

Ministère de l'Éducation Nationale

Université de Bamako

Faculté de Médecine, de Pharmacie
et d'Odontostomatologie

République du Mali

Un Peuple- Un But- Une Foi

Thèse N° _____ /

Année Universitaire 2005-2006

TITRE

**EVALUATION DE LA REPONSE *IN VIVO* DES
SOUCHES DE *PLASMODIUM falciparum*
A LA CHLOROQUINE A MISSIRA (KOLOKANI).**

***Thèse Présentée et soutenue publiquement le... 15 Avril 2006 à
12heures 30minutes devant la faculté de Médecine, de Pharmacie et
d'Odontostomatologie de Bamakopar MATALI Suzanne***

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Jury

Président : **Professeur Amadou DIALLO**

Membre : **Professeur Sahare FONGORO**

Co-directeur : **Docteur Soukalo DAO**

Directeur : **Docteur Ousmane KOITA**

DEDICACES

Je voudrais très humblement dédier ce travail à :

Dieu le créateur, le Tout Puissant de m'avoir donnée la vie et accorder la chance de commencer les études médicales et parvenir à soutenir cette thèse.

« Si le Seigneur ne construit une maison c'est en vain que les ouvriers travaillent ».

Permet Seigneur que ton esprit qui habite en moi continue à guider mes pas.

Ma défunte grand mère **Wando Pauline** :

Je sais que tu ne m'a pas abandonnée, toi qui as suivi mes premiers pas à l'école. Mais seulement, je regrette que tu ne sois pas là pour voir l'accomplissement de tes efforts consentis. Je te porterai toujours dans mon cœur. Repose en paix.

Mon Père **Thomas Matali** :

Père, ce travail est le résultat de ta rigueur, ta loyauté envers tes enfants. Que Dieu puisse t'accorder encore de nombreuses années pour que tu bénéficies pleinement des fruits de ce travail.

Ma mère **Joséphine Oya** :

Mère, ce travail est le tien. Les mots me manquent pour exprimer ma reconnaissance. Toi qui t'es privée de tant de choses pour la réalisation de ce travail. Je te remercie pour tout.

Mon défunt frère **Habib Ngondo** dit « Habib l'arabe » :

Ton départ prématuré dans l'au-delà nous a laissé un grand vide.

Mon souhait aurait été de voir ta présence auprès de moi pour partager ces moments de joie. Mais Dieu le Tout Puissant a décidé autrement. De là où tu es, sois fier de ta sœur que je suis. Repose en paix

Mes frères et sœurs :

Dr Pierre Matali, Thomas Matali, Mme Maoungou Théodora Matali, Vincent Matali, Théophile Matali, Dr Edgard Matali, Patrick Matali, Eric Matali, Raïssa Matali, Thomas Matali jack, Arnold Matali, et Régis Ngondo

A force de courage et de persévérance, aujourd'hui j'achève ce travail. Merci pour votre soutien.

Fraternellement...

Mes oncles et tantes :

François Ongagna, Gilbert Itoua, Fidèle Ongouya, Mme Mabilia Aimée Ngassaki, Mme Mangouta Nadine Ngassaki, Mélanie Ngassaki, Isabelle Ongouya, Prisca Ongouya, Odette Onzé.

J'ai eu la chance de vous avoir nombreux, toute ma reconnaissance pour vos encouragements.

Regis Maloumbi :

Merci pour ton soutien sans faille. Ce travail est le tien. Sois en fier.

Mon fils, mes neveux et nièces :

Que ce travail vous serve d 'exemple et puisse constituer une fierté pour vous.

Mon amie Awa Coulibaly et son époux Kader Dao

Je ne trouve pas de mots pour exprimer ma reconnaissance et ma gratitude. Sachez que ce travail est le votre.

Remerciements

Je voudrais dire très sincèrement merci

-A **Assa Haidara** et à son défunt mari **Djigui Coulibaly**.

Je vous remercie pour votre bonté, amour et la place que vous m'avez donnée au sein de votre famille.

-A toute la famille **Coulibaly** à Djelibougou ; **Mama, Agna, Papa, Modibo, Maba, Nani, Kadia**, vous avez mes remerciements les plus sincères.

A **Boubacar Fofana**

Je te remercie pour ton amitié, tes conseils et ton aide

Trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

Prospérité dans toutes tes entreprises.

A **Yaya Coulibaly**

Saches que tu as été de beaucoup dans l'accomplissement de ce travail

C'est l'occasion pour moi de te dire merci.

A mes amis de Brazza

Rodrigue Nkoua, Rosine Mavounga, Cyriaque Mouandjibi, Tatiana, Julie Oworo, Angela Ekoba, Ulrich Ngayo, Stella Ngassaki

Je vous dis merci pour votre amitié et vos encouragements

A l'**Association des Elèves, Etudiants et Stagiaires Congolais au Mali (AEESCM)**

Je vous dis merci pour tout.

A mes amis et frères du Point.G

Claude Wandaego, Elysée Pambou, Tchely Oyali, Dr Stany Gacebet, Lionel Ndelli, Christel Bounguoula, Abel, Julia Touassa, Marvine Mbouni, Papy Kaba, Maïmouna, Emma Bibamda

Merci pour les moments passés ensemble

A mes amies : **Irene Goten, Alima, Haicha Mati, Angele Kwetue**

Vous aviez été d'une aide inestimable

Retrouvez ici mes remerciements pour votre sincère amitié

A mes amis de la FMPOS : **Djibi, Rokia Thall, Mariam Djilla, Djita Sidibe, Bako.....**

Merci pour les moments passés ensemble et bonne chance dans la réalisation de vos travaux

A tout le personnel de LBMA à la Fast : **Cisse, Dr IBrah**, la secrétaire **Kady....**

Merci pour l'assistance, l'encouragement et la disponibilité dont vous avez fait preuve.

Aux Dr **Bagayogo, Lassana Sangare Aliou Coulybaly, Aliou Sissako, Moussa Diallo, Diallo, Mamadou Keita, Salif Mangara, Youssouf Samake**

J'ai beaucoup apprécié votre sympathie et votre disponibilité.

Trouvez ici mes remerciements pour votre franche collaboration dans la réalisation de ce travail.

Aux personnels du service des maladies infectieuses au CHU du Point G

Medecins : Dr **Minta**, Dr **Dao**, Dr **drissa Coulibaly**, Dr **Jean paul Dembele**, Dr **Josephe**, Dr **Marie Sidy**, Dr **Stephane**, Dr **Berved Zogoi**

Aux internes **Mountaga Diallo**, **Fatoumata Maiga**, **Amsa Cisse**, **Ramatoulaye**, **Issa Konate**, **Benoit**, **Kaba**

Merci pour les moments passés ensemble et bonne chance dans la réalisation de vos travaux.

A mes co chambrières de l'internat : **Fatoumata Cisse**, **Sandrine Awala**, **Germine**

Je vous dis merci pour les moments passés ensemble

A tous ceux dont les noms n'ont pas été cités, sachez que vous ne valez pas moins.

Je vous dis merci

Hommage aux membres du jury

A notre maître et président du jury

Monsieur le professeur **Amadou Diallo**

-Professeur de biologie à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

-Vice recteur de l'Université de Bamako

Responsable de cours de biologie animale et de zoologie à la FMPOS

Cher maître

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples sollicitations.

Vous avez notre admiration et notre respect pour vos connaissances et surtout vos qualités humaines.

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

A notre maître et juge

Monsieur le Professeur **Saharé FONGORO**

Maître de conférences

Chef de service de néphrologie et d'hémodialyse au CHU du Point G

Chargé des cours de néphrologie à la FMPOS

Cher maître

C'est un immense plaisir que vous nous faites de votre présence dans ce jury.

Votre abord facile, votre disponibilité, votre sens du travail bien fait, sont des qualités qui forcent l'admiration.

Recevez cher maître l'expression de notre profonde gratitude et notre grand respect.

A notre maître et Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur **Ousmane Koita**

- Responsable du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée à la Faculté des Sciences et Techniques ;
- Directeur adjoint du programme de recherche NIAD/NIH/FMPOS sur le Sida et la Tuberculose ;
- Chargé de cours de biologie moléculaire à la FAST

Cher maître,

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant la direction de cette thèse. Malgré vos multiples sollicitations, vous avez initié et dirigé cette thèse.

Il me manque des mots pour vous remercier pour les efforts que vous avez consenti pour la concrétisation de ce travail.

Recevez ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre grand respect.

A notre maître et Co-directeur de thèse

Monsieur le Docteur **Soukalo Dao**

- Diplômé de maladies infectieuses et tropicales
- Assistant chef de clinique
- Charge de cours de maladies infectieuses à la FMPOS

Cher maître

C'est un grand honneur et un immense plaisir que vous nous avez fait en acceptant la co-direction de ce travail. Votre rigueur dans la démarche scientifique, votre sens élevé de la perfection, votre expérience professionnelle, votre disponibilité associées à

vos valeurs humaines font de vous un maître exemplaire, un homme fort admirable.
Notre récompense est votre satisfaction pour ce travail.

Veillez accepter cher maître l'expression de notre profonde gratitude et de notre grand respect.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
I-OBJECTIFS.....	4
1. Objectif général	
2. Objectifs spécifiques	
II-GENERALITES.....	5
1. Répartition géographique du paludisme dans le monde.....	6
2. Faciès épidémiologiques du paludisme au Mali.....	6
3. Agent pathogène.....	7
4. Mode de transmission du paludisme.....	8
5. Facteurs favorisant la transmission.....	9
III-PHYSIOPATHOLOGIE.....	14
IV- DIAGNOSTIC	16
1-Forme typique : Accès palustre simple.....	17
2-Formes cliniques.....	17
V-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	26
VI-TRAITEMENT.....	27
VII- METHODOLOGIE.....	45
1- Cadre de l'étude.....	45
2- Raisons du choix du site.....	50
3- Population d'étude.....	51
4- Les critères d'inclusion et de non inclusion.....	51
5- Type et période d'étude.....	51

6- Echantillonnage.....	51
7- Techniques d'étude et variables mesurées	
Suivi clinique, parasitologique et biologique.....	51
8- Organisation du travail.....	59
9- Considérations éthiques.....	60
10- Analyse des données.....	61
VIII- RESULTATS.....	62
IX - DISCUSSION.....	70
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	74
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	75
FICHE SIGNALÉTIQUE.....	83
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	87

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma de l'anophèle.

Figure 2 : Cycle biologique des plasmodies.

Figure 3 : Schéma spatial de la chloroquine.

Figure 4 : Distribution géographique de la résistance du *Plasmodium falciparum* à la chloroquine.

Figure 5 : Carte géographique de la région de Missira.

Figure 6 : Schéma représentant la classification de la splénomégalie.

Figure 7 : Distribution de la population en fonction de la classe d'âge.

Figure 8 : Evolution de la splénomégalie et de la fièvre en fonction des jours du suivi.

Figure 9 : Evolution de la moyenne géométrique au cours du suivi.

LISTE DES ABREVIATIONS

ETP : Echec Thérapeutique Précoce

ETT : Echec Thérapeutique Tardif

FAST : Faculté des Sciences et Techniques

FMPOS : Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie

Hb : Hémoglobine

Kg : Kilogramme

LBMA : Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée

Mg : Milligramme

OMS : Organisation Mondiale de la santé

P. f : *Plasmodium falciparum*

P. m : *Plasmodium malariae*

P : probabilité

TNF : Tumeur Necrosis Factor

PVE : Paludisme Viscéral Evolutif

RCA : Réponse Clinique Adéquate

UV : Ultra Viol

PNLP : Programme National Lutte contre le Paludisme

INTRODUCTION

Introduction

Le paludisme est une érythrocytopathie hémolysante et fébrile due à la présence et au développement dans le sang humain d'un protozoaire du genre *Plasmodium* transmis à l'homme par la piqûre infestante de l'anophèle femelle (1). C'est une maladie qui sévit sur le mode endémo-épidémique et son incidence dépend étroitement de l'écologie du vecteur donc de la climatologie, de la dégradation de l'environnement, des migrations de populations et des capacités à entreprendre des travaux d'assainissement. Le niveau d'endémie est donc étroitement lié au niveau de développement (2).

Le paludisme tue un enfant toutes les 30 secondes en Afrique et entre 1 et 3 millions de personnes par an, selon les estimations de l'OMS en 2005. Deux milliards d'individus, soit 40% de la population mondiale sont exposés et on estime à 500 millions de cas cliniques par an.

Cent dix pays sont concernés par le paludisme, mais 90% des cas intéressent les pays de l'Afrique Sub saharienne (incidence en Afrique : 500 à 900/1000 ; en Asie 5 à 6/1000) (3).

Son coût et son impact socio-économique en Afrique sont lourds : le fardeau du traitement et de la prévention représentent 25% du revenu annuel d'un individu vivant en zone d'endémie et une perte annuelle pour l'Afrique de 12 milliards de dollars (4).

Le Mali est l'un des rares pays à héberger les quatre espèces plasmodiales avec une prédominance de *Plasmodium falciparum* responsable de l'accès pernicieux (5).

Le *Plasmodium falciparum* représente 85- 95% de la formule parasitaire (5). Il est responsable de 15.66% de morbidité et 13% de mortalité dans la population générale (6)

Le paludisme est la première cause de convulsion fébrile (45%) chez les enfants et les nourrissons dans le service de pédiatrie de l'Hôpital Gabriel Touré (7). Il est la deuxième cause de syndrome fébrile 12,8% dans le service de médecine interne à l'Hôpital National du point G (8)

Dans les années 1950 et 1960, l'OMS avait lancé une campagne d'éradication du paludisme, basée sur l'utilisation de moustiquaires, insecticides de contact et de traitements médicamenteux. Cette stratégie avait permis d'éliminer ou de maîtriser la maladie dans les pays tempérés et dans certains pays où la transmission était faible ou modérée (9)

Toutefois, l'émergence des cas de résistance des parasites aux médicaments et des vecteurs aux insecticides, a rendu difficile des efforts d'éradication du paludisme dans les zones à forte transmission.

Quarante ans plus tard, l'objectif prioritaire de l'OMS est de faire reculer le paludisme en mettant l'accent sur la prévention, la recherche, le développement de nouveaux traitements et la mise au point d'un vaccin (3)

La stratégie actuelle de lutte est basée sur la prévention de la morbidité et de mortalité (3). Cette prévention, en plus de l'usage des insecticides et des moustiquaires se faisait également par la chimioprophylaxie des groupes cibles (enfants et les femmes enceinte) et la chimiothérapie systématique des accès palustres simples en administrant la chloroquine qui est une amino 4 quinoléine.

Malgré des efforts entrepris par l'OMS, le paludisme reste de nos jours un problème majeur de santé publique dans les pays en voie de développement.

Au Mali entre 1987 et 2003 le Programme National de Lutte contre le Paludisme recommandait la chloroquine comme médicament de première intention dans la chimioprophylaxie et le traitement des accès palustres simples. Aujourd'hui suite à l'extension croissante de la chloroquino résistance qui varie de 10% à 60% voire 90% selon les localités (4), et pour espérer atteindre les objectifs d'Abuja et de l'Initiative faire Reculer le paludisme, le Mali se propose d'introduire de nouveaux médicaments pour la prise en charge efficace de cas de paludisme. La chloroquine devrait rester cependant le traitement de référence dans les zones où elle garde encore une bonne efficacité clinique et ce, malgré les recommandations actuelles de l'OMS (utilisation de combinaison thérapeutique à base d'artémisine pour le traitement de l'accès palustre simple).

La présente étude a été initiée dans le but d'évaluer le niveau de sensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine dans une

zone de savane nord sahélienne et ce, malgré la tendance à l'abandon de cette molécule.

I-OBJECTIFS

1. Objectif général

Etudier la sensibilité *in vivo* des souches de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine à Missira .

2. Objectifs spécifiques

- Déterminer la prévalence du paludisme chez les enfants âgés d'un (1) à neuf (9) ;
- Evaluer l'évolution clinique du paludisme simple sous traitement à la chloroquine ;
- Evaluer le taux d'échec thérapeutique : échec thérapeutique précoce et échec thérapeutique tardif ainsi que celui de la réponse clinique adéquate.

GENERALITES

III- GENERALITES

1- Répartition géographique du paludisme dans le monde (2)

La transmission du paludisme est élevée dans toute la zone intertropicale :

- ✓ en Afrique intertropicale, dans tous les pays, sauf au Lesotho ;
- ✓ dans l'Océan indien, dans toutes les Iles (Madagascar, Comores, Zanzibar), à l'exception de l'île de la Réunion et les Seychelles ;
- ✓ en Amérique Centrale et Amérique du Sud, en particulier en Amazonie (Brésil, Colombie, Pérou), en dehors du Chili, en Uruguay et au Sud de l'Argentine ;
- ✓ en Asie : dans tous les pays de l'Asie du Sud-est, sauf à Brunei et à Singapour ; dans la plupart des pays d'Asie du Centre et du Sud, en particulier Inde, Sri Lanka, Pakistan , Afghanistan, Bangladesh ;
- ✓ au Proche Orient et au Moyen Orient : dans les pays de la zone, sauf à Bahreïn, à Qatar ;
- ✓ dans les Caraïbes : en Haïti et en République Dominicaine ;

- ✓ en Océanie : aux Iles Salomon, au Vanuatu, en Papouasie, Nouvelle Guinée.

