

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

UNIVERSITE DE BAMAKO

Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Année Universitaire: 2009-2010

N°-----/

TITRE

**PALUDISME GRAVE : FACTEURS PRONOSTICS ET COUT
DU TRAITEMENT CHEZ LES ENFANTS DE 3 MOIS A 14 ANS
DANS LE SERVICE DE PEDIATRIE DE L'HOPITAL
GABRIEL TOURE**

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le 30 / juillet / 2010 devant la Faculté de
Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali*

Par DEMBELE Elizabeth DIARRA

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

Jury

Président:

Pr Ogobara K DOUMBO

Membre:

Dr Broulaye TRAORE

Co-directeur de thèse:

Dr DABO Salimata KONATE

Directeur de thèse:

Pr Mahamadou A THERA

HOMMAGE AUX HONORABLES MEMBRES DU JURY

A notre maître et président du jury

Professeur Ogobara K. DOUMBO

Professeur Titulaire de Parasitologie-Mycologie à la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie du Mali.

Directeur du Pole d'Excellence de Recherche sur le paludisme du Malaria Research and Training Center (MRTC).

Membre correspondant de l'Académie Nationale de Médecine de France ;

Membre Honoraire de la « Alpha Omega Alpha Honor Medical Society » des Etats-Unis d'Amérique.

Cher Maître, c'est un grand honneur et un réel plaisir que vous nous faites en nous acceptant au sien de votre département.

Vos qualités exceptionnelles de formateur, jointes à votre modestie font de vous un chercheur de référence. Nous sommes honorés d'être parmi vos élèves. Veuillez accepter cher Maître, le témoignage de notre sincère remerciement et de notre indéfectible disponibilité.

A notre maître et juge

Docteur Broulaye TRAORE

Médecin pédiatre.

Praticien hospitalier Chef de service de la pédiatrie de CHU Gabriel Touré

Président de l'association malienne de lutte contre la déficience mentale chez l'enfant (AMALDEME)

Chargé de cours à l'institut nationale de formation en science de santé

Cher maître, j'ai pu apprécié vos dimensions sociales inestimables

Votre abord facile, votre assiduité dans le travail et votre constante disponibilité font de vous un maître admiré et respecté par vos étudiants

Veillez Recevoir ici, cher maître notre reconnaissance et notre plus grand respect.

A notre maître et co-directeur

Dr DABO Salimata KONATE

Chercheur au DEAP

Responsable de l'unité de paludisme grave au service de pédiatrie de l'hôpital

Gabriel Touré

Cher maître, votre collaboration a été d'un intérêt particulier pour nous en tant que chercheur dévoué et modeste mais aussi dans la qualité des conseils donnés.

Vous nous avez assisté aussi bien de près que de loin.

Soyez rassuré que nous préservons cet esprit d'équipe que vous avez su inculquer en nous.

Veillez accepter ici notre profonde reconnaissance et nos sincères remerciements.

A notre maître et Directeur de thèse

Professeur Mahamadou Ali THERA

*Professeur Agrégé de Parasitologie et Mycologie
Chercheur au DEAP de la faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-
Stomatologie*

Permettez-nous de vous remercier cher Maître de la confiance que vous nous avez faite en acceptant de nous proposer ce travail.

Cher maître, vous avez dirigé nos premiers pas au DEAP, notre vocabulaire n'est pas assez riche pour qualifier tout l'effort que vous avez consenti pour la bonne réalisation de ce travail qui est le vôtre.

Nous avons toujours admiré vos qualités scientifiques et sociales.

Vous avez cultivé en nous le sens du travail bien fait et la rigueur scientifique.

Recevez ici cher maître toute notre reconnaissance et nos sincères remerciements. Soyez rassurés de notre entière disponibilité.

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

Je dédie ce modeste travail à

► **Mon père Thaddée Diarra**

Ton soutien moral, affectif et matériel ne m'a jamais fait défaut.

Ton souci permanent d'une meilleure éducation de tes enfants et ton amour sans borne pour les études ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Ce travail est le fruit de ta patience et de tes sacrifices.

Tu incarnes l'humilité et la connaissance de Dieu. Tes conseils, bénédictions et prières m'ont toujours servi. Puisse ton exemple m'inspirer tout au long de mon existence en témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

Merci, Papa ! Que Dieu le tout puissant te garde aussi longtemps que possible au près de nous.

► **Ma mère Madeleine Diarra :**

Brave femme, des femmes et des hommes, des grands et des petits. Tu as guidé mes premiers pas dans la vie et travaillé durement pour que tous tes enfants aient une assise solide pour affronter le dur combat de la vie.

Ton infinie tendresse, tes sacrifices, tes bénédictions, tes encouragements, tes câlins, tes longues prières ne m'ont jamais fait défaut.

Chère Maman, merci pour le souci que tu as toujours eu pour la réussite de tes enfants. Sois heureuse en ce jour, où une de tes filles te fait voir un de tes objectifs.

Je ne trouverai jamais assez de mots pour exprimer toute ma tendresse et tout mon amour. Puisse Dieu le tout puissant t'accorder longévité pleine de santé, car j'aurai toujours besoin de toi pour guider mes pas.

► **Dr. Gérard et Madame Gaby Trouchelle :**

Qui sont comme des parents pour moi.

Vos soutiens spirituels et financiers ont beaucoup apporté à la réalisation de cette œuvre.

► **Mon mari Isaac Dembélé**

Les mots me manquent pour exprimer ici toute l'affection que j'ai pour toi.

Ton amour, ta fidélité, ton soutien moral et matériel, tes conseils m'ont été d'un grand apport dans la réalisation de ce travail.

Soit assuré cher compagnon, de mon amour et de ma fidélité.

Que le DIEU d'Amour nous guide et nous protège.

► **Tous mes tontons et toutes mes tantes**

► **Mes frères :**

_ Michel DIARRA

L'aîné de la famille. La fraternité n'a pas de prix comme on le dit. J'espère qu'elle restera un lien sacré pour tous. Tu as toujours été présent à mes côtés, m'entourant de tes soutiens moral et matériel. Puisse Dieu nous donner courage, longue vie pleine de santé pour que nous continuions à partager ensemble ces moments de joie.

Tu as été exemplaire pour moi en partageant tous mes soucis et en ne

ménageant aucun effort pour me voir réussir. Les mots me manquent pour

exprimer tout ce que je ressens. Reçois ici l'expression de mon amour et de mon profond attachement.

_Ibrahima, Sara, Nouhoun Yededia, Dokala dit<<Vieux>>

► **Mon beau frère et belles sœurs :**

**Pierre, Marthe Coulibaly, Migna dite Matante, Kiria, Marthe
Doumbia**

► **Toute ma belle famille**

► **Tous mes cousins et toutes mes cousines**

► **Tous mes neveux :**

**Lili Prisca, Joseph, Thaddée Junior, Jean Marc, Samuel dit
<<Binkè>>**

► **Mes amis**

-Dr Tekété Awa Yakouni Dougnon

Tu as fait de moi ta sœur, ta détermination, ton courage n'ont pas de prix. Que Dieu t'accorde de la chance car je n'ai jamais douté de ta réussite dans la vie.

Merci pour les encouragements et les enseignements appris pendant tous ces moments que nous avons passé ensemble à l'internant.

Puisse Dieu renforcer nos liens d'amitié et te revaloir tes bienfaits au centuple.

- **Dr Aboubacar Alassane Oumar dit AAO, Dr Ballo Nicodème, Dr Allousseini Ballam, Mr Seydou Coulibaly, Mme Keita Mariam Dombia Dr Emmanuel Dougnon, Dr Léa Daou, Dr Fatoumata Dienta ,la famille Karembé au PG**

► **Mon fils : Moise Fidèle**

Premier fruit de mes entrailles. Je te dédie ce travail en témoignage de mon amour et de ma tendresse pour toi. Que Dieu te donne à réaliser des œuvres plus grandes que celle là. Soit béni au nom de Jésus Christ.

REMERCIEMENTS

- Je remercie le tout puissant, le très Miséricordieux, notre seigneur et sauveur *JESUS CHRIST* qui m'a permis de mener à bien ce travail et voire ce jour que j'attendais tant.

Mes remerciements vont à (aux) :

Tous mes Maîtres de la faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie (FMPOS) de Bamako pour la qualité des enseignements que vous nous avez dispensés tout au long de notre formation.

Au docteur Dabo Salimata Konaté

Votre collaboration a été d'un intérêt particulier pour nous en tant que chercheur dévoué mais aussi dans la qualité des conseils donnés.

Vous nous avez assisté aussi bien de près que de loin.

Soyez rassurer que nous préservons cet esprit d'équipe que vous avez su inculquer en nous.

Veillez accepter ici notre profonde reconnaissance et nos sincères remerciements.

Aux docteurs : Kassim Kayentao, Belco Poudiougou, Mamadou Bah, Luther Dioné, Sibiri Sissoko, Sall Abdramane, Karidiatou Bamba, Saïbou Doumbia, Abdoulaye Barry , Hamadou Coulibaly , Ousmane Touré.

Les mots me manquent pour exprimer avec exactitude les sentiments que j'ai pour vous.

Puisse le bon DIEU renforcer cette relation. Vos conseils, vos soutiens, vos critiques ont été d'un apport précieux dans la réalisation de ce travail. Merci infiniment.

Aux infirmières du DEAP

Sara Kaba, Kama Keita

A tout le personnel du DEAP

A tout le personnel CVD de l'HGT

A tout le personnel de la pédiatrie de l'HGT

Liste et sens des abréviations

OMS : Organisation mondiale de la santé

TNF: Tumor necrosis factor

GPI : glycosyl phosphatidyl inositol

P. malariae: *Plasmodium malariae*

P. falciparum : *Plasmodium falciparum*

P. vivax : *Plasmodium vivax*

P. malariae : *Plasmodium malariae*

IgM : Immunoglobuline M

LCR : Liquide céphalo- rachidien

GE: Goutte épaisse

FM: Frottis mince

Hte: Hématocrite

Hb: hémoglobine

PMI : protection maternelle et infantile

C.I.V.D : coagulation intra vasculaire disséminée :

mg : milligramme

Kg : Kilogramme

ml : millilitre

CHU: Centre hospitalier universitaire

CVD: Centre pour le Développement des Vaccins

VIH: Virus de l' immunodéficience humaine

DEAP: Département Epidémiologique des Affections Parasitaires

DES: Diplôme d'étude spécialisée

FMPOS: Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie

g /dl : Gramme par décilitre

bt/mn : Battement par minute

mm Hg : millimètre de mercure

cm : centimètre

µL : Micro litre

Mn : minute

HGT : Hôpital Gabriel Touré

J0 : Jour 0

J1 : Jour 1

mm³ : millimètre cube

FCFA: Franc CFA
CRF: Case report form
EDTA: Ethylene diamine tri acétate
TGF: Transforming growth factor
G6PD: Glucose 6 phosphate déshydrogénase

Sommaire

1-INTRODUCTION.....	1
2. OBJECTIFS.....	6
2.1. Objectifs généraux.....	6
2.2. Objectifs spécifiques	6
3.GENERALITES.....	8
3.1. Rappel épidémiologique.....	8
3.2. Quelques aspects économiques du paludisme.....	13
3.3. Formes graves et compliquées du paludisme.....	14
3.3.1. Critères de définition du paludisme grave.....	14
3.3.2. Physiopathologie.....	16
a.) Paludisme cérébral.....	16

b.) Anémie sévère	18
c.) Défaillance rénale.....	18
d.) Œdème pulmonaire.....	19
e.) Hypoglycémie.....	19
3.3.3. Aspects cliniques.....	19
A. Neuropaludisme.....	19
B. Anémie sévère	22
C. Hypoglycémie.....	23
D. Déshydratation et troubles acido-basiques	23
E. Hyper pyrexie.....	24
F. Œdème pulmonaire	24
G. Hyper parasitémie	25
H. Insuffisance rénale	25
I. Collapsus cardio-vasculaire.....	25
J. Hémorragies spontanées et coagulation intra vasculaire disséminée	25
3.4. Complications autres que l'accès grave.....	26
A. Fièvre bilieuse hémoglobinurie	26
B. Paludisme viscéral évolutif (seule forme de bon pronostic).....	26
C. Syndrome de splénomégalie tropicale idiopathique	27
D. Ruptures spléniques au cours du paludisme.....	27
E. Modifications biologiques	27
3.5. Prise en charge du paludisme grave et compliqué.....	28
Erreurs fréquentes dans la prise en charge du paludisme grave et compliqué chez l'enfant	33
4. METHODOLOGIE.....	35
4.1. Cadre et lieu d'étude.....	35
4.2- Période d'étude.....	37
4.3- Type d'étude.....	37
4.4- Population cible.....	37

4.5- Considérations éthiques	37
4.6 - Mode de recrutement.....	37
4.7- Définition des cas.....	38
4.8- Critères d'éligibilité.....	38
4.9- Critères de non éligibilité	38
4.10- Taille de l'échantillon.....	38
4. 11- Paramètres évalués.....	38
A.) Données de l'anamnèse.....	39
B.) Variables mesurées à l'examen physique.....	39
C.) Paramètres biologiques évalués.....	42
a.) Goutte épaisse.....	42
b.) Optimal-IT.....	44
c.) Mesure du taux d'hémoglobine sur Hemocue®.....	45
.	46
d.) Glycémie.....	47
e.) Groupes sanguins/rhésus.....	50
4.12 Prise en charge thérapeutique.....	53
4.13. Suivi clinique et biologique.....	53
4.14. Coût du traitement.....	54
4.15. Collecte et analyse des données.....	56
5. RESULTATS.....	57
5.1. Résultats descriptifs.....	57
5.1.1. Taille de l'échantillon.....	57
5.1.1.1. Taille de l'échantillon.....	59
5.1.2. Caractéristiques démographiques.....	59
5.1.3. Données de l'interrogatoire.....	65
5.1.4. Admission.....	71
5.1.5. Description des événements survenus en cours d'hospitalisation.....	71
5.2. Résultats analytiques	82
5.2.1. Analyse univariée des proportions.....	83
5.2.2. ANALYSE UNIVARIEE DES RISQUES DE DECES.....	84
5.2.3. ANALYSE MULTIVARIEE DES RISQUES DE DECES.....	92
6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	93

7. RECOMMANDATIONS.....	10
8 . REFERENCES.....	5
9.	10
RESUME	6
10.ANNEXES.....	11
11 .SERMENT.....	7

INTRODUCTION

1- INTRODUCTION

Le paludisme est un fléau qui a traversé les siècles sans jamais perdre son intensité [1]. Il sévit dans la ceinture de pauvreté du monde et représente la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde intertropical [2].

Cette hémospordiose est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence et à la multiplication dans le foie puis dans les hématies d'un ou de plusieurs hématozoaires du genre *Plasmodium* transmis par la piqure infestante d'un moustique l'anophèle femelle.

A ce jour, il a été identifié quatre espèces plasmodiales spécifiquement humaines: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*. Parmi ces quatre espèces, *P. falciparum* est la plus répandue et la plus redoutable. Il est responsable de l'accès pernicieux potentiellement mortel et représente 92% de la formule parasitaire en Afrique [3,4]. Récemment une 5^{ème} espèce, *Plasmodium knowlesi* a été décrite chez l'homme en Asie du Sud Est (Malaisie, Thaïlande, Viêt-Nam) [5, 6,7]

Selon l'OMS 3,3 milliards de personnes sont exposées au paludisme, 300 à 500 millions de personnes contractent la maladie chaque année dans le monde dont 1,1 à 2,7 millions de décès [8].

En 2008, le paludisme était endémique dans 109 pays, dont 45 dans la région africaine de l'OMS [4].

L'OMS estime que plus de 80% de cas et de décès liés au paludisme surviennent en Afrique au sud du Sahara et un enfant sur vingt meurt de la maladie avant l'âge de cinq ans. [8]. La région afro tropicale qui ne compte que 8% de la population mondiale, supporte le plus lourd fardeau avec 85 à 90 % des cas soit 200 à 280 millions de cas. On y dénombre plus de 800 000 décès par an. [9].

Au Mali, dans le service de pédiatrie du CHU (Centre hospitalier universitaire) Gabriel Touré, la morbidité et la mortalité étaient respectivement de 32,4% et 45,7% chez les enfants de moins de 5 ans [10].

C'est une affection qui occupe la première place des étiologies des convulsions fébriles de l'enfant et du nourrisson soit 49,1% en milieu pédiatrique à Bamako et responsable de 16,7% des hospitalisations pédiatriques [11]. Il est responsable d'environ 37,5% des consultations dans les centres de santé [12].

En l'absence d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge thérapeutique rapide et adéquate, le paludisme à *Plasmodium falciparum* peut évoluer chez certaines personnes vers des formes graves et compliquées dont le neuropaludisme et les anémies palustres sévères. Ces formes cliniques de l'infection palustre résultent d'une interaction complexe entre les facteurs de sévérité liés au parasite, l'hôte et l'environnement. Seulement 2,5% des enfants infectés par le parasite, font les formes graves et compliquées [13] pouvant entraîner le décès ou des séquelles redoutables. Ces séquelles comprennent les céphalées à répétition, un retard mental, un retard du langage, un syndrome frontal, une dystonie et une épilepsie ainsi que des troubles du comportement dont l'attention. Ces complications affectent le développement socioéconomique des pays endémiques [14].

Le neuropaludisme, forme la plus grave, la plus létale représente 51,7% des urgences pédiatriques [15]. Il est la première cause de mortalité des enfants infectés par *P. falciparum* au service de pédiatrie à Gabriel Touré [16]. En 1995 la létalité hospitalière liée à ces formes graves oscillait entre 16 et 18,6% dans le même service [17]. Cette létalité serait liée à certains facteurs comme le développement de la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques couramment utilisés [18], les retards dans le diagnostic clinique et biologique, le recours tardif aux soins de santé par les familles, les difficultés matérielles et l'insuffisance des ressources humaines [16].

Une étude menée à Dakar en 2003 a montré que les décès au cours du paludisme grave sont liés à certaines manifestations cliniques et à certaines modifications biologiques non comprises dans la définition de l'OMS telles les anomalies du réflexe pupillaire, la présence à l'admission d'une co-infection ou d'une leucocytose supérieure à $15000/\text{mm}^3$, le taux de plaquette inférieur à $100000/\text{mm}^3$ et enfin l'hyperthermie au-delà de 40°C , critère retiré de la définition de l'OMS [19]. Certains auteurs ont aussi observé l'hyperlactatémie [20], l'acidose métabolique [21] et la présence de pigments malariques dans les leucocytes [22] comme facteurs associés au décès au cours du paludisme grave. Le paludisme réduit les ressources humaines et matérielles et le recours tardif aux soins pourrait être lié au coût de la prise en charge. La réduction de la létalité du paludisme grave nécessite une maîtrise des critères de gravité, l'identification des facteurs pronostics et l'élaboration d'un schéma de prise en charge adéquate et urgente de ces facteurs. C'est dans la perspective de mieux comprendre les facteurs de létalité liés au paludisme grave en milieu hospitalier de Bamako et d'évaluer le coût du traitement que s'inscrit notre étude.

OBJECTIFS

2. OBJECTIFS

2.1. Objectifs généraux

- Déterminer les facteurs cliniques et biologiques liés au décès au cours du paludisme grave et compliqué.
- Evaluer le coût du traitement du paludisme grave.

2.2. Objectifs spécifiques

- Déterminer les facteurs de risques cliniques liés au décès au cours du paludisme grave au service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré/Bamako,
- Déterminer les facteurs de risques biologiques liés au décès au cours du paludisme grave au service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré/Bamako,
- Déterminer le taux de létalité du paludisme grave au service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré/Bamako.
- Evaluer le coût moyen du traitement du paludisme grave au service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré/Bamako

GENERALITES

3. GENERALITES

3.1. Rappel épidémiologique

3.1.1. Epidémiologie

- Vecteurs

Les vecteurs du paludisme sont des anophèles, c'est-à-dire des insectes de l'ordre des Diptères de la famille des Culicidae, du genre *Anopheles*.

Parmi les 400 espèces d'anophèles actuellement décrites, environ une soixantaine peuvent avoir un rôle en tant que vecteur du paludisme chez l'homme. Les vecteurs majeurs sont : *Anopheles gambiae* (au sens large), *Anopheles funestus*, *Anopheles maculipennis*, *Anopheles arabiensis*.

Au Mali, ce sont les membres du complexe *Anopheles gambiae* au sens large, et *Anopheles funestus* qui transmettent le paludisme entre 18 heures et 6 heures du matin [23]

- Agent pathogène

Les plasmodies sont des protozoaires appartenant à l'embranchement des Sporozoaires, de la classe des Haemosporidae, de l'ordre des Haemosporida et de la famille des Plasmodiidae genre plasmodium.

- Cycle évolutif des plasmodies

Les plasmodies ont un cycle complexe qui se déroule chez l'homme et chez l'anophèle.

➤ Chez l'homme.

Phase pré érythrocytaire : au cours d'un repas sanguin, l'anophèle femelle infectée injecte dans un capillaire des sporozoïtes. Ces sporozoïtes regagnent

les hépatocytes, où ils se multiplient et se transforment en schizontes, ou corps bleus.

