

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION

-----=0=-----

REPUBLIQUE DU MALI

**Un Peuple- Un But- Une Foi**

**UNIVERSITE DE BAMAKO**  
**Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie**

*Année Universitaire: 2005-2006*

N°-----/

**TITRE**

**INTERET DE LA PENTOXIFYLLINE COMME ADJUVANT  
DANS LE TRAITEMENT DU NEUROPALUDISME EN  
MILIEU PEDIATRIQUE**

**THESE**

*Présentée et soutenue publiquement le...../...../..... à .....Heures  
devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-  
Stomatologie du Mali*

par **Salimata KONATE**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (DIPLOME D'ÉTAT)**

**Examineurs**

**Président du Jury: Professeur Mamadou Marouf KEITA**

**Membre: Docteur Daouda Kassoum MINTA**

**Co-directeur de thèse: Docteur Belco POUDIOUGOU**

**Directeur de thèse: Professeur Ogobara K. DOUMBO**

## **INTRODUCTION:**

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence et au développement dans l'organisme humain d'un ou de plusieurs hématozoaires du genre *Plasmodium* lesquels sont transmis par la piquûre infestante d'un moustique vecteur de la famille des Culicidé et du genre *Anopheles*. Quatre espèces plasmodiales sont responsables du paludisme humain : *P. falciparum*, *P. malaria*, *P. ovale* et *P. vivax* [1].

Parmi les quatre espèces du genre *Plasmodium* qui affectent l'homme, *Plasmodium falciparum* est la plus répandue avec 85% à 95% et la plus redoutable [1,2]. Il est responsable de 13% de mortalité et de 15,6% de morbidité dans la population malienne [1].

Le paludisme de part sa fréquence et sa gravité reste un véritable problème de santé publique. En effet, le nombre de cas cliniques de paludisme qui se produit chaque année dans le monde est estimé entre 300 à 660 millions [3,4]. Il serait responsable d'environ 2 millions de décès chaque année dont les 90% surviennent chez les enfants africains [3,5,6]. Les femmes et les enfants payent un lourd tribut à cette parasitose.

En Afrique, cette maladie serait responsable de 10% des hospitalisations, 10 enfants contractent le paludisme à chaque seconde, 1 enfant décède toutes les 30 secondes et 1 enfant sur 4 meurt de paludisme avant l'âge de 5 ans [7].

En zone d'endémie palustre comme la nôtre, le paludisme parfois asymptomatique peut évoluer chez certains individus vers les formes graves et compliquées comme le neuropaludisme et les anémies palustres sévères en l'absence de traitement rapide et adéquat [8]. Le neuropaludisme est la principale manifestation clinique du paludisme grave en Afrique de l'ouest [9,10,11,12].

Au Mali, le paludisme est la première cause de convulsions fébriles [13,14,15,16]. Les 25 à 35 % de la mortalité infanto-juvénile sont liés au paludisme grave [16].

Le neuropaludisme représente 51,7% des urgences pédiatriques [19]. Les différentes études réalisées sur le paludisme grave dans le service de pédiatrie de l' Hôpital Gabriel Touré (HGT) avaient observé que les taux de létalité variaient entre 16 et 18,6% [11,17,18] ; dont 20,59% sont liés à la forme neurologique [12]. Cette létalité était fortement liée à la profondeur du coma, à la détresse respiratoire, ainsi qu'à l'hypoglycémie [20]. Le coma et la détresse respiratoire peuvent s'expliquer par la séquestration intravasculaire des hématies parasitées dans les capillaires viscéraux profonds surtout ceux du cerveau. Cette séquestration serait en grande partie médiée par certaines cytokines proinflammatoires telles que le *Tumor necrosis factor* (TNF) pouvant être à l'origine de l'hypoglycémie observée. En effet, Il a été démontré qu'il existe une corrélation étroite entre le taux plasmatique de cette cytokine (TNF) avec la forte parasitémie et la gravité clinique du paludisme [21,22]. Cet effet a été observé *in vitro* par une forte expression des molécules d'adhésion d'où une augmentation du risque de neuropaludisme et du décès [21,22,23,24].

Dans ces derniers temps nous assistons à une recrudescence des formes graves et compliquées de cette affection surtout dans les pays au sud du sahara . Celle-ci pourrait être liée au développement et à la diffusion de la résistance des plasmodies aux antipaludiques et des vecteurs aux insecticides nécessitant alors la recherche de nouvelles molécules et de nouveaux schémas thérapeutiques plus appropriés et plus efficaces d'où l'importance de notre étude qui vise à vérifier l'apport de la pentoxifylline dans l'amélioration de la prise en charge.

Ainsi, la pentoxifylline (3,7-diethyl-1-5-oxo-hexyl-xanthine) en plus de sa propriété vasodilatatrice intervient dans la physiopathologie du neuropaludisme en inhibant la synthèse du *tumor necrosis factor*. Elle diminue aussi la production d'interleukine-6 (Il-6). Cette molécule réduit la production du *tumor necrosis factor* par les macrophages en agissant au niveau transcriptionnel et en diminue la bioactivité de

manière dose dépendante. D'autre part, cette molécule possède un effet rhéologique pouvant contribuer à diminuer la séquestration des érythrocytes dans les capillaires cérébraux profonds [25,26]. *In vitro* cette molécule améliore la cytoadhérence, l'ischémie, ainsi que l'infarctus [27]. Ces propriétés pharmacodynamiques augurent d'un effet bénéfique dans le traitement du neuropaludisme. Ceci a été prouvé sur la prévention du neuropaludisme dans le modèle murin *Plasmodium berghei* ANKA-souris CBA/Ca par une diminution du taux de TNF et chez les rats atteints d'infections bactériennes fulminantes intrabdominales [28,29]. Cette réduction du taux de la cytokine TNF a été observée chez l'homme notamment dans les infections bactériennes du nouveau né [30], les chocs septiques [31]; les infections HIV et leurs complications. Dans les infections à HIV l'effet de la pentoxifylline se traduirait par une inhibition de la réplication virale et l'augmentation de l'efficacité de la Zidovudine(AZT) [32].

Deux études randomisées ont porté sur l'intérêt de la pentoxifylline comme traitement adjuvant du neuropaludisme. L'étude de Di Perri au Burundi a montré une réduction significative de la durée du coma dans le groupe d'enfants atteints de neuropaludisme traités avec la pentoxifylline(10mg/kg/jour) en association avec la quinine par rapport au groupe traité avec la quinine et le placebo [33]. Toute fois, ce résultat n'a pas été reproduit par Looaresuwan en Thaïlande [34]. Dans chacune des deux études le nombre de malades inclus (n=56 pour Di Perri et 45 pour Looaresuwan) ne permet pas d'avoir une puissance statistique suffisante pour faire la différence par rapport aux paramètres étudiés (mortalité, durée du coma). Nous estimons que sur la base d'une étude avec un échantillon de grande taille, un recrutement adéquat de patients atteints de neuropaludisme selon des critères diagnostiques rigoureux et pertinents permettrait de mieux apporter une réponse quant à l'apport de la pentoxifylline dans le traitement du neuropaludisme.

## **OBJECTIFS:**

### **Objectif général**

Evaluer l'efficacité clinique de la pentoxifylline comme adjuvant dans le traitement du neuropaludisme.

### **Objectifs spécifiques**

- Comparer la durée du coma dans le groupe de patients traités avec la quinine + pentoxifylline à ceux traités avec la quinine + placebo.
- Comparer la durée de la fièvre dans le bras quinine + pentoxifylline au bras quinine + placebo.
- Comparer le taux de létalité hospitalière dans les deux bras de traitement.

## **GENERALITES:**

### **I- Rappels épidémiologiques:**

#### 1- Dans le monde :

Le paludisme par sa fréquence et sa gravité, demeure de nos jours l'un des problèmes de santé publique les plus importants des pays du monde tropical [35]. En 2000, à la conférence d'Abuja, il a été déclaré que le paludisme est avec l'infection à VIH/SIDA et la tuberculose une des 3 grandes priorités sanitaires mondiales [36]. Sur une population mondiale d'environ 5,4 milliards d'individus 2,2 milliards sont exposés à des infections palustres dans 90 pays. La mortalité due au paludisme est estimée à environ 2 millions de cas par an (2 décès toutes les 30 secondes) et 90% de ces décès surviennent chez les enfants africains [35]

#### 2- Au Mali:

Le paludisme est surtout endémique dans les zones sahéniennes et soudaniennes. Parmi les quatre espèces de Plasmodium pathogènes pour l'homme, *Plasmodium falciparum* agent du paludisme pernicieux est l'espèce la plus fréquente représentant entre 85-95% de la formule parasitaire [1].

#### 2-1- Différents faciès épidémiologiques du paludisme au Mali:[12].

**Au Mali:** Cinq faciès épidémiologiques de transmission ont été décrits [37].

- **Zone de transmission saisonnière longue de 4 à 6** mois au sud du pays. Elle correspond à la région soudano-guinéenne, le paludisme y est holoendémique avec un indice plasmodique supérieur à 75% chez les enfants de 0 à 9 ans mais faible chez les adultes. La transmission est continue et intense se traduisant par un degré élevé de réponse immunitaire dans tous les groupes d'âge et plus particulièrement chez les adultes.
- **Zone transmission saisonnière courte de 3 à 4** mois dans les régions de la savane nord soudanienne et le Sahel : le paludisme y est hyper endémique avec un indice plasmodique variant entre

50 et 75%. L'immunité conférée n'est pas suffisante pour protéger la population dans tous les groupes d'âge.

- **Zone subsaharienne au nord** où la transmission est sporadique voire épidémique; l'indice plasmodique est inférieur à 5%.
- **La zone du delta intérieur du fleuve Niger** et les zones de retenue d'eau et de riziculture (barrages): où la transmission est bi modale voire plurimodale, en début de pluie, période de décrue et de mise en eau des casiers rizicoles; le paludisme est de type mésoendémique avec un indice plasmodique inférieur à 40%.
- **Le milieu urbain, en particulier celui de Bamako**  
Le paludisme y est de type hypo-endémique avec un indice plasmodique inférieur à 10%. Cette hypoendemicité du milieu urbain expose les enfants citadins aux formes graves et compliquées du paludisme jusqu'à un âge comparativement plus avancé que pour les enfants des zones rurales [7].

## **II- Le cycle évolutif du parasite: [36].**

Il y'a trois acteurs: Le protozoaire, l'anophèle, et l'homme dans un environnement favorable(Température, eau).

### **1- Le plasmodium: 4 espèces.**

- *P. falciparum* : responsable de la fièvre tierce maligne.
- *P. vivax* : fièvre tierce bénigne.
- *P. ovale* : Fièvre tierce bénigne.
- *P. malariae* : fièvre quarte bénigne.

### **2-Le vecteur: l'anophèle femelle**

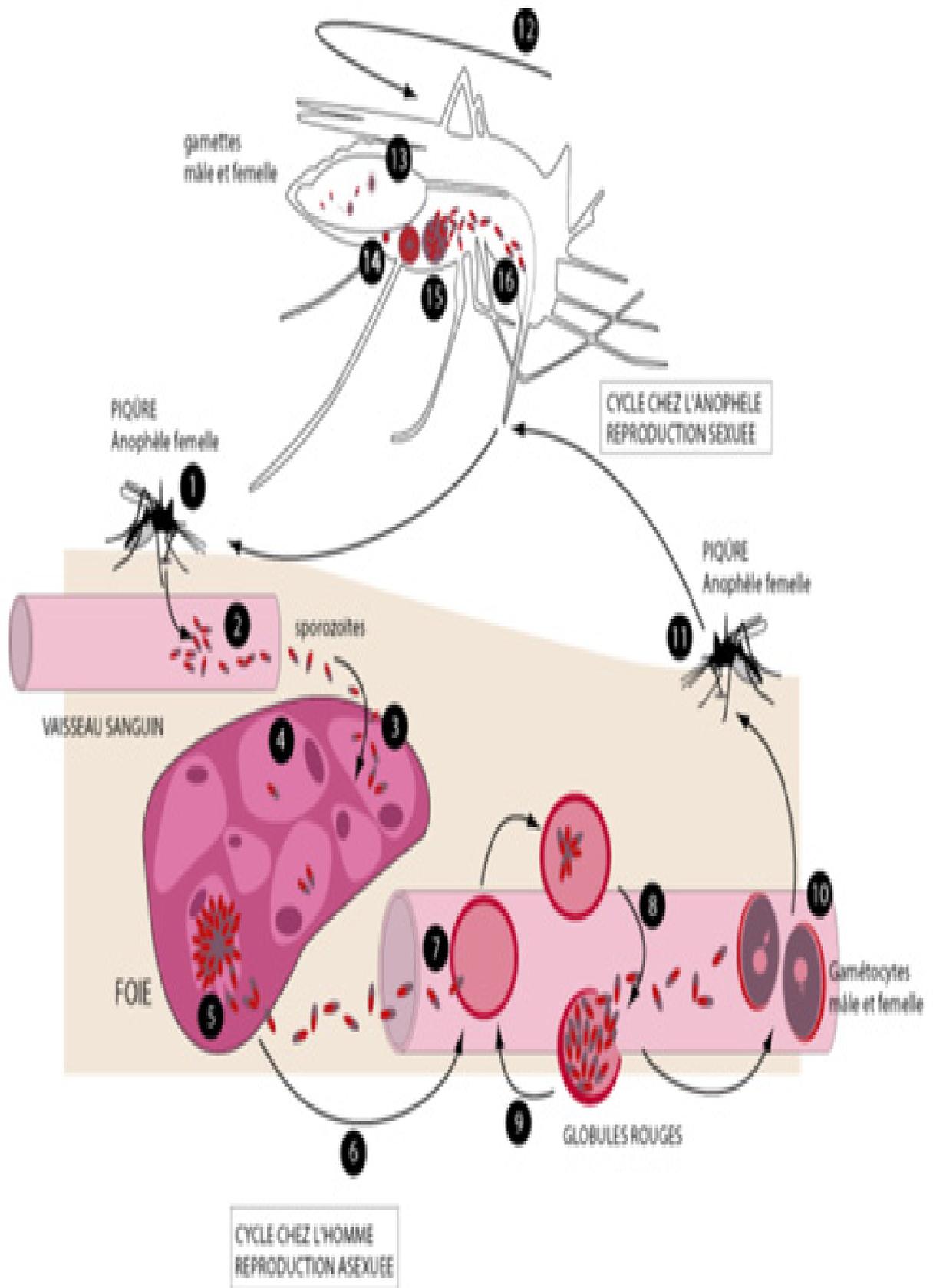
2-1-Le moustique (**hôte définitif**): L'anophèle femelle, vecteur exclusif d'une maladie strictement inter humaine. Au Mali, on retrouve les espèces *Anopheles gambiae s.l* et *Anopheles funestus*.

## 2-2-Ecologie vectorielle:

- ▶ nécessité de repas sanguins pour la maturation des œufs.
- ▶ espérance de vie : 20 à 30 jours.
- ▶ reste près de son lieu de naissance (< 300 m).
- ▶ pique la nuit entre le coucher et le lever du soleil.
- ▶ vit dans ou hors des maisons (endophile / exophile).
- ▶ préfère l'homme ou les animaux (anthropophile / zoophile).
- ▶ abonde dans certains gîtes et pas dans d'autres.

## **3- L'homme (hôte intermédiaire)**

Seul hôte réservoir, cycle schizogonique ou asexué, formes sexuées qui assurent la transmission et la survie de l'espèce, acquisition d'une défense de type prémunition au prix d'une mortalité infantile très élevée pour *P. falciparum*.



**Figure 1: Cycle évolutif du plasmodium.**

#### **4- Le cycle:**

Le plasmodium est un parasite intracellulaire. Son cycle biologique est complexe et nécessite l'organisme humain où il se multiplie sous des formes asexuées (schizogonie), et l'organisme de l'anophèle où a lieu la reproduction sexuée (sporogonie).

