits infarctus, des fuites capillaires et un

dysfonctionnement des organes. Il s'agit notamment des éléments suivants ([66](#), [74](#), [75](#)):

- altération de la conscience
- convulsions
- anémie sévère (par exemple hémolyse intravasculaire massive)
- hypoglycémie
- détresse respiratoire ou syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)
- coagulopathie, avec ou sans coagulation intravasculaire disséminée
- acidose métabolique
- collapsus circulatoire
- insuffisance rénale, hémoglobinurie (« fièvre des eaux noires »)
- insuffisance hépatique

Les signes physiques peuvent inclure la pâleur, les pétéchies, la jaunisse, l'hépatomégalie et / ou la splénomégalie. Une rupture splénique a été décrite. L'évaluation diagnostique peut démontrer ce qui suit : parasitémie ≥ 4 à 10 pour cent, anémie, thrombocytopénie, coagulopathie, transaminases élevées, créatinine élevée, acidose et hypoglycémie ([66](#), [76](#), [77](#)). La thrombocytopénie a été associée à un risque accru de décès par paludisme à *falciparum* ou à *vivax*, en particulier dans le contexte d'une anémie sévère concomitante ([78](#)).

Les manifestations cliniques du paludisme grave varient selon l'âge et la géographie. Dans les régions où le paludisme est endémique, les jeunes enfants (âgés de deux à cinq ans) courent un risque élevé de paludisme grave, tout comme les personnes enceintes. Les enfants plus âgés et les adultes développent une immunité partielle contre les épisodes fébriles de paludisme (mais pas contre l'infection palustre) après une infection répétée et courent donc un risque plus faible de maladie grave ([79](#)). Les voyageurs qui se rendent dans des régions où le paludisme est endémique et où aucune exposition antérieure aux parasites du paludisme sont plus à risque de progression vers une maladie grave s'ils sont infectés par *P. falciparum* ([80](#)).

Alors que la plupart des cas de paludisme sévère sont généralement dus à *P. falciparum*, des patients atteints de paludisme sévère dû à *P. vivax* ont également été décrits. Les patients atteints de *P. vivax* sévère peuvent présenter des

complications pulmonaires et un SDRA (81). Les personnes les plus à risque de maladie grave sont les personnes non immunisées, les patients immunodéprimés (y compris les personnes aspléniques), les enfants de 6 à 59 mois et les femmes enceintes (66, 82). L'augmentation de la parasitémie est associée à une augmentation de la gravité de la maladie. Les individus semi-immuns peuvent avoir une parasitémie importante avec peu ou pas de manifestations cliniques. Cependant, certains patients gravement malades ou insuffisamment traités peuvent avoir une parasitémie faible mais croissante lorsqu'ils sont vus pour la première fois par un clinicien.

Les manifestations d'un paludisme grave peuvent laisser présager un pronostic grave, ces patients devraient recevoir une évaluation rapide et approfondie et un traitement immédiat (83, 84).

3.2.4.2.2. Paludisme cérébral

3.2.4.2.2.1. Définition

Le paludisme cérébral est une encéphalopathie qui se manifeste par une altération de la conscience, un délire et/ou des convulsions ; les signes neurologiques focaux sont inhabituels. L'apparition peut être progressive ou soudaine, à la suite d'une convulsion. La gravité dépend d'une combinaison de facteurs, y compris la virulence du parasite et la réponse immunitaire de l'hôte.

3.2.4.2.2.2. Facteurs de risque

Les facteurs de risque du paludisme cérébral comprennent l'âge (enfants et personnes âgées), la grossesse, le mauvais état nutritionnel, la susceptibilité génétique de l'hôte et les antécédents de splénectomie (85-88). Chez les adultes, le paludisme cérébral survient plus fréquemment chez les individus non immunisés que chez ceux vivant dans des zones hautement endémiques.

3.2.4.2.2.3. Résultats de ponction lombaire

Chez les enfants atteints de paludisme cérébral, la pression d'ouverture moyenne est d'environ 22 cm H₂O ; environ 80% des patients ayant une pression d'ouverture élevée (89, 90). L'examen en laboratoire du liquide céphalorachidien (LCR) est généralement normal.

Dans une étude comparant les résultats du LCR de 12 enfants atteints de paludisme cérébral et de 14 enfants atteints d'encéphalite virale présumée, une diminution du nombre de globules blancs, de glucose et de protéines a été observée chez les patients atteints de paludisme cérébral (90). Les enfants atteints de paludisme avaient un nombre moyen de globules blancs de 0 cellule/microlitre (intervalle de 0 à 4 cellules/microlitre) ; les enfants atteints d'encéphalite virale avaient un nombre moyen de globules blancs de 4 cellules/microlitre (intervalle de 0 à 9 cellules/microlitre). Une concentration de glucose dans le LCR inférieure à 3,4 mmol/L (61 mg/dl) était le meilleur facteur de discrimination du paludisme cérébral par rapport à l'encéphalite virale présumée.

3.2.4.2.2.4. Rétinopathie

Des hémorragies rétiniennes peuvent être observées dans 30 à 40% des cas par dilatation pupillaire et ophtalmoscopie indirecte ; sans dilatation pupillaire, ce résultat peut être observé dans environ 15% des cas. D'autres anomalies du fond d'œil comprennent des taches discrètes d'opacification rétinienne (30 à 60%), des taches de coton (<5%) et une décoloration d'un vaisseau rétinien ou d'un segment de vaisseau (image 1 et image 2 et image 3) (91). L'inclusion de la rétinopathie paludéenne dans la définition clinique du paludisme cérébral de l'Organisation mondiale de la Santé augmente la sensibilité et la spécificité diagnostiques à 90 et 95 pour cent, respectivement (avec la présence de parasites dans le cerveau à l'autopsie comme « étalon-or ») (92).

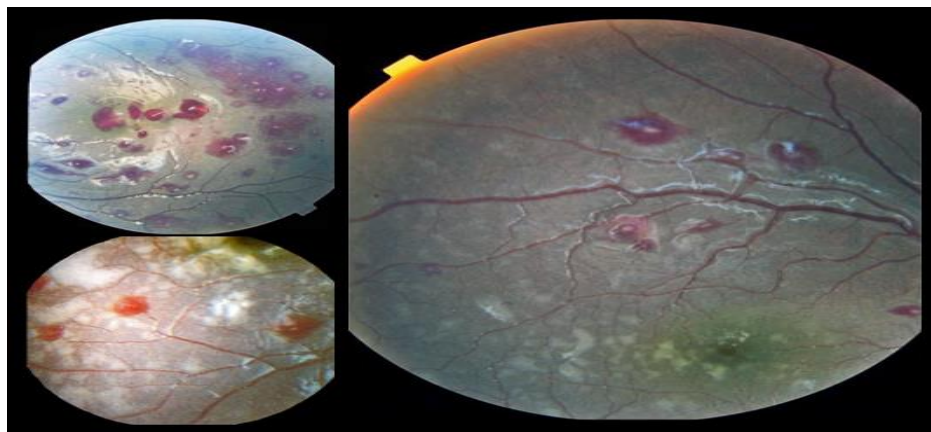


Figure 3. Hémorragies centrées sur le blanc

Hémorragies centrées sur le blanc dans le fundi optique des patients atteints de paludisme cérébral. L'image provient d'un patient souffrant d'hémorragies et de blanchiment (bien visible autour de la macula ; avec l'aimable autorisation de Susan Lewallen et Nicholas Beare).

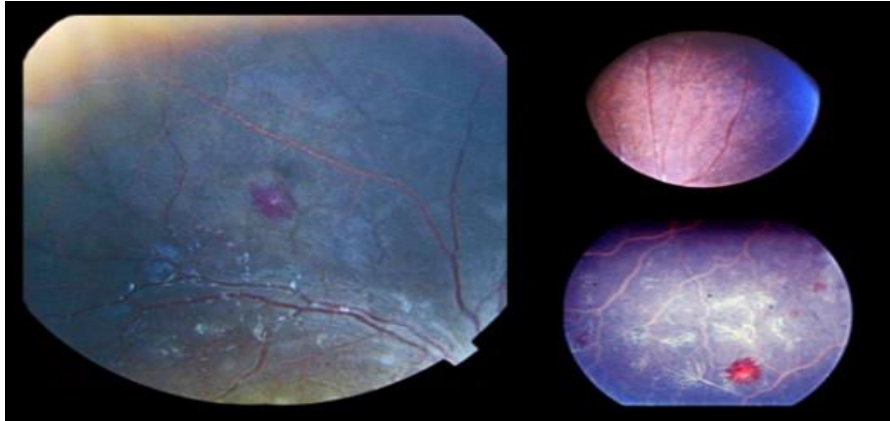


Figure 4. Changements de cuve dans les fonds optiques

Changements vasculaires dans le fond d'œil optique des patients atteints de paludisme cérébral. Les vaisseaux qui sont normalement de couleur rouge deviennent orange ou jaune parce qu'ils contiennent des globules rouges parasités. Le parasite consomme une partie de l'hémoglobine en solution, de sorte que ces globules rouges deviennent moins rouges. Dans l'image de gauche, les trois caractéristiques de la rétinopathie paludéenne sont présentes (hémorragies centrées sur le blanc, changements de vaisseaux et blanchiment dans les zones de la rétine ; avec l'aimable autorisation de Susan Lewallen et Nicholas Beare).

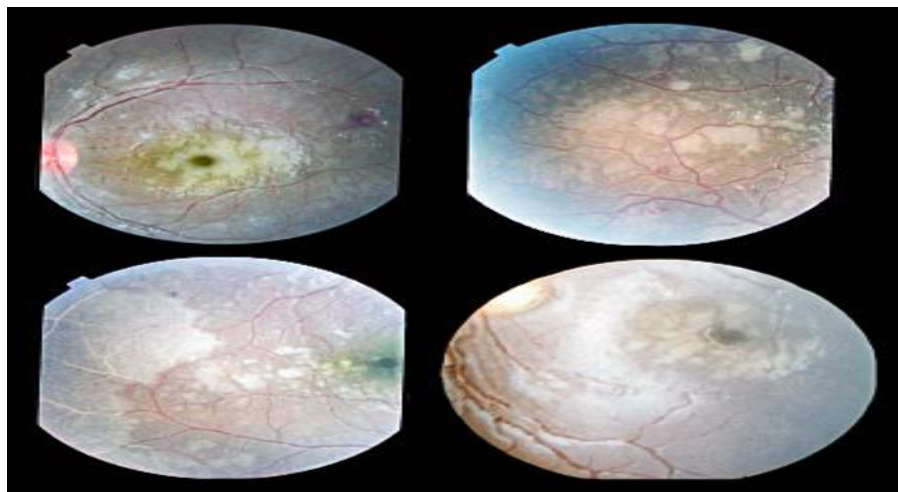
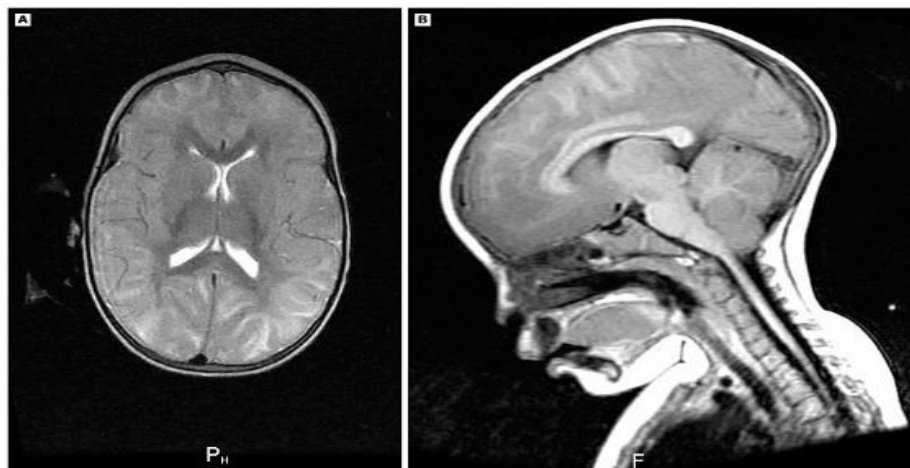


Figure 5. Blanchiment rétinien

Blanchissement, un changement observé dans les zones de la rétine chez les patients atteints de paludisme cérébral. Cet aspect en mosaïque est le résultat d'une non-perfusion capillaire. Dans l'image en bas à droite, le blanchiment pathologique se situe dans la région pérимaculaire, semblable à l'image en haut à gauche. Les changements extramaculaires sont des reflets du flash sur l'appareil photo du fond d'œil (*Avec l'aimable autorisation de Susan Lewallen et Nicholas Beare*).

3.2.4.2.2.5. Œdème cérébral

L'œdème cérébral et une pression intracrânienne élevée peuvent contribuer à une issue fatale (**figure 6**). Dans une étude portant sur 164 enfants atteints de paludisme cérébral, environ 84 % des décès sont survenus chez des personnes présentant des signes de gonflement grave du cerveau à l'imagerie par résonance magnétique à l'admission (**figure 6**) ; Un tel gonflement a été noté chez 27% des survivants ([93](#)).



IRM : imagerie par résonance magnétique.

Figure 6. IRM cérébrale : Un garçon malawien de deux ans atteint de paludisme cérébral et de rétinopathie

A. Vue axiale T2 : Gonflement diffus du cerveau avec perte complète des marques sulcales. Le signal T2 dans la substance grise et blanche est diffus et les ventricules sont effacés.

B. Sagittal T1 FLAIR : Gonflement diffus du cerveau avec effacement des citernes basilaires et du quatrième ventricule, compression du tronc cérébral et hernie amygdalienne sous le foramen magnum. Il y a une perte complète des marques

sulcales dans le cerveau et le cervelet et une hernie vers le bas de la sonde diaphragmatique.

3.2.4.2.2.6. Séquelles

Parmi les survivants du paludisme cérébral, les séquelles neurologiques sont plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes (environ 50 contre 3%, respectivement) (94). Les déficits résiduels peuvent inclure l'hémiplégie, la paralysie cérébrale, la cécité corticale, la surdité, l'épilepsie, le déficit du langage et les troubles cognitifs (95, 96). De telles séquelles sont plus probables chez les patients présentant d'autres indicateurs pronostiques graves, notamment une hypoglycémie, une acidose, une anémie sévère, des crises répétées et un coma profond.

Le syndrome neurologique postpaludéen est une encéphalite auto-immune qui se manifeste dans les deux mois suivant le traitement et la résolution du paludisme cérébral. La maladie est rare, se manifeste souvent par des convulsions et répond aux stéroïdes parentéraux (97).

3.2.4.2.2.7. Hypoglycémie

L'hypoglycémie est une complication courante du paludisme grave, bien que les signes habituels (transpiration, tachycardie, déficience neurologique) soient difficiles à distinguer des symptômes systémiques dus au paludisme grave.

L'hypoglycémie survient à la suite des facteurs suivants :

- diminution de la gluconéogenèse hépatique
- épuisement des réserves de glycogène hépatique
- augmentation de la consommation de glucose par l'hôte (et, dans une bien moindre mesure, le parasite)
- hyperinsulinémie induite par la quinine

L'hypoglycémie est associée à un pronostic sombre, en particulier chez les enfants et les femmes enceintes.

3.2.4.2.2.8. Acidose

L'acidose est une découverte clinique importante dans le paludisme grave et doit être corrigée rapidement. Elle est causée par plusieurs facteurs, notamment :

- glycolyse anaérobie dans les tissus hôtes où les parasites séquestrés interfèrent avec le flux microcirculatoire
- production de lactate parasitaire
- hypovolémie
- clairance hépatique et rénale insuffisante

Le pronostic de l'acidose sévère est sombre.

3.2.4.2.2.9. Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale est fréquente chez les adultes atteints de paludisme à *falciparum* sévère. Historiquement, l'atteinte rénale n'a pas été considérée comme une composante majeure du paludisme grave pédiatrique. Cependant, au cours de la dernière décennie, l'amélioration des estimations du débit de filtration glomérulaire et de la mesure de la créatinine a démontré l'importance de tenir compte de l'insuffisance rénale chez les enfants ([98](#), [99](#)). La fréquence estimée des lésions rénales aiguës (IRA) dans le paludisme sévère pédiatrique varie de 24 à 59 pour cent ([100](#)). Les patients atteints d'IRA courent un risque accru de mortalité ([99](#)), de maladie rénale chronique ([101](#)) et de problèmes de comportement après la sortie ([102](#)).

La pathogenèse de l'insuffisance rénale est incertaine, mais peut être liée à la séquestration érythrocytaire interférant avec le flux microcirculatoire et le métabolisme rénaux. D'autres facteurs potentiels comprennent l'hypovolémie et l'hémolyse ([103](#)). De grandes quantités d'hémoglobine et de pigments paludéens peuvent être présentes dans l'urine à la suite d'une hémolyse intravasculaire. Cela se manifeste rarement par une urine très foncée à la suite de plusieurs attaques de paludisme à *falciparum* ; La mortalité est élevée. L'insuffisance rénale peut se manifester par une nécrose tubulaire aiguë (à la fois cliniquement et pathologiquement), bien que la nécrose corticale rénale ne se produise pas.

3.2.4.2.2.10. Œdème pulmonaire non cardiogénique

Un œdème pulmonaire non cardiogénique (p. ex., syndrome de détresse respiratoire aiguë) peut être observé chez les adultes atteints de paludisme à *P. falciparum* grave ([104](#)). La pathogenèse est incertaine, mais peut être liée à la séquestration des

globules rouges parasités dans les poumons et/ou à la fuite induite par les cytokines du système vasculaire pulmonaire. Cette complication peut se développer même après plusieurs jours de traitement antipaludique et peut être aggravée par une administration trop vigoureuse de liquide intraveineux (83). Un œdème pulmonaire non cardiogénique peut également se développer dans le paludisme à vivax autrement non compliqué.

Les enfants souffrant d'anémie sévère peuvent présenter des respirations profondes et laborieuses. Cela est généralement dû à une acidose métabolique (souvent aggravée par une hypovolémie).

3.2.4.2.2.11. Anomalies hématologiques

L'anémie est généralement légère à modérée, bien qu'une anémie sévère puisse survenir dans le contexte du paludisme à *P. falciparum*. Dans une série incluant 100 voyageurs canadiens, les patients atteints de paludisme présentaient une anémie dans 41 % des cas (105). Le nombre de globules blancs était supérieur à $9,8 \times 10^9/L$ chez 3 % des patients, mais inférieur à $5,0 \times 10^9/L$ chez 48 %. Les plaquettes étaient faibles chez 83 % des patients infectés par *P. vivax* (moyenne $102 \times 10^9/L$) et chez 62 % des patients infectés par *P. falciparum* (moyenne $137 \times 10^9/L$).

Les enfants vivant dans des zones endémiques où des épisodes d'infection palustre en série peuvent développer une anémie chronique sévère. Chez les personnes non immunes et dans les zones de transmission instable, l'anémie peut se développer de manière aiguë.

L'anémie dans le contexte du paludisme résulte des facteurs suivants :

- hémolyse des globules rouges parasités
- augmentation de la séquestration splénique et de la clairance des érythrocytes avec une déformabilité diminuée
- suppression des cytokines de l'hématopoïèse
- survie érythrocytaire raccourcie
- infections répétées et traitements inefficaces

Des informations supplémentaires concernant ces mécanismes sont présentées séparément.

La coagulopathie peut survenir dans le cadre du paludisme à *P. falciparum* ; Des saignements avec des signes de coagulation intravasculaire disséminée se produisent chez <5% des patients atteints de paludisme sévère.

3.2.4.2.2.12. Dysfonctionnement hépatique

La jaunisse légère due à l'hémolyse dans le paludisme est fréquente chez les adultes. Une jaunisse sévère due à l'hémolyse, aux lésions hépatocytes et à la cholestase peut survenir dans le cadre de l'infection à *P. falciparum* ; cette manifestation est plus fréquente chez les adultes que chez les enfants. Un dysfonctionnement hépatique associé à une insuffisance rénale et à d'autres organes laisse présager un mauvais pronostic ([66](#)).

3.2.4.2.2.13. Infection concomitante

Il semble y avoir une association biologique entre le paludisme, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la malnutrition et les infections bactériennes invasives. Ces conditions se produisent souvent dans les zones paludiques, comme le font les géohelminthes, ces derniers contribuent grandement à l'anémie et à la malnutrition, en particulier chez les enfants ([106](#)).

3.2.4.2.2.14. Infection bactérienne

La septicémie peut compliquer le paludisme grave, en particulier chez les enfants ([106](#)). Dans les régions endémiques, la bactériémie à *Salmonella* a été associée à des infections à *P. falciparum* ([107](#)). Les infections thoraciques et les infections des voies urinaires induites par cathéter sont fréquentes chez les patients inconscients pendant ≥3 jours. La pneumonie par aspiration peut suivre des crises généralisées.

3.2.4.2.2.15. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Le VIH et le paludisme coexistent souvent. L'infection par le VIH est associée à une susceptibilité accrue au paludisme, à une parasitémie plus élevée et à un risque accru d'infection palustre récurrente, en particulier chez les patients dont le nombre de CD4 est de <200 cellules/microlitre (108). Le VIH et le paludisme conduisent indépendamment à l'anémie. La co-infection peut être associée à une anémie plus grave chez les enfants infectés par *P. falciparum* chez les enfants (109). De plus, l'infection palustre chez les patients infectés par le VIH a été associée à un déclin plus rapide des cellules CD4 par rapport aux patients infectés par le VIH en l'absence de paludisme (110).

Dans certaines circonstances, l'infection palustre a été associée à une augmentation transitoire de la charge virale en VIH; cependant, cela ne semble pas accélérer la progression vers le syndrome d'immunodéficience acquise (sida) (111-114).

3.2.4.2.2.16. Enfants et adultes

Les manifestations cliniques du paludisme varient d'un enfant à l'autre (67). Les convulsions et l'anémie grave sont plus fréquentes chez les enfants, tandis que l'hyperparasitémie, le SDRA et la jaunisse sont plus fréquents chez les adultes (67). Le paludisme cérébral (avec coma), le choc, l'acidose, l'insuffisance rénale et l'arrêt respiratoire peuvent survenir à tout âge (67).

Il peut être difficile de distinguer l'infection palustre congénitale de l'infection palustre acquise chez les nouveau-nés. Chez les nourrissons atteints de paludisme congénital, les manifestations cliniques apparaissent habituellement à l'âge de deux à huit semaines ; Les signes et symptômes comprennent une mauvaise alimentation, de la fièvre, des vomissements, de la diarrhée et de l'irritabilité. L'anémie, la thrombocytopénie et l'hyperbilirubinémie sont courantes (67). La splénomégalie est plus fréquente que l'hépatomégalie. Les questions liées à la transmission verticale du paludisme sont examinées séparément.

3.2.4.2.2.17. Infection palustre récurrente

La récurrence du paludisme peut survenir à la suite d'un échec du traitement (recrudescence), d'une rechute ou d'une réinfection ; ceux-ci peuvent être difficiles à distinguer. Les infections récurrentes et récurrentes se manifestent par le retour de la

maladie après son arrêt apparent. La recrudescence se produit le plus souvent en quelques jours ou semaines ; La rechute se produit en quelques semaines ou mois. En cas de recrudescence, les parasites restent dans la circulation sanguine sans être détectés en raison d'un traitement inefficace ou d'une réponse immunologique de l'hôte (ou des deux). En cas de rechute, de nouveaux parasites au stade sanguin sont libérés des stades parasitaires dormants (hypnozoïtes) dans les cellules hépatiques, provoquant un épisode répété de parasitémie périphérique.

P. falciparum est la cause habituelle d'infection recrudescence, bien que *P. malariae* puisse demeurer présent à de faibles niveaux de parasitémie pendant des années avant la présentation clinique (115). *P. vivax* et *P. ovale* peuvent provoquer une rechute des mois après la guérison de l'infection primaire au stade sanguin, car ces espèces ont des formes hypnozoïtes ; la probabilité de rechute est diminuée si le patient a pris un traitement anti-rechute présomptif pour éradiquer les stades hépatiques hypnozoïtes dormants.

3.2.5. Outils de laboratoire pour le diagnostic du paludisme

Un diagnostic rapide et précis du paludisme est essentiel pour la mise en œuvre d'un traitement approprié visant à réduire la morbidité et la mortalité associées. La détection précise du paludisme est également importante pour le dépistage épidémiologique et la surveillance afin d'éclairer les stratégies de lutte contre le paludisme, à des fins de recherche pour tester l'efficacité des médicaments antipaludiques et des vaccins, et pour le dépistage dans les banques de sang.

Les caractéristiques d'un outil de diagnostic du paludisme utile comprennent la capacité d'établir définitivement la présence ou l'absence d'infection, de déterminer quelles espèces de paludisme sont présentes, de quantifier la parasitémie (c'est-à-dire les parasites par microlitre de sang ou par pourcentage de globules rouges infectés), de détecter la parasitémie de faible intensité et de permettre la surveillance de la réponse au traitement antipaludique (y compris la détection de la recrudescence ou de la rechute). Jusqu'à présent, il n'existe pas d'outil unique de diagnostic du paludisme qui réponde à tous ces critères. Les caractéristiques des

tests qui sont importantes pour le diagnostic varient en fonction de l'épidémiologie de l'infection et des objectifs de lutte dans la région où le test est utilisé.

3.2.5.1. Principes généraux

Les outils de diagnostic du paludisme comprennent la microscopie (visualisation des parasites dans les frottis sanguins colorés) et les tests de diagnostic rapide (TDR ; qui détectent l'antigène ou l'anticorps). L'examen par frottis par microscopie optique est l'outil standard pour le diagnostic du paludisme. Les TDR devraient être utilisés si la microscopie n'est pas facilement accessible. Les techniques moléculaires de détection du matériel génétique sont limitées aux milieux de recherche ([116](#)).

En général, l'utilisation systématique d'un traitement préventif ne joue aucun rôle si les tests de diagnostic du paludisme dont la qualité est garantie sont négatifs. Un traitement présomptif peut être approprié dans les circonstances où un diagnostic de laboratoire rapide n'est pas disponible et où la suspicion clinique d'une maladie grave est élevée.

3.2.5.2. Microscopie optique

La détection des parasites sur les frottis sanguins colorés par Giemsa par microscopie optique est l'outil standard pour le diagnostic du paludisme ([117](#)). Entre des mains expertes, la sensibilité de la microscopie peut être excellente, avec la détection de parasites du paludisme à des densités aussi faibles que 4 à 20 parasites/ μ l de sang (environ 0,0001 à 0,0005% de parasitémie) ([118-121](#)). Les erreurs de diagnostic se produisent plus fréquemment dans le contexte d'une parasitémie de faible densité (10 à 100 parasites/ μ l de sang), bien que des erreurs puissent également se produire avec des densités plus élevées ([122-124](#)).

La microscopie permet l'identification des espèces de *Plasmodium* ainsi que la quantification de la parasitémie. Elle permet également de diagnostiquer les anomalies hématologiques et d'autres maladies infectieuses telles que la filariose, la trypanosomiase, la babésiose et autres.

Les inconvénients de la microscopie comprennent qu'elle exige beaucoup de main-d'œuvre et nécessite une formation et une expertise substantielles ([121](#), [125](#), [126](#)).

La sensibilité et la spécificité de la microscopie du paludisme dans les milieux aux ressources limitées sont souvent inférieures aux niveaux réalisables dans les laboratoires de référence ou de recherche ([123](#), [127-129](#)). Dans les laboratoires bien équipés à l'extérieur des zones endémiques, la variation des techniques utilisées pour la préparation et l'interprétation peut influencer les résultats ([122](#), [130](#), [131](#)), et des erreurs peuvent se produire dans les laboratoires ayant une exposition limitée aux infections tropicales ([117](#), [132](#)).

La microscopie ne peut pas détecter de manière fiable une parasitémie très faible (<5 à 10 parasites/ μ l) ou des cas où la majorité de la biomasse parasitaire est séquestrée (p. ex., dans le cas de la séquestration placentaire pendant la grossesse) ([126](#)). Si le paludisme est suspecté et que le frottis initial est négatif, des frottis supplémentaires doivent être préparés et examinés au cours des 48 à 72 heures suivantes.

En général, l'utilisation systématique d'un traitement préventif ne joue aucun rôle si les tests de diagnostic du paludisme dont la qualité est garantie sont négatifs. Un traitement présomptif peut être approprié dans les circonstances où un diagnostic de laboratoire rapide n'est pas disponible et où la suspicion clinique d'une maladie grave est élevée.

La sensibilité de la microscopie optique pour détecter l'infection placentaire est faible ([133-135](#)); dans une étude portant sur plus de 590 femmes enceintes au Ghana, la sensibilité de la microscopie optique, du test antigénique rapide et de la réaction en chaîne de la polymérase était respectivement de 42, 80 et 97% ([134](#)).

3.2.5.2.1. Préparation de frottis sanguins

La préparation des frottis consiste à appliquer une goutte de sang sur une lame de microscopie en verre, suivie de procédures de séchage et de coloration. On peut avoir recours au sang capillaire provenant d'une piqûre au doigt (lobe de l'oreille ou du talon du nourrisson) ou du sang veineux anticoagulé. Les frottis doivent être préparés dès que possible après le prélèvement sanguin pour éviter toute altération de la morphologie du parasite et des propriétés de coloration.

Deux types de frottis sanguins sont utilisés en microscopie du paludisme : les frottis minces et épais. La préparation de frottis minces maintient l'intégrité et la morphologie des érythrocytes afin que les parasites soient visibles dans les globules rouges. Des frottis minces permettent d'identifier les espèces de parasites infectantes et peuvent être utilisés pour mesurer la densité parasitaire. La préparation d'un frottis épais implique une lyse mécanique des globules rouges afin que les parasites du paludisme puissent être visualisés indépendamment des structures cellulaires. Les frottis épais permettent au microscopiste d'examiner une quantité relativement importante de sang et sont généralement utilisés pour dépister la présence ou l'absence de parasites et pour estimer la densité parasitaire.

Les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) des États-Unis ont des guides en ligne pour la préparation et la coloration des frottis sanguins.

3.2.5.2.2. Interprétation des frottis sanguins

Si le paludisme est suspecté et que le frottis initial est négatif, des frottis supplémentaires doivent être préparés et examinés au cours des 48 à 72 heures suivantes (111) le CDC recommande de répéter un frottis épais et mince toutes les 12 à 24 heures pour un total de trois séries avant d'exclure le paludisme (67).

3.2.5.2.3. Identification des espèces

Des frottis minces permettent d'identifier les espèces de paludisme. La morphologie de l'espèce de paludisme est variable selon le stade de l'infection (tableau III et Figure 7). Le CDC dispose d'aides de laboratoire pour l'identification de *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*.