L'éclatement des schizontes libère les mérozoïtes de 1^{ère} génération dans la circulation sanguine. Cette phase de multiplication est asymptomatique et dure de 8 à 15 jours selon les espèces.

Phase érythrocytaire : c'est la seule phase responsable des symptômes cliniques qui peuvent être d'intensité variable.

Les mérozoïtes de 1^{ère} génération vont rapidement pénétrer à l'intérieur des globules rouges pour se transformer en trophozoïtes. Ces derniers augmentent de taille et se multiplient, donnant naissance à des schizontes contenant à maturité 8 à 32 mérozoïtes selon l'espèce.

Après leur libération par éclatement du schizonte, les mérozoïtes de 2^{ème} génération pénètrent dans de nouveaux globules rouges et recommencent le cycle érythrocytaire qui s'effectue de façon synchrone pour un même inoculât. En cas d'infection par *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale* certains sporozoïtes peuvent rester quiescents dans les hépatocytes pendant un temps variable. Lorsque ces parasites quiescents, appelés hypnozoïtes entrent en division ; ils peuvent déterminer des reviviscences schizogoniques érythrocytaires.

Les gamétocytes, issus d'un processus encore non entièrement élucidé, apparaissent plus généralement à la 2^{ème} semaine qui suit l'infection après un ou plusieurs cycles. Au cours d'une nouvelle piqûre par l'anophèle les gamétocytes mâles et femelles sont ingérés lors du repas sanguin.

➤ **Chez l'anophèle**

Lors d'un repas sanguin, le moustique s'infeste sur un sujet porteur de gamétocytes.

Ces gamétocytes sont différenciés en gamètes mâles et femelles, qui après fécondation donnent un zygote mobile (ookinète). L'ookinète traverse

l'épithélium digestif du moustique et se fixe au niveau de sa face externe formant ainsi l'oocyste. A l'intérieur de l'oocyste les sporozoïtes se forment et se multiplient par mitose. Après 10-15 jours, arrivé à maturité, l'oocyste se rompt et libère les sporozoïtes qui gagnent les glandes salivaires du moustique où ils deviennent infectants. Ils seront injectés de nouveau lors d'une piqûre infestante.

3.1.2. Classification épidémiologique des zones impaludées [24]

Cette classification vise à donner une vue d'ensemble de la répartition de la maladie sur le globe. Trois types de situations se dégagent :

3.1.2.1. Aires continues de haute endémicité : Elles concernent la région afro-tropicale et la région australienne :

- **Aire Afro tropicale :** Correspond à la région biogéographique du même nom et à ce titre inclut Madagascar, les Comores et le sud-ouest de la péninsule Arabique. Le paludisme sévit dans tous les villages (à l'exception des montagnes au dessus de 2200m et les déserts), d'où la définition d'aire continue. C'est le bastion de *P. falciparum*.

Le paludisme stable, holo- ou hyper endémique touche au moins 60% de la population d'Afrique de l'ouest, d'Afrique centrale et d'Afrique orientale. La population développe une forte prémunition ; les accidents cliniques surviennent chez les enfants et la mortalité touche le groupe d'âge de 6 mois à 4 ans (surtout 6mois à 2 ans).

En altitude et dans les zones arides, les indices diminuent progressivement et deviennent méso- ou hypo endémique ; les situations épidémiques peuvent apparaître ; toutes les classes d'âge sont alors touchées et la mortalité spécifique ne diminue pas beaucoup d'une zone à l'autre.

- Aire Australasienne

Dans cette région insulaire, seuls sont infectés les îles Moluques et l'Iran, Jaya en Indonésie, la Papouasie-Nouvelle-Guinée, les îles Salomon, Vanuatu. Bien que mise sur le même plan que l'aire précédente, elle est loin d'avoir la même importance tant pour le nombre de cas que la sévérité de la maladie. Les habitants acquièrent une forte prémunition. Les parasites sont *P. falciparum* et ou *P. vivax*. De 600 à 1200m d'altitude le paludisme s'estompe et ne se manifeste que sous forme saisonnière, voire épidémique.

Aux îles Salomon, la lutte antipaludique a réduit la répartition et l'endémicité de la maladie. A Vanuatu, elle est localisée dans les plaines littorales.

3.1.2.2. Foyers

C'est une concentration de cas de paludisme dans une région, alors que la maladie est absente dans les régions voisines.

- Foyers de paludisme forestier en Asie du Sud-est

Les parasites sont *P. vivax* et *P. falciparum*. Les population autochtones résistent généralement bien à cette pathologie mais les sujets non prémunis, venus des zones saines, sont victimes de paludisme grave à *P. falciparum*. Les régions concernées sont : les États d'Indochine (Viêtnam, Laos, Cambodge, Thaïlande, Myanmar, Bangladesh); Inde (Etats du NORD-EST : Madhya pradesh, Orissa, Karnakata, Tamil et Nadu); Malaisie (Sabah, Malaisie péninsulaire); Indonésie (Kalimantan, Sumatra) ; Philippines (Palawan).

- Foyers d'Afghanistan et du Tadjikistan

La proportion de *P. falciparum* a beaucoup augmenté dans le premier pays et le parasite est apparu dans le second d'où il avait été éradiqué il y'a plus de trente ans.

- Foyers de Turquie

Ce foyer ou plutôt le foyer de la région d'Adana et du Haut Euphrate ont suivi le développement des résistances des vecteurs aux insecticides. Le seul parasite concerne est *P. vivax*, ce qui minimise son impact sanitaire.

- Foyers méso-américains

Les parasites sont *P. vivax* et *P. falciparum*. Ils concernent le Mexique, le Guatemala, le Honduras, le Salvador, le Nicaragua, la Caraïbe, Haïti, et Saint-Domingue

- Foyers des Guyanes

Présentent la plus forte incidence palustre du continent américain. *P. falciparum* est très dominant chez les Afro-américains ; chez les Amérindiens et chez les sujets d'origine asiatique, c'est *P. vivax*. Il s'agit des trois états de Guyana, Suriname et Guyane française.

- Les foyers Amazonien et du Nord-Ouest andin

Les parasites sont *P. vivax* et dans une moindre proportion *P. falciparum*. Il englobe le nord et l'ouest du Brésil, le sud et l'ouest du Venezuela, le sud et l'Est de la Colombie, l'Est de l'Équateur, du Pérou de la Bolivie, l'extrême nord du Pérou,

3.1.2.3- Aires de très faible endémicité

Dans beaucoup de régions où le paludisme était discret, les opérations d'éradication l'on fait disparaître, mais il reste encore de nombreuses régions, voire pays, dans les quels le paludisme se compte par centaines, au plus par milliers de cas, éventuellement agglomérés en micro foyers généralement ; il s'agit de *P. vivax*. Les régions concernées sont: Chine, Malaysia, Philippines, Java, Bali, sud du Sulawesi , Florès en Indonésie, plaines fluviales et deltaïques d'Indochine, partie sud-est du Deccan en Inde, Iran, Syrie, Arabie Saoudite, Iraq, Afrique du nord, Est et sud du Brésil, Argentine, Paraguay.

Dans certaines régions où le paludisme fait sa réémergence : Corée du sud et du nord, les foyers de l'ex-URSS.

Au Mali

Cinq faciès épidémiologiques de transmission de paludisme ont été décrits [25].

- La zone de transmission saisonnière longue de 4 à 6 mois au sud

Elle 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

Elle correspond aux régions de la savane nord soudanienne et le sahel. Le paludisme y est de type hyper endémique avec un indice plasmodique variant entre 50-75%.

c- La zone sub-saharienne au nord où la transmission est sporadique voire épidémique, l'indice plasmodique est inférieur à 5%.

- La zone du delta intérieur du fleuve Niger et les zones de retenue d'eau et de riziculture (barrages) où la transmission est bimodale voire plurimodale, en début de pluie, la période de décrue et de mise en eau des casiers rizicoles. Le paludisme est de type méso-endémique avec un indice plasmodique inférieur à 40%.

- Le milieu urbain en particulier celui de Bamako

Le paludisme y est de type hypo endémique avec un indice plasmodique inférieur à 10%. Cette 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 [26].

3.2. Quelques aspects économiques du paludisme

Le paludisme représente un poids économique en termes de perte en ressources humaines et matérielles. Un accès de paludisme a un coût estimé à 10 jours de travail perdu [27]. Les besoins financiers de l'initiative faire reculer le paludisme seraient de 2,5 et 4 milliards de dollars en 2007 et 2015

respectivement [28]. Dans les zones de prévalence élevée, le paludisme entraîne une baisse de produit intérieur brut (PIB) de 1,3% et représente à lui seul 40% des dépenses de santé publique [29].

L'OMS et la banque mondiale considèrent que le paludisme est la maladie la plus accablante pour l'Afrique où elle provoque chaque année la perte de 35 millions d'année d'espérance de vie par infirmité et mortalité précoce [30].

3.3. Formes graves et compliquées du paludisme

3.3.1. Critères de définition du paludisme grave

Une goutte épaisse positive à *Plasmodium falciparum* associée au moins à un des quinze critères suivants [31].

Tableau I : Critères de définition du paludisme grave

Trouble de la conscience	Score de Glasgow ≤ 10 chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans ou le score de Blantyre ≤ 2 chez le petit enfant
Convulsions répétées	≥ 2 /24heures (malgré la correction de l'hyperthermie)
Prostration	Extrême faiblesse ou chez l'enfant : Impossibilité, de tenir assis pour un enfant en âge de le faire, ou de boire pour un enfant trop jeune pour tenir assis
Détresse respiratoire	Critère clinique : polypnée
Ictère	Clinique ou biologique (bilirubine $> 50 \mu\text{mol/l}$)
Hémoglobinurie macroscopique	Urine rouge foncé ou noire Hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette Absence d'hématurie microscopique
Collapsus circulatoire	PAS (pression artérielle systolique) $< 80 \text{mmHg}$ chez l'adulte ou $< 50 \text{mmHg}$ chez l'enfant
Œdème pulmonaire	Critère radiologique
Saignement anormal	Critère clinique
Anémie grave	Adulte : Hb $< 7 \text{g/dl}$ ou Hte $< 20\%$ Enfant : Hb $< 5 \text{g/dl}$ ou Hte $< 15\%$
Hypoglycémie	Glycémie $< 2,2 \text{mmol/l}$
Acidose métabolique	pH $< 7,35$ ou bicarbonates $< 15 \text{mmol/l}$
Hyperlactatémie	Lactate plasmatique $> 5 \text{mmol/l}$
Hyperparasitémie	$> 4\%$ chez un sujet non immun
Insuffisance rénale	Creatininémie $> 265 \mu\text{mol/l}$ après réhydratation ou diurèse $< 400 \text{ml}/24 \text{heures}$ chez l'adulte ($< 12 \text{ml}/\text{kg}/24 \text{heures}$ chez l'enfant)

3.3.2. Physiopathologie

a.) Paludisme cérébral [32]

La physiopathologie du paludisme grave et compliqué n'est pas complètement élucidée, malgré les récents développements de l'immunologie et de la biologie moléculaire. Cependant les nouveaux apports de l'immunologie et de la biologie moléculaire ont permis de poser des hypothèses explicatives plus plausibles. Il n'existe pas de modèle animal permettant de décrire de façon satisfaisante la physiopathologie du paludisme cérébral humain [32] mais les chercheurs pensent que l'aspect pathologique principal est la séquestration des érythrocytes parasités par des schizontes dans les capillaires viscéraux profonds, surtout ceux du cerveau. Ce qui expliquerait l'anoxie cérébrale et l'importance du coma dans le paludisme grave et compliqué.

Hypothèse de l'envasement (sludging)

Il s'agit d'une diminution, voire une interruption de la microcirculation et une diffusion locale des toxines parasitaires. Le sludging est secondaire à l'adhésion des hématies parasitées par de grands trophozoites matures et par des schizontes dans les capillaires et dans les veinules. Il y a formation de micro-thrombi.

Hypothèse de la perméabilité

Elle est basée sur une augmentation de la perméabilité des capillaires cérébraux d'où diffusion du plasma. Cette diffusion plasmatique entraînerait un œdème cérébral, une hémococoncentration locale et une diminution du flux microcirculatoire. David AW. a montré que chez les enfants africains les concentrations des cytokines pro-inflammatoires telles le TNF et l'interleukine1 alpha sont proportionnelles au degré de gravité de la maladie [32] d'où l'usage controversé des corticoïdes dans le traitement du paludisme grave. Certains auteurs proposent le mannitol ou l'urée pour lutter contre cet œdème cérébral.

Hypothèse mécanique

Elle défend l'obstruction de la micro circulation entraînant une hypoxie locale, une déplétion de substrat et une ischémie. Deux des mécanismes entrent en jeu aboutissant à un encombrement des capillaires par des érythrocytes parasités :

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

- **Cytoadhérence** : Les études anatomopathologiques suggèrent une apposition intime des membranes des globules rouges parasités et de l'endothélium [32]. Une réaction moléculaire spécifique entraîne une adhérence physique des globules parasités à l'endothélium vasculaire. Mais des globules rouges non infectés peuvent aussi se lier à la surface de ceux qui contiennent des parasites matures par le même mécanisme et former des rosettes. Ces rosettes augmentent l'obstruction de la lumière vasculaire.

Hypothèse des cytokines

La survenue de l'accès est due à une lyse massive et répétée des hématies parasitées libérant des antigènes spécifiques qui stimuleraient la production de molécules comme le tumor necrosis factor (TNF), les interleukines (IL) IL-1 et l'IL-6 qui jouent un rôle de pyrogène endogène et favorisent l'hypoglycémie. Certaines cytokines dites « anti-inflammatoires », comme (IL) IL-4, le TGF- β seraient associées à une protection contre le paludisme grave [33] ; alors que des cytokines « pro-inflammatoires », comme le TNF [34-36] et le CD36 [37] sont associées à des formes graves de la maladie. Le taux élevé de l'IL-6 et de l'IL10 seraient significativement associés aux paludisme neurologique comparé autres formes de paludisme grave sans signes neurologiques[38]. Les taux de TNF

sont plus élevés dans les accès graves de paludisme à *Plasmodium falciparum* que dans les formes simples. Le rôle protecteur de l'interféron-gamma (IFN γ) dans le neuropaludisme a été observé par Cabantous [39].

b). Anémie sévère

L'anémie résulte de la lyse aiguë des globules rouges par les schizontes et de l'effet chronique du TNF. Des études ont montré que la rupture des schizontes expose le GPI (glycosyl phosphatidyl inositol) du parasite à la surface du globule rouge, ce qui entraînerait la libération du TNF. Par conséquent ceci explique pourquoi le cycle asexué érythrocytaire stimule l'expression du TNF en absence de l'endotoxine gram négative habituellement associée à la libération de celle ci par les macrophages. Les chances de survie des érythrocytes non parasités sont réduites pendant au moins une semaine après l'élimination totale des parasites [40]. De nombreux globules rouges sains porteurs des antigènes solubles circulants dans le plasma sont phagocytés par les macrophages.

Une autre étude menée en Thaïlande a montré qu'il y avait une séquestration du fer, une érythropagocytose et une dysérythropoïèse pendant la phase aiguë du paludisme à *P. falciparum* et pendant au moins trois semaines après la disparition des parasites [41].

c.) Défaillance rénale

On trouve parfois des érythrocytes parasités cytoadhérants dans les capillaires glomérulaires, mais ce n'est pas un phénomène aussi important que dans d'autres organes tels que le cerveau [42]. Les problèmes rénaux qui persistent sont dus à une nécrose aiguë des tubules. Les perfusions corticales rénales sont réduites pendant la phase aiguë de la maladie comme dans les cas de nécrose tubulaire aiguë [43].

d.) Œdème pulmonaire

L'œdème pulmonaire peut être accéléré par une surcharge provenant de l'administration excessive de liquide par voie parentérale qui provoque l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire.

Plus couramment, l'œdème pulmonaire ressemble à la détresse respiratoire chez l'adulte et il survient alors que la pression artérielle pulmonaire est normale.

e.) Hypoglycémie

L'hypoglycémie est une complication du paludisme grave. Chez les patients traités par les alcaloïdes du quinquina (quinine), l'hypoglycémie survient assez tard dans l'évolution de la maladie alors que le patient semble aller mieux et qu'il est sorti du coma. Dans ces cas le mécanisme est l'hyper insulinémie [44]. Toutefois, chez les enfants africains, les femmes enceintes souffrant de paludisme, et chez les patients ayant une forte parasitémie, l'hypoglycémie peut se développer même en l'absence de traitement avec les alcaloïdes du quinquina. L'hypoglycémie pourrait ici être provoquée par l'inhibition de la gluconéogenèse hépatique induite par les cytokines tels que le TNF, l'IL-1 et l'IL-6 [45].

3.3.3. Aspects cliniques

A. Neuropaludisme

a) Définition : On regroupe sous le terme de neuropaludisme (accès pernicieux ou cerebral malaria) toutes les manifestations neurologiques, conséquences de l'atteinte cérébrale au cours de l'accès palustre (troubles de la conscience, prostration et convulsions) [30].

b) Mode de début

La survenue est brutale. Parfois on décrit une phase de pré perniciosité avec une augmentation du syndrome algique et apparition de troubles neuropsychiques. Habituellement le premier signe est la fièvre, suivi par un refus de nourriture et de la boisson. Des vomissements et de la toux sont notés dans certains cas. La diarrhée est un signe habituel. Des convulsions surviennent fréquemment avant ou après le début du coma [45].

c) Terrain

Il atteint principalement les enfants, les femmes enceintes, les sujets neufs, ou après des accès simples à répétition.

d) Symptomatologie

C'est typiquement une encéphalopathie aiguë fébrile (la température variante entre 36 °c et 40 °c ou plus), comportant un coma profond (Score de Blantyre ≤ 2), les convulsions qui peuvent être de type tonique, clonique ou tonico-clonique; de topographie généralisée ou localisée accompagné ou non syndrome méningé à liquide clair (raideur modérée de la nuque).

L'examen du malade peut révéler :

- une sudation importante,
- une respiration stertoreuse ou ample suggérant alors une acidose,
- parfois un encombrement trachéo-bronchique.
- un examen cardiaque habituellement normal mais des signes de défaillance cardiaque peuvent apparaître chez les sujets très anémiés. La pression artérielle systolique est habituellement normale avec une augmentation de la différentielle.
- une hépato-splénomégalie habituelle dès le début ou en décours de l'évolution,

- du point de vue neurologique, on retrouve une hypotonicité généralisée avec aréflexie, l'absence de signes déficitaires focalisés.
- dans certains cas des troubles posturaux à type de décortication, décérébration ou d'opisthotonos.
- une forte contracture des mâchoires et des grincements des dents (bruxisme) peuvent être observés. [32].
- les réflexes pupillaires à la lumière sont habituellement maintenus ; il n'y a pas d'œdème papillaire.
- l'examen ophtalmologique peut trouver une hémorragie rétinienne, des troubles de la convergence, une déviation conjuguée des yeux vers un côté ou une divergence oculaire.
- les hémorragies spontanées cutanées ou du tractus gastro-duodéal sont rares [32].
- les formes non comateuses sont essentiellement psychiques : confusionnelles ou ébrieuses mais toujours fébriles.
- la forme algique avec hypothermie modérée avec état de choc est rare.

e) Complications

Elles sont nombreuses : hémorragie avec coagulation intraveineuse disséminée C.I.V.D, insuffisance rénale aiguë, œdème aigu pulmonaire, les infections surtout broncho-pulmonaires, le collapsus.

f) Evolution :

Elle se fait rapidement vers la mort en l'absence de traitement. Après traitement bien conduit l'évolution peut se faire vers la guérison avec ou sans séquelles. Ces séquelles surviennent particulièrement dans les cas compliqués; elles sont nombreuses : hémiplegie, cécité corticale, ataxie cérébelleuse, hypotonie sévère, retard mental, spasticité généralisée, aphasie, troubles de comportement et

d'autres atteintes neurologiques focalisées ont également été rapportés [32]. Un certain nombre d'enfants (5-10% environ) qui survivent au paludisme cérébral gardent de séquelles neurologiques à long terme [32].

g) Facteurs de mauvais pronostic : [32]

- grossesse, splénectomie,
- fièvre très élevée, signes neurologiques,
- hépatomégalie,
- parasitemie > 10%,
- perturbations métaboliques ou en rapport avec l'hémolyse,
- hyperleucocytose > 12000/mm³,
- hypoglycorachie et élévation des lactates,
- hématicrite < 15%, hémoglobine < 5g/dl,
- bilirubine totale > 50µmol/l
- oligo-anurie avec créatinémie > 260 µmol/l
- détresse respiratoire,
- âge inférieur à trois ans.

B. Anémie sévère

Définition : Elle correspond à la baisse du taux d'hémoglobine au dessous de 5g/dl et de l'hématocrite à 15% [31].

L'anémie est une conséquence grave des accès palustres graves. Elle est une forme de présentation fréquente du paludisme chez les enfants. L'enfant sévèrement anémié présente des signes tels:

- pâleur cutanée et conjonctivale très marquée, souvent un ictère qui peut être franc ou modéré.

- cérébraux : confusion, agitation, coma.
- cardiologiques : rythme de galop, souffle systolique, tachycardie, insuffisance cardiaque.
- pulmonaires : polypnée, tirage sous et intercostal, geignement, œdème pulmonaire.
- ophtalmique à type d'hémorragie rétinienne.
- hépatomégalie et/ou splénomégalie [32].