Les Départements et Territoires Français d'Outre Mer sont des pays sans transmission de paludisme (Martinique Guadeloupe, Ile de la Réunion, Nouvelle Calédonie, Polynésie, sauf la Guyane et Mayotte

2- Faciès épidémiologiques du paludisme au Mali (13)

Au Mali le paludisme sévit de façon endémique avec une intense transmission au cours de saison pluvieuse dont la durée est variable en fonction des zones écoclimatologiques (3 à 4 mois en moyenne), ce qui détermine selon *Doumbo et al* en 1989 et 1992 cinq profils épidémiologiques :

- une zone soudano guinéenne à transmission saisonnière longue supérieure ou égale à 6 mois, allant de mai à novembre avec 1250mm d'eau/an. Dans cette zone l'indice plasmodique chez les enfants est $\geq 80\%$. L'état de prémuniton est acquis vers l'âge de 5-6 ans. Le paludisme sévit sur un mode holo endémique.
- une zone sahélienne à transmission saisonnière courte qui varie de 3 à 4 mois. Dans cette zone l'Indice plasmodique se situe entre 50 - 70%. Le paludisme y est hyper endémique en saison de pluies avec 200-800mm d'eau/an. L'état de prémuniton est rarement atteint avant l'âge de 9 -10ans.

- une zone de transmission sporadique voire épidémique correspondant aux régions du nord, certaines localités des régions de Koulikoro et de Kayes (Nara, Nioro, Diéma, Yélimané, Kayes). L'Indice plasmodique est en dessous de 5%. Tous les groupes d'âge sont à risque de paludisme grave. Une précaution particulière doit être prise chaque fois que ces populations migrent vers le sud du pays.
- des zones de transmission bi ou plurimodale comprenant le delta inférieur du fleuve Niger et les zones de barrage et de riziculture : Niono, Sélingué, Manantali et Markala. L'Indice plasmodique se situe entre 40-50%. L'anémie reste un phénotype cliniquement important. Le paludisme est de type mésoendémique.
- des zones peu propices à l'impaludation particulièrement les milieux de Bamako et de Mopti où le paludisme est hypoendémique. L'indice plasmodique $\leq 10\%$ et les adultes peuvent faire des formes graves et compliquées de paludisme.

2 - Agents pathogènes

Le *Plasmodium* est un protozoaire ayant deux types de multiplication.

Une multiplication sexuée (sporogonie) chez le moustique une multiplication asexuée (schizogonie) chez l'homme. Il existe quatre espèces plasmodiales infondées à l'homme. Il s'agit de :

- ❖ *Plasmodium falciparum* qui est la plus redoutable et la plus intensément répandue. Il est présent dans 90% des examens de sang positif en Afrique et dans 50% en Asie et Amérique Latine (14). Elle est responsable de la quasi totalité des décès dus au *plasmodium*. Elle représente 85-90% de la formule parasitaire au Mali ;
- ❖ *Plasmodium malariae* représente 10-14% ;
- ❖ *Plasmodium ovale* représente moins de 1% ;
- ❖ *Plasmodium vivax* : sa présence a été confirmée au nord du Mali dans les populations leucodermes en 1988 sous forme des foyers autochtones (5)

4-Mode de transmission du paludisme (12)

Le paludisme est transmis à l'homme par la piqûre infestante d'un moustique femelle du genre *Anophèle*. Elle-même infectée après avoir piqué un homme impaludé : la femelle, en prenant le repas de sang nécessaire à sa ponte, injecte le parasite à son hôte. Les mâles ne piquent pas.

La transmission de *Plasmodium* d'un homme à un autre se fait non seulement par l'intermédiaire du moustique, par la transfusion du sang contaminé mais aussi lorsqu'une femme enceinte contamine son enfant par voie transplacentaire.

5-Facteurs favorisant la transmission (12)

- Conditions de température ambiante (supérieure à 19° pour *P. falciparum* et supérieur à 16° pour *P. vivax*).
- Conditions d'altitude (inférieure à 1500 mètres en Afrique) et de précipitations d'où la notion de stabilité du paludisme :
 - zones de paludisme stable : deux faciès
 - faciès équatorial : forêts et savanes post-forestières d'Afrique Centrale. La transmission est intense (taux de piqûres infestantes pouvant atteindre mille par habitant et par année) et permanente.
 - faciès tropical: savanes humides d'Afrique de l'Ouest et de l'Est. La transmission moins intense (taux de piqûres infestantes de 100 à 400 par habitant et par année) à recrudescence saisonnière longue (6 à 8 mois).
 - zones de paludisme intermédiaire : savanes sèches sahéliennes. La transmission est faible (taux de piqûres infestantes de 2 à 20 par habitant et par année) à recrudescence saisonnière courte (inférieur à 6 mois)
 - zones de paludisme instable :
 - faciès désertiques : steppes ; faciès austral : plateaux du sud de l'Afrique ;

- faciès montagnard : zones situées au dessus de 1000 mètres d'altitude. La période de transmission est très courte et il peut y avoir des années sans transmission.

Tous ces faciès peuvent se modifier au gré de modifications du biotope : création d'une zone de riziculture, construction d'un barrage, destruction de la forêt « primaire » conduisant progressivement à la savanisation de la zone .

6-Le vecteur

Le vecteur est un moustique culicidé du genre *Anopheles*. Les espèces vectrices sont nombreuses et d'autant plus redoutables qu'elles ont une affinité pour l'homme (anthropophiles). Elles se nourrissent et se reposent dans (endophiles) ou hors (exophiles) des maisons. Seule la femelle hématophage assure la transmission.

Au Mali ce sont les membres du complexe *Anopheles gambiae* et *Anopheles funetus* qui transmettent le paludisme entre 18h et 6h. Leur durée de vie moyenne est d'un mois (15).



Figure 1 : schéma de l'anophèle

Source: www <http://fr.wikipedia.org/wiki/paludisme>

7-Cycle biologique des plasmodies

➤ **7.1- Cycle schizogonique ou asexué chez l'homme**

7.1.1- La schizogonie hépatique ou extra-erythrocytaire

Lors de la piqûre infestante l'anophèle femelle infestée injecte sa salive contenant les sporozoïtes forme infestante dans la circulation sanguine de l'homme. Ces sporozoïtes vont se transformer en trophozoïtes, certains d'entre eux seront immédiatement phagocytés et

d'autres vont migrer jusqu'au parenchyme hépatique où ils vont subir une maturation ou restés quiescents. Cette maturation aboutit en un temps variable et selon les espèces plasmodiales au développement et à la multiplication. Les mérozoïtes ainsi formés repoussent en périphérie le noyau de la cellule et finissent par constituer une masse multinuclée appelée schizonte ou corps bleu.

Le schizonte éclate et libère ainsi de nombreux mérozoïtes. La forme quiescente a été décrite sous le nom d'hypnozoïtes.

Pour *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*. Ces hypnozoïtes sont responsables des rechutes. Ils sont aussi appelés formes dormantes.

7.1.2- La schizogonie intra érythrocytaire

Après une schizogonie intra hépatique qui dure 7-21 jours en fonction de l'espèce plasmodiale, les mérozoïtes libérés gagnent la circulation sanguine. Ils pénètrent par endocytose dans une hématie et deviennent chacun un trophozoïte. Celui-ci se développe, grossit et son noyau se divise par un processus de mitose (schizogonie) en 48-72 heures et un schizonte. Ce dernier se charge progressivement du pigment malarique spécifique d'origine parasitaire encore appelé hémozoïne. La multiplication des noyaux forme dans l'hématie un corps en rosace. Mûri et dilaté, il s'éclate. Cet éclatement est contemporain de l'accès thermique. L'utilisation de l'hémoglobine par le parasite amène la précipitation dans son cytoplasme de granules de pigment.

Le pigment accumulé dans le cytoplasme du schizonte est relargué dans le plasma lors de la libération des mérozoïtes. Il est phagocyté par les macrophages et les histiocytes (leucocytes mélanifères).

Les mérozoïtes libérés vont parasiter une hématie saine et poursuivre le cycle intra-érythrocytaire. Chaque cycle schizogonique dure 48 heures (fièvre tierce) ou 72 heures (fièvre quarte).

Après, plusieurs schizogonies apparaissent dans les hématies les éléments à potentiels sexués, les gamètes qui ne poursuivront leur cycle que s'ils sont absorbés par l'anophèle femelle.

➤ **7.2- Cycle sporogonique sexué chez le moustique**

Lorsqu'un anophèle femelle absorbe le sang d'un sujet infecté à différents stades de développement du parasite, seuls les gamétocytes poursuivent leur développement dans l'estomac du moustique où ils se transforment en gamètes. Le gamète mâle subit un processus d'exflagellation après lequel les zygotes femelles sont fécondés (gamogonie). De cette fécondation résulte un œuf appelé ookinète. Cette forme mobile s'implante sous la paroi de l'œuf, l'estomac du moustique en formant l'ookyste dans lequel, par division les sporozoïtes vont s'individualiser.

Après éclatement de l'oocyste, ils gagnent préférentiellement les glandes salivaires où ils pourront être infectés avec la salive lors d'une piqûre infestante. Chez le moustique l'ensemble du cycle se déroule en 10 à 14 jours selon la température et les espèces en cause (16).

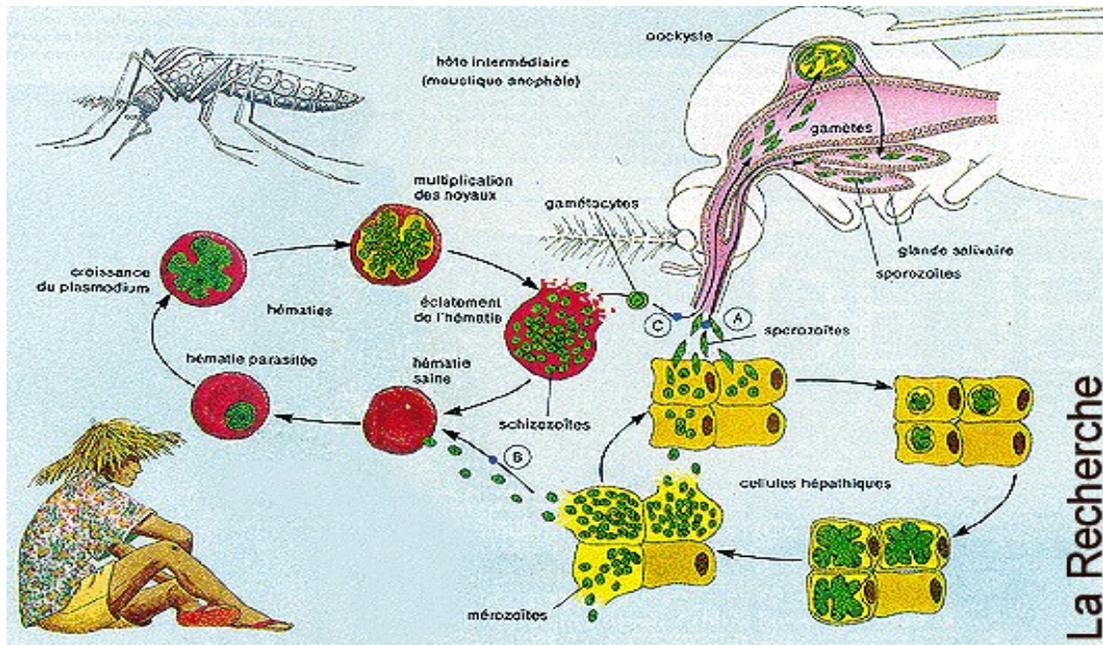


Figure 2 : Cycle biologique des plasmodies

Source : www.ac-orleans-tours.fr/sv/theme

III- Physiopathologie

D'une façon paradoxale la physiopathologie du paludisme est très mal connue.

La symptomatologie dépend de plusieurs facteurs liés au malade (niveau d'immunité acquise en particulier), soit surtout au parasite (espèce plasmodiale, intensité de l'infestation, mode d'inoculation, phase du développement du parasite) ; pour toutes les espèces plasmodiales, le cycle exo-érythrocytaire, hépatique est strictement asymptomatique et les seules manifestations cliniques s'observent au cours de la multiplication endo érythrocytaire.

✓ **la fièvre** : le facteur déclenchant est la libération au moment de l'éclatement des hématies parasitées, du pigment malarique (hémozoïne) qui se comporterait comme une véritable substance pyrogène agissant sur les centres bulbaires de la thermorégulation. Au niveau de chaque hématie parasitée, la quantité d'hémozoïne libérée est évidemment négligeable mais lorsque la parasitémie atteint un nombre d'hématies parasitées qui éclatent en libérant du pigment pyrogène. Ce pigment libéré est suffisant pour entraîner des crises fébriles.

Pendant la phase de début, le cycle endo érythrocytaire de *Plasmodium* est encore mal synchronisé. La fièvre a une allure continue et elle est modérée ou élevée selon la parasitémie. En revanche, lorsque le cycle endo érythrocytaire des *Plasmodiums* présents chez le malade se synchronise progressivement, la libération du pigment malarique est régulièrement répétée, ce qui confère à l'accès palustre simple l'une de ces principales caractéristiques cliniques : périodicité.

✓ **L'anémie** : Elle est due aux facteurs mécaniques d'une part (éclatement des hématies parasitées) et d'autre part aux mécanismes suivants :

- Fixation sur les membranes érythrocytaires d'antigènes plasmodiaux solubles responsables d'immuno-hémolyse sous l'action des anticorps correspondants ou d'autres anticorps.
- Action de facteurs plasmatiques libérés par les *Plasmodiums* et fragilisent les parois des érythrocytes.

- Activité opsonisante d'autres produits du métabolisme parasitaire, favorisant la phagocytose des hématies par des cellules monocytaires.

-**La thrombopénie** est également due à une séquestration des plaquettes : des antigènes plasmodiaux solubles induiraient la fixation d'immunoglobuline G anti plaquettaires.

-**L'hépatomégalie** et surtout la **splénomégalie** sont la conséquence de l'hyper réactivité du système monocyte macrophage chargé de débarrasser la circulation générale aussi bien du pigment malarique que des débris érythrocytaires (18).

IV- DIAGNOSTIC

1- Diagnostic clinique

Le diagnostic du paludisme se fait sur la conjonction d'un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques et biologiques. Parmi eux on retrouve ;

- ✓ La notion de séjour en zone d'endémie
- ✓ Absence ou inadéquation de la chimioprophylaxie
- ✓ Clinique
- ✓ Présence de parasite à l'examen de sang

➤ **Forme typique : Accès palustre simple**

Par définition « l'accès palustre simple » ne comporte pas de signes de malignité. Mais il peut à tout moment évoluer vers l'accès pernicieux.

Sa symptomatologie diffère peu de l'accès palustre à fièvre périodique sauf par le caractère plus intense des manifestations observées.

Globalement ces accès simples à *Plasmodium falciparum* représentent 90% des cas dus à cette espèce.

-L'incubation : 7 jours au minimum ,10 jours en moyenne, moins de deux mois dans 90% des cas.

-Lors de l'invasion la fièvre est toujours élevée, les céphalées frontales ou occipitales, les courbatures et les troubles digestifs sont particulièrement intenses.

Lors des recrudescences ou des invasions la fièvre peut prendre un caractère périodique avec un rythme tierce (18), en fait souvent irrégulier ou plus bref (36h). Les séquences de frissons chaleur fièvre ne sont jamais nettement réalisées.

L'évolution spontanée est parfois favorable après une quinzaine de jour de fièvre et une anémie plus marquée que dans les autres espèces, mais à tout moment plane le risque d'évolution maligne vers l'accès pernicieux, surtout lorsque l'invasion a révélé la forme clinique d'une fièvre rémittente (17).

Formes cliniques

➤ Paludisme de l'enfant

Le paludisme est l'une des causes de mortalité à cet âge. A la naissance, bien que le parasite soit décelé dans 20-30% du sang du cordon ombilical d'enfants nés de mères infectées, le paludisme congénital « maladie » est exceptionnel (moins de 3 pour 1000 en zone d'hyperendémie)

En zone d'endémie, les accès sont rares chez l'enfant de moins de trois mois, protégé par les anti corps maternels, mais ensuite, ils sont fréquents jusqu'à l'adolescence où les survivants sont prémunis.

Les signes de début sont trompeurs et l'évolution vers la perniciosité, toujours à craindre. Le diagnostic et le traitement sont des urgences.

Le diagnostic du paludisme est souvent difficile chez l'enfant ; c'est pourquoi il faut se méfier devant tout syndrome fébrile et savoir que c'est une cause importante de « gastro entérites infantiles » et l'étiologie principale des convulsions fébriles en Afrique Noire (19).

Le traitement curatif peut être assuré par la quinine toujours active, et l'apport récent de nouvelles molécules. Par contre, l'émergence des souches résistantes à la chloroquine complique les schémas à visée prophylactique. Le traitement présomptif rapide des accès en zone d'endémie est une méthode actuellement prônée en attendant la mise en place d'un vaccin (19).

➤ **Paludisme de la femme enceinte**

La prophylaxie pendant la grossesse dans les zones d'endémie est systématique.

Des complications aiguës et graves sont notées : mortalité foeto-maternelle, accès pernicieux dans les zones d'endémie instable où les cas sont peu fréquents en dehors des épisodes épidémiques. En zone de paludisme stable, problème d'anémie chez la mère et retard de croissance fœtale responsable d'un déficit pondéral à la naissance, principalement marquée chez les primigestes.

➤ **Paludisme et anémie**

Il est maintenant largement admis de nos jours que l'infection persistante à *Plasmodium falciparum* peut être une cause d'anémie sans qu'il y ait de manifestation fébrile (20). L'anémie se développe rapidement dans les cas de paludisme grave et d'une manière générale, plus l'infection est sévère, plus on note une baisse rapide du taux d'hématocrite.

Chez l'enfant et occasionnellement chez la femme enceinte, le paludisme grave peut se présenter avec une anémie sévère associée à une parasitémie élevée (>100 000GRP/mm³).

Dans les régions endémiques la présence de l'anémie sévère est le signe le plus important du paludisme grave, et se rencontre surtout chez les enfants de moins de trois ans.

Dans la mortalité infantile due au paludisme, on retrouve très souvent un taux d'hématocrite inférieur à 13%(4g/dl d'hémoglobine).

Les mécanismes de l'anémie sont multifocaux et complexes, associant l'hémolyse et les réponses inappropriées de l'hématopoïèse (21).

Plusieurs auteurs ont décrit des anomalies de l'érythropoïèse dans la moelle osseuse (22).

Les cytokines particulièrement les TNF, sont connues pour réduire l'érythropoïèse (23) et favoriser la phagocytose des hématies dans le paludisme (24)

Considérée initialement comme la conséquence de la lyse des globules rouges parasités, les résultats de l'enquête sur le terrain des travaux fondamentaux récents suggèrent que la pathogénie et la physiopathologie de l'anémie palustre sont encore mal comprises. (25)

En zone sub-saharienne et au Mali, l'anémie atteint avec prédilection des nourrissons, les enfants et les femmes enceintes notamment les primigestes (26, 27).

Selon une étude effectuée par Niangaly en zone péri- urbaine de Bamako en 2001, le taux de prévalence de l'anémie de la femme enceinte est estimé à 23,45% à l'inclusion (28).

Dembélé trouve un taux de 41,2% observé en saison de pluies en milieu périurbain de Sikasso au Mali, mais ce taux est supérieur à celui des femmes enceintes 15,4% (29).

Selon une autre étude conduite en zone rurale Sikassoise en 1992, la part de l'anémie attribuable au paludisme chez la femme enceinte varierait entre 8,7% et 41,2% selon que l'on soit en saison sèche ou en saison pluvieuse (30).

Il est primordial de savoir que le plus souvent, l'anémie survient en zone sub saharienne sur des terrains déficitaires nécessaires à l'érythropoïèse

notamment le fer. Elle peut être associée à d'autres affections virales et bactériennes responsables d'un état inflammatoire pouvant entraîner un déficit de production érythrocytaire par trouble de l'utilisation du fer par des érythroblastes (31, 32).

➤ **Paludisme viscéral évolutif (PVE)**

Il survient en zone d'endémie chez les sujets soumis à des infestations palustres massives, répétées, ne se soumettant pas à une prophylaxie ou à un traitement efficace et qui se situe au début de la période d'acquisition de l'immunité.

Ce sont donc les enfants des régions rurales d'endémie, entre 2 et 5 ans parfois plus âgés dans les zones de savane à transmission saisonnière.

Depuis 1985-1986 en Afrique Sub-saharienne, on observe également des équivalents du PVE chez les adultes originaires des pays du nord, expatriés depuis des années et se soumettant à une prophylaxie ou à un traitement alors qu'ils étaient auparavant indemnes.

La symptomatologie est sub aigue ou chronique. Elle associe une anémie avec pâleur, asthénie, parfois dyspnée, œdèmes des membres. La splénomégalie constante chez l'enfant est volumineuse et sensible. Ce tableau d'évolution prolongée entraîne un retard staturo pondéral chez l'enfant. Chez l'adulte l'anorexie est très marquée avec nausée, vomissements, diarrhées et détermine un amaigrissement rapide. La splénomégalie est souvent moins importante que chez l'enfant ou peu marquée.

Le diagnostic, hors du contexte de l'enfant en zone tropical, peut être difficile et s'égarer vers une maladie hématologique. L'hémogramme confirme l'importance de l'anémie et révèle une leucopénie, une thrombopénie et une vitesse de sédimentation augmentée. Il existe une hypergammaglobulinémie avec élévation des IgM et surtout des IgG.

L'évolution non traitée est variable selon l'espèce plasmodiale. On note la survenue des complications, poussées aiguës ou lentes. Mais tous ces troubles disparaissent lorsque l'immunité devient efficace, laissant persister chez certains sujets une splénomégalie modérée séquellaire.

Sur traitement antipaludique la guérison est lente mais spectaculaire (33).

➤ **SPLENOMEGALIE ET PALUDISME**

La rate un organe mou, rouge bleuté, situé entre la 9^e et la 11^e côte en dessous du diaphragme. Elle pèse entre 150 et 200g, est richement vascularisée. De la taille d'un poing, c'est le plus gros des organes lymphatiques. Elle est un site de prolifération des lymphocytes et un site d'élaboration de la réaction immunitaire. De plus, elle a pour fonction de purifier le sang (34).

SPLENOMEGALIE PALUSTRE

La rate, organe essentiel, agit comme moyen de défense par la séquestration d'hématies parasitées et sans doute d'hématies saines sensibilisées par des antigènes plasmodiaux. Elle participe également au déclenchement des mécanismes cellulaires humoraux.

Chez l'enfant entre 4 mois et 10 ans, la fréquence des splénomégalies est considérée comme un bon indice de morbidité palustre. Dans les zones

d'endémie palustre stable, elle disparaît progressivement entre 10 et 15 ans, témoignant de l'acquisition de l'immunité.

Quelques adolescents gardent cependant une splénomégalie modérée, dure, sans retentissement qui persistera indéfiniment (35).

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

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

➤ **Accès pernicieux palustre ou neuropaludisme ou paludisme cérébral**

-Température de 39° jusqu'à 42°C

-Coma calme avec hypotonie et aréflexie (chez l'adulte :coma hypotonique sans convulsion ni signe focal ; chez l'enfant, convulsion)

-score de Glasgow inférieur à 9

-Pas de signes méningés, mais ponction lombaire obligatoire

-Convulsion, supérieur à 2/24 heures.

- Parfois manifestations psychiatriques au début
- Anémie
- Plus autres signes de gravité

Critères de gravité du paludisme selon l’OMS

- Neuropaludisme (score de Glasgow inférieur à 9)
- Troubles de la conscience (score de Glasgow inférieur à 15 et supérieur à 9)
- Convulsions répétées (supérieur à 1 :24 heures)
- Prostration
- Syndrome de détresse respiratoire
- Ictère (clinique)
- Acidose métabolique (bicarbonates plasmatiques inférieurs à (15mmol/l)
- Anémie grave (Hb inférieur à 5g/dl)
- Hypoglycémie (inférieur à 2 mmol /l)
- Hémoglobunurie macroscopique
- Insuffisance rénale
- Collapsus circulatoire
- Œdème pulmonaire (radiologique)

2-Diagnostic biologique

-Diagnostic présomptif : l’hémogramme

2-1 **Non spécifique** : la numération formule sanguine montre une cytopénie (anémie, leucopénie, thrombopénie).

2-2 **Spécifique** : **La parasitologie**

Les techniques de diagnostic actuel en usage comprennent la mise en évidence de parasite ou de matériel parasitaire dans les prélèvements et les titrations des anti corps-antiplasmodiums dans le sérum.

L'examen microscopique du frottis sanguin ou de la goutte épaisse et la titration des anticorps sont classiques.

1-2-1 La microscopie

La mise en évidence du parasite se fait habituellement par l'examen au microscope d'un frottis mince de sang ou d'une goutte épaisse au Giemsa ou au Field. Dans cette dernière, les éléments du sang sont concentrés sur une face beaucoup plus petite que dans le frottis, ce qui accélère la recherche. On peut estimer que l'examen de 100 champs microscopiques correspond à un volume de 0,25 μ l.

1-2-2 La goutte épaisse

L'examen de la goutte épaisse peut déterminer les parasitémies de 10-20 parasites par μ l. Dans la goutte épaisse la numérotation peut se faire en comptant le nombre de parasite par 200 leucocytes.

En admettant que la leucocytémie moyenne est de 6000 / μ l. En multipliant le nombre de parasites comptés par 300, on obtient une approximation du nombre de parasite par μ l.

1-2-3 Le frottis

L'examen des frottis permet de déterminer des parasitémies de l'ordre de 100-300 parasites par μl . Dans le frottis l'utilisation d'un oculaire quadrillé permettra la numération des globules rouges parasités par champ.

Le rapport de ce nombre sur le nombre total d'hématies parasitées est donc le nombre de parasites par μl , en admettant que le nombre total de globules rouges est de 4 à 5 millions. Si le sujet est très anémie il faudra ajuster les valeurs ; mais l'approximation reste acceptable entre 3 et 5 millions de globules rouges par μl .

1-2-3 LE QBC (« Quantitative Buffy Coat ») (69)

C'est une technique basée sur le fait que l'acridine orange colore toute cellule contenant de l'acide nucléique, y compris les plasmodiums. Elle a été commercialisée sous la forme de tube capillaire contenant de l'acridine orange et un anticoagulant ainsi qu'un flotteur (le tube « QBC ») possédant une densité intermédiaire entre le plasma et les érythrocytes.

C'est une technique relativement simple, mais elle requiert une micro centrifugeuse et un microscope équipé d'un éclairage UV. Elle permet de déterminer des parasitémies très basses jusqu'à 1 à 2 parasites par μl de sang.

1-2-4 Diagnostic immunologique (69)

Il est surtout utilisé pour des études épidémiologiques en zone d'endémie :

-détection d'anticorps anti plasmodiaux par immunofluorescence indirecte ou ELISA.

-Le parasight-F® : technique de détection d'antigènes plasmodiaux par utilisation de bandelettes réactives.

1-2-5 Diagnostic moléculaire (PCR) (69)

La réaction en chaîne par polymérase (polymérase Chain reaction), est une des nouvelles technologies dérivées de la biologie moléculaire. Elle consiste à isoler l'ADN du plasmodium et à l'amplifier selon un protocole précis afin de l'analyser.

La PCR est utilisée pour le diagnostic du paludisme ou en enquête de masse. Cependant, si son utilisation ne nécessite pas une ponction veineuse, elle n'est réalisable que dans les laboratoires spécialisés et son coût est très élevé.

V-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il ne faut pas confondre le paludisme avec d'autres infections qui peuvent le simuler ou y être associées :

-La fièvre typhoïde ou toutes autres septicémies notamment à bacille à Gram négatif

-Leptospirose ictero hémorragique ; borreliose

-Méningite

Tableau I : Diagnostic différentiel du paludisme

Infections	Fièvre typhoïde	Méningite
Signes cliniques communs	Fièvre, céphalées, tumphos.	Fièvre, céphalées, vomissements, convulsions, tumphos
Signes cliniques différentiels	Insomnie, épistaxis, Gastro-entérite : douleur abdominale, vomissements, diarrhée ocre, fétide «jus de melon »	Raideur de la nuque Trouble de la conscience Agitation Tableau psychiatrique Chez l'enfant : - bombement de la fontanelle, hypotonie.
Complications	Digestives : hémorragie, perforation, péritonite. Cardiaque : myocardite Encéphalite, phlébite, ostéomyélite chronique, cholécystite, angiocholite.	Surdité uni ou bilatérale, épilepsie, retard mentale, hydrocéphalie, pneumonie, endocardite, septicémie (pneumocoque).
Examens paracliniques	Hémoculture, coproculture, Sérodiagnostic widal-félix.	Ponction lombaire - cytologie - biochimie - microbiologie - examen direct après coloration de Gram - recherche d'antigènes solubles

VI- TRAITEMENT

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

✓ **MOYENS** : Médicaments antipaludiques

1-Classification des antipaludiques

Depuis la découverte de l'activité de l'écorce de quinquina sur les « fièvres de marais » en Amérique du Sud, plusieurs médicaments ont été étudiés et certains d'entre eux utilisés.

Actuellement le génie évolutif des plasmodies résiste de plus en plus aux anti paludiques, surtout les plus disponibles et les moins coûteux.

Plusieurs critères sont utilisés pour classer les antipaludiques :

1-1 Selon l'origine naturelle ou de synthèse du produit seule la quinine et les dérivés du quinghaosu sont extraits de plantes, tous les autres en premier lieu les amino-4-quinoleines sont des produits de synthèse.

1-2 Selon le point d'impact du médicament sur l'un des stades du parasite on distingue les schizonticides actifs sur les formes asexuées intra-erythrocytaires, les plus nombreux, et les gamétocytocides actifs sur les gamétocytes sanguins, mais aussi les formes intra hépatiques dont il n'existe en pratique qu'un seul représentant : la primaquine.

Les schizonticides sanguins majeurs peuvent être classés en deux groupes :

-Les lysosomotropes agissant sur le processus ou produit de digestion de l'hémoglobine par le parasite.

-Les antimétabolites inhibant la synthèse des folates par les différents stades du parasite.

Tableau II : Classification des antipaludiques

SCHIZONTICIDES	ANTIPALUDIQUES NATURELLES -Alcaloïdes du quinquina Quinine, Quinidine, Cinchonine, Cinchonidine -Dérivés du quinghaosu (Armoise) Artémisinine et ses dérivés, (Artémether, Artéether, Artésunate)
	ANTIPALUDIQUES DE SYNTHESE -Amino-4-quinoléïnes Chloroquine, Amodiaquine, Amopyroquine -Aryl-Amino-Alcools Méfloquine, Halofantrine -Antifoliques, antifoliniques Sulfamides, Sulfones, Pyriméthamine, Proguanil -Antibiotiques et divers Cyclines, Macrolides, Fluoroquinolones Hydroxynaphtoquinones
GAMETO-CYTOCIDES	ANTIPALUDIQUES DE SYNTHESE -Amino-8-quinoléïnes Primaquine

Tableau III :Schéma Thérapeutique

Produit	Présentation	Posologie	Notes
Quinine Lafran® (Quinine)	Comprimés à 250 et 500 mg	24 mg/kg/jour en 3 prises pendant 5 à 7 jours	Contre-indiqué en cas de trouble de la conduction intra-ventriculaire
Quinimax® (Quinine)	Comprimés à 125 et 500 mg	3 prises espacées de 8 heures, 8 mg/kg pendant 5 à 7 jours	Contre-indiqué en cas de trouble de la conduction intra-ventriculaire
	Solution injectable à 125 mg/ml	3 injections de 8 mg/kg en perfusion lente de 4 heures chacune dans glucosé à 5%	
Nivaquine® (Chloroquine)	Comprimés à 100 et 300 mg Sirop à 25 mg par cuillère-mesure	Adulte et enfant de 10 à 60 kg 1° jour: 10 mg/kg en 1 prise puis 5 mg/kg 6 heures plus tard 2° et 3° jours: 5 mg/kg en 1 prise/j	
	Amp à 50 mg/ml (2ml), voie IV	Dose d'attaque: 10 mg/kg sur 10 heures Puis 5 mg/kg toutes les 8 heures jusqu'à une dose totale de 25 mg/kg sur 60 heures	
Lariam® (Méfloquine)	Comprimés à 50 et 250 mg	25 mg/kg en 2 ou 3 prises espacées de 8 heures	A éviter chez l'enfant de moins de 3 mois ou moins de 5 kg
Halfan® (Halofantrine)	Comprimés à 250 mg Sirop à 100 mg par cuillère-mesure	24 mg/kg en 3 prises espacées de 6 heures	2° cure une semaine après le traitement initial. Faire ECG (risque allongement QT)
Paluther® (Arthéméter)	Ampoule de 80 mg Voie intra-musculaire	Adulte: 160 mg le premier jour, puis 80 mg par jour pendant 4 jours. Enfant: 3.2 mg/kg le premier jour, puis 1.6 mg/kg les 4 jours suivants	
Quiniforme® (formiate de quinine)	Ampoule de 500 mg	Dose charge : 20 mg/kg en 4 heures, perfusion Entretien: 10 mg/kg/8 heures pdt 1 semaine	Associer Vibramycine si falciparum hautement résistant
Vibramycine® (Doxycycline)	Comprimés à 100 mg En IV	3 mg/kg/j	Concerne les sujets polyinfectés ou falciparum résitant

	Vibraveineuse® (100 mg/amp de 5 ml)		
Primaquine®		0,25 mg/kg pdt 14 jours	

3-Chloroquinothérapie

La chloroquine est l'antipaludique le moins onéreux et le plus disponible actuellement utilisé dans la prévention et le traitement du paludisme non compliqué.

Nous étudierons le mode d'action, la chimiorésistance ainsi que les conditions d'apparition et de propagation de cette résistance de plasmodium falciparum à la chloroquine.

La chloroquine

Chloro-7(DIethylamino-4 Methyl-1Buthyl) Amino4

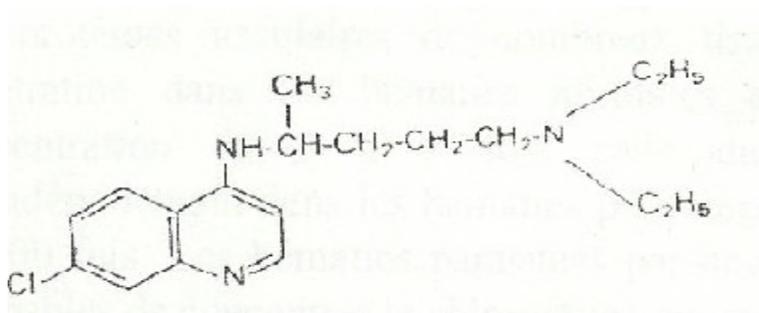


Figure 3 : Schéma spatial de la Chloroquine (11,12)

3-1-Forme galénique

- Comprimé doses à 100 ou 150mg de chloroquine sous forme de phosphate ou de sulfate.

- Sirop à 50mg de chloroquine base sous forme de phosphate ou de sulfate dans 5ml.

Traitement recommandé

Le traitement consiste à une administration du médicament en trois jours selon la dose suivante :

- jour 0 10mg/kg poids corporel
- jour 1 10mg/kg poids corporel
- jour 2 5mg/kg poids corporel

3-2 Efficacité

La chloroquine est une amino-4-quinoléine qui présente une activité schizonticide marquée et rapide contre toute les infections à *P .malariae* et *P .ovale* ainsi que contre les infections causées par des souches chloroquino sensibles de *P falciparum* et *P .vivax*. Elle a en outre un pouvoir gamétocytocide contre les stades 1 à 3 de *P .falciparum*. Elle n'agit pas contre les formes intra hépatiques.

3-3 Pharmacocinétique

Administrée par voie orale, la chloroquine est bien absorbée, le pic de concentration plasmatique étant atteint en trois heures (valeurs extrêmes 2 à 12heurs).

La concentration plasmatique obtenue dans les 30 minutes suivant l'administration d'une dose de 10mg/kg est en général sensiblement plus élevée que la concentration thérapeutique pour *P falciparum* chloroquino sensible. Cette molécule a une forte capacité de fixation aux tissus, notamment aux tissus de la peau et de l'œil qui contiennent de la mélanine. Sa fixation aux protéines plasmatiques dans la proportion d'environ 50%, est bien moindre que ne laisserait supposer sa forte affinité tissulaire.

Elle se concentre préférentiellement dans les érythrocytes notamment lorsque ceux-ci sont parasités.

La métabolisation de la chloroquine s'effectue par une déséthylation de la chaîne latérale qui conduit accessoirement à la monodesethyl et à la bisdesethyl chloroquine, après intervient une desalkylation. La desethylchloroquine et le composé initial ont une activité antipaludique et un profil pharmacocinétique analogue. La chloroquine s'élimine lentement et l'on peut mettre en évidence le composé initial et ses métabolites pendant une durée pouvant atteindre 56 jours, la demi vie d'élimination se situant aux alentours de 10 jours en fonction de la sensibilité de la méthode de dosage utilisée.

La chloroquine est principalement excrétée sous forme inchangée, la desethylchloroquine ne représentant qu'environ 25% de l'excrétion totale (36,37)

3-4 Activité

La chloroquine est une base faible lysosomotrope, elle est capable de traverser la membrane de l'érythrocyte parasité et s'accumuler dans la vacuole digestive du parasite en suivant le gradient de pH (36).

A l'intérieur de cette vacuole, l'hémoglobine est dégradée par les protéases et fournit une alimentation en acide aminé au parasite, mais aussi produit des groupements d'hème toxique comme dérivé (hématine). Le parasite notamment détoxifie l'hématine en polymérisant le dérivé en hémazoïne. La chloroquine exerce son activité anti malarique en formant un complexe avec l'hématine toxique pour le parasite, le quel inhibe sa séquestration en hémazoïne (38).

L'hème libre est lytique pour la cellule.

La chloroquine empêcherait l'utilisation des acides aminés indispensables aux parasites provoquant donc sa lyse.

En tant que base faible, elle agirait en bloquant l'activité des lysosomes.

La chloroquine inhibe également la DNA-polymerase des hématozoaires, et les protéases acides parasitaires.

3-5 Effets indésirables

Les réactions indésirables graves à la chloroquine sont rares aux doses généralement utilisées pour combattre le paludisme.

On peut observer souvent :

- prurit, psoriasis aigu chez les sujets sensibles
- symptômes passagers tels que les céphalées, nausées, vomissements, troubles gastro intestinaux et troubles visuels.

On peut les éviter en prenant les médicaments au cours des repas.

-Baisse de l'acuité visuelle consécutive à l'accumulation de la chloroquine dans la rétine est rarement observée mais c'est une complication reconnue d'un traitement au long cours par de fortes doses. Les doses recommandées pour la chimio prophylaxie du paludisme n'ont que très rarement voire jamais entraîné de rétinopathies. (37,39)

3-6 Indications

Elle est utilisée dans la prévention et le traitement du paludisme simple.

Contre indications

Son administration est contre indiquée chez les sujets :

- présentant une hypersensibilité reconnue
- ayant des antécédents d'épilepsie
- qui souffrent de psoriasis

3-7 Avantages

C'est l'antipaludique le moins cher, le plus accessible aux populations les plus vulnérables et très efficace sur les souches chloroquinosensibles, à action rapide et facilement manipulable.

4-Orientations nationales pour le traitement du paludisme en 2005(4)

Sur la base des informations fournies sur le niveau de résistance aux monothérapies et les combinaisons thérapeutiques :

-Deux combinaisons à base d'artémisine ont été retenues, critères d'efficacité thérapeutique, innocuité clinique, influence sur l'acceptabilité et l'observance du traitement, rapport coût/efficacité,

aptitude à retarder la pharmacologie résistance, disponibilité et possibilité d'une utilisation géographique large.

-Pour la prévention du paludisme chez la femme enceinte et le traitement des cas graves et compliqués la Sulfadoxine Pyriméthamine et la quinine injectable sont retenues respectivement.

-Choix des médicaments

.Artesunate+Amodiaquine

.Artemether+Lumefantrine

.Sulfadoxine+pyriméthamine

Pour le traitement des accès simples, les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisine

.Artesunate+Amodiaquine

.Artemether+lumefantrine

Pour le traitement des cas graves et compliqués : quinine injectable

Ces orientations nationales pour le traitement du paludisme comprennent les objectifs suivants :

-Objectif général

Améliorer les cas de paludisme et en particulier les cas de paludisme simple à tous les niveaux selon le nouveau schéma thérapeutique à base d'artémisine.

-Objectifs spécifiques

.Assurer l'introduction des combinaisons thérapeutiques et des tests de diagnostic rapide dans le système de santé du Mali.

- .Amener les prestataires et les populations à une utilisation correcte des combinaisons thérapeutiques et test de diagnostic rapide.
- .Assurer le suivi et l'évaluation de la mise en œuvre de la nouvelle politique
- .Développer les sujets de recherche opérationnelle

5-RESISTANCE AUX ANTIPALUDIQUES

On entend par résistance aux anti paludiques l'aptitude d'une souche parasitaire à survivre ou à se multiplier malgré l'administration ou l'absorption d'un médicament donné à des doses égales ou supérieures à celles qui sont habituellement recommandées mais restent dans les limites de tolérance du sujet (40)

Facteurs intervenant dans l'apparition et la propagation de la pharmaco résistance

On connaît encore mal l'évolution de la pharmaco résistance chez les plasmodies, bien que l'on commence à en élucider des bases moléculaires.

-La résistance aux antipaludiques résulte de mutations spontanées qui ont pour effet de modifier la structure et l'activité au niveau moléculaire, de la cible de médicament à l'intérieur de la plasmodie ou d'empêcher le médicament de parvenir à cette cible(41). Il y'a sélection des plasmodies mutantes lorsque la concentration de l'antipaludique est suffisante pour inhiber la multiplication des plasmodies sensibles mais insuffisantes pour bloquer celles des mutants, phénomène désigné sous le nom de « sélection médicamenteuse »(36,41)

-Le mode d'action du médicament au niveau moléculaire conditionne de manière déterminante la vitesse à laquelle se développe la résistance.

En outre, les composés dont la demi-vie d'élimination terminale est longue stimulent l'apparition de résistance, notamment dans les zones de forte transmission.

De même, une pression médicamenteuse accrue contribue sensiblement à la pharmacorésistance. Plus la quantité de médicaments à utiliser est élevée, plus la probabilité d'exposition des plasmodies à des concentrations de médicaments insuffisantes augmente, rendant plus facile la sélection de mutants résistants (42).

-Les facteurs de résistance plasmodiale tiennent notamment à l'espèce en cause et à l'intensité de la transmission.

Parmi les facteurs liés à l'hôte humain figurent notamment la généralisation et l'utilisation irrationnelle d'antipaludique et peut être aussi le degré d'immunité de l'hôte.

Le rôle de l'immunité de l'hôte dans la propagation de la résistance reste obscur.

-Il y'a aussi les mouvements des populations : Il est probable que des migrations de personnes porteuses de gamétocytes résistants ont été d'une importance capitale pour la propagation de la chloroquinorésistance entre les différentes zones d'endémies de l'Asie et de l'Océanie et l'introduction de cette résistance en Afrique Orientale (11).

6-Les polychimio résistances

On distingue les résistances croisées et les résistances associées

6-1-Les résistances croisées

Elles s'observent seulement entre les molécules ayant un mécanisme et un mode d'action identique (43).

C'est ainsi qu'on a pu décrire une résistance croisée entre la chloroquine et l'amodiaquine d'une part, et entre la méfloquine et l'halofantrine d'autre part (44).

Cette résistance est dite croise partielle car la résistance à l'amodiaquine suit la chloroquinorésistance en restant à une prévalence et un niveau inférieurs

Une résistance croisée partielle est également observée entre d'une part la chloroquine, la quinine et la méfloquine ; et d'autre part les anti métabolites (due à leur site d'action commun).

Par contre, entre schizonticides sélectifs et antimétabolites, il n'y a pas de résistance croisée (45).

6-2-Les résistances associées

C'est la résistance simultanée à deux molécules par des mécanismes indépendants.

L'existence de souches multirésistantes à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine a été signalée par CHAMOT et JL (32)

7-Répartition géographique de la résistance du plasmodium falciparum à la chloroquine

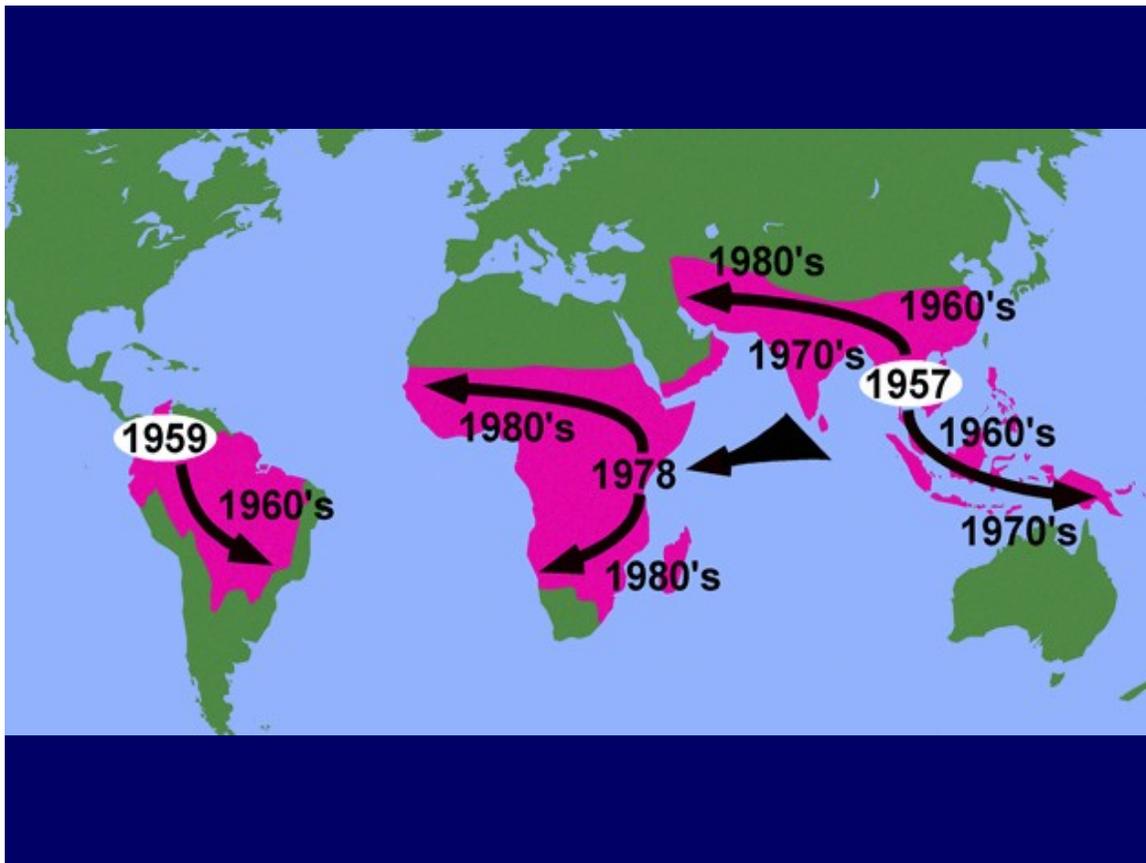


Figure 1: Propagation de la chloroquino résistance

Source : Tom E. WELLEMS, NIH

Légende : Zone de chloroquino résistance

-En Asie

C'est en Thaïlande que l'on a soupçonné pour la première fois certaines souches de *Plasmodium falciparum* d'être résistantes à la chloroquine, souches que l'on a effectivement mises en évidence chez les malades originaires de ce pays et de Colombie en 1960 (4).

Depuis il existe désormais une forte résistance à la chloroquine en Asie méridionale et Asie du Sud-est, en Océanie, dans le bassin de l'Amazonie et dans certaines régions côtières de l'Amérique du Sud (47)

En Afrique, la résistance à la chloroquine a été observée pour la première fois en 1979 en République-Unie de Tanzanie (48) et elle s'est répandue et intensifiée au cours des 20 dernières années.

Dans la plupart des pays d'Afrique de l'Est ainsi qu'en Ethiopie on constate une résurgence de la parasitémie.

En Afrique centrale et en Afrique australe, la résistance reste de niveau modéré.

En Afrique de l'Ouest, on fait état de taux de résistance largement variables mais tendent à être plus faibles qu'en Afrique centrale et Afrique australe.

8-Mécanisme de résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine.

Pour comprendre ce phénomène de résistance, deux points importants méritent d'être rappelés :

Tout d'abord, les sporozoïtes sont haploïdes, si bien que tous les stades parasitaires évoluant chez l'homme le seront aussi. Un caractère parental s'exprimera dans la progénie.

Ensuite, les plasmodies n'hébergent pas de plasmides à la différence des bactéries. Un caractère résistant sera donc soit hérité d'un des deux gamètes parentaux, soit par mutation des gènes.

Selon l'hypothèse de l'efflux de la chloroquine par KROGSTAD

Cette hypothèse est basée sur la cinétique du passage de la chloroquine radiomarquée dans les deux directions, influx et efflux chez *P. falciparum* sensible et résistant (49). La vitesse initiale de l'accumulation (4 premières minutes) est presque identique chez les deux souches, à l'état d'équilibre (10 minutes) la chloroquine s'accumule significativement plus chez *P. falciparum* sensible que chez le *P. falciparum* résistant. La cinétique de l'efflux met en évidence la sortie rapide de la chloroquine radiomarquée chez *P. falciparum* résistant ($t_{1/2}=2,2$ minutes) et lente chez *P. falciparum* sensible ($t_{1/2}=85$ minutes). Ceci explique la différence du taux de chloroquine à l'état d'équilibre chez les deux souches

Selon la mutation des gènes

Actuellement c'est à partir de trois gènes qu'on tente d'expliquer la chloroquinorésistance.

Le Pfmdr (*Plasmodium falciparum* multidrug resistant)

Des homologues du gène mdr, responsable de la multi résistance des cellules cancéreuses aux médicaments anti cancéreux ont été découverts chez *P. falciparum* et nommés Pfmdr1 et Pfmdr2.

Le Pfmdr2 est un gène localisé sur le chromosome 14. Les études ont montre qu'il n'était pas impliqué dans la résistance à la chloroquine. Ce

gène ne présente pratiquement aucune variation entre les parasites sensibles et ceux résistants (50).

Par contre les variations dans le nombre de copie du gène *Pfmdr1*, le gène correspondant situé sur le chromosome 5, associées ou non avec des mutations ponctuelles ont été initialement considérées dans la chloroquinorésistance.

Des mutations ponctuelles de *Pfmdr1* sont liées à la chloroquinorésistance dans certaines études sur terrain mais non dans d'autres (50,51)

Le gène du *Pfmdr1* code pour une glucoprotéine de perméabilité d'un poids moléculaire de 170kd .Comme ses homologues des cellules cancéreuses, cette protéine serait impliquée dans le transport membranaire de la chloroquine et d'autre molécules médicamenteuses (51).Une mutation ponctuelle au niveau du *pfmdr1* Asn-Tyr en position 86 pourrait contribuer à la chloroquinorésistance (52)

Cg2 (candidate gène)

Ce gène, identifié par Wellems et *al* est situé sur le chromosome 7, et code pour une protéine transmembranaire localisée dans la vacuole parasitophore et dans la membrane digestive (53). Un polymorphisme de ce gène est associé à la chloroquinorésistance dans certains clones africains et asiatiques de *Plasmodium falciparum*. Malgré une forte association statistique qui expliquerait par proximité physique avec *pfcr1*, *cg2* n'aurait pas un rôle important dans la chloroquinorésistance (54).

Pfprt (plasmodium falciparum chloroquine resistance transporter)

C'est le gène le plus récemment identifié par Wellems et *al.*

L'équipe de Wellems vient de montrer qu'une mutation de ce gène codant pour une protéine transmembranaire (Pfprt) de la vacuole digestive de *Plasmodium falciparum* est responsable de la résistance à la chloroquine (55).

Cette étude a montré que les souches résistantes d'Asie et d'Afrique ont un des deux variantes « Pfprt » qui diffère du gène sensible à la chloroquine par 7 ou 8 mutations ponctuelles. En Amérique du sud cette résistance est associée à d'autres variantes « Pfprt » porteurs de plusieurs mutations. Toutefois les variants « Pfprt » de ces trois régions ont en commun deux mutations spécifiques (K76T et A220S).

Les auteurs ont donc trouvé que la mutation d'un unique gène présent sur le chromosome 7 de *Plasmodium falciparum* conférait la résistance à la chloroquine.

Ils ont également pu convertir une souche sensible à la chloroquine en une souche résistante en lui introduisant le gène mutant « Pfprt ». Une autre étude réalisée sur terrain et adoptant le protocole OMS 1996 a montré que tous les patients présentant une infection palustre après traitement à la chloroquine présentaient ce gène (56) . Toutefois on ne connaît pas encore le rôle précis et la fonction jouée par la protéine codée par ce gène. En particulier le mécanisme par lequel cette protéine confère la résistance à la chloroquine.

9-Méthode d'évaluation de la sensibilité aux antipaludiques

On peut évaluer la sensibilité des parasites aux antipaludiques par des tests *in vitro*, ou *in vivo*. (57)

Dans le cas de tests *in vitro*, on prélève du sang parasité sur des malades et l'on détermine la sensibilité du parasite en culture ou en ayant recours à des techniques moléculaires telle que la PCR.

Dans le cas de test *in vivo*, cette détermination repose sur la surveillance des symptômes du paludisme comme la fièvre et la parasitémie.

METHODOLOGIE

VII- METHODOLOGIE

1-Cadre de l'étude

Présentation de la zone d'étude

L'aire dans laquelle l'essentiel de nos observations a été réalisé (zone de MISSIRA) fait partie de la sous préfecture de Kolokani

Elle est située sur la rive droite de la rivière Baoulé qui marque la limite entre les préfectures de Kolokani et de Kita. En fait, la zone de Missira est située dans l'entité géographique nommée « Boucle de Baoulé ».

Situation géographique

La Boucle du Baoulé comprend les parties Ouest du cercle de Kolokani, Est du cercle de Kita, Sud du cercle du cercle de Diema et Nord-ouest du cercle de Kati.

Elle se situe entre les méridiens (80° latitudes 200° longitudes ouest et 90° latitude 400° longitude ouest) et les parallèles (130° latitudes 200° longitude nord et 140° latitude 390° longitude ouest). Les principales saisons comprennent la saison des pluies en relation avec des vents

soufflant du sud-ouest (Mousson) et la saison sèche durant laquelle l'harmattan (vent chaud et sec venant du nord-est) est prédominant.

La saison sèche s'étale de novembre à mai et comprend une saison sèche chaude et une saison sèche fraîche

-La saison sèche fraîche (novembre-fevrier), températures mensuelles de 23° à 29°c, des humidités relatives moyennes de 22 à 51% et une évaporation moyenne mensuelle variant de 76 à 317mm.

-La saison sèche chaude enregistre des températures moyennes mensuelles variant de 29° à 35° c et des humidités relatives moyennes de 27 à 69%.

L'évaporation atmosphérique en moyenne de 304 à 422 mm/mois est également très intense.

La saison de pluies couvre la période de Juin à octobre et la valeur annuelle des précipitations diminue progressivement du sud vers le nord. Des moyennes établies sur une période de 40ans notent un maximum de 1105,5mm et un minimum de 630,4mm.

La végétation est de type savane arborée avec un tapis herbacé. L'arbre le plus fréquent est le karité (*Vittelaria paradoxa*).

Le paysage typique de la zone consiste en une surface d'érosion plane où s'élèvent des reliefs gréseux, aux pentes ardues entourées d'éboulis et protégés dans leur partie supérieure par un couvert de grès résistant ou en une cuirasse latéritique.

La faune invertébrée est constituée par de nombreux insectes d'importance médicale dont le groupe des *culicidae* (les *anopheles*, *culex*, et *Aedes*).

Pour les vertébrés, on rencontre plusieurs espèces d'oiseaux, de reptiles et de mammifères.

Hydrographie

Le réseau hydrographique de la Boucle du Baoulé est formé par le Baoulé et ses affluents.

Le Baoulé (842 Km) prend sa source dans les Monts Mandingues, à 700m d'altitude avec la confluence des rivières Simankoro et Kiniebaoule. Il se jette dans le Bakoy au nord de Toukoto. Les plus importants des affluents du Baoulé de la source vers l'embouchure sont : le Bafing (rive gauche), le Kenei rive gauche), le Dia (rive droite), le Keniebako (rive gauche) et Baniliy-Ko (rive gauche).

Le Dia (rive droite) qui marque la limite sud de la zone de Missira, représente le déversoir du Lac Wenia. Ce cours d'eau constitue les gîtes pour les simules vectrices de l'onchocercose volvulus et les gîtes permanents pour le développement des anophèles pendant une bonne partie de l'année.

Ce village a fait l'objet d'une thèse de doctorat sur l'onchocercose (58). Il n'y a aucun poste de santé dans le village. Le centre le plus proche est à 8 km. C'est le centre de santé communautaire de Sebenikoro vers lequel sont acheminés les malades.

La prévalence du paludisme dans le village de Missira était de 52% dans la population générale 2004 (59).

La population de Missira est estimée à 1200 habitants.

Elle se compose de sédentaires et de nomades et comprend différentes ethnies.

Les sédentaires sont représentés par les Malinkés et les Khassonkes à l'Ouest et au Sud, les Sarakolés, les Bambaras et les Kakoloh au Nord et à l'Est. Les nomades sont les peuhls et les Maures. Les premiers conduisent généralement d'importants troupeaux de bovins et les seconds sont plutôt spécialisés dans l'élevage des ovins et caprins.

Les caractéristiques du peuplement humain auquel nous allons faire allusion dans la suite du paragraphe concernent essentiellement la population de la zone de Missira.

Ce village est composé en majorité de Kakoloh qui sont en cultivateurs.

Leur habitat, le modèle le plus répandu est la case en terrasse entièrement construite en banco (« biliso »).

Le village est dirigé par un chef (dougoutigui) assisté de quelques conseillers (dougoutigi-sere). Le rôle du chef du village se ramène essentiellement à servir d'intermédiaire entre les autorités administratives et la population villageoise.

Le village se compose d'un certain nombre de famille, les membres d'une même famille

L'activité économique majeure des sédentaires de la zone de Missira est l'agriculture.

La principale culture commerciale est l'arachide.

Le mil (*pennisetum typhoides*=sagnon) et le sorgho (*sreghumsp*) sont les principales cultures vivrières, le haricot (*phaesodus lunotus*=cho) et le maïs (*zeo maïs*=kaba) viennent en second plan. La noix de Karité

(*Vitellaria paradoxa*) et les fruits (*Parkia biglobosa*) constituent les produits de cueillette les plus connus.

La pratique religieuse la plus répandue reste l'animisme. On note actuellement une influence croissante de l'Islam.

2-Raisons du choix du site

Nous avons choisi Missira pour des raisons suivantes :

- C'est une zone d'endémie palustre
- Missira est un village où l'adhésion de la population est franche pour tout travail visant à améliorer son état de santé
- Présence d'une équipe médicale pour un essai thérapeutique en phase II

3-Population d'étude

Notre population d'étude était essentiellement composée d'enfants âgés d'un à neuf ans.

4-1 Critères d'inclusion

- Age : 1 à 9ans
- Mono infection à *P. falciparum* : 1000 à 100.000 formes asexuées par microlitre.
- Présence d'une température axillaire supérieure ou égale à 37,5° c et inférieur à 39,5° c
- Etre capable d'être suivi pendant toute la durée de l'étude
- Donner son consentement de participation (parent ou relatif)
- Taux d'hémoglobine sup. à 5 g/dl ou
- Hématocrite sup. à 15 %

4-2 Critères de non inclusion

- Age < 1 an et > 9 ans
- Présence de malnutrition sévère
- Présence de signes sévères et compliqués du paludisme à *plasmodium falciparum* selon la définition donnée par l'OMS
- Présence de fièvre due à d'autres maladies
- Refus de donner un consentement éclairé

5-Période d'étude : Octobre 2004 à octobre 2005

6-Type d'étude : Notre étude était de type longitudinal portant sur les patients âgés de un à neuf ans.

7-Echantillonnage

Nous avons fait un dépistage systématique des cas de paludisme simple dans la population des consultants. Tous les sujets répondant aux critères d'inclusion ont été retenus pour notre étude.

Nous avons recensé 401 enfants. Parmi cette population 62 enfants ont participé à l'étude.

8- Techniques d'étude et variables mesurées

Suivi clinique, parasitologique et biologique

8-1-Matériel

- Registre

- Thermomètre électronique
- Balance
- Stéthoscope, tensiomètre
- Alcool à 70, coton hydrophile, seringue
- Lot de médicament (antipaludique, anti pyrétique, sérum glucosé).

8-2-Etude clinique

-Un examen clinique général de tous les patients à la recherche d'une pâleur conjonctivale, d'une splénomégalie et d'une fièvre. Nous avons aussi examiné d'autres organes à la recherche des pathologies associées.

-La prise de poids corporel à l'aide d'une balance bien calibrée. Le poids était exprimé en kilogramme. La dose de chloroquine était administrée en fonction du poids 25mg/kg pendant 3 jours

-La prise systématique de température axillaire.

La température axillaire a été prise à l'aide d'un thermomètre électronique placé sous le creux axillaire. L'audition d'un signal sonore en provenance du thermomètre signe la fin de la prise de température. Lorsque la température était $< 36^{\circ}\text{c}$, la mesure était répétée.

La fièvre a été définie pour la prise de température axillaire corrigée $\geq 37,5^{\circ}\text{c}$ et $\leq 39,5^{\circ}\text{c}$.

-Etablissements et la mise à jour des fiches d'enquêtes (dossiers) des malades ou étaient indiqués les noms et prénoms, l'âge, le sexe, le poids, les renseignements cliniques à J0, J4, J7 et J14

La taille de la splénomégalie a été déterminée selon la classification de Hackett qui est la suivante.

0- : Rate non palpable même en inspiration profonde

- 1- : Rate palpable en inspiration profonde
- 2-: Rate palpable en inspiration normale sur la ligne mamelonnaire gauche ne dépassant pas une ligne horizontale passant à égal distance entre le rebord costal et l'ombilic.
- 3- : Rate descendant au dessous de cette ligne, sans dépasser la ligne horizontale passant par l'ombilic.
- 4- : Rate dépassant cette dernière ligne mais ne franchissant pas l'horizontale passant à égal distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne.
- 5- : Rate descendant en dessous de cette ligne

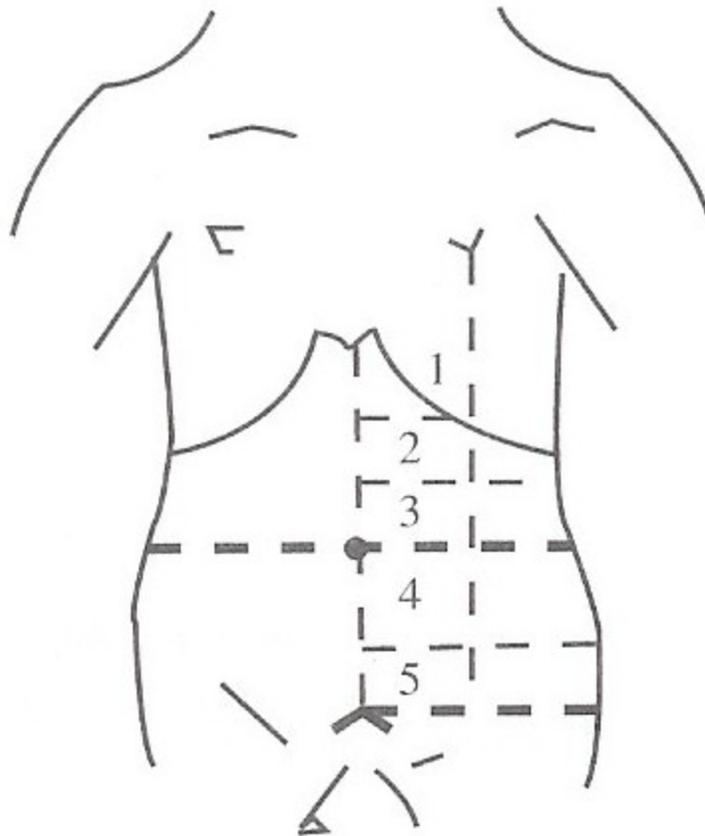


Figure 6 : Schéma représentant la classification de la splénomégalie

Selon Hackett (12)

8-3- Etude biologique

Matériels

- Lame porte objet
- Vaccinostyles, gangs stériles
- giemsa 3%
- Alcool, minuterie (compteur), coton hydrophile
- Spectro photomètre de type hemocue et microscope

Technique

-Elle consiste à la détermination de l'espèce, du stade de développement du parasite et de la charge parasitaire à partir de deux lames.

Une lame de goutte épaisse (pour un test rapide de dépistage, 10-15 minutes avec 10% de giemsa).

L'autre lame, une goutte épaisse et un frottis sur la même lame pour la coloration ultérieure (30 à 45 minutes avec 3% de giemsa)

Mode opératoire

Le troisième doigt de la main gauche est désinfecté avec un tampon d'alcool. A l'aide d'un vaccinostyle, on fait une ponction capillaire d'un coup sec. La première goutte de sang est éliminée à l'aide d'un coton sec. Ensuite la deuxième goutte de sang plus importante est déposée à l'une des extrémités de la première lame porte objet neuve ou dégraissée pour la goutte épaisse.

Et sur chaque extrémité d'une autre lame porte objet, on dépose deux gouttes de sang dont l'une plus importante pour la goutte épaisse, et l'autre plus mince pour la confection de frottis.

Les prélèvements ont été marqués au crayon indélébile et mis à sécher dans la boîte de collection de type OMS à l'abris de la poussière et des mouches.

8-3-1 Les gouttes épaisses

Nous avons utilisé la technique de coloration au giemsa 10% pendant 10-15 minutes (dans l'eau tamponnée pH=7,2). Elle permet également la deshemoglobinisation et la coloration des éléments sanguins.

En fait les lames sont rangées sur un support placé sur un plan horizontal stable et immergées par la solution de giemsa 10%.

Ensuite elles sont rincées et mises à sécher sur le râtelier.

Après séchage nous procédons à l'examen microscopique.

8-3-2 Frottis minces

Nous avons utilisé la technique de coloration au giemsa 3% pendant 30-40 minutes.

Après séchage des frottis on procède de la manière suivante :

-Tremper la lame trois fois dans la solution A (méthanol), égoutter l'excédent de la solution A et laisser sécher ;

-Plonger trois fois de suite une seconde fois la lame dans la solution B (Eosine), égoutter et rincer à l'eau

-Puis plonger la lame six fois dans la solution C (Bleu de méthylène) et rincer à l'eau et faire sécher sur le râtelier

8-3-3 Examen microscopique

Nous avons utilisé un microscope optique binoculaire au grossissement 1000 à immersion (objectif 100 et oculaire 10).

Les frottis minces ont été lus immédiatement dans le but de dépistage et d'identification de l'espèce plasmodiale. Le nombre d'hématies parasitées a été exprimé en nombre de croix screening rapide :

-une croix pour au plus une hématie parasitée par champ microscopique

-deux croix pour deux à cinq hématies parasitées par champ microscopique

-trois croix pour au plus cinq hématies parasitées par champ microscopique.

La méthode leucocytaire quantitative a été utilisée pour la détermination de la parasitémie finale.

Nous avons pris à cet effet la base de 7500 leucocytes comme la moyenne leucocytaire par mm³ de sang humain.

La densité parasitaire est déterminée sur 300 leucocytes et rapportée à 7500 pour avoir la parasitémie par mm³ de sang. La lecture a été faite au laboratoire de biologie moléculaire appliquée (LBMA) à la faculté de sciences et techniques (Fast)

8-3-4 Etude hématologique

Matériels : les tubes capillaires héparines, tubes stériles, alcool, coton hydrophile, garrot, gants stériles, centrifugeuse, seringues, aiguilles, hémocue.

L'étude hématologique a consisté à la détermination de l'hématocrite.

L'évaluation hématologique par la mesure de l'hématocrite, l'hémoglobine si possible.

L'hématocrite était mesuré par la méthode du micro hématocrite décrite par Lévi et Lambert (1974). Parmi les sujets bien portants, l'hématocrite exprimé en pourcentage est à peu près 3 fois la concentration de l'hémoglobine lorsque celle-ci est exprimée en grammes par décilitre.

Mode opératoire :

-Détermination du taux d'hématocrite.

A partir d'une ponction capillaire ou de sang veineux (3-5 ml) on prélevait environ 25ul de sang dans un tube héparine, des prélèvements étaient conservés au froid puis on procédait à la détermination du taux d'hématocrite après cinq minutes de centrifugation, les tubes héparinés contenant du sang veineux montraient les couches (plasma, globules blancs et globules rouges). C'est à l'extrémité supérieure de la couche de globules rouges que la lecture est faite

8-4- Traitement

Comme le test d'efficacité thérapeutique est lié au traitement du paludisme non compliqué et simple, il implique seulement l'administration de médicament par voie orale. Le médicament utilisé était la chloroquine. Elle devait satisfaire les contrôles de qualité (ne pas être expirée selon la date mentionnée sur la boîte d'emballage).

La date d'expiration et le numéro du lot et du fabricant étaient enregistrés sur le fichier du patient.

Le traitement avec la chloroquine consistait à une administration du médicament en trois jours selon la dose suivante :

-jour 0 10mg/kg de poids corporel

-jour 1 10mg/kg de poids corporel

-jour 2 5mg/kg de poids corporel

Les patients étaient gardés 30 minutes après l'administration du médicament afin de voir si ils auront à vomir.

8-5-Procédure de suivi

La représentativité de l'étude diminuait s'il y avait un nombre croissant de perte de vue, spécialement quand elles étaient liées à la mauvaise évolution de la maladie (échec du traitement).

Il y avait ainsi un besoin d'identification du patient lors du recrutement surtout son adresse pour une rigoureuse traçabilité des patients qui n'arrivaient pas se présenter lors des visites programmées.

On limitait le nombre de perte de vue < 10%, le maximum taux de perte de vue.

La raison de l'absence lors des visites programmées était déterminée dans chaque cas pour exclure une association avec le résultat du test.

Une absence lors du suivi était définie comme une perte de vue lorsque :

- Apparaissait durant le suivi une maladie concomitante qui interféra avec le résultat de l'étude.
- Mouvement du patient qui quittait le site.
- Arrêt du traitement.
- Administration d'un antipaludique par un tiers.
- Détection durant le suivi d'une infection mixte

8-6-Classification de la réponse thérapeutique

Il existe trois catégories de réponse au traitement :

- Echec thérapeutique précoce
- Echec thérapeutique tardif
- Réponse clinique adéquate

8-7-Interprétation du test de la chimio sensibilité

La réponse au traitement est définie comme échec thérapeutique précoce (ETP) si le malade présente l'un des signes suivants :

- Développement des signes de paludisme sévère aux jours j1, j2 ou j3.
- Elévation de la température axillaire > ou égale à 37,5 degrés celcius au jour 2 avec parasitémie supérieur à celle de jo.

-Température axillaire > ou égale à 37,5 degrés celcius au jour 3 avec parasitémie > ou égale à 25% de la parasitémie à jo.

La réponse au traitement est définie comme échec thérapeutique tardif (ETT)

Si le malade présente l'un des signes suivants :

-Développement des signes du paludisme sévère avec parasitémie entre jour 4 à 14 sans les critères définissant l'ETP

-Température axillaire > ou égale à 37,5 degrés celcius avec parasitémie entre les jours 4 à 14 sans les critères définissant l'ETP.

La réponse au traitement est définie comme réponse clinique adéquate (RCA) lorsqu'il y a absence de parasitémie au jour 14 (sans tenir compte de la température axillaire) en absence des critères définissant ETP ou ETT.

9-Organisation du travail

Trois postes de travail ont été créés :

-Un poste d'identification

Il était composé d'un guide autochtone qui avait pour tache de rechercher les enfants et de faciliter leur identification au niveau du poste clinique

-Un poste clinique

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

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

-Un poste biologique

Composé d'un médecin biologiste, de deux techniciens de laboratoire médical. Ce poste avait pour mission la réalisation des prélèvements veineux des gouttes épaisses, des confettis et de la détermination des paramètres biologiques (parasitémie, le taux d'Hb), les prélèvements pour dosage.

10-Considerations éthiques

Le protocole de recherche a été examiné et validé par le comité d'éthique médical de la Faculté des Sciences et Technologies de Bamako (FAST).

Après cette approbation, nous avons pris contact avec le médecin chef et le préfet de Kolokani. Il s'agissait au cours de ces rencontres de leur expliquer les objectifs de l'étude, mais également de recueillir leur point de vue et d'appréhender leur niveau d'adhésion.

Puis nous avons rencontré le maire de la commune rurale de Sébenikoro dont fait partie le village de Missira et les responsables du village de Missira.

Après l'accord du chef de village, du conseil du village et du maire de la commune rurale de Sébenikoro, un formulaire de consentement fût

élaboré en détaillant toutes les modalités de la participation à l'étude qui était volontaire.

Les prélèvements ont été faits par ponction capillaire au niveau de la pulpe du doigt, après l'obtention du consentement ou l'assentiment des parents ou de tuteurs des volontaires âgés de 1 à 9 ans.

Les quantités de sang prélevé étaient environ 250ul dans les ponctions capillaires. Toutes les précautions étaient prises pour éviter la contamination au cours des prélèvements et des manipulations (ports de gangs stériles, utilisation de vaccinostyles individuels et stériles).

Durant toute la période de l'étude toute la population participant à l'étude ou non a bénéficié de nos prestations (prises en charge des affections courantes), référence sur des structures de santé compétentes et ou hospitalisation sur place.

11-Analyse des données

Les données ont été saisies sur ordinateur et analysées sur le logiciel (version 10) SPSS

Le risque alpha a été fixé pour notre étude à 0,05. Et tous les degrés de signification ont été statistiquement considérés s'ils sont inférieurs ou égaux à 0,05. Les données ont été présentées sous forme de tableaux et de figures.

Le test Chi carré a été utilisé pour la comparaison des proportions après contrôle de qualité de la saisie.

RESULTATS

RESULTATS

Tableau IV : La prévalence du paludisme simple chez les enfants ages d'un (1) à neuf (9) ans durant la période de l'étude

Effectif total d'enfants consultés	505
Nombre de cas de paludisme simple	249
Prévalence (%)	249/505=49,31%

Nous avons estimé la prévalence, les cas de paludisme simple au cours de l'étude parmi les enfants d'un à neuf ans. Sur les 505 enfants consultés, 249 enfants avaient une goutte épaisse positive soit une prévalence de 49,31% (Tableau IV)

Tableau V : Répartition de la population en fonction de la cause de retrait au cours du suivi

Causes de retrait	Effectif	Pourcentage %	Total
Aggravation du paludisme	4	6,55	61
Perdus de vue	4	6,55	61
Présence de malariae	1	1,63	61

Sur les 249 enfants consultés, 61 enfants ont été retenus pour l'étude et 52 ont pu être suivis de J0 à J14. Parmi les 9 enfants retirés de l'étude 4 ont été perdus de vue soit 6,55%

Résultats socio démographiques

Tableau VI : Répartition de la population en fonction du sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage %
Féminin	21	40,4
Masculin	31	59,6
Total	52	100,0

Nous avons observé qu'il y avait plus de garçons que de filles qui représentaient 40,4% (21/52). Le sexe ratio était de 1,47 en faveur du sexe masculin

Tableau VII : Distribution de la population en fonction des classes d'âge

Tranche d'âge	Effectif	Fréquence (%)
1-5 ans	31	59,6
6-9 ans	21	40,0
Total	52	100

Il n'y avait pas une grande différence entre les 2 groupes d'âge, cependant les enfants entre 1 à 5 ans étaient nombreux 59,6% (31/52).

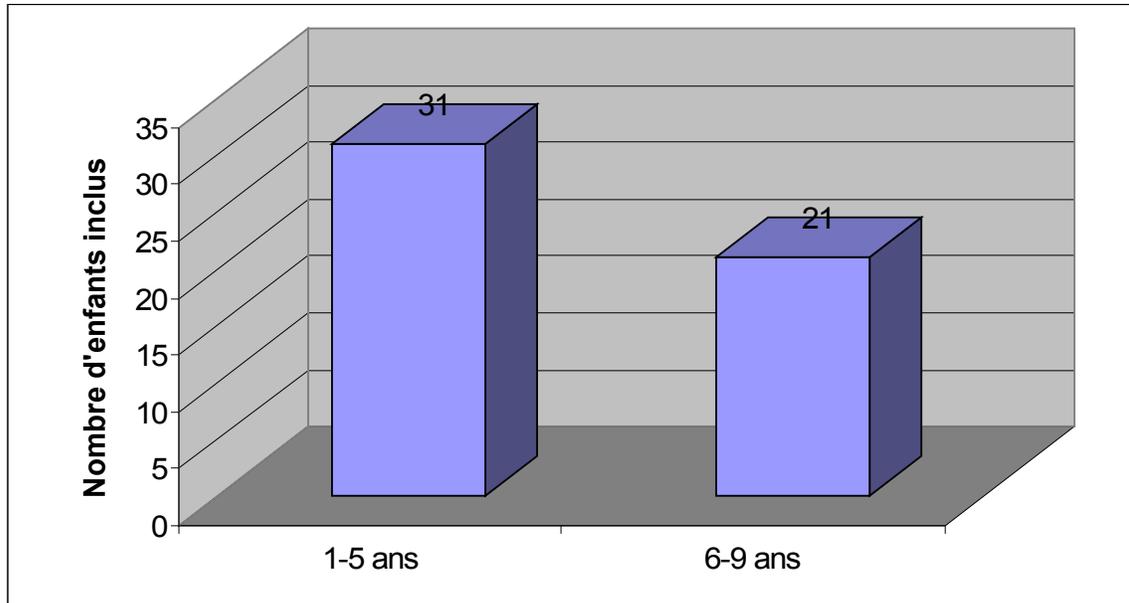


Figure 4 : Distribution de la population en fonction de la classe d'âge

Résultats cliniques

Tableau VIII : Evolution de la splénomégalie au cours du suivi.

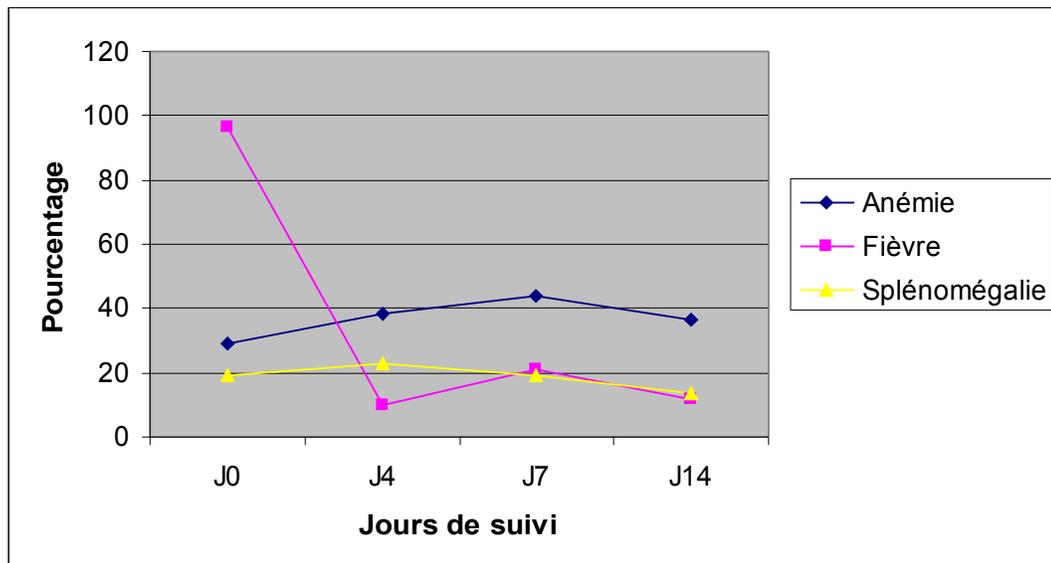
<i>Splénomégalie</i>	<i>Effectif</i>	Fréquence (%)	Total
J0	10	19,2	52
J4	12	23,1	52
J7	10	19,2	52
J14	7	13,5	52

L'index splénique avait légèrement diminué au cours du suivi, passant de 19,2 % à J0 à 13,5 % à J14

Tableau IX : Evolution de la fièvre au cours du suivi.

<i>Fièvre</i>	<i>Effectif</i>	Fréquence (%)	Total
J0	52	100%	52
J4	5	9,6	52
J7	11	21,11	52
J14	13	24,50	51

La diminution fièvre a été importante de J0 à J14 sous l'effet de la chloroquine, passant de 100 % à J0 à 24,50 % à J14

**Figure 5** : Evolution de la splénomégalie et de la fièvre en fonction des jours du suivi.

Résultats parasitologiques

Tableaux X : Evolution de la positivité de la goutte épaisse au cours du suivi

<i>Parasitémie</i>	<i>Effectif</i>	Fréquence (%)	Total
J0	52	100	52
J4	17	33,3	51
J7	14	33,3	51
J14	24	47,1	51

L'indice plasmodique des enfants inclus a fortement diminué de J0 à J4, passant de 100 % à J0 à 33,3 % à J4.

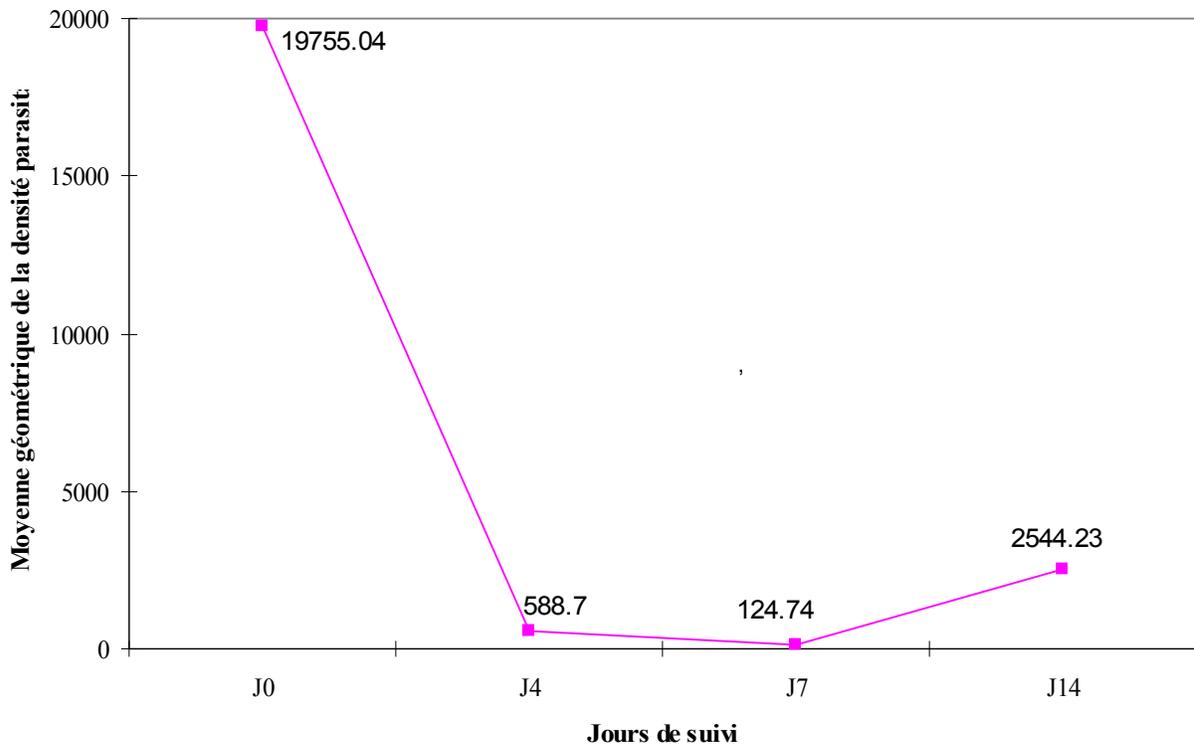


Figure 6 : Evolution de la moyenne géométrique au cours du suivi.

Tableau XI : Répartition des gouttes épaisses positives en fonction de l'âge

Tranche d'âge	GE à J4 N (%)	GE à J7 N (%)	GE à J14 N (%)
1-5 ans	11/30 (36,7 %)	10/30 (33,3 %)	15/30 (50,0)
6-9 ans	6/21 (28,6%)	7/21 (33,3 %)	9/21 (42,9)
p	0,76	1,00	0,77
Total	17/51 (33,3%)	17/51 (33,3 %)	24/51 (47,1)

Il n'y avait pas une grande différence entre la parasitémie et la classe d'âge ($p > 0,05$)

Résultats hématologiques

Tableau XII: Répartition des cas d'anémie au cours du suivi.

<i>Jour \ Anémie</i>	<i>Effectifs anémiques</i>	<i>(%) anémiques</i>	Total
J0	15	28,8	52
J4	20	38,5	52
J7	23	44,2	52
J14	19	36,5	52

Ce tableau nous montre que 28,8% de notre population d'étude souffraient d'anémie à l'inclusion. Nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative entre l'anémie J0 et J14 ($\text{Chi}^2=0,70$; $p=0.40$).

Tableau XIII : Répartition des cas d'anémie en fonction des classes d'âge.

Tranche d'âge	J0	J4	J7	J14
1-5 ans	13/31(41,9%)	14 /31(45,2%)	17/31(54,8%)	15/31 (48,4%)
6-9 ans	2/21(9,5%)	6/21 (28,6%)	6/21 (28.6%)	4/21(19%)
p	0,014	0,260	0,089	0,030
Total	15/52 (28,8%)	20/52 (38,5%)	23/52 (44,2%)	19/52 (36,7%)

Le taux d'anémie était de 41,9% chez les enfants âgés d'un à cinq ans contre 9,5% chez les enfants entre 6 et 9 an à l'inclusion.

Nous avons observé une différence statistiquement significative entre la classe d'âge et l'anémie à l'inclusion, et à j14 ($\chi^2=6,4$ $p=0,014$ $\chi^2=4,64$; $p=0,030$). ...

Tableau XIV : Relation entre la réponse clinique et l'anémie à J14

Réponse clinique	Effectif	Pourcentage	Total
ETT	3	27,3	11
RCA	10	38,5	26

Parmi les 11 sujets ayant présenté un ETT 3 étaient anémiés et 10 sujets étaient anémiés parmi les 26 ayant présenté une RCA

Tableau XV : Répartition de la réponse clinique

Réponse clinique	Effectif	Fréquence (%)
ETP	15	29
ETT	11	21
RCA	26	50
Total	52	100

La réponse clinique adéquate était de 50% dans la population d'étude à Missira après traitement à la chloroquine. Nous avons trouvé 29% d'ETP et 21% d'ETT.

Tableau XVI: Répartition de la réponse clinique en fonction de l'âge

Tranche d'âge	ETP	ETT	RCA
1-5 ans	8/31 (25,8%)	8/31 (25,8%)	15/31 (48,4%)
6-9ans	7/21 (33,3%)	3/21 (14,3%)	11/21 (52,4%)
p	0,55	0,51	0,77
Total	15/52 (28,8 %)	11/52 (21%)	26/52 (50 %)

Le taux d'ETP était de 33,3% chez les enfants âgés de 6 à 9 ans et celui d'ETT était de 25,8% chez enfants entre 1 et 5 ans. Il n'y avait pas une grande différence entre la réponse clinique et l'âge ($p > 0,05$)

Tableau XVII:Répartition globale de la réponse clinique en fonction de l'âge

Tranche d'âge	Echec thérapeutique	Réponse clinique adéquate	Total
1 – 5 ans	16/31 (61,51%)	15/31 (48,4%)	31
6 – 9 ans	10/21 (47,61%)	11/21 (52,4%)	21
p	0,33	0,77	

Ce tableau montre que le taux d'échec thérapeutique était de 61,51% chez les enfants d'âge compris entre 1 et 5 ans contre 47,61% chez les âgés de 6 à 9 ans.

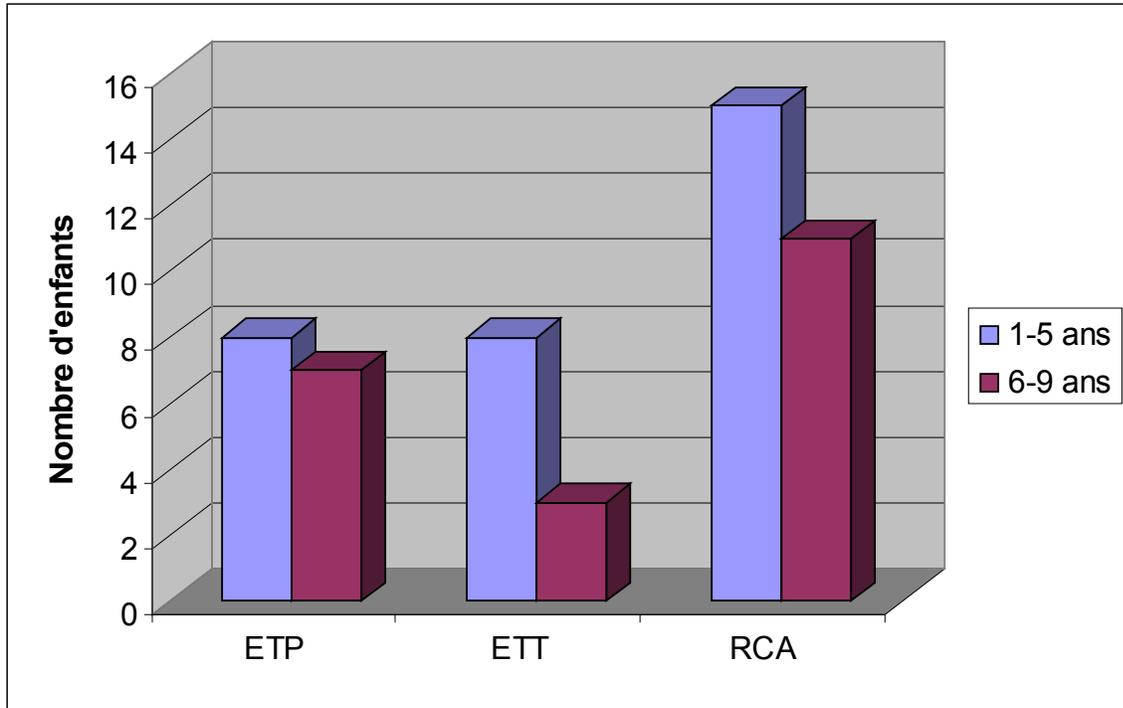


Figure 7 : Répartition de la réponse clinique en fonction de l'âge

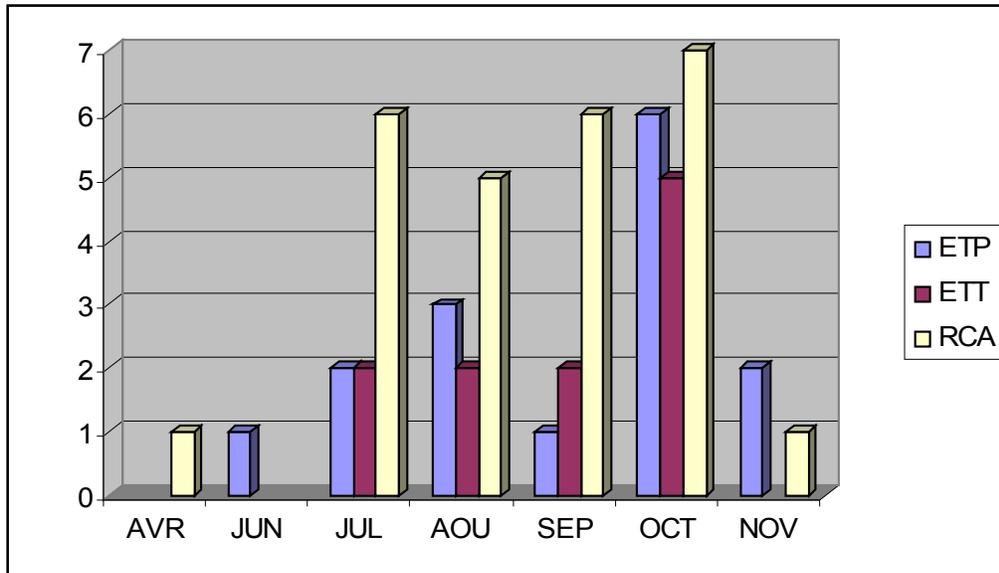


Figure 8 : Relation entre la réponse clinique et la période de suivi

DISCUSSION

Pendant la période d'étude nous avons reçu 505 enfants en consultation. Parmi eux 249 avaient une goutte épaisse positive soit une prévalence de 49,31% (tableau IV)

Sur les 249 enfants consultés, 61 enfants répondaient à nos critères d'inclusion alors que 9 étaient exclus dont 4 ont été perdus de vue, 4 avaient développé les signes du paludisme grave et un enfant a été retiré pour présence de *P. malariae* (tableau V).

La période de l'étude était celle de l'hivernage donc celle de culture ,ce qui explique le fait que certains enfants ne pouvaient pas se présenter les derniers jours du suivi car ils étaient retenus dans les champs , d'où ce taux de 6.55% de perte de vue.

-Sur le plan méthodologique

Au total cinquante deux (52) enfants âgés d' un (1) à neuf (9) ans ont été inclus durant la période d'étude.

Dans ce village le paludisme est endémique avec des pics en fin d'hivernage.

Au cours de cette étude nous avons effectué un suivi longitudinal pour étudier la réponse *in vivo de Plasmodium falciparum* à la chloroquine.

Le protocole utilisé lors de cette étude était celui de l'OMS 1996 (64) comme test de l'efficacité thérapeutique de 14 jours (35).

Ce test a l'avantage d'observer l'échec thérapeutique tardif et la résistance tardive qui surviennent entre le 7^e et le 14^e jour du suivi, contrairement à celui de 7 jours.

Notre étude était comparable à celle de Katilé (2003) à Bacoumana (65) et à celle de Koro (2000) à Mopti (66) sur le plan méthodologique.

Chez les enfants, nous étions obligés de fractionner et d'écraser les médicaments. Cela a pu réduire les doses réellement absorbées.

Malgré que nous ayant insisté au près des parents, nous ne pouvons pas garantir qu'une autre médication à base de décoction n'a pas été administrée aux enfants.

-Sur le plan des résultats socio démographiques

L'âge était le seul paramètre populationnel permettant de comparer les résultats parasito cliniques et hématologiques.

Nous avons donc tenu compte du biais de la structure par l'âge car les enfants d'âge compris entre 1 et 5 ans étaient plus représentés (Tableau VII).

-Sur le plan des résultats parasito cliniques et hématologiques :

-Cliniques

L'index splénique au cours de l'étude était passé de 19,2%% à l'inclusion à 13,5% au 14^e jour du suivi après traitement à la chloroquine.

Ces résultats montrent que la plupart des splénomégalies dans cette population d'étude étaient d'origine palustre.

L'importante diminution de la fièvre de J0 à J14 en passant de 100% à 24,50% sous l'effet de la chloroquine montre l'efficacité de cette molécule.

-Parasito cliniques

Nous avons enregistré un taux global d'échec thérapeutique de 50% avec 29 % d'ETP et 21% d'ETT.

Ce taux était largement supérieur, comparé à celui observé à Bacoumana (2003) où Katilé avait trouvé un taux de 13,8% (60) ; à Mopti où Koro avait trouvé un taux de 12% en 2000 (61).

Au Niger PAROLA et Al (1999) avaient trouvé un taux de 20% (62).

A Madagascar dans la ville de Sainte Marie un taux de 20% avait été trouvé en 2000 (68), au Cameroun un taux proche du notre de 38,1% avait été trouvé en 1996 par RINLOAD P et al (64) et au Burkina Faso un taux de 10,4% nettement inférieur au notre avait été obtenu en 2000 par Evince Zoungrana (18)

En Tanzanie un taux de 52%, supérieur au notre avait été trouvé en 1999 (35)

Le taux d'ETP (29%) était supérieur à celui de 5% observé en 2003 par Katilé à Bacoumana ; en 2000 à Mopti par Koro ; au Burkina Faso (2,7%) en 2000 (18) et à Sainte Marie à Madagascar chez les enfants.

Le taux d'ETT (21%) était aussi supérieur à celui de 5,5% observés en 2003 par Katilé à Bancoumana ; 7,7% par Zoungrana au Burkina Faso en 2000 et de 15 % en 2000 à Sainte Marie à Madagascar.

Le taux de RCA (50%) observé lors de notre étude était inférieur comparé à ceux observés par Koro en 2000 (88,5%) à Mopti, Katilé en 2003 (86,5%) à Bancoumana ; L. Rahari en 2003 (80%) à Sainte Marie à Madagascar et Zougrana en 2000 (87,6%) au Burkina Faso

Mais ce taux était supérieur à 31,2% observé à Kinshassa en République du Congo en 1996 (68)

Le taux d'échec thérapeutique était plus élevé chez les enfants entre 1 et 5 ans mais la différence n'était pas grande, $\chi^2 = 0,95$ et $p = 0,33$ (tableau XVII).

Ceci explique leur vulnérabilité due à leur manque de prémunition.

Nos résultats ont confirmé l'existence de souches de *Plasmodium falciparum* résistant à la chloroquine aux doses habituellement employées et ont montré également que dans la majorité des cas la chloroquine reste efficace pour faire chuter la parasitémie.

Le tableau X montre une diminution importante des gouttes épaisses positives de l'inclusion au 14^e jour du suivi.

Ainsi la chloroquine peut toujours être utilisée dans le traitement de l'accès palustre simple à Missira.

Cependant nos critères d'inclusion ne nous ont pas permis d'avoir un échantillon beaucoup plus représentatif donc de ne pouvoir apprécier plus largement le phénomène de chimio sensibilité.

A cela s'ajoute l'absence du dosage plasmatique de la chloroquine, de l'étude *in vitro* et moléculaire qui ne nous ont pas permis d'éliminer les cas de réinfection qui ont été considérés comme les cas d'échec thérapeutique tardif.

Cette étude jette les bases d'une surveillance de la sensibilité *in vivo/in vitro* qui sera couplée à l'étude moléculaire (65).

-Sur le plan des résultats hématologiques

Nos résultats ont montré une relation entre l'anémie et le paludisme à Missira. A l'inclusion 28,8% de notre population d'étude souffraient d'anémie. Le taux d'anémie était plus élevé chez les enfants âgés d'un à neuf ans (Tableau XIII). Nous avons constaté une différence significative entre la classe d'âge et l'anémie à l'inclusion et au 14^e jour du suivi, les valeurs statistiques étaient respectivement les suivantes : $\chi^2=6,4$ $p=0,014$; $\chi^2=4,64$ $p=0,030$.

L'évolution du taux d'incidence de l'anémie à j0, j4, j7 et j14 après traitement à la chloroquine montre une augmentation de celui-ci à j7, suivi d'une diminution non significative à j14 (Tableau XIII). Les valeurs statistiques entre l'anémie à J0 et à J14 étaient les suivantes $\chi^2=0,70$ et $p=0,40$.

Ces résultats montrent que la persistance de l'anémie ne semble pas liée à la réponse thérapeutique du médicament puis que 10 cas d'anémie ont été retrouvés chez 26 sujets ayant présenté une réponse clinique adéquate (tableau XIV).

Les différentes études effectuées ont montré qu'au Mali, en plus du paludisme l'anémie chez les enfants est due aux carences nutritionnelles et aux hémoglobinopathies (67), donc l'anémie dans notre zone d'étude a probablement une origine multifactorielle

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

CONCLUSION

Au terme de cette étude il ressort que le taux de prévalence était de 49,31% et que le taux global d'échec thérapeutique était comparable à celui de la réponse clinique adéquate (50%) à Missira.

Les différents résultats hématologiques et parasito cliniques ont montré que les classes d'âge comprises entre 1 et 5 ans étaient les plus touchées avec un taux d'échec thérapeutique de 61,51% contre 48,4% chez les enfants entre 6 et 9 ans.

L'âge est donc un facteur influent dans la qualité de la réponse clinique

Au regard de ces résultats nous pouvons affirmer la présence de souches de *Plasmodium falciparum* résistant à la chloroquine à Missira.

RECOMMANDATIONS

A l'issue de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

Au Programme National de Lutte contre le Paludisme

- ❖ Utiliser une combinaison thérapeutique pour le traitement de l'accès palustre simple à Missira.
- ❖ Rendre disponible une molécule accessible à la population locale population.

Au Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée

- ❖ Continuer la surveillance de la sensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* avec les autres antipaludiques à Missira.
- ❖ Confirmer ce taux d'échec thérapeutique par une étude moléculaire Au centre de santé de Sébé coroSensibiliser la population de Missira contre les méfaits de l'automédication

BIBLIOGRAPHIES

- 1. Bruce-CH WATT L_J.** Eepidemiology of malaria.
IN “Essentiel malarialogy”
Second Edition: William. Heinemann
Medical Books, London 1985
- 2. Malvy D, Djossouf, Thiebaut R, LE Bras M.**
Plasmodies. Malaria- Formes cliniques et diagnostic dans Encyclopedie medico-chirchugicale.
Paris, Elsevier, 2000. 8.507-A-20
- 3. WWW. esculape.com/ infatan/** visité le 18/10/2004
- 4. Ministère de la santé du Mali :** Rapport sur la politique nationale de lutte contre le paludisme, mars 2005, 4:20
- 5. Ousmane Koita**
Contribution à l’étude épidémiologique du paludisme le long du tronçon de la trans saharienne au Mali (Août/ Septembre)
Thèse: Pharmacie ENMP, Bamako-1988; No 26 79:85.
- 6. Dianif F.**
Evaluation de la situation sanitaire au Mali.
Thèse : Pharmacie ENMP, Bamako, 1985 No 1. 23:214
- 7. Dembélé G, Place** du paludisme dans les hospitalisations pédiatriques de l’hôpital Gabriel Toure.
Thèse de Médecine, Bamako, 1990, No25. 69 :80
- 8. Haidara A, Y ;** Place du paludisme dans les syndromes fébriles en Médecine interne à l’hôpital national du point. G,
Thèse de Médecine, Bamako 1989
- 9. O.M.S** Comite d’expert du paludisme
Série de rapport technique No 123,5 57

- 10. Thompson P E , Werbel L M.** Antimalarial agents: Chemistry and pharmacology. In: De Stevens G, ed. Medicinal chemistry, Vol.12. New York: Academic Press, 1972
- 11. Guttman P, Ehrlich P.** Veber dia wirkung des metilenblau bei malaria (I) Berlin Klin Wochenschie 1891; 28:953-6
- 12. Eric PICHARD, Jean BEYTOUT et al.** Manuel de maladies infectieuses pour l'Afrique, 2002 John Libbey Eurotext, Paris
- 13. TRAPE J . F . ; LEGROS F. , g Ndiaye P . , KONATE L. , BAH I . B., et al.,** chloroquine résistante *P.falciparum* malaria in Senegal Trans. R. SOC. TROP. MED Hyg-1989. 83-761
- 14. Gentillini M.** Medecine Tropical. 4 em Edition: Flammarion, Paris; 1986
- 15. ANNOL*FEL.** Parasitologie Mycologie. 1ere Edition Format utile ; Paris 96-97
- 16. Danis M, LA GARDBERG** « Le paludisme in Medecine Tropical 4eme Edition, Flammarion, Paris 1986 81 108
- 17. Ambroise Thomas P.** Carneval P, Felix et Mouchet J. « Le paludisme » Encyclopedie Medico chirurgical, 1984, 8089 A 10 P. 1
- 18. Evince Zoungrana** Etude l'efficacité hématologique, clinique et parasitologique de la chloroquine (dans le village de Donebougou) et de la sulfadoxine pyrimethamine dans le traitement de l'accès palustre de l'enfant dans la région de Bobo Diolasso These de Ph Bamako 2001
- 19. Rapport d'un groupe d'étude de l'OMS sur la mise en oeuvre du plan mondial d'action pour la lutte contre le paludisme (19.3-2000)**

**20. M C Gregor I. A., GILLES. H. M., WALTERS J. M.
DAVIES A. M., and PEARSON F. A**

Effects of heavy and repeated malaria infections in Gambian infants and children.
British Medical Journal 1956; 1: 686-692

21. SRICHA. KULT. , PANIKBUTRN. And JEUM TRAKULP,

Bone marrow changes in human malaria
Annals of Tropical Medicine and Parasitology
1967; 61: 40-51

22-WEA the RALLO. J. and ABDALLAS. ,

The anemia of *P. falciparum* malaria
British medical bulletin 1992 ; 38: 147-151

**23- AB DALLAS. , WEAT HERALL D. J. , WICKRAMA SINGHES. N. and
HUGES M. ,**

The anemia of *P. falciparum* malaria
British journal of Haematology 1980 ; 46: 147-183

24-EKVALL H. malaria and anemia. CUN opin
Hematol. 2003 Mars ; 10: 108-114

25- BOOUREE P. paludisme et grossesse. Malaria. A2
1995 ; 3 : 9-12

**26- DIALLO D, YVART J, ARCHAMBEAUD M. P , DICCOT B, KALITKA F,
DIAKITE S . et JL.** Incidence de la carence martiale chez la femme enceinte au
Mali

Repercussion chez le nouveau-né. Med Afriq. Noire
1991 ; 38 :408-412.

27-Niangaly F. Efficacité de la chloroquine et la sulfadoxine pyriméthamine au cours
de la grossesse en zone péri-urbaine de Bamako (Mali Thèse de pharmacie 2003)

28-Dembele H. Paludisme et grossesse, saisonnalité et relation avec le petit poids de
naissance à Bougoula

Hamméou (Sikasso, Mali), Thèse de Médecine, Bamako, 1995

- 29-Dicko AA. M** Epidémiologie du paludisme dans la région de Mopti en vue de l'élaboration d'un programme régional de lutte.
Thèse de Médecine, Bamako, 1992
- 30-PONGPONRATE, RIGANTI M, PUNPOOWONG B, AIKAWA. M.**
micro vascular sequestration of parasitized erythrocytes in human falciparum malaria, a pathology. Study. Am J Trop Med Hyg, 1991; 44:168-175
- 31- PHILLIPS R. E, and PASVOL G.** Anemia of *Plasmodium falciparum* malaria.
Baillier's clin.
Hematology. 1992; 5: 315-30
- 32- DANIS M, MOUCHET J.** Paludisme. Edition Ellipses,
Aupel F. Paris ; 1991
- 33- WHITE NJ.** The Pathology of malaria a Parasitholol, 1992; 31:83-173
- 34- WHITE NJ.** Preventing anti malaria drug resistance through combinations.
Drug
Resistance Updates, 1998, 1:3-9
- 35- Pratical chemotherapie of malaria. Report of a
WHO scientific Group. Geneva, WORLD HEALTH ORGGNISATION
1990 (WHO Technical Report Series No 805)**
- 36- FITCH, C. D(1972)** Proc. Helminth. SOC. Washington 39, 265-27
- 37-Advances in malaria chemotherapie. Report of WHO. Scientific Group. Geneva,
World Health Organization, 1984 (WHO Technical Report Seriiies No 711)**
- 38- BUTCHERG A.** Antimalarial drugs and the mostiquito transmission of plasmodium. International Journal for Parasitology, 1997; 27:975-987
- 39- Chemotherapiy of malaria and resistance to anti malarials. Report of a WHO
Scientific Group. Geneva, World Health Organization, 1973
(WHO Technical Report Series, No 529)**

- 40--Peters W.** Chemotherapy and drug resistance in malaria.
London, Academic Press, 1987.
- 41-- Peters W.** The prevention of anti malarial drug resistance.
Pharmacology and therapeutics, 1990,,47:497-508
- 42-- PRICE RN et al.** Artesunate- mefloquine treatment of 1967 patients with multi drug resistant plasmodium falciparum malaria. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91: 574-577
- 43- CHARMOT G., RHODMAINF .,**
La chimio resistance chez P. falciparum : analyse des facteurs d'apparition et d'extention.
Med. Trop 182,42,3 : 417-426
- 44- BASCOL . K. LE BRAS J.,**
In vitro activity of halafantrine an its relation ship to other standard anti malarial drugs
Against African isolates and clones of P. falciparum.
- 45- CHARMOT G.,**
Les anti paludiques en 1987
Pub. Med . Afr . 1988 ; 91,8 :48-54
- 46-CAMPELL C. L ., CHINN W. , OLLINS W. E , TENTSH S .**
M . , MOSS ,
Chloroquine resistance of P. falciparum from East Africa: cultivation and drug sensitivity
of strains
Lancet 1979 *ii*, 1151-1154
- 47- WERS DORFER W. H . ,**
Paludisme pharmacoresistant: situation d'urgence chronique.
Bull. OMS 1983, 37 :12-15
- 48- CLYDE D . et al.**
Epidemiologie de la pharmacoresistance des plasmodies : Memoorandum d'une reunion de l'OMS

Bull. OMS 1988 ; 66 (3) : 303-325

- 49- Krogstad DJ ; GLUZMAN I. Y. , KYLE D. E. , ODUOLA A. M. , MARTIN S. K. , MILHOUS w.K. , SCHLESINGERP. H. , “Efflux of chloroquine from plasmodium falciparum: mechanism of chloroquine-resistance”**,
Science, 1987, 238,1283-1285
- 50- COW MAN AF, KARCZ SR.** The Pfmdr gene homologue of plasmodium falciparum.
Acta Leiden 1951; 60 (1) :121-9
- 51- BASCULK , LE BRAS J, RHU ADES Z et WILSON MC.** Analysis of Pfmdr1 and drug susceptibility in fresh isolates of plasmodium falciparum from Sub Sahara Africa.
Mol Biochmen parasitol, 1995; 74: 157
- 52- BRAY PG, et WARD A.** A comparison of the phenomenology and genetics of multidrug resistance in cancer cells and quinoleine resistance in plasmodium falciparum. Pharmacol ther 1998; 77:1-28
- 53- HENK B, Hendrik W, VAN V, BERT P, ARNOLD J M. DRISSEN W, N; K.** Mechanisms of MDR transporters; FMES Microbiology reviews 1997; 2155
- 54 - SUXZ, KIRSMA N LA, FU. JIO KA H, et WELLMS TE.**
Complex polymorphiism’s in a 330- kD aprotein are Linket to chloroquino resistant P. falciparum in souf east Asia and Africa.
Cell 1997; 91:593-603
- 55- DJIMBE A, DOUMBO OK, CORTESE JF, KAYENTAO K, DOUMBO S, DIOURTE Y, DICKO A, SUXZ, NOMURA T, FIDOCK DA, WELLEMS TE and PLOWE CV.**
A molecular marker for chloroquinoresistant plasmodium falciparum malaria N
Engl J Med 2001; 344-03
- 56- FIDOCK DA, NOMURA T, TALLEY AK, ET al.**
Mutations in the P. falciparum digestive vacuole transmembrane protein Pfert and evidence for their role in chloroquine resistance.
Mol cell 2000; 6:861-71.

57-Chemotherapie of malaria. Report of scientific Group. Geneva, World health Organization, 1967

(WHO Technical Report series, No 375)

58- BISSAN Y. Bio-Ecologie de *Similium damnosum* S. l. , (Dipteria-simuliidae) en zone soudano sahelienne, region de la Boucle de Baoule (Missira- cercle de kolokani). Incidence sur la transmission de l'onchocercose. These, 3eme cycle en Biologie animale.

Ecologie, Bamako, 1985

59-Housseini H. Etude épidémiologique –clinique et moléculaire du paludisme à *plasmodium falciparum* par la MSP-1 à Missira (cercle de Kolokani)

Thèse de médecine, 2004, No 99. 38 :117

60-Abdoulaye Katilé

Dynamique de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine dans un village de transmission palustre saisonnière intense : Bacoumana (Mali).

Thèse de médecine 2003, No 90, 79 :82

61-Mamadou Koro

Efficacité in vivo de trois anti paludiques (chloroquine, sulfadoxine pyriméthamine, méfloquine) dans le traitement de l'accès palustre simple

Thèse de pharmacie 2000

62- Parola P, Ali I, DJERMAKOYE I, GRASSARD N, BENDAVID C, FAUYERE B, CONDOMINES P.

Chloroquino sensibilité de *plasmodium falciparum* à la clinique Gamkalley et à la PMI des forces armées nigériennes (Niamey, Niger).

Bull soc pathol Exot 199, 92 : 317-319

63-WWW. Pasteur. mg // apprec/ spp

visité le 13 novembre 2005

64-RINWALD P, BICKILL J, BASCO L. Randomised trial of pyronaridine versus chloroquine for acute uncomplicated *falciparum* malaria in Africa. Lancet 1996;

17:24-28

65- GUIGUEMDE T. R., Coulibaly S., Ouedrago J B

Comment réaliser et interpréter les résultats d'une épreuve de chimiorésistance de *plasmodium falciparum* chez les sujets malades en zone tropicale.

C. S., 1996 , 6 : 187-191.

66-Basco, L. K. andRING WALD P.

Molecular epidemiology of malaria in Yaoundé, Cameroon

Analysis of point mutations in the dihydrofolate reductase thymidilate synthase gene of plasmodium falciparum.

Am. J. Trop. Med. Hyg. 1998, 58,(3), 369-373

67-Bouvier P, Doumbo O, Breslow N et al. Seasonnality, malaria, and impact of prophylaxis in a west African village. I Effect on anemia in pregnancy. Am J Trop Med Hyg, 1997:378-83

68-[www. Santé tropicale. Com/résumé](http://www.Santé.tropicale.Com/résumé)

visité le 16 novembre 2005

69- [www. Astrezeneca. fr](http://www.Astrezeneca.fr)

visite le 10 octobre 2004

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : MATALI

Prénom : Suzanne

e-mail : matalisuzanne@yahoo.fr

Titre : EVALUATION DE LA REPONSE *IN VIVO* DES SOUCHES DE
PLASMODIUM falciparum A LA CHLOROQUINE A MISSIRA

Année Universitaire: 2005 - 2006

Ville de Soutenance : Bamako (Mali)

Pays d'origine : Congo Brazzaville

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et
d'odontostomatologie (FMPOS)

Secteur d'intérêt : Parasitologie

Résumé

D'octobre 2004 à octobre 2005, nous avons effectué une étude longitudinale de l'efficacité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine dans une zone de nord savane sahélienne au Mali.

Le taux de prévalence du paludisme était de 49.31%

Tous les enfants d'un (1) à neuf (9) ans répondant à nos critères d'inclusion ont été retenus et suivis pendant 14 jours selon le test standardisé de l'OMS (1996).

Le taux global d'échec thérapeutique était de 50%, avec 29% d'ETP et 21% d'ETT.

Le taux de la réponse clinique adéquate était également de 50%. Les enfants d'un (1) à cinq (5) ans étaient les plus représentés, cela nous a permis d'identifier l'âge comme étant un facteur de risque dans l'échec thérapeutique.

Mots clés : Paludisme- efficacité *in vivo*- chloroquine- enfants

CARD-INDEX SIGNALETIQUE

Name: MATALI

First name: Suzanne

e-mail:matalisuzanne@yahoo.fr

Title: EVALUATION OF The RESPONSE *IN VIVO* OF The STOCKS OF *PLASMODIUM falciparum* A CHLOROQUINE A MISSIRA

Academic year: 2005 - 2006

Town of Defence: Bamako (Mali)

Country of origin: Congo Brazzaville

Point discharge: Library of the odontostomatology and Pharmacy, Faculty of Medicine (FMPOS)

Sector of interest: Parasitology

Summary

From October 2004 at October 2005, we had carried out a longitudinal study of the effectiveness *in vivo* of *Plasmodium falciparum* to chloroquine in a zone of north savanna sahélienne in Mali. The rate of prevalence of paludism was of the 49.31% All children of one (1) to nine (9) years answering our criteria of inclusion was retained and followed during 14 days according to the standardized test of WHO (1996). The total rate of therapeutic failure was 50%, with 29% from ETP and 21% of ETT. The rate of the adequate clinical answer was also 50%. The children of one (1) to five (5) years were represented, that allowed us to identify the age as being a factor of risk in the therapeutic failure.

Key words: Paludism effectiveness *in vivo*- chloroquine children

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

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

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe 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 leur père.

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

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

JE LE JURE

Matali Suzy