

MINISTRE DES ENSEIGNEMENTS SECONDAIRE,
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI

UNIVERSITE DE BAMAKO



FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

Année universitaire : 2008-2009

Thèse N°/

TITRE

**ETUDE DE LA REINFECTION A *Plasmodium falciparum*
CHEZ LES ENFANTS AGES DE 1 A 9 ANS DE MISSIRA
APRES CLAIRANCE PARASITAIRE, EN ZONE
ENDEMIQUE NORD SAHARIENNE DU MALI.**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 03/02/2008

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

Par Mr **TCHOMTCHOUA ARIEL STEPHANE**, pour obtenir
Le grade de **Docteur en Médecine (Diplôme d'État)**

JURY

- Président : **Pr Amadou DIALLO**
- Membre(s) : **Pr Sounkalo DAO**
Dr Mahamadou DIAKITE
- Directeur : **Dr Ousmane KOITA**

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2008-2009

ADMINISTRATION

DOYEN: ANATOLE TOUNKARA – PROFESSEUR

1^{er} ASSESSEUR: DRISSA DIALLO – MAÎTRE DE CONFERENCES

2^{ème} ASSESSEUR: SEKOU SIDIBE – MAÎTRE DE CONFERENCES

SECRETAIRE PRINCIPAL: YENIMEGUE ALBERT DEMBELE – PROFESSEUR

AGENT COMPTABLE: MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL – CONTROLEUR DES FINANCES

PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA	Ophthalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie – Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phtisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-entérologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
Mr Sinè BAYO	Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique
Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine interne
Mr Boukassoum HAIDARA	Législation
Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE
D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie Traumatologie
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	ORL
Mme SY Assitan SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Réanimation
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale Chef de D.E.R.
Mr Abdoul Kader TRAORE dit DIOP	Chirurgie Générale

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
Mr Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Sekou SIDIBE	Orthopedie-Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Reanimation
Mr Tieman COULIBALY	Orthopedie-Traumatologie
Mme TRAORE J THOMAS	Ophtalmologie
Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr Nouhoum ONGOÏBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Sadio YENA	Chirurgie thoracique
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthesie-Reanimation

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
Mr Samba Karim TIMBO	ORL
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	ORL
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
Mme Djeneba DOUMBIA	Anesthésie Réanimation
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Adama SANGARE	Orthopédie- Traumatologie
Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
Mr Doulaye SACKO	Ophtalmologie
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie - Traumatologie
Mr Lamine TRAORE	Ophtalmologie
Mr Mady MAKALOU	Orthopedie-Traumatologie
Mr Aly TEMBELY	Urologie
Mr Niani MOUNKORO	Gynécologie/ Obstétrique
Mr Tiémoko D. COULIBALY	Odontologie
Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
Mr Mohamed KEITA	ORL
Mr Boureima MAIGA	Gynéco-Obstétrique
Mr Youssouf SOW	Chirurgie Générale
Mr Djibo Mahamane DIANGO	Anesthésie-réanimation
Mr Moustapha TOURE	Gynécologie

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Amadou DIALLO	Biologie
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique
Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie-Mycologie
Mr Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie
Mr Bakary M. CISSE	Biochimie

Mr Abdourahamane S. MAÏGA
Mr Adama DIARRA
Mr Mamadou KONE

Parasitologie
Physiologie
Physiologie

2. MAÎTRES DE CONFERENCES

Mr Amadou TOURE
Mr Flabou BOUGOUDOGO
Mr Amagana DOLO
Mr Mahamadou CISSE
Mr Sékou F. M. TRAORE
Mr Abdoulaye DABO
Mr Ibrahim I. MAÏGA

Histoembryologie
Bactériologie – Virologie
Parasitologie – Mycologie **Chef de D.E.R.**
Biologie
Entomologie médicale
Malacologie – Biologie Animale
Bactériologie – Virologie

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Lassana DOUMBIA
Mr Mounirou BABY
Mr Mahamadou A. THERA
Mr Moussa Issa DIARRA
Mr Kaourou DOUCOURE
Mr Bouréma KOURIBA
Mr Souleymane DIALLO
Mr Cheick Bougadari TRAORE
Mr Guimogo DOLO
Mr Mouctar DIALLO
Mr Abdoulaye TOURE
Mr Boubacar TRAORE

Chimie Organique
Hématologie
Parasitologie – Mycologie
Biophysique
Biologie
Immunologie
Bactériologie/ Virologie
Anatomie pathologie
Entomologie-Moléculaire Médicale
Biologie/ Parasitologie
Entomologie-Moléculaire Médicale
Parasitologie - Mycologie

4. ASSISTANTS

Mr Mangara M. BAGAYOKO
Mr Djbril SANGARE
Mr Bokary Y. SACKO
Mr Mamadou BA
Mr Moussa FANE

Entomologie-Moléculaire Médicale
Entomologie-Moléculaire Médicale
Biochimie
Biologie, Parasitologie Entomologie Médicale
Parasitologie /Entomologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Mamadou K. TOURE
Mr Mahamane MAÏGA
Mr Baba KOUMARE
Mr Moussa TRAORE
Mr Issa TRAORE
Mr Hamar A. TRAORE
Mr Dapa Aly DIALLO
Mr Moussa Y. MAIGA

Cardiologie
Néphrologie
Psychiatrie-**Chef de D.E.R.**
Neurologie
Radiologie
Médecine Interne
Hématologie
Gastro-entérologie-Hépatologie

Mr Somita KEITA
Mr Boubacar DIALLO
Mr Toumani SIDIBE

Dermato-Léprologie
Cardiologie
Pédiatrie

2. MAÎTRES DE CONFERENCES

Mr Bah KEITA
Mr Abdel Kader TRAORE
Mr Siaka SIDIBE
Mr Mamadou DEMBELE
Mr Mamady KANE
Mr Sahare FONGORO
Mr Bakoroba COULIBALY
Mr Bou DIAKITE
Mr Bougouzié SANOGO
Mme SIDIBE Assa TRAORE
Mr Adama D. KEITA
Mr Sounkalo DAO

Pneumo-Phtisiologie
Médecine Interne
Radiologie
Médecine Interne
Radiologie
Néphrologie
Psychiatrie
Psychiatrie
Gastro-entérologie
Endocrinologie
Radiologie
Maladies infectieuses

3- MAITRES ASSISTANTS

Mme TRAORE Mariam SYLLA
Mme Habibatou DIAWARA
Mr Daouda K. MINTA
Mr Kassoum SANOGO
Mr Seydou DIAKITE
Mr Arouna TOGORA
Mme DIARRA Assétou SOUCKO
Mr Boubacar TOGO
Mr Mahamadou TOURE
Mr Idrissa A. CISSE
Mr Mamadou B. DIARRA
Mr Anselme KONATE
Mr Moussa T. DIARRA
Mr Souleymane DIALLO
Mr Souleymane COULIBALY
Mr Cheick Oumar GUINTO

Pédiatrie
Dermatologie
Maladies Infectieuses
Cardiologie
Cardiologie
Psychiatrie
Médecine interne
Pédiatrie
Radiologie
Dermatologie
Cardiologie
Hépto-gastro-entérologie
Hépto-gastro-entérologie
Pneumologie
Psychologie
Neurologie

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR

Mr Gaoussou KANOUTE
Mr Ousmane DOUMBIA
Mr Elimane MARIKO

Chimie Analytique **Chef de D.E.R**
Pharmacie Chimique
Pharmacologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Drissa DIALLO	Matières Médicales
Mr Alou KEITA	Galénique
Mr Benoît Yaranga KOUMARE	Chimie analytique
Mr Ababacar I. MAÏGA	Toxicologie

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Yaya KANE	Galénique
Mne Rokia SANOGO	Pharmacognosie
Mr Saibou MAIGA	Législation
Mr Ousmane KOITA	Parasitologie Moléculaire
Mr Yaya COULIBALY	Législation

D.E.R. SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique, Chef de D.E.R
--------------------	--------------------------------------

2. MAÎTRE DE CONFERENCES

Mr Moussa A. MAÏGA	Santé Publique
Mr Mamadou Sounalo TRAORE	Santé Publique

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Adama DIAWARA	Santé Publique
Mr Hamadoun SANGHO	Santé Publique
Mr Massambou SACKO	Santé Publique
Mr Alassane A. DICKO	Santé Publique
Mr Samba DIOP	Anthropologie Médicale
Mr Seydou DOUMBIA	Epidémiologie
Mr Akory AG IKNANE	Santé Publique
Mr Hammadoun Aly SANGO	Santé Publique

4. ASSISTANTS

Mr Oumar THIERO	Biostatistique
Mr Seydou DIARRA	Anthropologie Médicale

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	Physique
Mr Boubacar KANTE	Galénique

Mr Souleymane GUINDO
Mme DEMBELE Sira DIARRA
Mr Modibo DIARRA
Mme MAÏGA Fatoumata SOKONA
Mr Mahamadou TRAORE
Mr Yaya COULIBALY
Mr Lassine SIDIBE

Gestion
Mathématiques
Nutrition
Hygiène du Milieu
Génétique
Législation
Chimie Organique

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA
Pr. Babacar FAYE
Pr. Mounirou CISS
Pr Amadou Papa Diop
Pr. Lamine GAYE

Bromatologie
Pharmacodynamie
Hydrologie
Biochimie.
Physiologie

**DEDICACES
ET
REMERCIEMENTS**

Au Tout Puissant,

Tout ceci n'aurait jamais été, si ce n'était ta volonté. Tu m'as toujours gratifié de ta personne dans les meilleurs ou dans les pires moments de ma vie, et ceux sans pour autant que je ne te rende même la reconnaissance. Je prie afin que tu nous gardes de tes foudres, et que tu nous accordes ton amour et tes bénédictions.

A mes parents,

Papa, si je suis ce que je suis aujourd'hui, c'est que tu n'y es pas étranger. Tu es en tout point de vue ma plus grande source d'inspiration, et l'amour que je te vaudrais n'y est pas pour rien. Je ne t'ai jamais vu baisser les bras, ou chercher la facilité même dans les pires moments. Tu es quelqu'un d'exceptionnel, reste tel quel et tu seras toujours le meilleur des pères, Je t'aime.

Maman, la plus grande difficulté dans mon enfance fût de ne pas comprendre pourquoi tu étais aussi rigoureuse sur mon éducation, sache une chose aujourd'hui j'ai compris. Et jamais je ne dors plus, ni ne sieste, sans avoir lu. La fascination que je te vaudrais, viens sans doute de ton courage et de l'amour que tu nous portes. L'erreur que je ne devrais faire dans ma vie est de désirer une femme comme toi, cela me sera sans doute fatal, car elle n'existe pas. Je t'aime, sache que tu es et resteras toujours ma première femme.

A mes frères, Ghislain, Aram, Audran,

Sachez que je serais toujours là pour vous, et que je ne laisserais jamais de quelconques intérêts moraux, matériels nous éloigner. Vous m'avez énormément manqués tout au long de mon cycle, et ne pas vous avoir vu grandir ou encore partager vos moments dur ou agréable, sera toujours une épine coincée dans ma gorge. J'espère que le moment venu, vous me donneriez une chance de me rattraper, je vous aime beaucoup.

A ma sœur, Angèle

Tu occupes une très grande place dans mon cœur, sans doute liée au fait que tu es ma seconde femme. Tu as su compenser le fait de n'avoir pas grandi avec nous, par l'énorme amour et respect que tu nous as toujours porté. Le moment venu, nous en reparlerons en se moquant de nous. Je t'aime beaucoup, et je te souhaite beaucoup de courage car je sais que rien n'a jamais été facile pour toi.

A ma puce, Mlle Nina Tchogang

Je ne sais de quoi est fait demain, mais je sais désormais une chose, je ne saurais l'imaginer ou le vivre sans toi. Toi et moi savons donc ce qui nous reste de faire, tu es une femme extraordinaire et je ne remerciais assez le seigneur de m'avoir mis sur ta route. Je suis sans doute l'homme le plus chanceux, et le plus heureux de la terre, car je ne sais qui j'aurais été sans toi : je t'aime.

A Mr Yannick Modi,

Je ne sais quoi dire sur toi que tu ne saches déjà, sans doute dû au fait que parler de toi serait comme parler de moi. Tu n'es plus un ami tu es un frère. Sache que je serais toujours là pour toi et je ferais toujours de mon mieux, pour nous.

A Mlle Dominique sikhoko,

Tu es ma seconde sœur, pour moi tu es la preuve qu'avec un peu de volonté l'on peut parvenir à ces fins. Tu as toujours su quand il fallait me motiver ou me tirer les oreilles. Je n'attends plus que le faire-part, bonne chance et beaucoup de courage.

A Mlle Adonise Kaze,

Mather, je sais que d'où tu es rien n'est facile ? Merci pour l'accueil, même après un an à Bamako, j'avais toujours de la peine à croire que je suis hors de la maison.

A Mr Cedrick Mbassi,

Tu sais que « fils » ce n'est plus que de nom, tu es un banquier extra, et quelqu'un de très spécial. Ta force de caractère fera de toi quelqu'un donc les parents ou les amis se vanteront toujours d'avoir connu. Laisse un peu la paresse de côté et apprends à lire. Je suis sûr que tu feras un excellent Médecin. Bonne chance et beaucoup de courage.

Au Dr Mabondo,

Vous êtes mon second père, et sans doute l'une des personnalités ayant le plus influencé sur mon choix de carrière. Sachez, que je vous suis gré d'une très grande admiration.

A mes oncles, Sorel, Nountcha, Gaston,

Votre gentillesse et votre sincérité, m'a toujours énormément plu. Recevez ici l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

A mes tantes, Ma'a Pauline, Maman Marie, Tata Marie Jo, Tata Viviane, Ariane, Maman Suzy...

Vous êtes un peu toutes mes secondes mères, et je sais que malgré tout chez vous je trouverais toujours un second chez moi.

A mes cousins, Doudou, Roussel, Alain, Jojo, Junior(s), Sasa, Commando,...

Malgré nos divergences, nous avons toujours su trouver des accords. Je vous remercie pour tout.

A mes cousines, Bingos, Mademoiselle, Gaëlle, Flore, Dodo, Nanou, ...

Je vous suis reconnaissant de tous les moments inoubliables que nous avons partagés.

A Maman Suzanne, Maman Hermine

Vous êtes des femmes extraordinaires et très courageuses. Dieu puisse vous donner longue vie, pour que l'on vous rende ce que vous nous avez donné.

A Mr Serge Lowe,

Je n'aurais jamais été à Bamako, et où j'en suis si tu n'avais point accepté de t'occuper de moi et de m'offrir un toit dès mon arrivé. Je te serais à jamais reconnaissant Pather.

Au feu Dr Nancy Isabelle Yong,

Aussi jeune et aussi loin. Côte, je crois que je n'avais jamais eu autant mal dans ma vie et même aujourd'hui c'est encore les larmes aux yeux que j'écris. Tu étais une amie, une confidente pour moi. Trouve ici, d'où tu es l'expression de mes plus profonds sentiments et que le Seigneur te garde.

A la famille Mabondo,

Je suis très fier de vous avoir rencontré, vous avez su m'apporter une autre image sur les relations humaines.

A la famille Lebika,

Je vous remercie pour tout.

A ma cousine Gaëlle,

Je ne sais encore comment je devrais m'y prendre pour toi, tu es un peu ma petite jumelle et pourtant je n'a d'argument pour t'aider, et j'en souffre. Mais ça ne saurait tarder.

A ma cousine Bibiche,

Je t'apprécie énormément pour ton sens de l'honnêteté, je te souhaite beaucoup de courage dans ta carrière.

A Mlle Arianne MTT,

On a quasi tout connu ensemble, de l'aéroport à aujourd'hui. Ne te décourage jamais, et je serais toujours à ton écoute prêt à ce que tu me sonnes une fois de plus. Ne change pas tu es une fille exceptionnelle, et je suis persuadé que tu feras un excellent Médecin, bonne chance.

A Mlle Patricia Nanfah,

Même si la vie voulant, on s'éloigne sache que je te garde toujours le respect qui t'es dû, et comme je te l'ai déjà dit si on compte les dix femmes les plus importantes de ma vie tu y es. Ne change surtout pas tu es trop classe. Bonne chance et je sais qu'on se croisera toujours.

A Mlle Francine Loulougua,

Tout ce que je peux dire c'est : quel grand cœur ! sans doute ton point fort et faible. Ton sens aigu pour l'honnêteté est sans doute une autre de tes qualités parmi tant d'autres.

A Mme Lydienne Ouembe épouse Talla

Six ans de groupe d'étude, où je n'ai cessé de t'apprécier pour tes raisonnements scientifiques. Tu as su me tirer quand tu avais le bâton et pour ceux je te serais toujours gré. Bonne chance dans ta vie future.

A Mlle Saffy Lutula, Rosine Kwissu,...

Vous êtes des filles biens et qui savent accorder le respect à tout ceux qui le leurs donnent. J'ai été honoré de vous connaître.

Au Dr Ousmane Koita,

Vous êtes un très grand scientifique, mon rêve aujourd'hui pour ma vie future est de faire mieux que vous quand on sait que vous atteindre ce serait déjà magnifique.

A mes parents, Serge, Adonise, Priscille, Jacques, Ngoka, Gilles, Sandrine,...

Vous m'avez accueilli et montré le chemin, aujourd'hui chacun de vous fait un peu partir de moi.

A Mes frangins, André, Christian, Yannick, Eric, Franck, Freddy, Soul, Daniel, Modeste, Yasfir...

Vous êtes tous un peu des grands frères pour moi, qui ont su me taper sur la tête quand il le fallait.

A Jacques O, Franck N,

Vous êtes de merveilleux bluffeur, doués d'une connaissance scientifique inouïe, je vous souhaite beaucoup de courage car je sais que d'ici peu on entendra parler de vous.

A Mr Franck Mbangsi, Freddy Fokam,

Votre gentillesse m'a toujours stupéfait. Auprès de vous je ne me suis jamais senti différent. Sachez que vous me serez toujours très chères.

A la 7, respectez toujours St Ricardo et évitez l'Haigle. Vous savez la suite, vous êtes magnifiques.

A ma petite famille de Bamako, je vous remercie pour tous ces moments agréables partagés ensemble.

A Astra City, et mes autres cours, franchement qu'aurais je été sans vous, malgré nos différences d'humeurs, on a toujours su se supporter. Les débats et les ambiances de la cour me manqueront.

A mes enfants : vous êtes trop nombreux.

Mes filles, Palma, Patricia, Michèle, Danielle, Liliane, Natacha, Angèle, Maï, Christelle, Samira, ... Malgré ma jeunesse apparente, vous avez compris comment me donner des rides. Je vous souhaite de connaître tout ce qu'une femme peu avoir comme bonheur, car vous le méritez toutes.

Mes fils, Cedrick, Ariel, Dalhil, Gregory, Patrick, Gilles, Ange, Ivan, Richard, Kevin, Yannik, ... Trouvez ici tout le respect qui est de droit, ce fût un plaisir pour moi d'avoir fait la rencontre de chacun de vous.

A Mlle Claude, Michelle, (...), Aïcha, Housseina, (...), Claudya, (...),...

Vous m'avez toutes appris quelque choses, je ne saurais jamais comment vous remercier pour tout ces moments inoubliables que l'on a su partager ensemble.

Aux personnels du LBMA, vous m'avez très bien accueilli, la gentillesse que j'ai trouvée en chacun de vous, fait aujourd'hui que je vous suis très reconnaissant.

Au peuple malien, je me suis senti chez moi et je n'ai point souffert d'énorme distinction. Je vous remercie pour l'accueil et pour les leçons que m'avez apprises.

A la population de Missira, d'une simplicité énorme et d'un accueil très chaleureux. Je vous remercie.

A L'AEESCM, Je suis arrivé ici adolescent et aujourd'hui j'en ressors plus qu'homme. Je vous serais toujours reconnaissant.

Aux membres de mon bureau, Arthur, Yannick, Mbassi, Blaise, Nadine, Essote, Roby, Hervé,

J'ai passé une année magique à vos côtés, marquée d'énorme rebondissement. Nos différences, ont su faire notre force, et auprès de vous j'ai plus qu'appris sur les relations humaines, et le respect envers son prochain.

A la promotion ASTRA, Sandra, Titi, Raïssa, Anne, Mj, Gaël, Ariane, Dominique, Nadine, Eliane...

Chance que Dieu voulant, on est de la même promotion. Je n'ose penser s'il en avait été autrement. Je vous remercie pour tout depuis le début jusqu'à aujourd'hui, j'espère que nous resterons toujours autant soudées et qu'à travers le temps, nos liens deviendront encore plus forts.

Aux promotions Famille X, LSE, ASPRO, vous m'avez accueillis, guidées, raisonnées, je vous suis très reconnaissant.

A la promotion PREMIUM, André, Daniella, Christian, Sonia, Dominique, Sandrine, ...

A cause de vos filles j'ai toujours pensé que je suis arrivé 3 ans trop tard, je vous remercie pour tout.

A la promotion SOSERE, Maï, Olive, Yolande, Michelle, Claude, Patrick(s), Xavier, ...

Chers collègues aînés, je vous remercie pour l'accueil, et pour l'ouïe donc vous avez toujours fait preuve.

A la promotion SARTRES, Dalil, Palma, Rosine, Arthur, Scott, Bengono, Nathalie, Guy...

On est de promotion quasi jumelle, et sachez que le respect que vous nous accordez, je vous le remettrais toujours.

A la Promotion SEGALLEN, Josiane, Maddy, Rodrigue(s), AB, Judith, Nancy, Tatiana, Freddy, ...

Vous avez toujours su m'offrir de belle chose, et une fois de plus vous vous êtes surpassés. Je vous remercie et vous en suis extrêmement reconnaissant, j'espère me montrer digne de votre confiance.

A la promotion PRADIER, Costa, Sinclair, Daniel, Patrick, Roby, Housseïna, Natacha, Manou, ...

Je suis très heureux de l'estime que vous m'avez toujours portée. Je ne saurais comment vous remercier.

A la promotion CESAR, Michèle(s)(a), Laurelle, Pulcherie, Rosine, Gregory, Josimar, ...

Vous êtes sans doute la promotion qui m'a donnée le plus de céphalée, mais aussi l'une des plus respectueuses. J'apprécie énormément la solidarité donc vous faites preuves. Bonne chance.

A la promotion DEGAULLE, Olivia, Cathy, Viviane, Nelly, Lionel, Franck, Hermann, ...

Votre présence a su nous redonner un second souffle, j'espère qu'il en sera de même tout au long de votre cycle. Beaucoup de courage.

A la promotion SPARTES, Dorine, Aziza, Simplicie, Kevin, Yannik, Landry, Martial, ...

Même si le chemin vous semble long, en vérité il est court. Courage, ça ira pour le mieux.

A mes enseignants, je vous serais reconnaissant toute ma vie de m'avoir permis d'accéder à la connaissance.

A toutes mes connaissances au pays, la séparation fût certes difficile, mais sachez que j'ai appris de vous, j'ai su le rendre ici.

A tous ceux à qui j'ai pu faire du mal, vous m'envoyez profondément navré de ces malencontreux actes. Veuillez agréer mes excuses les plus sincères.

A tous ceux qui ne seront pas cités, ou que j'ai oublié. Je sais que ça frustre toujours et qu'on aimerait tous un petit mot sur soi, sachez que je vous serais toujours reconnaissant. Car vous êtes tous avec moi où que je sois dans mon cœur.

**HOMMAGES
AUX
MEMBRES DU
JURY**

A notre maître et président du jury,

Pr Amadou DIALLO,

- Professeur de biologie et de zoologie.
- Vice recteur de l'université de Bamako.

Cher Maître,

C'est un grand honneur que vous nous faites d'accepter ce jury, eu égard à vos multiples occupations.

Vos excellentes qualités humaines, votre modestie et votre disponibilité, sont autant de qualités qui font que nous nous sentions privilégiés de vous avoir au terme de nos études.

Acceptez cher Maître, l'expression de notre profond respect et toute notre gratitude.

A notre Maître et Juge,

Pr Soukalo DAO,

- Maître de conférences à la FMPOS.
- Diplômé de maladies infectieuses et tropicales.
- Investigateur clinique au centre de recherche et de formation sur le VIH et la Tuberculose SEREFO/ FMPOS/ NIAID Université de Bamako.

Cher Maître,

Vous nous faites un grand honneur malgré vos nombreuses responsabilités, de nous accorder le temps de juger ce travail.

Nous avons admiré vos grandes qualités d'homme de sciences et votre sens des relations humaines.

Recevez cher Maître, l'expression de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Dr Mahamadou DIAKITE,

- Docteur en pharmacie,
- PhD en génomique humaine
- Maître-assistant en Immunologie à la FMPOS
- Responsable de l'unité Immunogénomique du centre de recherche et de formation sur le paludisme

Cher Maître,

Tout l'honneur nous revient de vous avoir comme juge de cette thèse.

Votre rigueur scientifique et votre abord facile en dépit de vos multiples occupations ont permis la réalisation de ce travail. Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à la qualité de ce travail.