C. Hypoglycémie

On s'accorde de plus en plus à reconnaître que l'hypoglycémie est une manifestation importante du paludisme à *P. falciparum*. Elle survient principalement chez 3 groupes de patients :

- les patients gravement atteints, les enfants en particulier et fréquemment les moins de 3 ans.
- les patients traités par la quinine ou la quinidine, à la suite de l'hyperinsulinémie quininique.
- les femmes enceintes.

Chez le patient conscient, le tableau clinique comporte les symptômes classiques d'anxiété, de sueurs profuses, de dilatation des pupilles, dyspnée, d'oligurie, sensation de froid, de tachycardie et de sensation ébrieuse. Ce tableau peut évoluer vers la détérioration de la conscience, l'apparition des convulsions généralisées, la posture en extension, le choc et le coma.

Cliniquement l'hypoglycémie peut passer inaperçue dans la mesure où ses manifestations sont semblables à celles du paludisme cérébral.

D. Déshydratation et troubles acido-basiques

Le patient atteint de paludisme à *P. falciparum* grave présente souvent à l'admission :

- *des signes d'hypo volémie* : Pression veineuse jugulaire basse, hypotension orthostatique et oligurie avec densité élevée des urines.

- *des signes de déshydratation* : Diminution de la circulation périphérique, la respiration profonde (type acidose), pli cutané de déshydratation, l'urémie augmentée ($>6,5\text{mmol/l}$), la soif, la perte de 3 à 4% de la masse corporelle totale, les signes d'acidose métaboliques.

E. Hyper pyrexie

La fièvre élevée est un signe habituel des accès graves de paludisme à *P. falciparum*. Les fièvres au dessus de $39,5^{\circ}\text{C}$ sont associées à une augmentation de fréquence des convulsions; les fièvres entre $39,5^{\circ}\text{C}$ et 42°C à un délire, et au delà à un coma.

Ces hyperthermies peuvent être la cause de séquelles neurologiques graves [15]. Chez la femme enceinte, elles sont responsables de souffrance fœtale [32].

F. Œdème pulmonaire

C'est la complication du paludisme grave la plus redoutable et qui, dans son sillage est responsable d'une létalité très élevée (plus de 50%) [46]. L'œdème pulmonaire peut apparaître plusieurs jours après la chimiothérapie, 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.

Le premier signe de l'imminence de l'œdème pulmonaire est une augmentation du rythme respiratoire qui précède l'apparition des autres signes : détresse respiratoire avec à l'auscultation de râles diffus en marée montante associés à

une expectoration mousseuse souvent teintée de sang. En plus de ces signes l'hypoxie peut entraîner des convulsions, une détérioration de l'état de conscience, et le patient peut mourir en quelques heures [46].

G. Hyper parasitémie

En règle générale, et plus particulièrement chez le sujet sans immunité, les densités parasitaires élevées et la schizontémie périphérique sont associées à une gravité majeure. Toute fois, en zone d'endémie palustre sévère, l'enfant particulièrement immunisé peut tolérer des parasitémies étonnement fortes (20 à 30%), souvent cliniquement muettes [32].

H. Insuffisance rénale

Elle ne touche généralement l'adulte. On observe une augmentation de la créatinine et de l'urée sérique, une oligurie et finalement une anurie due à une nécrose tubulaire aigue. L'insuffisance rénale est en général de type oligurique mais peut prendre une forme polyurique [32].

I. Collapsus cardio-vasculaire

Ces patients sont admis en état d'effondrement avec une tension systolique inférieure à 80mmHg chez l'adulte et à 50mmHg chez l'enfant.

Cliniquement la peau devient froide, moite et cyanosée; les veines périphériques sont constrictives; le pouls est rapide et dans certains cas non perceptibles.

J. Hémorragies spontanées et coagulation intra vasculaire disséminée

Cliniquement on observe des hémorragies gingivales, des épistaxis, des pétéchies et des hémorragies sous conjonctivales. La C.I.V.D. avec hémorragie est cliniquement importante se manifestant sous forme d'hématémèse ou méléna. Elle survient dans moins de 10% des cas et paraît plus fréquente chez le patient dépourvu d'immunité. La thrombopénie est fréquente et sans lien avec les autres paramètres de la coagulation ni avec la concentration plasmatique en

fibrinogène, et la plupart du temps, elle ne s'accompagne pas d'hémorragie. Une fois le paludisme maîtrisé, la numération plaquettaire redevient en général normale [46].

3.4. Complications autres que l'accès grave

A. Fièvre bilieuse hémoglobinurie

Cette entité correspondait autrefois à un tableau aigu d'hémolyse intravasculaire survenant chez un sujet non immun résidant en zone d'endémie ayant déjà eu plusieurs accès palustres et prenant une chimio prophylaxie irrégulière par la quinine. La symptomatologie est initialement marquée par la fièvre, vomissement, diarrhée, et la polyurie suivie de l'oligurie et la coloration rouge-porto ou noirâtre de l'urine. Les signes physiques associés sont l'hépatosplénomégalie, l'anémie et l'ictère.

Des études faites en Thaïlande chez les sujets présentant une hémoglobinurie dans le cadre du paludisme aigu, ont permis d'identifier deux groupes de malades : ceux porteurs d'un déficit en G6PD et surtout à la suite d'un traitement antipaludique, plus particulièrement par la prima quine et ceux ayant un paludisme grave avec lyse globulaire massive avec hyperparasitémie.[47]

B. Paludisme viscéral évolutif (seule forme de bon pronostic)

Il s'agit d'une forme subaiguë ou chronique d'un paludisme à *P. vivax* ou *P. falciparum* lors d'infestations parasitaires répétées et ou en cas de chimio prophylaxie inefficace. Tout se passe comme si l'expression aiguë du paludisme laissait place à une infection subintrante. Les principaux signes sont donc :

- une fébricule inconstante,
- une altération de l'état général évidente confinant à terme à la cachexie,
- une splénomégalie importante et constante,

- une anémie avec sub-ictère parfois intense ; l'atteinte des autres lignées est due à l'hypersplénisme,
- on retrouve aussi une hypergammaglobulinémie. Sous traitement, l'évolution est favorable.

C. Syndrome de splénomégalie tropicale idiopathique

Ce terme beaucoup trop vague a été largement utilisé avec excès pour désigner en zone tropicale toute splénomégalie qui ne faisait pas sa preuve étiologique. Les Anglo-saxons préfèrent le terme de splénomégalie palustre hyper réactive.

Pour retenir ce diagnostic, il est indispensable d'être soumis à une longue période d'exposition palustre. Ce sont essentiellement les enfants âgés et les adultes qui seront concernés. Trois critères diagnostiques majeurs sont requis :

- la présence d'une splénomégalie, souvent type III ou IV selon la classification de HACKETT.
- une élévation des IgM.
- une réponse favorable aux antipaludiques.

D. Ruptures spléniques au cours du paludisme

Elles s'observent plus particulièrement chez les sujets porteurs d'une volumineuse splénomégalie tropicale palustre, telle qu'on observe dans le paludisme viscéral évolutif et dans le syndrome de splénomégalie tropicale idiopathique. Ces ruptures spléniques sont soit spontanées, soit provoquées par un traumatisme minime. Le mécanisme de la rupture est soit une torsion du pédicule, soit un infarctus splénique avec hématome sous capsulaire. Le *P. vivax* est habituellement responsable, *P. malariae* et *P. falciparum* sont rarement en cause. Des ruptures spontanées ont été observées dans le cadre de l'accès palustre à *P. falciparum* chimio résistant [48,49] Elles s'expliqueraient

par une congestion aigue splénique sur une rate préalablement fragilisée par une infection palustre prolongée.

E. Modifications biologiques

Les examens mettent en évidence la présence ou non de *P. falciparum* associé ou non à une anémie.

Une thrombocytopénie périphérique est fréquente, rarement grave.

La leucocytémie périphérique est généralement normale. Une leucocytose à polynucléaires neutrophiles est possible dans les atteintes graves et ne signifie pas obligatoirement l'existence d'une infection bactérienne associée.

Les taux d'urée, les taux plasmatiques de créatinine, d'albumine, d'enzymes hépatiques et d'électrolytiques y compris le calcium et le phosphate sont normaux chez la plupart des malades.

Une acidémie et une acidose sont observées dans une minorité de cas.

Le taux de lactate dans le plasma et dans le LCR est augmenté, particulièrement chez les malades en hypoglycémie [45, 50].

3.5. Prise en charge du paludisme grave et compliqué

- Principe

Les enfants présentant un paludisme cérébral ou autres manifestations de gravité doivent être traités comme une urgence médicale.

Après avoir mis en route urgemment la prise en charge d'un enfant atteint de paludisme grave, un certain nombre de données doivent être recherchées :

- Les lieux de résidence et de déplacements récents du patient, du fait de l'existence des zones où les souches de *P. falciparum* sont polychimiorésistantes [51].

- Faire préciser par les parents ou les accompagnants les traitements anti-palustres ou autres qui ont pu être administrés, de même que l'absorption récente de liquides et l'émission d'urine. Un premier examen rapide permettra de définir l'état d'hydratation et de détecter un éventuel œdème pulmonaire ou d'autres manifestations graves.

Après le prélèvement sanguin pour les tests biologiques (Goutte Epaisse/Frottis Mince, Hématocrite, taux d'hémoglobine, glycémie,...); les mesures thérapeutiques à prendre dans l'immédiat sont la correction de l'hypoglycémie éventuelle, le traitement des convulsions et l'abaissement d'une température trop élevée, puis on instaure le traitement étiologique après confirmation parasitologique.

- Une fois les premiers soins mis en route, les signes vitaux et la balance des liquides doivent être surveillés. On fera particulièrement attention à la surcharge ou à la déplétion liquidienne, à l'hématocrite, à la parasitémie, à la glycémie et aux autres paramètres si nécessaires [32].

- Moyens [52]

Le traitement du paludisme pose encore de nos jours de difficiles problèmes. Plusieurs "classes" de produits ont successivement été utilisées, avec chacune leurs avantages et leurs inconvénients. La gamme des médicaments reste étroite car la découverte de nouveaux antipaludiques semble laborieuse. Chez un enfant atteint de paludisme grave, les antipaludiques doivent être administrés par voie parentérale.

Les médicaments disponibles au Mali

a) Quinine

Alcaloïde naturel, dérivé du quinquina, la quinine est la plus ancienne et la plus utilisée des amino-alcools. Ses propriétés pharmacologiques et en particulier la possibilité de l'administration par voie intraveineuse en font le médicament de

choix lors du traitement du paludisme grave. Il n'existe pas encore de résistance rapportée à ce produit en Afrique (même si des baisses de la sensibilité sont rapportées en Asie du Sud Est [53]. Aux doses thérapeutiques (24 mg par kg poids par 24h de quinine base), les effets secondaires sont limités (troubles auditifs avec bourdonnement d'oreille, vertiges...), mais des surdosages entraînent rapidement des troubles cardiaques graves. La voie intramusculaire (IM) doit être évitée au mieux, compte tenue des risques de nécrose locale et de paralysie sciatique qui lui sont rattachés ainsi que son manque d'efficacité dans des formes déjà trop évoluées. Les essais concluants de l'administration en intra rectale de ce produit ont pallié cet inconvénient majeur [54].

b) Les dérivés de l'artémisinine ou qinghaosu

Utilisés en médecine traditionnelle chinoise depuis plusieurs milliers d'années, ces extraits de la plante *Artemisia annua* n'ont que récemment rejoint la panoplie des médicaments antipaludiques commercialisés. Ces produits ont fait l'objet d'études diverses ayant permis d'identifier une nouvelle classe d'antiparasitaire de type peroxyde, qui n'a pas encore généré de chimiorésistance. Plus rapide qu'aucun autre antipaludique sur la disparition des parasites du sang et ne possédant que peu d'effets secondaires, ils sont d'une grande utilité dans le traitement du paludisme grave. L'artémether fait jeu égal avec la quinine, surtout dans les zones de multi résistance de *P. falciparum*. Mais leur élimination très rapide (demi-vie de quelques heures) impose des traitements longs ou des associations, sous peine d'observer un taux de rechute important.

- La prise en charge pratique : [32]

a) Paludisme cérébral

On commencera par peser l'enfant, afin de déterminer les doses que l'on exprimera en mg par kg poids. Ces patients doivent être couchés sur le ventre ou sur le coté.

Pour les sels de quinine une dose de charge de 10mg par kg poids en perfusion dans du sérum glucosé 10% pendant 3 heures puis une dose de 8mg par kg poids toutes les 8 heures pendant 3 jours jusqu'à ce que le patient puisse avaler. Pour la quinine base 24mg par kg poids dilué dans du sérum glucosé 5% pour un volume total de 48cc à la seringue électrique sur 24h pendant 3 jours. Dans les deux cas, le relais est assuré par les combinaisons thérapeutiques à base d'artésunate+lumefantrine ou artésunate+amodiaquine pour la prise en charge.

NB : On fera particulièrement attention à une bonne évaluation des besoins liquidiens pour lancer une perfusion, afin d'administrer des quantités bien définies de liquides et de médicaments. Le débit de la perfusion doit être très soigneusement et très fréquemment contrôlé. Pour la prévention de l'hypoglycémie, on administre régulièrement du sérum glucosé à 10%. En cas de convulsion qui est fréquente, le diazépam est administré à raison de 0,5 à 1mg par kg poids par voie intraveineuse mais cela peut être douloureux et provoquer une dépression respiratoire.

- Une injection intramusculaire unique de phénobarbital (5-10 mg par kg poids) à l'admission peut réduire l'incidence de ces crises convulsives

- La fièvre sera abaissée par des compresses tièdes et si nécessaires du paracétamol en intraveineuse ou en suppositoire.

Chez un enfant qui reçoit de la quinine par voie parentérale durant plus de 3 jours et toujours dans le coma, la dose doit être diminuée d'un tiers pour éviter une toxicité cumulative. A ce stade, il est habituellement possible de donner les

liquides et nourriture par sonde naso-gastrique. En cas de recours à l'artémether la dose de charge est de 3,2 mg/kg poids en deux injections espacées de 12 heures le premier jour, puis 1,6 mg/kg poids en une injection par jour pendant au moins 4 jours.

b) Anémie sévère [32]

L'anémie est une complication fréquente du paludisme chez les enfants et doit être considérée comme une perturbation vitale. Néanmoins les risques associés à une transfusion sanguine sont considérables. L'opportunité d'une transfusion doit être évaluée avec soin dans chaque cas. On prendra en considération non seulement le taux d'hématocrite à l'entrée, mais aussi la densité parasitaire, partant du principe que l'hématocrite peut chuter en 24 heures d'un pourcentage au moins égale à celui de la parasitémie. L'état clinique du patient doit être très soigneusement pris en considération.

En général, un hématocrite inférieur à 15% chez un enfant normalement hydraté est une indication de la transfusion. Chez certains patients avec des signes de décompensation une transfusion est nécessaire de toute urgence. La transfusion initiale pourrait être de 10ml/kg de culot globulaire ou de 20ml/kg poids de sang complet. Le sang frais est à préférer au sang conservé. L'administration de sang trop rapide peut être fatale surtout chez les enfants où l'anémie est très grave, pour cela on peut adjoindre du furosémide (1-2mg/kg) ou autre diurétique à la transfusion.

c) Hypoglycémie [32]

Une injection intraveineuse de glucose à 50% (jusqu'à 1.0ml/kg) est donnée en première intention, suivie immédiatement d'une perfusion glucosée à 10%.

d) Hyperthermie

Actuellement le paracétamol en intraveineuse ou en intra rectal constitue probablement la meilleure solution. Comme déjà évoqué, des procédures telles

que les compresses mouillées, la ventilation, doivent être employées pour essayer de maintenir la température rectale en dessous de 39⁰ C.

e) Surinfections ou coinfections

- Dans les cas de surinfections ou de pathologies associées, l'antibiothérapie ou la corticothérapie est utilisée selon le contexte clinique et dans certains cas après la confirmation biologique.

3.6 Erreurs fréquentes dans la prise en charge du paludisme grave et compliqué chez l'enfant

- Temps prolongé de la prise en charge (diagnostic et traitement).
- Manque d'anamnèse concernant les voyages et déplacement du patient.
- Mauvaise estimation de la gravité.
- Problèmes techniques (frottis mal fait, microscope défectueux, lame sale).
- Absence de diagnostic des complications et des affections associées.
- Erreurs dans l'administration des liquides et électrolytes.
- Problèmes iatrogènes infirmiers (risque de pneumonie par aspiration si le patient n'est pas couché sur le côté, d'escarre si les changements de côté ne sont pas effectués toutes les 2 heures).
- Erreurs dans le traitement antipaludique (retard de mise en route, abstention injustifiée, mauvais dosage, utilisation inappropriée de la dose initiale, arrêt injustifié du traitement, non contrôle du débit de perfusion, non prévision de l'effet cumulatif des antipaludiques).
- Absence de reconnaissance d'une détresse respiratoire.
- Négligence des convulsions.
- Anémie grave non reconnue et non traitée.

METHODOLOGIE

4. METHODOLOGIE

4.1. Cadre et lieu d'étude

L'étude a été menée dans le service de pédiatrie du centre hospitalier universitaire (CHU) Gabriel Touré (GT), l'un des 2 hôpitaux de troisième référence du district de Bamako. On y distingue à Bamako, une saison sèche de 7 mois « novembre - mai » et une saison pluvieuse de 5 mois « juin - octobre » correspondant à la période de haute transmission du paludisme. Le CHU GT est le seul hôpital qui héberge un service de pédiatrie dans le district de Bamako.

Capacité/équipement de la pédiatrie :

Service de pédiatrie A : il était logé à l'étage des deux bâtiments et comprenait trois unités.

- Deux unités d'hospitalisation pour les enfants de plus de 4ans (pédiatrie III et IV).

La pédiatrie III était en rénovation pour devenir un Service d'oncologie pédiatrique.

- Une unité de néonatalogie et de réanimation pédiatrique :

En outre, il y avait:

- . 6 bureaux pour médecins,
- . Une salle pour les internes,
- . Une bibliothèque,
- . Un bureau CVD (Centre pour le Développement des Vaccins) pour étude portant sur le pneumocoque,
- . Une salle pour la PTME (prise en charge de la transmission mère et enfant du VIH –SIDA).

Service de pédiatrie B

Etait situé au rez-de-chaussée, il comprenait deux unités d'hospitalisation (pédiatrie I et II) et une unité de consultation.

On y retrouvait :

3 salles de garde pour le personnel, 2 salles d'observation, 2 bureaux pour médecins, une salle de cours et son secrétariat, une unité de prise en charge des enfants drépanocytaire, une unité pour le département épidémiologique des Affections Parasitaires (DEAP), une unité pour la recherche biomédicale CVD.

• **Personnel de la pédiatrie**

Il était composé de :

1 professeur titulaire de pédiatrie chef de service, 1 maître de conférence agrégé de pédiatrie, 1 Maître assistant, 1 Assistant chef de clinique, 3 médecins pédiatres, 1 médecin généraliste, 19 médecins en cours de spécialisation, 18 techniciens de santé, 9 techniciens supérieurs de santé, 12 aides soignantes, 4 manœuvres. A ceux ci, s'ajoutent les élèves des écoles socio sanitaires et les étudiants en médecine et en pharmacie de différentes années faisant leurs stages.

. **Personnel de l'équipe du DEAP/pédiatrie** était composé de :

1 Médecin, investigateur principal, 3 Médecins pédiatres superviseurs
3 Médecins généralistes, 2 étudiantes en thèses en médecine, 2 Infirmières.

. **Activités du service**

Se focalisent sur :

- **la formation** : théorique et pratique des médecins en spécialisation, des étudiants en médecine et des élèves des écoles socio sanitaires

-**la consultation externe** : Le coût est fixé à 1000 FCFA.

- **L'hospitalisation** est gratuite en salle commune et payante en salle individuelle et en réanimation- néonatalogie.

La visite des malades hospitalisés était quotidienne et était effectuée par les pédiatres, les médecins en cours de spécialisation et les étudiants de Médecine.

- **les gardes** sont assurées par les médecins en cours de spécialisation (DES), les internes, les thésards et les techniciens de santé.

Un staff était tenu tous les matins en vue d'apprécier les prestations de la garde.

- la prise en charge des enfants drépanocytaires est assurée par une unité appropriée.

- les activités de recherche bactériologique et parasitologique sont assurées respectivement par le CVD Mali et le DEAP.

Cette unité de recherche parasitologique mène des activités sur le paludisme grave depuis environ 10 ans à partir des années 1999 (études génétiques, essais cliniques).

4.2- Période d'étude

Notre étude a été réalisée pendant la saison de transmission du paludisme en 2006 et 2007. Cette saison couvre la période qui s'étendait de novembre à février pour la première année et de mai à février pour la deuxième année.

4.3- Type d'étude

Nous avons mené une étude prospective de cohorte. Les patients ont été suivis durant l'hospitalisation et revus sept jours après leur sortie de l'hôpital.

4.4- Population cible

Il s'agissait de tous les enfants âgés de 3 mois à 14 ans admis dans un tableau de paludisme grave et confirmé biologiquement.