Tableau III. Indices pour le diagnostic de l'espèce par frottis fin

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
Taille des globules rouges	Taille normale (parfois déformée et crénelée)	Agrandi	Agrandie et généralement de forme ovale (avec des extrémités fimbriées)	Taille normale
Nombre de	Peut-être	Habituellement	Habituellement	Habituellement

parasites par globule rouge	multiple	un	un	un
Forme typique de trophozoïte	Anneaux	Amiboïde, souvent fragmentée	Compact et régulier	Compact
Autres caractéristiques	Gamétocytes en forme de banane ; pigment noir dans les globules rouges ; schizontes rares	Granules de Schüffner ; voir souvent des gamétocytes et des schizontes	Granules de Schüffner ; voir souvent des gamétocytes et des schizontes	Voir souvent les gamétocytes et les schizontes

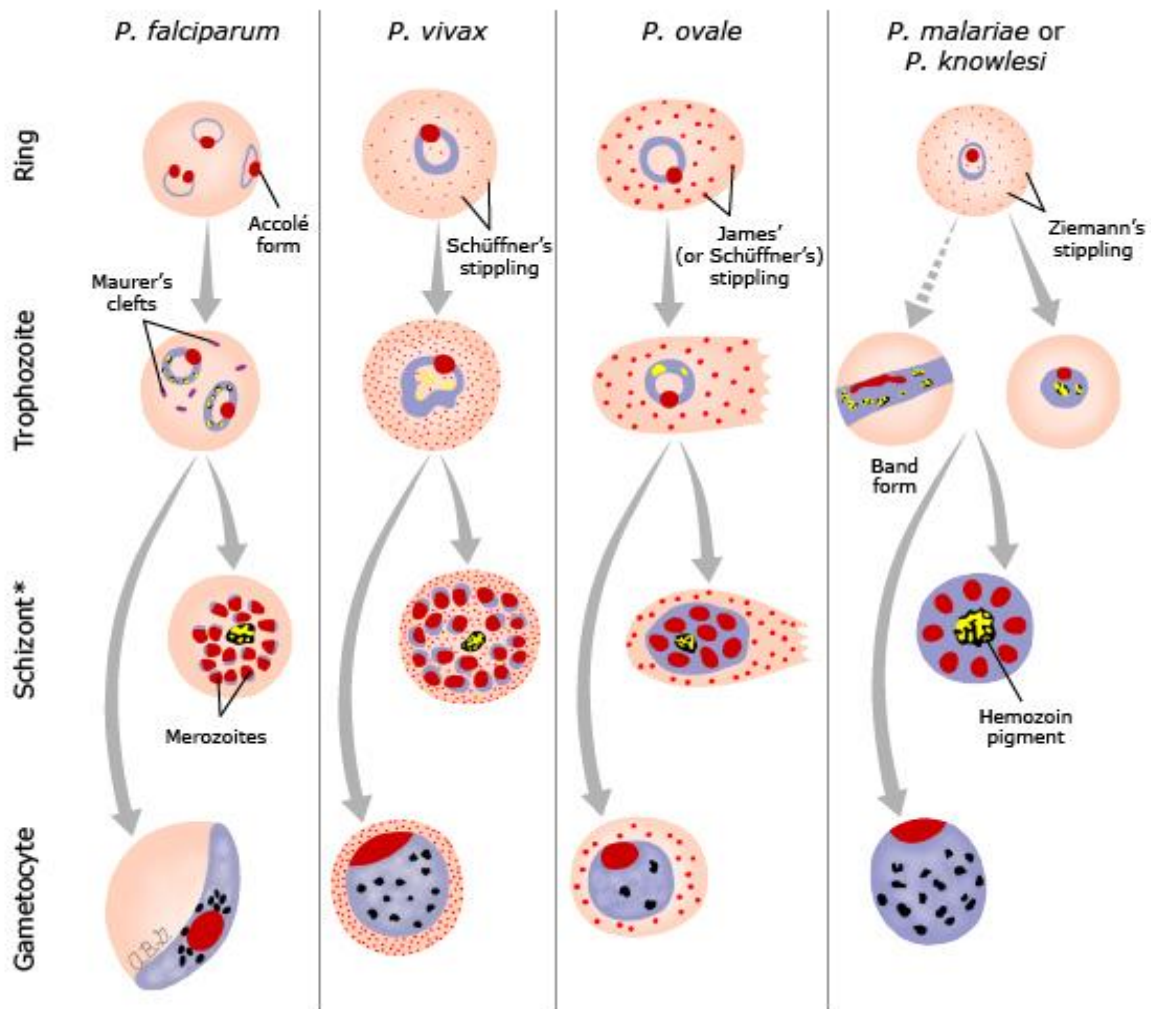


Figure 7. Morphologie des globules rouges dans diverses formes d'infections à *Plasmodium*

L'identification d'un schizonte avec >12 mérozoïtes dans la circulation périphérique est un indice diagnostique important pour *P. vivax*. En général, les schizontes de *P.*

falciparum sont très rarement observés dans les frottis sanguins ; ils sont généralement absents de la circulation périphérique sauf en cas d'infection sévère avec parasitémie importante

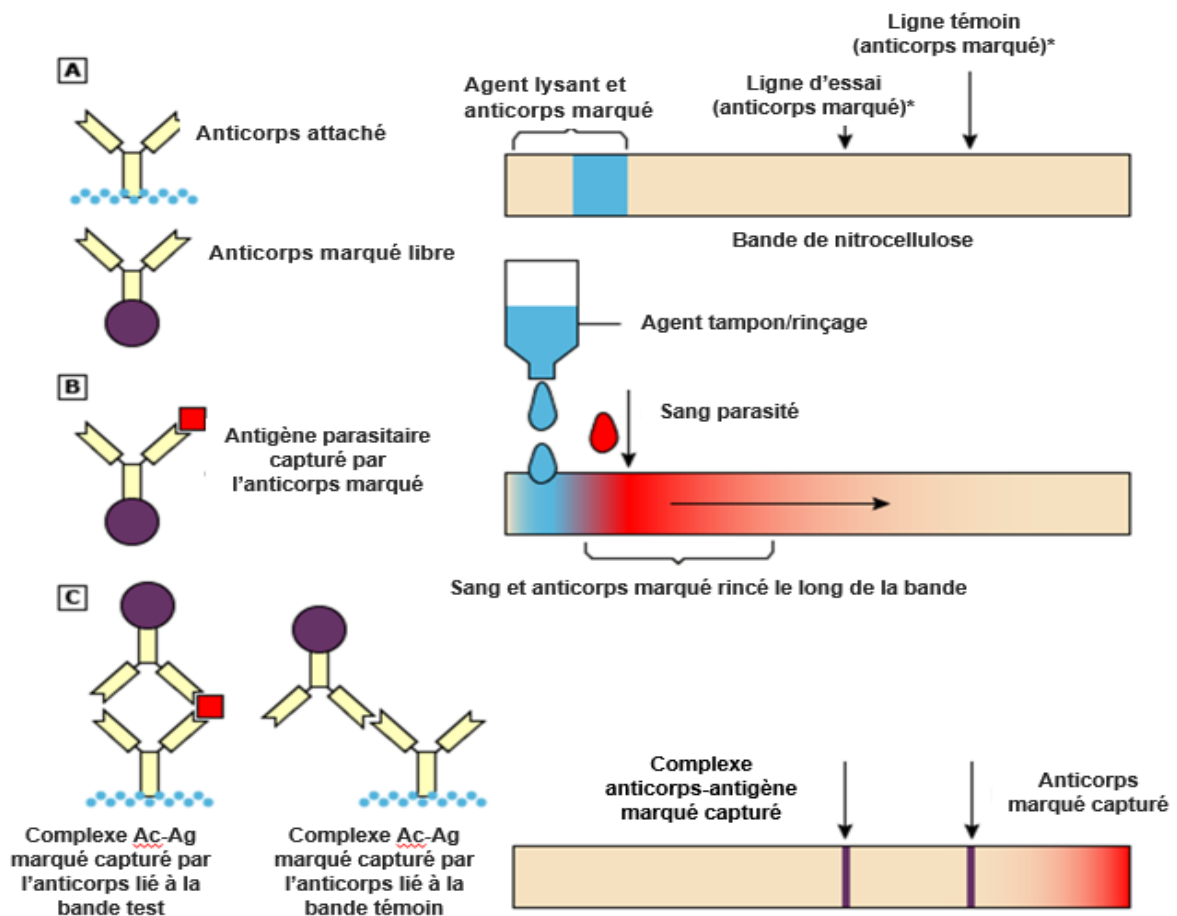


Figure 8. Mode d'action des tests de diagnostic rapide du paludisme détectant l'antigène (136).

Un test de diagnostic rapide du paludisme (TDR) est un dispositif immunochromatographique à flux latéral qui détecte les protéines (antigène (137)) dérivées du stade sanguin des parasites du paludisme. Le sang est généralement obtenu à partir d'une piqûre au doigt, de la même manière que celle habituellement utilisée pour la microscopie du paludisme. Un petit échantillon de sang, habituellement de 5 à 20 microlitres, est placé sur la bandelette RDT, ou dans un puits de la cassette ou du dispositif de carte de test, et lysé pour libérer l'Ag des globules rouges et des parasites de l'intérieur de ces cellules (une quantité variable d'Ag est également présente dans le sérum). Après plusieurs minutes, le test produit une série de lignes visibles pour signaler la présence ou l'absence d'Ag dans l'échantillon de sang par le mécanisme décrit ci-dessous :

(A) Un anticorps marqué par colorant (Ac), spécifique de la cible Ag, est présent à l'extrémité inférieure de la bande de nitrocellulose ou dans un puits fourni par un tubage recouvrant la bandelette. Anticorps, spécifique d'un autre épitope sur l'antigène cible, est lié à la bande dans une ligne mince (test), et l'anticorps spécifique pour l'Anticorps marqué est lié à la ligne témoin.

(B) Le sang et le tampon, qui ont été placés sur la bande ou dans le puits, sont mélangés avec l'anticorps étiqueté et sont aspirés sur la bande à travers les lignes d'anticorps lié.

(C) Si Ag est présent, l'anticorps marqué sera piégé sur la ligne d'essai. Un autre anticorps étiqueté est piégé sur la ligne témoin. Si suffisamment d'Anticorps marqués s'accumulent, les étiquettes de colorant deviendront visibles à l'œil nu comme une ligne étroite.

* Normalement non-visible.

Plasmodium knowlesi, qui peut causer une maladie grave, peut être impossible à distinguer par microscopie de *P. malariae* (qui provoque généralement une maladie plus bénigne).

L'administration d'un traitement antipaludique peut modifier l'apparence morphologique des parasites et affecter leur identification dans les frottis sanguins ([121](#), [138](#), [139](#)).

3.2.5.2.4. Quantification de la parasitémie

La densité de la parasitémie peut être quantifiée à l'aide d'un frottis sanguin mince ou d'un frottis sanguin épais :

● **Pour les frottis sanguins minces**, la densité parasitaire peut être estimée en examinant une monocouche de globules rouges (GR) en utilisant l'objectif d'immersion dans l'huile à 100x. La diapositive doit être examinée là où les globules rouges se touchent plus ou moins (environ 400 globules rouges par champ). La

densité parasitaire peut alors être estimée à partir du pourcentage de globules rouges infectés ; au moins 500 globules rouges devraient être comptés ([140](#)).

●**Pour les frottis sanguins épais**, une approche standard pour estimer la densité parasitaire consiste à compter les formes parasitaires asexuées et les globules blancs dans chaque champ de microscopie jusqu'à ce que 200 globules blancs aient été comptés. Si moins de 10 parasites asexués sont comptés pour 200 globules blancs, le comptage devrait continuer à un total de 500 globules blancs. Par la suite, le nombre de globules blancs mesuré (en cellules par microlitre) est divisé par le nombre de globules blancs comptés (200 ou 500), et le résultat est multiplié par le nombre de parasites comptés, ce qui donne la densité parasitaire (parasites par microlitre).

La variation du nombre de globules blancs peut confondre les estimations qui utilisent une moyenne plutôt qu'une numération globulaire blanche mesurée ([141](#)). Par exemple, un nombre de globules blancs de 8000/microlitre divisé par 200 globules blancs comptés, multiplié par 500 parasites comptés, donne une densité parasitaire de 20 000 parasites/microlitre. Une autre expression de la parasitémie est le pourcentage d'érythrocytes parasités. Dans cet exemple, le pourcentage de parasitémie est de 20 000 parasites/microlitre divisé par 4 000 000 (le nombre moyen d'érythrocytes par microlitre dans le sang humain), soit 0,5 %.

Autre exemple, un nombre de globules blancs de 5000/microlitre, divisé par 500 globules blancs comptés, multipliés par 5 parasites comptés, donne une densité parasitaire de 50 parasites/microlitre. Le pourcentage de parasitémie est de 50 divisé par 4 000 000, soit 0,001%.

Seules les formes parasitaires asexuées sont comptées dans le calcul de la densité parasitaire (Figure 7). La présence de gamétocytes à elle seule indique une infection récente (et un potentiel d'infection par les moustiques prenant un repas de sang), mais pas une infection par des parasites du paludisme qui se répliquent activement, ce qui peut provoquer des symptômes. Étant donné que les gamétocytes sont moins sensibles que les parasites asexués à de nombreux médicaments antipaludiques, la

persistance des gamétocytes seuls après le traitement n'indique pas une résistance aux médicaments (86).

P. falciparum, *P. malariae* et *P. knowlesi* infectent les érythrocytes matures et peuvent donc monter des densités parasitaires relativement élevées ; une parasitémie de ≥ 5 pour cent est très peu probable avec n'importe quelle espèce sauf *P. falciparum*. *P. vivax* et *P. ovale* n'infectent que les jeunes érythrocytes, de sorte que la densité parasitaire pour ces espèces est généralement plus faible.

3.2.5.3. Tests de diagnostic rapide

3.2.5.3.1. Principes généraux

Au cours de la dernière décennie, les tests de diagnostic rapide (TDR) pour la détection des antigènes parasitaires du paludisme sont devenus des outils de diagnostic importants dans les milieux endémiques aux ressources limitées en raison de leur précision et de leur facilité d'utilisation. Ils ne nécessitent ni électricité ni infrastructure de laboratoire, donnent des résultats en 15 à 20 minutes et peuvent être effectués avec succès même par des agents de santé ayant une formation limitée. Les TDR fournissent un résultat qualitatif, mais ne peuvent pas fournir de renseignements quantitatifs sur la densité parasitaire. Des TDR qui détectent les anticorps produits par un hôte infecté sont également disponibles. Cependant, ceux-ci sont moins utiles pour diagnostiquer l'infection aiguë.

L'approche de sélection des TDR dépend de l'épidémiologie de l'infection et des objectifs de lutte dans la région où le test est utilisé (142). Dans les régions où l'infection est principalement causée par *P. falciparum*, l'utilisation d'un test qui détecte uniquement *P. falciparum* peut être suffisante et rentable. Dans les régions où les parasites *falciparum* et non *falciparum* coexistent ou où *P. vivax* prédomine, l'utilisation d'un TDR capable de détecter et de distinguer ces espèces est justifiée.

3.2.5.3.2. Types de dosage

Les TDR basés sur la détection de l'antigène détectent un ou plusieurs des éléments suivants : protéine 2 riche en histidine (HRP2 ; pour la détection de *P. falciparum*), *Plasmodium* lactate déshydrogénase (pLDH ; pour la détection de toutes les espèces

ou la détection spécifique de *P. falciparum* ou *P. vivax*) et aldolase (pour la détection de toutes les espèces). Selon l'antigène ou les antigènes cibles, un TDR peut identifier uniquement le genre *Plasmodium* ou distinguer les infections à *P. falciparum* et/ou à *P. vivax*.

En général, pour le diagnostic de *P. falciparum*, les TDR qui détectent HRP2 sont un peu plus sensibles que ceux qui détectent la pLDH. Pour le diagnostic des espèces autres que les *falciparum*, les TDR qui détectent la pLDH et l'aldolase semblent être comparables.

La plupart des TDR de détection d'antigènes sont basés sur la technologie d'écoulement latéral immunochromatographique. Ils consistent en une mèche en nitrocellulose conditionnée sous forme de jauge, de cassette en plastique ou de carte papier (Figure 8) ([116](#), [121](#), [125](#), [126](#), [143](#)). Une extrémité de la bandelette de test contient des anticorps marqués et un agent pour lyser les globules rouges ; un échantillon de sang (5 à 20 µl) et un tampon y sont placés, et le liquide migre le long de la bandelette par capillarité, avec les anticorps marqués. La bandelette contient également une ligne de test (anticorps lié qui se lie à l'antigène parasite, le cas échéant) et une ligne de contrôle (anticorps lié qui se lie à l'anticorps marqué en migration pour confirmer un flux adéquat). Le temps de développement est généralement de 15 à 20 minutes.

3.2.5.3.3. Protéine 2 riche en histidine (HRP2)

3.2.5.3.3.1. Détection de *P. falciparum*

La protéine 2 riche en histidine (HRP2) fait partie d'une famille de protéines riches en histidine de *P. falciparum* ([144](#)). Il n'est produit que par *P. falciparum* ; par conséquent, l'utilisation de TDR basés sur HRP2 est appropriée dans les régions où *P. falciparum* est l'espèce prédominante (par exemple, une grande partie de l'Afrique subsaharienne). Les tests combinés peuvent être utiles dans les zones endémiques pour plusieurs espèces de *Plasmodium*.

Les TDR à base de HRP2 peuvent détecter des niveaux inférieurs de parasitémie que les TDR en fonction d'autres antigènes cibles ([145-150](#)). Cependant, l'antigène HRP2 détectable peut persister dans la circulation sanguine pendant quelques jours

à plusieurs semaines après l'absence de parasitémie. En l'absence d'une microscopie de confirmation de bonne qualité, il n'existe actuellement aucun moyen de distinguer l'antigénémie HRP2 résultant d'une nouvelle infection ou d'une infection persistante (c'est-à-dire résultant d'un échec du traitement) de l'antigénémie persistante d'une infection récemment traitée. Les directives nationales de certains pays d'endémie conseillent donc qu'un résultat HRP2 positif ne soit considéré comme représentant une nouvelle infection que si l'échantillon a été prélevé 7 à 14 jours ou plus après une infection précédemment traitée, cependant, il est reconnu que cela ne fournit que des conseils généraux et que la durée de l'antigénémie persistante varie considérablement d'un cas à l'autre. Par conséquent, l'utilité des tests basés sur HRP2 peut être limitée dans les zones de transmission intense du paludisme où des résultats positifs peuvent survenir à la suite d'une infection antérieure. Pour la même raison, les tests basés sur HRP2 ne sont pas utiles pour la surveillance après le traitement ([151-155](#)).

3.2.5.3.3.2. Faux négatif HRP2

La variabilité de la séquence du gène HRP2 peut affecter la performance du test dans certaines circonstances ([156-158](#)). Des délétions dans les gènes codant pour HRP2 (et la protéine HRP3 similaire), conduisant à des résultats de TDR faussement négatifs, ont été identifiées chez des parasites *P. falciparum* de l'Amazonie péruvienne ([159](#), [160](#)); par conséquent, les tests basés sur HRP2 ne sont pas fiables pour les infections contractées dans cette région.

Des rapports de mutations ou de délétions de *pfhrp2* et *pfhrp3* ont émergé dans des régions d'Afrique, d'Asie et du Moyen-Orient, conduisant à des résultats de TDR faussement négatifs dans certains cas ([47](#), [161](#)). Les souches présentant à la fois des délétions des gènes *pfhrp2* et *pfhrp3* sont indétectables par les TDR basés sur HRP2; parfois, ces tests peuvent parfois détecter des souches avec seulement une délétion *pfhrp2*, en particulier dans les infections à haute densité, en raison de la réactivité croisée avec les épitopes HRP3 ([158](#)).

La distribution mondiale, la fréquence et les implications opérationnelles de ces suppressions ne sont pas encore entièrement comprises ([162](#)). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a identifié la Corne de l'Afrique comme une région avec

des niveaux élevés de suppressions de *pfhrp2*, et l'Érythrée a abandonné sa politique nationale de l'utilisation des TDR basés sur HRP2 en 2016. L'OMS a publié des orientations épidémiologiques et de laboratoire pour l'évaluation des mutations, ainsi qu'un plan d'action mondial pour la surveillance et la riposte ([162](#), [163](#)). Rarement, des résultats faussement négatifs HRP2 peuvent se produire à des niveaux très élevés d'antigénémie ou de parasitémie en raison d'un effet semblable à celui du prozone ([157](#), [164](#), [165](#)).

3.2.5.3.3. pLDH (détection de toutes les espèces)

La lactate déshydrogénase (pLDH) est l'enzyme terminale dans la voie glycolytique du parasite du paludisme et est produite par les formes asexuées et sexuées de toutes les espèces de *Plasmodium* ([166](#)). La LDH à *plasmodium* peut être distinguée de la LDH humaine sur la base d'épitopes uniques et de caractéristiques enzymatiques ([167](#), [168](#)).

Deux types de TDR à base de pLDH sont disponibles : ceux qui ciblent un élément pLDH conservé chez toutes les espèces humaines de paludisme et ceux qui ciblent des régions spécifiques à l'espèce qui distinguent *P. falciparum* ou *P. vivax*. Des anticorps pLDH spécifiques de *P. ovale* et *P. malariae* ont été décrits, mais ne sont pas encore disponibles sur le marché ([143](#)).

Les taux sériques de LDH sont en corrélation avec la densité parasitaire et deviennent indétectables en même temps que les frottis sanguins deviennent négatifs après un traitement antipaludique ([168](#)), de sorte que les tests basés sur la pLDH peuvent être utilisés pour la surveillance après le traitement et pour diagnostiquer l'échec du traitement ([155](#)).

Les TDR à base de pLDH sont moins sensibles que les tests basés sur HRP2 pour la détection de l'infection à *P. falciparum*, en particulier à des densités parasitaires relativement faibles (<500 parasites/mcl) ([146](#), [148](#), [169](#), [170](#)). Dans les zones hautement endémiques, cela peut avoir peu de signification clinique puisque les patients présentant des densités parasitaires relativement faibles sont souvent asymptomatiques.

La variation antigénique ne semble pas affecter de manière significative la détection de la plupart des espèces de parasites basée sur la pLDH ([171](#)).

3.2.5.3.3.4. Aldolase (détection de toutes les espèces)

L'aldolase est une enzyme de la voie glycolytique du parasite du paludisme qui est conservée chez toutes les espèces humaines de paludisme. Les taux sériques d'aldolase sont en corrélation avec la densité parasitaire et deviennent indétectables avec la clairance de la parasitémie.

Pour la détection de *P. falciparum*, la sensibilité des tests à base d'aldolase est généralement un peu inférieure à celle des tests basés sur HRP2 ([143](#), [170](#), [172](#), [173](#)). Pour la détection des infections à non-falciparum, la sensibilité des dosages de l'aldolase et de la pLDH est comparable.

La diversité génétique ne semble pas être un facteur dans la précision de la TDR basée sur l'aldolase ([174](#), [175](#)).

3.2.5.3.4. Précision

Il existe de nombreux produits RDT commerciaux différents. Entre 2009 et 2017, le programme mondial de dépistage des TDR de l'OMS-FIND a mené des évaluations normalisées en laboratoire des TDR, y compris des tests contre des panels bien caractérisés de parasites et d'antigènes ([176](#)). Les rapports périodiques de ce programme sont disponibles en ligne et fournissent les informations les plus systématiques et les plus fiables sur l'exactitude des TDR disponibles sur le paludisme à un moment donné. À partir de 2018, l'OMS est passée à un programme de « préqualification », et une liste de TDR préqualifiés pour le paludisme est maintenue en ligne ([150](#)).

La validité des rapports individuels sur l'exactitude des TDR doit être examinée à la lumière du ou des antigènes parasitaires ciblés, de la ou des normes de comparaison utilisées (microscopie de routine, microscopie experte, réaction en chaîne de la polymérase [PCR]), de l'épidémiologie du paludisme dans la zone d'étude (y compris la présence d'espèces de *Plasmodium* et le niveau de transmission), de la population dans laquelle les TDR ont été évalués et du personnel effectuant les TDR. D'autres facteurs influençant la précision du TDR

comprennent le type d'anticorps utilisé (monoclonal ou polyclonal), la source de l'antigène utilisé pour induire les anticorps d'essai et l'épitope ciblé par les anticorps d'essai ([126](#), [143](#), [150](#)).

Compte tenu du volume et de la variété des données, toute déclaration d'exactitude de RDT doit inclure un certain nombre de mises en garde. Une méta-analyse du diagnostic de TDR pour le paludisme à *P. falciparum* non compliqué dans les pays endémiques (par rapport à la microscopie) a noté une sensibilité et une spécificité de 93 à 98 pour cent pour les tests ciblant HRP2 et pLDH ([177](#)). Une méta-analyse distincte du diagnostic de TDR chez les voyageurs revenant de régions endémiques a révélé que pour *P. falciparum*, les tests utilisant HRP2 étaient plus précis que ceux utilisant la pLDH (rapports de vraisemblance négatifs 0,08 et 0,13, respectivement) ([178](#)). Les tests HRP2 à trois bandes présentaient des rapports de vraisemblance négatifs similaires, mais des rapports de vraisemblance positifs plus élevés que les tests à deux bandes (34,7 contre 98,5 ; $p = 0,003$). Les preuves étaient limitées pour les espèces autres que *P. falciparum*.

3.2.5.3.5. Utilisation des TDR

3.2.5.3.5.1. Dans les zones endémiques

L'utilisation des TDR dans les zones endémiques a augmenté rapidement ([47](#)). À l'échelle mondiale, la proportion de cas suspects de paludisme dans le secteur des soins de santé publique qui reçoivent un test parasitologique a augmenté dans la plupart des régions endémiques depuis 2010 ; la plus forte augmentation estimée, en Afrique, était de 36 à 87 pour cent entre 2010 et 2016, principalement en raison d'une augmentation de l'utilisation du TDR ([47](#)).

Cependant, l'innocuité et l'acceptabilité de l'interruption du traitement antipaludique chez les patients dont les résultats TDR sont négatifs demeurent une préoccupation importante ([179-181](#)); l'administration d'un traitement antipaludique présumé contre la fièvre est depuis longtemps une norme de soins recommandée dans de nombreuses zones endémiques ([182-184](#)). Des résultats favorables pour la prise en charge de la maladie fébrile non compliquée chez les enfants basés sur les résultats du TDR ont été observés dans un certain nombre de milieux endémiques,

notamment au Bénin ([185](#)), au Ghana ([186](#)), en Papouasie-Nouvelle-Guinée ([187](#)), en Tanzanie ([188](#), [189](#)) et en Zambie ([190](#)). Cependant, les TDR n'ont pas une valeur prédictive négative suffisante pour justifier l'interruption du traitement dans le contexte d'une maladie grave ([148](#), [191](#), [192](#)).

L'utilisation des TDR pour le diagnostic du paludisme asymptomatique pendant la grossesse fait l'objet d'études en cours ([193-196](#)).

Les TDR très sensibles, également appelés TDR ultrasensibles, détectent l'antigène parasite à des seuils inférieurs à ceux des TDR conventionnels. Ceux-ci ont été proposés pour la détection de la parasitémie asymptomatique dans les programmes d'élimination du paludisme. Les TDR très sensibles détectent plus de cas de parasitémie de faible intensité que les TDR conventionnels, mais sont moins sensibles que les tests moléculaires ([107](#), [197-199](#)).

3.2.5.3.5.2. En dehors des zones endémiques

Un TDR a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis : BinaxNOW Malaria. Le test est un test combiné avec des anticorps pour la détection de HRP2 et d'aldolase. Parmi les 256 voyageurs fébriles de retour au pays, la sensibilité de BinaxNOW pour la détection de l'infection à *P. falciparum* et à *P. vivax* était de 94 et 84 pour cent, respectivement ([200](#)). L'expérience ultérieure a confirmé une performance excellente mais pas parfaite. Des résultats de tests faussement positifs et faussement négatifs ont été décrits, ces derniers en particulier dans les cas de faible densité parasite et / ou d'infections non falciparum ([126](#), [201-204](#)). Le CDC conseille que les TDR devraient être utilisés avec un contrôle positif (sang stocké contenant *P. falciparum*), et les résultats négatifs et positifs devraient être confirmés par microscopie ([67](#)).

L'interprétation des résultats discordants (entre TDR et microscopie) dépend du contexte clinique et du test utilisé. Par exemple :

- Un TDR HRP2 positif avec microscopie négative peut représenter une antigénémie résiduelle après un traitement réussi ; Alternativement, ces résultats peuvent refléter un traitement incomplet. Ces possibilités doivent être distinguées sur la base d'un jugement clinique.

- Un TDR HRP2 négatif avec microscopie positive peut se produire en présence de parasites *P. falciparum* avec des délétions du gène pfhrp2/3.
- Un TDR pLDH négatif avec microscopie positive peut représenter une parasitémie de bas grade inférieur au seuil de détection du TDR.

Les TDR ne devraient pas être utilisés pour le dépistage des dons de sang, car les seuils de détection ne sont pas suffisamment sensibles pour détecter une faible densité parasitaire ([126](#), [205](#)).

3.2.5.3.5.3. Auto-utilisation

L'utilisation de TDR par les voyageurs pour l'autodiagnostic peut être acceptable si le diagnostic d'expert n'est pas immédiatement disponible, cependant, le diagnostic doit être confirmé dès que possible ([178](#), [200](#), [206-208](#)). Dans une étude portant sur plus de 150 voyageurs britanniques symptomatiques, 9 % n'ont pas réussi à effectuer un TDR valide pour l'autodiagnostic, parmi ceux qui l'ont fait, la sensibilité et la spécificité étaient de 97 et 95 pour cent, respectivement.

L'utilisation de tests moléculaires pour la détection du paludisme est généralement limitée aux laboratoires de référence et est principalement à des fins de recherche et épidémiologiques ([209](#)). Les *Centers for Disease Control and Prevention* des États-Unis offrent la confirmation par PCR des espèces et l'identification des mutations de résistance aux médicaments pour les cas de paludisme diagnostiqués aux États-Unis ([67](#)).

En pratique clinique, si *P. knowlesi* est suspecté pour des raisons épidémiologiques, après microscopie pour détecter la parasitémie, la PCR doit être utilisée pour confirmer l'espèce et déterminer le traitement approprié.

Les tests d'acide nucléique (par exemple, la réaction de polymérisation en chaîne, PCR) sont généralement utilisés comme étalon-or dans les études d'efficacité des médicaments antipaludiques, des vaccins et de l'évaluation d'autres agents diagnostiques ([210-212](#)). La limite théorique de détection de la PCR a été estimée à 0,02 pour 1 parasite/microlitre ([213](#)). La PCR imbriquée est la technologie d'amplification des acides nucléiques la plus sensible ; sa sensibilité est de 400 parasites/ml ([214](#), [215](#)). L'acide désoxyribonucléique (ADN) parasitaire peut être amplifié après extraction de petits volumes (généralement 50 à 200 µL) de sang

total à partir de taches de sang séché stockées sur du papier filtre après l'extraction ([216](#), [217](#)). Les tests PCR couramment utilisés ciblent les séquences spécifiques au genre et à l'espèce de l'acide ribonucléique (ARN) ribosomique à petite sous-unité 18S, de la protéine de surface circumsporozoïte (un gène nucléaire codant pour une protéase cystéine) et du gène du cytochrome b ([121](#), [214](#), [218-220](#)).

Les infections palustres de faible densité qui sont détectables par PCR mais inférieures au seuil de détection de la microscopie ou des tests de diagnostic rapide peuvent contribuer à la transmission ([124](#), [221-227](#)). La détection précise de l'infection palustre à faible densité est de plus en plus importante à mesure que certaines zones d'endémie palustre progressent vers l'élimination ([228](#)), la surveillance et le dépistage jouant un rôle plus important dans la gestion du programme ([229-231](#)). Cependant, l'infrastructure et la formation requises pour l'utilisation de la PCR limitent son utilité pour ces applications.

Des tests d'amplification isotherme médiée par boucle (LAMP) pour la détection de l'ADN du parasite du paludisme sont en cours de développement pour faciliter l'utilisation de la technologie moléculaire dans les zones endémiques ([232-237](#)). L'utilisation de LAMP pour l'amplification de l'ADN se produit à une seule température et ne nécessite donc pas l'instrumentation thermocycleuse nécessaire à la PCR. LAMP génère 10^9 à 10^{10} réplifications en 15 à 60 minutes, et la turbidité résultante peut être détectée visuellement ou par turbidimétrie, sans nécessiter de manipulation supplémentaire. L'utilisation de tests LAMP avec une variété de séquences cibles et de méthodes de traitement a démontré une sensibilité et une spécificité variables ([238-246](#)).

3.2.5.4. Diagnostic différentiel du paludisme

Le diagnostic différentiel du paludisme est large en raison de la nature non spécifique des symptômes, des résultats physiques et des paramètres de laboratoire (à l'exclusion de la parasitémie). Dans les populations non-immunisées (y compris les voyageurs dans les zones endémiques), un seul diagnostic est probable. Cependant, dans les populations immunitaires ou partiellement immunisées (y compris les personnes résidant dans des zones endémiques), il est important d'envisager des infections concomitantes.

Le diagnostic différentiel général comprend :

3.2.5.4.1. Fièvre de la dengue

La dengue peut causer des malaises, des maux de tête, de la fatigue, une gêne abdominale et des douleurs musculaires associées à de la fièvre. La myalgie due à la dengue est généralement plus grave que la myalgie due au paludisme. Le diagnostic est établi en utilisant la sérologie.

3.2.5.4.2. Chikungunya

Le chikungunya ressemble à la dengue mais est plus doux et auto-limitant, souvent avec une éruption cutanée. Le diagnostic est établi en utilisant la sérologie.

3.2.5.4.3. Méningite

Le mal de tête lié au paludisme peut être grave, bien qu'il n'y ait pas de raideur de la nuque ou de photophobie comme on le voit avec la méningite bactérienne ou virale. Le paludisme n'est pas associé à une éruption cutanée (contrairement à la septicémie à méningocoques). Le diagnostic de méningite bactérienne est établi par ponction lombaire et culture.

3.2.5.4.4. Pneumonie

Les manifestations cliniques de la pneumonie comprennent la fièvre, la toux, la dyspnée et la production d'expectorations. Les patients atteints de pneumonie peuvent avoir des rétractions intercostales et d'autres signes de respiration laborieuse. Le diagnostic est une pneumonie établie par radiographie thoracique et culture d'expectorations.

3.2.5.4.5. Sepsis due à une bactériémie

La septicémie due à une bactériémie peut se manifester par de la fièvre, une tachycardie et une altération de l'état mental. Le diagnostic nécessite une hémoculture.

3.2.5.4.6. Fièvre typhoïde

Les manifestations cliniques de la fièvre typhoïde comprennent la fièvre, la bradycardie, les douleurs abdominales et les éruptions cutanées. Le diagnostic est établi par la coproculture des selles et/ou une hémoculture.

3.2.5.4.7. Leptospirose

La leptospirose est associée à de la fièvre, des frissons, des myalgies et des maux de tête. La myalgie due à la leptospirose est généralement plus grave que dans le paludisme ; La leptospirose peut également être associée à des hémorragies pétéchiales de la peau ou des muqueuses. Le diagnostic est établi en utilisant des tests sérologiques.

3.2.5.4.8. Fièvre hémorragique virale

La fièvre hémorragique virale est associée à de la fièvre, des malaises et des symptômes systémiques. Elle peut être associée à des hémorragies pétéchiales de la peau ou des muqueuses. Cela ne se produit que rarement dans le paludisme sévère. Le diagnostic est établi en utilisant l'immunodosage ou le test d'acide nucléique.