##### **4-1- La piqûre infestante pour l'homme:**

La maladie se transmet à l'homme par une piqûre d'anophèle femelle. Le cycle s'enclenche dès lors qu'un moustique femelle dont les glandes salivaires contiennent une forme du parasite appelée sporozoïtes pique l'homme lors d'un repas sanguin. Le moustique aspire alors un peu de sang tandis qu'il éjecte à sa victime quelques sporozoïtes (1).

##### **4-2- le cycle chez l'homme:**

Ses sporozoïtes circulent brièvement dans le sang (2) avant de parvenir au foie (3).

##### ***Dans les cellules hépatiques:***

Les sporozoïtes pénètrent dans les hépatocytes, certains vont y rester "cachés" pour une durée variable, allant de quelques jours à plusieurs années pour certaines espèces (4); d'autres passent par une phase de multiplication asexuée dans les cellules hépatiques (5); ils se développent et se multiplient, donnant ainsi naissance à des centaines de milliers de parasites ; **les mérozoïtes**. Ces parasites quittent ensuite le foie pour regagner le sang circulant (6).

##### ***Dans le sang circulant:***

Les parasites envahissent les globules rouges (7). Leur multiplication aboutit à un éclatement des globules rouges, libérant de nombreux parasites (8).

Cette phase de multiplication, également asexuée, est responsable des symptômes de la maladie chez l'homme : la destruction des globules rouges et la libération des parasites provoquent la fièvre. De plus, ces corpuscules libérés vont à leur tour envahir de nouveaux globules rouges et relancer un nouveau cycle, expliquant ainsi les fièvres cycliques (9). Lors de leur passage dans la circulation sanguine, et après plusieurs cycles, certains de ces parasites peuvent également

évoluer vers une forme sexuellement pré-déterminée : les gamétocytes mâles et femelles. Ceux-ci circulent librement dans le sang sans provoquer de symptômes cliniques(10).

#### **4-3- La piqûre infestante pour l'Anophèle:**

Ces gamétocytes, circulant dans l'organisme humain, sont infectieux pour le moustique qui viendra piquer la personne infectée lors d'un prochain repas sanguin(11).

#### **4-4 - Le cycle chez l'Anophèle:**

Une fois ingérés par le moustique, les gamétocytes migrent dans son tube digestif (12) pour donner naissance à des gamètes mâles et femelles (13).

S'ensuit un processus de fécondation et la constitution d'un oocyste (œuf) (14).

Lorsque l'oocyste est parvenu à maturité (15), se forment les sporozoïtes (16) qui migrent dans les glandes salivaires du moustique dans l'attente du prochain repas de l'insecte.

Le cycle est ainsi bouclé.

### **III - Définition du paludisme grave et compliqué:**

La définition du paludisme grave élaborée par Warrel *et al.* (1990) est la plus admise [38].

Le paludisme grave selon ces auteurs est défini comme étant la présence d'hématozoaires au stade asexué dans le sang associé à un ou plusieurs des contextes cliniques détaillés ci-dessous:

**1-neuropaludisme:** Coma profond aréactif aux stimuli nociceptifs, à l'exception des autres causes d'encéphalopathies (l'hypoglycémie, les méningo-encephalites, l'éclampsie et les comas métaboliques).

**2-Anémie sévère:** Se traduisant par un taux d'hématocrite <15% et un taux d'hémoglobine <5g/dl en dehors de toute autre cause d'anémie.

**3- Insuffisance rénale:** avec une excrétion urinaire < 2 ml/kg/heure et une créatinine sérique >265micro mol/l soit 3mg/100ml.

**4- Oedème pulmonaire ou syndrome de détresse respiratoire** se manifestant par une polypnée, un battement des ailes du nez, un tirage

intercostal et/ou sous sternal, un entonnoir xiphoïdien, un balancement thoraco-abdominal.

**5- Hypoglycémie** avec une glycémie  $<2,2\text{mmol/l}$  soit  $0,4\text{g/l}$

**6- Collapsus circulatoire** qui se manifeste par une tension artérielle systolique  $<50\text{mmHg}$  chez l'enfant de 1 à 5 ans ou  $<70\text{mmHg}$  chez l'enfant de plus de 5 ans associée à une peau moite ou une différence de température centrale et périphérique supérieure à  $10$  degré Celsius.

**7- Hémorragies spontanées diffuses ou CIVD**

**8- Convulsions spontanées répétées plus de deux fois par 24 heures malgré des mesures de refroidissement.**

**9- Acidose:** avec un pH artériel inférieur à  $7,25$  et l'acidose métabolique avec un taux plasmatique de bicarbonates  $<15\text{mmol/l}$ .

**10- Une hémoglobinurie macroscopique:**

En dehors de ces signes majeurs, il existe des critères mineurs de paludisme grave:

- Un coma stade I, une prostration ou faiblesse sans autres causes neurologiques.
- Un hyper parasitisme avec une densité parasitaire  $>10\%$  ( $>500000$  trophozoites/ $\mu\text{l}$  de sang)
- Un ictère clinique ou une élévation de la bilirubine totale  $>50\mu\text{mol/l}$ .
- Une hyperthermie majeure, ( $>40^\circ\text{C}$ ).

#### **IV- Physiopathologie du neuropaludisme:**

La physiopathologie du paludisme grave et compliqué n'est pas complètement élucidée. Il n'existe pas de modèle animal permettant de simuler de façon satisfaisante la physiopathologie du paludisme cérébral humain. Cependant les avancées récentes en immunologie et en biologie moléculaire ont étayé certaines hypothèses. [29].

##### **1- Phénomène de séquestration intravasculaire:**

Le phénomène pathologique principal intervenant dans le neuropaludisme est probablement la séquestration intravasculaire des érythrocytes parasités par les schizontes dans les capillaires viscéraux profonds, surtout ceux du cerveau. Ceci expliquerait l'anoxie cérébrale et le coma.

Les parasites diffèrent selon leur capacité à induire ces réponses immunes [7]. Le fait que ces réponses soient locales à cause de la séquestration de *Plasmodium falciparum* dans certains organes, et non diffuses comme dans le cas des infections à *Plasmodium vivax* qui ne séquestre pas, pourrait être un facteur clé de la physiopathologie du paludisme grave [39].

## **2 -Autres hypothèses explicatives:**

De nombreux éléments suggèrent que l'évolution d'une infection plasmodiale vers un paludisme grave est la conséquence de la «mauvaise rencontre» entre un parasite particulier et un hôte particulier. La forme clinique et la cascade physiopathologique découlent de cette interaction complexe hôte-parasite.

### **2-1 Hypothèse des cytokines:**

L'infection plasmodiale stimule la production de cytokines qui, directement ou indirectement (par l'hyperthermie par exemple) protègent l'hôte contre les effets délétères de l'infection [40]. Il apparaît cependant que des réponses excessives en certaines cytokines (par exemple le TNF) sont associées aux formes graves du paludisme [41, 42]. La production par les macrophages de plusieurs cytokines jouant vraisemblablement un rôle important dans la physiopathologie du paludisme grave pourrait être stimulée par une toxine parasitaire ou un antigène émis lors de la rupture des schizontes. Des études récentes ont montré que la rupture du schizonte expose le Glycosyl Phosphatidil Inositol (GPI) du parasite à la surface de l'hématie, ce qui entraîne la production de TNF. Ceci explique pourquoi la production de TNF est stimulée pendant le cycle asexué érythrocytaire [43]. Le TNF joue, par exemple, un rôle régulateur en amont du récepteur endothélial cérébrovasculaire impliqué dans la cyto-adhérence[44]. Il peut aussi induire une hypoglycémie, des troubles de la coagulation et une dysérythropoïèse. L'infection plasmodiale implique aussi une production élevée d'immunoglobulines E (IgE). Le complexe immun IgE-antigène est impliqué dans l'activation des monocytes qui produisent le monoxyde d'azote (NO) toxique pour les mérozoïtes. Cependant des

études attestent que ce complexe immunitaire peut contribuer à la pathogénie de l'infection palustre. La surproduction locale du TNF par les monocytes activés est un facteur pathogénique majeur de l'infection à *Plasmodium falciparum* [45]. Le paludisme sévère est à la fois une maladie vasculaire (micro circulation) et métabolique [12].

### **2-1-1 Hypothèse vasculaire** du fait de la cyto-adhérence.

Les cytokines comme le TNF contribuent dans l'expression des récepteurs endothéliaux de surface en augmentant la cytoadhérence et l'obstruction vasculaire. L'adhésion des hématies infectées par les ligands interagissant avec des récepteurs des endothéliums vasculaires est responsable de leur séquestration, particulièrement au cours de la 2<sup>ème</sup> partie du cycle érythrocytaire asexué (environ huit heures après la pénétration du mérozoïte dans l'hématie). Elle serait impliquée dans la physiopathologie du paludisme grave notamment du neuropaludisme comme le suggèrent les images histopathologiques post mortem des capillaires cérébraux obstrués par les hématies parasitées [39]. Les récepteurs endothéliaux identifiés comprennent: CD36; ICAM-1; VCAM; E-selectine; Thrombospondine; et Chondroïtine-4-Sulfate constitutive des protéoglycanes. Parmi les ligands parasitaires, seule l'implication de Pfemp1 a été montrée. Les phénotypes parasitaires d'adhérence aux récepteurs endothéliaux sont très hétérogènes en terme de site et de degré d'adhérence. Cette hétérogénéité pourrait expliquer certains aspects de la physiopathologie du paludisme. Par ailleurs l'expression des récepteurs endothéliaux est modulée par les cytokines libérées au cours de l'infection palustre. La capacité du parasite à stimuler l'expression des cytokines et la capacité de l'hôte à contrôler cette réponse en cytokines sont variables.

Un autre phénotype de cytoadhérence associé au paludisme grave se caractérise par la formation de «rosettes» par adhérence d'hématies non infectées à des érythrocytes infectés.

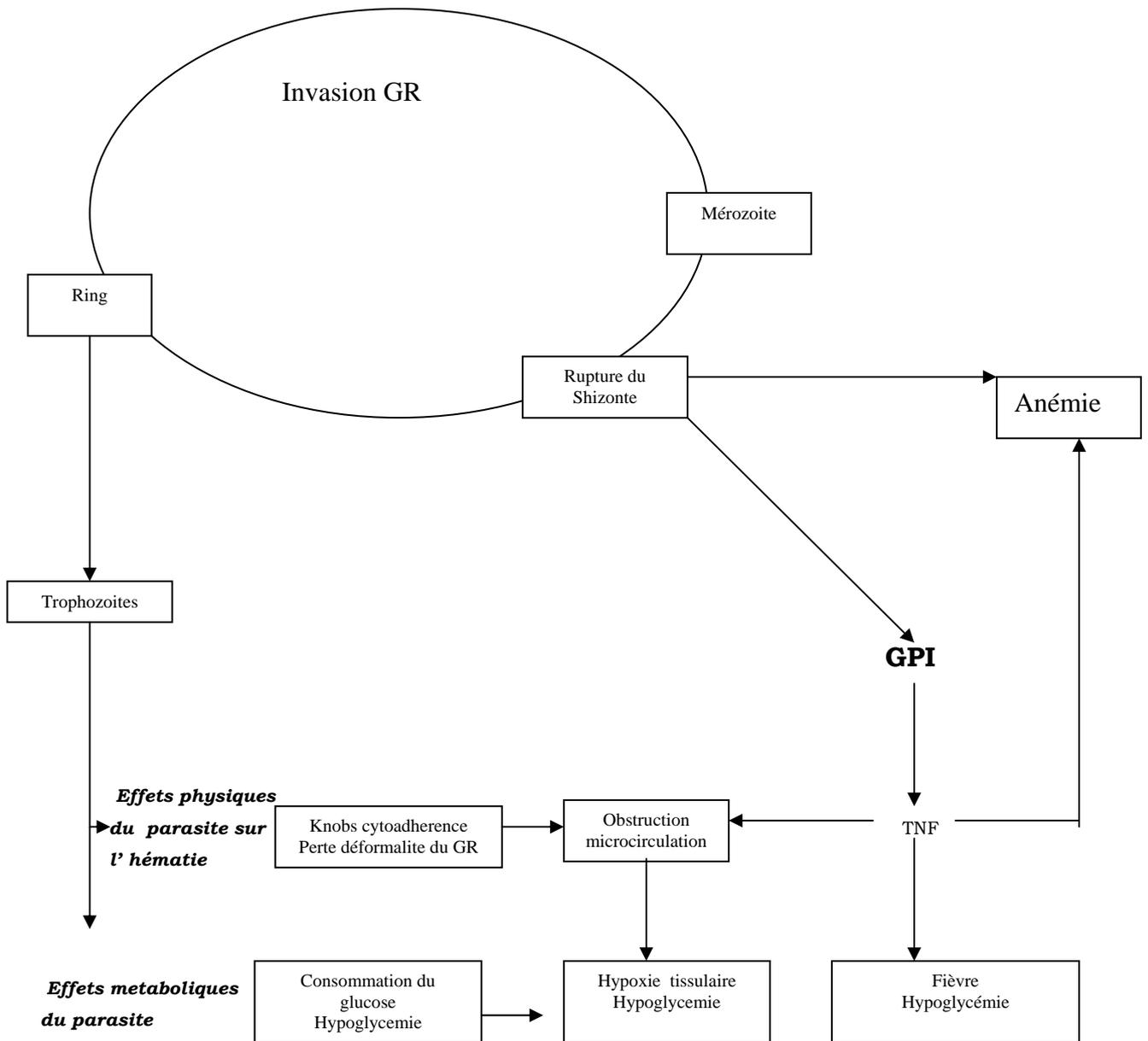
Etant donné, la multiplicité des mécanismes physiopathologiques pouvant aboutir au paludisme grave, il n'est pas surprenant qu'il soit difficile d'identifier un phénotype de cytoadhérence unique qui en serait

responsable [16]. Il est cependant raisonnable de supposer que l'aptitude de certains parasites à se concentrer dans certains micro vaisseaux particuliers joue un rôle central dans la pathogenèse du paludisme grave [9].

**2-1-2** Hypothèse **métabolique** du fait de la consommation de glucose et de la production d'acide lactique par le parasite en plus de l'effet de l'hypoglycémie due au TNF souvent induit par l'IL-1, la lymphotoxine (ancien TNF- $\beta$ ) et le traitement par la quinine. Ceux-ci entraînent un excès d'acide lactique d'où diminution du PH dans les tissus.

***2-2 La réduction de la déformabilité du globule rouge qui dépend du stade parasitaire.***

les érythrocytes normaux peuvent subir une grande déformation. En cas de paludisme grave cette propriété est fortement diminuée d'où la rigidité des hématies et la possibilité d'obstruction lors de leur passage dans les capillaires. Cette déformabilité réduite dépend du stade parasitaire.



**Figure 2:** Pathogénèse du paludisme grave [43].

### **2-3 La défaillance rénale :**

On trouve parfois des érythrocytes parasités cytoadhérents dans les capillaires glomérulaires, mais ce n'est pas un phénomène aussi important que dans d'autres organes tels que le cerveau [46]. Les problèmes rénaux qui persistent sont dus à une nécrose tubulaire aiguë. Les perfusions corticales sont réduites pendant la phase aiguë de la maladie comme dans les cas de nécrose tubulaire aiguë [47]. Il existe peu de preuves de glomérulonéphrites aiguës.

L'hémoglobinurie macroscopique signe une hémolyse aiguë secondaire à une sensibilisation préalable à la quinine ou à un autre médicament [48].

### **2-4 L'œdème pulmonaire**

L'œdème pulmonaire peut être accéléré par une surcharge provenant de l'administration excessive de liquide par voie parentérale qui augmente la pression artérielle pulmonaire. Plus couramment l'œdème pulmonaire ressemble à un syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte et il survient alors que la pression artérielle pulmonaire est normale.