4.5- Considérations éthiques

Le consentement éclairé pour l'étude, écrit en français préalablement approuvé par le comité d'éthique de la FMPOS a été traduit dans la langue locale de chaque participant par un investigateur pour solliciter sa participation à l'étude. La participation à l'étude était conditionnée à l'obtention du consentement. .

Le parent notifiait son consentement en apposant son empreinte digitale ou sa signature sur les 2 formulaires de consentement. Le formulaire comportait la date de notification de l'accord et la signature de l'investigateur qui a administré le dit consentement. Une copie du formulaire de consentement était remise à chaque participant.

4.6 - Mode de recrutement

Le recrutement des patients a été fait dans le service de la pédiatrie à la suite des consultations externes ou des gardes.

Les patients ont tous bénéficié d'abord d'une consultation de routine avec remplissage d'un dossier bleu d'hospitalisation (Document source pour les cas) et d'une réévaluation clinique par un investigateur de l'équipe du DEAP qui était contactée si l'enfant répondait à nos critères cliniques de définition du paludisme grave. Ensuite la goutte épaisse et ou l'Optimal test et le taux d'hémoglobine étaient aussitôt effectués par l'investigateur. Enfin l'enfant était transféré à l'unité de prise en charge du paludisme et inclus dans l'étude si les parents étaient consentants.

4.7- Définition des cas

Tout enfant âgé de 3 mois à 14 ans avec une goutte épaisse positive ou un Optimal IT positif associé à l'un ou l'autre des signes suivants ou les deux :

- Score de Blantyre inférieur à 3 avec ou sans signes de complication du paludisme.
- Taux d'hémoglobine inférieur ou égale à 5 g /dl

4.8- Critères d'éligibilité

- Enfants répondants aux critères de définition ci-dessus,
- Consentement éclairé des parents ou du tuteur légal

4.9- Critères de non éligibilité :

- Existence d'une pathologie à l'admission autre que le paludisme pouvant expliquer l'état clinique grave de l'enfant comme méningite, malnutrition protéino énergétique dans les cas d'anémie sévère etc.

4.10- Taille de l'échantillon

Il s'agissait d'un échantillonnage exhaustif de tous les cas graves de paludisme confirmés par la biologie à travers une goutte épaisse ou Optimal IT durant la période d'étude.

4. 11- Paramètres évalués

Les caractéristiques socio-économiques, cliniques et biologiques figuraient sur un questionnaire (voir annexe).

A.) Données de l'anamnèse

Il s'agissait de l'âge, le lieu de résidence et de déplacement récents du patient, la date de début des troubles, la notion de fièvre, les vomissements, les convulsions, le coma, l'agitation, l'anorexie, les antécédents de paludisme grave et les éventuels traitements antipaludiques reçus avant l'admission.

B.) Variables mesurées à l'examen physique

-Le poids : Nos patients ont été pesés à l'aide d'un pèse-personne électronique. Cette variable était exprimée en Kilogramme.

-La température : Il s'agissait de la température axillaire mesurée à l'aide d'un thermomètre électronique. La mesure de la température correspondait au chiffre affiché par le thermomètre associé au facteur de correction (0,5). Elle était exprimée en degré Celsius.

-La taille : La mesure de cette variable a été faite à l'aide d'un mètre ruban. Elle était exprimée en centimètre.

-La pâleur cutanéomuqueuse et l'ictère ont été recherchés.

-L'état d'hydratation a été apprécié par la présence ou non de pli cutané de déshydratation.

-L'état nutritionnel a été apprécié sur quelques paramètres cliniques (cheveux roux, défrisés, plis de dénutrition, les oedèmes des extrémités, le poids par rapport à l'âge, le rapport du périmètre brachial et du périmètre crânien).

-La fréquence respiratoire a été exprimée en nombre de mouvements respiratoires par minute. Les valeurs moyennes varient selon la tranche d'âge: Nouveau-né : 60c/mn ; Nourrisson : 50c/mn ; Enfants de 2 - 3ans : 40c/mn ; Enfants de plus de 5 ans : 18-20c/mn.

- La Détresse respiratoire:

Chaque signe de détresse a été noté (tirage intercostal et sous sternal, battement des ailes du nez, accélération de la fréquence respiratoire, entonnoir xiphoïdien, cyanose).

- Les signes auscultatoires pulmonaires essentiellement recherchés ont été les ronchi, les râles crépitants et les sibilants.

- La tension artérielle fut mesurée à l'aide des tensiomètres marque « Spengler et Speidel/Keller » adaptés à tous les âges pédiatriques. Elle a été notée en millimètre de Mercure (mmHg)

- La fréquence cardiaque a été évaluée par nombre de battements cardiaques par minute. Ses valeurs normales varient en fonction de l'âge:

Nouveau-né : 130-140bt /mn ; Nourrisson : 110-130bt/mn ; Enfants : 85-110bt/mn

- Le souffle systolique et les troubles du rythme cardiaque (galop) ont été recherchés systématiquement chez tous les cas.

- L'état de choc a été recherché par les signes tels que les extrémités moites, la chute de la pression artérielle : Il s'agit de :

Pression artérielle systolique

<1mois (<65mmHg), <2ans (<70mmHg), <10ans (<80 mmHg).

Pressions artérielle diastolique : <1mois (<35mmHg), <2ans (<40 mmHg), <10 ans (<50 mmHg). La tachycardie associée à un pouls faible ou imprenable.

- La flèche hépatique a été mesurée à l'aide d'un ruban.

- La convulsion a été précisée en terme de type, de nombre, et de durée

- La splénomégalie a été appréciée par la classification de Hacket (Figure 2 et Tableau II).

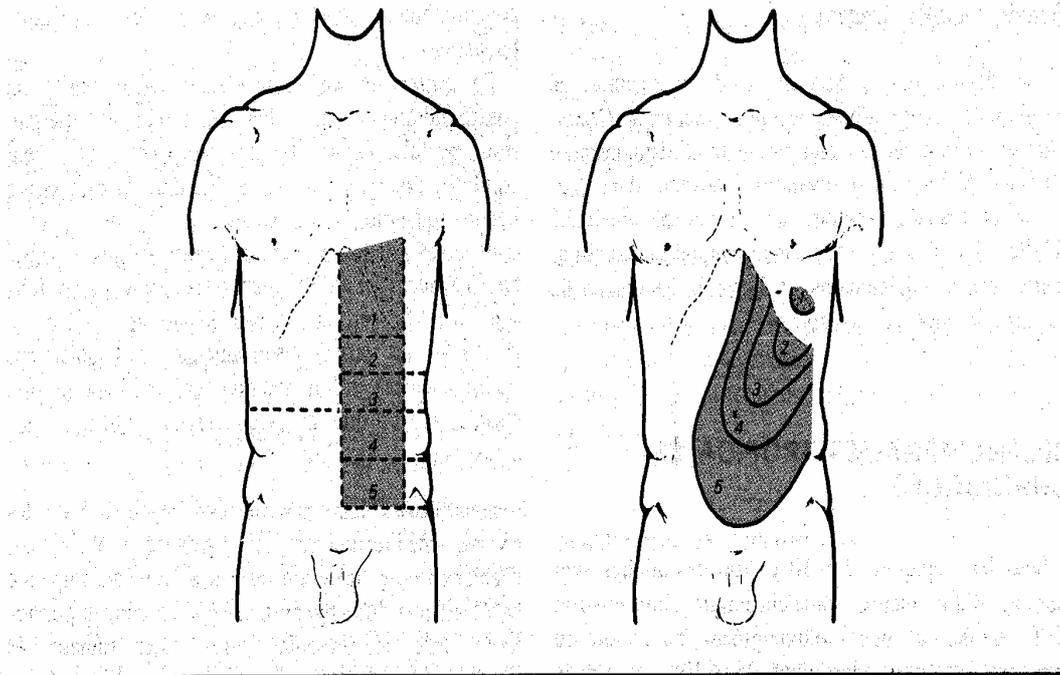


Figure 1: Classification des splénomégalies selon Hacket [55]

Tableau II : classification de la splénomégalie selon Hacket

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

-Le score de Blantyre, déterminé à l'aide de l'échelle de Blantyre nous a permis d'évaluer la profondeur du coma (Tableau III). Le stade du coma est fonction du score de Blantyre : Blantyre 0 = coma stade IV

Blantyre 1 ou 2 = coma stade III

Blantyre 3 = coma stade II

Blantyre 4 = coma stade I

Blantyre 5 = absence de coma

Tableau III : Echelle de Blantyre

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

- D'autres signes physiques permettant de faire le diagnostic différentiel avec une méningite ou d'autres infections ont été recherchés.

- Les dates d'admission et de sortie.

Chaque malade hospitalisé a fait l'objet d'un traitement et d'un suivi clinique rigoureux.

- Le délai de décès a été mentionné.

C.) Paramètres biologiques évalués

a.) La Goutte épaisse : elle a été réalisée chez tous les patients à l'admission et au 3^{ème} jour d'hospitalisation.

Matériel

* Boite OMS pour la collecte des lames,

* Des lames neuves,

- * Coton hydrophile,
- * Huile d'émersion,
- * Un râtelier,
- * Des cahiers et registre de gestion,
- * Papier buvard,
- * Un microscope binoculaire marque « Olympus »,
- * Un bic noir
- * Des vaccinostyles,
- * Solution de Giemsa à 10%
- * Eau distillée,
- * Marqueur indélébile,
- * Minuterie,
- * Des gants en polyvinyle,
- * Bacs de coloration,
- * Un séchoir marque ``Soft``.

Mode opératoire

A partir de la goutte de sang déposée au centre de la lame porte-objet, des mouvements circulaires étaient effectués à l'aide d'une seconde lame de manière à obtenir un étalement circulaire d'environ 1 cm de diamètre. Après séchage rapide à l'aide d'un séchoir, la goutte était colorée au Giemsa à 10 % diluée dans de l'eau distillée pendant 10 minutes, puis rincée et séchée de nouveau. La lame était immédiatement examinée au microscope par l'investigateur.

Résultat

Les gouttes épaisses positives ont fait l'objet de décompte des parasites à l'aide d'un compteur. La technique utilisée consistait à compter le nombre de parasite pour 300 leucocytes. La parasitémie est déterminée par microlite de sang à l'aide de la formule suivante : $P = Xx (7500/Y)$

X =Le nombre de parasite comptés

Y=300 leucocytes comptés

7500=Valeurs moyennes des leucocytes dans 1 μ l de sang

Pour les cas de goutte épaisse négative, nous avons fait un test de diagnostic rapide qui est l'Optimal test IT®.

b.) Optimal-IT®

- Matériels et réactif

- * un dispositif portant deux puits (puits conjugué et un puits de lavage)
- * Une bandelette d'essai
- * Un tube capillaire
- * Un flacon de solution tampon
- * Vaccinostyles
- * Gants
- * Un tampon désinfectant
- * Bic ou crayon
- * Réfrigérateur

Mode opératoire

1^{ère} étape : Identification du patient et la date sur l'étiquette du dispositif avec deux puits (un puits conjugué contenant les anticorps monoclonaux et un puits de lavage).

2^{ème} étape : Mettre une goutte de solution tampon dans le puits conjugué indiqué par le fond rouge et quatre gouttes dans le puits de lavage et attendre 1 mn.

3^{ème} étape : Nettoyer le bout du 3^{ème} doigt avec le désinfectant, piquer sa partie latérale avec la lancette stérile. Prendre la pipette (tube plastique) et exercer une pression avec l'index et le pouce puis relâcher la pipette pour aspirer la goutte de sang jusqu'à la ligne noire.

4^{ème} étape : Déposer le volume de sang prélevé avec la pipette environ 10 μ L de sang (1 goutte) dans le puits conjugué.

5^{ème} étape : Mélanger doucement avec l'autre bout de la pipette et attendre 1 mn.

6^{ème} étape : Retirer la bandelette (avec l'étiquette) puis introduire les crochets du support de la bandelette dans les trous près du puits conjugué de telle sorte que l'extrémité de la bandelette atteigne le fond du puits conjugué et attendre 10 mn (le sang montera progressivement vers le filtre de la bandelette).

7^{ème} étape : Transférer la bandelette dans le puits de lavage, attendre 10 mn.

8^{ème} étape : Sortir la bandelette du puits de lavage et replacer la dans le support du dispositif. Fermer les puits avec le couvercle en plastique. Casser les poses pieds et les jeter ainsi que la pipette dans une poubelle appropriée.

9^{ème}-étape : Consiste à interpréter le résultat :

- Le test est négatif lorsqu'il n'apparaît qu'une seule bande rose témoin sur la bandelette.
- Le test est positif s'il apparaît sur la bandelette en plus de la bande rose témoin une ou deux autres bandes.
- Dans le cas d'une seule bande supplémentaire, il s'agit de *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae*. Mais quand il y a 3 bandes le test est positif pour *P. falciparum*.
- Le test n'est pas valide :
 - . Lorsque la bande témoin n'apparaît pas.
 - . Lorsque la bande témoin n'est pas visible et même si 1 ou 2 bandes supplémentaires sont présentes.
- La bandelette testée était conservée pour contrôle et référence ultérieure.

c.) Mesure du taux d'hémoglobine sur Hemocue®.

Matériel

- * Coton hydrophile, Alcool
- * Gants, Vaccinostyle
- * Photomètre Hemocue
- * Micro cuvettes Hemocue test

* Micro cuvettes Hemocue contrôle.

Mode opératoire

1^{ère} étape : Mettre l'interrupteur en position « ON ».

2^{ème} étape : Tirer le port cuvette en position d'insertion. Vous entendrez un déclic d'arrêt que vous ne devez pas dépasser et attendre l'affichage « READY » dans la fenêtre de lecture.

3^{ème} étape : Désinfecter le point de prélèvement avec de l'alcool, piquer avec un vaccinostyle sur le bout du 4^{ème} ou 3^{ème} doigt du patient.

4^{ème} étape : S'assurer que la goutte de sang est assez grosse pour remplir la micro cuvette test en seul temps et sans bulle d'air.

5^{ème} étape : Amener la pointe de la micro cuvette au centre de la goutte de sang et laisser le sang monté par capillarité jusqu'au remplissage.

6^{ème} étape : Placer la micro cuvette remplie sur le porte cuvette et le pousser à fond dans la chambre de mesure et attendre l'affichage du résultat.

7^{ème} étape : Noter le résultat sur la feuille de paillassé et garder soigneusement.

8^{ème} étape : Sortir la micro cuvette de l'appareil et la jeter dans la poubelle pour objets tranchants et mettre l'interrupteur en position « OFF ».

d.) Glycémie

Elle a été dosée à l'aide d'un glycomètre ® de 4 Bayer

Matériel

- * Appareil Glycomètre 4 Bayer
- * Bandelettes réactives Glucotide
- * vaccinostyle, Alcool, Coton hydrophile, Gants

Mode opératoire

1^{ère} étape : Appuyer sur le bouton bleu de l'appareil pour mettre en marche.

2^{ème} étape : Attendre l'affichage du code, vérifier que le code affiché sur l'écran correspond au code des bandelettes, appuyer sur la touche avec flèche pour l'ouverture de la chambre de mesure.

3^{ème} étape : Désinfecter le point de prélèvement avec de l'alcool, piquer d'un seul coup avec un vaccinostyle sur le bout du 4^{ème} ou 3^{ème} doigt du patient.

4^{ème} étape : Enlever la première goutte de sang, déposer la deuxième dans le puits de la bandelette réactive jusqu'au remplissage.

5^{ème} étape : Introduire la bandelette dans la chambre de mesure de l'appareil jusqu'à l'affichage du résultat en mg/dl (milligramme par décilitre).

6^{ème} étape : Pour convertir le résultat en mmol/l (multiplier le par 0,05) et porter sur la feuille de paillasse.

7^{ème} étape : Enlever la bandelette réactive de l'appareil, jeter la dans une poubelle pour objets tranchants ensuite fermer la chambre de mesure de l'appareil et appuyer sur le bouton bleu pour l'éteindre.

e.) Groupes sanguins/rhésus:

- Détermination des groupes sanguins

Les techniques de détermination des groupes sanguins comportent deux épreuves :

L'épreuve de BETH-VINCENT: Quand on travaille sur les globules rouges du patient.

Principe:

Elle consiste à mettre en contact des sérums tests (Anti-A, Anti-B, anti-AB et anti-D) contenant des anticorps dirigés contre les antigènes correspondants à la surface des hématies.

La présence ou l'absence d'agglutination permet de déterminer l'antigène.

Matériels : Tube EDTA, plaque d'opaline, pipette.

Réactifs: Sérums Tests (anti-A, anti-B, anti-AB)

Echantillon: Sang obtenu par prélèvement veineux sur EDTA ou par prélèvement capillaire.

Mode opératoire: Méthode globulaire

- Déposer 3 gouttes de sang sur une plaque
- Ajouter une goutte de sérum Anti-A à la première goutte, une goutte de sérum Anti-B à la 2^{ème} goutte, une goutte de sérum Anti-AB à la 3^{ème} goutte de sang.
- Mélanger les gouttes.
- Effectuer un mouvement de rotation de la plaque pendant 2 à 3 mn

Tableau IV : Lecture du groupe sanguin par la méthode Beth-vincent

Anti A	Anti B	Anti AB	Détermination
Agglutination	Pas de réaction	Agglutination	Groupe A
Pas de réaction	Agglutination	Agglutination	Groupe B
Agglutination	Agglutination	Agglutination	Groupe AB
Pas de réaction	Pas de réaction	Pas réaction	Groupe O

L'épreuve de SIMONIN : Quand on travaille sur le plasma ou sérum du patient

Principe : Elle consiste à mettre en contact les hématies (A, B, O) lavées avec de l'eau physiologique et diluée à 10% avec le plasma du patient. Elle permet d'identifier les anticorps naturels réguliers du plasma

Matériels : Tube EDTA, plaque d'opaline, pipette

Réactifs: Hématies Tests (Antigène A, Antigène B, Antigène O Diluent 1 (Diamed)

Echantillon: Sang obtenu par prélèvement veineux sur EDTA ou par prélèvement capillaire.

Mode opératoire : méthode sérique

- Déposer 3 gouttes de plasma sur une plaque
- Ajouter une goutte d'hématie A sur la première goutte, une goutte d'hématie B sur la deuxième goutte et une goutte d'hématie O sur la troisième goutte.

- Mélanger et essuyer entre chaque plaque d'utilisation
- Effectuer un mouvement de rotation de la plaque pendant 2 à 3 mn ; puis lecture du résultat.

Tableau V : Lecture du groupe sanguin par la méthode Simonin

Hématies A	Hématies B	Hématies O	Détermination
Pas de réaction	Agglutination	Pas de réaction	Groupe A
Agglutination	Pas de réaction	Pas de réaction	Groupe B
Pas de réaction	Pas de réaction	Pas de réaction	Groupe AB
Agglutination	Agglutination	Agglutination	Groupe O

- Détermination du rhésus

Dans le système rhésus il y'a les antigènes D, C, E, c, e

- Rhésus positif=Présence de l'antigène D
- Rhésus Négatif= Absence de l'antigène D

Technique :

- Mettre en contact le sérum test Anti D avec une goutte de sang du patient
- Mélanger
- Attendre 2 à 3 mn pour déterminer le rhésus

Tableau VI : Lecture du Rhésus

Sérum Anti D	Détermination
Agglutination	Rhésus positif
Pas de réaction	Rhésus négatif

- Recherche du D^U :

L'antigène D^u est une forme affaiblie de l'antigène rhésus (D). Les globules rouges ne sont pas agglutinés par tous les sérums anti-D, dans les techniques de routine. C'est généralement parce qu'il y'a une discordance entre les réactions obtenues avec les anti-sérums anti-D que les D^u sont repérés.

Technique par gel filtration

Préparation de l'échantillon

- Mettre 500µl de diluant 1 dans un tube sec
- Ajouter 25µl du sang total ou 12.5 µl de culot globulaire
- Mélanger

Mode opératoire

- Identifier la carte
- Mettre une goutte de l'échantillon préparée dans chaque micro tube de la carte
- Centrifuger pendant 10mn à 1000 tours par min

Lecture

- Négatif si les hématies forment un culot compact au fond du micro tube
- Positif si les hématies sont retenues ou dispersées dans le gel : formation du complexe Antigène Anticorps.

4.12. Prise en charge thérapeutique

Chaque enfant reçu dans le service de pédiatrie du CHU-GT, chez lequel le diagnostic de paludisme grave a été confirmé biologiquement avec un consentement éclairé des parents a été pris en charge gratuitement par l'équipe du DEAP (techniquement et financièrement). Chaque fois qu'il y avait une suspicion de cas de paludisme grave une goutte épaisse était faite d'urgence d'abord et ensuite l'enfant était inclus lorsque le parent était consentant. La lecture de la goutte épaisse ne retardait pas la prise en charge des signes vitaux chez les patients. Cette technique a été préférée au frottis mince pour une éventuelle parasitemie et nous avons utilisé un séchoir électrique afin de réduire le temps de séchage de la goutte avant et après coloration. Une glycémie

et un taux d'hémoglobine étaient déterminés au lit du malade. Les mesures thérapeutiques immédiates étaient la prise en charge des défaillances vitales dans un premier temps et ensuite le traitement antipaludique.