3.3. Hypothèse de l'hypertension artérielle et protection contre le paludisme

L'hypothèse d'un lien probable entre le paludisme et l'hypertension artérielle repose essentiellement sur le constat d'une plus forte incidence de l'hypertension dans les pays endémiques palustres, à revenu faible ou intermédiaire, aux conditions socio-économiques défavorables, en particulier en Afrique subsaharienne (247). La malnutrition et l'insuffisance pondérale à la naissance, conséquences du paludisme symptomatique persistantes au cours de la grossesse, sont fortement corrélées au développement de la prééclampsie, de l'hypertension gestationnelle et de l'hypertension subséquente chez l'adulte (248). Des hypothèses de mécanisme de causalité entre le paludisme et l'hypertension artérielle ont été avancées. Ces hypothèses impliquent des interactions entre les parasites du paludisme et les érythrocytes, le processus inflammatoire, les effets de l'infection pendant la grossesse ; effets de l'infection palustre sur les fonctions rénales et vasculaires.

En effet, le dysfonctionnement endothélial (réduction des taux d'oxyde nitrique (NO)), altération de la libération de neurotransmetteurs locaux et de cytokines, diminution de la viabilité des cellules musculaires lisses vasculaires et / ou altérations de la cellule signalisation calcique entraînant une réactivité vasculaire améliorée, un remodelage et des cardiomyopathies, une homéostasie dérangée par déshydratation, des médiateurs intracellulaires élevés et des réponses cytokines pro-inflammatoires, l'activation des mécanismes du système rénine-angiotensine-aldostérone et des troubles rénaux sont des conséquences de l'infection palustre qui pourraient induire une altération des chiffres tensionnels. Deux médiateurs clés de l'association paludisme-hypertension artérielle sont : le dysfonctionnement endothélial (réduction du NO) et l'augmentation de l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine / des taux d'angiotensine II (247).

Les causes de l'hypertension artérielle observée dans les populations d'origine africaine et sud-asiatique restent inconnues. Les preuves épidémiologiques, génétiques et expérimentales suggèrent que l'hypertension protège contre les formes sévères de paludisme où la raison n'est pas une pression artérielle élevée, mais des concentrations plus élevées du peptide angiotensine II qui provoque la vasoconstriction, la soif et la rétention de sodium, le tout conduisant à l'hypertension ([249](#), [250](#)). Cependant, les niveaux élevés d'angiotensine II protègent contre les formes plus graves de paludisme (par exemple, le paludisme cérébral). Ainsi, les personnes atteintes de paludisme et d'angiotensine II évolutives étaient plus susceptibles de générer une progéniture (en raison de taux de mortalité plus faibles), augmentant les concentrations d'angiotensine II dans la population et, par conséquent, l'incidence d'une pression artérielle plus élevée au fil des générations. Ainsi, la cascade causale de cette pression de sélection fournit une explication probable de la prévalence accrue de l'hypertension observée dans les populations d'origine africaine et sud-asiatique. Ces résultats pourraient fournir des informations sur de nouvelles stratégies pour le traitement du paludisme sévère en ciblant les récepteurs de l'angiotensine II sans augmenter la pression artérielle.

Dans l'article « *The high blood pressure-malaria protection hypothesis* », Gallego-Delgado et al., émettent l'hypothèse que l'hypertension confère un avantage évolutif et une protection aux populations chroniquement exposées à l'infection à *Plasmodium falciparum* ([28](#)). Les auteurs suggèrent que l'hypertension, qui est plus fréquente dans les zones où le paludisme est endémique, peut protéger les patients atteints du développement du paludisme cérébral, qui est la complication la plus mortelle de cette maladie. Selon les auteurs¹, les preuves précliniques et cliniques soutiennent la possibilité que le facteur clé de la relation hypertension-paludisme soit l'angiotensine II (Ang II), dont les niveaux ont tendance à être plus élevés dans les populations vivant dans les zones endémiques palustres. En effet, Ang II semble avoir des effets bénéfiques sur l'intégrité de la barrière hémato-cerveau (très probablement en se liant aux récepteurs Ang II de type 2 [AT2] sur les cellules endothéliales), ce qui pourrait exercer, par divers mécanismes, un effet cérébro-protecteur lors de l'infection palustre ([28](#), [251](#)).

Le rôle évolutif du système rénine-angiotensine dans le développement des espèces est en effet suggéré par plusieurs considérations. Le système rénine-angiotensine est un système biologique presque omniprésent dans le corps humain, et il est présent dans toute l'échelle phylogénétique des animaux, des organismes simples aux humains ([252](#), [253](#)). Son principal effecteur biologique chez les mammifères est Ang II. Dans l'évolution de l'espèce humaine, le système rénine-angiotensine a peut-être favorisé la posture verticale en contrecarrant l'effet de la gravité qui abaisse la pression artérielle. Il a également représenté un facteur majeur contribuant à l'adaptation des espèces vivantes à la privation d'eau, à la soif, aux changements environnementaux dramatiques et à la chaleur, et à la perte de sang. Ang II agit en se liant à 2 récepteurs majeurs couplés à différentes voies de signalisation intracellulaires : le récepteur Ang II de type 1 (AT1) et AT2.

Les récepteurs AT1 sont davantage représentés sur les membranes cellulaires, leur stimulation entraînant une vasoconstriction, une rétention de sodium et d'eau, une élévation de la pression artérielle, des effets trophiques et la libération d'aldostérone. La stimulation des récepteurs AT1 favorise également les processus oxydatifs et inflammatoires et le remodelage cardiovasculaire ([254](#)). Dans les années 1980, il a également été suggéré que l'Ang II avait un effet protecteur contre les accidents vasculaires cérébraux en provoquant une vasoconstriction des artères cérébrales proximales et donc en prévenant la rupture des anévrismes de Charcot-Bouchard ([255](#)).

Cette hypothèse a ensuite été revue sur la base d'essais cliniques montrant que le risque d'accident vasculaire cérébral était réduit par des traitements antihypertenseurs basés sur l'administration de médicaments augmentant et diminuant l'Ang II. En comparant directement les médicaments diminuant l'Ang II (par exemple, les β -bloquants) avec des médicaments qui réduisent la liaison aux récepteurs AT1 et augmentent ainsi l'Ang II circulant non lié, tels que les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, ces derniers ont été associés à un effet cérébroprotecteur plus important et à une réduction des accidents vasculaires cérébraux, pour des diminutions similaires de la pression artérielle ([256](#), [257](#)).

Le point de vue actuel est donc que l'effet bénéfique d'Ang II sur la prévention des accidents vasculaires cérébraux est plus probablement lié à la liaison et à la

stimulation de l'AT2 sur les cellules du système nerveux central. Les récepteurs AT2 peuvent être identifiés dans les organismes adultes dans les cellules endothéliales vasculaires, le myocarde et les cellules nerveuses centrales et périphériques ([254](#)). Leurs principales activités sont opposées à celles des sous-types AT1 et sont principalement caractérisées par la promotion de la vasodilatation et le maintien de l'homéostasie cardiovasculaire, contrebalançant les effets de l'AT1 ([258](#)).

Dans le système nerveux central, en particulier, la stimulation de l'AT1 provoque une perturbation du flux sanguin cérébral, l'induction d'une inflammation et la production d'espèces réactives de l'oxygène dans l'endothélium, entraînant une ischémie tissulaire, des lésions cérébrales et une apoptose cellulaire ([259](#)). En revanche, AT2 intervient dans la vasodilatation et préserve le système vasculaire cérébral. Il faut souligner que les effets fonctionnels opposés d'AT1 et AT2 sont loin d'avoir un équilibre constant, du fait d'une diaphonie entre AT1 et AT2, car le blocage d'AT1 favorise la surexpression d'AT2 ([260](#), [261](#)).

Les lésions cérébrales et la mortalité ont significativement diminué chez les animaux prétraités avec losartan antagoniste sélectif des récepteurs de l'angiotensine ou par l'agoniste sélectif AT2 123319, mais pas avec l'inhibiteur de l'enzyme de conversion énalapril ([262](#), [263](#)). Des preuves récentes ont également montré que la stimulation de l'AT2 par un composé synthétique C21 atténue la mortalité précoce et les déficits neurologiques après un AVC expérimental ([264](#)). Ces résultats renforcent l'hypothèse des auteurs selon laquelle les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine peuvent protéger contre les événements cérébraux majeurs de l'hypertension en bloquant la liaison d'Ang II sur AT1, augmentant ainsi l'activation de l'AT2 (Figure 9).

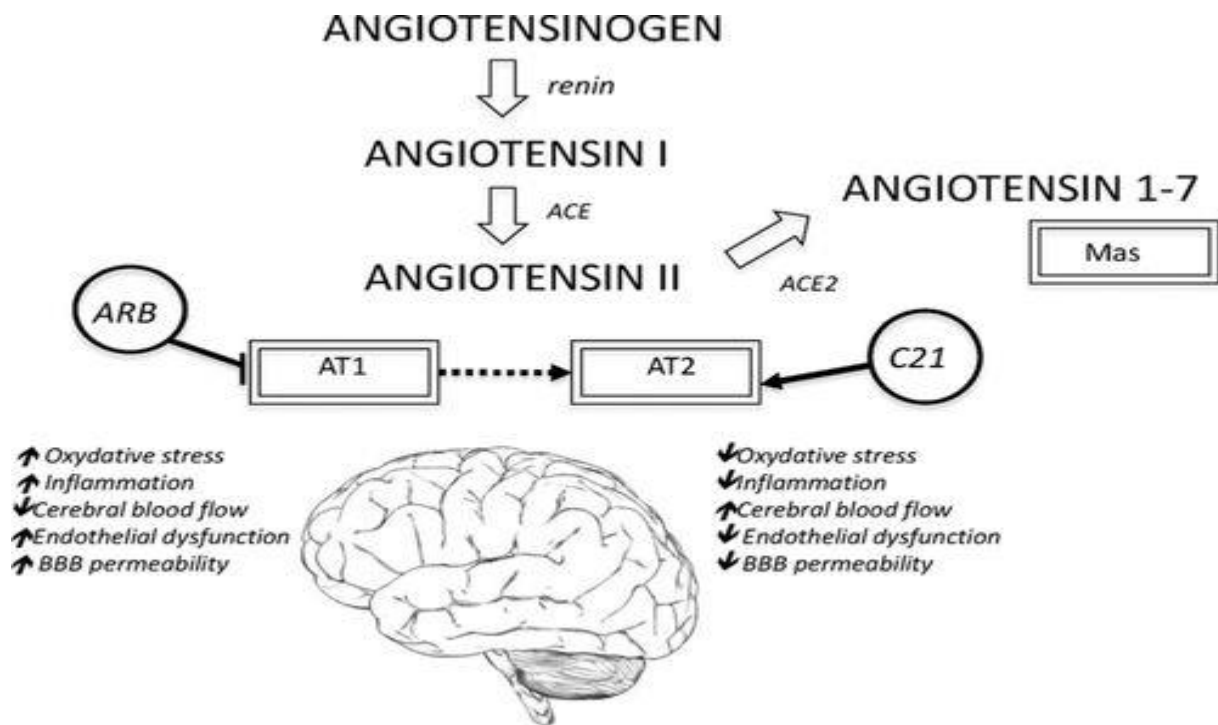


Figure 9. Effets de la diaphonie entre les récepteurs de l'angiotensine II sur le système vasculaire cérébral.

ECA, enzyme de conversion de l'angiotensine ; ARA, bloqueur des récepteurs de l'angiotensine ; AT1, récepteur de l'angiotensine II de type 1 ; AT2, récepteur de l'angiotensine II de type 2 ; BHE, barrière hémato-encéphalique ; et C21, composé 21.

Gallego-Delgado et al., suggèrent, en fait, que l'équilibre entre l'activation d'AT1 et d'AT2 par Ang II pourrait également jouer un rôle central pendant l'infection palustre (28). Cette hypothèse repose d'abord sur les preuves épidémiologiques d'une prévalence plus élevée de l'hypertension dans les zones où le paludisme est endémique. Indépendamment des questions socio-économiques, les personnes issues d'une ascendance qui a vécu et grandi pendant des siècles dans une région où le taux de contagion du paludisme est élevé présentent généralement une plus grande prévalence d'hypertension, mais développent généralement des manifestations moins graves de l'infection palustre.

Le génome de ces familles est caractérisé par des polymorphismes spécifiques qui provoquent une augmentation des niveaux d'Ang II. Les auteurs suggèrent donc que des concentrations élevées d'Ang II pourraient être la raison pour laquelle les populations hypertendues développent généralement une forme plus légère de

paludisme lorsqu'elles sont infectées. Gallego-Delgado et al., ont déjà rapporté dans un modèle de paludisme chez les rongeurs que l'augmentation des niveaux d'Ang II entraîne une diminution modérée de l'incidence du paludisme cérébral (265).

Récemment, des études précliniques ont expliqué, au moins en partie, les mécanismes sous-jacents possibles. En effet, Ang II peut inhiber la croissance de *P. falciparum* et l'invasion érythrocytes (266). De plus, Ang II semble jouer un effet bénéfique sur l'endothélium des vaisseaux du système nerveux central. Il a été suggéré que la stimulation AT2 pourrait inhiber le dysfonctionnement endothélial pendant l'infection palustre, empêchant ainsi la perte d'intégrité de la barrière hémato-encéphalique et évitant l'infection cérébrale grave et mortelle (265). Les actions antioxydantes et anti-inflammatoires des effets médiés par l'AT2 d'Ang II peuvent également contribuer à la préservation de l'endothélium et de la barrière hémato-encéphalique (267). Enfin, le traitement du losartan chez des souris infectées par Plasmodium diminue la migration des cellules endothéliales et réduit la perturbation des jonctions cellulaires interendothéliales, s'alignant sur l'hypothèse d'un effet bénéfique de la voie Ang II/AT2 sur la gravité du paludisme.

En conclusion, les preuves recueillies à ce jour, comme le suggèrent Gallego-Delgado et al, peuvent ouvrir une nouvelle perspective sur le rôle bénéfique évolutif de l'hypertension (265). Les auteurs proposent également une utilisation préférentielle de la thérapie basée sur les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine dans des conditions spécifiques, telles que le paludisme. Même s'il est trop tôt pour proposer des inhibiteurs de l'AT1 ou des agonistes de l'AT2 comme traitement de première intention de l'infection par *P. falciparum*, il y a en fait, une raison d'étudier le rôle potentiellement favorable de la diaphonie entre la stimulation AT2/inhibition AT1 et ses effets thérapeutiques sur les maladies du système nerveux central.

3.3.1. Observations épidémiologiques

Une corrélation marquée entre l'incidence du paludisme et de l'hypertension a été signalée pour plusieurs populations de pays subsahariens, à revenu faible ou intermédiaire. Ces corrélations associent souvent une pression artérielle moyenne plus élevée, ainsi qu'une plus grande incidence de maladies cardiovasculaires à des

maladies infectieuses de grande amplitude telles que le paludisme ([13](#), [27](#), [268](#), [269](#)). Degarege *et al.*, ont conclu que le manque d'éducation, les faibles revenus, la faible richesse, le fait de vivre dans des maisons mal construites, de mauvaises mesures de politique publique qui peuvent induire une inégalité dans la couverture sanitaire et le fait d'avoir une profession dans l'agriculture peuvent augmenter le risque ([269](#)). Ces corrélations et liens de causalité rapportés sont souvent divergents car la gravité de la parasitémie palustre dépend souvent de plusieurs comorbidités ([27](#), [270-273](#)). La justification d'une telle association comprend : la vulnérabilité des personnes souffrant de malnutrition chronique dans l'enfance au développement de l'hypertension ([13](#), [249](#), [274](#)).

Il y a eu 219 millions de cas de paludisme dans le monde en 2017, contre 217 millions de cas en 2016. Le nombre estimé de décès dus au paludisme s'élevait à 435 000 en 2017, soit un nombre similaire à celui de l'année précédente. La région de l'Afrique de l'Ouest supporte une part disproportionnée de la charge mondiale du paludisme. En 2017, la région comptait 92 % des cas de paludisme et 93 % des décès dus au paludisme ([47](#)).

Les étiologies du paludisme présentant des similitudes physiopathologiques avec l'hypertension constituent actuellement un sujet de recherche majeur. L'hypothèse paludisme-hypertension artérielle est fortement étayée par les observations de l'incidence croissante de l'hypertension dans les pays endémiques palustres où les conditions socioéconomiques sont mauvaises, en particulier dans les pays d'Afrique subsaharienne. La malnutrition et l'insuffisance pondérale à la naissance avec des manifestations symptomatiques persistantes du paludisme pendant la grossesse sont fortement corrélées au développement de la prééclampsie, de l'hypertension gestationnelle et de l'hypertension subséquente à l'âge adulte.

Les preuves suggèrent que le lien entre l'infection palustre et l'hypertension artérielle implique des interactions entre les parasites du paludisme et les érythrocytes, le processus inflammatoire, les effets de l'infection pendant la grossesse ; effets sur les fonctions rénales et vasculaires ainsi que les effets dans la drépanocytose. Les mécanismes possibles qui justifient l'hypothèse paludisme-hypertension artérielle sont les suivants: dysfonctionnement endothélial (réduction des niveaux d'oxyde nitrique (NO)), altération de la libération de neurotransmetteurs locaux et de

cytokines, diminution de la viabilité des cellules musculaires lisses vasculaires et / ou altérations de la signalisation cellulaire du calcium conduisant à une réactivité vasculaire accrue, au remodelage et aux cardiomyopathies, homéostasie dérangée par déshydratation, médiateurs intracellulaires élevés et réponses cytokines pro-inflammatoires, régulations génétiques possibles, activation des mécanismes du système rénine-angiotensine-aldostérone et troubles rénaux, anémie et hémolyse sévères, insuffisance rénale et lésions des organes terminaux.

Deux médiateurs clés de l'association paludisme-hypertension artérielle sont : le dysfonctionnement endothélial (réduction du NO) et l'augmentation de l'activité enzymatique de conversion de l'angiotensine/taux d'angiotensine II. La drépanocytose est associée à une protection contre l'infection palustre et à une réduction de la pression artérielle. Dans cette revue, nous présentons l'état des connaissances sur l'hypothèse paludisme-pression artérielle et suggérons des idées pour de futures études.

Le paludisme et l'hypertension n'ont pas d'association directe ; cependant, un certain nombre de similitudes physiopathologiques ont été suggérées pour atténuer le lien entre eux, y compris l'ischémie, le dysfonctionnement endothélial, la libération de cytokines pro-inflammatoires, l'augmentation des taux d'angiotensine II (Ang II) dans les populations endémiques du paludisme ainsi que le trait drépanocytaire ([275](#), [276](#)). Les cellules endothéliales circulantes sanguines (CD146⁺, CD45⁻), utilisées comme marqueurs de lésions vasculaires lors d'une infection palustre aiguë ([277](#)), ont été corrélées à la gravité de l'infection à *Plasmodium falciparum*. Dans cette revue, nous avons examiné les différents arguments en faveur du lien entre la parasitémie palustre et l'hypertension et les mécanismes sous-jacents possibles.

Eze *et al.*, ont postulé que le paludisme, sous sa forme plus bénigne, est associé négativement à l'hypertension chez les participants ayant une température corporelle plus basse, mais positivement associé à l'hypertension chez les participants ayant une température corporelle élevée ([249](#)). Ces auteurs ont démontré que les patients atteints de parasitémie palustre asymptomatique ou latente présentaient un risque d'hypertension plus faible que les patients sans paludisme, tandis que les patients atteints de paludisme aigu ou symptomatique présentaient un risque plus élevé d'hypertension. Cette découverte a été associée à une influence génétique sélective

offrant une protection contre le paludisme, conduisant au concept de génétique partagée (278). Cela suggère que l'association pourrait dépendre de la symptomatologie/latence de la parasitémie palustre où les personnes atteintes de parasitémie palustre plus latente/asymptomatique ont un risque plus faible d'hypertension et celles atteintes de parasitémie palustre plus aiguë/symptomatique ont tendance à avoir une pression artérielle plus élevée.

De toute évidence, il est nécessaire d'établir des statistiques exactes sur les populations où le paludisme a été complètement éradiqué. Les informations sur l'évaluation de leur tension artérielle et d'autres indices cardiovasculaires ne sont actuellement pas disponibles dans la littérature.

3.3.2. Parasitémie du paludisme et effets cardiovasculaires

Les symptômes du paludisme sont généralement caractérisés par une anémie sévère, une forte fièvre, des vomissements, de la transpiration et une insuffisance rénale (278-282). Les manifestations graves du paludisme peuvent inclure le paludisme cérébral, l'hypertension intracrânienne (283) ainsi que des dysfonctionnements cardiovasculaires tels que l'œdème pulmonaire aigu, la myocardite toxique et les anomalies de conduction ; d'autres comprennent les arythmies cardiaques, le choc, le collapsus circulatoire, la cardiomyopathie et la fibrose endomyocardique (284-287). L'incidence du paludisme est souvent liée à une réduction du débit ventriculaire gauche, du débit cardiaque et du nombre de néphrons (287-289). Certains de ces processus physiopathologiques majeurs conduisant à un dysfonctionnement cardiovasculaire résultent de ce qui suit : adhésion du parasite plasmodium aux cellules endothéliales, séquestration des globules rouges parasités et non parasités dans les petits vaisseaux périphériques, et diminution de la déformabilité des érythrocytes (284, 288).

Le paludisme peut également affecter directement la fonction cardiaque et, selon Mishra et *al.*, (286) il existe plusieurs mécanismes impliqués: effet suppressif direct sur la fonction myocardique par des toxines parasitaires comme le glycosylphosphatidylinositol, qui induit et augmente les taux d'apoptose dans la culture de cardiomyocytes ; en outre, la prohormone N-terminale du peptide natriurétique cérébral, un marqueur sensible qui indique une altération de la fonction

cardiaque, est significativement élevé dans le paludisme grave ([266](#), [284](#), [290](#), [291](#)). La toxine glycosylphosphatidylinositol libérée par le parasite du paludisme est associée à la régulation positive de la prohormone N-terminale du peptide natriurétique cérébral et d'autres gènes apoptotiques, ce qui suggère que l'infection palustre sévère est fortement associée au développement de la myocardite et à l'allongement de l'intervalle QT, conduisant à des tachyarythmies ventriculaires ([286](#), [292](#)).

Les effets cardiovasculaires rapportés sont souvent contradictoires et dépendent de la gravité de la parasitémie et de l'anémie hémolytique ([293](#), [294](#)). Les érythrocytes infectés ont tendance à échapper à l'ablation dans la rate par adhérence aux cellules endothéliales à différents niveaux, y compris le cerveau et le placenta, provoquant ainsi d'importants syndromes spécifiques aux organes, en particulier le paludisme cérébral ([269](#), [270](#), [278](#), [283](#), [295-298](#)). L'adhésion des érythrocytes infectés aux cellules endothéliales est médiée par certaines protéines parasitaires exprimées à la surface des érythrocytes qui interagissent avec les récepteurs des cellules endothéliales de l'hôte, conduisant finalement à la séquestration des érythrocytes infectés dans les organes cibles ([270](#), [279](#), [299](#)). Les substances pro-inflammatoires libérées par ce mécanisme peuvent entraîner des altérations de la réactivité vasculaire ([271-273](#)).

3.3.3. Rôle du RAAS

Le RAAS, un régulateur majeur de la pression artérielle, semble contribuer à l'association entre l'hypertension artérielle et le paludisme ([268](#)). Gallego-Delgado *et al.* ([28](#)) ont signalé que des niveaux élevés d'Ang II protègent contre le paludisme par un phénomène d'adaptation évolutive, dans lequel il y a préservation des mutations qui augmentent la résistance génétique au paludisme malgré les effets néfastes sur d'autres aspects de la santé humaine ([300](#)).

L'une des caractéristiques du paludisme à *P. falciparum* est l'altération de la fonction endothéliale, ce qui entraîne une diminution des niveaux d'oxyde nitrique (NO) et une augmentation des niveaux d'Ang II. Ang II est un produit du SRAA produit par l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) sur l'angiotensine I, qui

stimule la réabsorption du sodium et de l'eau et conduit finalement à une augmentation de la pression artérielle. Il a été signalé que l'Ang II a un effet protecteur sur le paludisme en affaiblissant le cycle de reproduction des parasites du paludisme ([266](#), [290](#)). Ainsi, alors que des niveaux élevés d'Ang II offrent une protection contre le paludisme, il provoque également une hypertension en raison de sa propriété vasoconstrictrice ; cela suggère un rôle pour l'ECA dans la comorbidité de l'hypertension et du paludisme ([268](#), [290](#)). Il a été démontré que les polymorphismes des ECA réduisent le risque de paludisme ([24](#), [280](#)).

Les signaux RAAS augmentent la soif, le volume sanguin, la rétention rénale de sodium et d'eau, la vasoconstriction systémique et l'hypertrophie cardiaque et vasculaire. L'allèle D du polymorphisme ACE I/D, qui augmente la production d'Ang II, est associé à un paludisme bénin ainsi qu'à l'hypertension ; cela suggère une influence possible des polymorphismes dans l'ECA de type 1 et l'ECA de type 2 sur l'issue du paludisme ([268](#), [280](#), [301-303](#)), donnant encore plus de crédibilité à l'implication génétique dans l'infection, l'incidence et la prévalence du paludisme. L'effet protecteur d'Ang II contre le paludisme a été associé à sa capacité à diminuer l'invasion des érythrocytes humains par *P. falciparum* d'une manière dose-dépendante, qui n'est pas médiée par les récepteurs AT1 et AT2; mais par d'autres peptides biologiquement actifs tels que Ang ([27](#), [268](#), [270](#)) qui agissent en réduisant l'activité de la pyruvate kinase dans les érythrocytes ([304](#)).

Les cellules musculaires lisses cérébrovasculaires sont régulées par l'Ang II produit localement dans le parenchyme cérébral, puisque la barrière hémato-encéphalique est imperméable à l'Ang II circulant ([305](#)). Ang II, agissant par stimulation des récepteurs AT2 dans le système nerveux central, inhibe le dysfonctionnement endothélial pendant l'infection palustre, protégeant ainsi l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique ([266](#)).

3.3.4. Paludisme au cours de la grossesse et hypertension chez l'adulte

Des études ont montré que les enfants nés de mères qui ont souffert de paludisme pendant la grossesse semblent avoir une pression artérielle élevée au moment où ils ont 1 an par rapport à ceux nés de mères qui n'ont pas connu la même situation ([306](#), [307](#)). L'hypertension pendant la grossesse a été associée au paludisme. Il

existe un lien entre les résultats du paludisme et ceux observés avec la prééclampsie et l'hypertension gestationnelle ([295](#), [308](#)), qui seraient précipités à l'insuffisance pondérale à la naissance, un facteur de risque majeur d'hypertension ([306-309](#)). Cette corrélation positive entre le paludisme, l'insuffisance pondérale à la naissance et l'hypertension artérielle est liée à la malnutrition ainsi qu'à une inflammation accrue et est associée à une rigidité artérielle et à des issues défavorables de la grossesse comme l'anémie, la mortinaissance, l'insuffisance pondérale à la naissance et la mort maternelle et fœtale ([288](#), [289](#)). Volpe *et al.* ([251](#)) ainsi que Lewandowski *et al.* ([309](#)) ont observé des risques nettement accrus de nouveau-nés souffrant d'hypertension à l'âge adulte en raison des effets *in-utero* du paludisme.

Le faible poids à la naissance entraîne une altération du développement des artères de résistance et des néphrons rénaux, structures importantes pour la régulation homéostatique de la pression artérielle. Une telle néphrogenèse compromise peut entraîner une augmentation de l'indice pondéral, le développement de l'obésité et d'autres syndromes métaboliques comme l'hyperglycémie et l'hypercholestérolémie, une altération des taux de filtration glomérulaire, qui sont des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires associés à l'hypertension. Ceci, ainsi que d'autres problèmes de santé courants tels que le faible accès aux soins de santé et les faibles revenus pour les médicaments pour traiter l'infection, entraîne un faible poids à la naissance, un retard de croissance et la malnutrition ; Ceux-ci prédisposent à l'hypertension plus tard dans la vie ([13](#), [289](#)).

La susceptibilité des personnes souffrant de malnutrition chronique dans l'enfance au développement de l'hypertension est associée à une réduction du débit ventriculaire gauche, du débit cardiaque et de la réduction du nombre de néphrons ([288](#), [289](#), [310](#)). Il a également été démontré que le paludisme pendant la grossesse diminue les concentrations circulantes de L-arginine tout en augmentant les inhibiteurs de la synthèse du NO, la diméthylarginine symétrique et la diméthylarginine asymétrique et leur association avec une mauvaise issue de la grossesse ([307](#), [311](#)). L-Arginine est important pour le développement vasculaire placentaire.

Le NO régule également l'angiogenèse placentaire et les médiateurs de la vascularogénèse (tels que les voies angiopoïétine-TIE-2 (tyrosine kinase avec

domaine immunoglobine et EGF, essentiel au développement vasculaire normal) et facteur de croissance endothéliale vasculaire-A). Ceux-ci jouent des fonctions importantes dans le développement placentaire et embryonnaire. Les états pathologiques pendant la grossesse, tels que la prééclampsie, ont été liés à des carences en L-arginine et en NO ([312](#), [313](#)). Il a été signalé que le paludisme pendant la grossesse provoque un mauvais développement vasculaire placentaire, ce qui entraîne une augmentation de la résistance vasculaire artérielle dans le placenta et des issues défavorables de la grossesse ([269](#), [295](#)).

Plusieurs chercheurs ont signalé une association entre le paludisme placentaire et l'hypertension, [4](#), [19](#), [39](#), [51](#), [57](#) tandis que la vasculopathie et l'hypertension artérielle pulmonaire étaient fortement corrélées à une augmentation de la parasitémie palustre ([314](#), [315](#)). Ces corrélations sont souvent fondées sur le rôle de l'hémoglobine libérée, des lésions endothéliales et de la capacité de l'hémoglobine à perturber l'homéostasie du NO, une molécule très importante et intégrale dans le maintien du tonus vasculaire. L'hémoglobine agit comme un piègeur de NO, et en tant que telle joue un rôle essentiel dans l'agrégation tissulaire, l'expression des molécules d'adhésion et l'activation plaquettaire ([293](#), [307](#), [316](#)).

La recherche visant à améliorer les soins obstétricaux et néonataux, en mettant l'accent sur une nutrition correcte et un environnement intra-utérin plus sain, peut grandement contribuer à l'amélioration de ces résultats graves. Cela accrédite la nécessité de recherches multidisciplinaires sur les comorbidités de l'infection palustre et de l'hypertension ainsi que sur les complications de l'infection palustre.

3.3.5. Relation entre l'infection palustre et médiateurs de l'hypertension

3.3.5.1. Inflammation

Le paludisme persistant sévère peut entraîner une inflammation chronique avec une élévation des biomarqueurs de l'inflammation tels que les protéines c-réactives, l'angiopoïétine-2, les tyrosine kinases vasculaires, l'interleukine 1 bêta (IL-1 β), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et l'interleukine 6 (IL-6), qui modulent les facteurs de croissance basés sur l'endothélium et prédisposent également à la rigidité artérielle, au dysfonctionnement des cellules endothéliales, aux maladies rénales et à l'hypertension ([268](#), [317-321](#)). L'endothélium vasculaire constitue le plus

grand organe interconnecté du corps et le dysfonctionnement de l'endothélium est une voie couramment impliquée dans plusieurs infections, en particulier les infections potentiellement mortelles telles que le paludisme cérébral (322). La gravité de l'infection palustre dépend du rôle joué par les déterminants de la réponse de l'hôte et les facteurs de virulence du parasite.

3.3.5.2. Interaction entre les érythrocytes parasités et l'endothélium

Avec la maturation des anneaux aux trophozoïtes dans les globules rouges, *P. falciparum* induit la formation de boutons collants à la surface des érythrocytes et des cellules endothéliales, conduisant à la séquestration des érythrocytes infectés dans les petits vaisseaux sanguins. Cela conduit à une obstruction partielle du flux sanguin, à une dégradation de la barrière endothéliale et à une inflammation ; une cascade d'événements qui contribuent au développement de l'hypertension (271-273).

La voie angiopoïétine et tyrosine kinase connue sous le nom de voie angiopoïétine/récepteur tyrosine kinase (Ang/Tie2) est essentielle à la régulation de la fonction endothéliale (323). Les microARN qui sont des sous-ensembles de petites molécules d'ARN non codantes sont des régulateurs posttranscriptionnels majeurs de l'expression génique (324). microARN, y compris miR-155, ont été signalés pour réguler la réponse de l'hôte aux parasites apicomplexan (325). miR-155 régule négativement la fonction endothéliale et la barrière hémato-encéphalique dans le paludisme cérébral, par l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires et des lymphocytes T, qui contribuent aux lésions endothéliales lors d'infections graves (326).

Dans le cas du paludisme non-complicé, *P. falciparum* initie la libération de la molécule d'adhésion intercellulaire 1 et conduit à la production de la protéine chimioattractante monocyttaire 1 (MCP-1), de l'IL-6 et de l'IL-8 (327). Vasquez *et al.*, ont suggéré que l'activation des facteurs endothéliaux se produit dans les infections bénignes et est impliquée dans la réponse inflammatoire requise pour contrôler la parasitémie ; Cependant, en l'absence de régulation endothéliale, des complications se développent (328).