Veillez trouver ici cher Maître, l'expression de notre profond respect.

A notre Maître et Directeur de Thèse,

Dr Ousmane KOITA,

- Docteur en Pharmacie,
- Maître assistant des cours de Biologie Moléculaire à la Faculté des Sciences et Techniques et de Biologie Animale, à la FMPOS,
- Responsable du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée de Faculté des Sciences et Techniques,
- Directeur adjoint du programme NIH/ NIAID/ FMPOS/ SEREFO et de recherche sur le VIH et la tuberculose

Cher Maître,

Nous vous remercions de toute la confiance que vous avez mise en nous, en acceptant de nous adjoindre aux partages de vos connaissances.

Ce travail n'aurait jamais été, s'il n'avait bénéficié de votre sens pour le travail bien fait, de votre disponibilité malgré toutes vos multiples occupations.

Votre grand humanisme, votre simplicité, votre sens de l'éthique, et votre amour de la science, font de nous des jaloux de l'émérite scientifique que vous êtes.

Recevez ici, l'expression de notre profond respect et toute notre gratitude.

SOMMAIRE

Sommaire

	Pages
A- Introduction.....	1
B- Objectif	3
C- Généralités.....	4
1- Epidémiologie.....	4
2- Biologie.....	9
3- Anatomie pathologie et physiopathologie	15
4- Diagnostic.....	18
5- Le traitement.....	27
6- La prophylaxie.....	33
7- Cadre de l'étude.....	35
D- Méthodologie.....	38
1- Lieu d'étude.....	38
2- Période d'étude.....	40
3- Echantillonnage.....	40
4- Personnel de travail sur le terrain.....	40
5- Technique d'étude.....	40
6- Prise en charge des malades.....	48
7- Considérations éthiques.....	49
8- Détermination de la prévalence, de l'incidence et du risque.....	49
9- Analyse des données.....	50
E- Résultats.....	51
a. Variables sociodémographiques.....	51
b. Résultats parasitologiques.....	52
c. Résultats analytiques.....	54
F- Commentaires et Discussions.....	61
a. Méthodologie.....	61
b. Caractéristique de la population d'étude.....	61

c. Aspect de la clairance parasitaire et prévalence de la réinfection dans les différents groupe.....	61
G- CONCLUSION.....	63
H- RECOMMANDATIONS.....	64
I- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	65
J- ANNEXES.....	70

ABREVIATIONS

Liste des abréviations

OMS : Organisation Mondiale de la Santé
RBM : Roll Back Malaria
PEC : Prise En Charge
PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme
P. : *Plasmodium*
GMRT : Moyenne géométrique des anticorps antipalustres
MSP-1 : Protéine 1 à la surface du mérozoïte
MSA-1 : Antigène 1 à la surface du mérozoïte
EBA : *Antigène Obligatoire d'Érythrocyte*
Hb : Hémoglobine
Para : Parasitémie
g/dL : gramme par décilitre
G-6-PD: Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase
Ig : Immunoglobuline
CS: Circum Sporozoïte
TNF: *Facteur de Nécrose de Tumeur*
IL: interleukine
NO: Oxyde Nitrique
LDH: Lactate DésHydrogénase
PCR : Réaction de polymérisation en chaîne
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
°c : Degré Celsius
µL : Microlitre
cc : centimètre cube
FMPOS : Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie
LBMA : Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée.
AQ13: Amino4quinoleine de type 13.
p: probabilité
X²:Chi carré
DF : degré différentiel
LSA-J: *Pre-erythrocytic stage antigen J*
LSA-REP: *Pre-erythrocytic stage antigen REP*

LISTE DES TABLEAUX

Liste des tableaux :

	Pages
Tableau I : Distribution de la population selon le sexe.....	51
Tableau II : Distribution de la population d'étude selon la tranche d'âge.....	51
Tableau III : Distribution de la parasitémie selon les mois.....	52
Tableau IV : Répartition des sujets dans les différents groupes d'études.....	52
Tableau V : Fréquence de l'incidence et de la prévalence globale de l'infection....	53
Tableau VI : Taux d'incidence de l'infection palustre selon l'âge au sein des différents groupes d'études.....	54
Tableau VII : Proportions des porteurs de gamétocytes, des taux d'incidences, et de prévalence dans les différents groupes étudiés.....	55
Tableau VIII : Variation de la réinfection palustre entre les groupes d'études.....	57
Tableau IX : Variations de la parasitémie pendant la saison de pluie.....	57
Tableau X : Variation de la moyenne géométrique de la parasitémie.....	58
Tableau XI : Variation du test d'ANOVA de la parasitémie	58

LISTE DES FIGURES

Listes des figures

	Pages
1 : Localisation géographique du site d'étude.....	39
2 : Classification de la splénomégalie selon la classification de Hackett.....	42
3 : Goutte épaisse.....	44
4 : Frottis mince.....	46
5 : Fréquence de l'incidence, de la prévalence.....	53
6 : Incidence de l'infection chez les enfants de 1 à 5 ans et chez ceux de 6 à 9 ans.....	54
7 : Courbe de l'évolution de la prévalence et de l'incidence des réinfections..	55
8 : Variations de l'incidence et de la prévalence selon le risque de réinfection dans les différents groupes.....	59
9 : Variations des cas de malaria symptomatiques entre les 2 groupes	59
10 : Courbe de Kaplan Meier.....	60

INTRODUCTION

Introduction

Le paludisme, un véritable fléau sévissant depuis des siècles, depuis Hippocrate et décrit dans son traité « des airs, des eaux, des lieux » à nos jours, en passant par Laveran en 1880 qui met en évidence l'agent pathogène plasmodial.

Les chiffres à travers l'histoire parlent d'eux-mêmes, et de grands noms de l'histoire n'ont pu y échapper. Ainsi, de nos jours les chiffres parlent d'eux-mêmes pour ce qui est de cette endémie mondiale majeure, près de 107 pays et territoires touchés de part et d'autre de la planète, soit 2,3 milliards de personnes (41 % de la population mondiale), 300-500 millions de cas de paludisme maladie (90 % en Afrique tropicale, 1,5 à 2,7 millions de décès par an [1] ; et c'est pas tout, l'on peut continuer en disant que dans les plus d'un millions de décès (987466 sont dus à *Plasmodium falciparum*) donc environ 770000 enfants de moins de 5 ans et 3000 cas de séquelles irréversibles d'accès pernicioeux[2].

Notons que le prix à payer pour ce fléau n'est pas qu'humain, mais également financier et l'on évalue à 12 millions de dollars de perte du PIB, entraînant une baisse de la croissance économique de 1,3 % par an. Il représente près de 40 % des dépenses publiques des pays fortement touchés. L'autre aspect indirect entraînant l'augmentation des congés maladie, l'absentéisme à l'école, au travail, le frein à la scolarisation provenant des séquelles neurologiques [3].

Cette hémosporeidiose qui est une érythrocytopathie fébrile hémolysante due à la présence, au développement et à la multiplication dans les hématies d'un ou de plusieurs hématozoaires du genre *Plasmodium*. Transmis par la piqûre infestante d'un moustique anophèle femelle [4].

L'OMS après la deuxième guerre mondiale, lance un vaste programme afin d'éradiquer ce mal. La survenue rapide de résistances et des effets secondaires, amène l'OMS à réviser de stratégie et à adopter une attitude un peu plus ou moins ambitieuse qu'auparavant, davantage axée sur le traitement et la prophylaxie [5]. La résistance spontanée aux infections par plasmodies parasites de différents animaux en est un exemple typique. Cette résistance innée est, dans certains cas, spécifique d'une espèce donnée (en raison d'un besoin nutritionnel précis par exemple), ou bien résulte de la présence chez l'homme d'une substance non propice au développement du Plasmodium (hémoglobine anormale par exemple). D'autre part, cette

résistance pourrait être influencée par des facteurs immunitaires de l'homme ou génétiques du parasite [6].

Ainsi, depuis la fin des années 1990, une prise de conscience de ce drame que constitue le paludisme s'est manifestée entraînant diverses initiatives visant à la régression de la morbidité et de la mortalité palustres :

- Déclaration des chefs d'Etat et de gouvernements africains sur le renforcement de la lutte contre le paludisme à Hararé en 1997.

- L'initiative Roll Back Malaria (RBM) lancée en 1998 par l'OMS en collaboration avec d'autres organismes du système des nations unies, Unicef, Banque Mondiale et d'autres, visant la régression de 50 % de la mortalité à l'horizon 2010. Donc au moins 60 % des femmes enceintes et des enfants de moins de 5 ans bénéficieraient de la combinaison la plus appropriée, des mesures de prévention individuelles et collectives (moustiquaires imprégnées, et autres interventions accessibles et abordables pour prévenir l'infection et la souffrance). De même que 60 % de toutes les femmes enceintes à risque de paludisme et particulièrement les primigestes, auraient accès à la chimioprophylaxie et au traitement préventif intermittent, et les près de 60 % de paludéens auraient accès à un traitement rapide adéquat et abordable dans un délai de 24 heures après apparition des symptômes.

- Le sommet d'Abuja en avril 2000, où les chefs d'Etat africains se sont engagés à lutter contre le paludisme en fixant pour objectifs à atteindre en 2005, l'accès à une prise en charge (PEC) correcte et rapide ainsi que l'accès à des méthodes préventives efficaces dans 60 % des cas.

- Les déclarations du millénaire adoptées par l'Assemblée Générale des Nations Unies en septembre 2000, dans laquelle la régression du fardeau du paludisme, de la tuberculose et du sida est inscrite aux objectifs du millénaire pour le développement [7].

Concernant le Mali, la structure gérant et planifiant les stratégies de lutte contre le paludisme est le PNLP. Créé en 1993 et qui en 2000 ne donnait pas toujours les chiffres les plus enviables (32,4 % de la mortalité exprimée au niveau des services de santé et 47,5 % des causes de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans, 49 % des convulsions fébriles de l'enfant et du nouveau-né à Bamako, 16,7 % des hospitalisations pédiatriques, 48 % des motifs de consultation dans les centres de santé [8]). Le paludisme est endémique au Mali, avec une intense transmission au cours de la saison pluvieuse. La durée est variable en fonction des zones climatiques. Les facteurs environnementaux (la température, la pluviométrie et l'humidité relative) et immunitaires sont des éléments déterminants dans l'épidémiologie du paludisme.

La susceptibilité à l'infection palustre est multifactorielle, tient compte de l'immunité de l'individu et de certains facteurs de virulence du parasite. Dans la lutte contre le paludisme, plusieurs méthodes ont été expérimentées ; entre autres l'utilisation des insecticides, des moustiquaires imprégnés, ainsi que des antipaludiques de diverses générations. Toutes ces méthodes ont de nos jours faits leur preuve avec des limites, qui font que le paludisme reste

encore la maladie infectieuse la plus redoutable dans le monde. C'est ainsi que dans le village de Missira nous avons mené une étude de cohorte chez des enfants de 1 à 9 ans, pour étudier le bénéfice d'une clairance plasmodiale chez les enfants de moins de 10 ans, par l'utilisation de la chloroquine et de l'Arthemeter- Lumefantrine.

OBJECTIFS

Objectif général :

Etudier l'effet de la clairance parasitaire sur le risque de réinfection palustre durant la saison des pluies, chez les enfants de 1 à 9 ans dans le village de Missira.

Objectifs spécifiques :

- Déterminer l'influence du traitement anti palustre dans l'évolution de la clairance parasitaire et la survenue de réinfection,
- Déterminer la courbe d'évolution de la clairance parasitaire au sein des différentes populations d'études,
- Estimer l'incidence du paludisme au cours de la saison de pluie.
- Estimer la prévalence du paludisme au cours de la saison de pluie.

GENERALITES

Généralités

1- EPIDEMIOLOGIE

1.1 — Le paludisme dans le monde [9]

Le paludisme, bien qu'ayant eu une extension géographique considérable (il sévissait encore au début du 20^e siècle en France du nord et de l'ouest, jusqu'en Hollande.), est actuellement surtout localisé dans les régions intertropicale.

Trois conditions sont nécessaires à sa pérennité : la présence de l'anophèle vecteur, la présence en quantité suffisante de porteurs d'hématozoaires, une température extérieure au moins égale à 18 °Celsius même durant un laps de temps assez court.

La température extérieure conditionne aussi la répartition des quatre espèces de plasmodiums : *P. falciparum* se situe à l'intérieur des isothermes d'été de 20 °Celsius, sauf en montagne ; *P. vivax* a une extension plus importante entre les isothermes d'été de 15 °Celsius, de même que *P. malaria* qui existe surtout en foyers localisés ; *P. ovale* est localisé en Afrique intertropicale et à Madagascar. Dans les régions montagneuses situées en dessous de 2000 mètres, le paludisme peut revêtir un caractère épidémique avec forte mortalité si se conjuguent, un apport d'hématozoaire par des populations migrantes en provenance de la plaine impaludée, et une prolifération d'anophèles plus ou moins bons vecteurs, mais dont l'abondance corrige la faible capacité vectorielle.

En Europe, ne sont plus déclarés actuellement que des cas d'importation ou d'exceptionnels cas dit de « Paludisme d'aéroport », ou « de port », par importation d'anophèles infectées provenant le plus souvent d'Afrique noire. Dans les pays du bassin méditerranéen, le paludisme presque uniquement dû à *P. vivax* est encore présent en Turquie où il a pu être à l'origine d'épidémie estivale. *P. vivax* (et plus rarement *P. malaria*) est présent au Maroc, en Algérie et en Egypte où existe aussi *P. falciparum* (non chimio résistant).

En Amérique tropicale, le paludisme y est de plus en plus fréquent (plus de 1 232 000 cas déclarés en 1991), il s'agit surtout de *P. vivax* mais *P. falciparum* est prédominant dans

quelques régions telles que : Haïti, Surinam, très fréquemment au Brésil. Le paludisme est endémique au sud du Mexique, dans tous les pays d'Amérique centrale. La chimio résistance de *P. falciparum* d'apparition ancienne (entre 1960 et 1970) existe au Brésil, en Colombie, au Surinam, Equateur, Guyane, Venezuela. Partout ailleurs, *P. falciparum* est toujours sensible à la chloroquine.

En Asie tropicale, le paludisme est principalement dû à *P. vivax*, mais quelques souches de *P. falciparum* sont toujours sensibles à la chloroquine. En Asie du Sud-est, le paludisme est totalement absent des villes et la transmission uniquement rurale, se produit plus souvent après 23 heures en raison du cycle d'activité des vecteurs, *P. falciparum* est largement prédominant atteignant ou dépassant 60 % dans toute la région, de plus ce parasite est totalement résistant à la chloroquine et parfois même à la méfloquine (nécessitant alors la prescription journalière de doxycycline).

C'est en Afrique, que l'on rencontre environ 90 % des décès liés au paludisme, parmi lesquels plus de 75 % sont des enfants de moins de 5 ans (1 décès d'enfant sur 5 est imputable au paludisme) [9], le paludisme représente 10 % de la charge totale de morbidité du continent. Il est donc logique de se demander pourquoi le paludisme affecte-t-il particulièrement l'Afrique? L'on peut donc y répondre en disant que :

- La plupart des cas en Afrique Subsaharienne sont dû à *P. falciparum*, dont la transmission est maximale en saison de pluie faible voire absente en saison sèche dans les régions sahéliennes, et globale sur toute l'année avec un pic en saison de pluie en région subtropicale.
- Résistances aux médicaments antipaludiques de plus en plus fréquents.
- Dans certains pays on rencontre l'absence d'infrastructure et de ressources nouvelle pour organiser la prise en charge du paludisme, de la prévention au traitement.
- Existence de facteurs aggravants ; pauvreté répandue, troubles civils...
- En Afrique aujourd'hui, le paludisme est à la fois une maladie de la pauvreté et une cause de pauvreté. Le paludisme affecte directement les ressources humaines en Afrique, outre les vies perturbées et baisse de la productivité due à la maladie et au décès prématuré. Le paludisme entrave également la scolarité des enfants et le développement social de ceux-ci, en raison de l'absentéisme et des atteintes neurologiques permanentes et autres conséquences des accès graves de cette maladie [10].

1.2 — Le Paludisme au Mali [11, 12]

Première cause de morbidité avec un taux à 15,6 %, constitue 33 % des motifs de consultations, 80-90 % des enfants de 0 à 5 ans portent le Plasmodium en saison des pluies. La moitié des convulsions fébriles sont palustres (pédiatrie, Hôpital Gabriel Touré), 2e cause des fièvres dans les services de médecine adulte à l'hôpital du Point G (13 %), responsable de la moitié des anémies chez la femme enceinte, 1^{ère} cause de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans donc 1/3 meurent en milieu hospitalier, où le taux de létalité varie entre 16-25 % [11].

Ainsi donc, des faciès épidémiologiques ont pu être décrits :

- *La zone de transmission saisonnière longue de 4 à 6 mois au sud*, qui correspond à la région soudano-guinéenne. Le paludisme y est holo-endémique avec un indice plasmodique supérieur à 75 % de juin en novembre.
- *La zone de transmission saisonnière courte de 3 à 4 mois*, occupant la région de la savane nord soudanienne et le sahel. Le paludisme y est hyperendémique avec un indice plasmodique variant entre 50 et 70 %.
- *La zone subsaharienne au nord*, à transmission sporadique et à expression épidémique. L'indice plasmodique est inférieur à 5 %.
- *La zone du delta intérieur du fleuve Niger et les zones de retenue d'eau et de riziculture (barrages)*, la transmission y est bimodale voire plurimodale, en début de pluie, en période de décrue et de mise en eau des casiers rizicoles. Le paludisme y est méso-endémique avec un indice plasmodique inférieur à 40 %.
- *Le milieu urbain (Bamako, Mopti)*, le paludisme y est de type hypo-endémique avec un indice plasmodique inférieur à 10 %. Cette hypo-endémicité du milieu urbain expose les enfants citadins aux formes graves et compliquées du paludisme, souvent à un âge plus avancé par rapport aux enfants des zones rurales. La prévalence du paludisme est plus élevée en milieu périurbain et plus faible au niveau du centre-ville [12].

1.3 — Faciès épidémiologique

1.3. 1 — Evaluation du « paludisme-infection » [13]

L'état du « paludisme-infection » est défini comme la présence de Plasmodium dans l'organisme humain sans fièvre et autres signes fonctionnels. Il traduit une bonne coexistence entre le parasite et l'homme ; il est instable, non permanent et dépend du statut immunitaire du sujet. Il est évalué dans la population à travers les indices paludométriques, et les indices séro-immunologiques.

1.3. 1.1 — Les indices paludométriques

a) Les indices spléniques

- L'indice splénique simple, c'est le pourcentage des sujets présentant une rate palpable à l'examen clinique dans une population examinée.

Rappelons que c'est la classification de Hackett, qui permet de déterminer l'existence d'une hypertrophie de la rate et varie de 0 à 5 :

0 : Rate non palpable même en inspiration profonde

1 : Rate palpable en inspiration profonde

2 : Rate palpable en respiration normale sur la ligne mamélonnaire gauche ne dépassant pas la ligne horizontale, passant à égale distance entre le rebord costal et l'ombilic.

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

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

5 : Rate descendant en dessous de cette ligne.

- La rate hypertrophiée moyenne, permet de prendre en compte la taille de la rate. Chaque splénomégalie est affectée d'un coefficient de 0 à 5, selon l'importance de l'hypertrophie.

b) L'indice plasmodique

C'est le pourcentage de sujet dans une population examinée dont les étalements sanguins révèlent la présence d'hématozoaires, quelque soit le stade évolutif ou l'espèce plasmodiale en cause.

c) La densité parasitaire

C'est la mesure du nombre de parasites pour une quantité de sang donnée ; Elle permet d'apprécier le niveau quantitatif de la parasitémie d'un individu, elle peut se faire en comptant les Plasmodiums décelés par rapport :

- Aux globules rouges (cas des frottis où on peut exprimer la densité du nombre de globule rouge parasité par millimètre cube de sang, ou en pourcentage de globule rouge parasité)
- Aux leucocytes (cas de la goutte épaisse)

La densité parasitaire d'une population peut être estimée par :

- La moyenne arithmétique ou géométrique des numérations parasitaires pour l'ensemble de la communauté (enfants, adultes ou les personnes âgées) en prenant en compte les examens positifs et négatifs.
- La moyenne des numérations positive, cet à dire la moyenne des charges parasitaires trouvées en ne considérant que les positives.
- Le tableau de fréquence des numérations parasitaires en les disposants par ordre de grandeur et en les répartissant par classe selon la méthode de l'échelonnement
- La médiane de densité parasitaire est plus représentative de la distribution des valeurs chez les porteurs asymptomatiques.

d) L'indice gaméocytaire

C'est le pourcentage des sujets dont les étalements sanguins révèlent la présence de gaméocytes quelque soit l'espèce plasmodiale.

e) Interprétation des indices paludométriques

Pour éviter toute confusion, il est nécessaire de préciser les groupes d'âge à partir desquels les indices sont calculés.

L'indice splénique, donne la meilleure appréciation de l'importance de l'affection, de l'expérience cumulative d'une collectivité vis-à-vis de l'infection palustre. Il fournit, là où le paludisme est stable, une bonne mesure du degré d'endémicité, une indication de la prévalence du paludisme. En cas d'épidémie, il donne une indication plus ou moins récente sur l'apparition de la parasitose. La détection des splénomégalies est un procédé adapté à la reconnaissance rapide situations palustres, endémie ou épidémie.

L'indice plasmodique, avec l'évolution dans le temps des densités parasitaires moyenne, est plus le reflet de la dynamique de la transmission anophélienne. En zone d'endémie stable, chez les sujets de moins d'un an, il constitue une bonne indication de l'intensité de transmission. Chez les adolescents et les adultes, il procure une information sur le degré d'immunité de ces populations.

L'indice gaméocytaire est un des éléments permettant de quantifier le « réservoir humain de parasites ».

En se basant sur l'indice splénique et, ou, l'indice plasmodique, on peut distinguer 4 niveaux d'endémicité :

- Paludisme hypo-endémique, indice splénique et/ou plasmodique de 0 à 10 %, chez les enfants de 2 à 9 ans ;
- Paludisme méso-endémique, indice splénique et/ou plasmodique de 11 à 50 %, chez les enfants de 2 à 9 ans ;
- Paludisme hyperendémique, indice splénique et/ou plasmodique de 50 à 75 %, chez les enfants de 2 à 9 ans ;
- Paludisme holo-endémique, indice splénique et/ou plasmodique supérieur à 75 %, chez les enfants de 2 à 9 ans ;

En fonction de l'intensité et de la durée de la transmission (longévité des vecteurs, indices sporozoïtiques, taux d'inoculations), on peut distinguer 3 niveaux de stabilité du paludisme :

- Paludisme stable, il s'agit de zone holo ou hyper-endémique à transmission intense pérenne sur la plus grande partie de l'année, les infections sont précoces et la prémunition s'acquière rapidement (au-delà de 5ans), au pris d'une forte mortalité infantile. Les adultes présentes souvent une parasitémie asymptomatique, les épidémies y sont inexistantes. Il correspond à la quasi-totalité des zones équatoriales où la pluviométrie est importante et quasi permanente.
- Paludisme instable, il s'agit de zone hypo-endémique où la transmission est faible et épisodique favorisé par des facteurs tels que la pluviométrie, aménagement hydroagricole. La prémunition est absente ou faible, et les accès surviennent à tout âge et des épidémies peuvent survenir.
- Paludisme à stabilité intermédiaire, il s'agit de zone méso-endémique où la transmission connaît une recrudescence saisonnière.

1.3. 1.2 — Les indices séro-immunologiques

Deux indicateurs principaux sont utilisés en enquêtes épidémiologiques, ce sont :

- Le taux de prévalence instantanée des porteurs d'anticorps antipalustres.
- Le titre de la moyenne géométrique des anticorps antipalustres (GMRT).

Trois techniques classiques séro-immunologiques sont utilisées pour la recherche des anticorps antipalustres en évaluation épidémiologique, l'immunofluorescence indirecte, l'hémagglutination passive et l'ELISA. Elles mettent en évidence des anticorps « témoins » de l'infection palustre.

La séroépidémiologie permet par la comparaison des GMRT de suivre la dynamique de l'acquisition des anticorps en fonction de l'intensité et du rythme saisonnier de la transmission.

Lorsque la transmission est forte et stable, l'acquisition des anticorps se fait précocement et les GMRT sont généralement plus élevés que dans les zones à transmission saisonnière, sporadique. La séroépidémiologie permet aussi de cartographier des zones de transmission, d'identifier des saisons de transmission, de surveiller l'interruption durable de la transmission puis d'en détecter la reprise.

La séroépidémiologie complète donc les données des enquêtes paludométriques, mais l'information qu'elle fournit est limitée. Elle ne reflète pas la protection de l'individu vis-à-vis

de la maladie. Le titre d'anticorps n'est corrélé ni à l'intensité de la transmission ni à la charge parasitaire.