– **Antipaludiques utilisés :**

- **Quinines bases ou les sels de quinine**

- **Dérivés d'artémisinine**

- **Combinaisons thérapeutiques à base d'artemesinine (C T A)**

– **Autres traitements :** Ils étaient fonction du tableau clinique à l'entrée ou en cours d'hospitalisation.

– **Mode opératoire**

Pour le neuro paludisme

Mesures générales : après l'installation du malade nous avons procédé ainsi :

a- Libération des voies aériennes supérieures (aspiration des sécrétions nasales) et mise en position latérale de sécurité,

b- Abord veineux périphérique sûr et efficace,

c- Administration d'anticonvulsivants (diazépan 0,5 mg-1 mg/kg et/ou phénobarbital 5-10 mg/kg) si convulsions.

d- Un prélèvement pour le groupage du patient en urgence

e- Administration d'antipyrétique ou enveloppement mouillé en cas d'hyperthermie majeure.

f- Perfusion de sérum glucosé à 50% dilué avec du sérum glucosé à 5% si hypoglycémie sévère).

g- Perfusion des sels quinine (10mg/kg/8h) ou de la quinine base (25mg/kg/j) soit 8,3 mg/kg/8heures jusqu'au réveil du malade et le relais par voie orale était assuré par l'association artesunate –amodiaquine (Arsucam) pour compléter le traitement.

h- Mise en place d'une sonde naso-gastrique pour gavage et d'une sonde urinaire si nécessaire.

i- Intubation avec oxygénothérapie était prévue en cas de troubles respiratoires ou d'hypoxie.

Pour l'anémie sévère aiguë et les formes hémoglobiniques

Ces malades ont reçu des dérivés de l'artémisinine en intramusculaire (cuisse) à la posologie suivante :

J0 : 3,2 mg par kilogramme poids du patient;

J1 à J4 : 1,6 mg /kg/j en injection unique.

En plus de ce traitement, nous avons pris en considération non seulement le taux d'hématocrite à l'admission, mais aussi la densité parasitaire, partant du principe que le taux d'hématocrite peut chuter en 24 heures d'un pourcentage au moins égal à celui de la parasitémie.

A ce traitement antipaludique était associé une transfusion sanguine lorsque le taux d'hémoglobine était très bas ou que l'anémie était mal tolérée.

La quantité de sang administrée était de 20 ml/kg de poids corporel du sang total par jour. Le contrôle du taux d'hb était effectué le lendemain de la transfusion et si besoin jusqu'à la sortie du malade.

Prise en charge des complications.

- Hypoglycémie :

Dans les cas où la glycémie était inférieure à 40mg/dl (Hypoglycémie sévère), nous avons administré 1ml/kg de dextrose 50% par voie veineuse dilué au 1/5^{ème} dans le sérum glucosé 5% à passer en 15 min ; puis continuer avec du glucosé 10%. Un contrôle de la glycémie a été effectué après administration du dextrose.

Dans les cas où la glycémie était supérieure à 40mg/dl mais inférieure ou égale à 80 mg/dl, nous avons gardé la voie veineuse avec une perfusion de sérum

glucosé 10%, puis la glycémie était contrôlée après la première perfusion de quinine.

- Etat de mal convulsif :

Ces patients ont été admis au service de réanimation où ils avaient reçu :

-Soit le diazépam injectable à la posologie de 0,5-1mg/kg poids par crises convulsives dans la cuisse ou en intra rectale dilué avec 3cc d'eau distillée sans dépasser 3 mg/kg/jour .Dans des rares cas, il a été administré en intraveineuse lente dilué dans la perfusion de sérum glucosé.

-Soit le phénobarbital à la posologie de 5-10mg/kg poids par 24 heures en injection intramusculaire. Dans les états de mal convulsif, il a été dilué dans du sérum glucosé 5% pour un volume total de 30cc à la seringue électrique en intraveineuse pendant 15 minutes.

- Détresse respiratoire sévère :

Ces patients ont été aspirés et oxygénés avec un contrôle de la saturation. Une oxygénothérapie a été utilisée si nécessaire.

- Déshydratation sévère :

Chez ces patients, le maintien de la voie veineuse entre les perfusions de quinine a été fait par du Ringer lactate en prenant comme quantité totale de soluté à perfuser soit 100ml/kg poids.

- Séquelles :

Ont été prises en charge cas par cas. Le médicament fréquemment utilisé a été la depakine à la dose de 25 gouttes/kg/j repartis en deux prises matin et soir, la dose maximale étant administrée le soir.

4.13. Suivi clinique et biologique

Les paramètres de surveillance ont été d'une part : la température axillaire, la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la survenue d'encombrement bronchique, d'œdème aigu pulmonaire, des battements des ailes du nez, des tirages inter costal et sous sternal, des geignement, l'évaluation du score de Blantyre pour apprécier la profondeur du coma, les convulsion,

l'agitation, le collapsus, la coloration des téguments, la diurèse journalière, la capacité de (boire, manger, s'asseoir, marcher, parler...) et d'autre part la glycémie, le taux d'hématocrite effectué tous les jours et la parasitémie au troisième jour d'hospitalisation.

4.14. Coût du traitement

Le coût a été évalué par estimation des frais des médicaments utilisés pour les patients tels que noté sur les dossiers d'observation. Certains éléments tels que l'oxygène, les consommables, les frais d'hospitalisation, les examens complémentaires n'ont pas été pris au compte. Aussi, les frais de transport, l'effort physique, la perte de temps et la souffrance psychologique n'ont pas été aussi évalués.

4.15. Collecte et analyse des données

Le recueil des données a été fait à partir d'un dossier bleu (dossier d'hospitalisation utilisé de routine au service de pédiatrie) qui a servi de document source puis complété et porté sur le CRF (Fiche de report des cas).

La vérification des données du CRF était quotidienne et seuls les investigateurs autorisés avaient accès aux dossiers. Ces données ont été saisies et analysées sur logiciel SPSS v 12.0 par une simple saisie. La vérification des données saisies ainsi que la validation de la base des données ont été effectuées.

Le seuil de signification statistique pour tous les tests a été fixé à 0.05. Nous avons utilisé le test statistique du χ^2 de Pearson pour la comparaison des proportions. Pour les petits effectifs, nous avons utilisé la correction de Yates ou le test exact de Fisher. Pour l'analyse du temps au décès et le risque de décès en fonction du phénotype clinique nous avons utilisé la courbe de survie de Kaplan Meier avec le test du Log rank (analyse du temps au décès) et le modèle de Cox (risque de décès).

A fin d'évaluer le risque de décès nous avons effectué une analyse uni variée de la relation entre les facteurs de risque et le décès. Puis nous avons effectué une analyse multi variée pour éliminer l'influence d'éventuels facteurs de confusion. Dans l'analyse multi variée, nous avons utilisé le modèle de régression logistique. Les facteurs de confusion associés de façon statistiquement significative au risque de décès dans l'analyse uni variée ont été inclus dans le modèle.

RESULTATS

5. RESULTATS

5.1. Résultats descriptifs

5.1.1. Taille de l'échantillon

Sur un nombre total de 474 cas de paludisme grave et compliqué enregistrés, 243 remplissaient nos critères de définition. Parmi ces derniers, 236 malades ont été inclus dont un malade s'est évadé alors sept autres ont refusé de participer à l'étude.

5.1.2. Caractéristiques démographiques

a.) Selon la figure 2, 60% (142/236) résidait hors de Bamako. Plus de la moitié, 56% étaient de sexe masculin, pour un sexe ratio de 1,26.

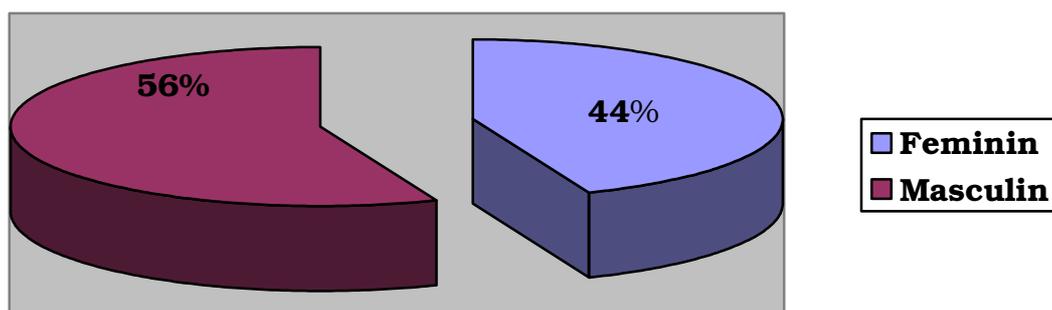


Figure 2: Répartition des patients en fonction du sexe.

b.) Selon la figure 3 la moyenne d'âge des patients était de 49,22 mois avec des extrêmes de 3 mois et 168 mois. Les enfants de moins de 60 mois étaient plus représentés dans l'étude avec 70,3% de l'effectif.

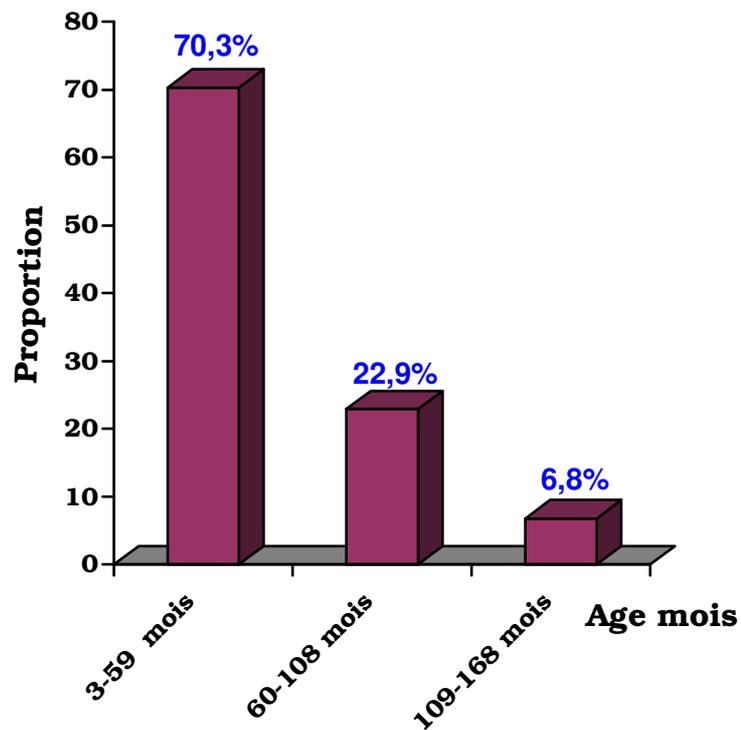


Figure 3: Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge en mois.

5.1.3. Données de l'interrogatoire

a.) La plupart des patients, 55,5% sont consulté dans un délai de 1 à 4 jours après le début des signes cliniques. Le délai moyen de consultation était environ 5 jours avec des extrêmes de 1-15 jours (Tableau VII).

Tableau VII : Répartition des cas en fonction du délai de consultation (en jours).

Délai consultation (Jour)	Fréquence absolue	Fréquence relative
1-4	66	55,5
>4	53	44,5
Total	119	100

b.) Au total, 65,1% des patients avaient déjà reçu un antipaludique avant leur admission.

5.1.4. Admission

a.) Le pic des admissions a été observé durant les mois de novembre 2006 et octobre 2007, soit respectivement 20,4% et 22,9 % (Figure 4)

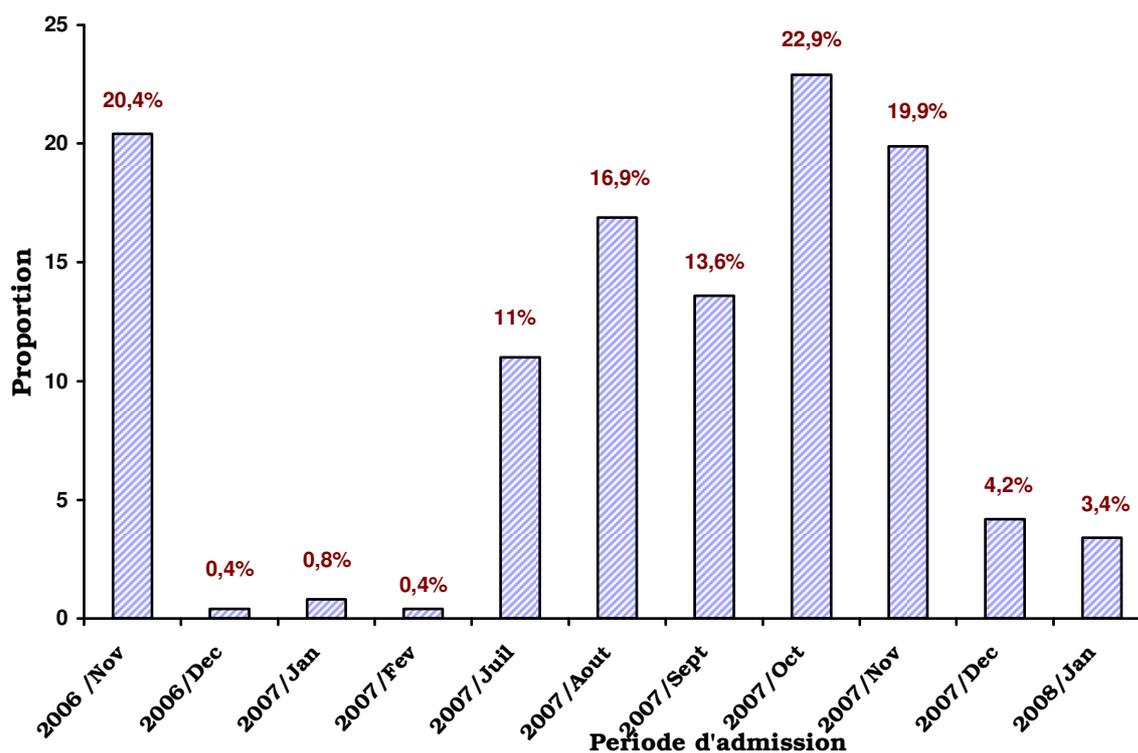


Figure 4: Répartition des cas selon le mois et l'année d'admission

b.) La proportion la plus élevée des cas, 41,1% avait une température comprise entre 38,5°C et 40°C à l'admission, alors que 20,3% n'étaient pas fébriles à l'admission (Tableau VIII).

Tableau VIII: Répartition des patients en fonction de la température axillaire (en degrés Celsius) à l'admission.

Tranche température	Fréquence absolue	Fréquence relative
<37,5	48	20,3
37,5-38,4	77	32,6
38,5-40	97	41,1
>40	14	5,9
Total	236	100

c.) Plus de la moitié des patients, 51,3% étaient dans un coma profond avec un Blantyre compris entre 0-2 à l'admission (Tableau IX).

Tableau IX: Distribution des patients en fonction du score de Blantyre à l'admission

Score Blantyre	Fréquence absolue	Fréquence relative
0-2	121	51,3
3-4	65	27,5
5	50	21,2
Total	236	100

d.) Sur les 236 cas inclus, 43,6% étaient dans un état de détresse respiratoire à l'admission.

e.) La confirmation diagnostique des cas graves a été faite par la goutte épaisse dans 94,9% et par l'optimal test dans 5,1% (Figure 5).

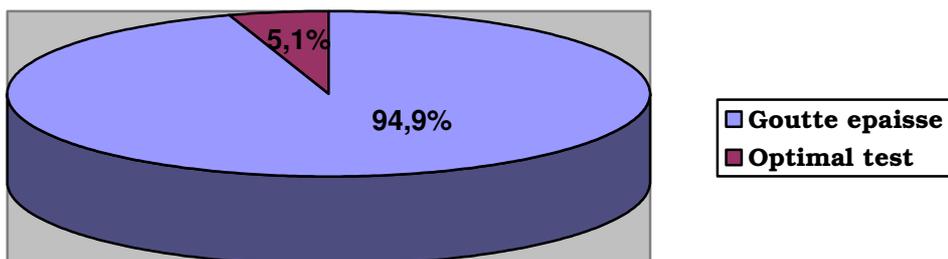


Figure 5: Distribution des patients en fonction des méthodes diagnostiques utilisés.

f.) La charge parasitaire pour la grande majorité des patients était comprise entre 75 et 100000 par mm³ de sang. La moyenne était de 47882,23 avec des extrêmes de 75 et de 997800 (Tableau X).

Tableau X: Répartition des malades en fonction de la charge parasitaire par mm³ de sang.

Charge parasitaire/mm³	Fréquence absolue	Fréquence relative
75-100000	197	87,9
100001-500000	24	10,7
500001-997800	3	1,3
Total	224	100

g.) La détermination du taux d'hémoglobine a montré que la prévalence de l'anémie sévère était de 54,7% à l'admission (Tableau XI).

Tableau XI: Distribution des patients en fonction du taux d'hémoglobine en g/dl à l'admission.

Taux d'hémoglobine (g/dl)	Fréquence absolue	Fréquence relative
<5	129	54,7
≥5	107	45,3
Total	236	100

h.) L'hypoglycémie sévère a été retrouvée dans 10,6% des cas (Tableau XII).

Tableau XII: Répartition des patients en fonction de la glycémie en mmol/l à l'admission.

Tranche Glycémie	Fréquence absolue	Fréquence relative
<2,2	25	10,6
2,2-3,9	34	14,5
4-13	176	74,9
Total	235	100

i.) Le groupe sanguin B représentait 42,1% du système ABO . (Tableau XIII).

Tableau XIII: Répartition des patients en fonction du groupe sanguin du système ABO.

Groupe	Fréquence absolue	Fréquence relative
A	40	21,1
B	80	42,1
AB	13	6,8
O	57	30
Total	190	100

j.) L'anémie sévère a été le phénotype dominant pendant notre étude avec 48,7% des cas, Le phénotype neurologique lui a été retrouvé dans 37,7%. (Figure 6).

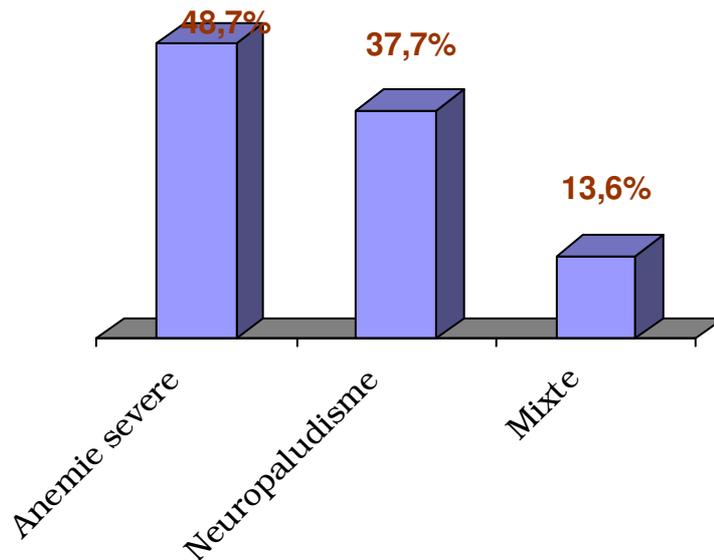


Figure 6 : Répartition des patients en fonction du phénotype clinique.

k.) Dans 40% des cas, le paludisme grave était associé à une autre pathologie. Cette association avec une autre pathologie était plus fréquente dans les phénotypes neurologiques, soit 47% (Tableau XIV).

Tableau XIV: Répartition des cas (fréquences entre parenthèses) en fonction des phénotypes cliniques et d'autres pathologies associées

Phénotype	Sans pathologies associées	Avec pathologies associées	Total
Neurologique	47 (53%)	42 (47%)	89
Anémique	76 (66%)	39 (34%)	115
Mixte	19 (59%)	13 (41%)	32
Total	142 (60%)	94 (40%)	236

5.1.5. Description et analyse des événements survenus en cours d'hospitalisation

a.) Au cours de l'hospitalisation, 36, 5% (85/233) des patients de notre échantillon ont convulsé.

b.) Au cours de l'hospitalisation, nous avons fait recours à l'antibiothérapie chez 25,4% (60/236) des malades. .

c.) La broncho-pneumopathie était le principal motif de l'antibiothérapie en cas de paludisme grave (Tableau XV).

Tableau XV: Répartition des patients en fonction du motif de l'antibiothérapie.

Motif antibiothérapie	Fréquence absolue	Fréquence relative
Broncho-pneumopathie	39	65
Hyperthermie persistante	7	11,7
Gastro-entérite	5	8,3
Staphylococcie cutanée	3	5
Salmonellose	2	3,3
Autres	4	6,7
Total	60	100

d.) Selon le tableau XVI, le phénotype anémique a été le plus transfusé

Tableau XVI : Répartition des phénotypes selon la transfusion.

Phénotype	Fréquence absolue	Fréquence relative
Anémie	112	58,6
Neurologie	49	25,7
Mixe	30	15,7
Total	191	100

e.) Parmi les cas graves de paludisme suivis, 8,1% (19/235) ont développé des séquelles neurologiques. Parmi ces séquelles, l'asthénie et la trémulation des membres supérieurs en étaient les plus dominantes avec respectivement 31,6% et 26,3% des cas (Tableau XVII).

Tableau XVII : Répartition des cas en fonction de type de séquelle neurologique.