La protéine de surface 1 du mérozoïte (MSP-1) est la protéine la plus fonctionnelle et la plus abondamment conservée sur la membrane mérozoïte ancrée par le glycosylphosphatidylinositol. D'autres protéines de surface qui ont été identifiées comprennent MSP-2, MSP-3, MSP-6 et MSP-7, qui sont structurellement et fonctionnellement différentes et peuvent être associées directement ou indirectement à la surface du mérozoïte ([291](#), [292](#)). On dit que certaines des protéines sont impliquées dans la survie du parasite contre la défense de l'hôte ([291](#), [329](#)). Les protéines de surface identifiées sur le mérozoïte du parasite dans leur liaison aux érythrocytes, sont dites d'une grande complexité, impliquant des clivages protéolytiques hautement régulés du complexe multiprotéique en macromoléculaires qui facilitent la liaison ([291](#)).

Kauth *et al.* ([329](#)) ont suggéré que MSP-7 et 6 se lient à MSP-1 pour former une protéine multicomplexe, responsable de l'affichage des épitopes dans l'environnement extérieur. MSP-1 subit ensuite une série de clivages protéolytiques par des enzymes appelées subtilisine-1 pour former des structures macromoléculaires. Le MSP-2 serait responsable du revêtement de surface dense présent sur le mérozoïte en raison de son association avec la formation de fibrilles ([329](#)). MSP-2 ainsi que la liaison de la protéine de surface du mérozoïte comme 1 domaine aident à faciliter l'adhésion aux globules rouges via leur liaison érythrocytaire comme les domaines présents sur les globules rouges ([291](#), [329](#)) ; Ceci est considéré comme la liaison initiale et l'interaction du parasite et des globules rouges.

Des taux plasmatiques élevés de thrombomoduline (une protéine membranaire non-sécrétable des cellules endothéliales dormantes) sont une caractéristique des lésions endothéliales. Ceci est généralement élevé dans les infections palustres et est en corrélation avec des taux plasmatiques élevés d'élastase (une protéase seine sécrétée par les neutrophiles activés). Ces enzymes protéolytiques libérées par les neutrophiles ainsi que leur capacité à libérer des niveaux élevés d'espèces réactives de l'oxygène lors de l'explosion oxydative, sont capables de déclencher l'apoptose des cellules endothéliales à faible concentration moléculaire et à des concentrations élevées, induisent une nécrose ([330-332](#)).

La capacité de ces cellules à stimuler ou à induire les récepteurs des cytokines conduit souvent à la libération, à l'altération et à la synthèse de plusieurs neurotransmetteurs et cytokines locaux ([330](#), [333-336](#)), tels que la noradrénaline, la dopamine, la sérotonine et l'histamine, qui modifient ou altèrent davantage la fonction endothéliale ([337-339](#)). L'endothélium a des propriétés antithrombotiques, anti-inflammatoires et vasodilatatrices clés et une vasoréactivité accrue du système vasculaire concerné ([271-273](#)). Par conséquent, la destruction de ces cellules endothéliales par les neutrophiles induit l'apoptose et la nécrose inhibe tous ces processus essentiels à l'homéostasie vasculaire et endothéliale.

Les vaisseaux sanguins sont incapables de réguler efficacement le processus de coagulation, ce qui pourrait augmenter le risque de développer des caillots sanguins thrombotiques conduisant à un accident vasculaire cérébral ischémique grave. NO un agent vasodilatateur important synthétisé et sécrété par les cellules endothéliales serait considérablement réduit à mesure que les érythrocytes infectés adhèrent à l'endothélium, facilitant ainsi la destruction endothéliale par apoptose et nécrose. D'autres facteurs, tels que la stase sanguine, la fibrinolyse et l'augmentation de la coagulation intravasculaire (en raison de l'élévation des dimères D et des produits de dégradation de la fibrine ([270](#), [296](#))).

3.3.5.3. Conclusion et perspectives

De toute évidence, de nombreux facteurs sont impliqués dans l'association entre l'infection palustre et l'hypertension; Il s'agit notamment des stratégies utilisées pour déterminer les domaines d'étude, des cas réactifs de détermination, des variations saisonnières de la transmission de l'infection palustre, de l'utilisation efficace des stratégies de dépistage, de traitement et d'indexation, des diagnostics erronés ainsi que des connaissances insuffisantes et des idées fausses sur les transmissions du paludisme et leurs présentations. Tous ces facteurs constituent de grandes limites à la compréhension et à la bonne gestion de cette maladie. Ceux-ci sont en outre confondus par les instabilités gouvernementales, les guerres, les conflits ethniques au sein de ces localités, les erreurs écologiques ainsi que les hypothèses mathématiques et statistiques erronées. Ces incohérences, dues à des erreurs de mesure et à des anomalies de données provenant de diverses sources agrégées,

sont souvent à l'origine d'un biais transversal à l'hypothèse de l'hypertension induite par le paludisme.

En effet, des diaphonies existent entre le paludisme et l'hypertension/hypertension artérielle et d'autres études sont encouragées afin de définir les lignes de corrélation entre les deux pathologies. Les études futures explorant les liens génétiques et leurs rôles dans la réduction de l'incidence du paludisme continueront de faire la lumière sur la façon dont cette maladie pourrait être mieux gérée. Les progrès réalisés dans l'utilisation de la génomique et les connaissances génétiques ont permis de mieux comprendre la physiopathologie du paludisme, sa dynamique et sa gestion des populations. L'immunisation et la découverte et l'utilisation de vaccins, associées à des essais cliniques ciblés, amélioreront sa prise en charge et leur éradication possible.

La compréhension des comorbidités conduisant à des immunodéficiences caractéristiques du paludisme grave, qui devraient cibler des expressions de biomarqueurs spécifiques, permettra de mieux comprendre les adaptations immunitaires et les changements phénotypiques qui pourraient conférer une tolérance au paludisme à certaines personnes. L'évaluation des différences raciales pour l'association entre l'infection palustre et la pression artérielle dans les zones endémiques, en ce qui concerne la génomique et l'expression de protéines spécifiques, pourrait s'avérer utile.

Les mécanismes/voies possibles par lesquels l'infection palustre est associée au développement de l'hypertension artérielle comprennent : les interactions entre l'infection palustre et les érythrocytes, le processus inflammatoire, effets de l'infection au cours de la grossesse, effets de l'infection sur les fonctions rénales et vasculaires et les effets de l'infection palustre au cours de la drépanocytose. Deux médiateurs clés de l'association paludisme-hypertension artérielle sont : le dysfonctionnement endothélial (oxyde nitrique réduit) et l'augmentation de l'activité ACE/niveaux d'Ang II. La drépanocytose est associée à une protection contre l'infection palustre et à une réduction de la pression artérielle.

Les études génomiques suggérées peuvent inclure des compositions phénotypiques mixtes, des adaptations évolutives, des associations d'antigènes leucocytaires

humains et des transcriptomes d'érythrocytes humains impliquant des polymorphismes mononucléotidiques ainsi que des allèles protecteurs du paludisme qui offrent différentes formes de protection et de réduction des comorbidités du paludisme et de l'hypertension (340). En outre, le rôle des traits héréditaires tels que les allèles de l'hémoglobine falciforme, la thalassémie, les génotypes O et Duffy des groupes sanguins (341-344) ainsi que les interactions entre les expressions des protéines vasculaires conduisant à des troubles vasculaires à la suite d'une infestation parasitaire du paludisme sont des pistes pour les études futures.

Le SRAA, en plus d'élever la pression artérielle par une augmentation de la résistance vasculaire, conserve et élève également le sodium sérique. Cliniquement, l'hyponatrémie (sodium sérique ≤ 135 mmol/l) est une présentation dans la parasitémie palustre (345, 346). L'activité accrue du SRAA pourrait être une réponse à cette hyponatrémie, bien que son importance ne soit pas entièrement comprise (347).

Les polymorphismes ACE et ACE2 entraînent une élévation de l'Ang II, qui agit via les récepteurs AT1/AT2, mobilise le Ca^{2+} intracellulaire dans le muscle lisse vasculaire (induisant une résistance périphérique et une pression artérielle accrues) et stimule également l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS) et le NO, qui protège contre le paludisme cérébral,10 aggraver davantage le puzzle dans la physiopathologie du paludisme. La compréhension des voies uniques médiées par le calcium dans les parasites, la caractérisation des gènes liés au calcium et des protéines effectrices du calcium ainsi que les mécanismes de second messager impliqués dans la signalisation intracellulaire Ca^{2+} , pourraient fournir de nouvelles perspectives pour le développement de médicaments et les interventions thérapeutiques sur le cycle de vie de *P. falciparum* (347).

Une réactivité vasculaire altérée est impliquée dans les résultats du paludisme conduisant à l'hypertension ; par conséquent, les études visant à caractériser les mécanismes endothéliaux et vasculaires des muscles lisses impliqués dans la signalisation cellulaire conduisant à des altérations du tonus vasculaire (et donc à une pression artérielle élevée ou basse) méritent notre attention. Des études impliquant des expressions de protéines, la phosphorylation et les communications endothéliales pourraient éclairer davantage la compréhension des processus

impliqués dans la mise en place et la séquestration induites par les cellules parasitées. Les études pharmacologiques sur le muscle lisse vasculaire isolé sont essentielles pour caractériser les interactions entre les récepteurs et le développement de médicaments. Cela améliorera notre connaissance des processus de régulation impliqués dans l'angiogenèse induite par le paludisme ([313](#), [348](#)).

Incidemment, la prise en charge de l'hypertension chez les Noirs tourne souvent autour de l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA comme traitement de première intention ([349](#)). Cela améliorera également l'efficacité des médicaments antipaludiques qui, bien qu'efficaces, sont souvent associés à une toxicité cardiaque, à des complications cardiaques mortelles et à des troubles cardiovasculaires ([350](#), [351](#)). Celles-ci devraient également aller de pair avec la réduction des lacunes en matière de connaissances en matière d'éducation du public, d'éducation pour améliorer les connaissances, l'attitude et les meilleures pratiques axées sur l'éradication du paludisme, la formation constante et l'amélioration de la main-d'œuvre pour les professionnels de la santé et les chercheurs, l'application et l'inculcation de comportements préventifs parmi la population, la réduction des écarts d'égalité socio-économique, et un message continu axé sur la santé, en particulier avec du contenu local et local.

Les remèdes à base de plantes ont été signalés pour posséder des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, anti-angiogenèse et antipaludiques. La recherche sur l'utilisation des ethnomédicaments, la caractérisation et l'isolement de leurs principes actifs, et la validation appropriée des connaissances folkloriques et autochtones par des moyens scientifiques rigoureux fourniront des informations vitales pour l'administration et l'utilisation de ces remèdes dans la gestion et l'amélioration des présentations pathologiques du paludisme; améliorant ainsi le contenu local et la situation socioéconomique des régions où le paludisme est endémique.

4. Méthodologie

4.1. Cadre et lieu de l'étude

Cette étude s'inscrit dans le cadre d'un projet de recherche multidisciplinaire sur les mesures de lutte contre le paludisme, mené par le Centre International d'Excellence en Recherche sur le Paludisme (ICEMR) du Mali en collaboration avec les instituts nationaux de santé (NIAID/NIH) des Etats-Unis d'Amérique. Nos patients ont été enrôlés sur deux sites du programme d'ICEMR au Mali, les villages de Dangassa et de Koïla Bamanan (figure 10)

4.1.1. Village de Dangassa

4.1.1.1. Historique et Démographie

Dangassa est situé dans la région administrative de Koulikoro, district sanitaire de Ouléssebougou, Commune rurale de Niagadina. Autrefois appelé Tintinbilé (plateau rouge), selon Moussa Camara (le président de l'association de santé communautaire, ASACO), le village a été fondé vers le 13^{ème} siècle par Moussa Dan Camara venu de Kong. Il s'installa sur un plateau où poussait une herbe appelée en malinké « *Ngassan* ». Quand son frère Kamadjan lui rendit visite et dit « nous viendrons nous s'installé Dan Ka Ngasanfièra » ce qui signifie en malinké (le plateau où pousse l'herbe Ngassan) que le village prend le nom de Dangassa, situé à 95 km au Sud-ouest de Bamako sur la route nationale 7 (RN7). Il est limité à l'Est par le village de Ballala, au Nord par le fleuve Niger, et au Sud par le village de Faraba.

4.1.1.2. Climat et végétation

Le climat est de type pré-guinéen avec une saison pluvieuse de juin à novembre avec une pluviométrie moyenne annuelle de 1 200 mm de pluies. La saison sèche s'étend de décembre à mai. Les vents dominants sont la mousson (en saison de pluies) et l'harmattan (en saison sèche).

La végétation est faite de savane arborée qui est menacé de disparition par les coupes abusives du bois si rien n'est fait. Parmi les plantes rencontrées, on peut citer le karité (*Vitellaria paradoxa* ou *Butyrospermum parkii*), le tamarinier (*Tamarindus indica*), le néré (*Parkia biglobosa*), le caicédrat (*Khaya senegalensis*), le kundié (*Guiera senegalensis*).

4.1.1.3. Culture et religion

La population de Dangassa est estimée à environ huit mille (8 000) habitants en 2018 dont les femmes représentaient plus de la moitié (source : Mr Moriba Camara directeur du second cycle fondamentale). La population est composée essentiellement de Malinkés. Le village compte également des Peuhls, des Somonos, des Dogons, des Mossis et des Bambaras d'où une diversité de culture. Quant au domaine religieux, la majorité de la population du village se réclame de l'islam. Le village comporte quelques chrétiens et animistes.

4.1.1.4. Géographie sanitaire

Le centre de santé du village est composé d'un dispensaire, d'une maternité, d'un laboratoire d'analyses biologiques et d'un magasin. Le dispensaire est composé de cinq (5) salle (consultation, soins, de repos du malade, d'un dépôt de produits pharmaceutiques en dénomination commune internationale (DCI) et d'une salle d'hospitalisations).

La maternité est composée d'une salle de consultation prénatale, d'une salle de vaccination et d'accueil, d'une salle d'accouchement, d'une salle de repos et d'une salle de garde.

Le personnel du centre de santé se compose de deux infirmiers d'Etat (le directeur technique payé par les fonds PPTTE et le laborantin), de deux sage-femmes dont une au compte du projet SWEDD, une matrone, un aide-soignant, une gérante (matrone de formation) du dépôt des produits pharmaceutiques, payés sur les ressources propres de l'ASACO.

Les ONG œuvrant dans la zone sont entre autres Plan Mali, AMCEP, Alpha log, 3AG, et SWEDD.

4.1.2. Village de Koïla Bamanan

4.1.2.1. Historique et Démographie

Situé dans la commune rurale de Dioro, le village de Koïla Bamanan fait partie de l'aire de santé de Koïla relevant du district sanitaire de Markala dans la région de Ségou. Il est situé à 45 km du centre de santé de référence de Markala et à 14 km de Dioro. L'aire de santé de Koïla est composée de 7 villages à savoir : Koïla Bamanan village abritant le Cscm, Koïla Markala, Marka Tintin, Fakourou Wèrè, Kolomy, Karabougou, et Kontomo Wèrè. Elle est limitée au Nord par l'aire de santé de Dioro, au Sud-ouest par l'aire de santé de Tibi, au Sud-est par l'aire de santé de Yolo et à l'Est par l'aire de santé de Babougou.

Le village fût fondé il y a environ 400 ans (vers 1613) par les frères Bouaré. Préalablement installé à Tiendégouéto, entre Koïla actuel et Sama (village dans l'aire de santé de Babougou), les frères jumeaux Tientégoué Bouaré et Yari Bouaré découvrirent un espace au cours d'une partie de chasse qui selon eux était propice pour y vivre. C'est ainsi qu'ils décidèrent d'y déménager. Certains habitants, comme les Konaté, qui se trouvaient un peu au sud-ouest décident eux aussi de venir s'associer aux Bouaré. C'est à la suite de leur pouvoir de vaincre pour un si nouveau village, que les habitants des villages environnants martelaient en bambara « *Ni ye koye yan* » qui signifie qu'on a du pain sur la planche d'où est venu le nom Koïla.

4.1.2.2. Climat et végétation

Le relief du village de Koïla est composé essentiellement de plaine argilo-sablonneuse et de bas-fonds. Les canaux d'irrigations du village proviennent du barrage de Markala. Ils sont utilisés pour la riziculture et la pêche.

La faune sauvage est pauvre à cause des aménagements de casiers rizicoles. Néanmoins, on retrouve quelques animaux comme les lièvres (*Pedetes capensis*) et les écureuils (*Sciurus vulgaris*).

La végétation est composée d'herbes et d'herbus. On rencontre aussi des arbres de type soudanien comme le néré (*Parkia Biglobosa*), le karité (*Vitellaria paradoxa*), l'acacia (*Acacia tortilis*) et le balanzan (*Faidherbia albida, syn. Acacia albida*).

4.1.2.3. Culture et religion

Le village de Koïla Bamanan à une population estimée à 2 944 habitants majoritairement composée de bambaras.

Les sociétés secrètes (Komo, N'ya, N'tomo) qui existaient jadis ont disparu de nos jours, mais cela n'empêche pas la traditionnelle fête de l'année qui a lieu après la campagne de riziculture.

L'économie locale repose sur l'agriculture, l'élevage et la pêche. L'élevage des ovins, des caprins et des bovins y est pratiqué comme une activité économique secondaire. On y retrouve aussi quelques équidés (ânes et chevaux) utilisés comme animaux de trait. La plupart des villageois épargnent leurs revenus dans l'élevage et dans les cultures industrielles. Une foire hebdomadaire a lieu chaque jeudi à laquelle les habitants des villages environnants participent. Elle facilite les échanges commerciaux et booste ainsi l'économie locale. Elle constitue également une source de circulation des antipaludiques et des antibiotiques, augmentant la pression médicamenteuse et la résistance aux antimicrobiens.

La majorité des habitants du village de Koïla se réclame de l'islam.

4.1.2.4. Géographie sanitaire

L'aire de santé de Koïla est composée de 7 villages (source : CSCCom de Koïla). Le village possède une école fondamentale 1er cycle.

Le village dispose d'un centre de santé communautaire (CSCOM) depuis 2008 mise en œuvre par le projet village du millénaire qui a pris fin en 2014. Il est composé de deux blocs à savoir un dispensaire et une maternité. D'autres organisations associatives existent à l'image du groupement des jeunes et des femmes.

Les partenaires du village qui interviennent dans le domaine sanitaire sont l'UNICEF et Terre Des Hommes.

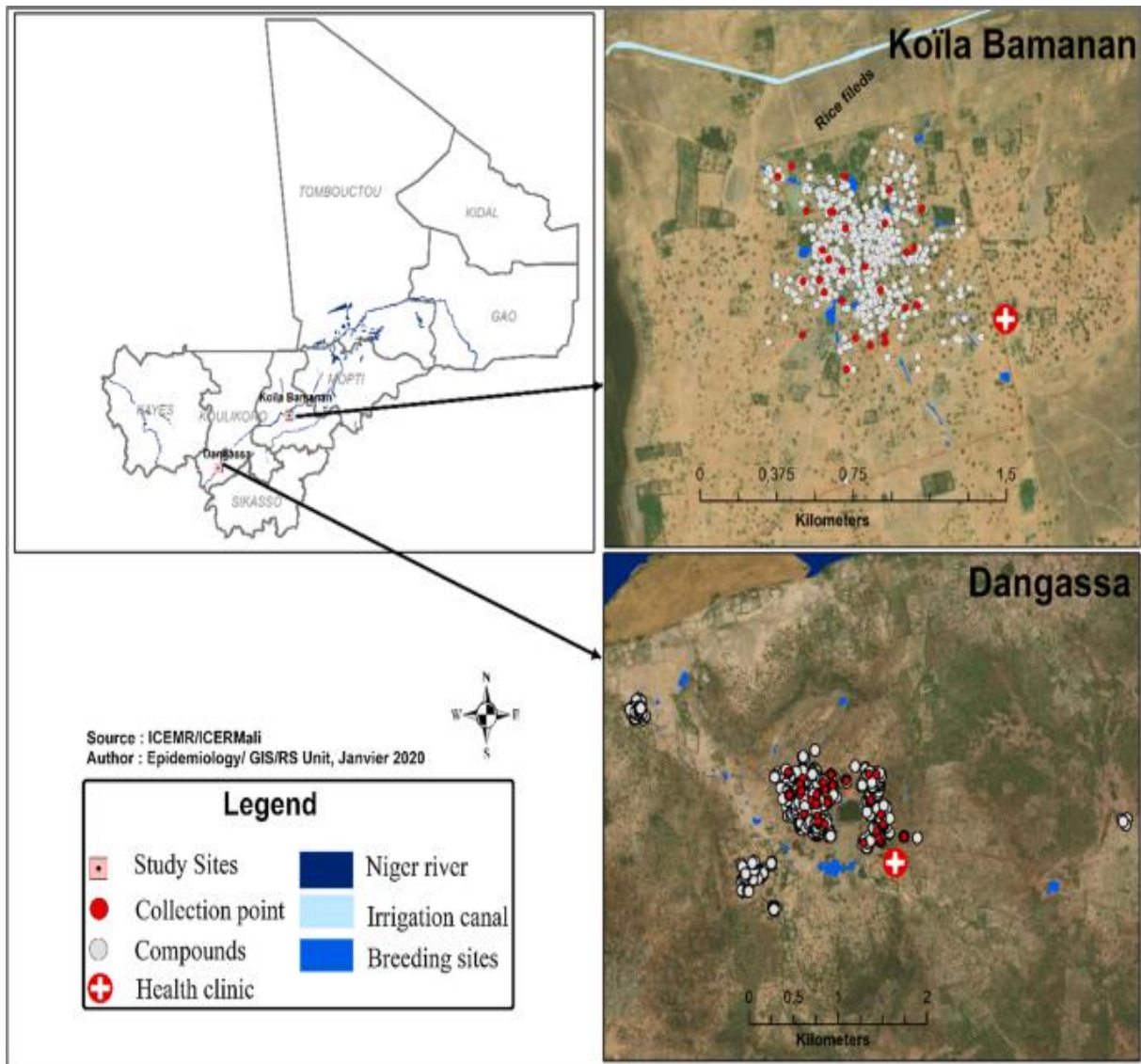


Figure 10. Plan de masse des villages de Dangassa et de Koïla Bamanan

4.2. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale prospective qui consistait à collecter des informations sur l'HTA et le paludisme au cours des consultations de routine à Koïla Bamanan et Dangassa.

4.3. Période d'étude

L'étude s'est déroulée sur une période de quatre ans allant de 2018 à 2021.

4.4. Population d'étude

Notre population d'étude était composée de tous les patients âgés de 14 ans et plus résidant dans les villages de Dangassa ou de Koïla Bamanan.

4.4.1. Echantillonnage

L'échantillonnage était exhaustif à partir de la base des données de consultation et a porté sur les patients dont les données étaient complètes.

4.4.2. Critères d'inclusion

- accepter de participer à l'étude
- avoir un âge supérieur ou égale à 14 ans ;
- être résidant des villages de Dangassa ou de Koïla Bamanan ;
- être vu en consultation au cours de la période d'étude.

4.4.3. Critères de non-inclusion

- refuser de participer ;
- les patients dont les renseignements (tension artérielle) pour les variables clés sont incomplets ou absents.

4.5. Variables mesurées

Nous avons mesuré les variables suivantes au cours de notre étude :

- variables sociodémographiques : l'âge, le sexe et la résidence
- variables cliniques : le poids, la taille, la pression artérielle, la température corporelle, les céphalées, l'asthénie, les frissons et les vomissements ;
- variable biologique : taux d'hémoglobine (Hb) et le test de diagnostic rapide (TDR).

4.6. Techniques de laboratoire utilisées

4.6.1. Détermination du taux d'hémoglobine en utilisant l'appareil Hemocue® Hb301

C'est une technique qui permet de doser le taux d'Hb. Son principe est basé sur une réaction modifiée de formation d'azoture de méthémoglobine. Les érythrocytes sont hémolysés pour libérer l'hémoglobine qui réagit avec azoture pour donner de la méthémoglobine dont l'absorbance est mesurée dans l'analyseur. Cette absorbance est directement proportionnelle à la concentration de l'Hb. La lecture se fait directement sur l'appareil Hemocue® (cf. Annexe 1).

4.6.2. Test de diagnostic rapide (TDR)

C'est une technique qui permet de détecter rapidement (10-15 minutes) l'antigène ou l'enzyme spécifiques des parasites du paludisme à partir d'une microgoutte de sang prélevée sur le bout du doigt et étalée sur une bandelette (cf. Annexe 2).

4.6.3. Goutte Epaisse/Frottis sanguins

Nous avons utilisé la technique de la goutte épaisse et du frottis mine pour l'identification des espèces plasmodiales et la quantification de la densité parasitaire. (Cf. Annexe 3).

4.7. Collecte des données

Les données ont été collectées à l'aide d'un questionnaire élaboré et préétabli dans les tablettes pour recueillir les informations nécessaires.

4.8. Définitions opérationnelles

- **Paludisme** : tout cas suspect confirmé par un test de diagnostic rapide ou une goutte épaisse positive ;
- **Hypertension artérielle** : toute pression artérielle supérieure ou égale à 140mm Hg systolique et/ou à 90 mm Hg diastolique (1) ;
- **Anémie** : taux d'hémoglobine inférieur à 12g/dl de sang chez les moins de 18ans et les femmes, taux d'hémoglobine inférieur à 13g/dl chez les hommes.

- **Fièvre** : élévation anormale de de la température corporelle au-delà de 37,5 degrés Celsius.
- **Indice de masse corporelle** : était défini selon les lignes suivantes :
 - Maigreur : Inférieur ou égal à 18,5
 - Corpulence normale : Entre 18,5 et 25
 - Surpoids : Compris entre 25 et 30
 - Obésité : Supérieur à 30

4.9. Déroulement de l'étude

Avant le démarrage de l'enquête, le protocole de l'étude a été expliqué aux autorités sanitaires, coutumières et administratives du village afin d'avoir la permission administrative et communautaire.

Une formation des enquêteurs a été faite avant la phase de terrain pour faciliter et uniformiser la collecte des données. Les questions portaient sur les variables sociodémographiques, puis un examen clinique était réalisé avec une prise des paramètres (la température et la pression artérielle). Ensuite, un prélèvement capillaire au bout du doigt était fait pour réaliser les tests biologiques.

Le TDR a fin détecter une infection palustre, la goutte épaisse pour spécifier l'espèce plasmodiale et le taux d'hémoglobine pour détecter l'anémie. Les cas d'hypertension artérielle enregistrés ont été mis sur régime hyposodé d'abord pour une meilleure prise en charge. Les lames de goutte épaisse ont été colorées le même jour ou le jour suivant, et gardées dans les boîtes de l'OMS. Les investigateurs ont travaillé selon les bonnes pratiques cliniques et de laboratoires telles que recommandées.

4.10. Gestion et analyse des données

Les données ont été collectées sur les tablettes puis transférées dans une base de données à l'UCRC. Les données ont été ensuite exportées sur Microsoft Excel 2007 et analysées avec le logiciel STATA 14. Les tableaux ont été fait en utilisant le logiciel Microsoft Office Word 2007.

Le test de Khi2 a été utilisé pour comparer les variables catégorielles. La régression logistique binaire a été utilisée pour étudier la relation entre l'HTA et les variables explicatives (âge, sexe, résidence, signes cliniques, paludisme, anémie, IMC).

Les résultats ont été présentés sous forme de tableaux. Le seuil de signification statistique était fixé à $p \leq 0,05$.

4.11. Considérations éthiques

Cette étude découle du projet ICEMR dont le protocole a déjà été soumis et approuvé par le comité d'éthique de la FMOS/FAPH de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (**USTTB, Cf. Annexe 4**). L'autorisation communautaire pour la conduite de l'étude a été obtenue auprès des notabilités coutumières (chef du village, conseillers) et des autorités administratives et sanitaires.

Un consentement volontaire, libre et éclairé individuel a été obtenu auprès des patients âgés de 18 ans et plus et auprès des parents des patients âgés de moins de 18 ans, ainsi qu'un assentiment auprès de ces derniers avant leur inclusion dans l'étude. La confidentialité et la sécurité des données ont été assurées par les investigateurs. Seuls les gestionnaires des données désignés à cet effet avaient l'accès aux données, gardées dans des endroits sécurisés. En outre, un numéro unique d'identification a été attribué à chaque patients et ce numéro était également porté sur l'ensemble des données cliniques et biologiques du patient.

Nous avons utilisé du matériel neuf et stérile pour les prélèvements biologiques afin de minimiser toute possibilité d'infection au cours des prélèvements sanguins. Les différents déchets biologiques et de travail étaient gardés dans des conteneurs fermés avant leur destruction quotidienne.

5. Résultats

5.1. Résultats globaux

Au total, 1233 patients âgés de 14 ans et plus dont 567 à Dangassa et 666 à Koïla Bamanan ont été inclus dans notre étude. Le sexe féminin (69,2%) et la tranche d'âge de 18 à 37 ans (49,4%) étaient majoritaires dans les deux sites. Globalement, les signes cliniques courants dans notre étude étaient la fièvre (16,7%), les céphalées (85,5%), l'asthénie (13,3%), les frissons (18,4%) et les vomissements (23,8%).

La prévalence globale de l'hypertension artérielle était de 12,2% à Dangassa et 20,1% à Koïla Bamanan. La prévalence de l'infection palustre était de 55,9% à Dangassa et 62,8% à Koïla Bamanan.

5.2. Résultats descriptifs

Tableau IV. Répartition des patients selon le sexe et la tranche d'âge dans les deux sites d'étude

Variabes	Dangassa n (%)	Koïla n (%)
Sexe		
Masculin	180 (31,7)	200 (30,0)
Féminin	387 (68,3)	466 (70,0)
Tranche d'âge		
14 à 17 ans	66 (11,6)	114 (17,1)
18 à 37 ans	278 (49,9)	331 (49,7)
38 à 57 ans	159 (28,0)	166 (24,9)
58 ans et plus	64 (11,3)	55 (8,3)

Le sexe féminin était majoritairement représenté dans les deux sites avec un sex-ratio de 0,47 et 0,43 respectivement, à Dangassa et Koïla. La tranche d'âge de 18 à 37 ans était la plus représentée à Dangassa (49,9%) et à Koïla Bamanan (49,7%).

Tableau V. Fréquence des signes (cliniques et physiques) rapportés au cours des consultations dans les deux sites d'étude

Variables	Dangassa n (%)	Koïla n (%)	Total n (%)
Fièvre			
Oui	84 (14,8)	122 (18,3)	206 (16,7)
Non	483 (85,2)	544 (81,7)	1027 (83,3)
Céphalées			
Oui	511 (90,1)	543 (81,5)	1054 (85,5)
Non	56 (9,9)	123 (18,5)	179 (14,5)
Asthénie			
Oui	60 (10,6)	104 (15,6)	164 (13,3)
Non	507 (89,4)	562 (84,4)	1069 (86,7)
Frisson			
Oui	73 (12,9)	154 (23,1)	227 (18,4)
Non	494 (87,1)	512 (76,9)	1006 (81,6)
Vomissements			
Oui	145 (25,6)	148 (22,2)	293 (23,8)
Non	422 (74,4)	518 (77,8)	940 (76,2)
Indice de masse corporelle (IMC)			
Normal	365 (64,4)	362 (54,4)	727 (59,0)
Maigreur	77 (13,6)	116 (17,4)	193 (15,7)
Surpoids	101 (17,8)	124 (18,6)	225 (18,2)
Obésité	24 (4,2)	64 (9,6)	88 (7,1)

Le signe clinique le plus rapporté étaient les céphalées avec 90,1% à Dangassa et 81,5% à Koïla. À la consultation, la proportion de fièvre chez nos patients était de 14,8% et 18,3% à Dangassa et à Koïla Bamanan, respectivement. Seul 22,0 % des patients à Dangassa et 28,2 % à Koïla Bamanan avaient un IMC anormalement élevé.

Tableau VI. Prévalence de l'anémie et du paludisme au cours des consultations de routine dans les deux sites d'étude

Variables	Dangassa n (%)	Koïla n (%)	Total n (%)
Anémie			
Oui	228 (40,2)	206 (30,9)	434 (35,2)
Non	339 (59,8)	460 (69,1)	799 (64,8)
Paludisme			
Oui	317 (55,9)	418 (62,8)	735 (59,6)
Non	250 (44,1)	248 (37,2)	498 (40,4)

La prévalence de l'anémie était respectivement de 40,2% à Dangassa et 30,9% à Koïla Bamanan. La prévalence du paludisme représentait respectivement 55,9% et 62,8% à Dangassa et Koïla.

Tableau VII. Répartition des patients selon les chiffres tensionnels en fonction du site d'étude.

Variables	Dangassa n (%)	Koïla n (%)	Total n (%)
Pression artérielle systolique			
Normale	525 (92,6)	590 (88,6)	1115 (90,4)
HTA systolique	42 (7,4)	76 (11,4)	118 (9,6)
Pression artérielle diastolique			
Normale	516 (91,0)	547 (82,1)	1063 (86,2)
HTA diastolique	51 (9,0)	119 (17,9)	170 (13,8)
Pression artérielle globale			
Normale	498 (87,8)	532 (79,9)	1030 (83,5)
HTA	69 (12,2)	134 (20,1)	203 (16,5)

Les pressions artérielles systolique et diastolique étaient respectivement élevées chez 7,4% et 9,0% des patients à Dangassa. Elles étaient respectivement élevées chez 11,4% et 17,9% des patients à Koïla. Globalement, 12,2% des patients à Dangassa et 20,1% des patients à Koïla Bamanan avaient une hypertension artérielle.