Le syndrome de détresse respiratoire est le dernier à avoir été identifié comme un facteur de risque de la létalité [49]. Il serait essentiellement dû à une acidose métabolique par accumulation de lactates [41]; mais la séquestration d'hématies parasitées dans les poumons, une surcharge hydrique ou une défaillance cardiaque peuvent aussi être impliquées. La plus grande part de la mortalité palustre serait associée à ce syndrome [49].

Chez les populations vivant en zone d'endémie palustre et en l'absence de critère biochimique, situation la plus fréquente dans les structures de santé périphériques, une parasitémie à *Plasmodium falciparum* ne suffit pas pour attribuer une détresse respiratoire au paludisme.

### **2-5 Hypoglycémie :**

L'hypoglycémie est une complication du paludisme grave. Chez les patients traités par les alcaloïdes de quinquina (quinine et quinidine) l'hypoglycémie survient assez tard dans l'évolution de la maladie alors

que le patient semble aller mieux et qu'il est sorti de son coma. Dans ces cas le mécanisme est l'hyper insulinémie [50]. Toutefois, chez les enfants africains, les femmes enceintes atteintes de paludisme grave ou non et sans complications, l'hypoglycémie peut survenir même en l'absence de traitement par les alcaloïdes du quinquina [51].

L'hypoglycémie pourrait être ici provoquée par une inhibition de la néoglucogenèse induite par une cytokine [51].

Le neuropaludisme constitue un problème majeur de santé publique en zone d'endémie palustre. Pour cette raison, il est important d'identifier tout agent susceptible de réduire la morbidité et la mortalité.

Le mécanisme physiopathologique clef du neuropaludisme étant la séquestration intravasculaire des érythrocytes parasités médiée par les cytokines, tout médicament contribuant à inhiber cette séquestration ainsi que la production de cytokines permettra probablement de réduire la morbidité et la mortalité dues à cette affection.

La pentoxifylline (Torental® : ampoule injectable), de part ses propriétés que nous allons détailler est une molécule particulièrement intéressante.

#### **V- Propriétés thérapeutiques de la Pentoxifylline :[52].**

La principale propriété thérapeutique de la pentoxifylline est d'augmenter la déformabilité du globule rouge [53,54].

La pentoxifylline possède également une action relaxante sur la fibre musculaire lisse des vaisseaux. En outre, *in vitro*, elle s'oppose aux effets induits par l'IL-1 et le TNF sur le polynucléaire neutrophile: à savoir le ralentissement du déplacement, l'augmentation de l'adhésivité et la libération d'ions super oxydes et peroxyde d'hydrogène que ces médiateurs entraînent. La pentoxifylline diminue la fibrinogénémie qui reste dans les limites de la normale.

#### **VI -Propriétés pharmacocinétiques de la pentoxifylline:**

Elle ne se fixe pas aux protéines plasmatiques. La pentoxifylline est fortement métabolisée. L'élimination se fait principalement par voie urinaire (plus de 95% après 24 heures) et sous forme métabolisée. La

demi-vie d'élimination est d'une heure environ; une accumulation des métabolites est possible en cas d'insuffisance rénale sévère.

Chez le sujet âgé, la vitesse d'élimination est plus lente que chez le sujet jeune. En cas d'insuffisance hépatique sévère la demi-vie d'élimination et la bio disponibilité sont augmentées.

### **VII -Indications de la pentoxifylline :**

La pentoxifylline a deux indications officielles, pour lesquelles elle a obtenu une autorisation de mise sur le marché: le traitement symptomatique des artériopathies chroniques et le traitement symptomatique du déficit cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé.

-Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques des membres inférieurs au stade II. Amélioration des manifestations douloureuses des artériopathies en poussées ischémiques en association avec le traitement chirurgical et dans l'attente de celui-ci ou en cas d'impossibilité d'un geste chirurgical.

-Traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).

### **VIII - Contre indications de la pentoxifylline :**

1-hypersensibilité à l'un des constituants:

Il s'agit de l'hypersensibilité à la pentoxifylline ou à l'un des excipients du médicament.

2-infarctus du myocarde à la phase aiguë.

3-hémorragie.

Hémorragie en cours ou risque hémorragique majeur.

4-Grossesse: ce médicament est principalement utilisé chez le sujet âgé pour lequel le risque de grossesse est absent. En l'absence de données cliniques pertinentes, l'utilisation du principe actif est déconseillée pendant la grossesse.

### **IX Classe thérapeutique:**

Vasodilatateur périphérique.

**X Voie d'administration :**

L'administration de la pentoxifylline se fait par voie intraveineuse en perfusion.

**XI Les effets secondaires [55].**

-Nausées (transitoires), vomissements, brûlure épigastrique, diarrhée.

-Bouffées de chaleur, vertige, céphalées, insomnie: ces effets peuvent survenir après une administration parentérale trop rapide; ils peuvent être évités en réduisant la vitesse de perfusion.

-Tachycardie, hypotension artérielle, douleur (angineuse) : qui peuvent survenir après une administration parentérale trop rapide ; ils peuvent être évités en réduisant la vitesse de perfusion.

-Rash, urticaire, prurit (exceptionnels), réaction anaphylactique(choc, œdème de Quincke, bronchospasme): aux premiers signes de telle réaction d'hypersensibilité, il convient d'arrêter le traitement et de prendre les mesures thérapeutiques appropriées.

-Hémorragies, diminution du taux de prothrombine: survenant dans l'une des conditions exclusives:

- Chirurgie récente.
- Ulcère gastro-duodenal.
- Traitement anticoagulant associé.
- Traitement antiagrégant plaquettaire associé.

Quelques cas d'hémorragie ont été signalés chez les patients traités par pentoxifylline et ayant des facteurs de risque hémorragique  
Thrombopénie, cholestase (rares)

-Augmentation des transaminases (rare): augmentation de l'activité des amino-transférases.

**XII Précautions d'emploi:**

-Hémorragies.

-Surveillance de l'hémostase.

condition(s) exclusive(s): Traitement anticoagulant associé. Chez les patients sous anticoagulants oraux ou sous antiagrégants plaquettaires les surveillance clinique et biologique devront être renforcées.

-Insuffisance rénale

-insuffisance hépatique ou traitement hépato-toxique associé.

-Coronaropathie sévère.

-Hypotension artérielle.

-traitement antihypertenseur associé: La pentoxifylline peut potentialiser l'effet d'un traitement antihypertenseur. En cas de co-prescription, le patient devra être prévenu de cette possibilité et la surveillance tensionnelle devra être renforcée. Cette spécialité ne peut cependant pas remplacer le traitement spécifique de l'hypertension artérielle.

## **METHODOLOGIE:**

### **I- Cadre et lieu d'étude:**

L'étude s'est déroulée dans le district de Bamako, capitale administrative et économique de la république du Mali. Traversée par le fleuve Niger, caractérisée par une diversité ethnique, cette capitale connaît une saison sèche longue de 7 mois, de novembre à mai, et une saison pluvieuse courte de 5 mois, de juin à octobre (période de haute transmission).

Composée de 6 communes qui disposent chacune au moins d'un C.S.Ref.; d'une P.M.I.; d'un C.S.COM; de cabinets médicaux privés et de cliniques privées; elle abrite également les 2 hôpitaux nationaux du pays dont l'HGT (Hôpital Gabriel Touré), l'hôpital du Point G.

L'HGT est situé en plein centre de la ville et héberge en son sein le service de pédiatrie qui est la seule structure spécialisée de dernière référence dans la prise en charge des enfants souffrant de paludisme grave et compliqué. Ce service comprend deux bâtiments principaux contigus d'un étage chacun. Il existe à proximité des aménagements pour des commodités de séjour: hangar pour la cuisine, lavoir, toilette publique, jardin public avec bancs.

#### A- la capacité et l'équipement de la pédiatrie.

Ce service comprend 2 bâtiments principaux:

##### 1 – Le service de la pédiatrie A:

Situé à l'étage, il est composé de trois unités:

- L'unité de pédiatrie III: qui comprend cinq grandes salles dont chacune dispose de quatre lits d'hospitalisation ; deux petites salles climatisées équipées chacun d'un lit d'hospitalisation, et une salle de perfusion.
- L'unité de pédiatrie IV: comportant cinq grandes salles d'hospitalisation disposant chacun de quatre lits.
- L'unité de réanimation pédiatrique et néonatalogie comprend quatre secteurs: Une salle comportant cinq lits pour les grands enfants dont l'état nécessite une surveillance régulière et les trois autres réservées aux prématurés, nouveau-nés, nourrissons, disposent de huit

grands berceaux, 15 petits berceaux et cinq couveuses. Dans cette unité étaient hospitalisés les patients dont l'état nécessitait une réanimation lourde.

2 - Le service de pédiatrie B: il occupe le rez-de-chaussée des 2 bâtiments et comprend :

➤ L'unité de pédiatrie I: avec 4 grandes salles dont chacune dispose de quatre lits, quatre petites salles climatisées d'un lit chacune et une salle de perfusion.

➤ L'unité de pédiatrie II: comporte six grandes salles dont chacune dispose de quatre lits d'hospitalisation.

➤ L'unité de consultation externe avec:

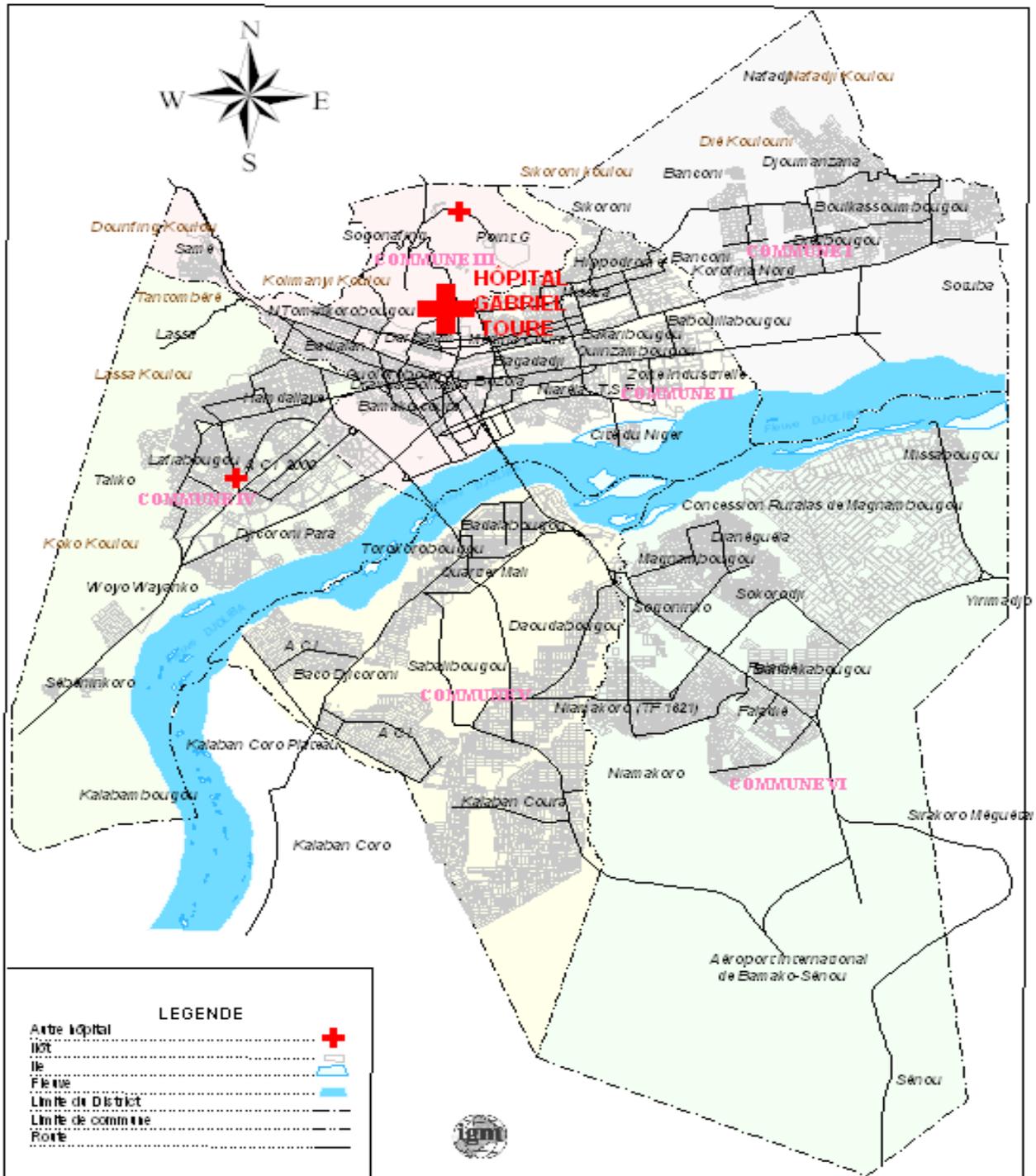
Un service d'accueil, une salle d'attente, quatre salles de consultation, un mini laboratoire équipé par le D.E.A.P (Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires) et une salle de recherche bactériologique équipée par le C.V.D- Mali.

B- Le personnel de la pédiatrie:

Le personnel de la pédiatrie comprend 29 médecins dont un Professeur de pédiatrie, qui est le chef de service, un Maître de Conférence Agrégé de pédiatrie, deux maîtres assistants, deux assistants-chef de clinique, deux médecins pédiatres, deux médecins généralistes, 19 CES en cours de spécialisation ; un surveillant, 11 techniciens supérieurs de santé, neuf techniciens de santé, 10 aides soignantes, et quatre techniciens de surface.

A ceux-ci il faut ajouter les élèves des écoles socio-sanitaires et les étudiants en médecine de différentes années faisant leur stage de formation.

### DISTRICT DE BAMAKO LOCALISATION DE L'HÔPITAL GABRIEL TOURE



**Figure3:** Carte de base du district de Bamako

**Source:** Institut Géographique du Mali.

## **II-Type d'étude:**

Il s'agit d'un essai clinique randomisé en double aveugle pentoxifylline *versus* placebo.

## **III-Période d'étude :**

Notre étude a été réalisée au cours de la période de haute transmission ( de juin à décembre) du paludisme des années 2003 et 2004.

## **IV- Population d'étude:**

Il s'agit de tous les enfants de 6 mois à 14 ans révolus résidant à Bamako ou ailleurs dans le pays pendant la période d'étude et hospitalisés à la pédiatrie de l'HGT pour paludisme grave et compliqué forme neurologique (neuropaludisme).

### **1- Mode de recrutement:**

Tous nos patients ont été inclus pendant les consultations externes et les gardes de la pédiatrie de l'Hôpital Gabriel Touré.

#### ◆ Définition de cas:

- Age supérieur ou égal à 6 mois et inférieur à 15 ans.
- Présence d'une parasitémie à *Plasmodium falciparum* et/ou présence d'une antigénémie à *Plasmodium falciparum* (Lactate Déshydrogénase parasitaire) détectée au moyen du test immunochromatographique Optimal® (laboratoire Diamed) associée à:
  - Un coma avec score de Blantyre < 4.
  - Convulsions constatées par un médecin, en association avec une ou plusieurs des caractéristiques suivantes:
    - Score de Blantyre <5 pendant au moins 15 minutes.
    - début alors que la température est < 38°C.
    - Age >6 ans.
- au moins 2 épisodes de convulsions au cours du présent accès (constatées par un médecin ou les parents).

#### ◆ Critères d'inclusion:

- Sujets répondant à la définition de cas ci-dessus.
- Assentiment éclairé des parents.

◆ Critères de non-inclusion:

- Sujets ne répondant pas à la définition de cas ci- dessus.
- Existence d'une cause autre que le paludisme pouvant expliquer le coma ou les convulsions (en particulier épilepsie maladie, meningite)
- Etat clinique trop grave, le malade ayant une forte probabilité de décéder dans un bref délai (pause respiratoire, signes d'engagement cérébral, état de choc).
- Refus des parents.