Type séquelle	Fréquence absolue	Fréquence relative
Asthénie	6	31,6
Trémulation membre >	5	26,3
Céphalées	2	10,5
Autres	6	31,6
Total	19	100

Aphasie+Hypotonie axiale (1), Hypotonie axiale (1), Cris incessants (1), Hallucination visuelle (1), Incapacité de marcher (1), Crise tonique (1).

f.) La majorité des cas, 80,9% ont séjourné à l'hôpital entre 0 et 5 jours. La durée moyenne d'hospitalisation a été de 4,34 jours avec des extrêmes de 0 et de 21 jours (Tableau XVIII).

Tableau XVIII: Répartition des cas en fonction de la durée d'hospitalisation

Durée d'hospitalisation	Fréquence absolue	Fréquence relative
0-5 j	191	80,9
6-21 j	45	19,1
Total	236	100

g.) En rapport avec le traitement des malades, le coût direct de celui-ci variait de 1070 à 30000FCFA dans 97,6% des cas. Le coût moyen du traitement était d'environ 15000 FCFA (Tableau XIX).

Tableau XIX : Répartition des patients selon le coût de la prise en charge

Tranche coût	Fréquence absolue	Fréquence relative
1070-30000	203	97,6
30001-60470	5	2,4
Total	208	100

h.) Le taux de létalité était de 17% (40/235). Au total, 72,5% des cas de décès observés durant les 24 premières heures de l'hospitalisation (Figure 7).

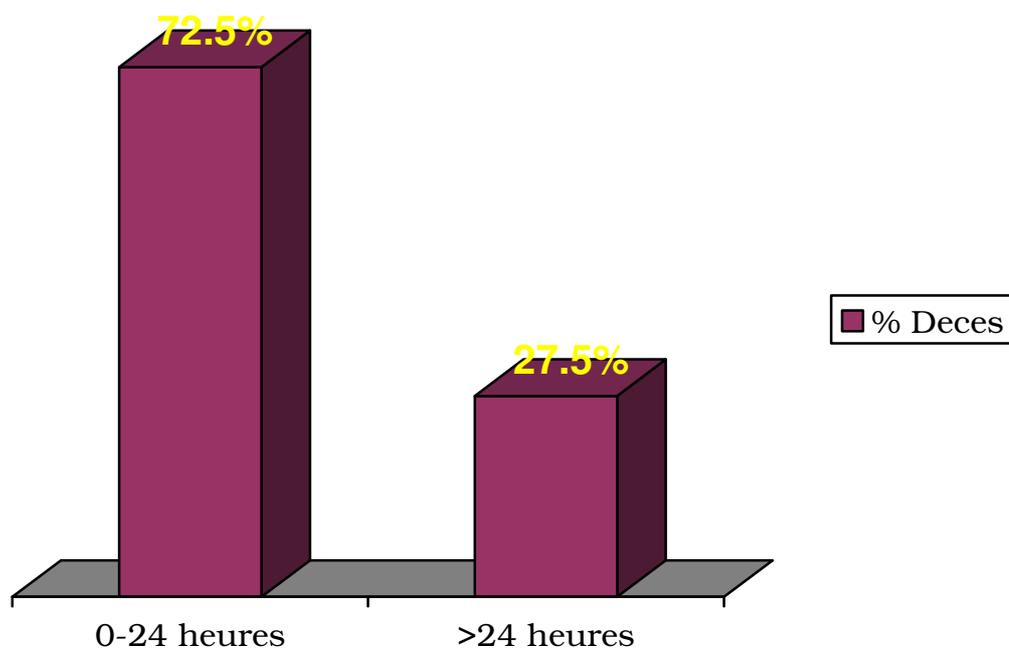


Figure 7 : Répartition des décès selon la durée d'hospitalisation.

i.) L'allure de la figure 8 montre que la survie était plus allongée chez les phénotypes anémiques comparée aux formes neurologiques qui décédaient plus précocement $\text{Log Rank}=17,59 \text{ p}<10^{-5}$. La proportion de survie était de 69% avec une moyenne de 338 heures pour les cas de neuropaludisme comparée à 92,2% soit une moyenne de 462 heures pour les cas d'anémie sévère.

Courbes de survie selon le phénotype clinique

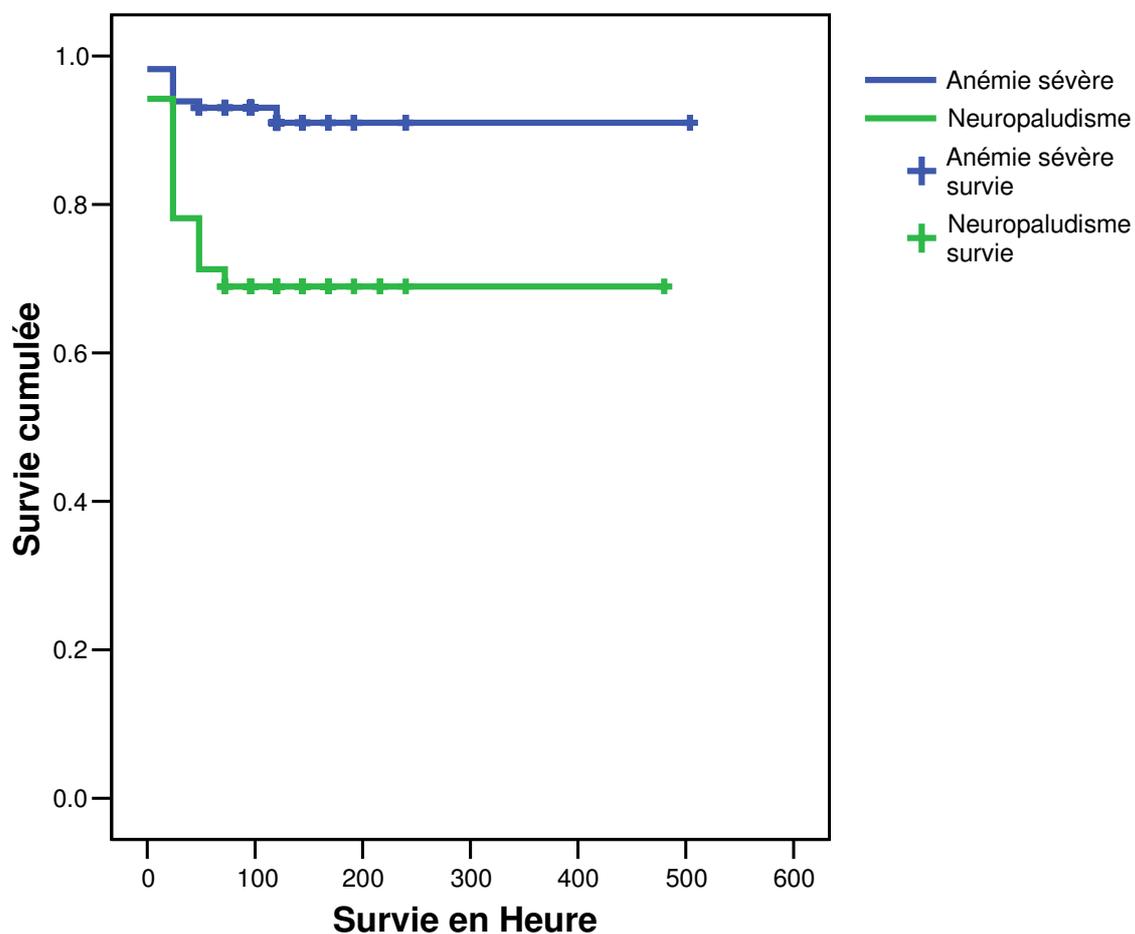
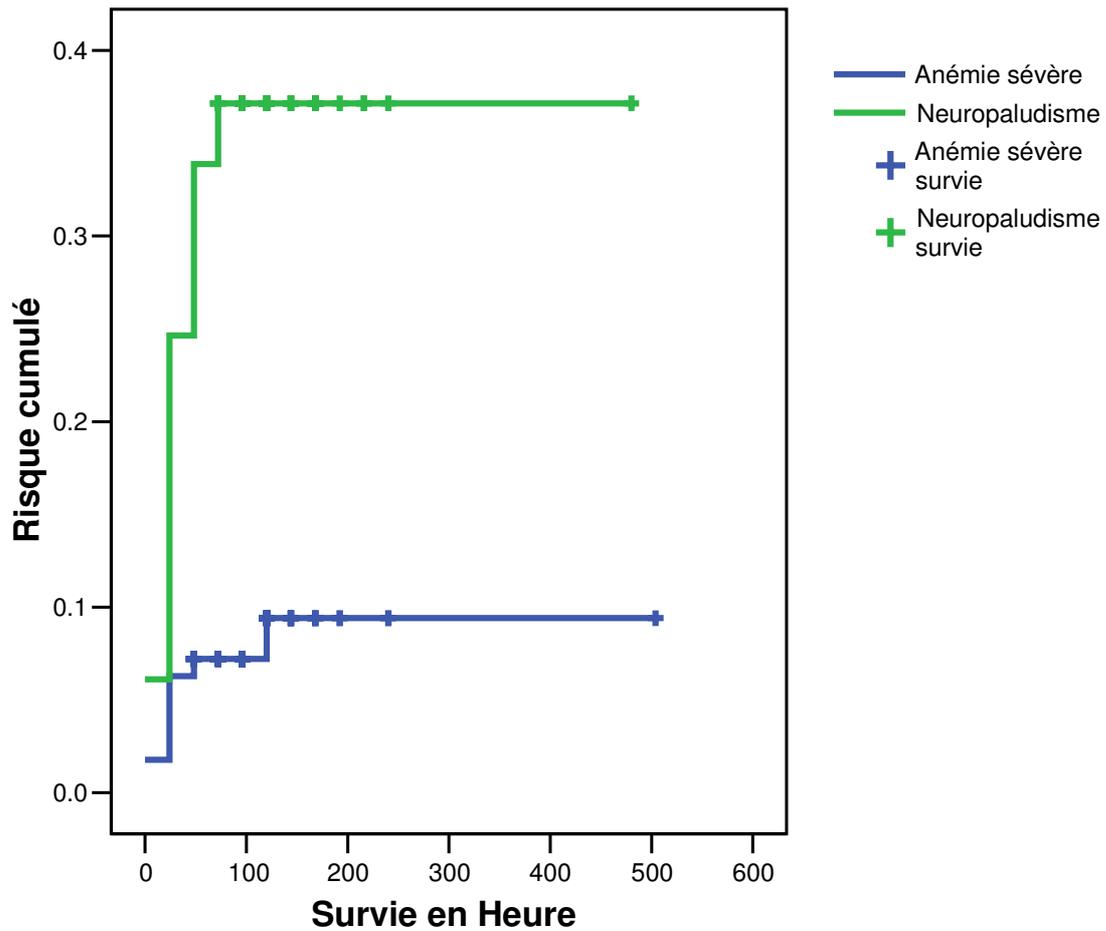


Figure 8: Répartition des cas selon le temps de survie en heure

j.) Le risque de décéder était 4 fois plus élevé en cas de neuropaludisme comparé à l'anémie sévère ; Exp (B)=4.260 ; $p < 10^{-4}$ IC 95% =2-9 (Figure 9)

Distribution du risque de décès par phénotype clinique



5-2- Autres Résultats analytiques

5-2-1- Analyse uni variée des proportions

a.) Les enfants de moins de cinq ans ont été plus touchés par la forme anémique comparé à ceux de plus de cinq 5 ans qui ont présenté plus fréquemment la forme neurologique $p < 10^{-3}$ (Tableau XX)

b.)

Tableau XX: Répartition des cas selon la classe d'âge et selon le phénotype Clinique

Tranche âge	Phénotype						Total
	Anémie		Neuro		Mixte		
	n	%	n	%	n	%	
3-59	99	59,6	44	26,5	23	13,9	166
60-168	16	22,9	45	64,3	49	12,9	70
Total	115	48,7	89	37,7	32	13,6	236

$\chi^2 = 32,14$ $p < 10^{-3}$

b.) Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre le phénotype clinique et la détresse respiratoire (Tableau XXI).

Tableau XXI : Répartition des phénotypes selon la détresse respiratoire à l'admission.

Phénotype	Détresse respiratoire				Total
	Oui		Non		
	n	%	n	%	
Anémique	54	47	61	53	115
Neurologique	31	34,8	58	65,2	89
Mixte	18	56,3	14	48,3	32
Total	103	43,6	133	56,4	236

c.) L'analyse du tableau XXII montre que la durée d'hospitalisation varie significativement en fonction du phénotype. $p=2.10^{-2}$.

Tableau XXII : Distribution des phénotypes selon la durée d'hospitalisation en jour.

Phénotype	Durée d'hospitalisation				Total
	0-5		6-21		
	n	%	n	%	
Anémique	99	86,1	16	13,9	115
Neurologique	64	71,9	25	28,1	89
Mixte	28	87,5	4	12,5	32
Total	191	80,9	45	19,1	236

$\chi^2=7,59$; $p=2.10^{-2}$

d.) Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les séquelles et la durée d'hospitalisation (Tableau XXIII).

Tableau XXIII : Répartition des cas selon les séquelles et selon la durée d'hospitalisation en jour.

Séquelle	Durée d'hospitalisation				Total
	0-5		6-21		
	n	%	n	%	
Oui	11	57,9	8	42,1	19
Non	140	79,5	36	20,5	176
Total	151		44		195

$$\chi^2 = 3,44 \quad p=0,06$$

e.) La classe d'âge 3 à 35 mois était la plus anémiée avec 76,5% des cas, $p < 10^{-3}$ (Tableau XXIV)

Tableaux XXIV : Répartition des cas selon le taux d'hémoglobine en g/dl et selon les classes d'âge en mois.

Classe d'âge	Taux d'hémoglobine				Total
	<5		≥5		
	n	%	n	%	
3-35	65	76,5	20	23,5	85
36-59	41	50,6	40	49,4	81
60-107	12	26,7	33	73,3	45
108-168	11	44	14	56	25
Total	129	54,7	107	45,3	236

$$\chi^2 = 32,22 \quad p < 10^{-3}$$

f.) Nous avons observé que le décès était statistiquement lié à l'âge du patient.

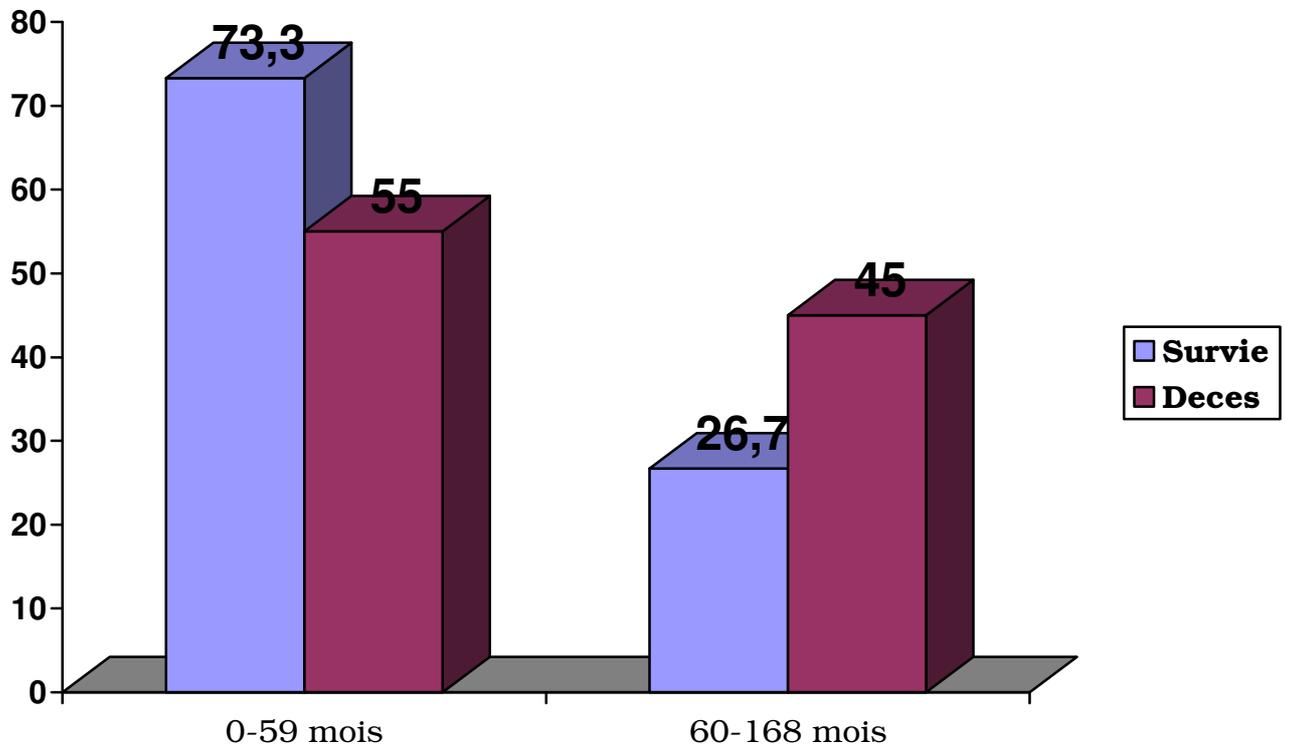


Figure 9: Répartition des cas de décès selon les classes d'âge en mois.

g.) Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre le décès et l'hyper pyrexie (Tableau XXV).

Tableau XXV: Répartition des cas selon le décès et l'hyper pyrexie à l'admission

L'hyperpyrexie	Décès				Total
	OUI		NON		
	n	%	n	%	
39-40	5	9,1	50	90,9	55
>40	3	20	12	80	15
Total	8	11,4	62	88,6	70

$\chi^2=0,139$ $P=0,709$

h.) Les patients dans un état de coma profond décédaient plus que ceux dans un stade de coma léger. $p=3.10^{-3}$ (Tableau XXVI).

Tableau XXVI: Répartition des cas selon décès et selon le score de Blantyre à l'admission.

Score de Blantyre	Décès				Total
	OUI		NON		
	n	%	n	%	
0-2	31	25,8	89	74,2	65
3-4	5	7,7	60	92,3	120
Total	36	19,5	149	80,5	185

$\chi^2 =8,85$ $p=3.10^{-3}$

i.) Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre le décès et la présence de détresse respiratoire à l'admission (Tableau XXVII).

Tableau XXVII : Répartition des patients en fonction du décès et de la présence de la détresse respiratoire à l'admission.

Détresse respiratoire	Décès				Total
	OUI		NON		
	n	%	n	%	
Oui	21	20	82	80	103
Non	19	14,4	113	86	132
Total	40	17	195	83	235

$\chi^2 = 1,4$ p=0,2

j.) Nous avons trouvé une différence statistiquement significative entre le décès et la convulsion pendant l'hospitalisation. $p=10^{-3}$ (Tableau XXVIII).

Tableau XXVIII: Répartition des cas selon le décès et selon la convulsion après admission.

Convulsion	Décès				Total
	NON		OUI		
	n	%	n	%	
Oui	61	71,76	24	28,24	85
Non	131	89,11	16	10,88	147
Total	192		40		232
$\chi^2 = 11,3$ $p=10^{-3}$					

k.) Le décès a été plus observé dans le phénotype neurologique . $p < 10^{-3}$
(Tableau XXIX).

Tableau XXIX : Répartition des cas selon le devenir et selon les phénotypes anémique, neurologique et mixte.

Phénotype	Décès				Total
	OUI		NON		
	n	%	n	%	
Anémique	9	7,8	106	92,2%	115
Neurologique	27	30,7	61	69,3	88
Mixte	4	12,5	28	87,5	32
Total	40	17	195	83	235

$\chi^2 = 18,9$ $p < 10^{-3}$

l.) Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre le décès et le délai de consultation. $p = 0,06$ (Tableau XXX).

Tableau XXX: Répartition des cas selon le décès et selon le délai de consultation en jour

Délai de consultation (jour)	Décès				Total
	OUI		NON		
	n	%	n	%	
1-4	13	19,7	53	80,3	66
>4	4	7,7	48	92,3	52
Total	17	14,4	101	85,6	118

$\chi^2 = 3,3$ $p = 0,06$

m.) Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre le décès et l'hypoglycémie. P=0,1 (Tableau XXXI).

Tableau XXXI: Répartition des patients selon le décès et selon la présence d'hypoglycémie à l'admission.

hypoglycémie sévère	Décès				Total
	OUI		NON		
	n	%	n	%	
0,3-2	1	4	24	96	25
2,3-3,9	7	20,6	27	79,4	34
Total	8	13,6	51	86,4	59

$\chi^2 = 2,1$ $p=0,1$

n.) Ce tableau montre qu'il existe une différence statistiquement significative dans la proportion de décès selon que le taux d'hémoglobine soit égale ou supérieure à 5 g/dl comparé à un taux < 5 g/dl . $p=10^{-3}$ (Tableau XXXII).

Tableau XXXII : Répartition des cas selon le décès et selon le taux d'hémoglobine en g/dl à l'admission

Taux d'hémoglobine	Décès				Total
	OUI		NON		
	n	%	n	%	
<5	12	9,3	117	90,7	129
≥ 5	28	26,4	78	73,6	106
Total	40	17	195	83	235

$\chi^2 = 12$ $p=10^{-3}$.

o.) Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre le décès et la charge parasitaire (Tableau XXXIII).

Tableau XXXIII: Répartition des cas selon le décès et selon la charge parasitaire par mm³ de sang à l'admission.