5.3. Résultats analytiques

Tableau VIII. Prévalence de l'hypertension artérielle systoliques et diastolique selon les caractéristiques socio-démographiques

Variable	Pression systolique n (%)			Pression diastolique n (%)		
	Normale	Elevée	P	Normale	Elevée	P
Site d'étude						
Dangassa	525 (92,6)	42 (7,4)	0,02	516 (91,0)	51 (9,0)	0,001
Koïla Bamanan	590 (88,6)	76 (11,4)		547 (82,1)	119 (17,9)	
Sexe						
Masculin	345 (90,8)	35 (9,2)	0,77	341 (89,7)	39 (10,3)	0,02
Féminin	770 (90,3)	83 (9,7)		722 (84,6)	131 (15,4)	
Tranche d'âge						
14 à 17 ans	176 (97,8)	4 (2,2)	0,09	177 (98,3)	3 (1,7)	10 ⁻³
18 à 37 ans	577 (94,7)	32 (5,3)		542 (89,0)	67 (11,0)	
38 à 57 ans	270 (83,1)	55 (16,9)	8.10 ⁻⁶	248 (76,3)	77 (23,7)	10 ⁻⁶
58 ans et plus	92 (77,3)	27 (22,7)	10 ⁻⁶	96 (80,7)	23 (19,3)	10 ⁻⁶

Nous avons constaté que la pression artérielle systolique variait significativement selon le site d'étude ($p = 0,02$), la tranche d'âge de 38 à 57 ans ($p=8.10^{-6}$) et la tranche d'âge de 58 ans et plus ($p=10^{-6}$).

La pression artérielle diastolique variait significativement selon le site d'étude ($p=0,001$), le sexe ($p=0,02$), la tranche d'âge de 18 à 37 ans ($p=10^{-3}$), de 38 à 57 ans ($p=10^{-6}$) et de ($p < 0,05$) et d'âge de 58 ans et plus ($p=10^{-6}$).

Tableau IX. Prévalence de l'hypertension artérielle systoliques et diastolique selon les signes cliniques du paludisme

Variable	Pression systolique n (%)			Pression diastolique n (%)		
	Normale	Elevée	P	Normale	Elevée	P
Fièvre						
T° ≤ 37,5	202 (98,1)	4 (1,9)	0,00	202 (98,1)	4 (1,9)	0,00
T° > 37,5	913 (88,9)	114 (11,1)		861 (83,8)	166 (16,2)	
Céphalées						
Oui	956 (90,7)	98 (9,3)	0,43	910 (86,3)	144 (13,7)	0,76
Non	159 (88,8)	20 (11,2)		153 (85,5)	26 (14,5)	
Asthénie						
Oui	149 (90,9)	15 (9,1)	0,84	137 (83,5)	27 (16,5)	0,29
Non	966 (90,4)	103 (9,6)		926 (86,6)	143 (13,4)	
Frissons						
Oui	204 (89,9)	23 (10,1)	0,75	182 (80,2)	45 (19,8)	0,003
Non	911 (90,6)	95 (9,4)		881 (87,6)	125 (12,4)	
Vomissements						
Oui	274 (93,5)	19 (6,5)	0,04	266 (90,8)	27 (9,2)	0,009
Non	841 (89,5)	99 (10,5)		797 (84,8)	143 (15,2)	
IMC						
Normale	676 (93,0)	51 (7,0)		645 (88,7)	82 (11,3)	
Maigreur	187 (96,9)	6 (3,1)	0,05	186 (96,4)	7 (3,6)	0,001
Surpoids	187 (83,1)	38 (16,9)	8.10 ⁻⁶	171 (76,0)	54 (24,0)	2.10 ⁻⁶
Obésité	65 (73,9)	23 (26,1)	10 ⁻⁶	61 (69,3)	27 (30,)	4.10 ⁻⁶

Globalement, nous avons observé une différence statistiquement significative entre la fièvre ($p = 0,00$), le surpoids ($p= 8.10^{-6}$) et l'obésité ($p= 10^{-6}$), les vomissements ($p= 0,04$) et la pression artérielle systolique.

Il y'avait une variation statistiquement significative entre la fièvre ($p = 0,00$), le maigreur ($p= 0,001$), le surpoids ($p= 2.10^{-6}$), l'obésité ($p= 4.10^{-6}$), les vomissements ($p= 0,009$), la frissons ($p=0,003$) et la pression artérielle diastolique.

Tableau X : Prévalence de l'hypertension artérielle systoliques et diastolique selon le paludisme

Variable	Pression systolique n (%)			Pression diastolique n (%)		
	Normale	Elevée	<i>P</i>	Normale	Elevée	<i>P</i>
Anémie						
Oui	402 (92,6)	32 (7,4)	<i>0,05</i>	389 (89,6)	45 (10,4)	<i>0,01</i>
Non	713 (89,2)	86 (10,8)		674 (84,4)	125 (15,6)	
Paludisme						
Oui	674 (91,7)	61 (8,3)	<i>0,07</i>	649 (88,3)	86 (11,7)	<i>0,01</i>
Non	441 (88,6)	57 (11,4)		414 (83,1)	84 (16,9)	

La pression artérielle diastolique variait significativement en fonction de l'anémie ($p=0,01$) et du paludisme ($p=0,01$).

Nous n'avons pas observé de variation significative entre l'anémie, le paludisme et la pression artérielle systolique.

Tableau XI. Prévalence de l'HTA selon le sexe, la tranche d'âge dans les deux sites d'étude

Variable	Dangassa n (%)			Koïla n (%)		
	TA Normale	HTA	<i>P</i>	TA Normale	HTA	<i>P</i>
Sexe						
Masculin	158 (87,8)	22 (12,2)	<i>0,98</i>	167 (83,5)	33 (16,5)	<i>0,13</i>
Féminin	340 (87,9)	47 (12,1)		365 (78,3)	101 (21,7)	
Tranche d'âge						
14 à 17 ans	64 (97,0)	2 (3,0)		110 (96,5)	4 (3,5)	
18 à 37 ans	259 (93,2)	19 (6,8)	<i>0,24</i>	277 (83,7)	54 (16,3)	$5,10^{-3}$
38 à 57 ans	128 (80,5)	31 (19,5)	10^{-2}	107 (64,5)	59 (35,5)	10^{-6}
58 ans et plus	47 (73,4)	17 (26,6)	10^{-3}	38 (69,1)	17 (30,9)	4.10^{-6}

Il n'y avait pas de variation significative entre l'HTA et le sexe dans les deux villages.

À Dangassa les sujets des groupes d'âge de 38-57 ans et 58 ans et plus étaient significativement plus hypertendus que ceux des classes d'âge de 14-17 ans.

À Koïla les sujets des groupes d'âge de 18-37 ans, 38-57 ans et 58 ans et plus étaient significativement plus hypertendus que ceux des classes d'âge de 14-17 ans.

Tableau XII : Prévalence de l'HTA selon les signes cliniques en fonction des sites d'étude.

Variable	Dangassa			Koïla		
	TA Normale	HTA	P	TA Normale	HTA	P
Fièvre						
Oui	81 (96,4)	3 (3,6)		118 (96,7)	4 (3,3)	
Non	417 (86,3)	66 (13,7)	0,01	414 (76,1)	130 (23,9)	0,000
Céphalées						
Oui	447 (87,5)	64 (12,5)		435 (80,1)	108 (19,9)	
Non	51 (91,1)	5 (8,9)	0,44	97 (78,9)	26 (21,1)	0,76
Asthénie						
Oui	53 (88,3)	7 (11,7)		84 (80,8)	20 (19,2)	
Non	445 (87,8)	62 (12,2)	0,90	448 (79,7)	114 (20,3)	0,81
Frissons						
Oui	61 (83,6)	12 (16,4)		116 (75,3)	38 (24,7)	
Non	437 (88,5)	57 (11,5)	0,23	416 (81,3)	96 (18,8)	0,11
Vomissements						
Oui	131 (90,3)	14 (9,7)		126 (85,1)	22 (14,9)	
Non	367 (87,0)	55 (13,0)	0,28	406 (78,4)	112 (21,6)	0,07
IMC						
Normal	336 (92,1)	29 (7,9)		293 (80,9)	69 (19,1)	
Maigreur	72 (93,5)	5 (6,5)	0,7	110 (94,8)	6 (5,2)	4.10 ⁻³
Surpoids	74 (73,3)	27 (26,7)	3.10 ⁻⁶	89 (71,8)	35 (28,2)	0,03
Obésité	16 (66,7)	8 (33,3)	4.10 ⁻⁴	40 (62,5)	24 (37,5)	9.10 ⁻³

Les patients ayant une fièvre et ceux avec un indice de masse corporelle anormalement élevé étaient significativement plus hypertendus à Dangassa et à Koïla. Les patients ayant une insuffisance pondérale étaient aussi significativement plus hypertendus que ceux ayant un IMC normal à Koïla.

Tableau XIII. Prévalence de l'HTA selon les résultats biologiques en fonction des sites d'étude.

Variable	Dangassa			Koïla		
	TA Normale	HTA	<i>P</i>	TA Normale	HTA	<i>P</i>
Anémie						
Non	291 (85,8)	48 (14,2)	0,08	359 (78,0)	101 (22,0)	0,08
Oui	207 (90,8)	21 (9,2)		173 (84,0)	33 (16,0)	
Paludisme						
Oui	281 (88,6)	36 (11,4)	0,51	349 (83,5)	69 (16,5)	0,003
Non	217 (86,8)	33 (13,2)		183 (73,8)	65 (26,2)	

La prévalence de l'HTA variait significativement selon le paludisme à Koïla Bamanan ($p= 0,003$). Cependant, nous n'avons trouvé aucune différence statistiquement significative entre le paludisme et l'HTA à Dangassa ($p= 0,51$).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre l'anémie et l'HTA.

Tableau XIV. Relation entre HTA et les variables explicatives chez les participants à Koïla et Dangassa entre 2018 et 2021.

Variables explicatives	OR	IC 95%	P
Site d'étude			
Dangassa	1 (base)		
Koïla	2,02	[1,43-2,84]	0,000
Sexe			
Masculin	1 (base)		
Féminin	1,32	[0,90-1,93]	0,15
Tranches d'âge			
14 à 17 ans	1 (base)		
18 à 37 ans	1,37	[0,16-12]	0,78
38 à 57 ans	4,01	[0,44-36]	0,22
58 ans et plus	4,85	[0,52-45]	0,17
Indice de masse corporelle			
Normal	1 (base)		
Maigreur	0,53	[0,27-1,05]	0,07
Surpoids	2,10	[1,44-3,07]	0,000
Obésité	2,49	[1,49-4,16]	0,000
Fièvre			
Non	1 (base)		
Oui	0,39	[0,05-2,95]	0,40
Céphalées			
Non	1 (base)		
Oui	0,87	[0,55-1,38]	0,57
Asthénie			
Non	1 (base)		
Oui	1,34	[0,84-2,14]	0,22
Frissons			
Non	1 (base)		
Oui	0,67	[0,45-0,98]	0,04
Vomissements			
Oui	1 (base)		
Non	1,27	[0,85-1,93]	0,24
Anémie			
Non	1 (base)		
Oui	1,66	[0,46-0,95]	0,03
Paludisme			
Non	1 (base)		
Oui	0,81	[0,58-1,12]	0,21

Aucune association n'a été observé entre l'HTA et le paludisme. En revanche, le site d'étude (OR = 2,02), l'anémie (OR = 1,66), le surpoids (OR = 2,10) et l'obésité (OR = 2,49) étaient associés à la survenue de l'HTA.

6. Commentaires et discussion

Le lien entre le paludisme et l'hypertension artérielle est actuellement un sujet majeur de recherche ainsi que des revues scientifiques. L'opinion générale selon laquelle le paludisme est endémique dans les pays à faible revenu, associée aux observations selon lesquelles les maladies non-transmissibles comme l'hypertension sont souvent associées à des conditions économiques et environnementales difficiles, a servi de base à des spéculations sur le lien possible entre le paludisme et l'hypertension ([13](#), [27](#), [268](#), [269](#)). Le paludisme causé par *P. falciparum* est la forme la plus courante et la plus grave et est associé à plus de 200 millions de cas de la maladie ([27](#)).

L'hypertension fait référence à une condition où la pression artérielle diastolique est de ≥ 90 mm Hg et la pression artérielle systolique est de ≥ 140 mm Hg. Elle est en grande partie responsable de la morbidité et de la mortalité dans le monde et son impact est particulièrement évident en Afrique subsaharienne ([27](#), [269](#), [270](#)). Plus de la moitié des Africains résident dans des zones où la transmission du paludisme est modérée à élevée ([298](#)).

Le concept de santé en marbre bleu ([297](#)), dans lequel les maladies tropicales négligées du monde prospèrent dans des communautés concentrées où les pauvres habitent dans les pays les plus riches, apporte un soutien supplémentaire au lien. Les complications associées au paludisme sont en corrélation positive avec la démographie économique et sociale et sont responsables de taux de mortalité très élevés, en particulier dans les pays en développement ([297](#), [352](#)). Des études récentes, en particulier dans les populations africaines, ont également suggéré que l'exposition aux parasites du paludisme pendant la grossesse ou l'enfance peut entraîner une hypertension à l'âge adulte ([27](#), [280](#), [290](#)).

Le paludisme et l'hypertension n'ont pas d'association directe. Cependant, un certain nombre de similitudes physiopathologiques ont été suggérées pour atténuer le lien entre eux, y compris l'ischémie, le dysfonctionnement endothélial, la libération de cytokines pro-inflammatoires, l'augmentation des taux d'angiotensine II (Ang II) dans les populations endémiques du paludisme ([251](#), [266](#), [268](#), [280](#), [290](#)) ainsi que le trait drépanocytaire ([275](#), [276](#)). Les cellules endothéliales circulantes sanguines (CD146⁺, CD45⁻), utilisées comme marqueurs de lésions vasculaires lors d'une infection

palustre aiguë (353), ont été corrélées à la gravité de l'infection à *Plasmodium falciparum*.

Pendant des décennies, les chercheurs ont été fascinés par l'idée d'un lien de cause à effet entre le paludisme et l'hypertension, en raison de la prévalence élevée de l'hypertension dans les pays tropicaux où le paludisme est endémique (10). Bien qu'il n'y ait pas encore des preuves épidémiologiques pour répondre clairement à cette hypothèse, des investigations sont en cours. Le but de notre étude était d'estimer la prévalence de l'hypertension artérielle et du paludisme au cours des consultations de routine dans les villages de Dangassa et de Koïla Bamanan entre 2018 et 2021.

Nous avons mené une étude transversale prospective sur les données des patients âgés de 14 ans et plus ayant consulté aux centres de santé sur une période de quatre ans allant de 2018 à 2021 dans deux zones d'endémicité du paludisme au Mali : Dangassa (région de Koulikoro) et Koïla Bamanan (région de Ségou).

6.1. Caractéristiques socio-démographiques

Nous avons inclus 1 233 patients dans cette étude dont 567 à Dangassa et 666 à Koïla Bamanan. Ils étaient majoritairement des jeunes adultes âgés entre 18 et 37 ans dans les deux sites (**Tableau IV**). Des résultats similaires ont été rapportés par Yattara *et al.*, au Mali qui avaient trouvé la classe de 20-39 ans comme la tranche d'âge la plus représentée dans leur étude sur la prévalence de l'HTA au CHU du Point G (137). La proportion des classes d'âges variait selon les études. La jeunesse de nos patients est à l'image même de la composition générale de la population qui est jeune en Afrique et particulièrement au Mali (354).

Le sexe féminin était majoritairement représenté dans les deux sites avec un sex-ratio de 0,47 et 0,43 respectivement, à Dangassa et Koïla (**Tableau IV**). Cette prédominance du sexe féminin est similaire à d'autres études faites au Mali et dans le reste du monde (355).

6.2. Données descriptives

Seuls 14,8% de nos patients à Dangassa et 18,3% à Koïla Bamanan (**Tableau V**) étaient fébriles à la consultation. La fièvre qui est le symptôme le plus fréquemment retrouvé chez les patients qui consulte pour paludisme était absente dans la majorité des cas. Nos résultats étaient similaires à ceux trouvée par Traoré *et al.* (2017) à Macina au Mali qui avaient trouvé une proportion fébrile de 13,37% (356) mais inférieurs à ceux de Dia *et al.* qui avaient trouvés 41,5% de cas de fièvre (357). Nos résultats pourraient s'expliquer par le fait que dans notre zone d'étude, les patients prennent généralement un antipyrétique avant de consulter, mais aussi nous sommes limités au suivi passive de nos patients contrairement à Dia *et al.* qui ont effectués un suivi actif de leurs patients.

Les céphalées qui sont l'une des manifestations les plus fréquentes du paludisme mais aussi de l'hypertension artérielle étaient le motif le plus fréquemment évoqué au cours des consultations de routine dans les sites d'étude (**Tableau V**). Nos résultats sont supérieurs à ceux de Traoré *et al.* au Mali qui avaient rapporté 48,5 % de céphalées (358) et à ceux de Somnome Jean-Baptiste Tougouma *et al.* au Burkina Faso en 2018 qui avaient trouvé 55% de cas de céphalées (359) alors que la prévalence des céphalées à l'échelle mondiale est de 50% selon l'OMS (360). La différence entre les proportions pourrait s'expliquer par le fait que les céphalées peuvent être provoquées par une multitude d'états pathologiques ou survenir secondairement à ceux-ci dont la plus majorité était causée par la surconsommation de médicaments (361).

L'asthénie était présente chez 10,6% de nos patients à Dangassa et 15,6 % à Koïla Bamanan (**Tableau V**). La même tendance avait été observée par Somnome Jean-Baptiste Tougouma *et al.* au Burkina Faso en 2018 qui avait eu un taux d'asthénie de 21,88% (359).

L'indice de masse corporelle était anormalement élevé chez 22,0 % de nos patients à Dangassa et 28,2 % à Koïla Bamanan (**Tableau V**). Nos résultats étaient supérieurs à ceux de Coulibaly *et al.* qui ont eu 13,6% des patients avec un IMC supérieur à la normale à Sikasso au Mali (362) et à ceux de Macia *et al.*, à Dakar en 2016 qui avaient rapportés 19,2% et 9,7%, respectivement, pour le surpoids et l'obésité (363). Cela pourrait être due à la qualité nutritionnelle inadapté dans nos

zones d'études et également aux facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux.

L'anémie est une anomalie fréquente chez les patients paludéens. Son mécanisme physiopathologique pourrait être en rapport soit avec une augmentation de l'hémolyse intravasculaire des globules rouges parasités ou avec une diminution de leur production ([364](#)). Dans notre étude, moins de la moitié de nos patients soit 40,2% à Dangassa et 30,9% à Koïla Bamanan (**Tableau VI**) avaient une anémie. Nos résultats sont inférieurs à ceux de Dia *et al.* au Mali qui avaient trouvés 62,4% en 2007 ([357](#)), mais similaires à ceux de Rodrigues *et al.* qui avaient trouvé 46,5 en 2013 au Brésil ([365](#)) et se rapprochent de ceux de Assya Khermach *et al.* qui avaient observé 23,3% au Maroc en 2016 ([366](#)). Cette prévalence élevée de l'anémie dans notre site d'étude pourrait s'expliquer par l'endémicité palustre de nos zones d'étude mais aussi à l'état nutritionnelle de la population.

La prévalence du paludisme était assez élevée dans nos deux sites d'étude avec 55,9% à Dangassa et 62,8% à Koïla (**Tableau VI**). Ces résultats vont dans le même sens que les chiffres sur la prévalence du paludisme au Mali selon l'EDS-M VI en 2018 dans laquelle, la région de Ségou se place deuxième avec 26% devant la région de Koulikoro quatrième avec 22% ([367](#)). Les mêmes tendances ont été trouvées au Cameroun en 2022 avec une prévalence qui variait entre 50% et 75% ([368](#)). Nos résultats pourraient s'expliquer par le fait que nous avons travaillé dans les zones d'endémie palustres où les patients viennent en consultation en générale lorsque les symptômes du paludisme sont plus présents mais aussi par le fait que le paludisme constitue la principale cause de consultation au Mali ([369](#)).

L'HTA diastolique a été retrouvé chez 9,0% des patients à Dangassa et 17,9% des patients à Koïla et l'HTA systolique a été retrouvé chez 7,4% des patients à Dangassa et 11,4% des patients à Koïla. Globalement, 12,2% des patients à Dangassa et 20,1% des patients à Koïla Bamanan avaient une hypertension artérielle (**Tableau VII**). Nos résultats sont inférieurs à ceux de Somnome Jean-Baptiste Tougouma *et al.*, au Burkina Faso en 2018 ([359](#)) et à ceux de Macia *et al.* à Dakar en 2015 ([370](#)). Cette différence pourrait s'expliquer par l'âge beaucoup plus jeune de notre population d'étude mais aussi pourrait s'expliquer par le déséquilibre

alimentaire, la consommation excessive de sel et la non prise en charge correcte des cas d'HTA.

6.3. Données analytiques

Nous avons trouvé une différence statistiquement significative entre les vomissements et la pression artérielle systolique. Une différence statistiquement significative entre le sexe, les frissons, les vomissements, l'anémie, le paludisme et la pression artérielle diastolique a été trouvée (**Tableau X**). Cependant, la prévalence de l'HTA ne variait pas significativement en fonction du genre à Dangassa ($p = 0,098$) et à Koïla Bamanan ($p = 0,13$), (**Tableau XI**). Le sexe masculin est pourtant connu comme étant un facteur favorisant de l'HTA. Cela pourrait être due au fait que dans notre étude, le sexe féminin était plus représenté.

Comme décrit au cours de plusieurs études, l'HTA était plus fréquente chez les sujets âgés que les jeunes aussi bien à Dangassa ($p = 10^{-3}$) qu'à Koïla Bamanan ($p = 4.10^{-6}$), (**Tableau XI**). Ce constat a été fait par d'autres auteurs qui avaient trouvé que l'âge est un facteur de risque pour la survenue de l'HTA ([33](#), [358](#), [371](#)).

La fièvre, qui est l'un des signes caractéristiques du paludisme ([372](#), [373](#)) avait une différence statistiquement significative avec l'HTA dans nos zones d'étude à Dangassa ($p = 0,00$) et à Koïla ($p = 0,00$) (**Tableau XII**). Les mêmes constats avaient été faits par Eze *et al.* (2019) en Côte d'Ivoire ([249](#)).

L'étude faite par Eze *et al.* (2019) en Côte d'Ivoire ([249](#)) représente un nouveau point de vue sur cette question intrigante et complexe, lien entre le paludisme de l'hypertension artérielle. En fait, cette analyse montre non seulement pour la première fois les données d'une enquête basée sur la population, mais introduit également deux nouveaux éléments, à savoir la méthode de diagnostic du paludisme et la présence ou l'absence de fièvre. Ces deux dernières variables introduites dans l'analyse d'une association possible entre paludisme et hypertension sont toutes deux révélatrices des multiples manifestations cliniques de cette infection, ce qui rend difficile non seulement la réalisation d'études cliniques, mais encore plus difficile l'identification de liens physiopathologiques corrects.

Sur la base des résultats d'Eze, on suppose que le paludisme dans ses formes les plus bénignes (seulement TDR positif) est négativement associé à l'hypertension chez les participants ayant une température corporelle plus basse. Alors que l'infection microscopique par le paludisme est positivement associée à l'hypertension chez les participants ayant une température corporelle élevée. Par conséquent, il semble que les personnes atteintes de paludisme plus latent/asymptomatique ont un risque plus faible d'hypertension et celles atteintes de paludisme plus aigu/symptomatique ont tendance à avoir une pression artérielle plus [\(249\)](#).

De plus, les personnes atteintes de paludisme microscopique avec une température corporelle élevée ont trois fois plus de chances d'hypertension que les personnes négatives pour le paludisme avec une température plus basse. Les auteurs du présent rapport suggèrent que les personnes atteintes de paludisme asymptomatique pourraient avoir une plus grande probabilité de lutter efficacement contre les infections afin de réduire le risque de développer une hypertension, qui peut être accru par des infections récurrentes à vie. En outre, ils affirment que l'association observée du paludisme latent avec un risque d'hypertension plus faible peut suggérer que dans les pays où le paludisme est endémique, des variantes génétiques ont été sélectionnées, qui protègent les humains contre le paludisme grave et en même temps protègent contre l'hypertension artérielle. Au contraire, les formes symptomatiques de paludisme peuvent être associées à des niveaux d'hypertension artérielle en raison d'une prédisposition individuelle aux infections récurrentes, entraînant une augmentation de la résistance vasculaire et de l'hypertension. Alternativement, ce statut peut refléter la manifestation d'une association génomique inconnue entre les deux maladies simplement refléter une condition clinique temporaire de la maladie du paludisme caractérisée par une augmentation de la pression artérielle.

En effet, comme l'ont déclaré les auteurs, ce type d'enquête basée sur la population n'est pas puissant pour détecter les associations et encore moins les relations de cause à effet. En fait, la nature transversale de ces études exclut toute conclusion sur une inférence causale, ce qui ne permet pas de faire la distinction entre les effets temporaires du paludisme sur l'élévation de la pression artérielle et les effets du paludisme sur le risque de développer une hypertension artérielle. Même si les

études cas-témoins pourraient fournir un moyen efficace de tester des hypothèses, lorsqu'elles impliquent le paludisme, elles sont limitées par la variabilité des marqueurs immunologiques pour détecter une exposition antérieure au paludisme ([374-376](#)).

De même, une approche épidémiologique tout au long de la vie avec une collection longitudinale d'événements de la période prénatale ou de la naissance permettrait de tester des hypothèses sur la façon dont le paludisme pourrait conduire à l'hypertension. Malheureusement, les systèmes de surveillance démographique dans les pays à revenu faible ou intermédiaire n'ont été mis en place qu'au cours des 15 dernières années et n'ont donc peut-être pas accumulé suffisamment de temps de suivi pour tirer des conclusions ([27](#)). Enfin, les études de randomisation mendéliennes, où les polymorphismes génétiques sont utilisés comme variables instrumentales représentant l'exposition au paludisme, seraient particulièrement intéressantes pour répondre à la question car elles surmontent bon nombre des limites de l'observation. Une condition préalable importante à l'utilisation de la randomisation mendélienne pour faire des inférences causales sur les effets des expositions environnementales est que les polymorphismes candidats ne doivent pas influencer le résultat par différentes voies indépendantes de l'exposition environnementale de l'indice ([27](#), [377](#)).

Par conséquent, il semble raisonnable que, pour obtenir les bonnes relations entre le paludisme et l'hypertension, différentes approches devraient être fusionnées pour conduire à une interprétation unificatrice. Ces efforts seraient justifiés par la pertinence généralisée de l'hypertension dans les pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure et intermédiaire et par le lourd fardeau constant du paludisme. En effet, trouver un lien entre eux pourrait aider à la prise en charge des deux, car il a déjà été suggéré de recommander l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II pour traiter le paludisme ([28](#)).

Enfin, la considération est la signification potentielle que la découverte du lien entre le paludisme et l'hypertension pourrait avoir sur la compréhension de l'évolution des espèces et de la physiopathologie des maladies.

Comme rapporté par beaucoup d'études, nous avons retrouvé une association significative entre l'IMC anormalement élevé (surpoids et Obésité) et l'HTA à Dangassa ($p = 0,0001$; $p = 0,0004$, respectivement) et à Koïla ($p = 0,03$; $p = 0,009$, respectivement) pour le surpoids et l'obésité (**Tableau XII**). La même observation avait été faite par Macia *et al.* à Dakar en 2016 ([363](#)).

Gallego-Delgado *et al.* (2016), émettaient l'hypothèse que l'hypertension confère un avantage évolutif et une protection aux populations chroniquement exposées à l'infection à *Plasmodium falciparum* ([28](#)). Les auteurs suggèrent que l'hypertension, qui est plus fréquente dans les zones où le paludisme est endémique, peut protéger les patients atteints du développement du paludisme cérébral, qui est la complication la plus mortelle de cette maladie. Selon ces auteurs, les preuves précliniques et cliniques soutiennent la possibilité que le facteur clé de la relation hypertension-paludisme soit l'angiotensine II (Ang II), dont les niveaux ont tendance à être plus élevés dans les populations vivant dans les zones endémiques palustres. En effet, Ang II semble avoir des effets bénéfiques sur l'intégrité de la barrière hémato-cerveau (très probablement en se liant aux récepteurs Ang II de type 2 [AT2] sur les cellules endothéliales), ce qui pourrait exercer, par divers mécanismes, un effet cérébro-protecteur lors de l'infection palustre ([28](#)).

Le rôle évolutif du système rénine-angiotensine dans le développement des espèces est en effet suggéré par plusieurs considérations. Le système rénine-angiotensine est un système biologique presque omniprésent dans le corps humain, et il est présent dans toute l'échelle phylogénétique des animaux, des organismes simples aux humains ([252](#), [253](#)). Son principal effecteur biologique chez les mammifères est Ang II. Dans l'évolution de l'espèce humaine, le système rénine-angiotensine a peut-être favorisé la posture verticale en contrecarrant l'effet de la gravité qui abaisse la pression artérielle. Il a également représenté un facteur majeur contribuant à l'adaptation des espèces vivantes à la privation d'eau, à la soif, aux changements environnementaux dramatiques et à la chaleur, et à la perte de sang. Ang II agit en se liant à 2 récepteurs majeurs couplés à différentes voies de signalisation intracellulaires : le récepteur Ang II de type 1 (AT1) et AT2.

Les récepteurs AT1 sont davantage représentés sur les membranes cellulaires, leur stimulation entraînant une vasoconstriction, une rétention de sodium et d'eau, une élévation de la pression artérielle, des effets trophiques et la libération d'aldostérone. La stimulation des récepteurs AT1 favorise également les processus oxydatifs et inflammatoires et le remodelage cardiovasculaire (254). Dans les années 1980, il a également été suggéré que l'Ang II avait un effet protecteur contre les accidents vasculaires cérébraux en provoquant une vasoconstriction des artères cérébrales proximales et donc en prévenant la rupture des anévrismes de Charcot-Bouchard (255). Cette hypothèse a ensuite été revue sur la base d'essais cliniques montrant que le risque d'accident vasculaire cérébral était réduit par des traitements antihypertenseurs basés sur l'administration de médicaments augmentant et diminuant l'Ang II.

En comparant directement les médicaments diminuant l'Ang II (par exemple, les β -bloquants) avec des médicaments qui réduisent la liaison aux récepteurs AT1 et augmentent ainsi l'Ang II circulant non lié, tels que les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, ces derniers ont été associés à un effet cérébroprotecteur plus important et à une réduction des accidents vasculaires cérébraux, pour des diminutions similaires de la pression artérielle (256, 257). Au cours de notre étude, nous n'avons trouvé aucune différence statistiquement significative entre le paludisme et l'HTA à Dangassa (**Tableau XIII**). La même observation avait été faite par Eze *et al.* en Côte d'Ivoire en 2019 (249). Cependant, il y'avait une association statistiquement significative entre le paludisme et l'HTA à Koïla (**Tableau XIII**).

6.4. Données de la régression

Nous n'avons pas trouvé d'association entre l'HTA globale et le paludisme (**Tableau XIV**). En revanche, la parasitémie palustre était négativement associée à l'hypertension chez les participants ayant une température corporelle de 36,5°C ou moins (RC 0,23 ; IC à 95 % [0,06-0,84]) dans une étude en Côte d'Ivoire sur le Lien épidémiologique entre la parasitémie palustre et l'hypertension. En revanche, la parasitémie microscopique du paludisme était associée à l'hypertension chez les participants ayant une température corporelle élevée (> 36,5°C ; OR : 2,93 ; IC à 95 % [0,94-9,14]). Les participants de cette étude ayant une parasitémie palustre microscopique avec une température corporelle élevée avaient un risque trois fois

plus élevé d'hypertension (OR : 3,37 ; IC à 95 % [1,12-10,0]) que les participants ayant une parasitémie nulle avec une température corporelle plus basse (249).

Une association causale entre des niveaux élevés d'angiotensine II et la protection contre la pathogénèse du paludisme peut fournir une explication probable de la prévalence accrue de l'hypertension observée dans les populations d'origine africaine et sud-asiatique. En outre, ce lien causal potentiel pourrait également orienter des approches uniques pour le traitement efficace du paludisme cérébral. Récemment, des études précliniques ont expliqué, au moins en partie, les mécanismes sous-jacents possibles. En effet, Ang II peut inhiber la croissance de *P. falciparum* et l'invasion des érythrocytes (266). De plus, Ang II semble jouer un effet bénéfique sur l'endothélium des vaisseaux du système nerveux central.