1.3. 2 — Evaluation du « paludisme — maladie »

Le « paludisme-maladie » peut être défini comme l'expression clinique aiguë de la présence de plasmodium dans l'organisme humain, la plus classique étant l'accès fébrile palustre.

1.3. 2.1 — La morbidité palustre et la mortalité palustre

En zone de haute endémicité les sujets immuns peuvent être porteurs asymptomatiques et supporter des charges parasitaires importantes, on conçoit donc que chez de pareil individu le diagnostic de « paludisme-maladie » ne puisse se fonder que sur le seul examen clinique et que la découverte de plasmodium sur un étalement sanguin chez un sujet fébrile, ne soit pas suffisante pour affirmer le caractère paludéen d'une fièvre.

Aussi, l'évaluation de la morbidité palustre passe-t-elle par la recherche des critères cliniques, parasitologiques, évolutifs d'identification des cas de « paludisme-maladie ». Quelque soit la forme clinique du paludisme, le diagnostic du cas doit s'appuyer sur l'examen parasitologique d'un étalement sanguin. C'est l'importance de la parasitémie (densité parasitaire) qui sera un des critères les plus valables pour qualifier de palustre un accès fébrile. Pour les études d'évaluation de morbidité, le niveau de densité parasitaire moyenne de la population non fébrile, identifié à travers des enquêtes épidémiologiques, pourrait être considéré comme un seuil au-dessus duquel le diagnostic d'accès palustre serait envisagé. La normalisation de la température du patient en 24-48 heures, sous traitement efficace sur les souches plasmodiales locales est un autre élément de diagnostic.

On ne peut effectuer, pour des raisons éthiques évidentes une enquête clinique prospective pour évaluer la mortalité ; tous les cas de « paludisme-maladie » serait en effet traité et la mortalité palustre serait pour le moins faible.

La surveillance épidémiologique donne une information continue, sur la morbidité et la mortalité par la collection analyse des données recueillies au niveau des formations médicales. En zones d'endémies, compte tenu des faibles infrastructures sanitaires de la plupart des pays, on réalise une surveillance non pas exhaustive, mais sélective sur quelque formation « sentinelles » représentatives des populations en zones écologiques du pays. Le suivi de cohortes pendant une ou plusieurs années permet de déterminer l'incidence des cas cliniques. En zone rurale, il n'est pas envisageable de pratiquer un examen sanguin devant toutes fièvres. Aussi, la stratégie de surveillance épidémiologique devrait s'appuyer sur la surveillance des fièvres avec quelques enquêtes ponctuelles spécifiques qui évalueront, à différentes période de transmission du paludisme, la proportion des cas de « paludisme-maladie » parmi l'ensemble des fièvres.

Les enquêtes sur la mortalité sont le plus souvent rétrospectives et fondés sur l'interrogatoire des familles cherchant à faire préciser le diagnostic de neuropaludisme (décès après convulsion et/ou coma fébrile). Or, ce diagnostic devrait s'appuyer obligatoirement sur la lecture microscopique d'un étalement sanguin ou d'une biopsie cérébrale post-mortem. L'évaluation précise de la mortalité palustre ne peut donc se faire que de manière indirecte, par exemple par des études démographiques comparant la mortalité de population selon l'utilisation ou non de la stratégie de lutte. L'importance des neuropaludismes observés en

milieu médicale est cependant un bon indicateur indirect de la mortalité réelle du paludisme dans une zone donnée.

2- **BIOLOGIE**

2.1 — Le vecteur [9, 14, 15]

Il s'agit d'un moustique appartenant à l'ordre des diptères, de la famille des *culicidae* et du genre *Anopheles* [14].

Les anophèles femelles ne se nourrissent que sur des vertébrés, lesquels les attirent de par leurs odeurs, leurs couleurs sombres, leur chaleur et le gaz carbonique [15]. Le repas de sang qui fait suite à une piqûre indolore sur le moment, a lieu la nuit à des heures variables suivant les espèces, qui volent de préférence la nuit aux heures humides pour éviter de trop se déshydrater. L'intervalle qui sépare le repas de sang et la ponte est le cycle gonotrophique, donc la durée caractérise chaque espèce anophélienne en un lieu et à une saison donnée ; ce cycle varie de 2 à 5 jours. Il faut que le moustique ingère au moins 5 gamétocyte pour s'infester. C'est à dire l'importance de la charge gamétocytes de la proie humaine et ceci explique aussi que l'infestation des moustiques vecteurs soit inconstante [9].

Parmi les 400 espèces d'anophèles actuellement décrites environ une soixantaine peut avoir un rôle de vecteur du paludisme chez l'homme. Les vecteurs majoritaires sont : *Anopheles gambiae*, *Anopheles funestus*, *Anopheles maculpennis*, *Anopheles arabiensis* [14].

2.2 — Le Parasite

Le paludisme est causé par un parasite, un protozoaire appartenant au phylum des *apicomplexa*, à la classe des *sporozoa*, à la sous-classe des *coccidia*, à l'ordre des *eucoccidia*, au sous-ordre des *haemosporina*, à la famille des *plasmodidae*, au genre *Plasmodium*, quatre espèces affectent l'homme [8]. Le parasite a pour hôte l'homme et le moustique, et se transmet de l'un à l'autre par les piqûres du moustique.

Il s'agit d'un hématozoaire toujours intraglobulaire après coloration au Giemsa, différents stades du parasite pourront être observés, le trophozoïte de forme annulaire, le schizonte, le gamétocyte souvent caractéristique [9].

2.2. 1 — Particularités liées à l'espèce [9]

2.2. 1.1 — Le *Plasmodium falciparum*

C'est de loin la plus redoutable de toutes les espèces plasmodiales, à cause de la fièvre tierce souvent fatale, de l'anémie sévère, et autres complications quel provoque. Elle est surtout répandue dans les zones intertropicales où le paludisme sévit sous forme endémique à cause de la température, l'humidité, entretenant des conditions favorables aux développements des moustiques.

Sur un frottis sanguin à *Plasmodium falciparum*, l'image se caractérise par sa monotonie. Concernant l'hématie hôte, c'est tous les globules rouges à tout stade de maturité qui sont parasitées, leur taille reste inchangée et peut être parsemée de petites mouchetures caractéristiques, les tâches de Maurer, colorées en rouge-brun au Giemsa, le pluriparasitisme est fréquent au sein d'une hématie.

L'aspect à la goutte épaisse est différent, les hématozoaires paraissent plus petits et sont en plus grand nombre.

Concernant les *Plasmodium falciparum* chloroquinorésistant, la parasitémie est souvent très faible et la co-infection de la goutte épaisse est donc indispensable, le pigment malarique apparaît très tôt dans les jeunes trophozoïtes annulaires qui ne doivent pas être confondus avec ceux de *Plasmodium malariae*.

2.2. 1.2 — *Plasmodium vivax*

Il est responsable de fièvre tierce bénigne, sa pénétration dans le globule rouge nécessite la présence de l'antigène Duffy (rare dans la race noire), tendant à expliquer sa localisation plus en Asie, Amérique, et exceptionnellement en Afrique du nord, elle est aussi responsable de rechutes de 2 à 3 ans après l'infection liée aussi à des formes dormantes présentes au niveau du foie.

Au frottis sanguin, on a un panache intense dans lequel on peut trouver toutes les variétés évolutives. *Plasmodium vivax*, attaque les jeunes hématies (réticulocytes), le pluriparasitisme est rare, l'hématie parasitée subit précocement un important remaniement, s'hypertrophie et tend à devenir polygonale avec apparition précoce de grains de Schüffner.

La goutte épaisse est aussi panachée et très enrichie, les trophozoïtes jeunes ont le même aspect que celui décrit précédemment, les autres éléments sont aisément reconnaissables.

2.2.1.3 *Plasmodium malariae*

Agent de la fièvre quarte, ayant une affinité pour les globules rouges âgés donc la conséquence peut être de graves syndromes néphrétiques, on le retrouve en Afrique, en Asie, il n'est pas meurtrier, mais peut entraîner des rechutes jusqu'à 20 ans après la primo-infection due à la présence de formes latentes préérythrocytaire.

Son frottis sanguin se caractérise par un parasitisme pauvre, mais toutes les formes évolutives peuvent être vues. L'hématie hôte, généralement âgée avec une légère diminution de diamètre et une teinte plus cuivrée, est caractérisée par le pointillé de Ziemann, qui n'est pas mis en évidence par les colorations usuelles.

En goutte épaisse, le champ microscopique est enrichi, les trophozoïtes jeunes peuvent prendre l'aspect de ceux de *Plasmodium falciparum*, avec la présence constante de pigment malarique, les autres éléments restent inchangés.

2.2. 1.4 — *Plasmodium ovale*

Responsable de fièvre tierce bénigne, parasitant les hématies jeunes, on le retrouve surtout dans les régions où *Plasmodium vivax* est absent et rare, en Afrique au sud du Sahara. Cette étude ne tue pas, mais peut entraîner des rechutes jusqu'à 2 à 5 ans après l'inoculation des sporozoaires par la présence des formes hypnozoïtes ou dormantes au niveau hépatique.

Le frottis sanguin montre un panachage de toutes les formes évolutives. L'hématie hôte est jeune, le pluriparasitisme est fréquemment observé (2 à 3 parasites par hématie), il est toujours hypertrophié, décoloré avec tendance à s'ovaliser et à se franger ses bordures, la schüffnérisation est intense et très précoce.

Les aspects de la goutte épaisse sont comparables à ceux de *Plasmodium vivax*, et le diagnostic différentiel est très difficile, voire impossible si le parasitisme est très faible.

2.2. 2 — Cycle du parasite chez l'homme [8, 15, 16, 17]

Il se déroule en 2 phases : une phase hépatique (ou exoérythrocytaire) et une phase sanguine (ou érythrocytaire).

2.2. 2.1 — La phase hépatique

L'anophèle femelle infestée en piquant l'homme lui ingère dans le sang, le parasite sous forme d'éléments allongés appelés Sporozoïtes. Ceux-ci restent dans la circulation sanguine pendant une demi-heure avant de pénétrer dans les cellules du foie. À l'intérieur de la cellule hépatique, le sporozoïte s'arrondit et se transforme en Trophozoïte, cellule uninuclée. Certains trophozoïtes évoluent immédiatement jusqu'à maturité, d'autres ont une évolution retardée.

Le trophozoïte à évolution immédiate, subit une schizogonie hépatique, subit une augmentation progressive de taille en même temps que son noyau, se divise plusieurs fois. Cette schizogonie aboutit à la formation en 1 à 3 semaines d'une masse multinuclée de 30 à 70 micromètres de diamètre appelé schizonte intra hépatique ou corps bleu. Le cytoplasme de ce schizonte se fragmente, chaque fragment qui comprend un noyau et un peu de cytoplasme forme une cellule uninuclée de 1 à 1,8 micromètres appelé Mérozoïte. La cellule hépatique finit par éclater libérant les mérozoïtes qui passent dans la circulation sanguine. Cette phase hépatique est cliniquement silencieuse et correspond à la phase d'incubation de la maladie.

Le trophozoïte à évolution retardée grossit et devient une cellule uninuclée de 4 à 5 micromètres de diamètre. Il reste à l'état quiescent pendant plusieurs mois ou années d'où son nom d'Hypnozoïtes. Après un temps variable souvent, les souches et espèces plasmodiales, les hypnozoïtes entrent en division en subissant la schizogonie hépatique. Ce phénomène n'existe que chez les espèces *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, et est à l'origine des accès de reviviscence tardifs due à ces espèces. Les hypnozoïtes de *Plasmodium vivax* peuvent provoquer des accès de reviviscence jusqu'à neuf mois ou au-delà, ceux de *Plasmodium ovale* peuvent aller jusqu'à cinq ans.

2.2. 2.2 — La phase sanguine

Le mérozoïte provenant du foie pénètre par endocytose dans une hématie et se transforme en un trophozoïte jeune. Le trophozoïte jeune se présente sous forme d'un anneau cytoplasmique de 1 à 2 micromètres de diamètre, entourant une grande vacuole incolore. Le trophozoïte jeune grossit et devient âgé présentant un noyau divisé en plusieurs éléments formant une masse plurinuclée, le schizonte sanguin qui à maturité contient plusieurs mérozoïtes dont le nombre varie selon l'espèce plasmodiale (12-17 pour *Plasmodium falciparum*, 8-12 pour *Plasmodium malarias*). Le schizonte sanguin mûr est appelé corps en rosace. L'hématie éclate, libérant les mérozoïtes dans la circulation sanguine. Chaque mérozoïte envahit une nouvelle hématie, poursuivant ainsi le cycle intraérythrocytaire. Au cours de la multiplication dans les hématies, le parasite va produire au dépend de l'hémoglobine un pigment appelé l'hémozoïne. Parallèlement, apparaissent dans l'hématie des tâches de Maurer (*Plasmodium falciparum*), des granulations de Schüffner (*Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*), ou des ponctuations de Ziemann (*Plasmodium malaria*).

Le cycle sanguin dure 48-72 heures selon l'espèce plasmodiale. C'est l'éclatement simultané des corps en rosace d'une même génération qui provoque l'accès de fièvre typique du paludisme.

Après plusieurs cycles schizogoniques sanguin, certains mérozoïtes se différencient en élément à potentiel sexué, les gamétocytes. Qui ne poursuivront leur développement que s'ils sont absorbés par une anophèle femelle.

2.2. 3 — Le cycle chez l'anophèle

Ou cycle sporogonique, qui commence dès l'infestation de l'anophèle femelle ayant piqué un sujet impaludé porteur des gamétocytes. Elle ingère les gamétocytes qui passent dans son estomac.

Le gamétocyte femelle (ou macrogamétocyte) se transforme et devient immobile, le gamétocyte mâle (microgamétocyte) va s'allonger et est mobile par le processus d'exflagellation. La fécondation du macrogamétocyte par le microgamétocyte, aboutit à la formation d'un œuf mobile appelé ookinète dans la lumière du tube digestif, qui traverse la paroi de l'estomac et va s'enkyster sur la face externe de celui-ci formant un oocyte. L'oocyte mûr éclate, libère les sporozoïtes dans la cavité générale du moustique. Ils gagnent progressivement les glandes salivaires de l'anophèle d'où ils seront inoculés à l'homme lors d'une nouvelle piqûre.

La durée du cycle chez l'anophèle est de 10 à 40 jours selon la température extérieure et les espèces.

2.3 — Réponse immunitaire de l'hôte, et adaptation du parasite

2.3.1—Immunité de l'hôte et caractéristique antigénique du parasite

Au cours d'une infection palustre, l'organisme humain se défend par deux mécanismes immunitaires : l'immunité naturelle et l'immunité acquise.

L'immunité naturelle ou innée, traduit chez l'Homme un état réfractaire au parasite dès le premier contact, relevant de la constitution génétique de l'Homme, les mécanismes déterminant cette résistance innée implique des paramètres biologiques pouvant influencer sur le parasite et la susceptibilité de l'hôte selon l'âge, la race, le sexe [18].

L'immunité active augmente après chaque nouvelle apparition de parasites dans le Sang (infection, rechute ou surinfection), diminue progressivement après la disparition des parasites de la circulation sanguine, ne prévient pas l'infection mais en cas d'infection elle diminue le risque de maladie, et en cas de maladie diminue le risque de mort.

L'immunité acquise contre le paludisme est spécifique de l'espèce. Elle induit une élimination accélérée des parasites asexués du sang, probablement en combinaison avec une immunité partiellement protectrice contre les formes pré-érythrocytiques. L'acquisition de l'immunité est déjà impliquée dans le processus de guérison de la première infection. D'autres infections ultérieures tendent à augmenter le niveau de l'immunité, alors qu'en absence d'inoculation, le niveau a tendance à diminuer. La perte de l'immunité résulte de la suppression de l'exposition, comme le montre la survenue de paludisme clinique, et même sévère, chez des adultes auparavant immunisés et revenant d'un séjour de 1 à 2 ans dans une région non endémique. De retour dans une région de paludisme, ils prendront 1 à 2 ans pour regagner leur immunité [16].

Au cours de l'immunité acquise de type humorale, les anticorps sont spécifiques d'un variant ou croisent avec plusieurs variantes plasmodiales antigéniques. Ceux de *Plasmodium falciparum* sont nombreux et mieux connus leur polymorphisme est très importants, certains sont spécifiques des stades, d'autres spécifiques de souches géographiques, ainsi on a pu caractérisés au moins sept antigènes différents situés à la surface du mérozoïte, en particulier le MSP-1 (Mérozoïte Surface Protein 1) ou MSA-1 (Mérozoïte Surface Antigen 1), l'antigène S, l'EBA(Erythrocyte Binding Antigen), l'EMP-1 (pouvant reconnaître des récepteurs de l'endothélium vasculaire. Notons que certains antigènes parasitaires ont une homologie avec des protéines humaines et d'autres induisent la sécrétion de cytokines[9].

L'immunité passive, elle est conférée par les anticorps maternels dans les régions de transmission relativement intense. Cette immunité est partielle et transitoire, elle est probablement perdue à l'âge de 6 mois ou même avant [16].

2.3. 2 — Paramètres biologiques influant sur le parasite

2.3. 2.1 — Diminution de la pathogénicité [16, 18]

Les porteurs d'HbS hétérozygotes ont un haut degré de protection contre les effets létaux du paludisme à *P. falciparum*. Autres hémoglobinoopathies, L'HbC en Afrique et l'HbE en Asie semblent protéger contre l'infection par *P. falciparum*, mais cela demanderait de plus amples investigations, ils semblent perturber la schizogonie et diminuer la virulence du parasite.

Déficit en G-6-PD Elle freine probablement le développement du parasite dans les érythrocytes et réduit la parasitémie.

L'immunité congénitale, immunoglobuline passés de la mère immune au nouveau-né, protège celui-ci pendant environ six mois contre les accès graves du paludisme.

Un régime lacté exclusif entrave la schizogonie.

2.3. 2.2 — Augmentation de la pathogénicité [16]

Les femmes enceintes, et particulièrement les primipares, montrent une susceptibilité accrue au paludisme par *P. falciparum*, celle-ci se manifeste par une augmentation de la prévalence et de la densité des parasites, de l'anémie, du risque d'avortement, du nombre de mort-nés, et une diminution du poids de naissance. Le principal mécanisme pathogénique est une prolifération parasitaire massive dans le placenta. Le paludisme au cours d'une grossesse est protecteur pour les grossesses ultérieures.

Le paludisme a un effet négatif sur le statut nutritionnel en réduisant la prise de nourriture et en augmentant le métabolisme, et la malnutrition pourrait augmenter le taux de mortalité du paludisme en affaiblissant la résistance générale. D'un autre côté, la correction de la malnutrition sévère et/ou du déficit en fer peut provoquer une flambée des parasites latents.

L'âge *en soi* influence la susceptibilité aux deux formes principales de paludisme sévère, le neuropaludisme et l'anémie palustre sévère. Les petits enfants, d'autre part, sont particulièrement sensibles à l'anémie palustre sévère.

2.3. 2.3 — Obstacle à l'infection

Globules rouges Duffy Les individus ayant des globules rouges n'exprimant pas l'antigène de groupe sanguin Duffy (Fya Fyb) sont résistants à l'infection par le *P. vivax*. La protection est absolue et spécifique [16].

L'ovalocytose, une anomalie du cytosquelette du globule rouge, rend la membrane externe plus rigide, empêche la pénétration du mérozoïte.

2.3. 3 — Réponse immunitaire au cours de l'infection palustre

L'acquisition de la réponse immunitaire antipaludique nécessite une longue période d'exposition, des infections répétées. L'immunité acquise est d'autant plus précoce que la transmission est intense et stable.

À chaque stade du développement du parasite correspond une réponse immune spécifique. Dans la réponse humorale anti palustre du stade érythrocytaire, les anticorps agissent :

- Soient directement sur les globules rouges parasités par agglutination ou par lyse en présence du complément.
- Soient en association avec des cellules immunocompétentes [19].

Dans la phase préérythrocytaire, les anticorps dirigés contre les sporozoïtes sont capables d'altérer leurs revêtements de surface, d'inhiber leur pénétration dans les hépatocytes ou de ralentir leur développement intra-hépatocytaire [20].

Dans la phase intraérythrocytaire, au cours de la schizogonie érythrocytaire l'organisme réagit en mettant en jeu une réponse immune, qui s'effectue par le biais des anticorps anti-plamodiaux dirigés contre les mérozoïtes. Ce sont des immunoglobulines G cytophiliques qui activent les fonctions effectrices cytotoxiques et phagocytaires des polynucléaires neutrophiles, et des monocytes [21]. L'infection plasmodiale implique aussi une production élevée d'immunoglobuline E. Le complexe IgE-Ag est impliqué dans l'activation des monocytes qui produisent le monoxyde d'azote qui est toxique pour les mérozoïtes [18].

2.3. 4 — Mécanisme immunitaire d'échappement [9]

Les moyens mis en œuvre par les plasmodes pour échapper à la destruction sont multiples, et complémentaires, mais d'apparition progressive et aboutissent à un équilibre précaire entre le parasite et son hôte humain :

- Le polymorphisme et la variation antigénique exprimés à la surface du parasite et/ou de l'hématie parasitée ;
- La production d'antigènes parasitaires ayant une structure répétitive ou une homologie avec les protéines humaines ;
- La production d'antigènes facilitant la pénétration intracellulaire du parasite (cas de la circum sporozoïte (CS) protéine favorisant la pénétration du sporozoïte dans l'hépatocyte) ;
- L'expression de certains antigènes à la surface de l'érythrocyte facilitant son adhérence à l'endothélium vasculaire, évitant ainsi sa destruction intrasplénique.

3- Anatomie pathologique et physiopathologie du paludisme

3.1 — Anatomie pathologique du paludisme

Elle a surtout été étudiée au cours du paludisme à *Plasmodium falciparum*, où on le rencontre très peu sur les coupes. On peut l'observer soit sur une pièce d'autopsie (cerveau, foie), soit au niveau du placenta. C'est seulement le pigment noir et réfringent qui attirera l'œil au niveau des cellules de Kupffer ou des villosités choriales [9].

La rate est agrandie, rouge sombre dans les formes aiguës, les capillaires contiennent des hématies envahies par les parasites. Les cellules réticulo-endothéliales sont remplies d'hémossidérine, les sinus veineux sont dilatés, certains vaisseaux présentent des thromboses et il peut y avoir des zones de nécrose hémorragique. Dans les formes chroniques, la rate est fibreuse et on observe une périsplénite [22]. La rate présente une hyperplasie lymphoïde, accompagné d'un infiltrat lymphocytaire des sinusoides hépatiques [9].

D'autres organes riches en tissus réticulo-endothéliales sont atteints foie, moelle osseuse, parfois on a des lésions des reins (néphroses) et du système nerveux central.

3.2 — Physiopathologie [23, 24]

Elle n'est pas encore complètement élucidée malgré les récents progrès de nos connaissances, aussi de par l'absence de modèle animal.

L'accès fébrile est dû à l'éclatement des hématies parasitées ou non, et à la libération de l'hémozoiné et du potassium. L'hépatosplénomégalie témoigne de l'hyperactivité du système histiomonocytaire [9].

Pour ce qui est du paludisme grave des hypothèses avancées, deux retiennent l'attention des chercheurs :

L'hypothèse d'obstruction mécanique, basée sur l'obstruction de la microcirculation entraînant une hypoxie locale, une déplétion de substrat et une ischémie. Elle suppose deux mécanismes :

- La diminution de la déformabilité érythrocytaire, les érythrocytes peuvent subir une grande déformation. En cas de paludisme grave, cette propriété est fortement diminuée d'où la rigidité des hématies et la possibilité d'obstruction lors de leur passage dans les capillaires. Cette déformabilité dépend du stade parasitaire.
- La cytoadhérence ; repose sur 3 facteurs, les knobs véritables protubérances de la membrane érythrocytaire, des protéines malariques, contenant des antigènes plasmodiaux, dont certains sont spécifiques à *Plasmodium falciparum* (Histidine Rich Protein, Ring Erythrocyte Surface Antigen, EMP-1 et 2). Le phénomène des rosettes (agglutination des hématies saines autour d'une hématie parasitée), qui peut obstruer des capillaires profonds et entraîner une séquestration des veines et des capillaires de certains viscères (cerveau, cœur, poumon, rein, placenta), toutefois le métabolisme intense des plasmodies dans les viscères où siège la séquestration se fait au dépend des cellules parenchymateuses qui sont ainsi privées d'oxygène (anoxie), et de glucose (hypoglycémie). Les récepteurs endothéliaux, constituants des points d'attache de prédilection pour les érythrocytes infectés, plusieurs récepteurs ont même été identifiés (ICAM-1, la protéine CD 36, la thrombospondine, la selectine E, le VCAM-1, la chondroïtine sulfate A). La cytoadhérence dépendrait donc de la formation de rosette (hématie saine+hématie parasitée), et de l'adhérence des hématies parasitées aux cellules endothéliales (knobs+récepteur endothéliaux) [23,25, 26, 27,28].

L'hypothèse sur le rôle des cytokines, elles sont non seulement responsables de la fièvre, mais pourraient aussi lorsqu'elles sont synthétisées en grande quantité aggraver l'état du patient. Cette hypothèse est basée sur le rôle de cytokines pro-inflammatoires, telles le facteur de nécrose des tumeurs alpha (TNF alpha), l'interféron gamma, l'interleukine (Il 1, 2, 3, 10), et les radicaux libres comme l'oxyde nitrique (NO), dont on connaît la capacité à induire des symptômes typiques du paludisme grave (coma, hypoglycémie, acidose, anémie, et détresse respiratoire). Certaines expériences ont suggéré que le TNF alpha augmente l'expression de récepteurs endothéliaux spécifiques à la molécule d'adhésion ICAM-1, surtout au niveau du cerveau, le NO lui pourrait aussi provoquer le coma [25, 26, 27, 29].

Le neuropaludisme, serait probablement dû à une réduction du flux sanguin cérébral provenant de la moindre déformabilité des hématies parasitées, entraînant une anoxie cérébrale (phénomène de sludge). Et à l'augmentation des perméabilités capillaires, basée sur les travaux de Rigdon et Fletcher qui démontre qu'il existe cette augmentation chez le singe Rhésus, et qu'elle est réversible sous hydrocortisone, chloroquine et mépacrine. Notons que l'altération de la barrière hémato-encéphalique est suivie d'un œdème cérébral et d'une hémococoncentration locale responsable du sludge [28]. On lui reconnaît quelques complications majeures [24] :

- Le coma, qui est une altération de la conscience serait la conséquence de la séquestration des parasites dans le cerveau.

- L'hypoglycémie, peut être due à une production ou une libération défectueuse de glucose dans le foie, et une consommation accrue dans les tissus.
- Les convulsions, peuvent être dues à un effet direct des parasites sur le cerveau ou à des désordres métaboliques graves associés (anoxie profonde, acidose grave, hyponatrémie sévère)
- La pression intracrânienne élevée, elle n'est pas dû à un œdème cérébral, mais l'on pense qu'elle serait le résultat d'une augmentation de la masse des globules rouges dans le cerveau, ou à cause de la dilatation des vaisseaux dans le cerveau en réponse à des cytokines produites localement.

L'anémie est en relation avec la destruction des globules rouges parasités et avec l'opsonisation d'hématies normales et la présence d'auto-anticorps antiérythrocytaires, de plus les globules rouges parasités présentent à leur surface, des antigènes du mérozoïte permettant l'action des anticorps et l'hémolyse [9]. Plusieurs autres mécanismes contribuent à l'anémie, la dysérythropoïèse (fonctionnement anormal de la moelle osseuse), association avec des saignements anormaux, avec une hémolyse intravasculaire ou une insuffisance rénale.

L'état de choc, est dû à un débit cardiaque insuffisant et une mauvaise perfusion tissulaire.

L'hémoglobinurie, résulte de la rupture rapide des globules rouges dans la circulation (hémolyse intravasculaire massive). Tandis que l'ictère, est dû à l'hémolyse d'une part et d'autre part à l'insuffisance hépatique.

La thrombopénie, est fréquente au cours du paludisme à *Plasmodium falciparum*, mais les hémorragies spontanées sont rares chez les enfants et les adultes. Et si elles se produisent, elles sont plus la conséquence d'une coagulation intravasculaire disséminée.

L'œdème pulmonaire, peut être la conséquence d'un remplissage liquidien excessif par perfusion intraveineuse, avec une perméabilité capillaire accrue, particulièrement si une insuffisance rénale y est associée. Le syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte paraît être dû à un effet direct des parasites séquestrés dans les poumons, peut être par l'intermédiaire de la libération des cytokines ; chez l'enfant en zone d'endémie, la cause principale serait l'acidose métabolique.

L'acidose, est probablement due à une pénurie relative en oxygène dans les tissus suite à la séquestration. Cette pénurie en oxygène est plus grave encore quand il ya une hypovolémie et/ou une anémie sévère, vu que ces deux pathologies peuvent altérer l'approvisionnement en oxygène des tissus. Le manque d'oxygène force les tissus à obtenir leur énergie par d'autres voies biochimiques qui ne dépendent pas de l'oxygène ; un des résultats est la libération d'acide lactique, entraînant une acidose métabolique. Qui peut être exacerbé par la prise de salicylés, administré souvent pour faire baisser la fièvre.

Au niveau rénal, on trouve parfois des érythrocytes cytoadhérents dans les capillaires glomérulaires, mais il n'est pas aussi important que dans des organes tels que le cerveau. Les problèmes rénaux qui persistent sont dus à une diminution de la perfusion corticale dans la phase aigue de la maladie pour ce qui est de la nécrose aigue des tubules [30], en ce qui concerne la néphrite aiguë il s'agit d'un dépôt d'Ig M, et pour le syndrome néphrotique (paludisme à *Plasmodium malaria*) il est en rapport avec le dépôt de complexes immuns et de complément sur la paroi glomérulaire[9].

4- **Diagnostic**

4.1 — Diagnostic clinique

4.1. 1 — Primo-infestation [17, 31, 32, 33]

Il s'observe chez les sujets non immuns (enfants de moins de 5 ans en région endémique, sujet récemment transplanté, en l'absence d'une prévention efficace.), l'incubation dure 7 à 21 jours et reste cliniquement muette, l'invasion est marquée par l'apparition d'une fièvre progressive, croissante, continue (39-40 °Celsius). La suite du tableau clinique est celui d'un embarras gastrique fébrile accompagné d'anorexie, de douleur abdominale, de nausée, céphalées, myalgies, avec absence de splénomégalie, et parfois une hépatomégalie sensible, modérée. Donc l'évolution est fonction des espèces plasmodiales.

Classiquement, trois phases se succèdent dans les accès simples, à savoir :

- La sensation de froid avec frissons intenses, céphalées et vomissement. Le malade est agité et de violent frisson lui donne envie de se couvrir ; sa température s'élève (39 °Celsius), sa rate s'hypertrophie, sa tension artérielle baisse. Cette phase dure 1 à 2 heures.
- La chaleur, la peau du malade est sèche et brûlante ce qui le conduit à rejeter ses couvertures, sa température atteint 40-41 °Celsius, sa rate diminue de volume, le pouls est très rapide ou lent. Après avoir été pâle, le malade est congestif, vultueux. La sensation de malaise est intense. Cette phase dure 3 à 4 heures.
- Les sueurs profuses accompagnent la défervescence, laissant le patient asthénique et courbaturé. Sa température s'effondre avec une hypothermie (36,5 °Celsius), sa tension artérielle remonte. Cette phase dure 2 à 4 heures.

Cet accès se répète, selon le cycle schizogonique de l'espèce plasmodiale.

4.1. 2 — Accès palustres non compliqué selon l'espèce plasmodiale [9]

4.1. 2.1 — Paludisme à *Plasmodium falciparum*

Paludisme surtout intertropical, pouvant tuer les jeunes enfants, les sujets non prémunis ou suivant une prophylaxie insuffisante.

La fièvre est le maître symptôme, au début continue ou rémittente, devient intermittente, mais irrégulière (toutes les 24 ou 36 heures). Elle s'accompagne de frissons, de sueurs, de myalgies, de céphalées, de courbatures, d'hépatomégalie, et de troubles digestifs surtout très marqué chez les enfants.

Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de l'hématozoaire, notons qu'il n'y a pas d'anémie, ni d'hyperleucocytose, mais une thrombopénie est fréquente et transitoire, et en l'absence de traitement l'évolution peut se faire vers la guérison spontanée, ou vers l'accès pernicieux.

Dans l'accès dû à des souches chimiorésistantes, chez les sujets ayant pris correctement leur chimioprophylaxie par la chloroquine, la période d'incubation peut être de plusieurs semaines ; la fièvre s'installe progressivement, accompagné de céphalées rebelles, d'arthralgies et de myalgies, mais surtout d'une anémie progressive et longtemps bien tolérée, avec un subictère et une dyspnée d'intensité croissante. Son évolution se fait en règle générale vers l'accès pernicieux.

4.1.2.2 Paludisme à *Plasmodium vivax*

Exceptionnel dans la race noire et responsable d'une atteinte bénigne, mais avec des rechutes à longue échéance. Les formes paucisymptomatiques sont fréquentes, de même que les formes à incubation prolongée.

Elle se présente souvent sous forme d'embaras gastrique fébrile (fièvre continue, courbatures et céphalées, vomissements ou nausée, herpès labial et hépatomégalie) dans les pays en zone endémique. L'évolution spontanée ou après traitement est favorable, mais les rechutes sont de règles et prennent alors l'aspect clinique classique de la fièvre tierce.

Le diagnostic évoqué sera confirmé par la découverte des hématozoaires, et d'une leucopénie.

4.1. 2.3 — Paludisme à *Plasmodium ovale*

C'est une fièvre tierce bénigne à rechutes tardives (5 ans au maximum).

4.1. 2.4 — Paludisme à *Plasmodium malariae*

L'accès de primo-invasion est souvent fruste. Les accès de reviviscence sont de type quarte (toutes les 72 heures) et identiques à ceux de *Plasmodium vivax*. Les rechutes à longue échéance (20 ans ou plus) sont fréquentes, favorisée par une agression, une splénectomie.

La néphrite quartane est la principale complication, elle réalise cliniquement une glomérulonéphrite ou un syndrome néphrotique et, histologiquement, une glomérulite membrano-proliférative avec dépôt glomérulaire de complexes immuns. Elle évolue vers l'insuffisance rénale.

4.1. 3 — Paludisme grave et compliqué

4.1. 3.1 — Paludisme grave [7, 34, 35]

Le paludisme grave regroupe un large éventail de manifestation traduisant les différentes atteintes viscérales et les complications qui peuvent s'observer au cours des formes sévères du paludisme à *Plasmodium falciparum*. Le concept de paludisme grave adopté par l'OMS est plus large que celui d'accès pernicieux des auteurs francophones. Ainsi, après l'actualisation des critères de diagnostics du paludisme grave, l'on a :

- 1- Neuropaludisme (score de Glasgow <9)
- 2- Troubles de la conscience (score de Glasgow <15 et >9)
- 3- Convulsions répétées (>1 par 24 heures)
- 4- Prostration
- 5- Syndrome de détresse respiratoire
- 6- Ictère (clinique)
- 7- Acidose métabolique (bicarbonates plasmatiques <15 mmol/l)
- 8- Anémie grave (hémoglobine <5g/dl ou hématocrite <15 %)
- 9- Hyperparasitémie (>4 % chez les sujets non immun, ou >20 % chez le sujet immun)
- 10- Hypoglycémie (<2,2 mmol/l)
- 11- Hémoglobinurie macroscopique
- 12- Insuffisance rénale chez l'adulte (diurèse < 400ml/Kg/24h ; ou créatinémie > 265 µmol/l) et chez l'enfant (diurèse <12ml/Kg/24h ; ou créatinémie élevée)
- 13- Collapsus circulatoire (tension artérielle systolique <50mmHg avant 5 ans, tension artérielle systémique >80mmHg après 5 ans.)
- 14- Hémorragie anormale
- 15- Œdème pulmonaire (radiologique)

L'évolution du paludisme grave dépend de la rapidité du traitement spécifique et de la qualité de la prise en charge des différentes complications. En l'absence de traitement, l'évolution est létale. Avec le traitement, la létalité varie entre 10 et 30 % selon les séries. Lorsque l'évolution est favorable, la guérison est totale, sans séquelle chez l'adulte alors que des séquelles peuvent persister chez l'enfant [32].

4.1. 3.2 — L'accès pernicieux [9, 17]

Urgence médicale, presque toujours dû à *Plasmodium falciparum*, mettant en jeu le pronostic vital, et donc l'absence de traitement entraîne le décès, il est fréquent chez les sujets non immuns sans période d'invasion.

Tableau d'encéphalopathie aiguë fébrile, se caractérisant par :

Début brutal.

Fièvre au zénith : 40-42 °C.

Troubles neurologiques au premier plan :

- Troubles de la conscience allant de l'obnubilation au coma profond. Calme en général (± troubles psychiques).
- Convulsions fréquentes, généralisées, et peuvent être tonico-cloniques.
- Dans certains cas, on observe des troubles posturaux à type de décortication, décérébration ou d'opisthotonos.
- Parfois on observe de forte contracture des mâchoires et des grincements de dents (bruxisme) [36].
- Les réflexes pupillaires à la lumière sont habituellement maintenus, il n'y a pas d'œdème papillaire.
- Troubles du tonus (hypotonie globale le plus souvent).
- Aréflexie tendineuse.
- Signes méningés (liquide céphalo-rachidien est normal et stérile).
- Syndrome cérébelleux éventuellement.
- Il n'y a pas en règle de signe focal, ni d'atteinte des paires crâniennes.

L'examen clinique retrouve typiquement :

- Une splénomégalie.
- Une hépatomégalie.
- Un ictère, pâleur importante.
- Des sueurs abondantes.
- Une respiration stertoreuse, ou ample suggérant alors une acidose.

Biologiquement, on a :

- Une anémie, une thrombopénie, une hyperleucocytose à polynucléose
- Une charge parasitaire élevée (>10 % des hématies parasitées).
- Une albuminurie
- Une hypoglycémie

Le principal élément de mauvais pronostic est le retard diagnostique et thérapeutique, mais l'on peut aussi citer :

- Une hyperthermie
- Un coma d'emblée
- Une tachycardie extrême,

- Des convulsions itératives, une hypertonie, une abolition du réflexe rotulien
- Une hépatomégalie (toute splénomégalie est un élément de bon pronostic).
- Une anémie sévère, une thrombopénie importante, une chute du fibrinogène.
- Une parasitémie élevée (>20 % d'hématies parasitées)

Les formes cliniques sont nombreuses et parfois trompeuses. Les formes délirantes confusionnelles, pseudoébrioises, surviennent dans un tableau fébrile qui, en pays endémique est une indication à la recherche d'hématozoaires. Plus difficiles et plus trompeuses sont les formes ictériques (ictère hémolytique avec parfois hémoglobinurie), les formes cholériques de l'enfant et les formes algides, hypothermiques de l'adulte. Les formes rénales à type d'insuffisance aiguë surviennent à type de complications et ne sont souvent réversibles qu'après épuration extra-rénale. Les complications pulmonaires (surinfection, œdème) sont rares.

4.1. 3.3 — Les autres complications du paludisme [9,17]

Le paludisme viscéral évolutif est surtout en rapport avec *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*. On y décrit des formes subaiguës ou chroniques d'infections.

— Deux situations :

- * Sujet non immun sans chimioprophylaxie soumis à des infections parasitaires répétées.
- * Sujet exposés à *P. falciparum* avec chimio prophylaxie par chloroquine à laquelle certains hématozoaires sont résistants.

— Le tableau subintraité associe :

- * Une anémie intense.
- * Une fébricule à 38 °C.
- * Une splénomégalie constante.
- * Une altération importante de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement).
- * Œdème des membres inférieurs, un retard staturo-pondéral

— La biologie montre de rares hématozoaires, une anémie, une leuconéutropénie, une thrombopénie et une hypergammaglobulinémie ; le taux d'anticorps antipalustre est très élevé expliquant l'augmentation des immunoglobulines circulantes.

En l'absence de traitement, l'évolution se fait vers un état cachectique fébrile avec splénomégalie, la guérison est possible sous traitement.

La fièvre rémittente est due à *Plasmodium falciparum*, le tableau clinique est ici majoré et il s'y surajoute des troubles circulatoires (tension artérielle abaissée, tachycardie, oligurie, parfois un ictère et des vomissements bilieux). La parasitémie est importante et l'évolution non traitée se fera très souvent vers l'accès pernicieux. Cette forme est fréquente en zone d'endémie chez sujets sans prophylaxie.

La fièvre bilieuse hémoglobinurique, elle est rare et s'observe chez les sujets vivant en zone d'endémie se soumettant à une prophylaxie irrégulière par la quinine. L'ingestion de quinine déclenche une hémolyse massive avec état de choc, fièvre et anurie d'origine immunoallergique en rapport avec l'intermittence de la prise. D'exceptionnels cas analogues ont été rapportés lors de traitements curatifs par halofantrine. Il s'agit d'une tubulonéphrite aiguë fébrile par hémolyse intravasculaire. Le frottis est négatif, le taux d'anticorps antipalustre est souvent élevé, et le traitement vise à favoriser la reprise de la diurèse par les méthodes d'épuration extrarénale, la quinine est formellement proscrite.

L'anémie sévère [36], est une autre des complications fréquentes du paludisme, que l'on observe généralement chez les enfants, et qui se caractérise par :

- Une pâleur cutanée et conjonctivale très marquée, souvent un ictère qui peut être franc ou modéré.
- Des manifestations cérébrales (confusion, agitation, coma).
- Des manifestations cardiaques (rythme de galop, souffle systolique tachycardie, insuffisance cardiaque).
- Des manifestations pulmonaires (polypnée, tirage sous et intercostal, geignement, œdème pulmonaire).
- Des manifestations ophtalmiques à type d'hémorragie rétinienne.
- Une hépatomégalie et une splénomégalie.

L'insuffisance rénale, est une des complications du paludisme ne touchant que les adultes. Où l'on a une augmentation de la créatinine et de l'urée sérique, une oligurie et finalement une anurie due à une nécrose tubulaire aiguë [36].

L'œdème pulmonaire [37], c'est la complication la plus redoutable et qui dans son sillage est responsable d'une létalité très élevée (>50 %). L'œdème pulmonaire peut apparaître plusieurs jours après le traitement, à un moment où l'état général du patient s'améliore et où la parasitémie périphérique diminue. Il doit être distingué de l'œdème pulmonaire iatrogène résultant d'une surcharge volémique. Cliniquement, le premier signe de son imminence est une augmentation du rythme respiratoire, suivi d'une détresse respiratoire (râle diffus en marée montante à l'auscultation, expectoration mousseuse souvent teinté de sang). De plus l'hypoxie peut entraîner des convulsions, une détérioration de l'état de conscience et le patient peut mourir en quelques heures.

L'hypoglycémie, se caractérise chez le patient conscient par les symptômes classiques (anxiété, sueurs profuses, dilatation des pupilles, dyspnée, oligurie, sensation de froid, tachycardie, sensation ébrieuse), mais il peut se détériorer et entraîner des convulsions généralisées, la posture en extension, le choc et le coma. Elle est généralement rencontrée chez trois groupes de patients :

- Les cas graves, en particulier chez les enfants âgés de moins de 3 ans.
- Les cas traités au sel de quinine, à la suite de l'hyper insulinémie quinique.
- Les femmes enceintes.

L'hyperparasitémie, signe en règle générale chez les sujets non immuns des complications majeures. Toutefois, en zone de forte endémie, l'enfant peut tolérer de fortes parasitémies souvent cliniquement muettes [36].

4.1. 4 — Formes cliniques selon le terrain

4.1. 4.1 — Paludisme de l'enfant [5, 38, 39]

Plus de 40 % des enfants de la planète vivent dans des pays où le paludisme est endémique, et cette maladie tue 1 enfant toutes les 30 secondes. Ainsi, plus de 700 000 enfants de moins de cinq ans succomberont inutilement cette année encore. Les graves conséquences du paludisme sur le développement et la santé de l'enfant sont souvent sous-estimées et ne sont pas correctement prises en charge.

Les convulsions sont très fréquentes et surviennent dans plus de 80 % des cas et sont volontiers récidivantes et subintrantes, mais elles ne sont pas obligatoire pour le diagnostic. L'anémie est presque toujours importante.

L'anémie, l'insuffisance pondérale à la naissance, l'épilepsie et les problèmes neurologiques, conséquences fréquentes du paludisme, compromettent la santé et le développement de plusieurs millions d'enfants dans les pays tropicaux.

Pourtant, l'impact du paludisme sur les enfants pourrait être atténué au niveau mondial en intervenant avec des moyens dont nous disposons déjà.

Le paludisme pendant la grossesse se solde par une insuffisance pondérale à la naissance et des accouchements avant terme, deux problèmes associés à un risque accru de décès néonatal et de retard du développement cognitif. Dans de nombreux pays en développement, les soins administrés aux bébés nés avec un petit poids sont insuffisants, et l'hypoglycémie (problème courant chez ces bébés) peut provoquer des lésions cérébrales si elle n'est pas traitée.

Dans des zones de transmission élevée et modérée (stable) du paludisme, le paludisme serait responsable de 8 à 14 % de tous les cas de faible poids de naissance et de 3 à 8 % de tous les décès de nourrissons.

Près de 7 % des enfants qui survivent à un paludisme cérébral souffrent de problèmes neurologiques pendant le reste de leur vie : faiblesse, cécité, troubles de l'élocution et épilepsie, compromettant leurs chances de mener plus tard une vie autonome. Par ailleurs, certains enfants qui semblaient remis sur le plan neurologique d'un paludisme cérébral souffrent de problèmes cognitifs graves (troubles de l'attention, difficultés à entreprendre des tâches, troubles de l'élocution et du langage).

Bien que d'autres facteurs (carences nutritionnelles, VIH...) prédisposent les enfants à l'anémie, les recherches indiquent que, dans les pays où le paludisme est endémique, il est l'un des facteurs les plus importants. Selon les estimations, l'anémie pernicieuse due au paludisme provoque entre 190 000 et 974 000 décès d'enfants de moins de 5 ans par an.

4.1. 4.2 — Paludisme de la femme enceinte [5, 38]

Dans la plupart des zones d'endémie, les femmes enceintes représentent le principal groupe d'adultes exposé à la maladie du fait de la diminution de leurs défenses immunitaires et leur risque accru d'anémie. Chaque année, on recense environ 30 millions de grossesses chez des femmes vivant dans des régions impaludées d'Afrique.

La mortalité maternelle peut découler soit directement du paludisme (forme grave), soit indirectement d'une grave anémie liée au paludisme. En outre, l'infection palustre peut entraîner d'autres conséquences : avortement spontané, décès néonatal...

Ainsi, dans des zones de transmission faible du paludisme où il n'y a pas d'acquisition d'immunité, les femmes enceintes risquent 2 ou 3 fois plus de développer une maladie grave découlant de l'infection palustre que les femmes adultes non enceintes vivant dans la même zone. Et dans des zones de transmission élevée et modérée du paludisme, le paludisme serait responsable de 10 000 décès maternels par an.

Malgré le tribut que prélève le paludisme chez les femmes enceintes et leurs enfants, ce problème est encore relativement négligé, sachant que moins de 5 % des femmes enceintes ont accès à des interventions efficaces.

4.1. 4.3 — Paludisme congénital [5]

Bien quel soit difficile à apprécier, la fréquence du paludisme congénital est indiscutablement très, inférieur à celle du paludisme de la femme enceinte vivant en zone d'endémie. Le risque de transmission in-utéro est certainement très élevé, si l'on en juge par la fréquence des parasitémies dans le sang du cordon, mais cette transmission n'aboutit à un paludisme de l'enfant que dans un petit nombre de cas. En effet, la parasitémie chez le fœtus puis chez l'enfant est limitée par toute une série de mécanisme dont les plus importants sont liés à la présence d'anticorps materno-transmis. Le risque de paludisme congénital est donc surtout important chez les enfants nés de femmes non immuns, comme cela se produit pour des gestantes récemment arrivées en zone d'endémie et qui ne suivent pas régulièrement une chimioprophylaxie anti palustre. Cliniquement, le paludisme congénital est extrêmement protéiforme. Fréquemment asymptomatique ou pauci symptomatique, il est alors difficile à évoquer. D'autre fois, il présente sous le tableau d'une fièvre continue avec d'importants troubles digestifs voire par l'accès pernicieux, dont la fréquence exacte est cependant impossible à apprécier.

4.1. 4.4 — Paludisme de sujets prémunis [5]

Les hommes vivant en zone d'endémie bénéficient d'un certain degré d'immunité. Même avec parasitémie quelquefois élevée, ils peuvent ne présenter aucune manifestation clinique du paludisme ou, seulement des accès fébriles atypiques espacés. Cependant, des manifestations viscérales (splénomégalie indolore, souvent volumineuse, atteignant ou dépassant l'ombilic) peuvent accompagner le paludisme apparemment bénin. En outre, l'immunité acquise n'est dans le paludisme qu'un phénomène très instable (prémunition) qui peut disparaître après une chimioprophylaxie prolongée, et après un séjour de plusieurs mois en zone non endémique ou inversement.

4.1. 4.5 — Paludisme des sujets immunodéprimés et opérés [5]

Le paludisme prend toujours une gravité particulière chez les sujets immunodéprimés, splénectomies ou qui plus généralement, ont subi une importante altération de l'état générale du fait d'une maladie intermittente, ou d'une intervention chirurgicale. Ce sont d'ailleurs ces éléments qui expliquent la fréquence grave du paludisme posttransfusionnel.

4.1. 4.6 — Paludisme transfusionnel et chez les toxicomanes [9]

Les plasmodiums se conservant à 4 °Celsius, peuvent parfaitement être transmis par transfusion sanguine et donneront naissance à des accès typiques de primo-invasion, voire même à un accès pernicieux, mais il n'y a jamais de rechutes. L'échange de seringue avec une aiguille souillée de sang, chez les toxicomanes peut permettre la transmission des hématozoaires. Il s'en suivra un tableau clinique identique au précédent, parfois aggravé par l'état immunitaire souvent déficient des héroïnomanes.

4.2 — Diagnostic biologique [9, 40, 41,42]

4.2. 1 — Diagnostic de présomption

L'hémogramme révèle une anémie de type hémolytique, normochrome ou hypochrome, avec ou sans réticulocytose. Au cours des accès aigus et dans les accès pernicieux, on retrouve parfois une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, remplaçant la leuconéutropénie habituelle, une thrombopénie est en rapport avec la séquestration splénique des plaquettes, tandis que dans les accès de reviviscence et le paludisme viscéral évolutif, une leucopénie est de règle, de même qu'une thrombopénie et une hypergammaglobulinémie.

4.2. 2 — Diagnostic parasitologique

C'est un diagnostic d'urgence, consistant à mettre en évidence le parasite présent dans le sang, permettant de faire le diagnostic de certitude de l'infestation palustre.

4.2. 2.1 — Le frottis mince et la goutte épaisse

La technique de conception d'un frottis sanguin, demande de prélever une petite goutte de sang stérile avec un vaccinostyle, que l'on dépose sur une lame de verre porte objet (25x75 mm) préalablement dégraissée. À l'aide du petit côté d'une autre lame posée à 45 °, le frottis est constitué dans un mouvement alternatif de la 2^e lame, d'abord de gauche à droite assurant le contact avec la goutte de sang, ce qui lui permet de se répandre à la jonction des deux lames et dans un second temps sans cesser le contact, la lame est rapidement glissée de droite à gauche pour former un film translucide monoglobulaire qui sera immédiatement séché par agitation manuelle puis fixé au méthanol et coloré par le Giemsa 3 % ou fixé et coloré dans un même temps par le May-Grunwald-Giemsa.

Pour ce qui est de la goutte épaisse, on prélève une goutte de sang que l'on dépose sur une lame porte-objet. La goutte est légèrement étalée et defibrinée par rotation concentrique d'un coin de lame de verre, jusqu'à obtention d'un disque sanguin dont l'hémolysat rose sera aspiré par un coin de papier buvard sans toucher la lame, elle est séchée, fixée et colorée comme le frottis sanguin.

Ces techniques permettent de déterminer les espèces et les stades de plasmodium (frottis sanguin) d'une part et de déterminer la charge parasitaire (goutte épaisse) d'autre part. La goutte épaisse permet donc de calculer les indices épidémiologiques (indice plasmodique, indice gamétocytaire).

Mais elles doivent être faites par un spécialiste bien expérimenté, demande une source de lumière, un temps d'exécution et d'attente souvent long (1 heure pour la goutte épaisse et 15 à 20 minutes pour le frottis sanguin), ne peuvent mettre en évidence la parasitémie systémique.

Le frottis sanguin ne permet de déterminer de faible parasitémie (moins de 200 parasites/ μ L de sang), tandis que la goutte épaisse n'est pas performante dans le diagnostic d'espèce.

4.2. 2.2 — Quantitative Buffy-coat

C'est une méthode par immunofluorescence directe, où le sang est prélevé sur une ponction digitale, et est récupérée dans un tube contenant l'anticoagulant et l'acridine orange. Tenu horizontalement, le tube est soumis à plusieurs agitations afin de mélanger le sang à son contenu. Par la suite, l'extrémité opposée du revêtement orangé est fermée par une fermeture en plastique, tandis qu'un flotteur est inséré à l'autre. Enfin, l'échantillon est marqué à l'aide d'une étiquette autocollante qui est placée sur le tube. Le tube est centrifugé pendant 5 minutes, à la fin de cette opération il est placé dans la rainure du « paraviewer » de manière que l'extrémité bouchée dépasse la zone abaissée, dès lors la lecture au microscope à fluorescence peut commencer.

Cet examen est reconnu pour sa très grande sensibilité (supérieur à celle de la goutte épaisse), sa réalisation simple et rapide, son intérêt se trouve aussi dans le diagnostic des formes pauciparasitaires et dans la surveillance de l'infection.

Toutefois, le fait qu'il nécessite un microscope à fluorescence, qu'il manque de spécificité, ne sont pas à son avantage.

4.2. 3 — Diagnostic immunologique : ELISA et IFI

Le principe d'IFI consiste à mettre en contact, un antigène figuré de parasite sur goutte épaisse et/ou sur frottis sanguin, et un sérum animal ou humain. Si ce sérum contient des anticorps spécifiques contre cet antigène le complexe immun persistera après le lavage, et sera fluorescent en lumière ultra-violet grâce au fluochrome associé aux anticorps.

Quant au principe d'ELISA, il consiste à fixer sur un support solide des éléments contenus dans le liquide biologique. Ensuite, les antigènes solubles sont détectés à l'aide d'un complexe immun marqué par l'enzyme, et sera révélé par addition d'un substrat spécifique de l'enzyme.

Ces techniques apportent des informations précieuses qui permettent de confirmer le paludisme, lorsque la parasitémie a été réduite par exemple par un traitement anti palustre. Elles permettent également de suivre la guérison par la décroissance du taux des anticorps, et ont aussi un intérêt en zone d'endémie.

Le diagnostic immunologique ne peut remplacer le diagnostic parasitologique direct, du fait que les anticorps apparaissent avec un retard de plusieurs jours sur la parasitémie et disparaissent plus tard. Ne peuvent être utilisés pour un diagnostic de routine, mais surtout plus à des fins de recherches.

4.2. 4 — Les tests rapides de diagnostic

Le Parasight F®, donc le principe consiste à mettre en évidence dans le sang total l'antigène protéique de type II riche en histidine (HRP II) relativement spécifique de *Plasmodium falciparum*. L'utilisation de bandelettes sur lesquelles ont été fixés des anticorps anti-HRP II donne une idée exacte de la présence ou non de parasite dans l'échantillon. Il a l'avantage d'être manuel, rapide pour le diagnostic du paludisme, mais il n'apporte pas de donnée quantitative et il reste positif de nombreux jours après la disparition des parasites.

L'OptiMal-IT®, son principe se base sur la détection d'une enzyme métabolique intracellulaire abondante produite par les plasmodies dans le sang, la lactate déshydrogénase (LDH) qui est produites par les formes asexuées et sexuées du parasite. Elle est rapidement détectée par une série d'anticorps monoclonaux dirigés contre les isoformes de l'enzyme permettant de faire une différenciation entre les espèces plasmodiales. Il n'y a aucune réaction croisée avec la LDH humaine. Ce test est plus performant que le précédent et plus adapté au diagnostic d'infection aiguë, car l'enzyme est détectée quand le parasite a un métabolisme actif.

4.2.5- La Polymerase Chain Reaction (PCR)

C'est une technique de biologie moléculaire, basée sur la sélection puis l'amplification d'un gène spécifique du parasite à partir d'amorces spécifiques de ce gène. Elle a l'avantage de pouvoir détecter une souche spécifique du parasite par des spécifiques de gène ou après digestion du produit de PCR avec des enzymes de restriction spécifiques. Elle permet la détection des parasitémies très faibles.

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

4.3 — Diagnostic différentiel [17]

Diagnostic différentiel d'un coma fébrile :

- Encéphalite virale (virus d'Epstein Barr, VIH, arbovirus), bactérienne (Listéria, Rickettsie).
- Méningite aiguë purulente ou lymphocytaire.
- Abscès cérébral, thrombophlébite cérébrale.
- Fièvre typhoïde, trypanosomiase.
- Endocardite compliquée.

Diagnostic différentiel d'un ictère fébrile :

- Hépatite virale.
- Angiocholite.
- Fièvre jaune.
- Leptospirose.

5- Traitement

Il a pour but, de favoriser la prise en charge rapide de tout accès palustre et d'empêcher la survenue de complication.

5.1 — Les moyens [1, 5, 9, 43, 44]

5.1. 1 — Les antipaludiques

Ils peuvent être utilisés à titre curatif ou préventif, la quinine et les dérivés de l'artémisinine sont les antipaludiques naturels, tous les autres sont des produits de synthèse. Selon la localisation de leur mode d'action dans le cycle on les classe en : schizonticides et gamétocides.

5.1. 1.1 — Les schizonticides

Ce sont des médicaments agissant sur les formes érythrocytaires asexuées, et prévenant l'accès palustre sans toutefois empêcher sa réapparition après l'arrêt du traitement.

5.1. 1.1. 1 — Les schizonticides naturels

a) Les alcaloïdes du *Quinquina*

La quinine est la plus ancienne et la plus utilisée des alcaloïdes du *Quinquina*, les résistances sont rares (quelques zones en Asie du sud-est).

Elle agit préférentiellement sur les formes jeunes, et essentiellement sur les formes érythrocytaires asexuées de toutes les espèces plasmodiales. La quinine se fixe sur l'ADN parasitaire et inhibe la formation de l'hémozoïne par fixation sur la protoporphyrine IX, et sur plusieurs autres sites ce qui expliquerait la rareté des résistances. La quinine bloque le cycle schizogonique au niveau des mérozoïtes libres dans le plasma ou encore des trophozoïtes avant leur transformation en schizontes. Elle n'a pas d'action sur les gamétocytes.

Par voie orale, la quinine après administration passe dans l'estomac sans subir de modifications, elle est ensuite absorbée au niveau de l'estomac sans subir de modifications, puis elle passe dans l'intestin supérieur avant d'arriver dans la circulation sanguine à l'état de base. La concentration maximale est atteinte en 1 à 3 heures après l'administration. Par voie intramusculaire et intraveineuse, la liaison protéique est de 70 %, et sa distribution se fait dans les liquides du corps les plus riches en protéines, elle traverse la barrière placentaire et une petite quantité passe dans le liquide céphalo-rachidien. Sa demi-vie plasmatique est de 10 à 12 heures et elle est excrétée dans les urines sous forme de métabolites hydroxylés.

Ces effets secondaires sont marqués par des brouillards visuels, lipothymie, hypotension, des modifications transitoires de l'espace QT sur l'électrocardiogramme, le cinchonisme (atteinte cochléo-vestibulaire avec bourdonnements d'oreilles, hypoacousie, vertiges et tremblements), l'hypoglycémie, le risque d'atteinte du nerf sciatique avec possibilité de nécrose et d'abcédation au point d'injection.

La voie intramusculaire doit être évitée si possible compte tenu du risque important de nécrose locale et de paralysie sciatique, ainsi que du manque d'efficacité observé dans le traitement des formes déjà évoluées. Les essais concluants de l'administration par voie intrarectale de ce produit devraient pouvoir pallier ces inconvénients dans un futur proche.

La quinine n'est pas tératogène, ni abortive et n'est donc pas contre-indiquée pendant la grossesse. Par contre, en cas de troubles du rythme cardiaque, d'antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique, d'allergie à la quinine, en cas d'association avec un médicament à base d'astémizole, elle est contre-indiquée.

On peut la rencontrer sous forme de comprimés dosé à 125mg, 300 mg, 500mg. Sous forme d'ampoules injectables dosée à 125mg, 250mg, 500mg, 100mg, 400mg. Et est administré à raison de 8mg/Kg/3fois/jour pendant 7 jours.

La quinidine, est plus efficace que la quinine, mais n'est habituellement pas utilisé à cause de son activité sur la conduction cardiaque.

b) L'artémisinine et ses dérivés

Elle fût extraite à partir d'une plante chinoise en 1971, et elle peut être utilisée par voie orale ou par voie intramusculaire. Ces produits sont actifs sur les quatre espèces plasmodiales et notamment les chloroquinorésistantes, ils n'ont pas d'action sur les gamétocytes.

Ils agissent au niveau de la membrane parasitaire dès la 8e heure, seules les formes sanguines sont atteintes, ils se concentrent fortement dans les hématies parasitées. Dans l'organisme, ils sont rapidement et complètement résorbés, leur demi-vie est brève (4 heures) souvent responsable des rechutes à court terme à l'arrêt du traitement, leur métabolisme est hépatique et l'élimination est essentiellement dans les urines. Ils traversent également la barrière placentaire, sans être un facteur de risque pour la grossesse.

On y a donc :

- L'arthémether (Paluther®), dérivé liposoluble, solution à 8 % administrée en injection intramusculaire à la dose de 3,6 mg/Kg le premier jour, puis 1,8 mg/Kg les quatre jours suivant.
- L'artésunate (Arsumax®) dérivé hydrosoluble présenté en comprimé de 50mg, et administré à la dose de 4mg/Kg le premier jour en 2 prises orales, puis 2mg/Kg les quatre jours suivant en une prise orale.

5.1. 1.1. 2 — Les schizonticides de synthèses

a) Les amino-4-quinoléines

Les plus connus sont la chloroquine et l'amodiaquine, et qui dans le passé étaient considérés comme des antipaludiques de choix, jusqu'à la survenue et l'extension des phénomènes de résistances .

Elles sont actives sur les formes asexuées des 4 espèces plasmodiales. Connus pour leur action sur la phase endoérythrocytaire, elles se fixent sur le noyau des Plasmodiums après avoir pénétré dans les hématies et s'intercalent dans les brins de la double hélice de l'ADN,

inhibant sa réplication. Le mécanisme de résistance se produirait au niveau de la pénétration dans le parasite, par un phénomène de membrane.

Rapidement et presque totalement absorbés par la muqueuse gastro-intestinale, ils ont une affinité de fixation pour les tissus riches en mélanine, les lysozymes et les cellules du parenchyme hépatique. Son excrétion se fait à 10 % dans les selles et à 56 % dans l'urine.

Des céphalées, des prurits, des bourdonnements d'oreille sont des effets secondaires minimes qui lui ont souvent été décrites. La chloroquine est contre-indiquée en cas de rétinopathie, allergie connue et de maladie cœliaque, tandis que l'amodiaquine est formellement déconseillé en prophylaxie, en prise répétée, en raison d'une éventuelle toxicité hépatique ou hématologique.

Le sulfate de chloroquine se présente sous forme de comprimés à 100 mg, 300mg ou de sirop à 5 mg pour une mesure de 5 ml. Le dichlorhydrate d'amodiaquine existe en comprimés jaunes dosés à 200mg ou en poudre aromatisée de 50mg/mesure.

b) Les amino-alcools

Ils possèdent une bonne parenté chimique avec la quinine, et possèdent une activité schizonticide puissante sur les 4 espèces plasmodiales et ont surtout efficaces sur les souches chloroquinorésistantes en plus des souches chloroquinosensibles.

Tout comme la quinine, ils se fixent sur les phospholipides de la membrane érythrocytaire, et surtout à la ferriprotoporphyrine IX. La méfloquine, se caractérise par son absorption progressive commençant dès la 30e minute, avec un pic entre la 2e et la 12e heure, sa demi-vie va de 9 à 21 jours, elle pénètre dans les hématies et s'y concentre environ 3 à 6 fois, son élimination est seulement biliaire avec apparition métabolique inactive dont l'un est dominant[45]. L'halofantrine a une pharmacocinétique imprécise, son pic plasmatique est atteint vers la 6e heure avec une demi-vie comprise entre 1 à 2 jours, son élimination est surtout fécale.

Les effets secondaires observés sont marqués de troubles digestifs, des vertiges, des troubles neuropsychiatriques. L'halofantrine est contre-indiquée en cas de troubles du rythme, d'antécédents de syncope, d'allergies connues aux produits, de fièvre bilieuse hémoglobinurique, de grossesse et d'allaitement (sauf avis médical), en association avec des antifongiques, antiviraux, antibiotiques (érythromycine).

Le chlorhydrate de méfloquine se présente sous forme de comprimés dosés à 50mg et à 250 mg. Chez l'adulte, il est administré 1500 mg en un jour et 25mg/Kg en une ou deux prises chez l'enfant. Le chlorhydrate d'halofantrine a une forme comprimés dosés à 250 mg ou une forme en suspension buvable pédiatrique dosée à 20mg/ml, elle est administrée à une dose de 24mg/kg espacé de 6 heures.

c) Les antifoliniques

Le Proguanil, né de la recherche sur l'action antipaludique des biguanides, C'est un schizonticide sanguin agissant sur les formes adultes des parasites, sur les schizontes intra-hépatocytaires en multiplication. Son activité antipaludique est lente et est due à une inhibition de la dihydrofolate réductase qui est nécessaire à la synthèse des purines et pyrimidines nécessaires à l'hématozoïne. Cette inhibition ne s'exerce pas sur les cellules humaines d'où l'absence de toxicité. Il est rapidement à absorber 70-90 %, son pic plasmatique est atteint en 4 heures, sa demi-vie est de 24 heures, et son élimination est

urinaire. Il se présente sous forme de comprimés dosés à 100 mg de base, il est préconisé dans la prévention du paludisme même dans les zones chloroquinorésistantes.

La Pyriméthamine, est une diaminopyrimidine possédant des activités antipaludiques, c'est un schizonticide d'action lente et un sporonticide, mais elle n'agit pas sur les stades intrahépatiques, et tout comme le proguanil agit sur la dihydrofolate réductase. Son absorption est lente et quasi complète, elle se concentre dans le foie, passe dans le lait et traverse le placenta, son élimination est urinaire et fécale. Elle se présente sous forme de comprimés dosés à 50mg.

Les sulfamides et les sulfonés, ont une activité antipaludique modeste et lente. Ils bloquent la synthèse de l'acide dihydrofolique, empêchant l'utilisation par le parasite de l'acide para-aminobenzoïque de l'hôte nécessaire à sa multiplication. Rapidement absorbé, ils se caractérisent par une demi-vie très longue (120-140 heures) due à une longue élimination rénale. Contre-indiquée en cas d'allergie au produit, de maladie grave du foie et du rein, si hépatite, chez les enfants de moins de 3ans, en cas de grossesse et d'allaitement.

d) La sulfadoxine-pyriméthamine

Elle est réservée au traitement intermittent à visée préventive (TPI) du paludisme pendant la grossesse.

Elle se présente en comprimés dosés à 500 mg de sulfadoxine et de 25 mg de pyriméthamine et en ampoule injectable par voie intramusculaire (400mg de sulfadoxine et 20mg de pyriméthamine).

La posologie est de 3 comprimés ou de 2 ampoules injectables en une prise chez l'adulte.

5.1. 1.1. 3 — La doxycycline

Est utilisée en prophylaxie dans certaines régions du sud-est asiatique. Elle renforce en traitement curatif l'action des autres antipaludiques.

5.1. 1.1. 4 — Les associations schizonticides

Les combinaisons thérapeutiques les plus récentes et les plus efficaces sont les traitements à base d'artémisinine, les ACT (Artemisinin Combined Treatment) ou TCA (Traitement Combiné à base d'Artémisinine).

Les ACT recommandés par l'OMS (date du 2006-08-29)

1 — Arthémether + luméfantrine

2 — Artésunate + amodiaquine

3 — Artésunate + Sulfadoxine-Pyriméthamine SP

4 — Artésunate + méfloquine : adapté pour les zones de transmission faible ou très modérée.

VI.1.1.2- Les gamétocytocides

Il s'agit d'antipaludiques actifs sur les gamètes et permettent de lutter contre la transmission du parasite. Ils sont tous des dérivés des Amino-8-quinoléine.

Ils agissent en inhibant la synthèse de l'ADN des gamétocytes présent dans le sang humain et qui ne peuvent donc ensuite plus se transformer en gamètes chez l'anophèle. L'arrêt du cycle sporogonique bloque ainsi la transmission palustre au sein d'une population. On les connaît également une modeste action schizonticides. Ainsi, l'association avec un schizonticide permet donc d'assurer une cure radicale de ces affections avec une suppression du risque de rechutes.

Pour la Primaquine, produit le plus employé, l'absorption est rapide, avec un pic plasmatique atteint en 2 heures, la concentration hépatique est très élevée. Les présentations

sont sous forme de comprimés à 5 mg et les doses qui étaient préconisées étaient de 15mg/jour après le traitement de l'accès par un schizonticide. Malheureusement, les amino-8-quinoléines et en particulier la primaquine sont d'une part mal tolérée, et d'autre part très toxiques.

Des neutropénies, des agranulocytoses ont été observées, de même que des troubles gastro-intestinaux fréquents, quelques soient les doses administrées et le rythme des prises. On a suspecté une possible action immunosuppressive par inhibition de la prolifération des lymphocytes en réponse à une infection.

Surtout, les amino-8-quinoléines sont des agents oxydants susceptibles de transformer l'hémoglobine en méthémoglobine. Il en résulte des phénomènes hémolytiques aigus, parfois très sévères, pouvant atteindre 30 à 50 % des érythrocytes après une dose de 30mg, mais réversible à l'arrêt du traitement. Ces manifestations sont imprévisibles, mais cliniquement typiques (anémie, fièvre, ictère, hémoglobinurie). Cependant le facteur de risque absolu est un déficit en glucose-6- phosphate déshydrogénase (G6PD), donc un dosage doit absolument être impératif pour chaque sujet.

5.1. 2 — Les adjuvants

Au traitement antipalustre, on peut souvent adjoindre d'autre traitement en fonction de l'état et de la complication palustre.

Ainsi, on a : les antipyrétiques (paracétamol) sous forme comprimé, effervescent ou injectable ; les anticonvulsivants (benzodiazépine, thiopental) sous forme injectable ; la transfusion sanguine (poche de sang fonction du taux d'hémoglobine) ; les antibiotiques en cas de sur ou co-infection bactérienne ; du sérum glucosé ; des corticoïdes ; l'épuration extra-rénale.

5.2 — Les indications [9, 17]

5.2. 1 — Prise en charge retenus par le PNLP au Mali [8]

Le programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) du Mali avait retenu en 1993, la chloroquine en traitement de première intention des accès simples et pour la prophylaxie chez les femmes enceintes ; La sulfadoxine-pyriméthamine en traitement de deuxième intention (en cas d'intolérance ou d'échec thérapeutique à la chloroquine) ; et les sels de quinine pour la prise en charge des cas graves et compliqués.

Actuellement, les recommandations du PNLP ont changé du fait de la propagation de la résistance des parasites à la chloroquine et du potentiel de la sulfadoxine-pyriméthamine dans le traitement intermittent chez la femme enceinte. La politique de prise en charge du PNLP recommande l'arthémether-luméfantrine (Coartem®) ou l'artésunate-amodiaquine dans le traitement du paludisme simple ; le traitement présomptif intermittent (TPI) par la sulfadoxine-pyriméthamine dans la prévention du paludisme au cours de la grossesse ; le traitement du paludisme chez la femme enceinte par les sels de quinine, comme dans les cas graves du paludisme. En plus, le PNLP recommande une utilisation massive de moustiquaires imprégnées d'insecticides pour la prévention du paludisme dans les groupes cibles : enfants et femmes enceintes.

5.2. 2 — L'accès palustre simple en l'absence de *Plasmodium falciparum* ou dans les formes sensibles

En dehors de *Plasmodium falciparum* :

- *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malaria*.

- Chloroquine Nivaquine = schéma de traitement à 5 jours à la dose de 10 mg/kg les deux premiers jours et de 5 mg/kg/jour les trois jours suivants.

Infection à *Plasmodium falciparum* :

- absence de *P. falciparum* ou pas de chloroquinorésistance rapportée :

Chloroquine Nivaquine = schéma de traitement à 5 jours à la dose de 10 mg/kg les deux premiers jours et de 5 mg/kg/jour les trois jours suivants.

- chloroquinorésistance présente et prévalence élevée de la chloroquinorésistance et multi résistance :

Méfloquine (Lariam®) : 3 prises espacées de 8 heures de 3 comprimés, puis 2 comprimés, puis 1 comprimé.

Halofantrine (Halfan®) : 3 prises de 2 comprimés espacées de 6 heures. Cette cure sera suivie d'une seconde cure identique ou à demi-dose (3 prises de 1 comprimé espacées de 6 h) entre la 8e et la 10e jour.

Atovaquone-Proguanil (Malarone®) : 4 comprimés en 1 prise au cours du repas 3 jours de suite.

5.2. 3 — L'accès grave, accès pernicieux

Il s'agit d'une urgence médicale, mettant en jeu le pronostic vital et nécessitant généralement une hospitalisation donc la prise en charge nécessite :

— Traitement curatif schizonticide parentéral, à base de Quinine (traitement de choix, car action rapide, faible prévalence de diminution de sensibilité, sels de Quinine : Quinimax®.), en perfusions intraveineuses de 4 heures toutes les 8 heures à la posologie : 16 mg/kg pour la première perfusion en dose de charge, puis 8mg/kg pour les perfusions des jours suivant, et ceux pendant 7 jours. Possibilité de relais oral à 48h après obtention de l'apyrexie et correction complète des défaillances d'organe ; En cas de contamination en Asie du Sud-Est ou Amazonie : association à la doxycycline 200mg/jour en une prise ou, si allergie à la doxycycline, clindamycine IV (10mg/kg/8h). L'autre schizonticide de choix est l'arthemether administré en intramusculaire à la dose de 3,6 mg/kg le premier jour, puis de 1,8 mg/kg les quatre jours suivant.

— Les mesures adjuvants se feront suivant l'état clinique des patients.

5.3 — Notion de chimiorésistance aux antipalustres [5, 40]

On la définit, comme l'aptitude d'une souche plasmodiale à survivre ou à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses ordinairement recommandées, mais dans la limite de tolérance du sujet. L'exemple de la chloroquine, qui agit en se concentrant dans les hématies parasitées et le mécanisme de la chloroquinorésistance, résulte en une altération de la concentration de la molécule dans l'hématie et dans la vacuole nutritive du parasite résistant. Tout ça favorisé par une pression médicamenteuse élevée, et le rôle de l'immunité.

Les méthodes d'évaluations de la chimiorésistance, sont en 3 groupes :

- Test in vivo, l'évaluation clinique et parasitologique individuel est effectuée par des tests d'efficacité chez le malade : Le suivi de la clairance clinique (fièvre) dans les 48 heures et parasitologique au-delà du 3e jour de traitement, permet de suspecter une éventuelle résistance d'un isolat en tenant compte de l'immunité protectrice acquise du sujet, de son âge, du degré d'endémicité de la région en fonction de la biodisponibilité

de l'antipaludiques et de sa pharmacocinétiques. Les tests de surveillance sont basés sur un suivi clinique et parasitologique. Les 3 jours suivant le début du traitement, puis 7, 14 et si possible 28 jours après pour détecter les rechutes tardives, les réinfections sont à distinguer des rechutes.

- Test in vitro, ici l'évaluation est biologique et a pour objectif la surveillance épidémiologique des résistances dans un pays. Elles permettent une évaluation quantitative de la sensibilité de chaque isolat à tous les antipaludiques, ils apportent des données prédictives qui sont essentiels pour établir des stratégies de lutte antipaludiques en santé publique. Ils permettent une surveillance continue de la sensibilité de *Plasmodium falciparum*, aux antipaludiques dans les sites pilotes et de modifier à temps les recommandations thérapeutiques la sensibilité diminue. Ils peuvent enfin s'appliquer à la recherche et au développement des nouvelles molécules. Les tests in vitro consistent à cultiver sur un milieu artificiel un isolat de *Plasmodium falciparum* en présence de concentration croissante d'un antipaludique. Les résultats sont exprimés en concentration inhibitrice 50 % qui est la concentration d'antipaludique inhibant de moitié la culture du parasite par rapport au témoin.
- La PCR, consiste à synthétiser in vitro en plusieurs copies un fragment de gène codant pour une protéine du plasmodium en utilisant deux amorces spécifiques. L'avantage de cette technique est sa spécificité et sa sensibilité, et permet en plus de faire le diagnostic d'identifier la sensibilité des parasites à certains médicaments par la recherche de mutations spécifiques. Mais c'est une technique très lourde nécessitant un personnel qualifié et un équipement approprié.

6- **La Prophylaxie**

Vise à réduire la morbidité et la mortalité palustre.

6.1 — la prophylaxie individuelle [9, 40]

Elle s'adresse en premier lieu à la protection vis-à-vis de *Plasmodium falciparum* responsable d'accès pernicieux mortel.

On préconise donc, de dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide surtout dans les régions où l'anophèle a une activité nocturne. La chimioprophylaxie pour les touristes débutant avant le jour de l'arrivée et se poursuivant jusqu'à 4 à 6 semaines après le retour de la zone d'endémie, et selon le niveau de la zone endémique, on peut utiliser la méfloquine, l'association chloroquine-proguanil, ou la doxycycline.

Pour les populations vivants déjà en zone de forte endémie palustre, l'OMS préconise de laisser intacte la prémunition ou d'en permettre l'acquisition chez les plus jeunes, d'éviter la pression médicamenteuse (facteur d'apparition de la chimiorésistance), et ne préconise la chimioprophylaxie que chez la femme enceinte (traitement préventif intermittent, à base de sulfadoxine-pyriméthamine, à donner à dose curative entre le 4^e et le 8^{ème} mois en évitant le 9^e mois), et pour les enfants de moins de 5ans.

6.2 — La prophylaxie collective [9]

Associe en plus des mesures citées ci-dessus, une notion de détection précoce des épidémies, un renforcement des capacités locales de recherche, le drainage des marécages ou leur assèchement, le faucardage de la végétation aquatique, la régularisation des berges, la suppression des mares temporaires et des vieux récipients par la population, le drainage et le

nettoyage des fosses et des caniveaux, l'utilisation de poissons larvivores pour les gîtes aquatiques permanents.

Notons aussi, l'importance de l'information éducation et communication (IEC) qui repose sur l'adhésion et l'implication des populations. Elle se fait au travers de supports (affiches, dépliants, radio, télévision) portant des messages sur les risques, sur le moustique, sur la protection (la moustiquaire imprégnée vous protège contre le moustique du paludisme), sur les signes, les bons comportements, l'intérêt d'agir, sur la mobilisation (le paludisme : une affaire de tous).

6.3 — La vaccination [1, 18]

Trois types de vaccin sont actuellement à l'étude, et sont tous basés sur le principe classique de la vaccination, consistant à induire l'immunité de l'hôte contre le parasite de façon à contrôler la densité parasitaire ou à protéger des sujets vaccinés. Il s'agit donc :

- Vaccins contre les stades préérythrocytaires (antisporozoïtes), est dirigés contre les sporozoïtes, et vise à assurer une protection très précoce dès le moment de la piqûre par l'anophèle infestée. Ils préviennent l'invasion des hépatocytes par les sporozoïtes, ou entraînent la destruction des parasites dans les hépatocytes infectés. Les antigènes étudiés sont donc la CSP recombinante ou synthétique (étudié en 1987 et n'ayant pas marché) ;
- Vaccins contre les stades asexués érythrocytaires (anti mérozoïtes), ils peuvent interrompre le cycle endoérythrocytaire et par conséquent, éviter la survenue des symptômes, la schizogonie étant responsable des manifestations cliniques. Il pourrait donc réduire la pathogénicité, la morbidité et la mortalité du paludisme. Permettant ainsi d'éviter des complications (paludisme cérébral, anémie palustre, défaillance rénale, et des formes graves de la femme enceinte) en bloquant l'invasion de l'érythrocyte par les mérozoïtes. AMA-1 et MSP-1 sont les antigènes les plus étudiés pour le développement d'un tel vaccin, tout comme le MSP-3 (donc l'étude par P. Druilhe et coll est en cours depuis 1994) et le SPf 66 (étudié par M. Pattaroyo et coll depuis 1988 et donc l'échec fût relevé en 1996).
- Vaccins contre les stades sexués (anti gamétocytes), ayant un point d'impact au niveau des formes infestantes pour les moustiques, ce qui permet d'interrompre la transmission et la contamination ultérieure d'autres sujets. Les stades sexués (gamètes, gamétocytes, zygotes, ookinètes) transmettent l'infection de l'homme au moustique. Ces types de vaccins pourraient réduire ou interrompre la transmission de la maladie. Les candidats vaccins les plus étudiés de ce stade ont été principalement le Pfs 28 et le Pfs 25 (étudié Carter et coll).

7- Cadre de l'étude

L'étude a été conduite dans le village de Missira. Dite zone faisant partir de la commune rurale de Sébécoro I, cercle de Kolokani, région de Koulikoro, République du Mali.

7.1 Relief

a) Climat et végétation

Le climat est de type soudanien Nord (550-750 mm de précipitations par an) avec une nette tendance sahélienne vers le Nord. Les deux principales saisons sont : 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 fraîche et une saison sèche chaude :

— la saison sèche fraîche (novembre — février) se caractérise par des températures moyennes mensuelles de 23 à 29 °C, des humidités relatives moyennes de 22 à 51 % et une évaporation moyenne mensuelle variant de 76 à 317 mm.

— la saison sèche chaude enregistre des températures moyennes mensuelles variant de 29 à 35 °C, des humidités relatives moyennes de 27 à 69 % et une évaporation atmosphérique très intense en moyenne de 304 à 422 mm/mois.

- la saison des pluies couvre la période de juin à octobre (période de recrudescence du paludisme) et la valeur annuelle des précipitations diminue progressivement du Sud vers le Nord. La végétation est de type savane arborée avec un tapis herbacé. Les arbres les plus fréquents sont l'*Anogeissus leiocarpus* « n'galama » et le karité (*Vittelaria paradoxa*) « si ».

Le paysage typique de la zone est une surface d'érosion plane ancienne (pédiment) où s'élèvent des reliefs gréseux aux pentes abruptes entourés d'éboulis et protégés dans leur partie supérieure par une couverture de grés résistant et une curasse latéritique.

La faune invertébrée est constituée par de nombreux insectes d'importance médicale dont les *Culicidae* (les *Anopheles*, *Culex* et *Aedes*). Parmi les vertébrés, il y a plusieurs espèces d'oiseaux : pintades (*Numida meleagris*) « kami », francolins (*Francolinus bicalcaratus*) « wolof », perroquets (*Poicephalus senegalus*) « solo », tourterelles (*Streptopelia spp*) « toubani » ; de reptiles : vipères (*Bitis arietans*) « toutou dangala », cobra (*Naja nigricolis*) « gorongo » et de mammifères : phacochères (*phacochærus æthiopicus*) « je », lièvres (*Lepus sp*) « sonsan ».

b) Hydrographie

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

Le Baoulé long de 842 Km, prend sa source dans les monts Mandingues, à 700 m d'altitude avec la confluence des rivières Simanko et de Kéniébaoulé. Il se jette dans le Bakoye au Nord de Toukoto. Les plus importants des affluents du Baoulé de la source vers l'embouchure sont : le Bafing (rive gauche), le kéfié (rive gauche), le Dla (rive droite), le Kéniébako (rive gauche) et le Bading-ko (rive gauche).

Le Dla (rive droite) qui marque la limite Sud de la zone de Missira représente le déversoir du lac Wénia. Ce cours d'eau constitue un gîte larvaire pour les Similies (*Similium damnosum*)

vecteurs de l'*Onchocerca volvulus* (onchocercose) et un gîte permanent pour le développement des *Anopheles* pendant une bonne partie de l'année.

7.2 — Population

Le village compte environ 1500 habitants. Les principales ethnies sont les Kakolos, les fondateurs du village et les Bambaras constituant la population sédentaire. Il y a aussi des Peuhls et des Maures qui constituent la population nomade. Le village est dirigé par un chef de village assisté de quelques conseillers. L'islam et l'animisme sont les pratiques religieuses du village.

7.3 — Activités économiques

Les activités économiques sont l'agriculture, l'élevage, l'exploitation forestière, la chasse, la pêche, la cueillette, l'apiculture et le petit commerce.

L'agriculture, elle est pratiquée essentiellement par la population autochtone sédentaire. Il s'agit d'une agriculture rudimentaire qui utilise des instruments comme la daba et la charrue. Elle porte sur les cultures vivrières comme le mil, le sorgho, le maïs et le riz dans une moindre mesure. L'arachide et le haricot sont les cultures commerciales.

L'élevage, il est surtout pratiqué par la population nomade il s'agit d'élevage transhumant. Le cheptel comprend les ovins, caprins et bovins. Le bétail passe toute la saison sèche à Missira mais dès les premières gouttes de pluies annonçant l'hivernage les éleveurs se déplacent vers le nord (frontière mauritanienne) pour retourner après la saison des pluies. La population sédentaire fait l'élevage de petits ruminants (moutons et chèvres) et volaille (poulets et pintades).

L'exploitation forestière, est une pratique quotidienne pour la population qui utilise les produits comme bois de chauffe, de construction et pour des buts médicaux. Elle s'effectue autour du village et parfois dans la forêt.

La chasse, est pratiquée essentiellement par les chasseurs et quelques villageois pour la viande de consommation. Mais elle est de moins en moins pratiquée en raison de nombreux territoires où la faune est protégée par le service de la conservation de la nature et la faiblesse de la densité du gibier. Actuellement, elle porte essentiellement sur les pintades et les francolins.

La pêche, est pratiquée dans les plans d'eau autour du village pendant l'hivernage et dans le Baoulé en toute saison. C'est une pêche de subsistance, mais lorsque les captures sont importantes, les poissons sont vendus dans le village ou dans les villages environnants.

La cueillette, est une activité de femmes. Les produits de cueillettes sont la noix de karité (*Vitellaria paradoxa*) « si » et les fruits du néré (*Parkia biglobosa*) « naire », du tamarin (*Tamarindus indica*) « ntomi », du baobab (*Adansonia digitata*) « naira ».

L'apiculture, traditionnelle est pratiquée par quelques hommes du village.

Le petit commerce, est pratiqué dans le village par les Maures et quelques sédentaires qui tiennent des boutiques. Dans le village, les achats se font au comptant ou par troc, pratique utilisée surtout par les femmes Peuhls lors de la vente du lait.

7.4 — Infrastructures sociosanitaires

Le village de Missira est doté d'une école de six classes, d'un camp forestier (pour la réserve de Biosphère), d'une mosquée. Il n'y avait aucun poste de santé dans le village. Le centre le plus proche est à 8 kilomètres (Centre de Santé Communautaire de Sébécoro I) vers lequel, sont acheminés les malades. Mais depuis 2004, un centre de santé a été mis en place par le laboratoire de biologie moléculaire appliquée (LBMA) dans le cadre de l'essai clinique d'un médicament en phase II : aminoquinoleine-13 (AQ13).

METHODOLOGIE

Méthodologie :

1. Lieu d'étude

L'étude a été conduite dans le village de Missira. La zone de Missira fait partie de la commune rurale de Sébécoro I, cercle de Kolokani, région de Koulikoro, République du Mali.

1.1 Situation géographique

Le village de Missira est situé à environ 170 Km au Nord-ouest de Bamako. La zone de Missira est située aux abords immédiats de la réserve de biosphère de la Boucle du Baoulé sur la rive droite de la rivière Baoulé qui est la limite naturelle entre les cercles de Kolokani et de Kita. Cette Boucle comprend les parties Ouest du cercle de Kolokani, Est du cercle de Kita, Sud du cercle de Diéma et Nord-ouest du cercle de Kati. Elle est située à 8,44 ° longitude ouest et 13,71 ° latitude nord, appartenant à la région naturelle du plateau Mandingue, la zone de Missira est contiguë au parc National de la Boucle du Baoulé et à la forêt classée du Fina desquelles elle n'est séparée que par le cours du Baoulé (figure 1).

1.2 Choix de Missira

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

- le village de Missira est assez isolé et le mouvement de population est assez restreint,
- le paludisme est un problème de santé selon la population,
- l'existence d'un centre de santé permettant d'entreprendre cette étude.

Carte : Localisation du site

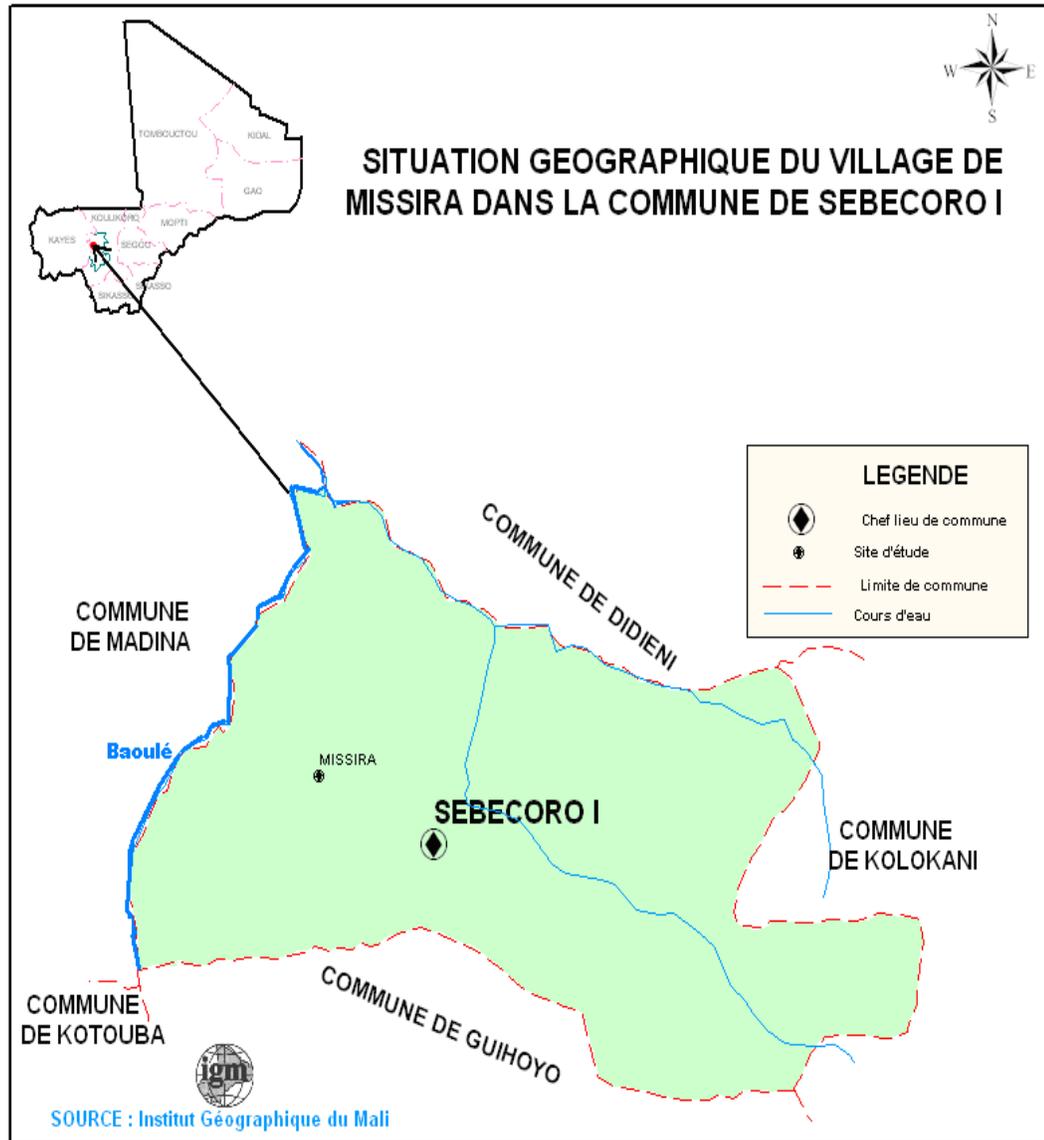


Figure 1 : Localisation géographique du site d'étude (Institut géographique du Mali, 2005)

2. Période d'étude

L'étude est de type suivi de cohorte longitudinal avec des passages transversaux mensuels de Juin à octobre 2006. Le mois de juin coïncide avec le début de la saison des pluies, l'hivernage prend fin en octobre.

3. Echantillonnage

Au mois de juin (début de la saison des pluies au Mali) nous avons échantillonné une cohorte de 248 enfants âgés de 1 à 9 ans sans distinction de sexe ni de race et d'ethnie, de façon aléatoire. L'assentiment des parents on été obtenu pour chacun de ces enfants. Cette cohorte était composée de deux groupes : un premier groupe de 165 enfants qui au mois de juin n'était pas infecté par le parasite du paludisme et un second groupe de 83 enfants infectés ayant reçu un traitement par la chloroquine ou par une combinaison à base d'arthémether-luméfantrine (Coartem®), selon le schéma thérapeutique de l'OMS.

3.1 Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude : tous les enfants du village ayant un âge compris entre 1 et 9 ans dont les parents ont donnés leur assentiment.

3.2 Critères de non-inclusion

N'ont pas été inclus dans l'étude :

- tous les enfants, dont l'assentiment parental n'a pas été obtenu ;
- tous les enfants d'âge inférieur à 1 an ou supérieur à 9 ans ;
- tous les enfants ne résidents pas à Missira.

4. Personnel de travail sur le terrain

L'équipe permanente est composée d'un médecin, d'un biologiste et d'un étudiant en année de thèse. Cette équipe est renforcée lors des passages transversaux.

5. Technique d'étude

5.1 Mesure et collecte des variables

Chaque enfant de notre échantillon amené en consultation pour une pathologie quelconque était enregistré à partir de sa carte d'inclusion. Les données sociodémographiques et cliniques ont été collectées au moyen d'un registre élaboré suivant les objectifs de l'étude. Nous avons mesuré les paramètres cliniques, parasitologiques, et biologiques.

5.2 Variables mesurées

5.2.1 Variables sociodémographiques

Les variables sociodémographiques retenues sont : l'âge et le sexe, le nom des enfants, le nom des parents afin de les retrouver après le diagnostic biologique.

5.2.2 Evaluation clinique et traitement (Variables cliniques)

5.2.2.1 Paramètres cliniques et Matériels

L'étude clinique consistait en, la prise de la température corporelle (axillaire) par des thermomètres électroniques, la prise du poids corporel a été exprimée en kilogrammes avec des pèse-personnes, l'appréciation de la coloration des muqueuses et la recherche d'autres signes (ictère, nausée, vomissement, diarrhée, céphalées...), la palpation de la rate (la classification de Hackett a été utilisée pour apprécier la taille de la rate). Comme autres matériels utilisés l'on avait également, stéthoscope, alcool, coton hydrophile, abaisse-langue, seringue (5 ml et 10 ml), micro perfuseurs. Et un stock de médicaments (surtout antipaludiques, sérum glucosé, antalgiques, antipyrétiques, antiémétiques, anti convulsivants, antibiotiques...).

5.2.2.3 L'évaluation de la température

Les températures étaient prises à l'aide d'un thermomètre électronique placé sous l'aisselle. L'audition d'un signal émis par l'appareil signe la fin de la prise de température et le chiffre lu était corrigé en y ajoutant 0,5 °C. La fièvre a été définie par une température axillaire supérieure à 37,5 °C.

5.2.2.4 Appréciation de la rate

La taille de la rate a été déterminée selon la classification de Hackett [46] (figure 2) :

0 = Rate non palpable même en inspiration profonde ;

1 = Rate palpable en inspiration profonde ;

2 = Rate palpable en respiration normale sur la ligne mamelonnaire gauche ne dépassant pas la ligne horizontale passant à égale distance entre le rebord costal gauche et l'ombilic ;

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

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

5 = Rate descendant en dessous de cette ligne.

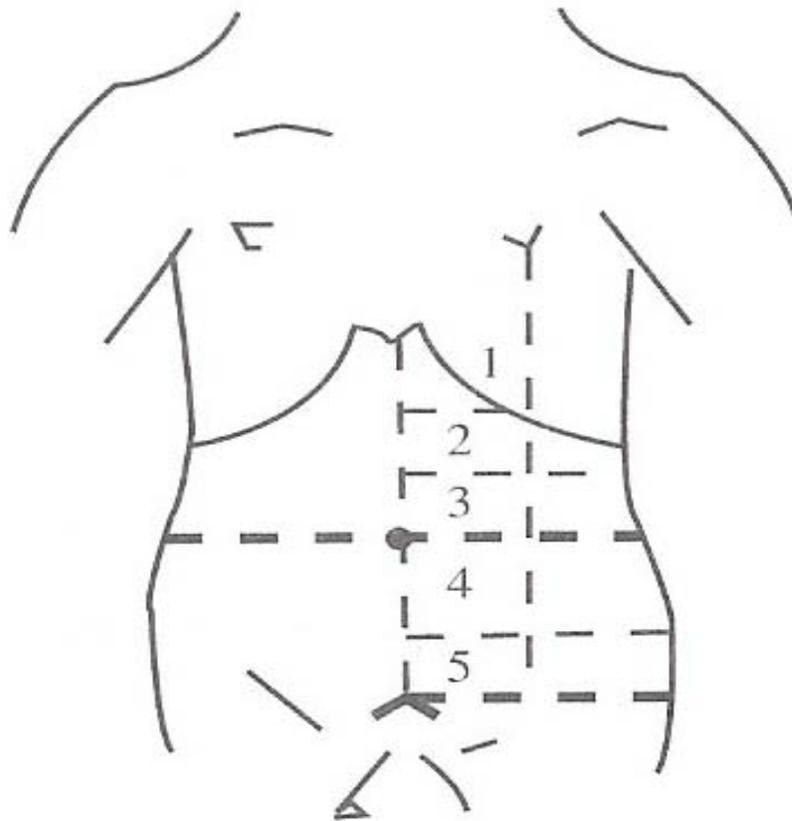


Figure 2 : classification de la splénomégalie selon la méthode de Hackett [46]

5.2.3 Variables paracliniques

5.2.3.1 Etude parasitologique

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

5.2.3.1.1 Matériel et réactifs

Ils comprennent :

- lames porte objets ;
- vaccino style (lancette) stériles ;
- alcool à 90 ° ;
- méthanol ;
- éosine ;
- bleu de méthylène ;
- compteur ;
- gants stériles en polyvinyle ;
- coton hydrophile ;
- papier hygiénique ;
- huile d'immersion ;
- bac de coloration ;
- marqueurs indélébiles ;
- boîtes OMS de conservation de lames ;
- solution de Giemsa à 3 % ;
- eau distillée tamponnée (pH= 7,2) ;
- éprouvette graduée (100 cc, 500 cc, 1 litre) ;
- râteliers ;
- chronomètre ;
- crayon de papier ;
- microscope optique ;

- comprimés tampons (un comprimé tampon pour un litre d'eau).

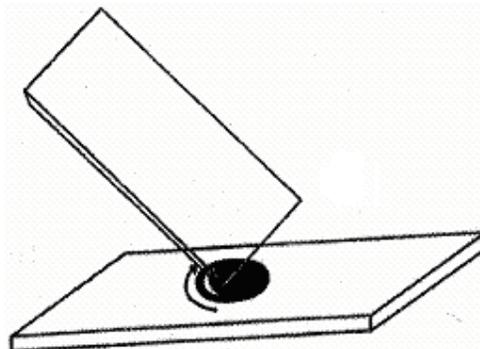
5.2.3.1.2 Goutte épaisse

Elle consistait à la détermination de l'espèce plasmodiale, du stade de développement du parasite et de la charge parasitaire.

— Mode d'opération

Le troisième ou le quatrième doigt de la main gauche de l'enfant est désinfecté avec un tampon d'alcool. Le côté du bout du doigt le moins sensible est choisi. À l'aide d'un vaccinostyle stérile, nous avons fait une ponction capillaire d'un coup sec. De la main gauche, nous avons pressé le doigt piqué pour obtenir une goutte de sang.

La première goutte est éliminée à l'aide d'un coton sec, ensuite une goutte de sang est déposée au centre d'une lame étiquetée. À l'aide de l'extrémité d'une autre lame, décrire des mouvements circulaires et centrifuges jusqu'à atteindre environ un centimètre de diamètre. Le numéro de l'enfant ainsi que la date du prélèvement ont été inscrits au crayon au bout de la lame. Les lames ont été séchées à l'air libre et ou à l'aide de séchoir électrique à l'abri de la poussière et des mouches (figure 3).



→ Sens de l'étalement

Figure 3 : Goutte épaisse

— Coloration

Nous avons utilisé la technique de coloration au Giemsa (sigma, St Louis, MO) diluée à 3 % dans de l'eau tamponnée pH= 7,2 en un seul temps de 45 minutes. Cette technique permet en même temps la déshémoglobination et la coloration selon un plan horizontal stable et immergé. Nous avons préparé suffisamment de colorant pour remplir la cuve. Le colorant a été ensuite versé lentement dans la cuve contenant les lames. Nous avons attendu 45 minutes, puis nous avons versé doucement de l'eau propre dans la cuve pour enlever l'écume de la surface du colorant ensuite les lames ont été placées délicatement dans un pot rempli d'eau de robinet pour ne pas décoller la goutte épaisse colorée. Les lames sont séchées sur un râtelier.

— Examen microscopique

Les gouttes épaisses étaient lues au microscope optique binoculaire au grossissement 1000 à l'immersion (objectif 100 et oculaire 10).

La méthode quantitative de Payen (Payen et al. 1989) a été utilisée pour la détermination de la parasitémie sur la goutte épaisse [47]. La densité parasitaire a été déterminée sur 300 leucocytes et rapportée à 7500 leucocytes pour avoir la parasitémie par mm³ de sang. Nous avons pris 7500 leucocytes comme la moyenne leucocytaire par mm³ de sang chez l'africain.

Les lectures ont été faites au LBMA pour les lames des passages transversaux et directement sur place pour les lames du suivi longitudinal.

— Calcul de la parasitémie : la parasitémie a été calculée suivant la formule de Payen :

$$X = 7500Y/300$$

X = parasitémie par mm³ de sang

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

Nous avons compté le nombre de parasites en même temps que le nombre de leucocytes, à 300 leucocytes le compte s'arrêtait. Selon le nombre moyen de leucocytes chez l'africain qui est de 7500/mm³ de sang, la parasitémie a été calculée. La positivité de la goutte épaisse était liée à la présence au moins d'un parasite, soit 25 parasites par mm³ de sang.

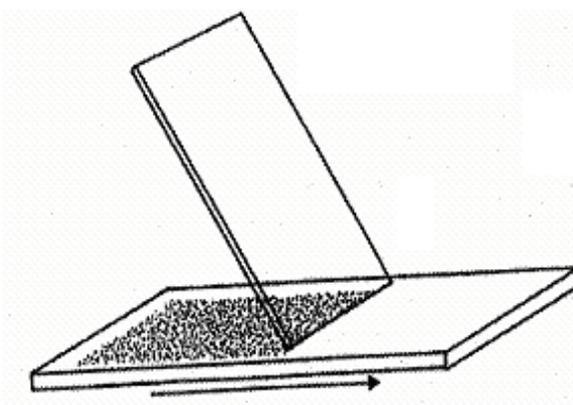
5.2.3.1.3 Frottis mince

Les frottis ont été effectués pour la détermination des espèces ainsi que celle des différents stades de développement des plasmodies.

— Mode opératoire

Nous avons recueilli une goutte de sang de 10 μ l environ en la mettant délicatement en contact avec une extrémité de la lame d'étalement. On tient la lame d'une main et de l'autre il faut poser le bord parfaitement lisse d'une autre lame (lame rodée) juste devant la goutte de sang, de telle sorte à avoir un angle de 45 ° environ de la première.

Nous avons fait glisser la lame rodée jusqu'à ce qu'elle touche la goutte de sang. Nous avons laissé la goutte s'étaler tout le long du bord de la lame rodée puis, on la pousse jusqu'au bout de la lame d'étalement d'un mouvement doux et régulier. Les frottis ont été séchés rapidement à l'aide d'un séchoir puis gardés à l'abri de la poussière et des mouches (figure 4).



→ Sens de l'étalement

Figure 4 : Frottis mince

— Coloration : la technique de coloration rapide (1 minute) de Leucostat Stain :

- tremper la lame 3 fois dans la solution A (méthanol) ;
- égoutter l'excédent de la solution A et laisser sécher ;
- plonger 3 fois de suite dans la solution B (éosine) ;

- égoutter et rincer à l'eau de robinet ;
- plonger 6 fois dans la solution C (bleu de méthylène) ;
- rincer à l'eau de robinet ;
- sécher les frottis sur un râtelier.

Les frottis ont été lus immédiatement au microscope au grossissement 1000 à immersion (objectif 100 et oculaire 10) dans le cadre du suivi longitudinal.

5.3 Organisation du travail

Le travail était organisé comme suit :

— Passages transversaux

À la fin de chaque mois une équipe pluridisciplinaire constituée de médecins, de pharmaciens, de biologistes et d'étudiants est dépêchée dans le village dans le cadre des passages transversaux (suivi actif). À chaque passage l'équipe se fait assister par trois guides locaux dans l'organisation du travail. Quelques jours avant l'arrivée de l'équipe tout le village est informé à travers nos guides qui organisaient la programmation et la venue des enfants au centre de santé. Durant ces passages l'équipe procédait à une évaluation clinique et biologique de l'état de santé de tous les enfants de 1 à 9 ans.

Le centre était organisé en trois postes de travail : l'identification, la parasitologie et la clinique.

— L'identification

C'est le premier poste où les enfants passaient par ordre d'arrivée munis de leur carte d'inclusion. Ici après vérification et identification à travers leur carte, le passage à ce poste est sanctionné par une croix sur la liste et un coupon de papier sur lequel l'identificateur met le numéro, l'âge, le sexe de l'enfant et sa signature. Sur ce coupon de papier qui suit l'enfant jusqu'au poste clinique là où il est retenu, après avoir été vu et signé en parasitologie.

— La parasitologie

C'est le second poste de travail, lieu de prélèvement du sang. Ici après l'enregistrement chaque enfant est piqué au doigt pour recueillir du sang. Ce sang servait pour faire la goutte épaisse, le frottis mince, et à la détermination du taux d'hémoglobine.

— **La clinique**

C'est le dernier poste où les enfants subissaient un examen clinique après leur enregistrement. Certains paramètres tels que le poids, la température axillaire, la rate, l'aspect des muqueuses sont essentiels.

— **Suivi longitudinal**

En cas de maladie de ces enfants la prise en charge est assurée par l'équipe permanente. Cette équipe sentinelle a le devoir de suivre la santé des enfants jusqu'au prochain passage. À chaque consultation l'enfant vient avec sa carte et il est enregistré dans le registre de suivi clinique (suivi passif). Après l'interrogatoire et l'examen physique, l'enfant passe chez le biologiste (laboratoire) en fonction de l'orientation diagnostique particulièrement les cas de paludisme.

Le biologiste effectue une goutte épaisse, un frottis mince, et détermine le taux d'hémoglobine.

En ce qui concerne le traitement nous avons opté pour la prise de médicament sous surveillance, c'est ainsi que l'enfant venait prendre ses doses au centre durant tout le traitement.

6. Prise en charge des malades

Elle était en fonction de l'étiologie, la prise en charge des cas de paludisme se faisait de façon suivante :

Le paludisme simple

Les antipaludiques oraux étaient indiqués en premier lieu :

- **la chloroquine (Nivaquine®)**, commercialisée sous forme de comprimés de 100 mg.

Posologie : 25 mg/kg par traitement repartie en 3 jours et administrer en 3 prises par jour :

Jours 1 et 2 h 10 mg/kg

Jour 3 : 5 mg/kg

En dehors de la chloroquine, les patients recevaient un traitement adjuvant tel que les antalgique-antipyrétiques et les antiémétiques si nécessaire.

Les cas d'échecs thérapeutiques étaient gérés avec l'Arthemeter- Lumefantrine.

➤ **Arthemeter- Lumefantrine**

Posologie : une seule prise unique journalière répartis sur 3 jours.

Jour 1, 2, et 3 : 1 comprimé

- **Quinine** : Quinine sel, ont été utilisés lorsque le tableau clinique était sévère (paludisme grave.).

Dose de charge : 20 mg/kg à la 1ère dose en perfusion.

Dose d'entretiens : 10 mg/kg en perfusion toutes les 12 heures en 5 à 7 jours.

Les patients recevaient un traitement adjuvant tel que les antalgique-antipyrétiques et les antiémétiques si nécessaire. Au besoin, les patients recevaient un traitement adjuvant comportant un anticonvulsivant, avec ou sans enveloppement humide.

Le recours à la voie orale était réalisé dès que possible. Dans tous les cas où l'abord veineux était impossible, les produits ont été injectés en intramusculaire (IM).

7. Considérations éthiques

Cette étude a été faite dans le cadre du protocole d'essai clinique en phase 2 de l'aminokinoleine 13 (AQ13) qui a été approuvé par le comité d'éthique de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto— Stomatologie (FMPOS), université de Bamako.

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

Notre équipe de recherche pour ses activités dans le village de Missira a effectué, plusieurs visites de prise de contact pour informer la population, leur expliquer et détailler le protocole de recherche afin d'avoir l'adhésion de la population et leur pleine participation en fonction des besoins de santé de la population de Missira, village situé à 8 Km du centre de santé

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

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

8. Détermination de la prévalence, de l'incidence et du risque.

Pour le calcul de la prévalence dans chaque mois, nous avons estimé le taux d'infections par mois. En divisant le nombre de sujet ayant une goutte épaisse positive par le nombre d'enfants vus chaque mois.

L'incidence, a été calculée par mois dans chaque groupe, en divisant le nombre de sujet nouvellement infecté par le total de sujet précédemment non infecté.

Le risque, a été déterminé par mois dans les différents groupes. En faisant la différence entre la prévalence des sujets traités contre celle des sujets non traités.

9. Analyse des données

Les données ont été saisies sur le logiciel Excel 2003. Ensuite elles ont été converties sur le logiciel SSPS version 12.0 pour l'analyse. Les tests statistiques utilisés ont été : le chi carré (X^2) qui test les relations entre les variables qualitatives et le test de probabilité Exact de Fisher (**p**) lorsque les conditions d'application de chi carré n'étaient pas remplies, les tests de Levens, Anova, ont été utilisés pour expliquer les différentes variations observées au cours de l'étude. Le test de Kaplan Meyer était également utilisé. L'obtention d'une probabilité (**p**) inférieure ou égale à 0,05 ($\leq 0,05$) était en faveur de l'existence d'un lien statistique entre les variables comparées. Le logiciel Epi6. a également été utilisé pour la comparaison des années à travers les tests suivants : odds ratio (**OR**), intervalle de confiance (**IC**) et la probabilité (**p**). Pour la rédaction de la thèse, le logiciel Word 2003 a été utilisé.

RESULTATS

RESULTATS

Nous avons inclus 248 enfants pris de façon aléatoire et ayant répondu présent à notre première consultation dès le mois de Juin. Ces enfants ont tous été inclus et suivis tout au long des 4 passages transversaux. Et ceux n'ayant pas été inclus dès le mois de juin, n'ont pas été ajoutés au cours des mois suivants.

I- Variable sociodémographique :

Tableau I : Distribution de la population d'étude selon le sexe

Sexe	Effectif	%
Fille	122	49,2
Garçon	126	50,8
Total	248	100

Au total, nous avons inclus 248 enfants. Le sexe ratio était de 1,03 en faveur des garçons.

Tableau II : Distribution de la population d'étude selon la tranche d'âge

Tranche d'âge (an)	Effectif	%
[1-5]	162	65,3
[6-9]	86	34,7
Total	248	100

La classe d'âge [1-5] ans était la plus représentée avec 65,3 % dans notre population d'étude.

II- Résultats parasitologiques :

Tableau III : Distribution de la parasitémie selon les mois

Parasitémie /mm ³ de sang	Juillet	Août	Septembre	Octobre
Minimum	25	25	25	25
Maximum	38850	180150	245000	465750
Moyenne géométrique	236	1894	4445	6905
Ecart-type	2753,99	13937,8	20009,7	36521,7
Total	199	216	192	182

Nous pouvons noter que les valeurs de la moyenne géométrique de la parasitémie, et les valeurs maximales augmentent à partir de juillet pour atteindre la valeur la plus élevée en octobre.

Tableau IV : Répartition des sujets dans les différents groupes d'études en fonction de la positivité de la goutte épaisse.

	Effectifs	%	Groupe d'étude
Sujets à Goutte épaisse négative	165	66,5	(1) groupe non traité
Sujets à Goutte épaisse positive	83	33,5	(2) groupe traité
Total	248	100	

Les sujets ayant une goutte épaisse négative étaient les plus représentés dans la population d'étude (66,5 %). Selon ce résultat, nous avons constitués 2 groupes : Les sujets négatifs (165) qui ne seront pas traités ; Les sujets infectés (83) qui seront traités par la Chloroquine et l'arthemeter- Lumefantrine. Les deux groupes ont été suivis chaque mois de juillet à octobre 2006.

Tableau V : La fréquence de l'incidence et de la prévalence globale de l'infection tout au long de la saison de pluie.

a) Incidence globale pendant la saison de pluie.

	Juin — Juillet (%)	Juillet-Août (%)	Août-Septembre (%)	Septembr- Octobr (%)
Incidence	23,63	22,97	64	51,02

L'incidence la plus élevée était observée au mois de septembre à la fin de la saison de transmission avec 64 %.

b) Prévalence globale pendant la saison de pluie.

	Juillet (%)	Août (%)	Septembre (%)	Octobre (%)
Taux de prévalence	23,63	30,55	74,48	70,88
(Sujets infectés /non infectés)	(51/199)	(34/148)	(96/150)	(25/49)

La prévalence la plus élevée était retrouvée au mois de septembre (74,84 %), pendant la saison de pluie.

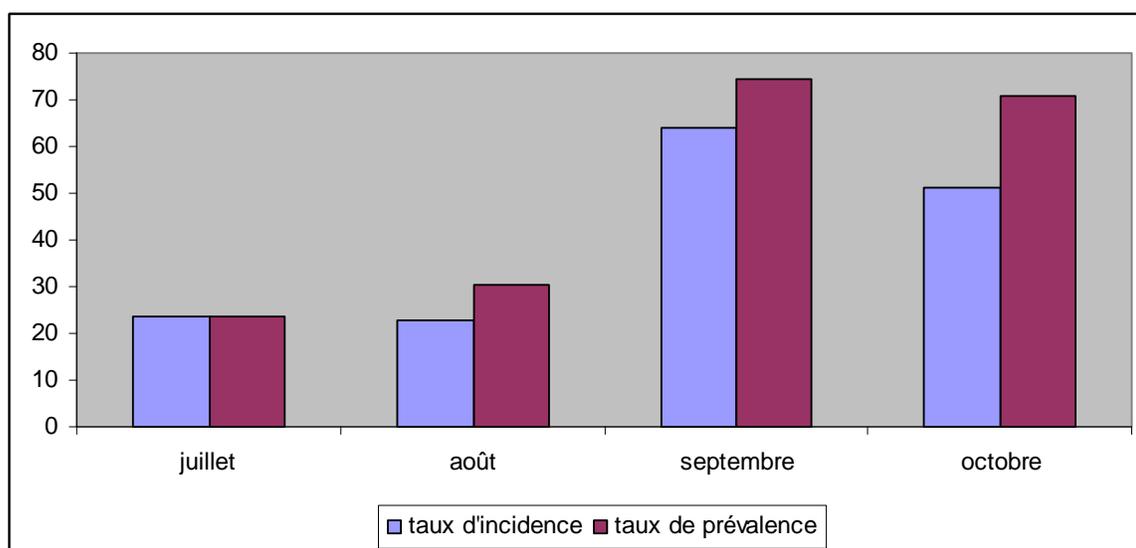


Figure 5 : Taux d'incidence, et de prévalence dans l'étude de la cohorte pendant la saison de pluie.

La prévalence et l'incidence de l'infection de malaria sont plus augmentées en septembre.

III- Résultats analytiques

Tableau VI : Taux d'incidence de l'infection palustre selon l'âge au sein des différents groupes d'étude.

	Classe d'âge (ans)	Juin-Juillet (%)	Juillet-Août (%)	Août-Septembre (%)	Septembre-Octobre (%)	X ²	P
Non traité	[1-5]	23,96	24,24	70,41	53,85	2,898	0,08
	[6-9]	16,66	28,57	64,7	83,33	16,462	0,0005
Traité	[1-5]	38,46	13,8	66,66	40	0,525	0,468
	[6-9]	0	50	83,33	0	4,222	0,0399

Le taux d'incidence le plus élevé se retrouve chez les enfants de 6 à 9 ans non traité (83,33 %) et traité (83,33 %), respectivement au mois d'octobre et de septembre. Ces incidences s'exprimaient de façon significative avec un $p < 0,05$ chez les enfants non traités et un $p = 0,0399$ chez les enfants traités.

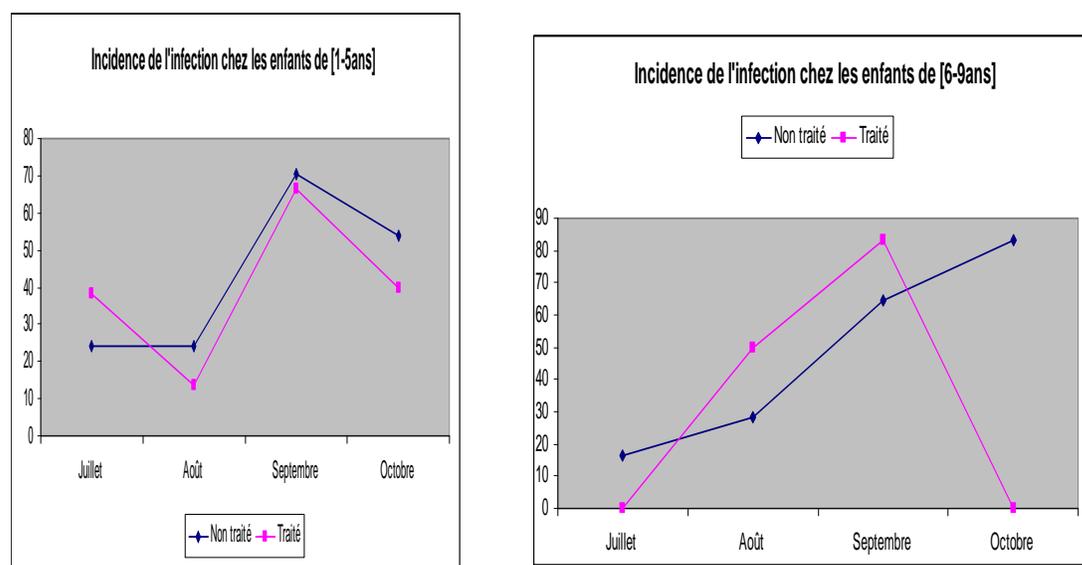


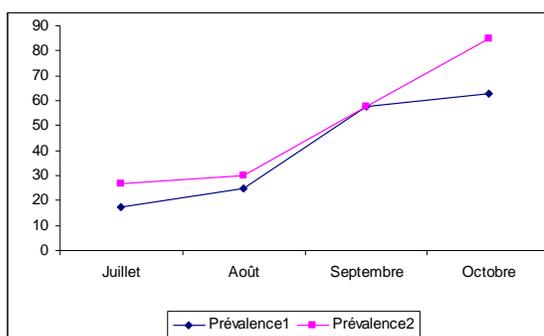
Figure 6 : Incidence de l'infection chez les enfants de 1 à 5 ans et chez ceux de 6 à 9 ans.

Nous constatons chez les enfants de 1 à 5 ans, qu'en dehors du mois de juillet l'incidence de l'infection était plus élevée chez les enfants non traités et ceux au mois d'octobre. Tandis que chez les enfants de 6 à 9 ans, elle est nettement plus importante chez les enfants traités que chez les enfants non traités hormis pendant le mois de juillet et d'octobre.

Tableau VII : Proportion des porteurs de gamétocytes, des taux d'incidence, et de prévalence dans les deux groupes étudié.

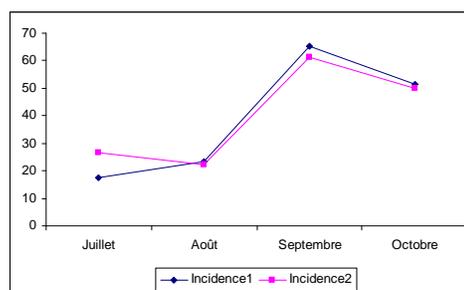
		Variable	Juillet (%)	Août (%)	Septembre (%)	Octobre (%)
Non traité	165 sujets	Taux de prévalence	17,57	24,85	57,57	44,24
		Taux d'incidence	17,57	23,3	65,35	51,43
		Taux de gamétocyte	0	1,21	13,33	10,34
Traité	83 sujets	Taux de prévalence	26,51	30,12	57,83	67,47
		Taux d'incidence	26,51	22,22	61,22	50
		Taux de gamétocyte	1,2	2,41	14,46	18,18
		Risque	8,9	5,3	0,3	21,9

Le risque attribuable de la réinfection est plus élevé chez les enfants qui ont reçu un traitement pour leur clairance que l'autre groupe (qui n'a pas reçu de traitement) durant la saison des pluies. Ce risque est beaucoup plus élevé en juillet et octobre.



Prévalence1= groupe non traité
Prévalence2= groupe traité

Fig 7a : Variation de la prévalence de la clairance entre les 2 groupes.



Incidence1= groupe non traité
Incidence2= groupe traité

Fig 7b : Courbe de la variation de l'incidence de la clairance entre les 2 groupes.

Figure 7 : Courbe d'évolution de la prévalence (3a) et de l'incidence (3b) dans les 2 groupes.

Pendant l'étude, la prévalence de l'infection à malaria dans les groupes ayant une médication est plus haute que ceux ne l'étant pas (figure 3a). En octobre la prédominance est plus importante (84, 85 %) dans les groupes qui ont reçu une médication. Les évolutions des courbes d'incidences sont identiques dans les deux groupes. C'est en septembre que les incidences sont les plus d'importants avec respectivement 57, 83 % et 57, 57 % pour incidence1 et incidence2.

Tableau VIII : Variation de la réinfection palustre entre les groupes étudié.

Mois	Corrélation de Pearson	P
Juillet	2,753	0,097
Août	0,553	0,457
Septembre	0,416	0,519
<i>Octobre</i>	<i>9,790</i>	<i>0,002</i>

En octobre, la variation de la réinfection palustre était significative entre les deux groupes, les enfants traités étaient plus à risque de réinfection que les enfants non traités ($p = 0.002$)

Tableau IX : Variation de la parasitémie pendant la saison de pluie.

Mois	Test de Leven	DF	P
<i>Juillet</i>	<i>7,312</i>	<i>1</i>	<i>0,007</i>
Août	1,156	1	0,284
Septembre	0,853	1	0,357
<i>Octobre</i>	<i>5,342</i>	<i>1</i>	<i>0,022</i>

En juillet et octobre, la variation de la parasitémie est significative et ceux respectivement, $p=0,007$, $p=0,022$.

Tableau X : Variation de la moyenne géométrique de la parasitémie entre les deux groupes pendant la saison de pluie.

Groupe de l'étude	Parasite (mm ³ /sang)	Juillet	Août	Septembre	Octobre
Non traité	Minimum	25	25	25	25
	Maximum	1200	180150	245000	76050
	Moyenne géométrique	44	3419	5333	4850
Traité	Minimum	25	25	25	25
	Maximum	38850	17700	45150	71100
	Moyenne géométrique	1016	614	3819	4757

La parasitémie la plus élevée était observée en septembre dans le groupe des non-traités.

Tableau XI : Variation du test d'ANOVA de la parasitémie entre les différents groupes de l'étude.

Mois	Test d'ANOVA	DF	P
Juillet	2,058	1	0,153
Août	0,279	1	0,598
Septembre	0,202	1	0,656
Octobre	1,722	1	0,191

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes d'enfants, la parasitémie était comparable pendant les 4 mois d'étude ($p > 0,05$).

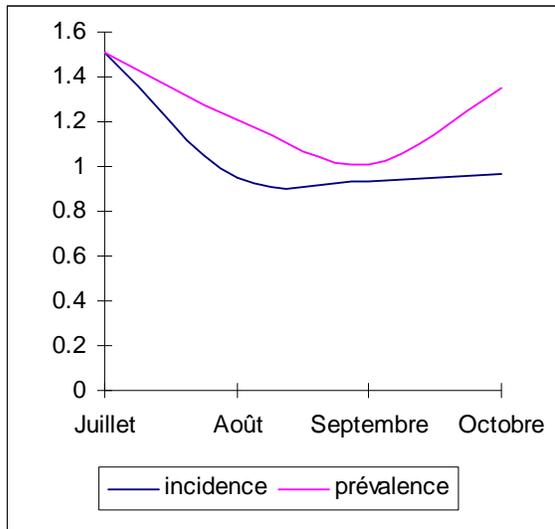


Figure 8 : Variation de l'incidence et de la prévalence selon le risque de réinfection du groupe traité et du groupe non traité.

Pendant la saison de pluie, il y a plus de risque de réinfection dans les enfants qui ont reçu une médication que dans le groupe n'ayant pas été traité. Tandis qu'en juillet, l'incidence est la plus haute et diminue en août et septembre dans le groupe non traité. En octobre, nous notons une augmentation de prévalence dans le groupe traité.

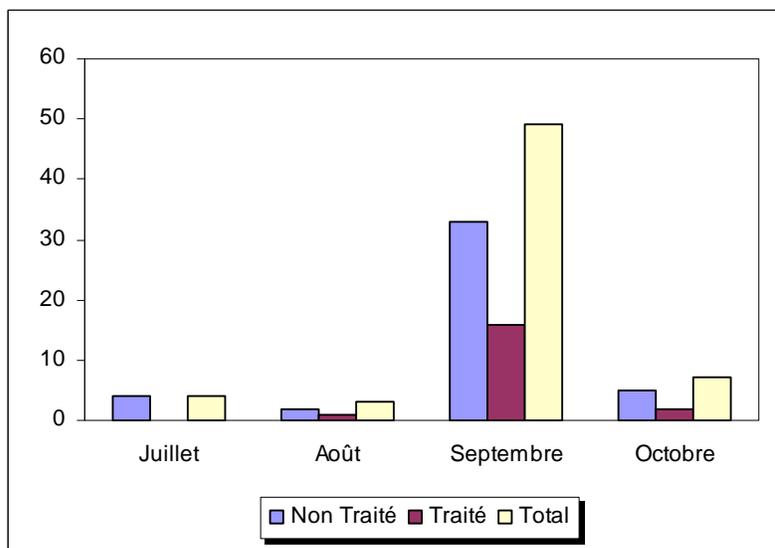


Figure 9 : Variation des cas d'accès palustre entre les deux groupes de l'étude.

En juillet, 100 % (4 cas) de malaria symptomatique ont été détectés dans le groupe non traité. Nous constatons à chaque mois que le cas de la malaria symptomatique dans le groupe non traité est plus élevé que le deuxième groupe. On a observé la fréquence la plus élevée en septembre avec 67, 35 % (33/49 de cas).

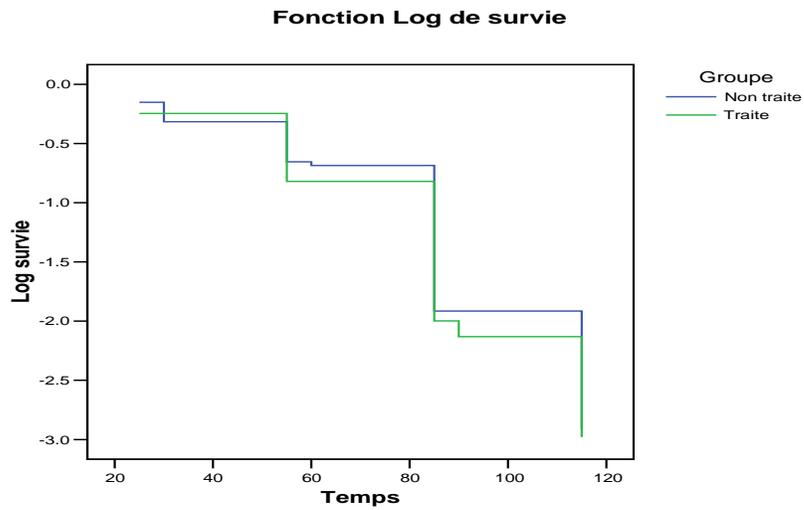


Figure 10 : Courbe de Kaplan Meier en fonction du temps de suivi de l'état de susceptibilité à l'infection du parasite du paludisme. La valeur de la Régression de Cox n'est pas significative.

Chi square (df=1) = 0.442 $p = 0.508$

**COMMENTAIRES
ET
DISCUSSIONS**

Commentaires et discussions

I- Méthodologie

Notre étude c'est déroulée sur 5 mois dans le village de Missira dont le choix est justifié de par son accessibilité, quelle que soit la saison. Il est situé à environ 50 kilomètres de Kolokani, en plus il est en zone endémique palustre.

Pour les besoins de l'étude, nous avons mis en place un centre de santé à Missira. Cette étude longitudinale couplée à des passages transversaux a été menée de juillet 2006 à octobre 2006 sur les enfants de 1 à 9 ans de ce village. L'étude a porté sur cette tranche d'âge car elle est la plus touchée par le paludisme à Missira.

Les données sociodémographiques et cliniques étaient collectées au moyen d'un registre élaboré suivant les objectifs de l'étude. Après l'anamnèse et l'examen clinique, les paramètres parasitologiques et hématologiques ont été explorés. Puis nous avons effectué un traitement adéquat en fonction de leur tableau clinique.

II- Caractéristique de la population d'étude

La population d'étude a été déterminée après avoir effectuée des gouttes épaisses sur tous les enfants. C'est ainsi donc que des 248 enfants de départ [tableau IV], chez 165 l'on a retrouvé une goutte épaisse négative, et ces derniers constituaient le groupe des enfants non traités. Tandis que chez les 83 restants l'on a retrouvé une goutte épaisse positive, et ceux-ci constituaient le groupe des enfants traités par la Chloroquine ou l'Arthemeter-Lumefantrine.

Notre échantillon était constitué de 248 enfants de 1 à 9 ans tous du village de Missira. Dans notre population d'étude, les enfants de 1 à 5 ans étaient les plus représentatifs et constituaient 65,3 % de la population [Tableau II], et ceci comme chez Sall [48] qui trouve 63,4 % et Dembélé [49] où elle est de 63,2 %. Le sexe masculin était le plus représenté tout au long de l'étude avec 50,8 % [tableau I], et un sexe ratio de 1,03 en faveur des garçons.

III- Aspect de la clairance parasitaire et prévalence de la réinfection dans les différents groupes.

Cette étude de susceptibilité de réinfection après clairance, nous a montré que le sexe n'a pas une influence, contrairement aux résultats obtenus au Gabon par Domarle, qui montrent que le phénomène de réinfection était fréquent chez le sexe masculin non déficitaire en G6PD et à l'interleukine 10 (IL10) après une cure par l'Amodiaquine [6]. Cette même étude suppose que la résistance à la réinfection

plasmodiale était liée à la présence des anticorps anti-LSA-J, et une absence de l'anticorps anti-LSA-Rep [6].

La moyenne géométrique de la parasitémie [tableau III] croit tout au long de la saison des pluies, ce résultat diffère de celui de Mamadou [50] chez qui la moyenne géométrique décroît pendant la saison de pluie.

La répartition de la population selon la clairance parasitaire, montre que la population la plus importante était celle comportant les sujets ayant une goutte épaisse négative, avec une fréquence de 66,5 % [tableau IV].

L'incidence la plus élevée en fonction de l'âge, était chez les enfants de 6 à 9 ans non traités au mois d'Octobre et traités au mois de septembre, avec une fréquence de 83,33 %, elle s'exprimait de façon statistiquement significative ($p < 0,05$ pour les enfants non traités et $p = 0,0399$ pour les enfants traités) [tableau VI]. Notons également que c'est chez les enfants non traités de 1 à 5 ans [figure 6], que l'on retrouvait la fréquence de l'incidence la plus élevée, et ceux dès le mois d'août. Ce qui pourrait s'expliquer par la sensibilité de ces derniers aux variations des charges parasitaires et par l'immaturation de leur système immunitaire. Alors que chez ceux de 6 à 9 ans [figure 6], c'est quasi l'inverse qui est observé. On note donc que la fréquence de l'incidence est très élevée chez les enfants traités au mois d'août et de septembre, même si elle est inférieure à celle des enfants non traités au mois de juillet et octobre. Cela serait sans doute dû au fait que la prise de médicament, augmenterait la sensibilité de l'organisme au plasmodium, en diminuant ainsi la capacité de l'organisme à pouvoir développer un système de mémoire et de défense. Tandis que chez les enfants non traités, la fréquence de l'incidence est croissante, s'expliquant par le fait que cela serait dû à une augmentation croissante de la charge parasitaire au sein de la population, qui entraînerait à long terme un débord du système immunitaire.

La prévalence de l'infection palustre chez les sujets augmentait au fur et à mesure que la saison s'installe. La prévalence la plus élevée fut obtenue en septembre avec près de 74,48 % de l'infection globale [tableau Vb]. Cette prévalence était supérieure à celle trouvée par BASCO au Cameroun 42 % de réinfection [51], et est nettement supérieur au résultat de Kightlinger et al [52] dont la prévalence au cours de la saison fraîche est de 51 %.

En considérant les différents groupes, les sujets traités étaient plus susceptibles à une réinfection que les enfants non traités avec des risques de 8,9 ; 5,3 ; 0,3 ; 21,9 respectivement, de juillet à octobre [tableau VII].

Le phénomène de réinfection entre les deux groupes d'enfant était plus significatif au mois d'octobre avec un $p = 0,002$ [tableau VIII]. L'homogénéité de la variance des charges parasitaires entre les deux groupes était significatif aux mois de juillet et d'octobre respectivement avec comme $p = 0,007$ et $0,022$ [tableau IX]. La variation de la Régression de Cox entre les deux groupes avec la méthode de survie de Kaplan Meier n'est pas significative (figure 10).

CONCLUSION

Conclusion

Au terme de cette étude nous constatons que :

- La politique de traitement de masse au début de la saison dans une zone endémique n'a pas d'influence sur la protection des enfants contre les infections à *Plasmodium falciparum*. Les facteurs immunitaires seraient plus en relation avec la réinfection du paludisme chez les enfants en zone endémique.
- La prévalence de l'infection palustre augmente au fur et à mesure que la saison avance.
- Les enfants de 6 à 9 ans avaient un risque de réinfection plus marqué que ceux de 1 à 5 ans.
- Le mois de septembre était celui au cours duquel on rencontre le taux d'incidence et de prévalence de l'infection les plus élevées.
- La moyenne géométrique de la parasitémie, était élevée à partir de septembre dans les deux groupes d'études.

Au total, l'on peut dire que le risque de réinfection palustre durant la saison des pluies chez les enfants de 1 à 9 ans, n'est pas influencé par la prise d'un traitement, ou encore par l'âge. On peut se poser la question sur l'impact des fortes parasitémies, ou encore sur l'importance de certains facteurs immunologiques donc la sensibilité pourrait être augmenté dès la survenue de la saison pluvieuse.

RECOMMENDATIONS

Recommandations

Au terme de notre étude et vu nos résultats, nous pouvons formuler les recommandations suivantes :

Aux autorités administratives, politiques et sanitaires,

- Rendre les soins accessibles aux populations
- Renforcer les moyens diagnostiques et les équipes de laboratoire.
- Eduquer, prévenir et sensibiliser la population de Missira.
- Créer des structures de soins et de prise en charge adaptées aux besoins des enfants malades.

Au Laboratoire de biologie moléculaire et appliquée,

- Identifier les facteurs immunologiques pouvant être en relation avec une réinfection palustre.
- Déterminer le meilleur moyen de prise en charge du paludisme au sein des zones fortement endémiques.
- Informer la population sur la nécessité de leur coopération.

À la population de Missira,

- Lutter contre les vecteurs du paludisme, en éliminant les gîtes larvaires.
- Amener les enfants aux centres de santé dès la survenue des premiers signes palustres, et effectuer une bonne observance du traitement prescrit.
- Effectuer le suivi mensuel, correct de prise de paramètres par les équipes de recherches pour les familles ayant données leur accord.
- Améliorer l'hygiène de vie, et appliquer les conseils prophylactiques reçus au niveau du centre de santé.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Bibliographie

[1] : DANIS M, Traitement et prévention du paludisme à *Plasmodium falciparum*, nouvelles molécules : rationnels des choix thérapeutiques.

Parasitologie-Mycologie, Unité INSERM 511 Département des maladies infectieuses, parasitaires et tropicales CHU Pitié-Salpêtrière, Université P. & M. Curie-Paris6.

[2] : Snow R.W, 1999, Bull OMS. Résultats : Evaluation de 1995 en Afrique.

[3] : Alliance européenne de lutte contre le paludisme : Paludisme et pauvreté ; Avril 2007.

<http://www.europeanallianceagainstmalaria.org>

[4] : Sall AH, Incidence et modalité de la prise en charge du paludisme grave et compliqué dans le service de pédiatrie du centre hospitalier de Gabriel Touré.

Thèse de médecine, Bamako, 2006, N° **06-M-155**

[5] : WHO (1998) : Comité d'experts du paludisme 20^{ème} rapport.

<http://mosquitoe.who.int/docs>

[6] : Domarle O. ; Migot-nabias f; Mvoukani j.-l. ; Chang yong lu ; Nabias r. ; Mayombo j. ; Tiga h. ; Deloron p ;

Factors influencing resistance to reinfection with *Plasmodium falciparum*.

(American Journal of Tropical Medicine and Hygiene)

[7] : Rassoul EOM, Evaluation de la qualité de la prise en charge du paludisme grave à l'hôpital régional de Kaedi en Mauritanie : 2000 et 2002.

Thèse de médecine, Bamako, 2006, N° **06-M-137**

[8] : Traoré OB, Acceptabilité du Quinimax® en solution intrarectale dans la prise en charge du paludisme grave chez l'enfant de 5 à 25Kg au Mali.

Thèse de médecine, Bamako, 2006, N° **06-M-154**

[9] : Nozais J. P, Dartry A, Danis M, le paludisme.

Traité de parasitologie médicale, Ed Pradel, 1996, 101-136.

[10] : OMS, Rapport sur le paludisme en Afrique 2003, OMS/UNICEF 2003.

[11] : Sacko M, La contribution des ONG à la mise en œuvre des programmes de lutte contre le paludisme : Nairobi du 26 novembre au 1^{er} décembre. PNLP, Mali.

[12] : Doumbo O, Ouattara N.I, Koita O, Maharou A, Touré Y, Traoré S.F, Quilici M, Approche écopéographique du paludisme en milieu urbain : ville de Bamako au Mali.

Ecolo.hum, 1989, **8 (3)** : 3-15.

[13] : Baudon D., Evaluation du paludisme infection, du paludisme maladie.

Paludisme, Danis M. et Mouchet J. Ed Ellipses, 1991, 188-193.

[14] : Abdoulaye T, Prescription et disponibilité des antipaludiques dans les CSCOM de la commune urbaine de Kati.

Thèse de pharmacie, Bamako, 2006, N° **06-P-80**

[15] : J. Bonneville, C. Defrance, T. Miklaveč, Guide pratique de lutte contre le paludisme en entreprise 2007.

[16] : OMS, Approche épidémiologique du paludisme, OMS 2002 ;

WHO/CDS/CPE/SMT/2000.1 Rev.1. Partie II.

[17] : Florence, Paludisme.

<http://www.laconférencehippocrate.com/maladiesinfectieuses/> paludisme

[18] : Merepen AG, Immunogénicité du candidat vaccin AMA1C1/ALHYDROGEL contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* chez les adultes semi-immuns au Mali ; Contrôle de dosage des anticorps.

Thèse de pharmacie, Bamako, 2006, N° **06-P-65**

[19] : Shi Y.P, Udhayakumar V, Oloo A.J, Nahlen B, Lal A.A, Differential effect and inreaction of monocytes, hyperimmune sero and immunoglin G on the growth of asexual stage *Plasmodium falciparum* parasites.

Am.J.Trop.Med.Hyg.1999 ; 60 : 135-141.

[20] : Muller H.M, Reckmann I, Hollingdale M, Bujard J, Robson K.j, Crisanti A, Thrombospondin related anonymous protein (TRAP) of *Plasmodium falciparum* binds specifically to sulfated glycoconjugates and to Hep G2 hepatoma cells suggesting a role for this molecule in sporozoites invasion of hepatocytes.

Embo J. 1993 Jul; **12 (7)** : 2881-2889.

[21] : Perlmann P, Perlmann H, Looareesuwan, Krudsood S, kano S, Matsumoto Y, Britenham G, Troye Blomberg M, Aikawa M, Contrasting function of IgG an IgE antimalarial antibodies in uncomplicated and sever *Plasmodium falciparum* malaria.

Am.J.Trop.Med.Hyg.2000 ; **62 (3)**, 373-377.

[22] : Momo NA, Etude comparative des indices parasitologiques et clinique de la transmission palustre en période de saison sèche, chaude et froide dans le cercle de Ménaka.

Thèse de médecine, Bamako, 2006, N° **06-M-117**

[23] : Warrell D.A, Pathophysiologie du paludisme grave.

Cahier de santé 1993, (3) 276-279.

[24] : WHO/CDS/SMT/2000, 4e Rev 1 Partie I, Diagnostic et prise en charge du paludisme grave : guide du stagiaire.

[25] : Miller L.H, Baruch D.I, Marsh K, Doumbo O.K, The pathogenic basis of malaria.

Nature 2002 ; **42**, 251-256.

[26] : Angulo I, Fresno M, Cytokines in the pathogenetics of protection against malaria.

Clin.Diag.Lab.Immunol, 2002 ; **9 (6)** : 1145-1152.

[27] : Clarck I.A, Alleva L.M, Mills A.L, Cowden W.B, Pathogenesis of malaria and clinically similar conditions.

Clin.microbiol.Rev. 2004 ; **17** : 509-539.

[28] : Laroche R., Hovette P, Godon P, J.E. Touze, physiopathologie du neuropaludisme.

Neurologie tropicale, Ed. AUPELF-UREF. John Libbey Eurotext. Paris 1993, 335-337.

[29] : Miller LH et al, the pathogenic basis of malaria.

Nature, 2002 ; **415**, 673-679

[30] : Pherson M GG et al, Human cerebral malaria : a quantitative ultra-structure analysis of parasit an erythrocytes sequestration.

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

[31] : Duriez T, Dujardin L, Alchain D, Paludisme, laboratoire de parasitologie faculté de Lille.

[32] : Lenoble DR, Lagardère B, le paludisme de l'enfant.

Paludisme, M. Danis et J. Mouchet, Ellipses/AUPELF, Paris 1991, 100-108.

[33] : Ann O' fel, Parasitologie mycologie, Ed collection de références, Association française des enseignants de parasitologie, 1997.

[34] : OMS, Diagnostic et prise en charge du paludisme grave ; Genève, OMS 2002, 101 p.

- [35] : Danis M' Symptomatology palustre.
Paludisme, Danis M et J. Mouchet, Ed Ellipses/AUPELF, 1991, 87-99.
- [36] : Warrel D.A, Molineux M.F, Beales P.F, severe and complicated malaria.
2nd Ed. Trans. R. Trop. Med and Hyg; **84**, supplément 2, 1990.
- [37] : OMS, Vademecum pour la prise en charge du paludisme grave et compliqué, OMS 1991.
- [38] : Action contre la faim, plan France, Le paludisme, Avril 2004.
- [39] : Dominique G, Le paludisme.
Maladie infectieuses de l'enfant diagnostic et traitement, 1998, 459-471.
- [40] : Moussa C, Pratique du personnel de santé devant les cas présumés de paludisme au centre de santé communautaire de l'ASCOLA I en commune IV du district de Bamako.
Thèse de médecine, Bamako, 2006, N° **06-M-164**
- [41] : Konare A, Intérêt des nouvelles technologies de diagnostic rapide du paludisme dans le cadre du PNLN au Mali.
Thèse de médecine, Bamako, 1999, N°63.
- [42] : Ann O' fel, Parasitologie mycologie, 1998, 6e Ed, collection référence.
- [43] : Danis M., Avancée thérapeutique contre le paludisme en 2003.
Médecine tropicale, 2003 ; **63** : 267-270.
- [44] : OMS 1993, Grande ligne du plan d'action de l'OMS, pour la lutte contre le paludisme 1993-2002.
Conférence ministérielle sur le paludisme, Amsterdam 27octobre 1992.
- [45] : Frabssen G, Rouveix B, Lebras J et al, Divided dose kinetics of mefloquine in man.
Br.J.Clin.Pharmacol, 1989 ; **28**, 179-184.
- [46] : Payne D, Use and limitation of light microscopy for diagnosing malaria at the health care level.
Bull.WHO. 1988, **66** : 621-626.
- [47] : Organisation Mondiale de la Santé, Conférence sur l'endémicité palustre. Kampala, 1951.

[48] : Sall AH, Incidence et modalité de prise en charge du paludisme grave et compliqué dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré.

Thèse de médecine, Bamako, 2006, N° **06-M-155**.

[49] : Dembelé BC, Drépanocytose et paludisme chez les enfants âgées de 1 à 9ans Missira.

Thèse de pharmacie, Bamako, 2006, N°**06-P-56**.

[50] : Keita M' Étude de l'influence de la pluviométrie sur l'épidémiologie clinique du paludisme chez les enfants, cas de Missira (Kolokani) Mali.

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

[51] : BASCO LK ; RINGWALD P

Molecular epidemiology of malaria in Yaounde, Cameroon.VII. Analysis of recrudescence and reinfection in patients with uncomplicated falciparum malaria.

[52] : Kightlinger LK1, Kightlinger MB2, Seed JR1, La situation du paludisme chez les enfants dans la forêt de Ranomafana du sud-est de Madagascar.

Archive Institut Pasteur Madagascar 1997 ; **64 (1 & 2)** : 48-50.

ANNEXES

FICHE SIGNALITIQUE

AUTEUR : TCHOMTCHOUA ARIEL STEPHANE

TITRE : Etude de la réinfection à *Plasmodium falciparum* chez les enfants âgés de 1 à 9 ans de Missira après clairance parasitaire, en zone endémique nord saharienne du Mali.

DATE ET LIEU DE NAISSANCE : 06 Février 1984 à Bafoussam

NATIONALITE : Camerounaise

ANNEE UNIVERSITAIRE,

VILLE DE SOUTENANCE : Bamako

LIEU DE DEPÔT : Bibliothèque de la faculté de Médecine, Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

SECTEUR D'INTERÊT : Parasitologie, santé publique, pédiatrie, pharmacologie.

Résumé

Nous avons mené une étude longitudinale, portant sur 248 enfants âgés de 1 à 9ans appartenant au village de Missira. Cette étude a été faite, de juillet 2006 à octobre 2006 (saison de pluie). Au cours de l'étude, la population est déterminée et scindée en deux groupes, après les résultats de la goutte épaisse.

Ainsi donc, l'incidence de réinfection au sein des deux groupes, est plus marquée chez les enfants de 6 à 9 ans, que dans les autres classes d'âge. La prévalence de l'infection palustre, augmente au fur et mesure que la saison s'installe. Sans oublier que le phénomène de réinfection entre les deux groupes est plus significatif au mois d'octobre ($p= 0,002$).

Mots clés : Goutte épaisse, enfants, Missira, incidence, prévalence, réinfection.

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 je 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 moeurs ni à favoriser le crime.

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

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

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

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

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

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

Je le jure