Charge parasitaire	Décès				Total
	OUI		NON		
	n	%	n	%	
≤100000	25	19,1	106	80,9	131
>100000	14	15,2	78	84,8	92
Total	39	17,5	184	82,5	223

$\chi^2 = 0,56$ $p = 0,45$

p.) La fréquence de décès était plus élevée chez les cas n'ayant pas reçu d'antibiotiques comparés à ceux ayant reçu. $p = 10^{-2}$ (Tableau XXXIV).

Tableau XXXIV: Répartition des cas de décès selon l'usage de l'antibiotique au cours du traitement du paludisme grave

Antibiothérapie	Décès				Total
	OUI		NON		
	n	%	n	%	
Oui	5	8,3	55	91,7	60
Non	35	20	140	80	175
Total	40	17	195	83	235

$\chi^2 = 5,9$ $p = 10^{-2}$

5-2-2- ANALYSE UNIVARIEE DES RISQUES DE DECES

Les enfants de plus de cinq ans, les phénotypes neurologique et mixte, le coma profond, la survenue de convulsion après admission et le neuropaludisme ont été identifiés comme facteurs de risque de décès au cours du paludisme grave (Tableau XXXV).

Tableau XXXV Evaluation des facteurs de risque de décès au cours du paludisme grave.

Caractéristiques	Effectif	OR	IC 95%	p
Age (Mois)				
< 60	22	1		
≥ 60	18	2,25	1,12-4,53	0,02
Phénotype				
Anémie	9	1		
Neurologique	27	5,21	2,30-11,81	<10⁻³
Mixte	4	1,68	0,48-5,80	0,41
Coma				
Blantyre≥3	5	1		
Blantyre<3	31	4,18	1,54-11,36	0,001
Convulsion				
Oui	24	3,22	1,60-6,50	0,001
Non	16	1		
Anémie sévère				
Anémie sévère	12	1		
Neuropaludisme				
Neuropaludisme	28	3,5	1,68-7,30	0,001

5-2-3- ANALYSE MULTIVARIEE DES RISQUES DE DECES

L'analyse du tableau XXXVI montre que la prise en compte de l'ensemble de toutes les variables liées au décès laisse entrevoir que les facteurs de risque demeurent l'âge supérieur ou égale à 60 mois et le taux d'hémoglobine inférieur à 5g/dl.

Tableau XXXVI : Analyse multi variée des différents facteurs de risque de décès au cours du paludisme grave.

Caractéristiques	OR	P	IC 95%
Age <60 mois	0,4	0,01	0,21-0,83
Blantyre<3	1,3	0,74	0,31-5,30
Anémie sévère	0,2	0,002	0,07-0,56
Phénotype neurologique	0,4	0,32	0,10-2,13
Convulsion après admission	1,2	0,65	0,54-2,65

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Durant les deux périodes d'étude correspondant aux périodes de transmission intense du paludisme dans le district de Bamako, nous avons recensé 474 cas de paludisme grave. Parmi les cas ainsi retenus, nous en avons inclus 236 dans notre protocole.

. Les critères d'inclusion portaient sur le score de Blantyre < 3 et ou le taux d'hémoglobine inférieure ou égale à 5 g/dl avec une goutte épaisse ou un optimal test positif à l'admission. A cause de cette restriction dans l'inclusion des patients, l'approximation qui a été faite du nombre de cas de paludisme grave et compliqué est sans doute sous-estimée. Le choix du site d'étude du CHU Gabriel Touré relève du fait que c'est la seule structure sanitaire de référence spécialisée dans la prise en charge des enfants au Mali. Cette structure avait en outre servi auparavant de cadre d'étude sur le paludisme grave et compliqué pour notre département. Par conséquent le diagnostic étiologique y est fiable. Le choix du site relève aussi du fait qu'il soit très fréquenté grâce à son accessibilité à la fois géographique (situation en plein centre ville) et économique (coût de la consultation 1000FCFA, hospitalisation pédiatrique gratuite sauf pour les malades hospitalisés dans l'unité de réanimation).

Le choix de la classe d'âge de 3 mois à 14 ans pour cette étude s'explique d'une part par le fait qu'il s'agit de la population pour le paludisme grave et compliqué et d'autre part parce que celle-ci constitue la majorité de la population consultante du service de pédiatrie.

La prise en charge thérapeutique et biologique était gratuite pour tous les participants de l'étude. Toutefois en dépit de cette méthodologie, notre étude a souffert de quelques insuffisances relatives notamment au dosage des lactates, à l'incapacité de trancher les coinfections des surinfections chez les participants ayant reçu l'antibiothérapie, à la non réalisation des examens complémentaires pour asseoir le type de séquelles.

Le pic des inclusions était les mois d'octobre et novembre avec respectivement 22,9% et 20,4% des cas. Les mêmes observations avaient été déjà faites auparavant dans le même service en 1999 avec respectivement 21,7% et 16,7% des cas graves [56].

La fréquence élevée du paludisme grave et compliqué à la fin de la saison de transmission a été également constatée dans de nombreuses études, [57,58].

Cette augmentation de la fréquence du paludisme grave et compliqué ne peut être expliquée par la seule perte de l'immunité consécutive à une faible exposition à l'infection palustre pendant la saison sèche. Si cette hypothèse était suffisante, le pic des cas devrait être observé au début de la période de transmission et non à la fin [17]. Aussi explique-t-on la saisonnalité du paludisme grave par :

- Une augmentation du polymorphisme de la population parasitaire durant la saison de transmission suite à l'introduction du parasite avec de nouveaux variants antigéniques de surface, une augmentation de leur virulence [17] ;
- Des changements dans la population vectorielle par l'apparition des vecteurs plus infectants en fin de la période de transmission [17]. De surcroît le paludisme étant fréquemment observé dans les zones situées hors Bamako, la variabilité de la disponibilité des parents à amener les enfants durant la période hivernale vers les structures appropriées (le début de l'hivernage étant les périodes de hautes activités champêtres), le problème d'accessibilité géographique de certaines zones pendant la période hivernale en son début pourront être un des facteurs clé de cette incidence en fin de la saison pluviale.

Quant aux caractéristiques sociodémographiques, 60% des patients résidaient hors de Bamako. Cette variation spatiale pourrait s'expliquer par la différence écologique et comportementale vis-à-vis de cette maladie. La période de forte transmission du paludisme correspondant en effet à la période où les activités champêtres sont intenses en milieu rural rendant l'environnement propice à la multiplication de l'anophèle.

Le sexe masculin était prédominant dans notre échantillon. Le même constat avait été fait dans le même service avec 55,4% en 2006 [59] 57,1% en 2008 [60]. En Mauritanie, un ratio de 1,4 a été observé en 2006 [61].

L'âge moyen des enfants inclus dans l'étude était de 49,22 mois. Les enfants de moins de 5 ans représentaient 70,3% des cas. Ces données concordent avec ceux trouvés au Mali, 63,4% [62]. Au Kenya, 86% de cas de paludisme grave et compliqué étaient observés chez les enfants de moins de 4 ans [63]. La vulnérabilité de cette tranche d'âge pourrait être due à l'absence de prémunition face à l'infection palustre [31], à un paludisme simple mal traité. Ne sachant pas signaler verbalement les signes subjectifs de la maladie (céphalée, douleur abdominale etc...) le délai de détection de la maladie par les parents peut donc se prolonger et par la suite évoluer vers un paludisme grave et compliqué. .

Une forte proportion des patients (44,5%) est consultée après un délai de 4 jours. Les conditions socio économiques et le niveau de sensibilisation des parents, l'automédication, le retard accusé dans les structures de niveaux I et II pourront contribuer à ce recours tardif aux soins dans les structures sanitaires spécialisées.

A l'admission, 78,8% des patients étaient dans le coma. Des taux inférieurs aux nôtres ont été respectivement décrits le même service en 19991 (42,1%) [10] et en 2002 [16]. (56,6%) Ceci pourrait s'expliquer par une différence de méthodologie concernant la population d'étude et les critères d'éligibilité.

La détresse respiratoire était présente chez 43,6% des patients à l'admission. Ce résultat est nettement supérieur à celui observé en 2004 (18,7%) [64].

A l'admission, une forte proportion des cas avait une température comprise entre 38,5°C et 40°C. Des résultats comparables ont été observés

aussi dans le même service en 2006 [65]. Une faible proportion soit 5,9% des patients avait une température au delà de 40 degré C. Cette proportion était différente de celle observée dans une étude portant sur les grands enfants et les adultes qui trouvait un seul cas dont la température était supérieure à 40°C [66]. Dans notre étude 20% des participants avaient une température inférieure à 37,5 C. Cette absence de fièvre peut être due à la prise d'antipyrétique avant admission par automédication ou par prescription, la fièvre étant le principal symptôme du paludisme.

Au cours de cette étude, l'observation des cas de goutte épaisse négative et d'Optimal test positif pourrait s'expliquer par la consommation d'antipaludiques avant admission qui réduirait la parasitémie à un seuil non détectable par la goutte épaisse (séjour dans les structures sanitaires de base, automédication), ou par l'hypothèse d'une parasitémie périphérique faible (séquestration des parasites au niveau des micros vaisseaux des organes profonds). La charge parasitaire moyenne observée dans notre étude est comparable à celle déjà enregistrée au même service en 1991 (42617 trophozoites/mm³) [10].

La distribution de la fréquence de l'anémie était très variable entre les classes d'âge ($p < 10^{-3}$). De tels résultats avaient été auparavant décrits au Mali en 2001[67]. A Dakar, des taux de 73,1% d'anémie sévère ont été aussi observés chez les enfants de 0 à 3ans [68]. La susceptibilité de ce groupe d'âge d'une part et l'exposition au poly parasitisme d'autre part pourraient expliquer de tels pourcentages élevés.

La proportion des patients en hypoglycémie sévère (10,6%) était comparable à celle décrite en 2006 (9,2%) [65]

Dans notre étude, on a observé une prédominance du phénotype anémique suivi du phénotype neurologique. En 2001, une prédominance de la forme neurologique fut observée (54,2%) dans le même service [69]. Cette

variabilité des phénotypes cliniques pourrait être due aux critères de classification des phénotypes différents d'une étude à l'autre ou d'une variabilité des souches au cours du temps.

En cours d'hospitalisation, les crises convulsives pourraient s'expliquer par l'hyperthermie provoquée par des pyrogènes relâchés par des monocytes et les macrophages en réponse à des substances non protéiques libérées lors de la rupture de schizontes (Smith, 1995, 2000). Il est également admis que les érythrocytes infectés adhèrent entre elles et forment des microagregats susceptibles d'obstruer les capillaires du cerveau et entraîner des crises convulsives [64].

La durée d'hospitalisation plus longue chez les formes neurologiques s'expliquerait par la durée d'émergence du coma et de reprise d'activité psychomotrice telle les séquelles, l'alimentation, et les surinfections bactériennes.

Le coût du traitement est nettement supérieur à celui observé en 1998 au Cameroun (2700 à 3150 FCFA) [70] et plus bas que ceux observé au Mali en 2001(21049 F CFA) [16], en 1998 (19800 à 47250FCFA) [71]

Ces différences seraient dues probablement à la non estimation des prix de soins, des consultations, des examens para cliniques, des frais d'hospitalisations, des frais de transport, du temps perdu par les parents dans notre étude.

Nous avons observé que une fréquence de 30 % des patients appartenant au groupe O selon le système ABO. Le rôle protecteur du groupe O a été montré [74]. La fréquence relativement réduite dans notre échantillon de cas grave de paludisme, comparée à sa fréquence dans la population générale en Afrique, d'environ 50% [75] supporte l'hypothèse de son rôle protecteur contre le paludisme grave.

Le taux de létalité observée dans notre étude (17 %) est différent de celui trouvé en 2008 (38,9%) [59] mais comparable à celui observé en 2004; (15,8%)

[72] dans le même service. Une différence de critères d'éligibilité et un suivi régulier des participants dans notre étude expliquerait la réduction des taux comparés à ceux enregistrés en 2008

La majorité des décès 72,5% a été observée dans les 24 premières heures. Le même constat a été fait dans le même service en 2008 (75%) [73].

La survie était plus allongée chez les phénotypes anémiques comparée aux formes neurologiques qui décédaient plus précocement Log Rank=17,59 $p < 10^{-5}$.

Le risque de décéder était 4 fois plus élevé en cas de neuropaludisme comparé à l'anémie

A l'opposé de l'étude réalisée en 2004 dans le même service [72], nous n'avons pas observé de relation statistiquement significative entre le décès, la détresse respiratoire et l'hypoglycémie sévère. Une meilleure prise en charge et un suivi régulier de ces cas ont probablement permis d'améliorer l'évolution de ces cas ce qui suppose l'existence d'autres étiologies qui grèvent le pronostic des patients atteints de paludisme grave et compliqué. Aussi la différence de définition des cas de neuropaludisme et d'anémie sévère dans les deux études pourrait être un facteur déterminant de cette variabilité.

Parmi les facteurs de risque observés, ceux liés à l'âge notamment de 60 mois et plus et le taux d'hémoglobine égale ou supérieur à 5 g/dl s'expliqueraient par leur lien avec le phénotype neurologique connu létal et qui en sont le plus souvent associés.

CONCLUSION

Le paludisme reste une maladie très fréquente chez les enfants de moins de cinq ans. L'évolution peut être émaillée de séquelles le plus souvent neurologiques augmentant la durée d'hospitalisation du patient. Les facteurs pronostics observés dans notre série ont été l'âge supérieur à cinq ans, et le phénotype neurologique. Le coût moyen direct de la prise en charge reste élevé avec environ 15000 F CFA (quinze mille francs CFA) durant notre étude

7. Recommandations

❑ Personnels de santé

- Reconnaître : signes de gravité et les facteurs de risque.
- Référer précocement les formes graves.
- Assurer une prise en charge adéquate et urgente du paludisme grave chez les enfants de plus de 5 ans.

❑ Autorités

- Gratuité de la prise en charge du paludisme grave chez les enfants de plus de 5 ans.

REFERENCES

8. Références

1- Gentilini M., Dufflo B. Paludisme.

Medicine tropical Ed, Flammarion, 1993 81-108.

2- Anonyme : OMS. Répartition géographique du paludisme.

3- Jacquemin P., Jacquemin J L. Abrégé de parasitologie clinique.

4- World health organization. World malaria report 2008: Publication,
Geneva, 2008; 190p

[http// malaria who.int/wmr2008/malaria2008,pdf](http://malaria.who.int/wmr2008/malaria2008.pdf)

5-Bronner U,Divis PC,Farnet A,SINGH B.Swedish traveller with
plasmodium knwolesi malaria after visiting Malaysian.

Borneo.malar j.2009 janv 16,8 :15.

6-Jongwutiwes S and al.Naturally acquired plasmodium Knolesi malaria in
humain,Thailand.

Emerg Infect Dis.2004 Dec; 10(12):2211-3

Chularlongkornuniversity,Bangkok,Thailand.fmedsjw

@md2.md.chula.ac.th

**7-Eede P,and al:Human plasmodium Knolesi infections in young children
in central Viet-Nam.**

Malar J 2009,8:249

8-OMS, série de rapport technique 892, 20^{ème} rapport, Genève 2002, dernier
rapport 2008 de l'OMS sur le paludisme.

9- IMEA : Institut de médecine et d'épidémiologie appliquée, Mémento Thérapeutique du Paludisme en Afrique 1^{ère} édition 2008

10- Dembélé G.

Place du paludisme dans les hospitalisations pédiatrique de L'HGT.

Thèse de médecine Bamako 1991 N°31.

11- Diawara F

Contribution a l'étude des convulsions fébriles de l'enfant et du nourrisson a L'Hôpital Gabriel Touré.

Thèse de médecine, 121_91m07

12-Annuaire Systeme Local d'informations sanitaires 2007

13-Lyke KE, Dicko A, Kone A, Coulibaly D, Guindo A, Cissoko Y. et al.

Incidence of severe Plasmodium falciparum malaria as a primary endpoint for vaccine efficacy trials in Bandiagara, Mali.

Vaccine 2004 August 13;22(23-24):3169-74.

14- Ngoungou EB, Poudiougou B, Dulac O, Dicko A, Boncoeur MP, Traoré AM, Coulibaly D, Keita MM, Preux PM, Doumbo OK, Druet-CABANAC M. Persistent neurological sequelae due to cerebral malaria in a cohort of children from Mali]

Rev neurol (Paris).2007 May;163(5):583-8

15- Coulibaly M. Les urgences pédiatriques à l'HGT.

Thèse de Médecine, Bamako, 1998.

16- Keita M. Prise en charge des formes graves et compliquées du paludisme à l'HGT : clinique, évolution et coût.

Thèse de Médecine, Bamako, 2002 No 02-M-7.

17.- Poudiougou B. Épidémiologie du paludisme grave au Mali: intérêt clinique des anticorps anti-trap (thrombospondin related anonymous protein).

Thèse de Médecine, Bamako, 1995.

18- Turner G. Cérébral malaria.

Brain Pathologie 1997; 7:569-82

19- P. Imbert P. Gérardin , C. Rogier et col.

Pertinence des critères OMS 2000 de paludisme grave chez l'enfant non immun a Dakar, Sénégal. Manuscrit n° D K / 6 9. 6ème congrès international francophone de médecine tropicale "Santé et urbanisation en A f r i q u e " (D a k a r, octobre 2001). **Séance délocalisée. Accepté le 6 janvier 2003.**

20- Krishna S, Waller DW, ter Kuile F, et al. Lactic acidosis and hypoglycemia in children with severe malaria: path physiological and prognostic Significance.

Trans R Soc Trop Med Hug. 1994; 88:67-73;

21- Taylor TE, Borgstein A, Molyneux ME. Acid-base status in pediatric Plasmodium falciparum malaria. **Q J Med. 1993; 86:99 -109**

22- Metzger WG, Mordmuller BG, Kremsner PG. Malaria pigment in leucocytes.

Trans R Soc Trop Med Hyg. 1995; 89:637– 638. -Phu NH, Day N, Diep PT, Ferguson DJP, White NJ. Intraleucocytic malaria pigment and prognosis in severe malaria.

Trans R Soc Trop Med Hug. 1995; 89:200 –204.

23 Touré Y.T. 1985. Génétique, écologie et capacité vectorielle des membres du complexe Anophèles sp. au Mali. *Thèse es-science Aix-Marseille III.*

24 -Jean Mouchet et al. Biodiversité du paludisme dans le monde .Paris, 2004 ;428p

25- Doumbo O. et al. Approche éco géographique du paludisme en milieu urbain : ville de Bamako au Mali.
Ecol.Hum., 1989; 8(3):3-15.

26- Haidara A. Place du paludisme dans les syndromes fébriles en médecine interne de HNPG.
Thèse de Médecine, Bamako, 1989.

27-Anonyme : aide mémoire ; OMS, N94, révisé octobre 98

28- Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée ; Fondation Internationale Léon Mba, Faculté de Médecine Paris VII, site Bichat Département de Santé Tropicale. Mémento thérapeutique du paludisme en Afrique.

Publication, Paris, 2008 ; 124 :9p <http://www.imea.fr/>

29- Rapport OMS. Aide mémoire N°94
Révisé en Avril 2010

30- Anonyme: Le prescripteur ; OMS, UNICEF. Janvier 2000, No 18, 1-13.

31-Association française des enseignants de parasitologie et mycologie médicales. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales :*Abrége,Paris,2007 ;321p*

32-Warrell D A. et al. Severe and complicated malaria. Second edition.
Trans. R. Soc. Trop. Med. And hyg ; Vol.84, supplement 2, 1990.

33-Hansen DS, Siomos MA, Buckingham L, Scalzo AA and Schofield L. Regulation of murine cerebral malaria pathogenesis by CD1d-restricted NKT cells and the natural killer complex. *Immunity* 2003;18:391-402

34- Shaffer N, Grau GE, Hedberg K, et al. Tumor necrosis factor and severe malaria. *J Infect Dis* 1991;163:96-101

35- Grau GE, Taylor TE, Molyneux ME, et al. Tumor necrosis factor and disease severity in children with falciparum malaria. *N Engl J Med* 1989;320:1586-91

36- McGuire W, Hill AV, Allsopp CE, Greenwood BM and Kwiatkowski D. Variation in the TNF-alpha promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria.
Nature 1994;371:508-10

37-Berry A, Chene G, Benoit-Vical F, et al. Ex vivo and in vitro impairment of CD36 expression and tumor necrosis factor-alpha production in human monocytes in response to Plasmodium falciparum-parasitized erythrocytes. *J Parasitol* 2005;91:316-22

38-Lyke KE, Burges R, Cissoko Y, et al. Serum levels of the proinflammatory cytokines interleukin-1 beta (IL-1beta), IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor alpha, and IL-12(p70) in Malian children with severe *Plasmodium falciparum* malaria and matched uncomplicated malaria or healthy controls. *Infect Immun* 2004;72:5630-7

39 Cabantous S, Poudiougou B, Traore A, et al. Evidence That Interferon-gamma Plays a Protective Role during Cerebral Malaria. *J Infect Dis* 2005;192:854-60

40- Looareesuwan S. et al. Reduced erythrocyte survival following clearance of malarial parasitaemia in thai patients.
Bul. J. haematol 1997; 67:473-8.