Il a été suggéré que la stimulation AT2 pourrait inhiber le dysfonctionnement endothélial pendant l'infection palustre, empêchant ainsi la perte d'intégrité de la barrière hémato-encéphalique et évitant l'infection cérébrale grave et mortelle (265). Les actions antioxydantes et anti-inflammatoires des effets médiés par l'AT2 d'Ang II peuvent également contribuer à la préservation de l'endothélium et de la barrière hémato-encéphalique (267). Enfin, le traitement du losartan chez des souris infectées par le *Plasmodium* diminue la migration des cellules endothéliales et réduit la perturbation des jonctions cellulaires inter endothéliales (264), s'alignant sur l'hypothèse d'un effet bénéfique de la voie Ang II/AT2 sur la gravité du paludisme.

Les preuves recueillies à ce jour, comme le suggèrent Gallego-Delgado et al., peuvent ouvrir une nouvelle perspective sur le rôle bénéfique évolutif de l'hypertension. Les auteurs proposent également une utilisation préférentielle de la thérapie basée sur les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine dans des conditions spécifiques, telles que le paludisme. Même s'il est trop tôt pour proposer des inhibiteurs de l'AT1 ou des agonistes de l'AT2 comme traitement de première intention de l'infection par *P. falciparum*, il y a en fait une raison d'étudier plus avant le rôle potentiellement favorable de la diaphonie entre la stimulation AT2/inhibition AT1 et ses effets thérapeutiques sur les maladies du système nerveux central.

6.5. Limites de l'étude

Le paludisme à P. falciparum coexiste avec l'homme depuis plus de 50 000 ans et a profondément façonné la composition génétique de notre espèce. Il est bien connu que les polymorphismes à l'origine de maladies, tels que la drépanocytose, le déficit en glucose-6-phosphatase, l'ovalocytose et la thalassémie, ont été sélectionnés pour la protection qu'ils confèrent contre le paludisme grave (23).

Ang II régule la pression artérielle en induisant une contraction cellulaire soutenue dans les cellules musculaires lisses vasculaires, ce qui entraîne une résistance vasculaire accrue et, par conséquent, une pression artérielle plus élevée. L'une des principales enzymes, responsables de la concentration d'Ang II à l'état d'équilibre, est l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), qui convertit l'Ang I en Ang II et joue ainsi un rôle essentiel dans la régulation de la pression artérielle.

Les polymorphismes de cette enzyme conduisent à des niveaux circulants élevés d'ECA (378) et d'Ang II, qui ont été associés à une prévalence plus élevée de l'hypertension (379-381). L'un de ces polymorphismes conduisant à des niveaux plus élevés d'Ang II (le polymorphisme I/D dans l'intron 16) a également été associé à un paludisme simple (280), ce qui suggère que des niveaux élevés d'Ang II protègent contre le paludisme grave. Il serait intéressant d'étudier ces polymorphismes génétiques dans la population malienne et leur implication dans l'interaction entre l'infection palustre et l'HTA avec une taille d'échantillon large.

7. Conclusion et recommandations

7.1. Conclusion

La prévalence de l'HTA variait significativement avec l'âge, l'IMC et la température dans nos deux zones. En revanche, l'HTA était positivement associée à l'infection palustre à Koïla Bamanan.

7.2. Recommandations

A la fin de cette étude et vu nos résultats, nous pouvons formuler les recommandations suivantes :

Aux autorités sanitaires et administratives

- ❖ Mener des campagnes de dépistages de la préhypertension artérielle ;
- ❖ Encourager les populations rurales à consulter régulièrement les services de santé pour la prise de la pression artérielle et le diagnostic de l'infection palustre.

Aux chercheurs

- ❖ Mener des études pluridisciplinaires sur le lien possible entre l'HTA et le paludisme ;
- ❖ Etudier les facteurs de risque du paludisme et de l'HTA dans les différentes régions du Mali ;
- ❖ Explorer d'avantage les mécanismes de diagnostic et de prise en charge de ces deux affections au Mali.

A la population

- ❖ Suivre les instructions des autorités sanitaires sur les mesures de lutte contre le paludisme et l'HTA au Mali ;
- ❖ Respecter les mesures diététiques de contrôle de l'HTA et les mesures de protection contre l'infection palustre au Mali.

8. Références

1. Organisation Mondiale de la Santé. Hypertension 2021.
2. Sanni H. Yaya APK. L'hypertension artérielle en Afrique : présent et nouvelles perspectives 2014.
3. Guwatudde D, Nankya-Mutyoba J, Kalyesubula R, Laurence C, Adebamowo C, Ajayi I, et al. The burden of hypertension in sub-Saharan Africa: a four-country cross sectional study. *BMC Public Health* 2015 Dec 5;15:1211 doi: 10.1186/s12889-015-2546-z.
4. Kané D. Hypertension artérielle ! L'hypertension artérielle ou le tueur silencieux est une maladie chronique qui est très fréquente de nos jours. 2019.
5. Santé OMDI. Rapport sur le paludisme dans le monde 2021. 322 p.
6. Cissoko M, Magassa M, Sanogo V, Ouologuem A, Sangaré L, Diarra M, et al. Stratification at the health district level for targeting malaria control interventions in Mali. *Scientific reports*. 2022;12(1):8271.
7. Mali Cdrdpd. DIRECTIVES NATIONALES POUR LA PRISE EN CHARGE DES CAS DE PALUDISME AU MALI 2016.
8. Haeusler IL, Chan XHS, Guerin PJ, White NJ. The arrhythmogenic cardiotoxicity of the quinoline and structurally related antimalarial drugs: a systematic review. *BMC Med*. 2018;16(1):200.
9. Chan XHS, Haeusler IL, Win YN, Pike J, Hanboonkunupakarn B, Hanafiah M, et al. The cardiovascular effects of amodiaquine and structurally related antimalarials: An individual patient data meta-analysis. *PLoS Med*. 2021;18(9):e1003766.
10. Etyang AO, Smeeth L, Cruickshank JK, Scott JA. The Malaria-High Blood Pressure Hypothesis. *Circ Res*. 119(1):36-40.
11. Dhangadamajhi G, Mohapatra BN, Kar SK, Ranjit M. Gene polymorphisms in angiotensin I converting enzyme (ACE I/D) and angiotensin II converting enzyme (ACE2 C-->T) protect against cerebral malaria in Indian adults. *Infect Genet Evol*. 10(2):337-41.
12. Maciel C, de Oliveira Junior VX, Fãz;io MA, Nacif-Pimenta R, Miranda A, Pimenta PF, et al. Anti-plasmodium activity of angiotensin II and related synthetic peptides. *PLoS One*. 2008;3(9):e3296.
13. Kang H, Kreuels B, Adjei O, Krumkamp R, May J, Small DS. The causal effect of malaria on stunting: a Mendelian randomization and matching approach. *International journal of epidemiology*. 2013;42(5):1390-8.
14. Degarege A, Fennie K, Degarege D, Chennupati S, Madhivanan P. Improving socioeconomic status may reduce the burden of malaria in sub Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(1):e0211205.
15. de la Espriella R, Cobo M, Santas E, Verbrugge FH, Fudim M, Girerd N, et al. Assessment of filling pressures and fluid overload in heart failure: an updated perspective. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2023;76(1):47-57.
16. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nature reviews Disease primers*. 2018;4:18014.
17. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *Jama*. 2017;317(2):165-82.
18. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10053):1659-724.
19. WHO. Hypertension. 2021.

20. Cappuccio FP, Cook DG, Atkinson RW, Strazzullo P. Prevalence, detection, and management of cardiovascular risk factors in different ethnic groups in south London. *Heart (British Cardiac Society)*. 1997;78(6):555-63.
21. Fryar CD, Ostchega Y, Hales CM, Zhang G, Kruszon-Moran D. Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States, 2015-2016. *NCHS data brief*. 2017(289):1-8.
22. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nature reviews Nephrology*. 2020;16(4):223-37.
23. Kwiatkowski DP. How malaria has affected the human genome and what human genetics can teach us about malaria. *American journal of human genetics*. 2005;77(2):171-92.
24. Mangano VD, Modiano D. An evolutionary perspective of how infection drives human genome diversity: the case of malaria. *Current Opinion in Immunology*. 2014;30:39-47.
25. Tiwari A, De A, Pande V, Sinha A. Interlinking Antecedent Malaria and Hypertension Through Angiotensin II in India. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8:729525.
26. Young JH, Chang Y-PC, Kim JD-O, Chretien J-P, Klag MJ, Levine MA, et al. Differential Susceptibility to Hypertension Is Due to Selection during the Out-of-Africa Expansion. *PLOS Genetics*. 2005;1(6):e82.
27. Etyang AO, Smeeth L, Cruickshank JK, Scott JA. The Malaria-High Blood Pressure Hypothesis. *Circulation research*. 2016;119(1):36-40.
28. Gallego-Delgado J, Walther T, Rodriguez A. The High Blood Pressure-Malaria Protection Hypothesis. *Circulation research*. 2016;119(10):1071-5.
29. Eze IC, Esse C, Bassa FK, Koné S, Acka F, Yao L, et al. Côte d'Ivoire Dual Burden of Disease (CoDuBu): Study Protocol to Investigate the Co-occurrence of Chronic Infections and Noncommunicable Diseases in Rural Settings of Epidemiological Transition. *JMIR research protocols*. 2017;6(10):e210.
30. Hotez PJ. Linking Tropical Infections to Hypertension: New Comorbid Disease Paradigms in Our Era of "Blue Marble Health". *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(6):e03984.
31. Dhangadamajhi G, Singh S. Malaria link of hypertension: a hidden syndicate of angiotensin II, bradykinin and sphingosine 1-phosphate. *Human cell*. 2021;34(3):734-44.
32. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10064):37-55.
33. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet (London, England)*. 2005;365(9455):217-23.
34. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;346:f1326.
35. O'Donnell MJ, Mentz A, Smyth A, Yusuf S. Salt intake and cardiovascular disease: why are the data inconsistent? *European heart journal*. 2013;34(14):1034-40.
36. Adler AJ, Prabhakaran D, Bovet P, Kazi DS, Mancia G, Mungal-Singh V, et al. Reducing Cardiovascular Mortality Through Prevention and Management of Raised Blood Pressure: A World Heart Federation Roadmap. *Global heart*. 2015;10(2):111-22.
37. Olsen MH, Angell SY, Asma S, Boutouyrie P, Burger D, Chirinos JA, et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *The Lancet*. 2016;388:2665-712.

38. Poulter NR, Lackland DT. May Measurement Month: a global blood pressure screening campaign. *Lancet* (London, England). 2017;389(10080):1678-80.
39. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *The New England journal of medicine*. 2014;370(15):1393-401.
40. Mendis S, Fukino K, Cameron A, Laing R, Filipe A, Jr., Khatib O, et al. The availability and affordability of selected essential medicines for chronic diseases in six low- and middle-income countries. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007;85(4):279-88.
41. Park IU, Taylor AL. Race and ethnicity in trials of antihypertensive therapy to prevent cardiovascular outcomes: a systematic review. *Annals of family medicine*. 2007;5(5):444-52.
42. Jones NR, McCormack T, Constanti M, McManus RJ. Diagnosis and management of hypertension in adults: NICE guideline update 2019. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2020;70(691):90-1.
43. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* (London, England). 2015;386(10008):2059-68.
44. Anchala R, Pinto MP, Shroufi A, Chowdhury R, Sanderson J, Johnson L, et al. The role of Decision Support System (DSS) in prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2012;7(10):e47064.
45. WHO. Transfert des tâches : recommandations et lignes directrices mondiales. 2013.
46. treated. Notre carte du paludisme 2016.
47. WHO. Rapport sur le paludisme dans le monde 2022. 2022;293.
48. Jean M, Pierre C, Marc C. Biodiversité du paludisme dans le monde: John Libbey Eurotext; 2004.
49. Doumbo O. Epidémiologie du paludisme au Mali : étude de la chloroquinorésistance, essai de stratégie de contrôle basée sur l'utilisation de rideaux imprégnés de perméthrine associée au traitement systématique des accès fébriles 1992.
50. Maier AG, Matuschewski K, Zhang M, Rug M. *Plasmodium falciparum*. *Trends in parasitology*. 2019;35(6):481-2.
51. Diakité S, editor Polymorphismes érythrocytaires et protections contre le paludisme a *Plasmodium falciparum* : exploration de mécanismes innés 2015.
52. Anofel, Houzé S, Delhaes L. Chapitre 26 - Paludisme. In: Anofel, Houzé S, Delhaes L, editors. *Parasitologie et Mycologie Médicales (Deuxième Édition)*. Paris: Elsevier Masson; 2022. p. 265-74.
53. Zhou Z, Zheng D, Wu H, Li R, Xu S, Kang Y, et al. Epidemiology of infertility in China: a population-based study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2018;125(4):432-41.
54. Kojom Foko LP, Kouemo Motse FD, Kamgain Mawabo L, Pande V, Singh V. First evidence of local circulation of *Plasmodium ovale curtisi* and reliability of a malaria rapid diagnostic test among symptomatic outpatients in Douala, Cameroon. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*. 2021;91:104797.
55. Kotepui M, Kotepui KU, Milanez GD, Masangkay FR. Prevalence of severe *Plasmodium knowlesi* infection and risk factors related to severe complications compared with non-severe *P. knowlesi* and severe *P. falciparum* malaria: a systematic review and meta-analysis. *Infectious diseases of poverty*. 2020;9(1):106.
56. Bykersma A. The New Zoonotic Malaria: *Plasmodium cynomolgi*. *Tropical medicine and infectious disease*. 2021;6(2).

57. Kotepui M, Masangkay FR, Kotepui KU, Milanez GDJ. Preliminary review on the prevalence, proportion, geographical distribution, and characteristics of naturally acquired *Plasmodium cynomolgi* infection in mosquitoes, macaques, and humans: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21.
58. Pinheiro LC, Feitosa Lv, Silveira F, Boechat N. Current Antimalarial Therapies and Advances in the Development of Semi-Synthetic Artemisinin Derivatives. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*.90:1251-71.
59. Chin W, Contacos PG, Collins WE, Jeter MH, Alpert E. Experimental mosquito-transmission of *Plasmodium knowlesi* to man and monkey. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1968;17(3):355-8.
60. Huff CG. *The Primate Malaria*: by G. R. Coatney, W. E. Collins, McW. Warren, and P. G. Contacos. x + 366 pp., illustrated. U. S. Government Printing Office, Washington, D. C. 1971. \$7.00. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1972;21:602-3.
61. Lee KS, Cox-Singh J, Singh B. Morphological features and differential counts of *Plasmodium knowlesi* parasites in naturally acquired human infections. *Malaria journal*. 2009;8:73.
62. William T, Menon J, Rajahram G, Chan L, Ma G, Donaldson S, et al. Severe *Plasmodium knowlesi* malaria in a tertiary care hospital, Sabah, Malaysia. *Emerging infectious diseases*. 2011;17(7):1248-55.
63. Lim C, Hansen E, DeSimone TM, Moreno Y, Junker K, Bei A, et al. Expansion of host cellular niche can drive adaptation of a zoonotic malaria parasite to humans. *Nature communications*. 2013;4:1638.
64. Grigg MJ, William T, Menon J, Dhanaraj P, Barber BE, Wilkes CS, et al. Artesunate-mefloquine versus chloroquine for treatment of uncomplicated *Plasmodium knowlesi* malaria in Malaysia (ACT KNOW): an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Infectious diseases*. 2016;16(2):180-8.
65. Shearer FM, Huang Z, Weiss DJ, Wiebe A, Gibson HS, Battle KE, et al. Estimating Geographical Variation in the Risk of Zoonotic *Plasmodium knowlesi* Infection in Countries Eliminating Malaria. *PLoS neglected tropical diseases*. 2016;10(8):e0004915.
66. Newton P, White N. *Malaria: new developments in treatment and prevention*. Annual review of medicine. 1999;50:179-92.
67. Prevention CFDC. *Lignes directrices de traitement pour les cliniciens*. 2022.
68. WHO. *Lignes directrices de l'OMS pour le paludisme*. 2022.
69. Deen JL, von Seidlein L, Dondorp A. Therapy of uncomplicated malaria in children: a review of treatment principles, essential drugs and current recommendations. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2008;13(9):1111-30.
70. Sondén K, Wyss K, Jovel I, Vieira da Silva A, Pohanka A, Asghar M, et al. High Rate of Treatment Failures in Nonimmune Travelers Treated With Artemether-Lumefantrine for Uncomplicated *Plasmodium falciparum* Malaria in Sweden: Retrospective Comparative Analysis of Effectiveness and Case Series. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(2):199-206.
71. Hatz C, Soto J, Nothdurft HD, Zoller T, Weitzel T, Loutan L, et al. Treatment of acute uncomplicated *falciparum* malaria with artemether-lumefantrine in nonimmune populations: a safety, efficacy, and pharmacokinetic study. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2008;78(2):241-7.
72. Touze JE, Héno P, Fourcade L, N'Guyen H. [Simple malaria attack]. *La Revue du praticien*. 1998;48(3):268-72.
73. Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S, et al. Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *The New England journal of medicine*. 2014;371(5):411-23.

74. Ippolito MM, Johnson J, Mullin C, Mallow C, Morgan N, Wallender E, et al. The Relative Effects of Artemether-lumefantrine and Non-artemisinin Antimalarials on Gametocyte Carriage and Transmission of *Plasmodium falciparum*: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;65(3):486-94.
75. Mavoko HM, Nabasumba C, da Luz RI, Tinto H, D'Alessandro U, Kambugu A, et al. Efficacy and safety of re-treatment with the same artemisinin-based combination treatment (ACT) compared with an alternative ACT and quinine plus clindamycin after failure of first-line recommended ACT (QUINACT): a bicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Global health*. 2017;5(1):e60-e8.
76. White NJ, Qiao LG, Qi G, Luzzatto L. Rationale for recommending a lower dose of primaquine as a *Plasmodium falciparum* gametocytocide in populations where G6PD deficiency is common. *Malaria journal*. 2012;11:418.
77. Amaratunga C, Lim P, Suon S, Sreng S, Mao S, Sopha C, et al. Dihydroartemisinin-piperaquine resistance in *Plasmodium falciparum* malaria in Cambodia: a multisite prospective cohort study. *The Lancet Infectious diseases*. 2016;16(3):357-65.
78. Lin JT, Ubalee R, Lon C, Balasubramanian S, Kuntawunginn W, Rahman R, et al. Microscopic *Plasmodium falciparum* Gametocytemia and Infectivity to Mosquitoes in Cambodia. *The Journal of infectious diseases*. 2016;213(9):1491-4.
79. Stepniewska K, Humphreys GS, Gonçalves BP, Craig E, Gosling R, Guerin PJ, et al. Efficacy of Single-Dose Primaquine With Artemisinin Combination Therapy on *Plasmodium falciparum* Gametocytes and Transmission: An Individual Patient Meta-Analysis. *The Journal of infectious diseases*. 2022;225(7):1215-26.
80. Graves PM, Gelband H, Garner P. Primaquine or other 8-aminoquinoline for reducing *P. falciparum* transmission. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(6):Cd008152.
81. Tine RC, Sylla K, Faye BT, Poirrot E, Fall FB, Sow D, et al. Safety and Efficacy of Adding a Single Low Dose of Primaquine to the Treatment of Adult Patients With *Plasmodium falciparum* Malaria in Senegal, to Reduce Gametocyte Carriage: A Randomized Controlled Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;65(4):535-43.
82. Blanshard A, Hine P. Atovaquone-proguanil for treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2021;1(1):Cd004529.
83. Looareesuwan S, Chulay JD, Canfield CJ, Hutchinson DB. Malarone (atovaquone and proguanil hydrochloride): a review of its clinical development for treatment of malaria. Malarone Clinical Trials Study Group. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1999;60(4):533-41.
84. Marra F, Salzman JR, Ensom MH. Atovaquone-proguanil for prophylaxis and treatment of malaria. *The Annals of pharmacotherapy*. 2003;37(9):1266-75.
85. Pasvol G, Newton CR, Winstanley PA, Watkins WM, Peshu N, Were JBO, et al. Quinine treatment of severe *falciparum* malaria in African children: a randomized comparison of three regimens. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1991;45 6:702-13.
86. Stanley J. Malaria. *Emergency medicine clinics of North America*. 1997;15(1):113-55.
87. Bustos DG, Canfield CJ, Canete-Miguel E, Hutchinson DB. Atovaquone-proguanil compared with chloroquine and chloroquine-sulfadoxine-pyrimethamine for treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in the Philippines. *The Journal of infectious diseases*. 1999;179(6):1587-90.
88. Looareesuwan S, Wilairatana P, Chalermarut K, Rattanapong Y, Canfield CJ, Hutchinson DB. Efficacy and safety of atovaquone/proguanil compared with mefloquine for treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1999;60(4):526-32.

89. Davis TME, Dembo LG, Kaye-Eddie SA, Hewitt B, Hislop R, Batty KT. Neurological, cardiovascular and metabolic effects of mefloquine in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled trial. *British journal of clinical pharmacology*. 1996;42 4:415-21.
90. Looareesuwan S, Wilairatana P, Vanijanonta S, Pitisuttithum P, Viravan C, Kraisintu K. Treatment of acute, uncomplicated, falciparum malaria with oral dihydroartemisinin. *Annals of tropical medicine and parasitology*. 1996;90 1:21-8.
91. Luxemburger C, ter Kuile FO, Nosten F, Dolan G, Bradol JH, Phaipun L, et al. Single day mefloquine-artesunate combination in the treatment of multi-drug resistant falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1994;88(2):213-7.
92. Maguire JD, Krisin, Marwoto H, Richie TL, Fryauff DJ, Baird JK. Mefloquine is highly efficacious against chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* malaria and *Plasmodium falciparum* malaria in Papua, Indonesia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42(8):1067-72.
93. WHO. résistance à l'artémisinine. 2022.
94. Rueangweerayut R, Phyo AP, Uthaisin C, Poravuth Y, Binh TQ, Tinto H, et al. Pyronaridine-artesunate versus mefloquine plus artesunate for malaria. *The New England journal of medicine*. 2012;366 14:1298-309.
95. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyo AP, Tarning J, et al. Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *The New England journal of medicine*. 2009;361(5):455-67.
96. Miotto O, Almagro-Garcia J, Manske M, Macinnis B, Campino S, Rockett KA, et al. Multiple populations of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* in Cambodia. *Nature genetics*. 2013;45(6):648-55.
97. Phyo AP, Nkhoma S, Stepniewska K, Ashley EA, Nair S, McGready R, et al. Emergence of artemisinin-resistant malaria on the western border of Thailand: a longitudinal study. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9830):1960-6.
98. Spring MD, Lin JT, Manning JE, Vanachayangkul P, Somethy S, Bun R, et al. Dihydroartemisinin-piperaquine failure associated with a triple mutant including kelch13 C580Y in Cambodia: an observational cohort study. *The Lancet Infectious diseases*. 2015;15(6):683-91.
99. Takala-Harrison S, Jacob CG, Arze C, Cummings MP, Silva JC, Dondorp AM, et al. Independent emergence of artemisinin resistance mutations among *Plasmodium falciparum* in Southeast Asia. *The Journal of infectious diseases*. 2015;211 5:670-9.
100. Tun KM, Imwong M, Lwin KM, Win AA, Hlaing TM, Hlaing T, et al. Spread of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* in Myanmar: a cross-sectional survey of the K13 molecular marker. *The Lancet Infectious diseases*. 2015;15(4):415-21.
101. Nyunt MH, Hlaing T, Oo HW, Tin-Oo L-LK, Phway HP, Wang B, et al. Molecular assessment of artemisinin resistance markers, polymorphisms in the k13 propeller, and a multidrug-resistance gene in the eastern and western border areas of Myanmar. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60 8:1208-15.
102. Huang F, Takala-Harrison S, Jacob CG, Liu H, Sun X, Yang H, et al. A Single Mutation in K13 Predominates in Southern China and Is Associated With Delayed Clearance of *Plasmodium falciparum* Following Artemisinin Treatment. *The Journal of infectious diseases*. 2015;212(10):1629-35.
103. van der Pluijm RW, Imwong M, Chau NH, Hoa NT, Thuy-Nhien NT, Thanh NV, et al. Determinants of dihydroartemisinin-piperaquine treatment failure in *Plasmodium*

- falciparum malaria in Cambodia, Thailand, and Vietnam: a prospective clinical, pharmacological, and genetic study. *The Lancet Infectious diseases*. 2019;19:952 - 61.
104. Hamilton WL, Amato R, Pluijm Rvd, Jacob CG, Quang HH, Thuy-Nhien NT, et al. Evolution and expansion of multidrug-resistant malaria in southeast Asia: a genomic epidemiology study. *The Lancet Infectious diseases*. 2019;19:943 - 51.
105. Schlagenhauf P, Hatz C, Behrens R, Visser L, Funk M, Holzer B, et al. Mefloquine at the crossroads? Implications for malaria chemoprophylaxis in Europe. *Travel medicine and infectious disease*. 2015;13(2):192-6.
106. Quang Bui P, Hong Huynh Q, Thanh Tran D, Thanh Le D, Quang Nguyen T, Van Truong H, et al. Pyronaridine-artesunate Efficacy and Safety in Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria in Areas of Artemisinin-resistant Falciparum in Viet Nam (2017-2018). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020;70(10):2187-95.
107. Das S, Manna S, Saha B, Hati AK, Roy S. Novel pfkelch13 Gene Polymorphism Associates With Artemisinin Resistance in Eastern India. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019;69(7):1144-52.
108. Uwimana A, Umulisa N, Venkatesan M, Svigel SS, Zhou Z, Munyaneza T, et al. Association of Plasmodium falciparum kelch13 R561H genotypes with delayed parasite clearance in Rwanda: an open-label, single-arm, multicentre, therapeutic efficacy study. *The Lancet Infectious diseases*. 2021;21(8):1120-8.
109. Mita T, Fukuda N, Balikagala B. Evidence of Artemisinin-Resistant Malaria in Africa. Reply. *The New England journal of medicine*. 2022;386(14):1386.
110. Chenet SM, Akinyi Okoth S, Huber CS, Chandrabose J, Lucchi NW, Talundzic E, et al. Independent Emergence of the Plasmodium falciparum Kelch Propeller Domain Mutant Allele C580Y in Guyana. *The Journal of infectious diseases*. 2016;213 9:1472-5.
111. White NJ. The treatment of malaria. *The New England journal of medicine*. 1996;335(11):800-6.
112. Griffith KS, Lewis LS, Mali S, Parise ME. Treatment of malaria in the United States: a systematic review. *Jama*. 2007;297(20):2264-77.
113. Stepniewska K, Ashley E, Lee SJ, Anstey N, Barnes KI, Binh TQ, et al. In vivo parasitological measures of artemisinin susceptibility. *The Journal of infectious diseases*. 2010;201(4):570-9.
114. van der Pluijm RW, Tripura R, Hoglund RM, Pyae Phyo A, Lek D, Ul Islam A, et al. Triple artemisinin-based combination therapies versus artemisinin-based combination therapies for uncomplicated Plasmodium falciparum malaria: a multicentre, open-label, randomised clinical trial. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10233):1345-60.
115. Bouchaud O, Mühlberger N, Parola P, Calleri G, Matteelli A, Peyerl-Hoffmann G, et al. Therapy of uncomplicated falciparum malaria in Europe: MALTHER - a prospective observational multicentre study. *Malaria journal*. 2012;11:212.
116. Wilson ME, Weld LH, Boggild A, Keystone JS, Kain KC, von Sonnenburg F, et al. Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44(12):1560-8.
117. Abanyie FA, Arguin PM, Gutman J. State of malaria diagnostic testing at clinical laboratories in the United States, 2010: a nationwide survey. *Malaria journal*. 2011;10:340.
118. Dowling MA, Shute GT. A comparative study of thick and thin blood films in the diagnosis of scanty malaria parasitaemia. *Bulletin of the World Health Organization*. 1966;34(2):249-67.
119. Bruce-Chwatt LJ. DNA probes for malaria diagnosis. *Lancet (London, England)*. 1984;1(8380):795.

120. Payne D. Use and limitations of light microscopy for diagnosing malaria at the primary health care level. *Bulletin of the World Health Organization*. 1988;66(5):621-6.
121. Moody A. Rapid diagnostic tests for malaria parasites. *Clinical microbiology reviews*. 2002;15(1):66-78.
122. Milne LM, Kyi MS, Chiodini PL, Warhurst DC. Accuracy of routine laboratory diagnosis of malaria in the United Kingdom. *Journal of clinical pathology*. 1994;47(8):740-2.
123. Kilian AH, Metzger WG, Mutschelknauss EJ, Kabagambe G, Langi P, Korte R, et al. Reliability of malaria microscopy in epidemiological studies: results of quality control. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2000;5(1):3-8.
124. Okell LC, Ghani AC, Lyons E, Drakeley CJ. Submicroscopic infection in *Plasmodium falciparum*-endemic populations: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of infectious diseases*. 2009;200(10):1509-17.
125. Wongsrichanalai C, Barcus MJ, Muth S, Sutamihardja A, Wernsdorfer WH. A review of malaria diagnostic tools: microscopy and rapid diagnostic test (RDT). *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2007;77(6 Suppl):119-27.
126. Murray CK, Gasser RA, Jr., Magill AJ, Miller RS. Update on rapid diagnostic testing for malaria. *Clinical microbiology reviews*. 2008;21(1):97-110.
127. Coleman RE, Maneechai N, Rachaphaew N, Kumpitak C, Miller RS, Soyseng V, et al. Comparison of field and expert laboratory microscopy for active surveillance for asymptomatic *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* in western Thailand. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2002;67 2:141-4.
128. Reyburn H, Ruanda J, Mwerinde O, Drakeley CJ. The contribution of microscopy to targeting antimalarial treatment in a low transmission area of Tanzania. *Malaria journal*. 2006;5:4 -
129. Kahama-Maró J, D'Acremont V, Mtasiwa DM, Genton B, Lengeler C. Low quality of routine microscopy for malaria at different levels of the health system in Dar es Salaam. *Malaria journal*. 2011;10:332 -
130. Thomson S, Lohmann RC, Crawford L, Dubash R, Richardson H. External quality assessment in the examination of blood films for malarial parasites within Ontario, Canada. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2000;124(1):57-60.
131. Kettelhut MM, Chiodini P, Edwards H, Moody AH. External quality assessment schemes raise standards: evidence from the UKNEQAS parasitology subschemes. *Journal of clinical pathology*. 2003;56:927 - 32.
132. Kain KC, Harrington MA, Tennyson S, Keystone JS. Imported malaria: prospective analysis of problems in diagnosis and management. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1998;27(1):142-9.
133. Mockenhaupt FP, Rong B, Till H, Eggelte TA, Beck S, Gyasi-Sarpong C, et al. Submicroscopic *Plasmodium falciparum* infections in pregnancy in Ghana. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2000;5(3):167-73.
134. Mockenhaupt FP, Ulmen U, von Gaertner C, Bedu-Addo G, Bienzle U. Diagnosis of placental malaria. *Journal of clinical microbiology*. 2002;40(1):306-8.
135. Adegnikaa AA, Verweij JJ, Agnandji ST, Chai SK, Breitling LP, Ramharther M, et al. Microscopic and sub-microscopic *Plasmodium falciparum* infection, but not inflammation caused by infection, is associated with low birth weight. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2006;75(5):798-803.
136. M. Diakite PU, second édition, MRTC, . Mode d'action des tests de diagnostic rapide du paludisme détectant l'antigène. 2012.
137. Funck-Brentano C, Ouologuem N, Duparc S, Felices M, Sirima SB, Sagara I, et al. Evaluation of the effects on the QT-interval of 4 artemisinin-based combination therapies with a correction-free and heart rate-free method. *Sci Rep*.9(1):883.