◆ Recrutement des patients :

Une équipe constituée de quatre médecins et de deux biologistes du D.E.A.P a assuré la permanence dans le service de pédiatrie de l'Hôpital Gabriel Touré pour recenser tous les cas de paludisme grave. Le diagnostic biologique, la prise en charge clinique, ainsi que le suivi de nos malades ont été faits gratuitement. Nous avons effectué à l'inclusion la goutte épaisse, et le taux d'hématocrite chez tous les enfants répondant aux critères d'inclusion après un examen clinique soigneux. L'optimal test a été fait chez les cas ayant une goutte épaisse négative. Tous les cas ont été inclus après un assentiment clair et volontaire des parents.

**2- Les paramètres évalués:** les patients retenus ont tous bénéficiés d'un examen clinique et biologique complet.

**2-1 A l'inclusion**

**2-1-1 Les paramètres cliniques étudiés :**

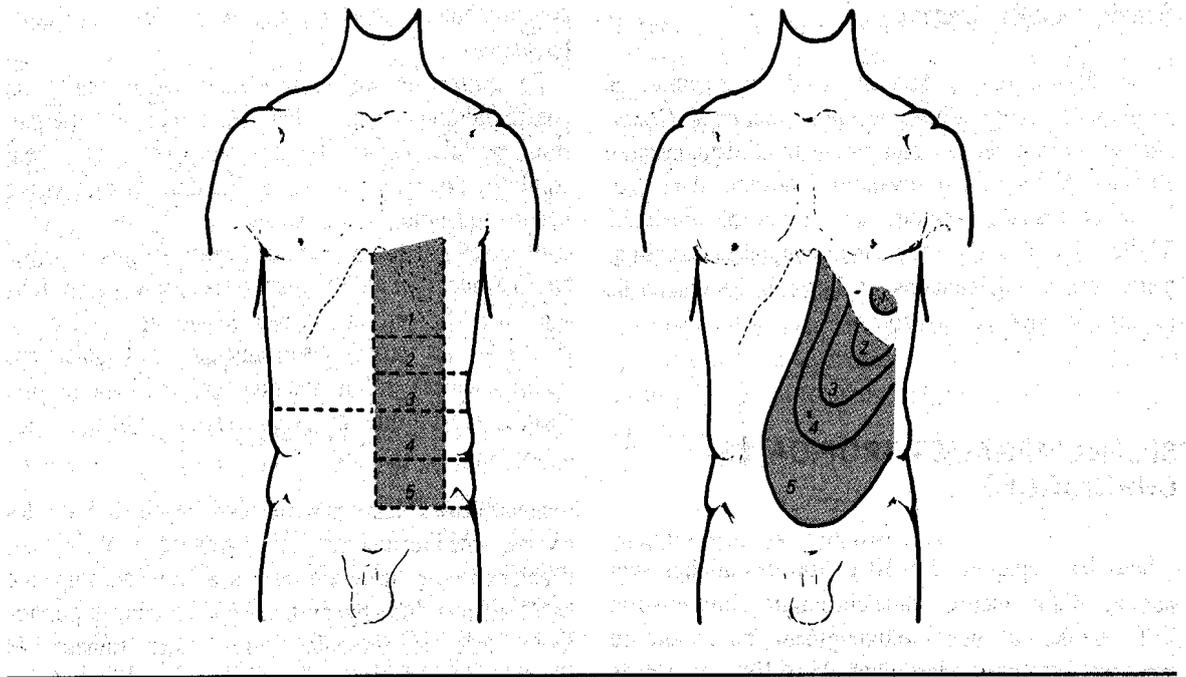
a- Données de l'anamnèse:

La date de début de la fièvre, la date de début des convulsions, le nombre de convulsions, la date de début du coma, la notion et le délai de prise d'antipaludiques, l'allaitement maternel et la notion de séjour récent dans une localité, les antécédents de paludisme grave et/ou d'autres pathologies graves ont été demandés.

b- Données de l'examen physique:

- Poids: Nos patients ont été pesés à l'aide d'une pèse-personne sensible.

- Température: la température corporelle a été mesurée au niveau axillaire à l'aide d'un thermomètre électronique.
- Taille: Nous avons utilisé le mètre ruban pour les mesures de la taille.
- La recherche d'une pâleur cutanéomuqueuse et l'ictère.
- L'hydratation: appréciée par la présence ou non de pli cutané de déshydratation persistant.
- Fréquence respiratoire: chaque signe de détresse a été noté (cyanose, battement des ailes du nez, tirage intercostal et/ou sous sternal, entonnoir xiphoïdien, polypnée.) ainsi que les troubles respiratoires : hyper ventilation (respiration ample, troubles posturaux) hypoventilation (nyctagmus, hyper salivation) respiration périodique.
- Les signes auscultatoires pulmonaires ont été recherchés afin d'écartier toute pneumopathie infectieuse.
- La tension artérielle a été mesurée à l'aide des tensiomètres marque «Spengler et Speidel/Keller» adaptés à tous les âges pédiatriques.
- La fréquence cardiaque à la recherche de la tachycardie.  
Les souffles cardiaques ou d'autres bruits surajoutés (galop) ont été recherchés systématiquement chez tous nos malades.
- L'état de choc: a été recherché par les signes tels que les extrémités moites, une chute de la tension artérielle (<50mmHg avant 5 ans et <70mmHg après 5 ans), tachycardie associée à un pouls faible ou imprenable.
- La flèche hépatique a été mesurée chez tous nos patients à l'aide d'un mètre ruban.
- La classification de HACKETT a été utilisée pour stadifier la splénomégalie.



**Figure 4: Classification de la splénomégalie selon HACKETT**

Caractéristiques de la rate	Classe
Non palpable	0
Palpable à l'inspiration profonde	1
Ne dépasse pas une ligne horizontale passant à égale distance entre le rebord costal et l'ombilic.	2
Descend en dessous de cette ligne mais ne dépasse une horizontale passant par l'ombilic.	3
Descente au-dessous de l'ombilic sans dépasse une ligne passant égale distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne	4
Descend au-delà de la limite précédente.	5

L'état neurologique de nos malades a été apprécié par la notification de:  
-convulsions (type, nombre, moment, le caractère localisé ou généralisé).  
-coma dont le stade a été évalué à l'aide du score du Blantyre comportant trois paramètres:

<b>Mouvements des yeux</b>	<b>Meilleure réponse verbale</b>	<b>Meilleure réponse Motrice</b>
Adapté 1 (suit le visage le maternel)	Cri approprié 2	Localise la douleur 2
Inadapté 0	Cri inadapté 1	Retire le membre 1
	Gasp ou pas de réponse 0	Pas de réponse 0

Ailleurs d'autres pathologies ont été recherchés: Il s'agit de la méningite; de l'encéphalite aiguë; les infections pulmonaires et autres pathologies pouvant entraîner des troubles neurologiques.

### 2-1-2 **Les paramètres biologiques évalués:**

#### ► Goutte épaisse:

Elle a été réalisée chez tous nos patients à l'admission.

#### - Matériels de goutte épaisse:

- \* Boite OMS pour la collecte des lames.
- \* Des lames neuves.
- \* Coton hydrophile.
- \* Huile à immersion.
- \* Un râtelier.
- \* Chronomètre.
- \* Papier buvard.
- \* Un microscope binoculaire (marque Olympus).
- \* Des vaccinostyles.
- \* Solution de Giemsa 3%.
- \* Eau distillée.

- \* Marqueur indélébile.
- \* Gants en polyvinyle.
- \* Bac de coloration.
- \* Un séchoir marque <<Soft>>.
- \* Eau tamponnée (pH= 7,2).
- \* Un bic.

Mode opératoire :

-Goutte Epaisse: Elle a été réalisée et lue sur place.

❖ Réalisation:

A partir de la goutte de sang déposée au centre de la lame porte-objet portant déjà le numéro d'inclusion du malade des mouvements circulaires étaient effectués à l'aide d'une seconde lame de manière à obtenir un étalement circulaire d'environ 1 cm de diamètre. Après séchage, la goutte était colorée au Giemsa à 3 % (diluée avec de l'eau tamponnée à pH 7,2) pendant 10 minutes puis rincée et séchée au séchoir.

❖ Lecture de la lame:

La lame était immédiatement examinée au microscope après séchage. Nous avons évalué la parasitémie par comptage des parasites sur 300 leucocytes. Le comptage commençait dès l'observation du premier parasite dans le champ visionné en même temps on comptait le nombre de leucocytes et le comptage finissait quand on atteignait 300 leucocytes. La charge parasitaire était exprimée en nombre de parasites par millimètre cube de sang sur la base de 7.500 leucocytes comme moyenne leucocytaire par millimètre cube de sang **[56]**.

Exemple: Soit N la parasitémie par mm<sup>3</sup> de sang, A le nombre de parasites comptés et B le nombre de leucocytes correspondant (300)

La parasitémie N est =  $A \times 7500 / 300$ ; autrement dit  $A \times 25$ .

► Optimal test IT®: Ce test était effectué chez tous les cas de suspicion de neuropaludisme avec une goutte épaisse négative.

- Matériel et réactif:

- \* Des bandelettes d'essai.
- \* Des tubes capillaires.

- \* Des poires en caoutchouc.
- \* Des plaques ELISA.
- \* Réactif 1, ou solution de détection.
- \* Réactif 2, ou solution de détection.
- \* Vaccinostyles.
- \* Gants.
- \* Alcool.
- \* Coton hydrophile.
- \* Réfrigérateur.

- Mode opératoire:

- 1<sup>ere</sup> étape: Préparer 2 puits pour 1 test:
    - . 1 puit-conjugué pour déposer 1 goutte de tampon (réactif anticorps monoclonal)
    - . 1 puit-lavage pour y mettre 4 gouttes de réactif, puis attendre 1 minute.
  - 2<sup>eme</sup> étape: déposer 10µL de sang (1 goutte) dans le puits conjugué recueilli par le tube plastique (pipette), puis mélanger doucement et attendre 1 minute.
  - 3<sup>eme</sup> étape: introduire la bandelette dans le puit-conjugué et attendre 10 minutes.
  - 4<sup>eme</sup> étape: transférer la bandelette dans le puit-lavage et attendre 10 minutes.
  - 5<sup>eme</sup> étape: consiste à interpréter le résultat:
    - . Le test est négatif lorsqu'il n'apparaît qu'une seule bande rose témoin sur la bandelette.
    - . Le test est positif s'il apparaît sur la bandelette en plus de la bande rose témoin une ou deux autres bandes.
- \* Dans le cas d'une seule bande supplémentaire, il s'agit d'une espèce de *Plasmodium*. Mais quand il y a 3 bandes le test est positif pour *P. falciparum*.
- . Lorsqu'il n'apparaît aucune bande sur la bandelette, le test n'est pas interprétable. Il faudrait donc le refaire avec une autre bandelette.

NB: IL est extrêmement important de bien respecter les dates de péremption du fabricant et les conditions de stockage du matériel (humidité, température) pour les kits de l'OptiMal®.

► Le dosage du taux d'hématocrite:

- Matériel:

- \* Vaccinostyle, alcool, coton hydrophile.
- \* Micro tubes héparinés pour hématocrite de 10 microlites.
- \* Micro centrifugeuse à hématocrite.
- \* Lecteur gradué pour hématocrite.
- \* Plaques de cire.

- Mode opératoire:

A la suite de la seule ponction pour la confection de la goutte épaisse nous avons fait en même temps les prélèvements dans les tubes héparinés pour la détermination de l'hématocrite. Il s'agissait de:

- Placer l'extrémité du tube au niveau du point de ponction ;
- Incliner le tube par rapport au doigt et presser un peu le doigt, le sang pénètre par capillarité dans le tube;
- Remplir les tubes au  $\frac{3}{4}$ ; Boucher l'une des extrémités du tube avec la pâte à modeler en le tournant lentement;
- Placer les tubes face à face dans les centrifugeuses de façon à les équilibrer et placer l'extrémité bouchée à la cire sur le pourtour extérieur du plateau;
- Mettre la centrifugeuse à 1500 tours par minutes pendant 5 minutes ;

Après la centrifugation les tubes contiennent 3 couches:

- Une couche supérieure de plasma,
- Une couche centrale de globules blancs,
- Une couche inférieure de globules rouges.

Le taux d'hématocrite est obtenu par la mesure de la couche de globules rouges que l'on divise par la mesure de l'ensemble des 3 couches le tout multiplié par 100.

► La glycémie:

Elle a été dosée à l'aide d'un glucomètre muni de bandelettes.

► Gaz du sang:

► Le groupe sanguin:

a été effectué au laboratoire central de l'HGT.

► Les hémocultures et l'analyse cyto bactériologique et chimique du LCR:

Ont été prises en charge par le protocole C.V.D dans le cas des patients commun aux deux protocoles Pentoxifylline et C.V.D.

**2-2 Au cours de l'hospitalisation:**

Chaque malade inclu a fait l'objet d'un traitement et d'un suivi clinico-biologique rigoureux.

2-2-1 Suivi clinique: Ont été surveillée la survenue de convulsion (date et heure de début, type, température contemporaine aux convulsions et la fin des convulsions), de coma (date et heure d'entrée, date et heure de sortie, durée totale en heures.), de troubles respiratoires, d'effets indésirables nécessitant l'arrêt du traitement, la date et l'heure de sortie du coma, la clairance de la fièvre et des convulsions.

2-2-1 Suivi biologique: Une goutte épaisse a J3 et à J8 ainsi qu'un prélèvement à J3 pour dosage des cytokines ont été effectués chez tous nos malades.

**2-3 A la sortie**

Les paramètres évalués ont été la guérison clinique et biologique, les séquelles neurologiques (hémiparesie, ataxie cérébelleuse, cécité corticale, hypotonie sévère, retard mental, spasticité sévère, aphasie, troubles psychiques), la tolérance du traitement, les éventuelles complications, la sortie du protocole, et le décès.

**3-La prise en charge thérapeutique:**

3-1-Moyens:

► Le traitement a été basé sur un traitement antipaludique avec la quinine® (Sanofi Synthelabo) et un traitement adjuvant la pentoxifylline(Torental®) ou le placebo (Aventis). Les malades ont reçu, en plus du traitement antipaludique par la quinine, soit la pentoxifylline soit le placebo pendant trois jours.

-Le traitement antipaludique: Nos malades ont reçu la quinine base à la dose de 25mg/kg/jour diluée dans le sérum glucosé 5% pour avoir une

quantité totale de 48 ml réglée sur 24 heures à l'aide d'une pousse seringue électrique à raison de 2 ml par heure.

-Le traitement adjuvant: Nos malades ont reçu soit la pentoxifylline soit le placebo. La pentoxifylline et le placebo ont été conditionnés de façon identique. Les traitements ont été conditionnés par un personnel sanitaire ne faisant pas parti de l'équipe ; la pentoxifylline a été codifié **A** et le placebo **B**. Les traitements ont été identifiables par un numéro, dont la signification était restée inconnue du personnel soignant et du malade. La pentoxifylline ou le placebo était administré à la dose de 0,83mg/kg/h soit 20mg/kg/j dilué avec du sérum glucosé 5% pour avoir une quantité totale de 48 ml à faire passer sur 24 heures soit 2 ml par heure. La durée du traitement antiparasitaire de même que celle du traitement adjuvant s'étendait sur 72 heures. La quantité de soluté à perfuser était fonction du poids du patient.

- Les autres traitements ont été standardisés; ils ont été instaurés devant certains symptômes à l'entrée et/ou certains signes ou affections survenus en cours d'hospitalisation.

L'hyperthermie a été prise en charge par les moyens physiques (enveloppement humide, vessie de glace); les anti-pyrétiques n'ont été utilisés que dans les cas où la température était égale ou supérieure à 40°C ou lorsque les moyens physiques se révélaient inefficaces.

2-Les anticonvulsivants utilisés:

-Le diazépan à la posologie de 0,5-1mg/kg de poids par crise convulsive.

-Le phénobarbital à la posologie de 5-10 mg/kg de poids par 24 heures.

3-Les antibiotiques en cas de surinfections et/ou d'hyperthermie persistante après 72 heures de traitement antipaludique et une goutte épaisse négative au contrôle.

#### ► La prise en charge des complications

1- Hypoglycémie:

Si glycémie < 40mg/dl, on donne 1ml/kg dextrose 50% par voie veineuse dilué au 1/5<sup>ème</sup> dans le sérum glucosé 5% à passer en 15 minute; puis continuer avec une perfusion de sérum glucosé 10%

Si glycémie > 40mg/dl, on garde la voie veineuse avec une perfusion de glucosé 5%, puis on détermine la glycémie après la première perfusion de quinine.

2- Etat de mal convulsif:

Ces patients admis ont reçu le diazépam à la dose de 0,5-1mg/kg de poids renouvelé au besoin; et le phénobarbital 5-10mg/kg/j pour prévenir d'éventuelles convulsions.

3-Détresse respiratoire sévère:

Ces patients ont été aspirés et oxygénés ou mise sous respirateurs si nécessaire.

4-Déshydratation sévère:

Ces patients ont été réhydratés avec le ringer lactate en prenant comme quantité totale de soluté à perfuser soit 100ml/kg de poids.

► Le suivi clinique et biologique:

Tous les malades ont bénéficié d'une part d'une surveillance clinique standardisée chaque 4 heures du 1<sup>er</sup> au 3<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation, puis chaque 8 heures durant le reste de leur hospitalisation. Le suivi pouvait être plus rapproché en fonction de l'état du patient. Les paramètres de surveillance ont été d'une part clinique: la température axillaire, la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, les signes encombrements bronchiques, les signes d'œdème aigu pulmonaire, le battement des ailes du nez, le tirage, le geignement, le coma, les convulsions, l'agitation, le collapsus, la coloration cutanéomuqueuse, la diurèse journalière, la capacité de (boire, manger, s'asseoir, marcher, parler...) et d'autre part biologique: (la glycémie, le taux d'hématocrite étaient effectués au besoin ; la parasitémie à J3, et J7).

## **V- Les critères d'évaluation:**

### **1- Les critères d'efficacité:**

Ont été la guérison du malade principalement; et accessoirement la réduction de la durée du coma et de la clairance thermique.

### **2 - Les critères d'échec:**

ont été principalement le décès; et secondairement la persistance du coma et/ou de la fièvre après 72 heures de traitement.

## **VI- Echantillonnage:**

Les études préliminaires menées dans le service de pédiatrie de l'Hôpital Gabriel Touré ont montré que la mortalité chez les malades atteints de paludisme grave dépasse 20%. Pour détecter une différence de 50% de mortalité entre le bras traité avec la pentoxifylline par rapport au bras recevant le placebo (10% *vs* 20%), avec un risque de première espèce de 5% et une puissance de 80%, il est nécessaire d'inclure 176 malades dans chaque groupe. En raison d'éventuels perdus de vue ou erreurs d'inclusion, nous prévoyons l'inclusion de 194 malades dans chaque groupe, soit 388 malades au total.

L'attribution de traitement, la pentoxifylline (**A**) ou le placebo (**B**) a été basé sur un tirage au sort équilibré par bloc de 20 malades.

## **VII- Considérations éthiques:**

Tous les malades ont été inclus dans le protocole après un assentiment volontaire signé des parents. Ont été pris en charge gratuitement tous les patients inclus dans le protocole et dans les cas de refus la prise en charge a été correctement assurée par les médecins pédiatres du service. les tests biologiques réalisés n'ont pas retardé le traitement de l'enfant.

Le retrait de l'enfant du protocole était volontaire et possible à tout moment de l'étude.

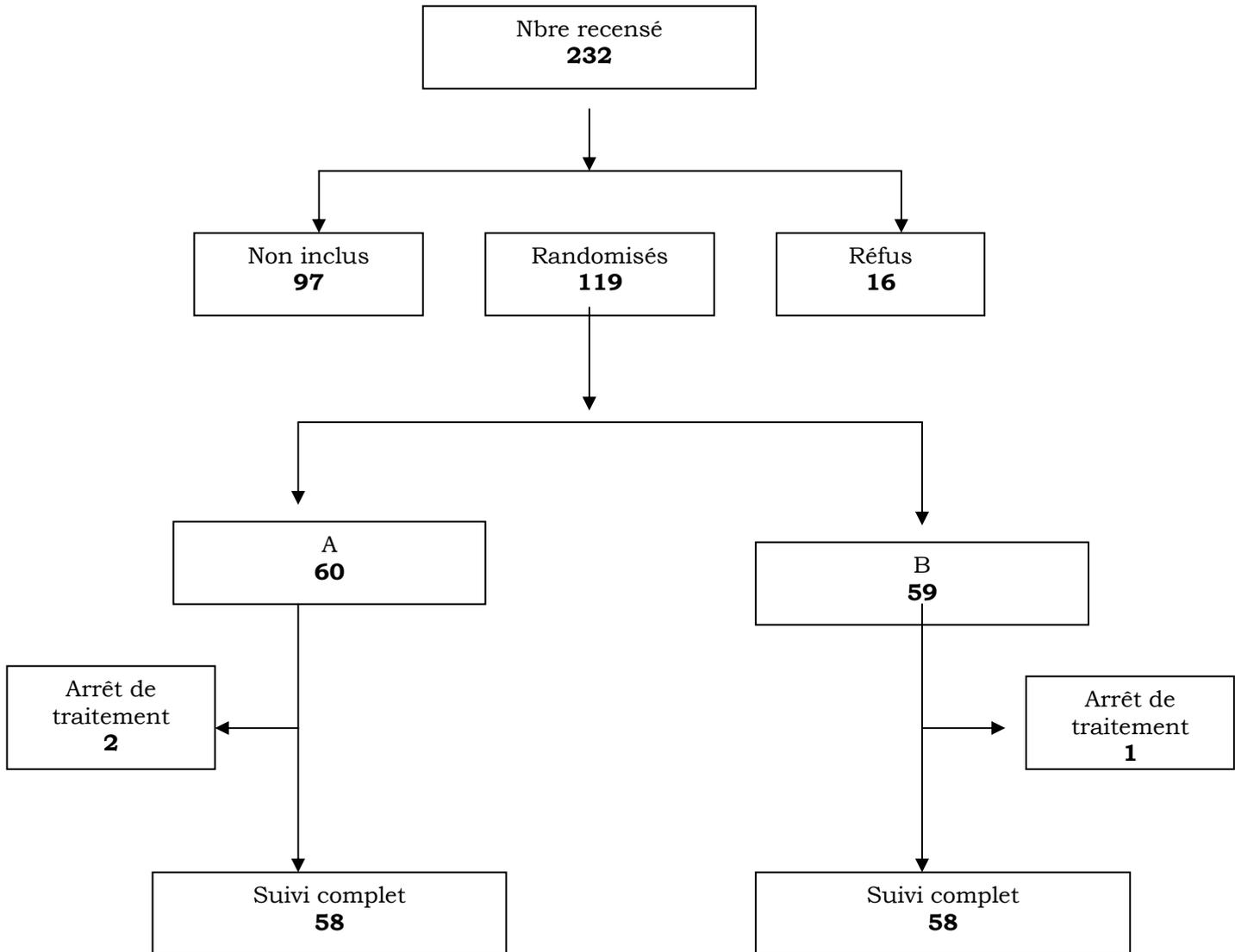
L'étude a été approuvée par le comité d'éthique.

**VIII- Le support des données:**

Les résultats des données cliniques et para cliniques ont été portés sur les dossiers. Les données ont été stockées sur Access et analysées sur Epi info et SPSS. Nous avons utilisé le test de Khi2 pour la comparaison des proportions et Anova (analyse des variances) pour la comparaison des moyennes. La valeur de  $p < 0,05$  a été considérée comme statistiquement significative.

## RESULTATS:

**I-Résultats globaux:** Nous avons observé au cours de notre étude 232 cas de neuropaludisme dont 97 ne répondaient pas à nos critères d'inclusion. Parmi les 135 malades éligibles nous avons observé 16 cas de refus; 3 cas d'arrêt du traitement pour hémoglobinurie; aucun de nos malades ne s'est évadé.



## **II- Répartition des malades:**

### **1-Les caractéristiques socio-démographiques:**

**Tableau I:** Répartition des malades selon la tranche d'âge:

<b>Tranche d'âge</b>	<b>A</b>	<b>%</b>	<b>B</b>	<b>%</b>
6 mois-4ans	15	25	14	23,7
<b>5-9 ans</b>	<b>33</b>	<b>55</b>	<b>31</b>	<b>52,5</b>
10-14 ans	12	20	14	23,7
<b>Total</b>	<b>60</b>		<b>59</b>	

La tranche d'âge de cinq à neuf ans a été la plus représentée dans les deux bras, 52,5% dans le bras B comparé à 55% dans le bras A . La proportion d'enfants appartenant aux trois groupes d'âge était la même dans les deux bras.  $\chi^2 = 0,24$ ;  $p = 0,88$ .

L'âge moyen des patients était de 7ans  $\pm 3$  avec un minimum de 2 ans et un maximum de 14 ans dans les deux bras.

**Tableau II:** Répartition des patients selon le sexe.

<b>Sexe</b>	<b>A</b>	<b>%</b>	<b>B</b>	<b>%</b>	<b>Total</b>	<b>%</b>
Masculin	36	60	27	45,8	68	<b>57</b>
Féminin	24	40	32	54,2	51	43
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	<b>59</b>	<b>100</b>	<b>119</b>	<b>100</b>

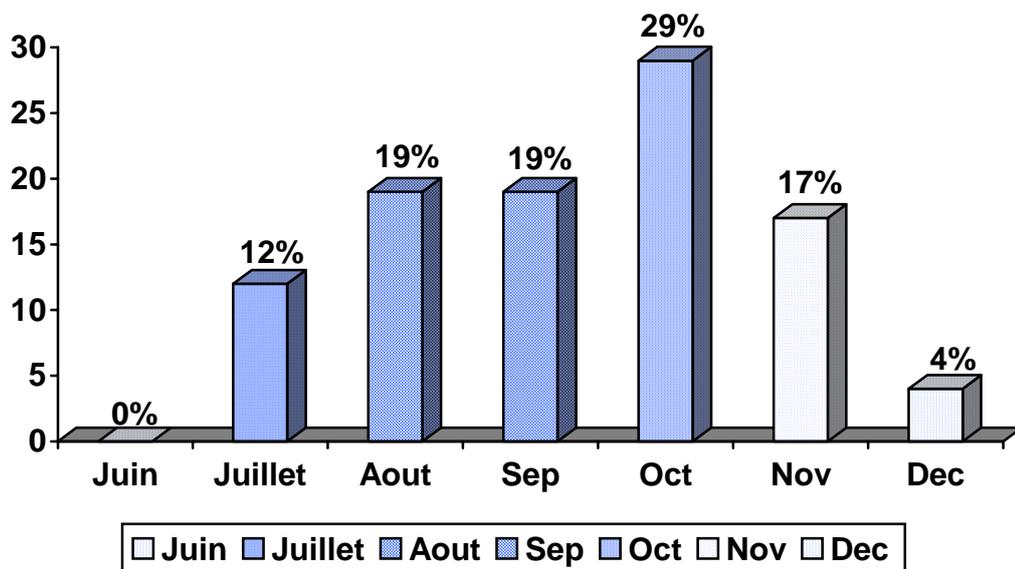
Dans l'ensemble le sexe masculin a été prédominant avec 57% ; le sex-ratio a été de 1,3 en faveur des garçons ; Il a été de 1,5 dans le bras A et 0,8 dans le bras B. Les deux bras ont été comparables par rapport au sexe.  $\chi^2 = 0,4$   $p = 0,52$ .

**Tableau III:** Répartition des patients selon la résidence :

Commune	A	%	B	%	Total
I	13	21,67	15	25,42	<b>33</b>
II	4	6,67	2	3,39	<b>28</b>
III	2	3,33	1	1,67	<b>6</b>
IV	6	10	10	16,95	<b>3</b>
V	7	11,67	5	8,47	<b>16</b>
<b>VI</b>	16	<b>26,66</b>	5	8,47	<b>12</b>
<b>Hors Bamako</b>	12	20	21	<b>35,59</b>	<b>21</b>
<b>Total</b>	<b>60</b>		<b>59</b>		<b>119</b>

**Hors Bamako**= Kati, Dialakorodji, Kasséla, Keniegoué.

Les résidences commune VI et les localités environnantes ont été les plus représentées avec respectivement 26,67% et 35,59% ; la différence n'était pas statistiquement significative.  $\chi^2=0$   $P= 0,9$ .



**Figure 5:** Répartition des patients selon la période d'admission

Le maximum d'inclusion a été fait au mois d'octobre avec 29%.

## **2- Les données de l'interrogatoire:**

**Tableau IV:** Répartition des malades selon la notion de prise d'anti paludique avant l'admission.

<b>antipaludique</b>	<b>A</b>	<b>%</b>	<b>B</b>	<b>%</b>	<b>Total</b>	<b>%</b>
Oui	47	<b>78,3</b>	49	<b>83</b>	100	<b>84</b>
Non	13	21,7	10	17	19	<b>16</b>
<b>Total</b>	<b>60</b>		<b>59</b>		<b>119</b>	<b>100</b>

La proportion de patients ayant pris un antipaludique avant l'admission était numériquement plus importante dans le bras A(78,3%) que dans le bras B(83%) ; les deux bras restent comparables  $\text{Khi}^2 = 0,42$   $p = 0,51$ .

**Tableau V:** Répartition des malades selon les antécédents de paludisme grave.

<b>Antécédent</b>	<b>Effectif A</b>	<b>% A</b>	<b>Effectif B</b>	<b>% B</b>
Oui	9	<b>15</b>	3	<b>5,1</b>
Non	51	85	56	94,9
<b>Total</b>	<b>60</b>		<b>59</b>	

La proportion de patients ayant un antécédent de paludisme grave a été trois fois plus élevée dans le bras A(15%) par rapport au bras B(5,1%). Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les deux bras  $\text{Khi}^2 = 3,23$   $p = 0,07$ .

### **3-Les paramètres à l'inclusion:**

**Tableau VI:** Répartition des malades selon les signes cliniques à l'inclusion.

<b>Variabes</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
<b>Score de Blantyre</b>			<b>0,35</b>	<b>0,6</b>
moyenne	2,1	2,06		
Déviatiion standard	0,9	0,8		
<b>Température moyenne</b>			<b>2</b>	<b>0,2</b>
Moyenne	37,8	38,8		
Déviatiion standard	1,7	1		
<b>TAS</b>				
Moyenne	89,3	88,3	<b>0,1</b>	<b>0,7</b>
Déviatiion standard	16	16,3		
<b>Pouls</b>				
Moyenne	140,9	139	<b>0,2</b>	<b>0,7</b>
Déviatiion standard	23,9	26,4		
<b>Fréquence respiratoire</b>				
Moyenne	43,2	42,3	<b>0,2</b>	<b>0,7</b>
Déviatiion standard	12,3	11,6		
<b>Flèche hépatique</b>				
Moyenne	7,4	7,3	<b>1</b>	<b>0,3</b>
Déviatiion standard	1,2	1,6		
<b>Poids</b>				
Moyenne	21	21,1	<b>0</b>	<b>1</b>
Déviatiion standard	7	6,8		
<b>Détresse respiratoire</b>			<b>0,03</b>	<b>0,9</b>
Oui	13	12		
Non	47	47		
<b>Convulsion</b>				
			<b>1,53</b>	<b>0,2</b>
Oui	45	38		
Non	15	21		

TAS= Tension artérielle systolique.

A l'inclusion les deux bras ont été comparables par rapport aux paramètres cliniques.

**Tableau VII:** Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine

<b>Taux d'hémoglobine</b>	<b>A</b>	<b>B</b>
<5g/dl	1	0
5-9g/dl	34	30
10-14g/dl	25	29
<b>N</b>	<b>60</b>	<b>59</b>

A l'inclusion les deux bras ont été comparables par rapport à l'anémie  $p=0,46$ .

**Tableau VIII:** Répartition des patients selon la glycémie:

<b>Glycémie</b>	<b>A</b>	<b>B</b>
<2.2mmol/l	0	4
=>2.2mmol/l	25	20
<b>N</b>	<b>25</b>	<b>24</b>

A l'inclusion, il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les deux bras quant à la glycémie  $p=0,05$ .

**4-Les signes survenus durant l'hospitalisation**

**Tableau IX:** Répartition des malades selon les signes survenus durant l'hospitalisation:

<b>Variables</b>	<b>A</b>	<b>%</b>	<b>B</b>	<b>%</b>	<b>Chi2</b>	<b>P</b>
<b>Convulsion</b>					<b>1.42</b>	<b>0.2</b>
Oui	<b>38</b>	<b>63.3</b>	<b>31</b>	<b>52.5</b>		
Non	22	36.7	28	27.5		
Détresse respiratoire					<b>0,03</b>	<b>0,9</b>
Oui	13	21.67	12	20.34		
Non	47	78.33	47	79.66		
Hypoglycémie					<b>0.00</b>	<b>0.9</b>
Oui	1	1.67	1	1.69		
Non	59	98.33	58	98.31		
Etat choc					<b>0.14</b>	<b>0.7</b>
Oui	4	6.67	5	8.47		
Non	56	93.33	54	91.53		
<b>Hyperthermie maligne</b>					<b>2</b>	<b>0.2</b>
Oui	2	3.33	0	0		
Non	58	96.67	59	100		
Anémie					<b>3,10</b>	<b>0,1</b>
Oui	2	3.33	7	11.86		
Non	58	96.67	52	88.14		
Hémoglobinurie					<b>0,33</b>	<b>0,6</b>
Oui	2	3.33	1	1.69		
Non	58	96.67	58	98.31		

En cours d'hospitalisation 63.3% des patients du bras A ont convulsé contre 52.5% du bras B ; Il n'existait pas de différence statistiquement significative Khi2= 2 p=0,16.

L'hyperthermie maligne a été constatée uniquement chez les patients du bras A soit 3.33%. ; les deux bras étaient comparables Khi2=2 p=0.2.

**Tableau X:** Répartition des malades selon la tolérance du traitement.

<b>Tolérance</b>	<b>A</b>	<b>%</b>	<b>B</b>	<b>%</b>
Oui	<b>50</b>	<b>83,33</b>	52	<b>88</b>
Non	10	16,67	17	12
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	<b>59</b>	<b>100</b>

La proportion de patients ayant toléré le produit a été de 88% dans le bras B contre 83,33% dans le bras A ; la différence n'était pas statistiquement significative  $\chi^2 = 0,56$   $p = 0,45$ .

**Tableau XI:** Répartition des patients selon la survenue d'évènements indésirables.

<b>Evènements indésirables</b>	<b>A</b>	<b>%</b>	<b>B</b>	<b>%</b>
<b>Anorexie</b>	<b>5</b>	<b>8,33</b>	<b>4</b>	<b>6,78</b>
<b>Asthénie</b>	<b>4</b>	<b>6,66</b>	<b>5</b>	<b>8,47</b>
Céphalées	2	3,33	1	1,69
Douleur abdominale	3	5	3	5,08
Hématémèse	0	0	1	1,69
Hémoglobinurie	2	3,33	1	1,69
<b>Vomissements</b>	<b>4</b>	<b>6,67</b>	<b>4</b>	<b>6,78</b>
Souffle systolique	1	1,67	1	1,69
Autres*	8	13,33	4	6,77
<b>N</b>	<b>60</b>		<b>59</b>	

Autres\* = Diarrhée, Hoquet.

Les évènements indésirables ont été constatés chez 48,3% des patients du bras A contre 41% de ceux du bras B ; les signes majeurs ayant été l'anorexie, l'asthénie, et le vomissement quelque soit le bras.

Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les deux bras de traitement quant à la survenue d'évènements indésirables  $p = 0,4$ .

**Tableau XII:** Répartition des malades selon la survenue de complications:

<b>Complication</b>	<b>A</b>	<b>%</b>	<b>B</b>	<b>%</b>
Oui	<b>21</b>	<b>35</b>	<b>11</b>	<b>18,64</b>
Non	39	65	48	81,36
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	<b>59</b>	<b>100</b>

Durant l'hospitalisation les complications ont été 2 fois plus fréquentes chez les malades du groupe A par rapport à ceux du groupe B ;les deux bras étaient comparables  $\chi^2= 4,05$   $p=0,04$

**Tableau XIII:** Répartition des malades selon les types de complication:

<b>Type de complication</b>	<b>A</b>	<b>%</b>	<b>B</b>	<b>%</b>	<b>Total</b>
Encombrement bronchique	2	22,2	1	33,3	<b>3</b>
Etat de mal convulsif	3	<b>33,3</b>	2	<b>66,7</b>	<b>5</b>
Infection pulmonaire	2	22,2	0		<b>2</b>
Insuffisance rénale aiguë	2	22,2	0		<b>2</b>
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100</b>	<b>3</b>	<b>100</b>	<b>12</b>

L'état de mal convulsif a été la plus représentée avec 33.3% dans le bras A contre 66,7% dans le bras B.

La différence n'était pas statistiquement significative  $\chi^2=0,11$   
 $p= 0,73$ .

**Tableau XIV:** Répartition des malades selon la survenue de séquelles neurologiques:

<b>Sequelles</b>	<b>A</b>	<b>%</b>	<b>B</b>	<b>%</b>
Oui	6	12	5	9,6
Non	44	88	47	80,4
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>52</b>	<b>100</b>

En cours d'hospitalisation 9,6% des patients du bras B ont présenté des séquelles contre 12% du bras A; la différence n'était pas statistiquement significative  $p=0,69$

### 5- Séjour:

**Tableau XV:** Répartition des malades selon la durée moyenne d'hospitalisation.

<b>Bras</b>	<b>A</b>	<b>B</b>
<b>Moyenne</b>	<b>158.8</b>	<b>157.8</b>
Variance	9107	5634
Ecart type	95.4	75,1
Minimum	4	9
<b>Maximum</b>	<b>660</b>	<b>354</b>

La durée moyenne d'hospitalisation a été de 157.8 heures dans le bras A et 158 heures dans le bras B. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les deux bras  $F=0.00$   $p=0.9$

## **6-Devenir des malades:**

**Tableau XVI:** Répartition des malades selon le décès :

<b>Décès</b>	<b>A</b>	<b>%</b>	<b>B</b>	<b>%</b>
Oui	<b>10</b>	<b>16.67</b>	<b>7</b>	<b>11.86</b>
Non	50	83.33	52	81.14
<b>Total</b>	<b>60</b>		<b>59</b>	

La proportion de malades décédés était comparable dans les deux bras A (16,67%) B (11,86%)  $\chi^2=0,56$   $p=0,45$ .

**Tableau XVII:** Répartition des malades selon les causes de décès.

<b>Cause de décès</b>	<b>A</b>	<b>%</b>	<b>B</b>	<b>%</b>	<b>Total</b>
Arrêt respiratoire	1	10	1	14.3	<b>2</b>
Arrêt cardiorespiratoire	0	0	1	14.3	<b>1</b>
CIVD	0	0	1	14.3	<b>1</b>
<b>Détresse respiratoire</b>	<b>4</b>	<b>40</b>	<b>2</b>	<b>28.5</b>	<b>6</b>
Etat de mal convulsif	3	30	1	14.3	<b>4</b>
Hématémèse	0		1	14.3	<b>1</b>
Hyperthermie maligne	1	10	0	0	<b>1</b>
IRA	1	10	0	0	<b>1</b>
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100</b>	<b>7</b>	<b>100</b>	<b>17</b>

La détresse respiratoire était la principale cause de décès dans les 2 bras soit 40% dans le bras A contre 28.5% dans le bras B. Les deux bras restent comparables;  $\chi^2=6.3$   $p=0.5$

## 7- Répartition des malades selon les facteurs pronostiques et le décès.

### 7.1- Les facteurs cliniques:

**Tableau XVIII:** Répartition des patients selon l'âge et le décès :

	Tranche age	A	%	B	%
<b>Décès</b>	6mois-4ans	2	20	2	28.5
	<b>5ans-9ans</b>	<b>7</b>	<b>70</b>	<b>3</b>	<b>42.9</b>
	10ans14ans	1	10	2	28.6
<b>Total</b>		<b>10</b>	<b>100</b>	<b>7</b>	<b>100</b>
Survivants					
	6mois-4ans	13	26	12	23.1
	<b>5ans-9ans</b>	<b>26</b>	<b>52</b>	<b>28</b>	<b>53.8</b>
	10-14ans	11	22	12	23.1
<b>Total</b>		<b>50</b>	<b>100</b>	<b>52</b>	<b>100</b>

La létalité était plus élevée dans la tranche d'âge de cinq à neuf ans. Elle a été plus importante dans le bras A(70%) que dans le bras B(42.9%).Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le décès et le groupe d'âge ;  $\text{Khi}^2=1.45$   $p=0.5$

**Tableau XIX:** Répartition des patients selon la profondeur du coma et le décès dans le bras A.

<b>ScoreBlantyre</b>	<b>Décès A</b>	<b>%</b>	<b>GuérisA</b>	<b>%</b>	<b>Total</b>
0-2	6	<b>10</b>	34	<b>56,7</b>	<b>40</b>
3-5	4	6,7	16	26,6	<b>20</b>
<b>Total</b>	10		50		<b>60</b>

La plus grande proportion de décès a été observée chez les patients avec un score de Blantyre entre 0 et 2(stade IV et stade III). Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre le décès et la profondeur du coma RR=0,75(0.24-2.36).

**Tableau XX:** Répartition des patients selon la profondeur du coma et le décès dans le bras B.

<b>ScoreBlantyre</b>	<b>Décès B</b>	<b>%</b>	<b>Guéris B</b>	<b>%</b>	<b>Total</b>
0-2	3	5	37	<b>62,7</b>	<b>40</b>
3-5	4	<b>6,7</b>	15	25,4	<b>19</b>
<b>Total</b>	7		52		<b>59</b>

La proportion de décès était plus importante chez les patients admis avec un score de Blantyre compris entre 3 et 5 par rapport à ceux reçus dans un coma profond(score<3). La différence n'était pas statistiquement significative RR=0,36 (0,09-1,44).

## 7-2 Facteurs biologiques:

**Tableau XXI:** Relation entre la mortalité et l'anémie.

Anémie	Bras A		Bras B	
	Décès+	Décès-	Décès+	Décès-
Anémie+	6 <b>10%</b>	29	6 <b>10%</b>	24
Anémie-	4 6,67%	21	1 1,69%	28
<b>P</b>	<b>0,59</b>		<b>0,05</b>	

Par rapport au cas de décès, nous n'avons pas observé de différence entre les deux bras A et B quant à l'anémie  $p= 0,9$ .

**Tableau XXII:** Relation entre la mortalité et l'hypoglycémie.

Glycémie	Bras A		Bras B	
	Décès+	Décès-	Décès+	Décès-
0-2,1mmol/l	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4</b>
2,2-4mmol/l	0	2	0	0
4,1-14mmol/l	2	21	2	18
<b>P</b>	<b>0,8</b>		<b>0,68</b>	

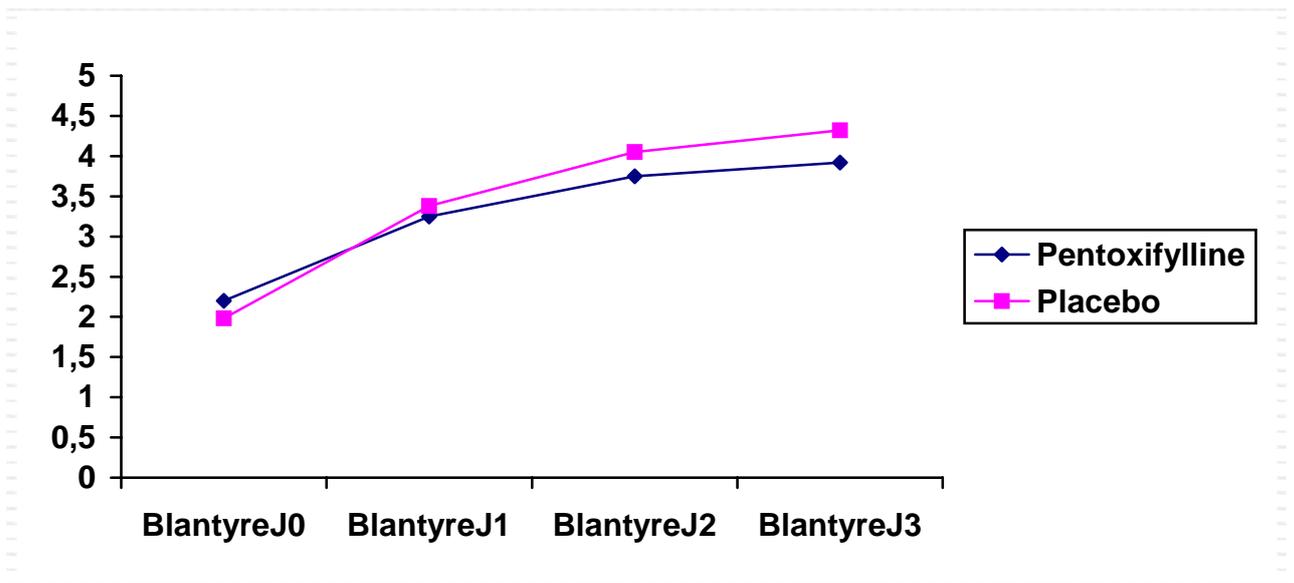
Aucun cas de décès n'a été observé chez les patients ayant une hypoglycémie sévère quelque soit le bras de traitement  $p= 0,8$ (bras A)  $p=0,68$ (bras B).

**8- Critères d'évaluation de l'efficacité dans les deux groupes de traitement:**

**Tableau XXIII:** Répartition des malades selon la durée moyenne de coma.

Bras	Moyenne	Ecart type	Variance	Minimum	Maximum	N
A	54.9	39.5	1556.5	7	216	50
B	49.8	30.6	933.4	6	122	52

La durée moyenne de coma dans le bras B a été inférieure à celle observée dans le bras A soit respectivement 49.8h et 54.9h. Cette différence n'était pas statistiquement significative  $F=0.54$   $p=0.46$ .



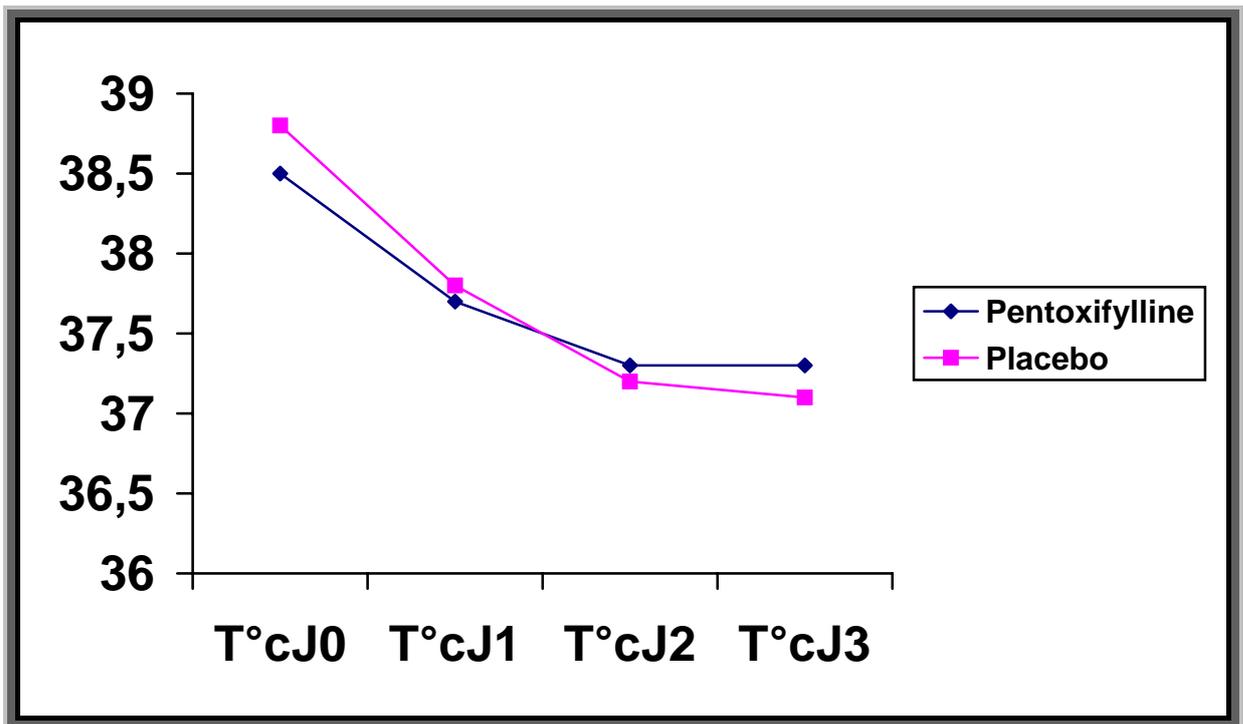
**Figure 6: Courbe d'évolution du coma**

Les deux bras avaient presque le même score de Blantyre à l'inclusion ; nous avons observé qu'après 24 heures de traitement les enfants du bras B émergeaient du coma plus rapidement par rapport à ceux du bras A. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative  $p>0.05$ .

**Tableau XXIV:** Répartition des malades selon la durée moyenne de la clairance de la fièvre:

Bras	Moyenne	Ecart type	Variance	Minimum	Maximum	N
<b>A</b>	6.1	2.7	7.5	0	16	50
<b>B</b>	5.7	3.4	11.6	2	21	52

Les patients du bras B avaient une clairance thermique plus courte que ceux du bras A soit 5.7 jours contre 6.1 jours ; les deux bras étaient comparables.  $F=0.4$   $p=0.5$ .



**Figure 7: Courbe d'évolution de la température**

A l'inclusion les patients du bras B semblaient être plus fébrile que ceux du bras A ; après 48 heures de traitement la clairance thermique apparaissait plus courte chez les patients du bras B par rapport à ceux du bras A. La différence n'était pas statistiquement significative  $p>0.05$ .

## COMMENTAIRES ET DISCUSSION:

Nous avons noté 232 cas de neuropaludisme au cours de notre travail parmi lesquels 119 ont été éligibles dont 60 dans le bras A (patients recevant Quinine + Pentoxifylline) et 59 dans le bras B (patients recevant Quinine + Placebo). Cette faiblesse de notre échantillon pourrait s'expliquer par :

- Le refus de certains parents (16 cas) soit 11,8%.
- la référence tardive qui fait que certains enfants arrivent dans un mauvais état donc non favorable à l'étude conformément à nos critères d'éligibilité.
- L'administration de certains médicaments notamment à visée anticonvulsivante qui rendaient difficile l'évaluation de l'état neurologique des malades n'a permis la prise en compte de ceux-ci.
- La survenue d'effets indésirables (Hémoglobinurie) nécessitant l'arrêt de la quinine.
- Le respect de la rigueur dans les critères d'éligibilité.

Parmi les trois phénotypes du paludisme grave, seul le type neurologique a été choisi car l'effet escompté de la pentoxifylline dans ses propriétés pharmacologiques se situerait au niveau cérébral.

La classe d'âge de 6 mois à 14 ans a été choisie car elle correspond à la population la plus touchée par le paludisme grave. Beaucoup d'études ont prouvé la vulnérabilité de cette tranche d'âge par manque d'immunité antipalustre spécifique. Ainsi *POUDIOUGOU et al.* en 2005 ; *NIAMBELE* en 1999 ont utilisé la même tranche d'âge ; *SISSOKO* un âge plus large soit 3 mois à 15 ans révolus.

Au cours de notre étude, 90.8% des patients avaient une parasitémie positive à la goutte épaisse et 9.2% à l'optimal test. Ceci est dû probablement au traitement antipaludique avant admission ou encore à une faible parasitémie périphérique (séquestration dans les organes profonds tels que le cerveau). Ainsi la parasitémie périphérique se révèle nulle alors que le parasite a entraîné un dysfonctionnement de ces organes vitaux d'où la gravité de la maladie. Ces cas sont détectables à la technique d'immunocapture d'où l'intérêt de ce test.

Cette négativité de la goutte épaisse chez les patients grabataires pourrait se traduire aussi par une réponse immunitaire favorable.

Nos résultats divergent avec ceux de SAYE au Mali qui trouvent que 58.2% des patients étaient positifs à l'optimal test contre 56.5% à la goutte épaisse [57]. Cette divergence pourrait s'expliquer par le fait que l'optimal test a été réalisé uniquement dans les cas de goutte épaisse négative dans notre série alors que ce test a été systématique dans l'étude de SAYE ; aussi la population d'étude était hétérogène incluant les cas simples et les cas graves de paludisme. La différence pourrait résider aussi au niveau du site d'étude qui dans notre série a été le milieu urbain, une zone d'hypoendemicité alors qu'il était multicentrique incluant les zones d'hypoendemicité (Bamako) et les zones d'hyperendemicité (Faladiè et Kollé) dans l'étude menée par SAYE.

- 3 cas d'hémoglobinurie macroscopique soit 2,5% étaient survenus en cours d'hospitalisation parmi lesquels deux se sont compliqués d'insuffisance rénale aiguë.

Nos résultats sont inférieurs à ceux observés au cours d'une étude réalisée en Côte d'Ivoire qui a observé 6%. Cette différence pourrait se situer au niveau de la taille de l'échantillon (n=274) et du type d'étude qui était rétrospectif dans leur série [58]. Devant ce signe nous avons arrêté la quinine; continuer le traitement antipaludique par l'artémether et perfusé ces patients. Cette entité serait due à une hémolyse intra vasculaire chez les patients non immuns résidant en zone d'endemie palustre ayant déjà eu plusieurs accès palustres et prenant une chimioprophylaxie irrégulière à la quinine (traitement à domicile). Une étude faite en Thaïlande a pu observer que les patients présentant une hémoglobinurie étaient des sujets avec un déficit en G6PD qui suivaient un traitement antipaludique (primaquine) ou ceux présentant une lyse globulaire massive avec hyper parasitémie[12].

- La randomisation a permis de constituer deux groupes comparables sur les caractéristiques sociaux- démographiques.

L'âge moyen a été de 7 ans  $\pm 3$ . Le même constat a été fait par MINTA *et al.* en 1996 au Mali qui avait trouvé une moyenne de 6.8  $\pm 3$  [59].

Par contre certains auteurs avaient observé que le paludisme grave était fréquent chez les petits enfants ; Ainsi : Au Mali KEITA en 2001 avait trouvé une moyenne d'âge de 4 ans  $\pm 3$  [12] ; NIAMBELE [17] avait observé les mêmes résultats soit 4 ans 6 mois. Au Kenya Marsh K *et al.* ont trouvé un âge moyen de 26 mois [42]. Cette différence observée peut s'expliquer par les critères d'éligibilité qui ont été plus sélectifs dans notre étude mais aussi par l'hypoendemicité du milieu urbain qui retarde l'acquisition d'une immunité antipalustre par conséquent expose les enfants à développer le paludisme grave à un âge beaucoup plus avancé. En plus de ces paramètres l'auto médication retardant le recours aux soins pourrait être un facteur favorisant.

Les antécédents de prise d'anti paludique ont été retrouvés chez 81% de nos patients soit 78,3% dans le bras A et 83% dans le bras B. Cette proportion est supérieure à celle observée par MINTA *et al.* qui trouvaient 46% [59]; ceci pourrait s'expliquer par un manque de puissance statistique (n=67).

Au cours de cette étude nous avons observé une durée moyenne d'hospitalisation de 158 heures avec un minimum de 4 heures et un maximum de 669 heures soit 158H dans le bras A et 157,8 dans le bras B. Ce résultat est supérieure à celui observé dans beaucoup d'autres menées sur le paludisme grave de l'enfant comme celle de KEITA au Mali [12] qui observait une moyenne de 121 heures avec des extrêmes de 1 heures à 1056 heures. Au Sénégal, FAYE a trouvé une durée variant entre de 3.5 à 12 jours avec une durée moyenne de 4.5 jours [59]. Cette différence peut s'expliquer par le fait que notre population d'étude était constituée uniquement de sujets atteints de neuropaludisme et que les autres études ont été réalisées sur les phénotypes neurologique et anémique; la forme anémique ayant une durée plus courte que les autres. Par contre une étude menée au Mali

en 2004 portant sur les cas graves de paludisme chez l'adulte a trouvé une durée supérieure à la nôtre soit 168 heures [60].

La durée du coma dans notre série, a été en moyenne 54.9 heures dans le bras A comparé à 49.8 dans le bras B mais il n'existait aucune différence statistiquement significative entre les deux bras ( $p=0.46$ ). Par contre au Burundi en 1995 Di Perri *et al.* ont trouvé une réduction statistiquement significative de la durée moyenne du coma 6 heures *versus* 46 heures  $p<10^{-3}$  respectivement pour le groupe pentoxifylline et le groupe placebo [34]. Aussi, en Inde Das BK *et al.* en (2003) ont constaté une durée moyenne de  $21.6 \pm 13.9$  heures dans le bras traité avec la pentoxifylline comparé à  $63.5 \pm 19.7$  heures dans le bras ayant reçu avec le placebo. La différence était statistiquement significative  $p<10^{-3}$  [61]. Cette divergence avec nos résultats peut s'expliquer par la méconnaissance de la dose optimale de la pentoxifylline capable de produire un effet bénéfique (10mg/kg/j pour Di Perri et Das BK, 20mg/kg/jour dans notre série).

Après deux jours de traitement le bras B semble avoir une clairance thermique plus courte que le bras A (5,7j *versus* 6,1j) mais cette différence n'était pas statistiquement significative  $p=0.5$ . Le même constat a été fait par Looareesuan *et al* en Thaïlande qui ont observé 3j dans le bras traité par la pentoxifylline *versus* 3.6j dans le bras traité par le placebo ( $p>0.05$ ) [34]. Ces résultats pourraient traduire l'inefficacité du produit d'essai sur le contrôle de la température ou encore la puissance des études.

Au cours de notre étude nous n'avons pas observé de cas de décès chez les patients ayant une hypoglycémie sévère.

Par contre POUDIOUGOU *et al.* avaient trouvé que le risque de décéder en cas d'hypoglycémie sévère était de 2,61 [20]. Ceci pourrait s'expliquer par un suivi régulier de nos malades, et une meilleure prise en charge thérapeutique.

Quant à la létalité, dans l'ensemble elle a été de 14,3% au cours de notre étude. Cette proportion est inférieure à celle observée par certains auteurs ; notamment au Mali KEITA en 2001 avait rapporté une létalité

de 16,67% pour toutes les formes du paludisme grave dont 20,59% pour le neuropaludisme et NIAMBELE en 1999 a trouvé 29,7%. Ailleurs, au Nigeria ANGIO et SONI dans le Kuazulu –Natal (Afrique du sud)]ont trouvé respectivement une létalité élevée de 56,3% et 46% pour les phénotypes neurologiques **[62,63]**. Ce faible taux dans notre série pourrait s'expliquer par le système de prise en charge qui consistait en une administration de la quinine par voie intra veineuse continue sur 24 heures à l' aide de la seringue auto pousseuse, et de surcroît une meilleure surveillance régulière de nos malades toutes les quatre heures pendant les trois premiers jours; et toutes les 8 heures du quatrième jour au septième jour d'hospitalisation. Ce suivi pouvait être beaucoup plus rapproché et dépasser les sept jours selon l'état du malade.

Au cours de notre travail 16.67% de décès dans le bras A et 11.86% dans le bras B ont été notés. Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre les deux bras  $p=0.45$ . le même constat a été fait au Burundi en1995( $p=0.055$ ) et en Inde 2003 (25% dans le groupe traite par la placebo et 10% dans le groupe traité par la pentoxifylline  $p>0.05$ ). Ces résultats pourraient s'expliquer par la taille de l'échantillon qui est insuffisante pour détecter une différence statistiquement significative.

Par contre une étude réalisée sur les infections bactériennes du nouveau-né a observé une réduction significative de la mortalité dans le groupe traité avec la pentoxifylline par rapport à ceux ayant reçu le placebo(2.5% vs 15.8%) **[30]**. Ces divergences sont probablement dues à la posologie du produit d'essai qui varie de 10mg/kg/24heures à 120mg/kg/24heures selon les études **[30,33]**.

Par rapport aux facteurs pronostiques la détresse respiratoire a été la plus létale au cours de notre étude soit 40% dans le bras A contre 28.5% dans le bras B soit 35% dans l'ensemble. Ce taux est inférieure à celui observé par plusieurs auteurs entre autres KOCHAR en Inde a trouvé une forte létalité de 81,25% parmi les phénotypes avec détresse respiratoire **[61]**.

Au Mali KEITA a observé que 51,35% des décès sont liés à la détresse respiratoire avec un risque relatif de 6,68. Au Nigeria OLUMESE et *al.* ont trouvé 45,8% de décès liés à la même cause[64]. Poudiougou et *al.* en 2005 ont trouvé un risque relatif de 4.06 pour la même cause [20]. Cette différence peut être due à un suivi adéquat de nos malades; Cependant il est à noter que cette létalité reste toujours élevée traduisant probablement une insuffisance du plateau technique.

Au cours de notre série les complications observées après l'administration du traitement que sont l'hémoglobinurie dont le taux s'élève à 2.5%(3.33% dans le bras A contre 1.69% dans le bras B) ; l'hématémèse(1.7%) sont probablement dues à la quinine ou la gravité de la pathologie.

Malgré qu'on ait pas observé de différence entre les deux bras; la pentoxifylline a été bien tolérée par nos patients (0% d'effets secondaires) comme observé par Zeni F et al en 1997 en France [31] .

## **CONCLUSION:**

A l'issue de cet essai clinique , nous avons noté 232 cas de neuropaludisme dont 119 patients ont été inclus ; repartis entre les deux bras soit 60 dans le bras A et 59 dans le Bras B qui étaient comparables sur les caractéristiques socio démographiques, cliniques et biologiques. Toute fois les malades du bras B ont eu une durée moyenne de coma et de la clairance thermique plus courte que ceux ayant reçu le produit A sans être statistiquement significative( $p>0.05$ ).

La réduction de la mortalité a été observée chez les malades du bras B par rapport à ceux ayant reçu le produit A mais sans différence significative ( $p= 0,45$ ). Ces résultats bien que non significatifs entre les deux bras peuvent être poursuivis encore car la taille d'échantillon souhaitée n'a pu être atteint au cours de cette période d'étude. Mais déjà nos résultats restent concordants avec les observations faites par les deux études majeures menées au Burundi (1995) et en Thaïlande (1998).

En perspective nous souhaitons que ce travail soit poursuivi.

## **RECOMMANDATIONS:**

Le neuropaludisme reste le phénotype le plus fréquent du paludisme grave chez l'enfant et celui qui laisse le plus de séquelles. Ces séquelles augmentent le coût économique et diminuent le nombre de bras valides; retentissant donc sur le développement psycho-socio économique du pays.

Au vue des résultats et des limites de notre étude nous formulons les recommandations suivantes:

-Mettre en place un comité de suivi en vue de la poursuite de cette étude.

-Améliorer le plateau technique du service de pédiatrie en l'équipant:

- d'un laboratoire biomédicale pédiatrique pour le diagnostic rapide des cas de paludisme grave et compliqué.

- Une assistance respiratoire artificielle.

- Un appareil pour le dosage des gaz du sang.

- Au moins un glucomètre lors des gardes.

-Doter les centres de santé de référence d'un minimum de matériel pour une assistance avant référence(aspirateur).

-Référer le plus tôt que possible les cas de paludisme grave à l'hôpital dans les véhicules médicalisés.

**REFERENCES:**

**1-DIANI F.** -Evaluation de la situation sanitaire au Mali.

***Thèse pharmacie Bamako 1985, N° 19.***

**2-KOITA O.** -contribution à l'étude épidémiologique du paludisme le long de la route trans- saharienne au Mali(août /septembre 1988).

***Thèse pharmacie Bamako 1988, 89p N° 26.***

**3. Anonyme:** -Aide mémoire; OMS N°94, révisé octobre 1998.

**4- Robert W. Snow, Carlos A. Guerra, Abdlsalan M. Noor, Ha Y. Mylnt Simon I. Hay.** -The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria.

***Nature vol 434 10 MARCH 2005.***

**5-GENTILINI M. Dufflo B.** Accès pernicieux.

***Med Trop Flammarion. Médecine. Sciences. 3eme ed. 1982 ; 92-97.***

**6- OMS-** Formes graves et compliquées du paludisme.

***J trop Med and hyg 1990; 84:73.***

**7- HAIDARA A.-** Place du paludisme dans les syndromes fébriles en médecine interne de l'Hôpital de Pt G.

***Thèse Médecine Bamako 1989, N° 8.***

**8- SANOU I, PARE J, TRAORE S, MODIANO D, KAM K L, KABORE J, LAMIZANA L, SAWADOGO S A, GUIGUEMDE T R –** Formes cliniques du paludisme grave en milieu hospitalier pédiatrique de Ouagadougou.

***Cahier de santé 1997 ; 7 :13-17.***

**9.-ATANDA H L, PORTE J BON JC, RODIER J et KUAKUVI N**

-Contribution à l'étude des convulsions chez l'enfant : Aspect épidémiologique et clinique ; à propos de 275 observations.

*CMS Elf- Congo, Pointe noire) Publ Med Afr 1992; (122) : 22-24.*

**10-GAYE O, BAH I B, DIALLO B FAYE O, and BONDON D** -Malaria morbidity in rural and urban areas in Senegal.

*Med Trop 1989 ; 49(1) :59-62.*

**11-TRAPPE JF, LEFEBVRE, ZANTE E, LEGROS F, INDIAYE G, BOUGANALI H, DRUCLHE P, et SALAM G** -Vector density gradients an the epidemiology of the urban malaria in Dakar, Senegal.

*Am J trop Med Hyg 1992 ; 47(2) :181-189.*

**12-KEITA M.** -Prise en charge des formes graves et compliquées du paludisme : Clinique, Evolution et coût.

*Thèse médecine Bko 2002 N°7.*

**13-DEMBELE G.** – Place du paludisme dans les hospitalisations pédiatriques de l'HGT durant 12 mois.

*Thèse de Médecine Bamako 1990 ; 87p ; N°25.*

**14-DIAWARA F. M, SIDIBE T, KEITA M.M, MAIGA S, TOSTYKN L.** Aspects épidémiologiques des convulsions fébriles du nourrisson et de l'enfant dans le service de pédiatrie de l'Hopital Gabriel Toure(Bamako).

*Medecine Noire d'Afrique 1991 ; 38(2) : 127.*

**15-TRAORE A. M.** -Analyse de la situation du paludisme au Mali et les stratégies de prise en charge des formes graves et compliquées dans le service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré.

*Thèse de Médecine Bamako 2001 N°121.*

**16-SANGHA P, BETHO VMF, et NZINGOULA S** -Les anémies palustres chez l'enfant à Brazzaville.

***Arch Fr pédiatre 1991 ;48 : 299-300.***

**17-NIAMBELE MB.** -Caractéristiques épidémiologiques et distribution temporo-spaciale des formes graves et compliquées du paludisme.

***Thèse médecine Bamako 1999 ; 89P ; N°62.***

**18-POUDIOUGOU B.** - Epidémiologie du paludisme grave au Mali : intérêt des anticorps anti-trap thrombospondine related anonymous protein.

***Thèse médecine Bamako 1995 92pp N°28.***

**19-COULIBALY M..** – Les urgences pédiatriques à l'HGT.

***These medecine Bamako 1998 N°42.***

**20-TURNER G.** -Cerebral malaria.

***Brain Pathology 1997 ;7 :569-82.***

**21-KERN P, HEMMER CF, GALLATI H, NEIFER S, KREMSNER P, DIETRICH M, PORZSOLT F.** -Soluble tumor necrosis factor receptors correlate with parasitémie and disease severity in human malaria.

***JID 1992; 166:930-934.***

**22-GRAU GE, TAYLOR TE, MOLYNEUX ME, WIRIMA JJ, VASSALLI P. HOMMEL M, LAMBERT PH.** -Tumor necrosis factor and disease severity in children with falciparum malaria.

***J Med 1989; 320:1586-1591.***

**23-ROCK EP, ROTH EF, ROJAS, CORONA RR.**

-Trombospondin mediates the cytoadherence of plasmodium falciparum-infected red cells to vascular endothelium in shear flow conditions.

***blood 1988;71: 71-75.***

**24-OCKENHOUSE CF, TEGOCHI T, MAENO Y,** - Human vascular cell adhesion receptor for plasmodium falciparum-infected erythrocytes: roles for endothelial leukocyte adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule 1.

***J Exp 1992; Med 176:1183-1189.***

**25-WENISH C, LOOAREESUWAN S, WILAIRATANA P, PARSCHALK B, VANNAPAN S, WANARATANA V, WERNSDORFER W, GRANINGER W.** -Effect of Pentoxifylline on cytokine patterns in the therapy of complicated Plasmodium falciparum malaria.

***Am J Trop Med Hyg 1998; 58(3):343-347.***

**26-STRIETER RM, REMICK DG, WARD PAI.** - Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor release from macrophages.

***Biochem Biophys Res comm. 1988; 155:1230-1236.***

**27-WARD A, CLISSOLD SP,** -Pentoxifylline, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy.

***Drugs 1987; 34:50-97.***

**28-KREMSNER PG, et al.** -Pentoxifylline prevents murine cerebral malaria.

***JID 1991 ; 164 : 605-608.***

**29-LUNDBLAD R, EKSTROM P, GIERKSKY KE.** -Pentoxifylline improves survival and reduces tumor necrosis factor, interleukin-6, and endothelin-1 in fulminant intra-abdominal sepsis in rats.

*Department of surgery, Norwegian Radium Hospital, Oslo. Shock. 1995 Mars; 3(3):210-215.*

**30- LAUTERBACH R, PAWLIK D, KOWALCZYK D, KSYCINSKI W, HELWICH E, ZEMBALA M.** Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants : a placebo controlled, double-blind trial

*Crit Care Med 1999; 27(4):695-697.*

**31-ZENI F, PAIN P, VINDIMIAN M, GAY JP, GERY P, BERTRAND M, PAGE Y PAGE D, VERMESCH R., BERTRAND JC.** -Effect of pentoxifylline circulating cytokines concentrations and hemodynamics in patients with septic shock : results from a double-blind, randomized, placebo controlled study.

*Crit care Med 1997; 25(1) :203.*

**32-DEZUBE BJ, LEDERMAN MM.** Pentoxifylline for the treatment of HIV infection and its complications.

*Department of medicine, Beth Israel Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02215, USA.*

*J cardiovascular Pharmacology 1995; 25 Supply 2:S139-142.*

**33-Di PERRI G, DI PERRI IG, MONTEIRO GB, BONORA S, HENNIG C, CASSATEL MICCIOLO R, VENTO S, DUSI S, BASSETI D, et al** -Pentoxifylline as a supportive agent in the treatment of cerebral malaria in children.

*JID 1995; 171:1317-322.*

**34-LOOAREESUWAN S, WILAIRATANA P, VANNAPHAN S, WANARATANA V, WEN C, AIKAWA M, BRITTENHAM G, GRANINGER W, WERNSDORFER WH.** –Pentoxifylline as an ancillary treatment for severe falciparum malaria un Thailand.

***Am J Trop Med Hyg 1998; 58(3): 348-53.***

**35-Manuel des maladies infectieuse pour l’Afrique** Malin trop/édition John Libbey eurotext, paris, 2002, p 519.

**36- Professeur PIERRE Aubry.** Paludisme actualités 2004 ***medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.htm.***

**37- DOUMBO O, OUATTARA N I, KOITA O, TOURE Y, TRAORE S F, et QUILICI M.** – Approche éco-géographique du paludisme en milieu urbain : Ville de Bamako au Mali.

***Ecol.hum 1989 ; 8 (3) : 3-15.***

**38-WARREL DA.** -Pathophysiologie du paludisme grave.

***Cahier de santé 1993 ;(3) 276-279.***

**39-Oo MM, ALKAWA M, THANT, AYE TM, MYINT PT, IGARASHIL, SHOENE We,** human cerebral malaria: a pathological study.

***J neuropathol exp Neurol. 1987 ; 46(2) 223-231.***

**40-KWIATKWOSKI D.** Malaria toxins and the regulation of parasite density.

***Parasitol today 1995 ; 11 :206-1218.***

**41-CHEN Q, SCHLICHATHERLE M, WALGREEN M.** -Molecular aspects of sévère malaria. Clin Microbial.

***Rev 2000 ; 13 :439-450.***

**42-MARSH K, SNOW R W.** Host-parasite interaction and morbidity in malaria endemic areas.

***Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1997; 352:1385-1394.***

**43- KROGSTAD J.** Plasmodium species (malaria).

***Infect. Disea. Etiolo., : 2415-2426.***

**44. BERENDT AR ; SIMMONS DL ; TANSEY J. NEWBOLD CL ; MARSH K.** -Intercellular adhesion receptor for Plasmodium falciparum.

***Nature 1989; 341:57-59.***

**45-TROYE Blomberg M, PERHMAN P, MINCHERA Nilson L, PERHMAN H.** Immune regulation of protection and pathogenesis in *plasmodium falciparum* malaria.

***Parasitologia 1999 ; 4(1-3) 131-138.***

**46- PHERSON Marc G G., WARREL M J., WHITE N J., LOOAREESUWAN S., WARREL D A.** - Human cerebral malaria : a quantitative ultra-structure analysis of parasite zed erythrocytes sequestration.

***Am. J. Pathol. 1985; 119: 385-401.***

**47- SITPRIJA V.**-Nephropathy in *falciparum malaria*.

***Kidney internation 1988 ; 34 :867-877.***

**48- WARREL D A.** -Path physiology of severe falciparum malaria ; in man.

***Parasitology 1987 ; 94 :s53-s76.***

**49- CHEN YX., YU PL., Li Y., Ji RY.** Stady of analogs of qinghaosu. The synthesis of ethers of bis(Dihydroqinghaosu) and bis (Dihydrodeoxyqinghaosu).

***Acta pharm. sin 1985 ; 20 :470.***

**50-WHITE N J., WARREL D A., Chantavanich P. et al.** -Severe hypoglycemia and hyper insulinemia in falciparum malaria.  
***N. Engl. J. Med. 1983; 309: 61-66.***

**51-WHITE N. J., MILLER K D., MARSH K. et al** -Hypoglycemia in African children with severe malaria.  
***Lancet 1987 ; 339 : 317-321.***

**52-VIDAL 2000** p1568 77<sup>eme</sup> edition.  
***http://www.vidal.fr.***

**53- SULLIVAN GW.** -Inhibition of the inflammatory action of interleukin-1 and tumor necrosis factor(alpha) on neutrophil function with pentoxifylline.  
***Infect immune 1998; 56: 1722-1729].***

**54- WARD A, CLISSOLD SP.** -Pentoxifylline, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. ***Drugs 1987; 34:50-97.***

**55-[http // www.biam-2.org/www/spe2653.html](http://www.biam-2.org/www/spe2653.html).**

**56- BOURE P, PALIIES B.** – Paludisme et grossesse.  
***Rev Fr Gyn Obst 1986 ; 10: 559-562.***

**57- SAYE Renion** Intérêt de l'optimal test dans le diagnostic du paludisme et le suivi du traitement aux antimalariques au Mali.  
***These pharmacie Bamako 2005 p 62 N°23.***

**58-MINTA DK, SISSOKO MS, SIDIBE T, DOLO A, POUDIOUGOU B, DEMBELE M, DICKO A, KEITA MM, DUPARC S, TRAORE HA, PICHARD E, DOUMBO O.** -Efficacité et tolérance de l'artémether dans le traitement du paludisme grave et compliqué au Mali.  
***Mali Medical 2005 T XX N 1 & 2.***

**59- FAYE O, GAYE O, FALL M, DIALLO S, BILLON C.** -Charges en soins et coûts directs liés à l'hospitalisation des neuropaludismes de l'enfant Sénégalais. Etude de 76 cas à l'hôpital Albert Royer de Dakar en 1991-1992.

***Cahier de santé 1995 ;5 :315-318.***

**60-DIABATE K.** – fréquence et modalités de prise en charge du paludisme grave et compliqué (intérêt de l'optimal test dans le diagnostic du paludisme) en unité de soins intensifs de l'hôpital national du point G.

***These médecine, Bamako 2004 p73 N°78.***

**61- DAS BK, MISHRA S, PADHI PK, MANISH R, TRIPATHY R, SAHOO PK, RAVINDRAN B.**

Pentoxifylline adjunct improves prognosis of human cerebral malaria in adults.

***Trop Med Int Health 2003; 8(8):680-684.***

**62-ANGIO I A, PAM S D and SZLACHETKAL R, DAN V, HAZOUME F A,** -Le neuropaludisme chez l'enfant à propos de 292 observations.  
***Publ Med Afr 1992; 25: 45-52.***

**63-SONI P N, GOUWSE.** – Severe and complicated malaria in kwazulu-natal.

***S Afr Med J 1996; 86(6) : 653-656.***

**64- OLUMESE P E, SODAINDE O, GBDEGESIN R A, NAFIN O, OGUICHE S, WALKER O.** – Respiratory distress adversely affect the outcome of childhood cerebral malaria.

***Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1995; 89(6) :634***

## FICHE SIGNALITIQUE

**Nom:** KONATE

**Prénom:** Salimata

**Titre de la thèse:** Intérêt de la Pentoxifylline comme adjuvant dans le traitement du neuropaludisme en milieu pédiatrique.

**Année de soutenance:** 2006.

**Lieu de soutenance:** Bamako.

**Pays d'origine:** Mali.

**Secteur d'intérêt:** Parasitologie, Santé publique, Pharmacologie.

**Lieu de dépôt:** Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie du Mali.

### RESUME

Nous avons réalisé au cours des périodes de haute transmission des années 2003 et 2004, une étude randomisée en double aveugle pentoxifylline versus placebo qui consistait en une administration de la pentoxifylline ou du placebo à la dose de 20mg/kg/24h pendant 72 heures.

L'objectif était d'évaluer l'efficacité clinique de la pentoxifylline comme traitement adjuvant du neuropaludisme.

L'étude a porté sur 119 malades parmi lesquels 60 malades ont reçus le produit A ; et 59 le produit B.

A l'inclusion les deux groupes étaient comparables sur le plan socio démographique et clinique.

L'âge moyen a été de 7 ans  $\pm$ 3. Le taux de létalité a été de 16.67% dans le bras A et 11.86% dans le bras B. Ce taux restait comparable quelqu'en soit le bras ( $p=0.5$ ). Egalement il n'y avait aucune différence entre les deux bras quant à la durée moyenne du coma ( $p= 0.46$ ) et de la clairance thermique ( $p= 0.5$ ).

Nous n'avons pas observé de différence entre les deux bras par rapport à l'amélioration de l'état de nos patients.

**Mots clés:** Bamako, Enfants, Pentoxifylline, Placebo, Neuropaludisme.

**SERMENT D'HIPPOCRATE**

**En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.**

**Je donnerais mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerais 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 maîtres, 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**