41 - Philips R E. et al. The importance of anemia in cerebral and uncomplicated *falciparum* malaria: role of complication, dyserythropoieses and iron sequestration.
Quart J. med 1986; 227:305-23

42- Pherson Marc G. et al. Human cerebral malaria: a quantitative ultra-structure analysis of parasitized erythrocytes sequestration.
Am. J. Pathol. 1985; 119:385-401.

43- Sitprija V. Nephropathy in *falciparum* malaria.
Kidney international 1988; 34:867-77.

44- White N J. et al. Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria.

N. Engl. J. Med, 1983; 309:61-6.

45- White N J., Miller K D., Marsh K. et al: Hypoglycemia in african children with severe malaria.

Lancet 1987; 339:317-321.

46- Anonyme : Vade-mecum pour la prise en charge du paludisme grave et compliqué; *OMS, 1991*

47-Jean Etienne Touze, professeur agrégé, service de cardiologie, hôpital d'instruction des armées Laveran. Clinique et traitement du paludisme : Publication, Marseille, **France, mars 2000.**

Jetouze @club-internet.fr

48-Anonyme :Revue de médecine interne .Rupture de la rate au cours des maladies infectieuses :Splénectomie ou conservateur ? A propos de trois cas.

Vol 23,Issue 1,january 2002,pages 85-91

49-D Aye et al.Rupture spontanée de la rate au cours d'un paludisme a plasmodium falciparum chez un sujet immun

Département d'anesthésie réanimation,CHU Yopougon,21 BP 632 Abidjan 21,Cote d'Ivoire,France

Aviable online 2 Nov. 1998

50- Taylor T. et al. Blood glucose levels in malaria children before and during the administration of intravenous quinine for severe falciparum malaria.

N Engl J Med. 1988 oct 20; 319(16):1040-1047.

51- Chonsuphajaisiddhi et al. In vivo and in vitro sensibility of falciparum malaria to quinine thaï children.(les enfants Thailandais)

Annals of tropical pediatrics, 1981, 1, 21-26.

52- Chandénier J., Danis M. Le traitement du paludisme : Actualité et perspectives.

Malaria 1- Résumé 3, 2000.

53. Bloland P. B.

Drug resistance in malaria

WHO / CDS / CRS / DRS / 2001.4

54-Oumar Bila Traoré. Acceptabilité du Quinimax® en solution intra rectale dans la prise en charge du paludisme grave chez l'enfant de 5 à 25 Kg au Mali.

Thèse de médecine, Bamako, 2006

55- Hackett L. W. 1944. Spleen measurement in Malaria. J Nat Mal Soc ; 3 : 11-13.

56- Niambélé M B. Caractéristiques épidémiologiques et distribution temporo-spatiale des formes graves et compliquées du paludisme.

Thèse de Méd, Bamako, 1999.

57- BEIR J C. et al.: plasmodium falciparum incidence relation to entomologic inoculation rates at a site proposed for testing malaria vaccines in western kenya.

Am J Trop Med and Hyg. 1994 may; 50, (50):529-36.

58- Raharimalala L. et al. Epidemiological malaria surveillance 3 villages of Madagascar Highlands.

arch. ins pas madag, 1993; 60 (1-2):43-49.

Trans. R. SOC. TROP. Med. AND Hyg ; VOL.84, Supplement 2, 1990.

59- Bagayogo Kadiatou Nantenin Epouse MAIGA. Incidence et létalité du paludisme grave et compliqué dans l'unité de réanimation pédiatrique du CHU Gabriel Toure.

These de med, Bamako 2008

60- BAMBA .K : place du paludisme dans les hospitalisations fébriles dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré de Janvier à Décembre 2006

Thèse de med, Bamako 2008.

61- Ethmane Ould Mohamed Rassoul: Evaluation de la qualité de la prise en charge du paludisme grave a l'hôpital régional de Kaédi en Mauritanie:2000 et 2006

Thèse med, Bamako 2006

62- Sall A. incidence et modalités de prise en charge du paludisme grave et compliqué dans le Service de Pédiatrie de l'HGT.

Thèse de Méd, Bamako, 2006.

63- Marsh K., Forster D., Waruiru C. et al. Indicators of threatening malaria in Africa children.

N.Engl. J. Med, 1995, 332, 1399-1404.

64- Diabaté K. Fréquence et modalités de prise en charge du paludisme grave et compliqué (Intêret de l'Optimal IT dans le diagnostic du paludisme) en unité de soins intensifs de l'HNPG.

Thèse de Médecine, Bamako, 2004.

65- Sissoko.S : Apport de l'Optimal IT dans la prise en charge des cas de paludisme grave et copmpliqué dans le service de pédiatrie du CHU-Gabriel Touré.

Thèse de Med, Bamako, 2006

66- TSOBGNY E B. : Prise en charge du paludisme grave et compliqué en unité de soins intensifs.

Thèse médecine, Bamako, 2001, 82P ; N°25.

67- COULIBALY Seydou Moussa : Relation entre l'anémie et le paludisme dans une zone d'endémie palustre (Bandiagara)

These med 2001.

68-Imbert P, Candito D, K A S, Sartelet I, B Aujat G and Rogie C.Severe malaria in children from the seasonal low transmission zone f Senegal: effect of age clinical manifestations.

Trans Roy Soc trop med and Hyg, 1997 janv-feb; 91(1):22-4

69- Traoré A M. Analyse de la situation du Paludisme au Mali et les stratégies de prise en charge des formes graves et compliquées dans le service de pédiatrie de l'HGT.

Thèse de Médecine, Bamako, 2001.

70- N'gassam-ngoueni: Prise en charge du paludisme grave chez les enfants de moins de 5 ans hospitalisés à Bafoussam (Cameroun-1995)

Bull-Liais-Doc-Oceac.1998; 31:30-34

71- Kirigia J .M., Snow.R.W.,Fox Rush byj.,Mills A. The cost of treating paediatric malaria admissions and the potentiel impact of insecticide-treated mosquito nets on hospital expend true.

*Trop. Med.int. Health 1998; 3:145-150[*cross-ref*]*

72- Belco Poudiougou et collaborateurs Microbes and infection : Risk factors for sévère malaria in Bamako

Mémoire, Bamako, 2004

73- Stéphane Ranque et coloborateurs. Life-Threatening Malaria in African Children a Prospective. Study in a Mesoendemic Urban Setting.

The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 28, Number 2, February 2008.

74- Rowe JA, Handel IG, Thera MA, Deans AM, Lyke KE, Koné A, Diallo DA, Raza A, Kai O, Marsh K, Plowe CV, Doumbo OK, Moulds JM. Blood group O protects against severe Plasmodium falciparum malaria through the mechanism of reduced rosetting.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Oct 30;104(44):17471-6. Epub 2007 Oct 24

75- Egesie UG, Egesie OJ, Usar I, Johnbull TO. Distribution of ABO, Rhesus blood and haemoglobin electrophoresis among the undergraduate students of Niger Delta State University, Nigeria.

Niger J Physiol Sci. 2008 Jun-Dec;23(1-2):5-8.

9. Résumé : La réduction de la létalité du paludisme grave nécessite une maîtrise des critères de gravité, l'identification des facteurs pronostics et l'élaboration d'un schéma de prise en charge adéquate et urgente de ces facteurs. Afin de déterminer les facteurs pronostics et d'évaluer le coût du traitement du paludisme grave et compliqué, nous avons réalisé sur deux ans une étude de cohorte prospective durant les périodes de haute transmission du paludisme (novembre-février 2006 et mai-février 2007) dans le service de pédiatrie du CHU-Gabriel Touré.

La population d'étude était composée par les enfants de 3 mois à 14 ans admis dans un tableau de paludisme grave (Taux d'hémoglobine ≤ 5 g/dl et ou score de Blantyre < 3) et confirmé biologiquement par la goutte épaisse ou l'optimal IT.

Au total nous avons enregistré 474 cas de paludisme grave parmi les quels 236 ont été inclus dans notre étude. L'échantillon étant dominé par les enfants de moins de 5 ans (70,3%), du phénotype anémique (48,7%) et de l'état de coma profond (51,3%) à l'admission. La létalité hospitalière était de 17% et les 72,5% des décès ont été observés dans les 24 premières heures. La survie était plus allongée chez les phénotypes anémiques comparée aux formes neurologiques qui décédaient plus précocement Log Rank=17,59 $p < 10^{-5}$. Le risque de décéder était 4 fois plus élevé en cas de neuropaludisme comparé à l'anémie sévère. L'âge (> 60 mois) a été le principal facteur du risque de décès. Le coût moyen du traitement a été 15000FCFA.

En vue d'une réduction de la mortalité liée au paludisme s'impose une amélioration de la prise en charge du paludisme grave nécessitant une prise en compte des facteurs pronostics, une intervention médicale précoce et adéquate.

Mots clés : Paludisme grave et compliqué ; Facteurs de risques ; coût du traitement.

ANNEXES

Fiche signalétique

Nom : Diarra

Prénom : Elizabeth

Titre de la thèse : Paludisme grave : Facteurs pronostics et coût du traitement chez les enfants de 3 mois à 14 ans dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré.

Année de soutenance : 2010.

Ville de soutenance : Bamako.

Pays d'origine : Mali.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de Médecine de Pharmacie de d'Odontostomatologie de l'Université de Bamako.

Secteur d'intérêt : Parasitologie, Pédiatrie.

Formulaires de consentement éclairés

Consentement pour participer à une étude cas témoin sur le paludisme grave au Mali:

Volontaires de 3 mois à 14 ans
(Cas de paludisme grave)

Titre de l'étude : Etude des facteurs génétiques liés à la protection contre le paludisme grave au Mali.

Chercheur Principal : Mahamadou A Thera, M.D., M.P.H., Tél : +223 674 0961

Chercheurs Associés : Ogobara K Doumbo, M.D., Ph.D., Tél : +223 222 8109

Mahamadou Diakité, Pharm.D., Ph.D., Tél : +223 222 8109

Belco Poudiougou, M.D., M.Sc., Tél : +223 914 3598

Promoteurs : L'université d'Oxford à travers le réseau MalariaGEN, l'université de Bamako

Site:

Nom du participant:

Prénom

Nom de famille

Numéro d'identification: ___ ___ ___

Age ___ ___ ans

Nom de l'adulte consentant:

Prénom

Nom de famille

Lien de parenté avec l'enfant:

Nous invitons votre enfant à participer à une étude subventionnée par la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS) de l'Université de Bamako et l'Université d'Oxford. Il est important que vous compreniez certains principes généraux concernant les différents participants à l'étude.

But : Le paludisme est une maladie causée par un très petit germe qui peut pénétrer dans votre corps à la suite de piqûres de moustique. Il peut causer de la fièvre, des maux de tête, des douleurs et une faiblesse. Il peut devenir très grave en l'absence de soins appropriés. Il entraîne parfois des pertes de connaissance et la mort, mais parfois ne cause aucun signe de maladie. Les raisons de ces différences entre les enfants par rapport au paludisme ne sont pas tout à fait connues. Le paludisme rend malade et cause la mort plus souvent chez les enfants de moins de six ans. Le paludisme peut être complètement soigné avec de bons médicaments, mais de nouvelles infections peuvent souvent survenir. Le but de cette étude est de comprendre pourquoi certains enfants développent des formes graves du paludisme et pourquoi d'autres enfants ne le font pas. Les résultats de cette étude nous permettront de développer des vaccins qui pourraient prévenir le paludisme ou atténuer la sévérité des accès de paludisme.

Procédures : La raison pour laquelle nous sollicitons la participation de votre enfant à cette étude est que sa maladie actuelle est un paludisme grave. Qu'il participe ou pas à l'étude, l'enfant sera traité ici de façon adéquate. Le traitement des enfants atteints de paludisme grave est le même qu'ils soient inclus ou pas dans l'étude.

Pour soigner votre enfant, nous lui prendrons une quantité de sang. Si vous acceptez que votre enfant participe à cette étude, nous lui prendrons une quantité de sang supplémentaire correspondant à environ deux cuillérées à café, pour faire des tests de laboratoire. La réalisation de ces tests ne va pas retarder la mise en route du traitement adéquat de sa maladie. Nous espérons comprendre à travers ces tests pourquoi votre enfant a eu un paludisme grave alors que d'autres enfants également infectés par le germe du paludisme font une forme moins grave de la maladie. Plus spécifiquement nous allons essayer d'identifier chez votre enfant des facteurs qui protègent contre le paludisme et que votre enfant a pu hériter de ses parents. Il pourrait s'agir également de facteurs qui augmentent le risque de faire un paludisme grave. Nous allons comparer les résultats des tests chez votre enfant avec ceux que nous ferons chez d'autres enfants.

Nous conserverons une partie des échantillons récoltés pour réaliser éventuellement de futurs examens. Vous avez le droit de ne pas accepter la conservation des échantillons issus de l'organisme de votre enfant ou d'en demander la destruction à n'importe quelle période ultérieure, tout en participant à cette étude. Dans le cas où vous accepteriez que les échantillons collectés soient conservés pour des analyses futures, incluant des analyses de facteurs que l'on peut hériter, un accord du comité d'éthique de la FMPOS sera obtenu avant que ces analyses ne soient effectuées.

Risques potentiels : Les risques associés à l'étude sont minimes. La prise de sang peut être désagréable et laisser éventuellement des bleus, et, dans de rares cas, entraîner des évanouissements. Nous désinfecterons le bras ou le doigt de votre enfant avant chaque prise de sang et utiliserons de nouvelles seringues et lancettes à chaque fois pour prélever son sang. Autant que possible, les prélèvements de sang chez votre enfant seront réalisés par le même abord veineux qui servira à lui administrer son traitement. Cela permettra d'éviter de piquer votre enfant plus souvent pour uniquement prélever le sang.

Durée de l'étude par participant : La durée de l'étude sera la durée de la prise en charge du paludisme grave de votre enfant, soit en moyenne 7 jours.

Bénéfices potentiels : La participation de votre enfant à l'étude ne vous apportera pas forcément de bénéfice personnel, mais elle permettra d'élargir certaines connaissances qui profiteront à autrui. Les connaissances générées au cours de cette étude pourraient aider à développer plus tard, des vaccins ou de nouveaux médicaments contre le paludisme.

Compensation : Votre enfant n'obtiendra pas de compensation en participant à cette étude. Toutefois, il recevra le traitement adéquat complet et gratuit de son paludisme grave et de toute autre affection aiguë qui sera diagnostiquée. Les schémas thérapeutiques que nous utilisons sont ceux recommandés par le Programme National de Lutte contre le Paludisme au Mali et ces médicaments sont d'usage courant au Mali.

Nombre de participants par an : 1500 participants.

Confidentialité : Les informations vous concernant dans cette étude sont confidentielles. Les résultats de cette étude pourraient être publiés dans des rencontres ou dans des journaux médicaux mais votre nom ou les noms de vos enfants ne paraîtront pas. Les informations spécifiques concernant votre enfant resteront confidentielles. L'accès à votre dossier sera limité aux chercheurs autorisés de notre équipe. Une copie de ce formulaire de consentement vous sera remise. Les promoteurs de l'étude pourront avoir accès à vos données.

Droit de retrait : La participation à l'étude est entièrement volontaire. Vous pouvez décider de vous retirer en cours d'étude en toute liberté et à tout moment sans que cela prive votre enfant de recevoir les soins médicaux appropriés et gratuits que nécessite son état de santé.

Alternative à la participation : Vous n'êtes pas obligé d'accepter de participer à cette étude. Le centre de santé et le service de Pédiatrie restent disponibles pour l'offre de soin et du service médical.

Personnes contacts : En cas de questions ou d'inquiétudes ultérieures vous pourriez contacter notre équipe à l'hôpital Gabriel Touré, au centre de santé de référence (CSREF) de Banconi, ou de la Commune V, au centre de santé de référence de Bandiagara. Vous pourriez aussi contacter directement ou par l'intermédiaire de notre équipe, le Prof Ogobara Doumbo, directeur du MRTC/DEAP à Bamako au 222 8109.

Si vous estimez que vos droits de participant ont été violés du fait de votre participation à cette étude ou si vous voulez avoir des informations supplémentaires, vous pourriez vous adresser au Prof Mamadou Marouf Keita, Président du comité d'éthique de la FMPOS au 223 0780/222 2712. Les médecins des CSREF, de Gabriel Touré et de notre équipe vous aideront au besoin à contacter le Prof Keita.

J'accepte que mon enfant participe à l'étude :

[] Oui [] Non

J'accepte que l'échantillon de sang de mon enfant soit conservé pour des tests futurs :

[] Oui [] Non

Veillez apposer votre empreinte digitale ou signer ci-dessous si vous acceptez que votre enfant participe à l'étude.

Empreinte digitale

Signature du responsable

Date

Signature du médecin

Date

Questionnaire

Site: CHU Gabriel TOURE

Site _____

Référé(e) par : 1= Personnel socio-sanitaire 2= Tradithérapeute 3= Parents
Referred by 4=Autres: _____

Date d'admission: ____/____/____
Admission date day month year

Heure d'admission: ____/____
Admission hour

Census number

Numéro d'étude: □-□□-□□□□-□□

Study number

Obtention consentement _____ Y/N

Informed consent obtained

Nom du patient:

Patient name _____

Prénom

Deuxième prénom

Nom de famille

Sexe: 1=Masculin 2= Féminin

Sex Male Female

Date de naissance: ____/____/____
Birth date day Month year

Age: ____ mois
Months

Adresse: _____

Address

Signature de l'investigateur : _____ Date : ____/____/____
Investigator signature Date day month year

Examen clinique :

Histoire de la maladie (Y/N/NA) :___

Avez-vous consommé des médicaments antipaludiques avant admission

(Antimalarial drug before admission) : ___

Médicaments : Voie d'administration : _____ 1= parentérale 2= orale
Drug Route

Données cliniques à l'examen du jour (Y/N)

Détresse Respiratoire ___
Respiratory distress

Si oui Signe _____ 1= tirage intercostal 2= Entonnoir xiphoïdien 3= battement
des ailes du nez

Œdème bilatéral des membres inférieurs ___
Bipedal oedema

Splénomégalie (en cm) ___
Spleen (cm below costal margin – write 0 if spleen is not enlarged)

Ictère _____
Is the jaundice now (i.e., is there scleral icterus)?

Signes de déshydratation: Yeux enfoncés ou pli cutané persistant ___
Signs of dehydration: sunken eyes or decreased skin turgor

Poids_ kg, Taille__cm, Température axillaire _ ° C, Périmètre brachial : __ cm
Weight Height Temperature Mid-Upper Arm Circumference (MUAC)

Fréquence respiratoire_____ cycle/mn Fréquence cardiaque_____battements/mn
Respiratory rate Pouls

Rate (Hackett)_____
Spleen

Blantyre Coma Score (BCS):

Moteur (2=localise, 1=retrait, 0=pas de réponse).....I__I

Motor localizing, withdrawing no response

Verbal (2=normal cry or speech, 1=abnormal cry, 0=no response)..... I__I

Verbal (2= cri normal ou fort, 1=cri anormal, 0=pas de réponse)

Mouvements des yeux (1=following, 0=not following)..... I__I

Eyes movement

TOTAL (0-5)..... .

Examen biologique :

Goutte épaisse _____ Tf/mm³ Optimal test.....

Thick smear

Taux d'hémoglobine ____ g/dl ; Glycémie _____ mg/dl Hématocrite
Hemoglobin Glycemia

Phénotype de gravité : Neuropaludisme Anémie sévère
Phenotype

Signature de l'investigateur: _____ **Date:** ____/____/____
Date Day month year

Investigator signature

Fiche de suivi (follow up sheet)

Jour	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6
Date							
Céphalées	N Y NA						
Dx abdominale	N Y NA						
Nausées/Vomissements	N Y NA						
Diarrhée	N Y NA						
Courbature	N Y NA						
Convulsion	N Y NA						
Symptômes respiratoires	N Y NA						
Autres signes (à préciser)	N Y NA						
Température axillaire							
Pouls							
Fréquence respiratoire							
TA (en mmHg)							
BCS							
Parasitémie/mm ³							
Hb (g/dl)							
Glycémie							
Initiales							

Evolution

Issue I__I 0=Survie, 1=Décès, 2=Abandon

Outcome 0=Survived, 1=Died, 2=Absconded

Convulsions après adm bission? I__I 0=No, 1=Yes, 9=inconnu

Were there convulsions after admission? 0=No, 1=Yes, 9=Unknown

Est-ce que le patient a été transfusé ? I__I 0=No, 1=Yes, 9=inconnu

Did the patient receive a blood transfusion?.. 0=No, 1=Yes 9=Unknown

2=Prescrit mais décès du malade avant l'acte,

2=ordered but died before,

Autre diagnostic I__I 1= infection respiratoire 2=gastro-entérite 3=drépanocytose
Anyother diagnosis? 4=Méningite; 5=Malnutrition 6=autres 7= association; 9=Inconnu

1=respiratory infection 2=gastroenteritis 3=sickle cell 4=meningitis

5=malnutrition 6=other 7=Association; 9=unknown

Date de sortie ou de décès ou d'abandon: ____/____/____

Date of discharge or death or absconding **day month year**

En cas de décès, précisez l'heure: I__I I__I: I__I I__I

In patients who die, time of death (24-hour clock, exact time)

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Je le jure