138. Beaudoin RL, Aikawa M. Primaquine-induced changes in morphology of exoerythrocytic stages of malaria. *Science (New York, NY)*. 1968;160(3833):1233-4.
139. Jiang JB, Jacobs G, Liang DS, Aikawa M. Qinghaosu-induced changes in the morphology of *Plasmodium inui*. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1985;34(3):424-8.
140. Idro R, Ndiritu M, Ogutu B, Mithwani S, Maitland K, Berkley J, et al. Burden, features, and outcome of neurological involvement in acute falciparum malaria in Kenyan children. *Jama*. 2007;297(20):2232-40.
141. Hochman SE, Madaline TF, Wassmer SC, Mbale E, Choi N, Seydel KB, et al. Author Correction for Hochman et al., Fatal Pediatric Cerebral Malaria Is Associated with Intravascular Monocytes and Platelets That Are Increased with HIV Coinfection. *mBio*. 2016;7(1):e02068-15.
142. Jakka S, Veena S, Atmakuri R, Eisenhut M. Characteristic abnormalities in cerebrospinal fluid biochemistry in children with cerebral malaria compared to viral encephalitis. *Cerebrospinal Fluid Research*. 2006;3:8 -
143. Bell D, Wongsrichanalai C, Barnwell JW. Ensuring quality and access for malaria diagnosis: how can it be achieved? *Nature reviews Microbiology*. 2006;4(9 Suppl):S7-20.
144. Howard RJ, Uni S, Aikawa M, Aley SB, Leech JH, Lew AM, et al. Secretion of a malarial histidine-rich protein (Pf HRP II) from *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *The Journal of cell biology*. 1986;103(4):1269-77.
145. Hopkins H, Kambale W, Kanya MR, Staedke SG, Dorsey G, Rosenthal PJ. Comparison of HRP2- and pLDH-based rapid diagnostic tests for malaria with longitudinal follow-up in Kampala, Uganda. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2007;76(6):1092-7.
146. Hopkins H, Bebell L, Kambale W, Dokomajilar C, Rosenthal PJ, Dorsey G. Rapid diagnostic tests for malaria at sites of varying transmission intensity in Uganda. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197(4):510-8.
147. Rakotonirina HC, Barnadas C, Raherijafy R, Andrianantenaina H, Ratsimbaoa AC, Randrianasolo L, et al. Accuracy and reliability of malaria diagnostic techniques for guiding febrile outpatient treatment in malaria-endemic countries. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2008;78 2:217-21.
148. Hendriksen ICE, Mtove G, Pedro AJ, Gomes E, Silamut K, Lee SJ, et al. Evaluation of a PfHRP2 and a pLDH-based Rapid Diagnostic Test for the Diagnosis of Severe Malaria in 2 Populations of African Children. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52:1100 - 7.
149. Heutmekers M, Gillet P, Cnops L, Bottieau E, Van Esbroeck M, Maltha J, et al. Evaluation of the malaria rapid diagnostic test SDFK90: detection of both PfHRP2 and Pf-pLDH. *Malaria journal*. 2012;11:359.
150. WHO. Diagnostic in vitro. 2022.
151. Mayxay M, Pukrittayakamee S, Chotivanich K, Loareesuwan S, White NJ. Persistence of *Plasmodium falciparum* HRP-2 in successfully treated acute falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2001;95(2):179-82.
152. Tjitra E, Suprianto S, Dyer ME, Currie BJ, Anstey NM. Detection of histidine rich protein 2 and panmalarial ICT Malaria Pf/Pv test antigens after chloroquine treatment of uncomplicated falciparum malaria does not reliably predict treatment outcome in eastern Indonesia. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2001;65(5):593-8.
153. Singh N, Shukla MM. Short report: Field evaluation of posttreatment sensitivity for monitoring parasite clearance of *Plasmodium falciparum* malaria by use of the Determine

Malaria pf test in central India. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2002;66(3):314-6.

154. Swarouth TD, Counihan HM, Senga RKK, van den Broek IVF. Paracheck-Pf® accuracy and recently treated *Plasmodium falciparum* infections: is there a risk of over-diagnosis? *Malaria journal*. 2007;6:58 -

155. Houzé S, Boly MD, Le Bras J, Deloron P, Faucher JF. PfHRP2 and PfLDH antigen detection for monitoring the efficacy of artemisinin-based combination therapy (ACT) in the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria. *Malaria journal*. 2009;8:211.

156. Lee N, Baker J, Andrews KT, Gatton ML, Bell D, Cheng Q, et al. Effect of sequence variation in *Plasmodium falciparum* histidine-rich protein 2 on binding of specific monoclonal antibodies: Implications for rapid diagnostic tests for malaria. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(8):2773-8.

157. Gillet P, Mori M, van Esbroeck M, Ende JVd, Jacobs J. Assessment of the prozone effect in malaria rapid diagnostic tests. *Malaria journal*. 2009;8:271 -

158. Cheng Q, Gatton ML, Barnwell J, Chiodini P, McCarthy J, Bell D, et al. *Plasmodium falciparum* parasites lacking histidine-rich protein 2 and 3: a review and recommendations for accurate reporting. *Malaria journal*. 2014;13:283.

159. Gamboa D, Ho MF, Bendezu J, Torres K, Chiodini PL, Barnwell JW, et al. A large proportion of *P. falciparum* isolates in the Amazon region of Peru lack *pfhrp2* and *pfhrp3*: implications for malaria rapid diagnostic tests. *PloS one*. 2010;5(1):e8091.

160. Maltha J, Gamboa D, Bendezu J, Sanchez L, Cnops L, Gillet P, et al. Rapid diagnostic tests for malaria diagnosis in the Peruvian Amazon: impact of *pfhrp2* gene deletions and cross-reactions. *PloS one*. 2012;7(8):e43094.

161. Berhane A, Russom M, Bahta I, Hagos F, Ghirmai M, Uqubay S. Rapid diagnostic tests failing to detect *Plasmodium falciparum* infections in Eritrea: an investigation of reported false negative RDT results. *Malaria journal*. 2017;16(1):105.

162. Thomson R, Parr JB, Cheng Q, Chenet SM, Perkins MD, Cunningham J. Prevalence of *Plasmodium falciparum* lacking histidine-rich proteins 2 and 3: a systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*. 2020;98:558 - 68F.

163. WHO. Résultats faussement négatifs du TDR et implications des nouvelles déclarations de délétions du gène 2/3 de la protéine 2/3 riche en histidine de *P. falciparum*. 2017.

164. Gillet P, Scheirlinck A, Stokx J, De Weggheleire A, Chauque HS, Canhanga OD, et al. Prozone in malaria rapid diagnostics tests: how many cases are missed? *Malaria journal*. 2011;10:166 -

165. Luchavez J, Baker J, Alcantara S, Belizario V, Jr., Cheng Q, McCarthy JS, et al. Laboratory demonstration of a prozone-like effect in HRP2-detecting malaria rapid diagnostic tests: implications for clinical management. *Malaria journal*. 2011;10:286.

166. Makler MT, Piper RC, Milhous WK. Lactate dehydrogenase and the diagnosis of malaria. *Parasitology today (Personal ed)*. 1998;14(9):376-7.

167. Vander Jagt DL, Hunsaker LA, Heidrich JE. Partial purification and characterization of lactate dehydrogenase from *Plasmodium falciparum*. *Molecular and biochemical parasitology*. 1981;4(5-6):255-64.

168. Makler MT, Hinrichs DJ. Measurement of the lactate dehydrogenase activity of *Plasmodium falciparum* as an assessment of parasitemia. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1993;48(2):205-10.

169. Craig MH, Bredenkamp BL, Williams CHV, Rossouw EJ, Kelly V, Kleinschmidt I, et al. Field and laboratory comparative evaluation of ten rapid malaria diagnostic tests. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2002;96 3:258-65.

170. WHO. L'OMS et FIND officialisent leur collaboration stratégique pour favoriser l'accès universel aux diagnostics essentiels. 2020.
171. Talman AM, Duval L, Legrand E, Hubert V, Yen S, Bell D, et al. Evaluation of the intra- and inter-specific genetic variability of *Plasmodium lactate dehydrogenase*. *Malaria journal*. 2007;6:140.
172. Richter J, Göbels K, Müller-Stöver I, Hoppenheit B, Häussinger D. Co-reactivity of plasmodial histidine-rich protein 2 and aldolase on a combined immuno-chromographic-malaria dipstick (ICT) as a potential semi-quantitative marker of high *Plasmodium falciparum* parasitaemia. *Parasitology research*. 2004;94(5):384-5.
173. Chou M, Kim S, Khim N, Chy S, Sum S, Dourng D, et al. Performance of "VIKIA Malaria Ag Pf/Pan" (IMACCESS®), a new malaria rapid diagnostic test for detection of symptomatic malaria infections. *Malaria journal*. 2012;11(1):295.
174. Lee N, Baker J, Bell D, McCarthy J, Cheng Q. Assessing the genetic diversity of the aldolase genes of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* and its potential effect on performance of aldolase-detecting rapid diagnostic tests. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(12):4547-9.
175. Cho CH, Nam MH, Kim JS, Han ET, Lee WJ, Oh JS, et al. Genetic variability in *Plasmodium vivax* aldolase gene in Korean isolates and the sensitivity of the Binax Now malaria test. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2011;16(2):223-6.
176. Cunningham J, Jones S, Gatton ML, Barnwell JW, Cheng Q, Chiodini PL, et al. A review of the WHO malaria rapid diagnostic test product testing programme (2008-2018): performance, procurement and policy. *Malaria journal*. 2019;18(1):387.
177. Abba K, Kirkham AJ, Olliaro PL, Deeks JJ, Donegan S, Garner P, et al. Rapid diagnostic tests for diagnosing uncomplicated non-falciparum or *Plasmodium vivax* malaria in endemic countries. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;2014(12):Cd011431.
178. Pulford J, Kurumop SF, Ura Y, Siba PM, Mueller I, Hetzel MW. Malaria case management in Papua New Guinea following the introduction of a revised treatment protocol. *Malaria journal*. 2013;12:433.
179. WHO. Diagnostiquer le paludisme. 2005.
180. D'Acremont V, Lengeler C, Mshinda H, Mtasiwa DM, Tanner M, Genton B. Time To Move from Presumptive Malaria Treatment to Laboratory-Confirmed Diagnosis and Treatment in African Children with Fever. *PLoS Medicine*. 2009;6.
181. English M, Reyburn H, Goodman CA, Snow RW. Abandoning Presumptive Antimalarial Treatment for Febrile Children Aged Less Than Five Years—A Case of Running Before We Can Walk? *PLoS Medicine*. 2009;6.
182. McCombie SC. Treatment seeking for malaria: a review of recent research. *Social science & medicine (1982)*. 1996;43(6):933-45.
183. Ndyomugenyi R, Magnussen P, Clarke S. Malaria treatment-seeking behaviour and drug prescription practices in an area of low transmission in Uganda: implications for prevention and control. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007;101(3):209-15.
184. Ndyomugenyi R, Magnussen P, Clarke SE. Diagnosis and treatment of malaria in peripheral health facilities in Uganda: findings from an area of low transmission in south-western Uganda. *Malaria journal*. 2007;6:39 -
185. Faucher J-F, Makoutodé P, Abiou G, Béhéton T, Houzé P, Ouendo EM, et al. Can treatment of malaria be restricted to parasitologically confirmed malaria? A school-based study in Benin in children with and without fever. *Malaria journal*. 2010;9:104 -
186. Ansah EK, Narh-Bana S, Epokor M, Akanpigbiam S, Quartey AA, Gyapong J, et al. Rapid testing for malaria in settings where microscopy is available and peripheral clinics

where only presumptive treatment is available: a randomised controlled trial in Ghana. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;340:c930.

187. Senn N, Rarau P, Manong D, Salib M, Siba P, Robinson LJ, et al. Rapid diagnostic test-based management of malaria: an effectiveness study in Papua New Guinean infants with *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;54 5:644-51.

188. D'Acromont V, Malila A, Swai N, Tillya RP, Kahama-Maró J, Lengeler C, et al. Withholding antimalarials in febrile children who have a negative result for a rapid diagnostic test. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;51 5:506-11.

189. Mtove G, Hendriksen IC, Amos B, Mrema H, Mandia V, Manjurano A, et al. Treatment guided by rapid diagnostic tests for malaria in Tanzanian children: safety and alternative bacterial diagnoses. *Malaria journal*. 2011;10:290.

190. Chanda P, Hamainza B, Moonga HB, Chalwe V, Pagnoni F. Community case management of malaria using ACT and RDT in two districts in Zambia: achieving high adherence to test results using community health workers. *Malaria journal*. 2011;10:158 -

191. Mtove G, Nadjm B, Amos B, Hendriksen IC, Muro F, Reyburn H. Use of an HRP2-based rapid diagnostic test to guide treatment of children admitted to hospital in a malaria-endemic area of north-east Tanzania. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2011;16(5):545-50.

192. Manning L, Laman M, Rosanas-Urgell A, Turlach B, Aipit S, Bona C, et al. Rapid antigen detection tests for malaria diagnosis in severely ill Papua New Guinean children: a comparative study using Bayesian latent class models. *PloS one*. 2012;7(11):e48701.

193. Tagbor H, Bruce J, Agbo M, Greenwood B, Chandramohan D. Intermittent screening and treatment versus intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy: a randomised controlled non-inferiority trial. *PloS one*. 2010;5(12):e14425.

194. Kattenberg JH, Tahita CM, Versteeg IA, Tinto H, Traoré Coulibaly M, D'Alessandro U, et al. Evaluation of antigen detection tests, microscopy, and polymerase chain reaction for diagnosis of malaria in peripheral blood in asymptomatic pregnant women in Nanoro, Burkina Faso. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2012;87(2):251-6.

195. Desai M, Gutman J, L'Lanziva A, Otieno K, Juma E, Kariuki S, et al. Intermittent screening and treatment or intermittent preventive treatment with dihydroartemisinin-piperaquine versus intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for the control of malaria during pregnancy in western Kenya: an open-label, three-group, randomised controlled superiority trial. *Lancet (London, England)*. 2015;386(10012):2507-19.

196. Williams JEO, Cairns ME, Njie F, Laryea Quaye S, Awine T, Oduro AR, et al. The Performance of a Rapid Diagnostic Test in Detecting Malaria Infection in Pregnant Women and the Impact of Missed Infections. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;62:837 - 44.

197. Girma S, Cheaveau J, Mohon AN, Marasinghe D, Legese R, Balasingam N, et al. Prevalence and epidemiological characteristics of asymptomatic malaria based on ultrasensitive diagnostics: A cross-sectional study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018.

198. Mwesigwa J, Slater H, Bradley J, Saidy B, Ceesay F, Whittaker C, et al. Field performance of the malaria highly sensitive rapid diagnostic test in a setting of varying malaria transmission. *Malaria journal*. 2019;18(1):288.

199. Slater HC, Ding XC, Knudson S, Bridges DJ, Moonga H, Saad NJ, et al. Performance and utility of more highly sensitive malaria rapid diagnostic tests. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):121.

200. Farcas GA, Zhong KJ, Lovegrove FE, Graham CM, Kain KC. Evaluation of the Binax NOW ICT test versus polymerase chain reaction and microscopy for the detection of malaria in returned travelers. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2003;69(6):589-92.
201. Durand F, Crassous B, Fricker-Hidalgo H, Carpentier F, Brion JP, Grillot R, et al. Performance of the Now Malaria rapid diagnostic test with returned travellers: a 2-year retrospective study in a French teaching hospital. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2005;11(11):903-7.
202. Stauffer WM, Cartwright CP, Olson DA, Juni BA, Taylor CM, Bowers SH, et al. Diagnostic performance of rapid diagnostic tests versus blood smears for malaria in US clinical practice. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49(6):908-13.
203. Dimaio MA, Pereira IT, George TI, Banaei N. Performance of BinaxNOW for diagnosis of malaria in a U.S. hospital. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50(9):2877-80.
204. Bobenchik A, Shimizu-Cohen R, Humphries RM. Use of rapid diagnostic tests for diagnosis of malaria in the United States. *Journal of clinical microbiology*. 2013;51(1):379.
205. Seed CR, Kitchen A, Davis TM. The current status and potential role of laboratory testing to prevent transfusion-transmitted malaria. *Transfusion medicine reviews*. 2005;19(3):229-40.
206. Humar A, Ohrt C, Harrington MA, Pillai DR, Kain KC. Parasight F test compared with the polymerase chain reaction and microscopy for the diagnosis of *Plasmodium falciparum* malaria in travelers. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1997;56 1:44-8.
207. Jelinek T, Amsler L, Grobusch MP, Nothdurft HD. Self-use of rapid tests for malaria diagnosis by tourists. *Lancet (London, England)*. 1999;354(9190):1609.
208. Jelinek T, Grobusch MP, Nothdurft HD. Use of dipstick tests for the rapid diagnosis of malaria in nonimmune travelers. *Journal of travel medicine*. 2000;7(4):175-9.
209. Proux S, Suwanarusk R, Barends M, Zwang J, Price RN, Leimanis M, et al. Considerations on the use of nucleic acid-based amplification for malaria parasite detection. *Malaria journal*. 2011;10(1):323.
210. Bell D, Peeling RW. Evaluation of rapid diagnostic tests: malaria. *Nature reviews Microbiology*. 2006;4(9 Suppl):S34-8.
211. Mugittu K, Adjuik M, Snounou G, Ntouni F, Taylor W, Mshinda H, et al. Molecular genotyping to distinguish between recrudescents and new infections in treatment trials of *Plasmodium falciparum* malaria conducted in Sub-Saharan Africa: adjustment of parasitological outcomes and assessment of genotyping effectiveness. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2006;11(9):1350-9.
212. Imoukhuede EB, Andrews L, Milligan P, Berthoud T, Bojang K, Nwakanma D, et al. Low-level malaria infections detected by a sensitive polymerase chain reaction assay and use of this technique in the evaluation of malaria vaccines in an endemic area. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2007;76(3):486-93.
213. Babiker HA, Schneider P, Reece SE. Gametocytes: insights gained during a decade of molecular monitoring. *Trends in parasitology*. 2008;24(11):525-30.
214. Snounou G, Viriyakosol S, Jarra W, Thaithong S, Brown KN. Identification of the four human malaria parasite species in field samples by the polymerase chain reaction and detection of a high prevalence of mixed infections. *Molecular and biochemical parasitology*. 1993;58(2):283-92.
215. Mixson-Hayden T, Lucchi NW, Udhayakumar V. Evaluation of three PCR-based diagnostic assays for detecting mixed *Plasmodium* infection. *BMC research notes*. 2010;3:88.

216. Singh B, Cox-Singh J, Miller AO, Abdullah MS, Snounou G, Rahman HA. Detection of malaria in Malaysia by nested polymerase chain reaction amplification of dried blood spots on filter papers. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1996;90 5:519-21.
217. Singh B, Bobogare A, Cox-Singh J, Snounou G, Abdullah MS, Rahman HA. A genus- and species-specific nested polymerase chain reaction malaria detection assay for epidemiologic studies. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1999;60(4):687-92.
218. Conway DJ. Molecular epidemiology of malaria. *Clinical microbiology reviews*. 2007;20(1):188-204.
219. Farrugia C, Cabaret O, Botterel F, Bories C, Foulet Fo, Costa JM, et al. Cytochrome b Gene Quantitative PCR for Diagnosing Plasmodium falciparum Infection in Travelers. *Journal of clinical microbiology*. 2011;49:2191 - 5.
220. Cordray MS, Richards-Kortum RR. Emerging nucleic acid-based tests for point-of-care detection of malaria. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2012;87(2):223-30.
221. Roper C, Elhassan IM, Hviid L, Giha H, Richardson W, Babiker H, et al. Detection of very low level Plasmodium falciparum infections using the nested polymerase chain reaction and a reassessment of the epidemiology of unstable malaria in Sudan. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1996;54(4):325-31.
222. Toma H, Kobayashi J, Vannachone B, Arakawa T, Sato Y, Nambanya S, et al. A field study on malaria prevalence in southeastern Laos by polymerase chain reaction assay. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2001;64 5-6:257-61.
223. Alves FP, Durlacher RR, Menezes MJ, Krieger H, Silva LH, Camargo EP. High prevalence of asymptomatic Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum infections in native Amazonian populations. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2002;66(6):641-8.
224. Zakeri S, Najafabadi ST, Zare A, Djadid ND. Detection of malaria parasites by nested PCR in south-eastern, Iran: Evidence of highly mixed infections in Chahbahar district. *Malaria journal*. 2002;1:2 -
225. Ouédraogo AL, Bousema T, Schneider P, de Vlas SJ, Ilboudo-Sanogo E, Cuzin-Ouattara N, et al. Substantial contribution of submicroscopical Plasmodium falciparum gametocyte carriage to the infectious reservoir in an area of seasonal transmission. *PloS one*. 2009;4(12):e8410.
226. Steenkeste N, Incardona S, Chy S, Duval L, Ekala MT, Lim P, et al. Towards high-throughput molecular detection of Plasmodium: new approaches and molecular markers. *Malaria journal*. 2009;8:86 -
227. Manjurano A, Okell L, Lukindo T, Reyburn H, Olomi R, Roper C, et al. Association of sub-microscopic malaria parasite carriage with transmission intensity in north-eastern Tanzania. *Malaria journal*. 2011;10:370.
228. Feachem R, Phillips AA, Hwang J, Cotter C, Wielgosz B, Greenwood B, et al. Shrinking the malaria map: progress and prospects. *Lancet (London, England)*. 2010;376:1566 - 78.
229. Moonen B, Cohen JM, Snow RW, Slutsker L, Drakeley C, Smith DL, et al. Operational strategies to achieve and maintain malaria elimination. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9752):1592-603.
230. Mueller I, Slutsker L, Tanner M. Estimating the burden of malaria: the need for improved surveillance. *PLoS Med*. 2011;8(12):e1001144.

231. Hsiang MS, Hwang J, Kunene S, Drakeley C, Kandula D, Novotny J, et al. Surveillance for malaria elimination in Swaziland: a national cross-sectional study using pooled PCR and serology. *PloS one*. 2012;7(1):e29550.
232. Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, Yonekawa T, Watanabe K, Amino N, et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic acids research*. 2000;28(12):E63.
233. Poon LL, Wong BW, Ma EH, Chan KH, Chow LM, Abeyewickreme W, et al. Sensitive and inexpensive molecular test for falciparum malaria: detecting *Plasmodium falciparum* DNA directly from heat-treated blood by loop-mediated isothermal amplification. *Clinical chemistry*. 2006;52(2):303-6.
234. Hopkins H, González IJ, Polley SD, Angutoko P, Ategeka J, Asimwe C, et al. Highly sensitive detection of malaria parasitemia in a malaria-endemic setting: performance of a new loop-mediated isothermal amplification kit in a remote clinic in Uganda. *The Journal of infectious diseases*. 2013;208(4):645-52.
235. Patel JC, Lucchi NW, Srivastava P, Lin JT, Sug-Aram R, Aruncharus S, et al. Field evaluation of a real-time fluorescence loop-mediated isothermal amplification assay, RealAmp, for the diagnosis of malaria in Thailand and India. *The Journal of infectious diseases*. 2014;210(8):1180-7.
236. Perera RS, Ding XC, Tully F, Oliver J, Bright N, Bell D, et al. Development and clinical performance of high throughput loop-mediated isothermal amplification for detection of malaria. *PloS one*. 2017;12(2):e0171126.
237. Serra-Casas E, Manrique P, Ding XC, Carrasco-Escobar G, Alava F, Gave A, et al. Loop-mediated isothermal DNA amplification for asymptomatic malaria detection in challenging field settings: Technical performance and pilot implementation in the Peruvian Amazon. *PloS one*. 2017;12(10):e0185742.
238. Paris DH, Imwong M, Faiz AM, Hasan M, Yunus EB, Silamut K, et al. Loop-mediated isothermal PCR (LAMP) for the diagnosis of falciparum malaria. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2007;77(5):972-6.
239. Polley SD, Mori Y, Watson J, Perkins MD, González IJ, Notomi T, et al. Mitochondrial DNA targets increase sensitivity of malaria detection using loop-mediated isothermal amplification. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(8):2866-71.
240. Pöschl B, Waneesorn J, Thekisoe O, Chutipongvivate S, Karanis P. Comparative diagnosis of malaria infections by microscopy, nested PCR, and LAMP in northern Thailand. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2010;83(1):56-60.
241. Sirichaisinthop J, Buates S, Watanabe R, Han E-T, Suktawonjaroenpon W, Krasaesub S, et al. Evaluation of loop-mediated isothermal amplification (LAMP) for malaria diagnosis in a field setting. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2011;85 4:594-6.
242. Polley SD, González IJ, Mohamed D, Daly R, Bowers K, Watson J, et al. Clinical evaluation of a loop-mediated amplification kit for diagnosis of imported malaria. *The Journal of infectious diseases*. 2013;208(4):637-44.
243. Katrak S, Murphy M, Nayebare P, Rek J, Smith M, Arinaitwe E, et al. Performance of Loop-Mediated Isothermal Amplification for the Identification of Submicroscopic *Plasmodium falciparum* Infection in Uganda. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2017;97 6:1777-81.
244. Piera KA, Aziz A, William T, Bell D, González IJ, Barber BE, et al. Detection of *Plasmodium knowlesi*, *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* using loop-mediated isothermal amplification (LAMP) in a co-endemic area in Malaysia. *Malaria journal*. 2017;16.
245. Picot S, Cucherat M, Bienvenu AL. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of loop-mediated isothermal amplification (LAMP) methods compared with microscopy, polymerase chain reaction and rapid diagnostic tests for malaria diagnosis.

- International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2020;98:408-19.
246. Morris U, Aydin-Schmidt B. Performance and Application of Commercially Available Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) Kits in Malaria Endemic and Non-Endemic Settings. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2021;11(2).
247. Nwokocha CR, Bafor EE, Ajayi OI, Ebeigbe AB. The Malaria-High Blood Pressure Hypothesis: Revisited. *American Journal of Hypertension*.33(8):695-702.
248. Nwokocha CR, Bafor EE, Ajayi OI, Ebeigbe AB. The Malaria-High Blood Pressure Hypothesis: Revisited. *American journal of hypertension*. 2020;33(8):695-702.
249. Eze IC, Bassa FK, Essé C, Koné S, Acka F, Laubhouet-Koffi V, et al. Epidemiological links between malaria parasitaemia and hypertension: findings from a population-based survey in rural Côte d'Ivoire. *Journal of hypertension*. 2019;37(7):1384-92.
250. Volpe M, Battistoni A. An evolutionary rebus: the complex link between malaria and hypertension. *Journal of hypertension*. 2019;37(7):1344-6.
251. Volpe M, Battistoni A, Mancina G. Angiotensin II-Linked Hypothesis to Understand the Advantage of the Coevolution of Hypertension and Malaria: "Sympathy for the Devil". *Circulation research*. 2016;119(10):1046-8.
252. Fournier D, Luft FC, Bader M, Ganten D, Andrade-Navarro MA. Emergence and evolution of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 2012;90(5):495-508.
253. Fountain JH, Lappin SL. *Physiology, Renin Angiotensin System*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
254. Wilms H, Rosenstiel P, Unger T, Deuschl G, Lucius R. Neuroprotection with angiotensin receptor antagonists: a review of the evidence and potential mechanisms. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions*. 2005;5(4):245-53.
255. Brown MJ, Brown J. DOES ANGIOTENSIN-II PROTECT AGAINST STROKES? *The Lancet*. 1986;328(8504):427-9.
256. Fournier A, Messerli FH, Achard JM, Fernandez L. Cerebroprotection mediated by angiotensin II: a hypothesis supported by recent randomized clinical trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(8):1343-7.
257. Boutitie F, Oprisiu R, Achard JM, Mazouz H, Wang J, Messerli FH, et al. Does a change in angiotensin II formation caused by antihypertensive drugs affect the risk of stroke? A meta-analysis of trials according to treatment with potentially different effects on angiotensin II. *Journal of hypertension*. 2007;25(8):1543-53.
258. Savoia C, D'Agostino M, Lauri F, Volpe M. Angiotensin type 2 receptor in hypertensive cardiovascular disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2011;20(2):125-32.
259. Iwanami J, Mogi M, Iwai M, Horiuchi M. Inhibition of the renin-angiotensin system and target organ protection. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2009;32(4):229-37.
260. De Paolis P, Porcellini A, Gigante B, Giliberti R, Lombardi A, Savoia C, et al. Modulation of the AT2 subtype receptor gene activation and expression by the AT1 receptor in endothelial cells. *Journal of hypertension*. 1999;17(12 Pt 2):1873-7.
261. Volpe M, Musumeci B, De Paolis P, Savoia C, Morganti A. Angiotensin II AT2 receptor subtype: an uprising frontier in cardiovascular disease? *Journal of hypertension*. 2003;21(8):1429-43.

262. Näveri L, Strömberg C, Saavedra JM. Angiotensin II AT2 receptor stimulation increases cerebrovascular resistance during hemorrhagic hypotension in rats. *Regulatory Peptides*. 1994;52:21-9.
263. Brdon J, Kaiser S, Hagemann F, Zhao Y, Culman J, Gohlke P. Brdon J, Kaiser S, Hagemann F, Zhao Y, Culman J, Gohlke P. Comparison between early and delayed systemic treatment with candesartan of rats after ischaemic stroke. *J Hypertens* 25:187-196. *Journal of hypertension*. 2007;25:187-96.
264. Marchesi C, Paradis P, Schiffrin EL. Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation. *Trends in pharmacological sciences*. 2008;29(7):367-74.
265. Gallego-Delgado J, Baravian C, Edagha I, Ty MC, Ruiz-Ortega M, Xu W, et al. Angiotensin II Moderately Decreases Plasmodium Infection and Experimental Cerebral Malaria in Mice. *PloS one*. 2015;10(9):e0138191.
266. Saraiva V, Silva L, Ferreira-DaSilva C, Silva-Filho JL, Ferreira A, Perales J, et al. Impairment of the Plasmodium falciparum Erythrocytic Cycle Induced by Angiotensin Peptides. *PloS one*. 2011;6:e17174.
267. Liu H, Mao P, Wang J, Wang T, Xie CH. Azilsartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, attenuates tert-butyl hydroperoxide-induced endothelial cell injury through inhibition of mitochondrial dysfunction and anti-inflammatory activity. *Neurochemistry international*. 2016;94:48-56.
268. Abdulazeez M, Ya'u M, Kurfi B. Association of hypertension and activity of angiotensin converting enzyme in malaria patients attending Sheik Muhammad Jidda General Hospital, Kano State, Nigeria. *Nigerian Journal of Basic and Clinical Sciences*. 2017;14:121.
269. Degarege A, Fennie KP, Degarege D, Chennupati S, Madhivanan P. Improving socioeconomic status may reduce the burden of malaria in sub Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2019;14.
270. Heddini A. Malaria pathogenesis: a jigsaw with an increasing number of pieces. *International journal for parasitology*. 2002;32(13):1587-98.
271. Nwokocha CR, Ajayi IO, Ebeigbe AB. Altered vascular reactivity induced by malaria parasites. *The West Indian medical journal*. 2011;60(1):13-8.
272. Nwokocha CR, Ajayi IO, Owu DU, Ebeigbe AB. Specificity of vascular reactivity and altered response in experimental malaria. *The West Indian medical journal*. 2011;60(3):330-5.
273. Nwokocha CR, Nwokocha MI, Owu DU, Ajayi IO, Ebeigbe AB. Experimental malaria: the in vitro and in vivo blood pressure paradox. *Cardiovascular journal of Africa*. 2012;23(2):98-102.
274. Snow RW, Molyneux CS, Njeru EK, Omumbo JA, Nevill CG, Muniu EM, et al. The effects of malaria control on nutritional status in infancy. *Acta tropica*. 1997;65 1:1-10.
275. Ajayi OI, Ebeigbe AB, editors. Influence of haemoglobin solution from sickled erythrocytes on endothelium-dependent relaxation of isolated rabbit carotid arteries 2014.
276. Etyang AO, Kapesa S, Odipo E, Bauni EK, Kyobutungi C, Abdalla M, et al. Effect of Previous Exposure to Malaria on Blood Pressure in Kilifi, Kenya: A Mendelian Randomization Study. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2019;8.
277. El-Aswad BEW, Sonbol AA, Moharm IM, El-Refai SA, Seleem HE-DM, Soliman SS. Circulating endothelial cells in severe Plasmodium falciparum infection. *Parasitology international*. 2019;72:101926.
278. Gurdasani D, Carstensen T, Tekola-Ayele F, Pagani L, Tachmazidou I, Hatzikotoulas K, et al. The African Genome Variation Project shapes medical genetics in Africa. *Nature*. 2015;517(7534):327-32.
279. Gachot B, Vachon F. [Physiopathology of cerebral malaria]. *Presse medicale*. 1995;24 13:642-6.

280. Dhangadamajhi G, Mohapatra BN, Kar SK, Ranjit M. Gene polymorphisms in angiotensin I converting enzyme (ACE I/D) and angiotensin II converting enzyme (ACE2 C-->T) protect against cerebral malaria in Indian adults. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*. 2010;10 2:337-41.
281. Conroy AL, Glover SJ, Hawkes M, Erdman LK, Seydel KB, Taylor TE, et al. Angiopoietin-2 levels are associated with retinopathy and predict mortality in Malawian children with cerebral malaria: a retrospective case-control study*. *Critical care medicine*. 2012;40(3):952-9.
282. Barker KR, Lu Z, Kim H, Zheng Y, Chen J, Conroy AL, et al. miR-155 Modifies Inflammation, Endothelial Activation and Blood-Brain Barrier Dysfunction in Cerebral Malaria. *Molecular medicine (Cambridge, Mass)*. 2017;23:24-33.
283. Newton CR, Crawley J, Sowumni A, Waruiru C, Mwangi I, English M, et al. Intracranial hypertension in Africans with cerebral malaria. *Archives of disease in childhood*. 1997;76(3):219-26.
284. MacPherson GG, Warrell MJ, White NJ, Looareesuwan S, Warrell DA. Human cerebral malaria. A quantitative ultrastructural analysis of parasitized erythrocyte sequestration. *The American journal of pathology*. 1985;119(3):385-401.
285. Supanaranond W, Davis TM, Pukrittayakamee S, Nagachinta B, White NJ. Abnormal circulatory control in falciparum malaria: the effects of antimalarial drugs. *European journal of clinical pharmacology*. 1993;44(4):325-9.
286. Mishra SK, Behera PK, Satpathi S. Cardiac involvement in malaria: an overlooked important complication. *Journal of vector borne diseases*. 2013;50(3):232-5.
287. Nayak KC, Meena SL, Gupta BK, Kumar S, Pareek V. Cardiovascular involvement in severe vivax and falciparum malaria. *Journal of vector borne diseases*. 2013;50(4):285-91.
288. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, Fall C, Hoy WE, Ozanne SE, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet (London, England)*. 2013;382(9888):273-83.
289. Tennant IA, Barnett AT, Thompson DS, Kips J, Boyne MS, Chung EE, et al. Impaired cardiovascular structure and function in adult survivors of severe acute malnutrition. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2014;64(3):664-71.
290. Maciel C, de Oliveira Junior VX, Fázio MA, Nacif-Pimenta R, Miranda A, Pimenta PF, et al. Anti-plasmodium activity of angiotensin II and related synthetic peptides. *PloS one*. 2008;3(9):e3296.
291. Cowman AF, Berry D, Baum J. The cellular and molecular basis for malaria parasite invasion of the human red blood cell. *The Journal of cell biology*. 2012;198(6):961-71.
292. Gerold P, Schofield L, Blackman MJ, Holder AA, Schwarz RT. Structural analysis of the glycosyl-phosphatidylinositol membrane anchor of the merozoite surface proteins-1 and -2 of Plasmodium falciparum. *Molecular and biochemical parasitology*. 1996;75 2:131-43.
293. Brabin BJ, Johnson PM. Placental malaria and pre-eclampsia through the looking glass backwards? *Journal of reproductive immunology*. 2005;65(1):1-15.
294. White NJ. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *The Lancet Infectious diseases*. 2007;7(8):549-58.
295. Ndao CT, Dumont A, Fievet N, Doucoure S, Gaye A, Lehesran JY. Placental malarial infection as a risk factor for hypertensive disorders during pregnancy in Africa: a case-control study in an urban area of Senegal, West Africa. *American journal of epidemiology*. 2009;170(7):847-53.
296. Alencar Filho AC, Lacerda MV, Okoshi K, Okoshi MP. Malaria and vascular endothelium. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2014;103(2):165-9.

297. Hotez PJ, Damania A, Naghavi M. Blue Marble Health and the Global Burden of Disease Study 2013. *PLoS neglected tropical diseases*. 2016;10(10):e0004744.
298. Snow RW, Sartorius B, Kyalo D, Maina J, Amratia P, Mundia CW, et al. The prevalence of *Plasmodium falciparum* in sub-Saharan Africa since 1900. *Nature*. 2017;550(7677):515-8.
299. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *Jama*. 2005;293(13):1653-62.
300. Turner GD, Morrison H, Jones M, Davis TM, Looareesuwan S, Buley ID, et al. An immunohistochemical study of the pathology of fatal malaria. Evidence for widespread endothelial activation and a potential role for intercellular adhesion molecule-1 in cerebral sequestration. *The American journal of pathology*. 1994;145(5):1057-69.
301. Dhangadamajhi G, Mohapatra BN, Kar SK, Ranjit M. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms and *Plasmodium falciparum* Infection in Indian Adults. *Infection and Immunity*. 2009;77:2943 - 7.
302. Farogh A, Qayyum A, Haleem A, Ghaffar A, editors. HAEMATOLOGICAL ABNORMALITIES IN MALARIA 2009.
303. Escalante AA, Pacheco MA. Malaria Molecular Epidemiology: An Evolutionary Genetics Perspective. *Microbiology spectrum*. 2019;7(4).
304. Hernandez-Valladares M, Naessens J, Iraqi FA. Genetic resistance to malaria in mouse models. *Trends in parasitology*. 2005;21(8):352-5.
305. Silva LS, Peruchetti DB, Silva CTF-D, Ferreira-DaSilva AT, Perales J, Caruso-Neves C, et al. Interaction between bradykinin B2 and Ang-(1-7) Mas receptors regulates erythrocyte invasion by *Plasmodium falciparum*. *Biochimica et biophysica acta*. 2016;1860 11 Pt A:2438-44.
306. Bader M. Tissue renin-angiotensin-aldosterone systems: Targets for pharmacological therapy. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2010;50:439-65.
307. Ayoola OO, Omotade OO, Gemmell I, Clayton PE, Cruickshank JK. The Impact of Malaria in Pregnancy on Changes in Blood Pressure in Children During Their First Year of Life. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2014;63:167-72.
308. McDonald CR, Cahill LS, Gamble JL, Elphinstone R, Gazdzinski LM, Zhong KJY, et al. Malaria in pregnancy alters l-arginine bioavailability and placental vascular development. *Science translational medicine*. 2018;10(431).
309. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratnam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10022):999-1011.
310. Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes-a global concern. *Nature reviews Nephrology*. 2015;11(3):135-49.
311. Lewandowski AJ, Davis EF, Yu G, Digby JE, Boardman H, Whitworth P, et al. Elevated blood pressure in preterm-born offspring associates with a distinct antiangiogenic state and microvascular abnormalities in adult life. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2015;65(3):607-14.
312. Gladwin MT, Crawford JH, Patel RP. The biochemistry of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin: role in blood flow regulation. *Free radical biology & medicine*. 2004;36(6):707-17.
313. Wu G, Bazer FW, Satterfield MC, Li X, Wang X, Johnson GA, et al. Impacts of arginine nutrition on embryonic and fetal development in mammals. *Amino acids*. 2013;45(2):241-56.
314. Muehlenbachs A, Mutabingwa TK, Edmonds S, Fried M, Duffy PE. Hypertension and maternal-fetal conflict during placental malaria. *PLoS Med*. 2006;3(11):e446.

315. Savage WJ, Brodsky RA. New insights into paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2007;12(5):371-6.
316. Miller AC, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;185(11):1154-65.
317. Jain V, Lucchi NW, Wilson NO, Blackstock AJ, Nagpal AC, Joel PK, et al. Plasma levels of angiopoietin-1 and -2 predict cerebral malaria outcome in Central India. *Malaria journal*. 2011;10:383.
318. Kim H, Higgins S, Liles WC, Kain KC. Endothelial activation and dysregulation in malaria: a potential target for novel therapeutics. *Current opinion in hematology*. 2011;18(3):177-85.
319. MacMullin G, Mackenzie R, Lau R, Khang J, Zhang H, Rajwans N, et al. Host immune response in returning travellers infected with malaria. *Malaria journal*. 2012;11:148.
320. Thurston G, Daly C. The complex role of angiopoietin-2 in the angiopoietin-tie signaling pathway. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012;2(9):a006550.
321. Moxon CA, Chisala NV, Wassmer SC, Taylor TE, Seydel KB, Molyneux ME, et al. Persistent endothelial activation and inflammation after *Plasmodium falciparum* Infection in Malawian children. *The Journal of infectious diseases*. 2014;209(4):610-5.
322. Miller LH, Ackerman HC, Su XZ, Wellems TE. Malaria biology and disease pathogenesis: insights for new treatments. *Nature medicine*. 2013;19(2):156-67.
323. Page AV, Liles WC. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases. *Virulence*. 2013;4(6):507-16.
324. Hughes DP, Marron MB, Brindle NP. The antiinflammatory endothelial tyrosine kinase Tie2 interacts with a novel nuclear factor-kappaB inhibitor ABIN-2. *Circulation research*. 2003;92(6):630-6.
325. Engels BM, Hutvagner G. Principles and effects of microRNA-mediated post-transcriptional gene regulation. *Oncogene*. 2006;25(46):6163-9.
326. Cannella D, Brenier-Pinchart MP, Braun L, van Rooyen JM, Bougdour A, Bastien O, et al. miR-146a and miR-155 delineate a MicroRNA fingerprint associated with *Toxoplasma* persistence in the host brain. *Cell reports*. 2014;6(5):928-37.
327. Howland SW, Claser C, Poh CM, Gun SY, Rénia L. Pathogenic CD8+ T cells in experimental cerebral malaria. *Seminars in immunopathology*. 2015;37(3):221-31.
328. Vásquez AM, Blair S, García LF, Segura C. *Plasmodium falciparum* isolates from patients with uncomplicated malaria promote endothelial inflammation. *Microbes and infection*. 2017;19(2):132-41.
329. Kauth CW, Epp C, Bujard H, Lutz R. The merozoite surface protein 1 complex of human malaria parasite *Plasmodium falciparum*: interactions and arrangements of subunits. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(25):22257-64.
330. Burlacu A, Jinga V, Gafencu AV, Simionescu M. Severity of oxidative stress generates different mechanisms of endothelial cell death. *Cell and tissue research*. 2001;306(3):409-16.
331. Boehme MW, Galle P, Stremmel W. Kinetics of thrombomodulin release and endothelial cell injury by neutrophil-derived proteases and oxygen radicals. *Immunology*. 2002;107(3):340-9.
332. Sakamoto H, Takeo S, Maier AG, Sattabongkot J, Cowman AF, Tsuboi T. Antibodies against a *Plasmodium falciparum* antigen PfMSPDBL1 inhibit merozoite invasion into human erythrocytes. *Vaccine*. 2012;30(11):1972-80.
333. Shalaby MR, Aggarwal BB, Rinderknecht E, Svedersky LP, Finkle BS, Palladino MA, Jr. Activation of human polymorphonuclear neutrophil functions by interferon-gamma and tumor necrosis factors. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1985;135(3):2069-73.

334. Kharazmi A, Jepsen S, Andersen BJ. Generation of reactive oxygen radicals by human phagocytic cells activated by *Plasmodium falciparum*. *Scandinavian journal of immunology*. 1987;25(4):335-41.
335. Shalaby MR, Palladino MA, Jr., Hirabayashi SE, Eessalu TE, Lewis GD, Shepard HM, et al. Receptor binding and activation of polymorphonuclear neutrophils by tumor necrosis factor- α . *Journal of leukocyte biology*. 1987;41(3):196-204.
336. Hemmer CJ, Lehr HA, Westphal K, Unverricht M, Kratzius M, Reisinger EC. *Plasmodium falciparum* Malaria: reduction of endothelial cell apoptosis in vitro. *Infect Immun*. 2005;73(3):1764-70.
337. Clark IA, Chaudhri G. The balance of useful and harmful effects of TNF, with special reference to malaria. *Annales de l'Institut Pasteur Immunology*. 1988;139 3:305-6.
338. Berendt AR, Ferguson DJ, Gardner J, Turner G, Rowe A, McCormick C, et al. Molecular mechanisms of sequestration in malaria. *Parasitology*. 1994;108 Suppl:S19-28.
339. Pathare A, Kindi SA, Daar S, Dennison D. Cytokines in sickle cell disease. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2003;8(5):329-37.
340. Li Z, Chen J, Yu H, He L, Xu Y, Zhang D, et al. Genome-wide association analysis identifies 30 new susceptibility loci for schizophrenia. *Nature genetics*. 2017;49(11):1576-83.
341. Rowe JA, Handel IG, Thera MA, Deans AM, Lyke KE, Koné A, et al. Blood group O protects against severe *Plasmodium falciparum* malaria through the mechanism of reduced rosetting. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(44):17471-6.
342. Doss JF, Corcoran DL, Jima DD, Telen MJ, Dave SS, Chi JT. A comprehensive joint analysis of the long and short RNA transcriptomes of human erythrocytes. *BMC genomics*. 2015;16:952.
343. Lessard S, Gatof ES, Beaudoin M, Schupp PG, Sher F, Ali A, et al. An erythroid-specific ATP2B4 enhancer mediates red blood cell hydration and malaria susceptibility. *The Journal of clinical investigation*. 2017;127(8):3065-74.
344. Evans LM, Tahmasbi R, Vrieze SI, Abecasis GR, Das S, Gazal S, et al. Comparison of methods that use whole genome data to estimate the heritability and genetic architecture of complex traits. *Nature genetics*. 2018;50(5):737-45.
345. Tournamille C, Colin Y, Cartron JP, Le Van Kim C. Disruption of a GATA motif in the Duffy gene promoter abolishes erythroid gene expression in Duffy-negative individuals. *Nature genetics*. 1995;10(2):224-8.
346. Gallego-Delgado J, Rodriguez A. Malaria and hypertension. Another co-evolutionary adaptation? *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2014;4:121.
347. Kadian K, Gupta Y, Kempaiah P, Gupta N, Sharma A, Rawat M. Calcium Dependent Protein Kinases (CDPKs): Key to Malaria Eradication. *Current topics in medicinal chemistry*. 2017;17(19):2215-20.
348. Battaglia C, Salvatori M, Maxia N, Petraglia F, Facchinetti F, Volpe A. Adjuvant L-arginine treatment for in-vitro fertilization in poor responder patients. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1999;14(7):1690-7.
349. Hanson J, Hossain A, Charunwatthana P, Hassan MU, Davis TM, Lam SW, et al. Hyponatremia in severe malaria: evidence for an appropriate anti-diuretic hormone response to hypovolemia. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2009;80(1):141-5.
350. Enwonwu CO, Afolabi BM, Salako LA, Idigbe EO, al-Hassan H, Rabiou RA. Hyperphenylalaninaemia in children with falciparum malaria. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 1999;92(9):495-503.
351. Gupta AK, Poulter NR, Dobson J, Eldridge S, Cappuccio FP, Caulfield M, et al. Ethnic differences in blood pressure response to first and second-line antihypertensive

- therapies in patients randomized in the ASCOT Trial. *American journal of hypertension*. 2010;23(9):1023-30.
352. WHO. Annual report 2017: Communicable Diseases Cluster. 2019.
353. El-Aswad BEW, Sonbol AA, Moharm IM, El-Refai SA, Seleem HEM, Soliman SS. Circulating endothelial cells in severe *Plasmodium falciparum* infection. *Parasitol Int*. 2019;72:101926.
354. DENOU LH. Relation entre la malnutrition et le paludisme chez les enfants de moins de 5 ans à Koila Bamanan, une zone d'endémie palustre au Mali. 2020.
355. Grech V, Mamo J. What is the sex ratio at birth? *Early human development*. 2020;140:104858.
356. Traoré BM, Dissa L, Sinayoko D, Boly A, El Fakir S. [Place of Malaria in Febrile Illnesses Etiologies In The Community Health Center of Macina central, Mali]. *Mali Med*.32(4):13-7.
357. Dia S. Epidémiologie du paludisme dans une zone soudanoguinéenne du Mali, Kambila cercle de Kati. 2011.
358. CISSOKO AS. HTA chez les personnes âgées de 60 ans et plus en consultation dans le service de cardiologie du CHU G-T. 2012.
359. Tougouma SJ, Hien H, Aweh AB, Yamoukoko AA, Mada ZC, Kambiré Y, et al. [Prevalence and knowledge of arterial hypertension in the elderly: cross-sectional study conducted in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso]. *Pan Afr Med J*.30:243.
360. WHO. Céphalées. 2016.
361. OMS. Céphalées : principaux faits. 2016.
362. COULIBALY AK. Hypertension artérielle chez les sujets de 15 ans et plus dans le service de cardiologie de Sikasso. 2012.
363. Macia E, Gueye L, Duboz P. Hypertension and Obesity in Dakar, Senegal. *PLoS One*.11(9):e0161544.
364. Erhart LM, Yingyuen K, Chuanak N, Buathong N, Laoboonchai A, Miller RS, et al. Hematologic and clinical indices of malaria in a semi-immune population of western Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;70(1):8-14.
365. Rodrigues-da-Silva RN, Lima-Junior Jda C, Fonseca Bde P, Antas PR, Baldez A, Storer FL, et al. Alterations in cytokines and haematological parameters during the acute and convalescent phases of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* infections. *Mem Inst Oswaldo Cruz*.109(2):154-62.
366. Khermach A, Khalki H, Louzi L, Zinebi A, Moudden K, Elbaaj M. [Biological disturbances affecting people with malaria: about thirty cases]. *Pan Afr Med J*.26:174.
367. Institut National de la Statistique (INSTAT) Bamako M. Enquête Démographique et de Santé 2018. 2019.
368. BOWA NC. Paludisme: Les chiffres qui font peur. 2006.
369. Dia CA. Biosécurité au Mali : le comité national évalue un nouvel outil de lutte contre le paludisme. 2022.
370. Macia E, Duboz P, Gueye L. [Arterial hypertension in Dakar: Prevalence, awareness, treatment, and control]. *Bulletin de la Societe de pathologie exotique (1990)*. 2015;108(1):49-56.
371. Fourcade L, Paule P, Mafart B. [Arterial hypertension in sub-Saharan Africa. Update and perspectives]. *Med Trop (Mars)*. 2007;67(6):559-67.
372. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care*.20(1):200.
373. Rodbard S. Body Temperature, Blood Pressure, and Hypothalamus. *Science*. 1948;108(2807):413-5.

374. Akpogheneta OJ, Duah NO, Tetteh KK, Dunyo S, Lanar DE, Pinder M, et al. Duration of naturally acquired antibody responses to blood-stage *Plasmodium falciparum* is age dependent and antigen specific. *Infect Immun*. 2008;76(4):1748-55.
375. Langhorne J, Ndungu FM, Sponaas AM, Marsh K. Immunity to malaria: more questions than answers. *Nature immunology*. 2008;9(7):725-32.
376. Ndungu FM, Olotu A, Mwacharo J, Nyonda M, Apfeld J, Mramba LK, et al. Memory B cells are a more reliable archive for historical antimalarial responses than plasma antibodies in no-longer exposed children. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(21):8247-52.
377. Smith GD, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *International journal of epidemiology*. 2003;32(1):1-22.
378. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *The Journal of clinical investigation*. 1990;86(4):1343-6.
379. Giner V, Poch E, Bragulat E, Oriola J, González D, Coca A, et al. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2000;35(1 Pt 2):512-7.
380. Di Pasquale P, Cannizzaro S, Paterna S. Does angiotensin-converting enzyme gene polymorphism affect blood pressure? Findings after 6 years of follow-up in healthy subjects. *European journal of heart failure*. 2004;6(1):11-6.
381. Fan X, Wang Y, Sun K, Zhang W, Yang X, Wang S, et al. Polymorphisms of ACE2 gene are associated with essential hypertension and antihypertensive effects of Captopril in women. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2007;82(2):187-96.

9. Annexes

9.1. Détermination du taux d'hémoglobine (cf. annexe1)

Le taux d'hémoglobine a été mesuré par l'appareil Hemocue Hb210+microcuvette

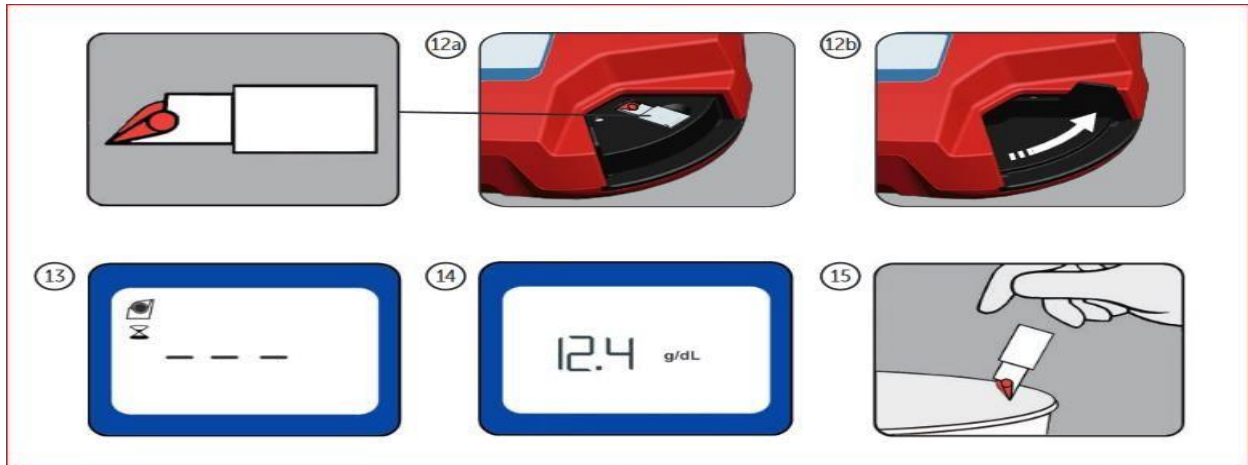


Figure 11. Analyseur et microcuvette Hemocue

Source : <https://sdwic.org/wp-content/uploads/2.15DAppendixCHb301Manual.pdf>

(Consulté le 16/04/2022)

9.2. Technique d'utilisation du TDR (annexe2)

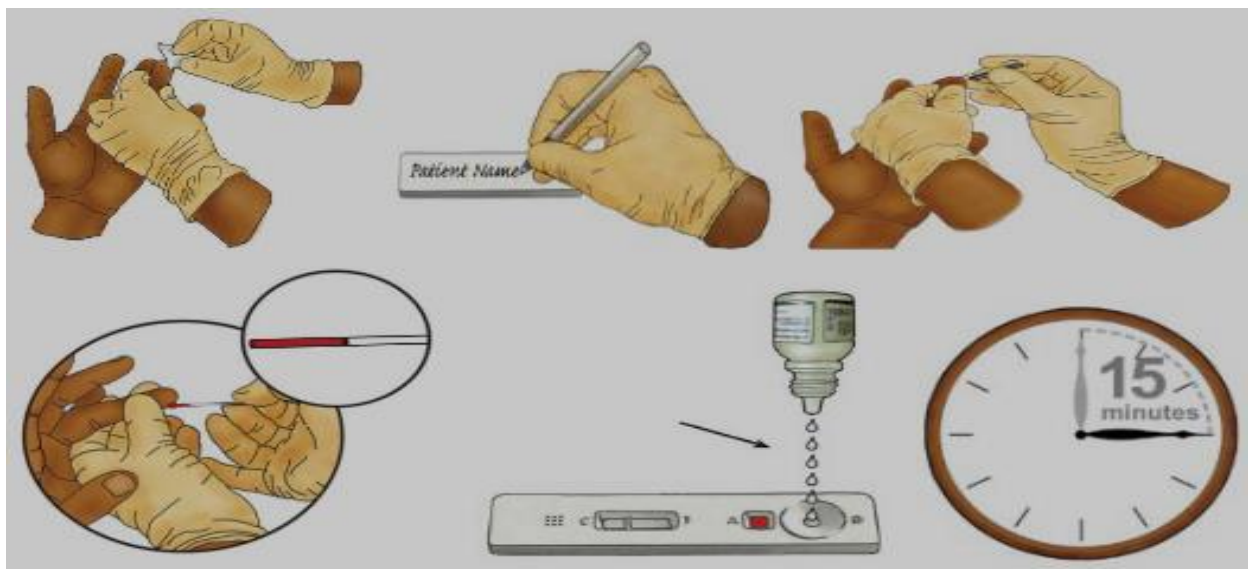


Figure 12. Cassette de TDR et mode d'emploi.

Source : <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/diagnosis/generic-pf-training-manual-web-fr.pdf> (consulté le 06/05/2022)

9.3. Technique de la goutte épaisse/frottis mince (cf. annexe 3)

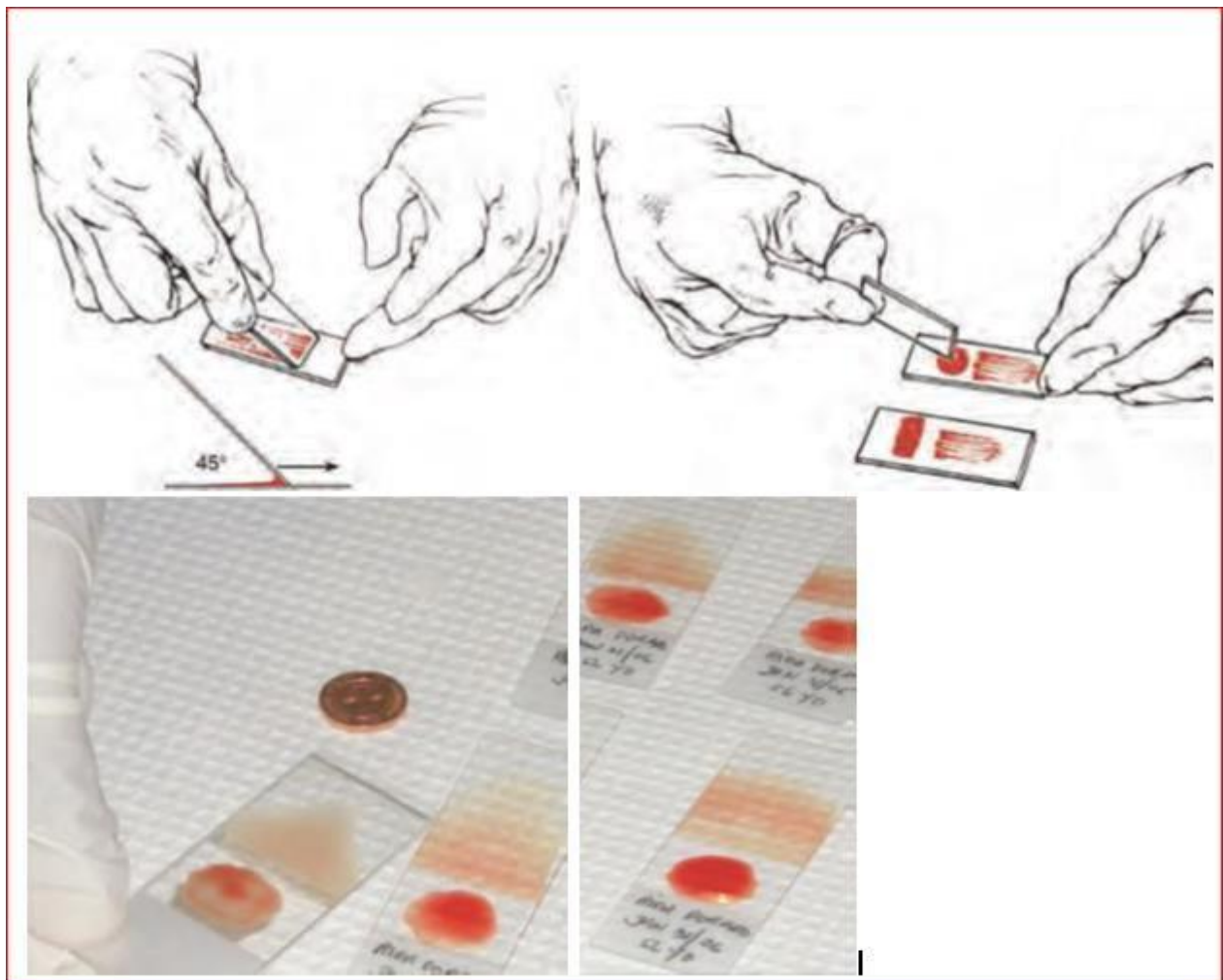
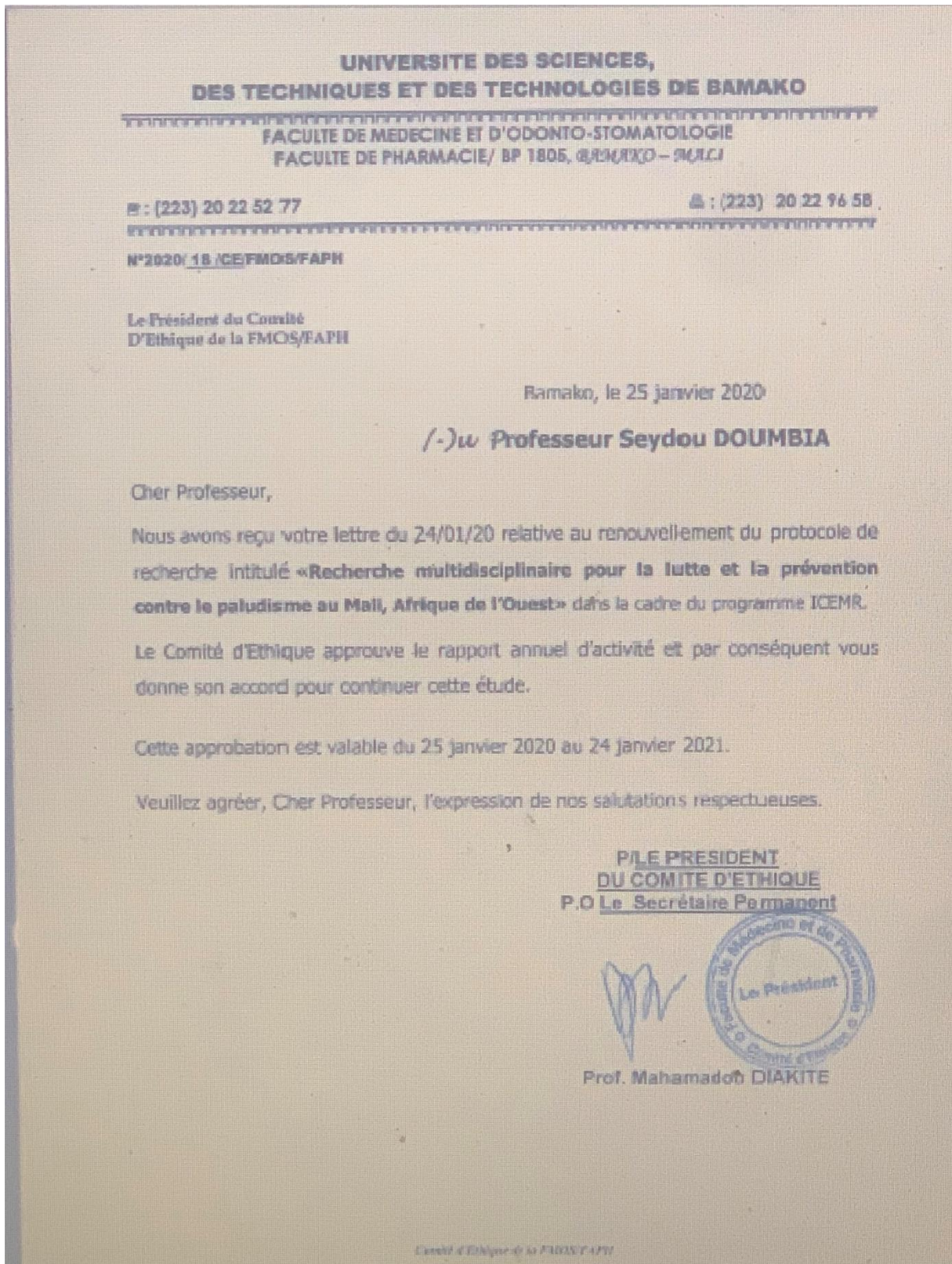


Figure 13. Technique de la goutte épaisse.

Source :

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/164472/9789242547825_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y (consulté le 16/04/2022)

9.4. Autorisation du Comité d'éthique : (Annexe 4)



10. Fiche signalétique

Prénom et Nom : Khattry Mohamedou

Pays d'origine : Mauritanie

Année universitaire : 2021-2022

Date de Soutenance : 28 Janvier 2023

Email : khattrinob32@gmail.com

Titre : **Prévalence de l'hypertension artérielle et du paludisme au cours des consultations de routine à Dangassa et à Koïla Bamanan, deux villages endémiques palustres au Mali**

Ville de soutenance : Bamako.

Secteurs d'intérêts : clinique, épidémiologie, Santé Publique, Parasitologie.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie.

Résumé

Dans les pays tropicaux, il semble exister une superposition entre l'HTA et le paludisme. Le but de la présente étude était de déterminer la prévalence de l'HTA et du paludisme dans deux zones endémiques palustres au Mali.

Nous avons mené une étude transversale qui consistait à collecter des informations sur l'HTA et le paludisme dans les villages de Koïla Bamanan et de Dangassa sur une période de quatre ans allant de 2018 à 2021. Nos données ont été analysées en utilisant le logiciel STATA 14.

Au total, 1233 patients âgés de 14 ans et plus dont 567 à Dangassa et 666 à Koïla Bamanan ont été inclus dans cette étude. Le sexe féminin (69,2%) et la tranche d'âge de 18 à 37 ans (49,4%) étaient majoritaires dans les deux sites. Les signes cliniques les plus retrouvés dans notre étude étaient la fièvre (16,7%), les céphalées (85,5%), l'asthénie (13,3%), les frissons (18,4%) et les vomissements (23,8%). La prévalence de l'hypertension artérielle était de 12,2% à Dangassa et 20,1% à Koïla Bamanan.

Nous n'avons pas trouvé d'association entre l'HTA et le paludisme. Il serait intéressant d'étudier les polymorphismes génétiques de l'angiotensine dans la population malienne et leur implication dans l'interactions entre l'infection palustre et l'HTA avec une taille d'échantillon large.

Mots clés : Hypertension artérielle, Paludisme, Prévalence, Dangassa, Koïla, Mali

SUMMARY

Prevalence of high blood pressure and malaria during routine consultations in Dangassa and Koïla Bamanan, two malaria-endemic villages in Mali

In tropical countries, there seems to be an overlap between hypertension and malaria. The aim of the present study was to determine the prevalence of hypertension and malaria in two malaria-endemic areas in Mali.

We conducted a cross-sectional study that collected information on hypertension and malaria in the villages of Koïla Bamanan and Dangassa over a four-year period from 2018 to 2021. Our data was analyzed using STATA 14 software.

A total of 1233 patients aged 14 years and older including 567 in Dangassa and 666 in Koïla Bamanan were included in this study. Female (69.2%) and the 18-37 age group (49.4%) were in the majority at both sites. The most common clinical signs in our study were fever (16.7%), headache (85.5%), asthenia (13.3%), chills (18.4%) and vomiting (23.8%). The prevalence of high blood pressure was 12.2% in Dangassa and 20.1% in Koïla Bamanan.

We found no association between hypertension and malaria. It would be interesting to study the genetic polymorphisms of angiotensin in the Malian population and their involvement in the interactions between malaria infection and hypertension with a large sample size.

Keywords : High blood pressure, Malaria, Prevalence, Dangassa, Koïla, Mali

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maitres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate

Je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

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

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

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

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

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

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

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !