

MINISTRE DE L'EDUCATION NATIONALE

REPUBLIQUE DU MALI

-----0-----

Un Peuple - Un But - Une Foi

Direction Nationale de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche Scientifique

-----0-----

UNIVERSITE DE BAMAKO

Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Année Universitaire 2005 - 2006

N°-----/

TITRE

**APPORT DE L'OPTIMAL-IT DANS LA PRISE EN
CHARGE DES CAS DE PALUDISME GRAVE ET
COMPLIQUE DANS LE SERVICE DE PEDIATRIE
DU CHU-GABRIEL TOURE**



THESE

**Présentée et soutenue publiquement le 11/03/2006/ à 12 Heures
devant la faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie
du Mali**

Par Monsieur **Sibiri SISSOKO**

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

Jury

Président : Professeur Mamadou Marouf KEITA

Membres : Docteur Souleymane DIALLO

Codirecteur de thèse : Docteur Belco POUDIOUGOU

Directeur de thèse : Professeur Ogobara K DOUMBO

I - INTRODUCTION

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence, au développement et à la multiplication dans le foie puis dans les hématies d'un hématozoaire du genre *Plasmodium* transmis par la piqûre infestante d'un moustique anophèle femelle de la famille des Culicidae.

Le paludisme constitue un problème quotidien de médecine et une préoccupation majeure de santé publique dans les pays tropicaux du fait du nombre élevé d'hospitalisation touchant essentiellement la population infantile. L'OMS estime qu'il s'y produit chaque année entre 300 et 500 millions de cas cliniques [6] dont 1,2 à 2,7 millions de décès [3].

En Afrique, le paludisme est responsable de 30 à 50% des admissions dans les hôpitaux et de pas moins de 50% des consultations externes dans les zones de hautes transmissions [4]. Cette maladie tue un enfant toutes les 30 secondes (soit environ 3000 enfants chaque jour) [5]. En Afrique de l'ouest, il serait responsable de 14 à 20% de décès infanto-juvéniles [6].

Au Mali, avec 48% des motifs de consultation dans les centres de santé [50], le paludisme constitue l'une des pathologies les plus mortelles (13%) et les plus morbides (15,6%), surtout chez les enfants et les femmes enceintes qui constituent les couches les plus vulnérables [14]. A Bamako dans le service de pédiatrie, la létalité hospitalière par paludisme grave oscille entre 16 et 18,6% [35]. En l'absence de traitement adéquat, les infections à *P. falciparum* peuvent évoluer chez certains individus vers des formes graves et compliquées : neuropaludisme et anémie palustre grave [44].

Dans le but de lutter efficacement contre ce fléau, la bataille contre le paludisme est engagée sur plusieurs fronts : lutte antivectorielle, administration de médicaments préventives et recherche vaccinale. Le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), créé en 1993 qui coordonne les activités de lutte contre le paludisme a aujourd'hui amorcé un processus de changement des stratégies de lutte contre le paludisme : le traitement préventif intermittent (TPI) à la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) des femmes enceintes, l'emploi des supports imprégnés d'insecticides et le traitement précoce des cas [40]. Les autorités sanitaires ont également entrepris une réforme du système de soins qui vise à décentraliser la prise en charge d'abord au niveau des mères, puis des communautés et enfin des centres de référence, pour améliorer les qualités de soins de santé au Mali.

Malheureusement, en dépit de toutes les actions politiques entreprises, le problème s'aggrave d'année en année en Afrique subsaharienne ; en témoignent l'augmentation de la mortalité spécifique palustre, l'extension géographique du paludisme et la recrudescence des épidémies [19]. Ce qui pourrait s'expliquer par le développement et la diffusion progressive de la résistance du *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques et des vecteurs aux insecticides et surtout par le retard du diagnostic biologique. En effet, la base du diagnostic biologique du paludisme est fondée sur deux techniques morpho-parasitologiques de routine que sont la goutte épaisse (GE) et le frottis mince (FM). Ces techniques nécessitent un équipement coûteux, une source d'électricité, un temps d'exécution relativement long et exigent de la compétence et du soin de la part du praticien; l'identification des formes plasmodiales rares et quelques fois modifiées par des conditions défectueuses de fixation ou de coloration [33] constituent autant de défis souvent difficiles à relever.

Pour surmonter ces obstacles, la solution à moyen et à long terme consisterait à développer des techniques simples peu coûteuses, ayant une autonomie complète, utilisables en périphérie et à n'importe quel moment. Les recherches dans ce domaine ont abouti à la mise au

point de nouvelles techniques reposant sur l'immunocapture d'antigènes parasitaires utilisant des bandelettes réactives. Par rapport aux méthodes microscopiques, ces tests permettraient selon les compagnies Becton-Dickinson Inc, d'obtenir un résultat rapide (10 à 15 minutes) au bout d'un temps d'entraînement plus limité [26]. Parmi ces tests, le ParaSightF® test et le test ICT MalariaPf® détectent l'antigène HRP-2 (histidin-rich protein-2). Ces deux tests sont spécifiques de *P. falciparum*. Un troisième, l'OptiMal® test utilise une série d'anticorps monoclonaux basée sur la détection d'une enzyme métabolique intracellulaire, la lactate-déshydrogénase parasitaire (pLDH) produite par *P. falciparum* mais aussi par l'ensemble des plasmodies humaines [41]. Les études réalisées sur l'intérêt de ce test ont montré respectivement que sa sensibilité (94% et 96%) et sa spécificité (99% et 98%) sont bonnes par rapport à celles de la goutte épaisse et que les niveaux de la pLDH étaient corrélés avec la parasitémie périphérique [37, 8]. Ainsi, ce test de part sa rapidité et sa facilité d'exécution[42], semble être l'alternative idéale pour résoudre les problèmes de diagnostic du paludisme, surtout en zone d'endémie comme la nôtre, pour une meilleure prise en charge du paludisme.

Notre étude a pour but d'évaluer l'apport de l'OptiMal® test dans la prise en charge des cas de paludisme grave et compliqué dans le service de pédiatrie du CHU-Gabriel Touré.

II – OBJECTIFS

II – 1 - OBJECTIF GENERAL

Evaluer l'apport de l'OptiMAL-IT dans la prise en charge des cas de paludisme grave et compliqué dans le service de pédiatrie du CHU-Gabriel Touré.

II – 2 - OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Déterminer la proportion du paludisme grave non diagnostiquée par la microscopie ;
- Estimer les valeurs diagnostiques de l'OptiMAL-IT par rapport à la goutte épaisse ;
- Identifier les différents paramètres de risque associés au paludisme grave diagnostiqué avec l'OptiMAL-IT ;
- Déterminer le taux de mortalité lié au paludisme grave dans la population étudiée.

III - GENERALITES

III - 1 - Historique

De toutes les maladies tropicales, le paludisme est certainement la plus ancienne, et on pense que l'homme préhistorique a dû en souffrir.

En 1630, Don Francisco découvre les vertus de l'écorce de quinquina au Pérou et c'est en 1820 que Pelletier et Caventou découvrent le produit actif la quinine.

En 1880, Laveran découvre l'agent pathogène dans le sang. De 1895 à 1897 Ross soupçonne le genre d'*anopheles* d'être responsable de la transmission, confirmé par Grassi une année plus tard; et ce n'est qu'en 1948 que toutes les phases du cycle de développement ont été élucidées. L'espoir des années 50, faire disparaître le paludisme du globe, est aujourd'hui anéanti par l'apparition de souches résistantes dont les premiers cas signalés en Colombie en 1960 par Youg et Moore [38] qui n'a pas cessé de se développer.

III - 2 - Rappels épidémiologiques

a - Dans le monde : Avec 300 à 500 millions de malades et 1,5 à 2,7 millions de décès par an [36], le paludisme reste la parasitose la plus meurtrière du monde et particulièrement dans les pays tropicaux [34]. Elle concerne 36% de la population mondiale dans plus de 90 pays ou territoires. Plus de 90% des cas et des décès sont concentrés en Afrique sub-saharienne [56].

b - Au Mali : Le paludisme est la première cause de morbidité avec une incidence estimée à 40,9‰ selon l'annuaire statistique de 1997 [16]. Cette maladie existe presque sur tout le territoire malien avec un gradient d'endémicité décroissant du sud au nord. On y rencontre quatre espèces plasmodiales (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*). Le *P. vivax* n'a été décrit qu'au nord du pays dans la population leucoderme. Le *P. falciparum* agent du paludisme perniciosus, est l'espèce la plus représentée soit 85-95 % de la formule parasitaire [27].

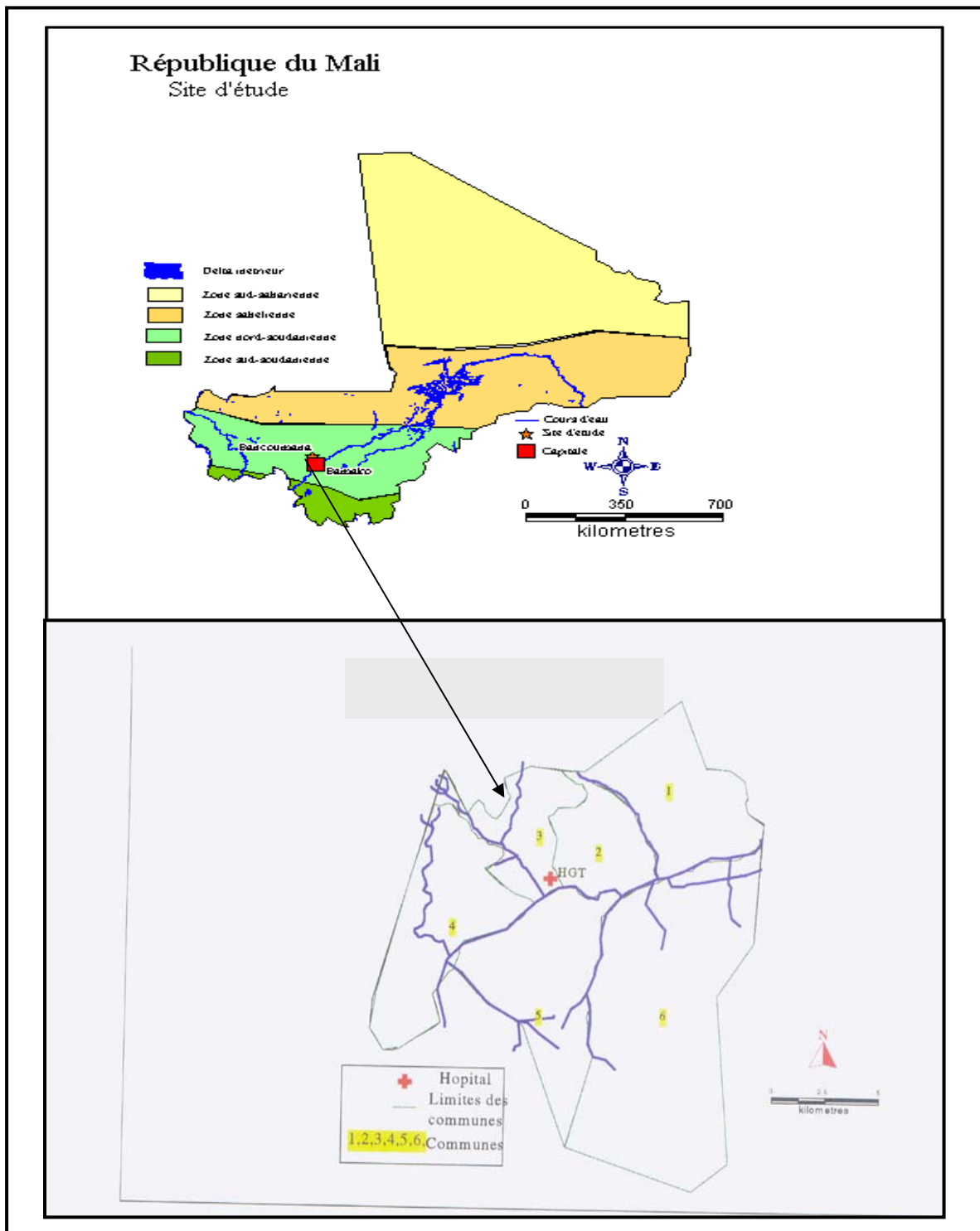


Figure 1: Carte du Mali et du district de Bamako avec le site d'étude.

C - Différents faciès épidémiologiques :

Le Mali est un pays d'endémicité palustre avec cinq profils épidémiologiques de transmission [20] :

- Zone soudano-guinéenne à transmission saisonnière longue de 4 à 6 mois.
- Zone de transmission saisonnière courte de 3 à 4 mois.
- Zone de transmission sporadique voire épidémique correspondant aux régions du nord, certaines localités des régions de Koulikoro et de Kayes.
- Zone de transmission bi ou plurimodale comprenant le delta intérieur du fleuve Niger et les zones de barrages : Selingué, Manantali et Markala.
- Zones peu propices à l'impaludation particulièrement les milieux urbains comme Bamako et Mopti où le paludisme est hypo-endémique.

III- 3 - Aspects économiques du paludisme

Le paludisme compromet le développement socio-économique des pays d'Afrique subsaharienne. Cette maladie ne frappe pas ses victimes une seule fois mais plusieurs fois dans leur vie. Il ralentit la croissance économique en Afrique de 1,3% par an. Selon les estimations de l'OMS, le PIB de l'Afrique subsaharienne dépasserait aujourd'hui de 32% si l'on avait éliminé le paludisme il y a 35 ans [3].

En 1997, les pertes économiques dues au paludisme ont été estimées à 2 milliards de dollars par an pour l'Afrique seule [2].

Au Mali, le coût direct moyen s'élève à 21049 FCFA par cas de paludisme grave soit le prix de quatre moustiquaires imprégnées de deux places [25].

III - 4 - Manifestations cliniques et biologiques

A - Manifestations cliniques : Formes graves et compliquées du paludisme

1 - Définition

Le paludisme grave pose des problèmes de définition. Il rassemble les formes cliniques ayant un risque d'évolution fatale. En pratique, il ne concerne que le paludisme à *P. falciparum* mais ne se limite pas au neuropaludisme ou paludisme perniciosus comme cela était considéré jusqu'au début des années 1980. Depuis 1986, le paludisme grave est classiquement défini en référence à des critères cliniques et biologiques retenus par l'OMS [57] en association avec la preuve d'une infection par des formes sanguines asexuées de *P. falciparum*.

- Neuropaludisme : Coma profond aréactif aux stimuli nociceptifs à l'exception des autres causes d'encéphalopathies.
- Anémie sévère : Se traduisant par un taux d'hémoglobine <5 g/dl en dehors de toute autre cause d'anémie.
- Insuffisance rénale : Excrétion urinaire < 2 ml/kg/24 heures et créatinine sérique > 265 µmol/l.
- Oedème pulmonaire ou syndrome de détresse respiratoire.
- Hypoglycémie : Glycémie < 2,2 mmol/l soit 0,4g/l.
- Collapsus circulatoire : Tension artérielle systolique < 50mmHg chez l'enfant de 1 à 5 ans ou < 70 mmHg chez l'enfant de plus de 5 ans.
- Hémorragies spontanées diffuses ou CIVD.
- Convulsions spontanées répétées plus de deux par 24 h.
- Acidose avec pH < 7,25 et un taux de bicarbonate < 15mmol/l.
- Hémoglobinurie macroscopique.
- Prostration définie par l'incapacité de se tenir assis seul.
- Hyperparasitémie > 500000 tropho/µl de sang.
- Ictère clinique ou biologique avec bilirubine > 50µmol/l.

2 - Physiopathologie

La physiopathologie du paludisme grave et compliqué est mieux comprise actuellement même si elle n'est pas complètement élucidée. Elle fait intervenir une adhérence des hématies parasitées à l'endothélium vasculaire et une cascade de cytokines.

- La cyto-adhérence des hématies parasitées repose sur :
 - les knobs, véritables protrusions de la membrane de l'érythrocyte parasitée. Ces protubérances contiennent des antigènes plasmodiaux dont certains sont spécifiques de *P. falciparum* : histidine rich protein et protéine RESA (ring érythrocyte surface antigen) ;
 - les récepteurs endothéliaux qui constituent des points d'attache de prédilection pour les érythrocytes infectés. Plusieurs récepteurs ont été identifiés : l'ICAM-1 (molécule d'adhésion intercellulaire), la protéine CD-36, la thrombospondine, la selectine-E, etc.

La cyto-adhérence est amplifiée par le phénomène de rosettes, agglutination d'hématies saines autour d'hématies parasitées. Ces rosettes peuvent obstruer des capillaires profonds et induire une séquestration.

- Les cytokines participent à la physiopathologie du paludisme. Le TNF- α (tumor necrosis factor) joue un rôle essentiel : sécrété par les macrophages, il intervient dans la pathogénie de la fièvre et de l'œdème cérébral et son élévation est corrélée au pronostic. En fait, la sécrétion de TNF- α s'intègre dans une cascade d'autres cytokines : interleukines 1, 2, 3, 10, interféron gamma, etc.

- La physiopathologie du paludisme grave dépend également de multiples facteurs à savoir : virulence de la souche, niveau de la chimiorésistance, capacité de cyto-adhérence, facteurs génétiques, etc [32].

3 - Aspects cliniques du paludisme grave

a - Le neuropaludisme

- ✓ Mode de début : la survenue est brutale. Habituellement le premier signe est la fièvre, suivie parfois par un refus de nourriture. Des vomissements dans certains cas. Des convulsions surviennent fréquemment avant ou après le début du coma.
- ✓ Terrain : principalement le sujet non immun (enfants, femmes enceintes, sujets neufs) ou après des accès simples à répétition.
- ✓ Symptomatologie : coma profond. Les signes d'accompagnements sont les convulsions soit tonique, clonique ou tonico-clonique localisées ou généralisées, hyperthermie, hypersudation, encombrement trachéo-bronchique, parfois des troubles de la posture : décortication, décérébration et opisthotonos, etc.
- ✓ Complications : hémorragies avec CIVD, insuffisance rénale aiguë, œdème aiguë du poumon (OAP), collapsus...
- ✓ Evolution : En l'absence de traitement c'est la mort qui s'en suit. Après un traitement bien conduit l'évolution peut se faire vers la guérison avec ou sans séquelles (hémiplégie, cécité corticale, ataxie cérébelleuse, hypotonie sévère, retard mental, troubles de comportement...)
- ✓ Facteurs de mauvais pronostic : **[53]**
 - * Grossesse, splénectomie ou autres états d'immunodépression
 - * Fièvre très élevée
 - * Hépatomégalie
 - * Parasitémie > 10%
 - * Perturbations métaboliques
 - * Hypoglycorachie et élévation des lactates
 - * Hématocrite < 20%, hémoglobine < 7g/dl
 - * Bilirubine totale > 50µM
 - * Oligo-anurie avec créatininémie > 260µM
 - * Détresse respiratoire.

b - L'anémie sévère

Elle est la complication la plus courante du paludisme à *P. falciparum*. Elle est due à la destruction des hématies parasitées ou non et se manifeste cliniquement par :

-pâleur cutanéomuqueuse très marquée, souvent un ictère franc ou modéré.

-confusion, asthénie, agitation, coma.

-souffle systolique, rythme de galop, tachycardie, insuffisance cardiaque.

-polypnée, tirage sous et intercostal, geignement, battement des ailes du nez.

-hépatomégalie et/ou splénomégalie [53].

c - L'hypoglycémie

Elle peut être due à un dysfonctionnement hépatique ou à une consommation excessive de glucose par les parasites en maturation ou à un traitement par la quinine qui augmente la sécrétion d'insuline par le pancréas. L'hypoglycémie est néfaste pour le cerveau, elle se manifeste par les troubles de la conscience, des convulsions généralisées, des postures anormales et le coma.

d - La fièvre bilieuse hémoglobinurique

Elle est due à une hémolyse intra vasculaire ou à des médicaments (quinine), ce qui entraîne le passage de l'hémoglobine dans l'urine. La symptomatologie est initialement marquée par la fièvre, des vomissements, une diarrhée et une polyurie suivie après d'une oligurie avec une coloration rouge porto ou noirâtre des urines. Les signes physiques associés sont l'hépatosplénomégalie, l'anémie et l'ictère.

e - L'insuffisance rénale

En tant que complication, elle est due à l'hypotension consécutive à la déshydratation ou au choc et survient plus souvent chez l'adulte.

f - Le collapsus cardio-vasculaire

Ces patients sont admis en état de collapsus cardio-vasculaire avec tension artérielle systolique < 70mmHg. Cliniquement la peau devient froide, moite et cyanosée. Le pouls est filant parfois imprenable.

g - Les hémorragies spontanées

Certains malades peuvent avoir un saignement spontané des gencives, digestif extériorisé ou de la peau, ou des saignements prolongés aux points d'injection. Il s'agit d'un trouble de coagulation grave en rapport avec une coagulation intra vasculaire disséminée qui peut être rapidement mortel [7].

h - L'œdème pulmonaire

Il peut apparaître plusieurs jours après la chimiothérapie, au moment où l'état général du patient s'améliore. Le premier signe est une élévation du rythme ventilatoire qui précède l'apparition des autres signes : la classique marée des râles crépitants avec 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 la mort peut s'en suivre en quelque heures [7].

i - Le paludisme viscéral évolutif

Il s'agit d'une forme subaiguë ou chronique du paludisme à *P. vivax* ou *P. falciparum*. Il concerne plutôt l'enfant qui à peine, au cours des années, à acquérir sa prémuniton. La splénomégalie en est le signe majeur, associée à une hépatomégalie. Les signes généraux (fébricule intermittente, asthénie, amaigrissement...) et d'hémolyse (pâleur, ictère) sont très variables, allant d'une forme pauci symptomatique à une forme pouvant imposer pour une leucémie. La densité parasitaire est en règle faible nécessitant de répéter les examens parasitologiques du sang.

4 - Modifications biologiques au cours du paludisme grave

- ✓ Les examens mettent en évidence la présence de *P. falciparum* associé ou non à une anémie.
- ✓ La thrombocytopenie est fréquente mais rarement grave.
- ✓ La leucocytémie périphérique est généralement normale. Une leucocytose à PN est possible dans les atteintes graves et ne signifie pas obligatoirement la présence d'une infection bactérienne associée
- ✓ Les taux plasmatiques d'urée, de créatinine, d'albumine, d'enzymes hépatiques et d'électrolytes 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 [54].

B - Manifestations biologiques

1- Biologie du *Plasmodium* et les éléments du diagnostic biologique

a - Cycle biologique des *Plasmodium* humains

▪ Le parasite chez ses hôtes

Le cycle biologique de tous les *Plasmodium* humains est comparable. Il comprend une phase anophelienne sexuée (sporogonie) avec multiplication chez les anophèles femelles et une phase humaine (schizogonie) hépatique et érythrocytaire. Cette dernière phase où le parasite est haploïde comprend une phase de développement dans les hépatocytes (schizogonie pré ou exo-érythrocytaire) et un cycle de développement dans les érythrocytes (schizogonie érythrocytaire).

▪ Le parasite dans l'anophèle

Les gamétocytes, stade sanguin sexué des *Plasmodium*, sont ingérés par un anophèle femelle au cours d'un repas sanguin. Par un processus d'exflagellation, un gamétocyte mâle donne en quelques minutes 8 gamètes mâles haploïdes, chacun peut fusionner avec un gamète femelle haploïde. Cette fécondation aboutit à la formation d'un ookinète diploïde qui va former un oocyste, moins de 24 heures après le repas sanguin. A l'intérieur de cet oocyste, les cellules parasitaires se multiplient pour libérer près d'un millier de sporozoïtes haploïdes au bout de quelques jours. La durée de cette période est variable selon l'espèce plasmodiale et les variations de température. Une quantité non négligeable des sporozoïtes libérés des oocystes réussit à gagner les glandes salivaires.

▪ **Le parasite chez l'homme**

Les sporozoïtes inoculés restent quelques minutes à une demi-heure dans la peau, la lymphe puis le sang. Beaucoup sont détruits par les macrophages. Certains (une à quelques dizaines) envahissent des hépatocytes. Les sporozoïtes forment alors des schizontes pré-érythrocytaires qui se développent en quelques jours (*P. falciparum* : 5,5-7 jours) et libèrent des milliers de mérozoïtes dans le sang (*P. falciparum* : 30.000). La plupart des mérozoïtes envahissent des érythrocytes en une minute environ par invagination de la membrane cellulaire. Dans l'érythrocyte, le parasite prend une forme en anneau, le trophozoïte. Après une période de croissance, le trophozoïte âgé entre dans un processus de division : la schizogonie érythrocytaire. Lorsque les schizontes sont matures, les érythrocytes éclatent et libèrent des mérozoïtes ainsi que de nombreux débris cellulaires et parasitaires responsables des accès de fièvre. La schizogonie érythrocytaire dure approximativement 48 heures pour *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* et 72 heures pour *P. malariae*. Le cycle est continu pendant la durée de l'infection et aboutit à une augmentation progressive de la densité parasitaire jusqu'à ce que l'immunité ou un traitement la limite.

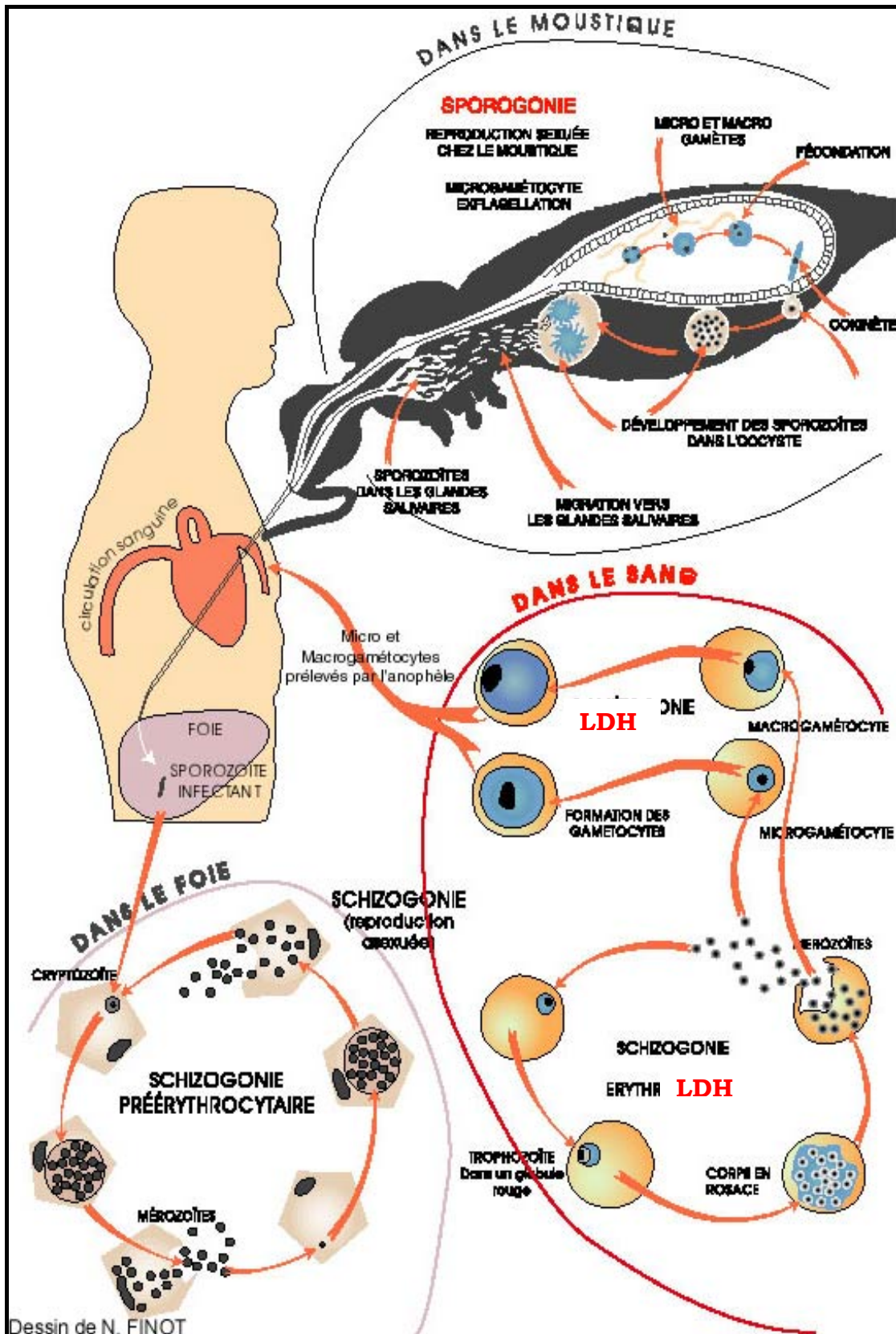


Figure 2 : cycle de développement du plasmodium

b - Rappel sur la lactate déshydrogénase dans le métabolisme du Plasmodium

Les plasmodies ont besoin de beaucoup d'énergie pour assurer leur développement au cours du cycle asexué intra-érythrocytaire. Chez les plasmodies aussi bien que chez les érythrocytes matures la glycolyse constitue une source majeure d'énergie. La consommation de glucose par les érythrocytes infectées de *P. falciparum* est 25 à 50 fois supérieure à celle des globules rouges non infectés [49]. Le glucose est utilisé par voie d'Embden-Meyerhoff qui fait intervenir des enzymes parasitaires spécifiques à la glycolyse [43]. La pLDH est une enzyme terminale de cette voie (Embden-Meyerhoff) des plasmodies [30]. Le stade ultime de cette voie est marqué par la transformation du pyruvate en acide lactique par la LDH. Ce métabolisme régénère le N-Acetyl Dinucléotide (NAD) qui est nécessaire à la production d'Adénosine Triphosphate (ATP). L'acide lactique, produit final du métabolisme du glucose des espèces plasmodiales de mammifères est rapidement excrété par le parasite vers le compartiment extra-cellulaire [23].

2 - Techniques de diagnostic biologique du paludisme :(principes, avantages et inconvénients).

Différentes méthodes ont été proposées pour estimer la parasitémie. Certaines reposent sur la coloration, la détection et la numération des parasites, d'autres consistent à révéler la présence de molécules parasitaires.

a - Les examens microscopiques directs

► Frottis mince (FM)

Le frottis mince est la méthode de référence pour l'étude morphologique des hématozoaires et pour le diagnostic différentiel entre les espèces plasmodiales. La lecture de 100 champs microscopiques (oculaires 5 à 7X et objectif à immersion 100X) représente seulement 1/200 à 1/100 μ L de sang et la probabilité qu'un observateur expérimenté ne détecte pas une parasitémie inférieure à 200/ μ L est élevée. La densité parasitaire est généralement estimée par le pourcentage d'hématies

parasitées [11]. Cette technique présente comme avantages principaux la simplicité de sa réalisation, le fait qu'elle est très largement connue y compris dans des laboratoires non spécialisés et, en dehors de ces aspects pratiques, la possibilité d'un diagnostic indiscutable et précis si le résultat est positif. Il permet en effet une évaluation quantitative de la parasitémie et un diagnostic exact de l'espèce plasmodiale et des stades évolutifs, ce qui, sur le plan épidémiologique mais aussi clinique et thérapeutique, peut avoir une importance considérable. Sa sensibilité est largement suffisante en zone de transmission puisqu'il permet de détecter environ 50 *Plasmodium*/ μl , soit une parasitémie de $10^{-5}/\mu\text{l}$ [33].

► **Goutte épaisse (GE)**

La goutte épaisse contient idéalement 3 à 5 μL de sang sur 50 à 90 mm^2 et en moyenne 15 à 20 leucocytes par champ microscopique. Un champ microscopique représente alors 1/500 à 1/350 μL de sang et l'examen de 100 champs couvre 1/5 à 1/3 μL de sang. Dans ces conditions, les parasites passent rarement inaperçus si la densité parasitaire est supérieure ou égale à 25/ μL . Sa sensibilité est 20 à 30 fois plus élevée que celle du frottis mince. La GE peut être séchée, colorée et lue en l'espace d'une heure. La GE est largement utilisée pour le diagnostic en routine car elle permet d'examiner rapidement un volume de sang important [55]. Les parasites sont pourtant facilement détectés sur la GE même s'ils peuvent parfois être plus difficiles à identifier que sur un FM. La GE est donc l'examen parasitologique de choix en clinique au Mali.

En contrepartie de ces avantages, les examens microscopiques entraînent un certain nombre d'inconvénients ou de servitudes. Il concerne la relative longueur de l'apprentissage, surtout pour les examens de GE. Il existe également des difficultés de reconnaître des formes plasmodiales rares et quelques fois modifiées par des conditions défectueuses de fixation ou de coloration. Les diverses causes d'erreurs par excès sont bien connues mais ce sont surtout celles par défaut (résultats faussement négatifs en cas de faible parasitémie) qui

entraînent les contraintes les plus lourdes [33]. En fin de compte, ces examens microscopiques apparemment très simples exigent de la compétence et du soin.

► **Microscopie et Fluorescence**

Plusieurs méthodes reposant sur la coloration fluorescente des acides nucléiques par l'acridine orange (AO) ou par la benzothiocarboxypurine (BCP) ont été proposées [1,31]. Le kit commercial QBC® (quantitative buffy-coat) de Becton Dickinson comme la technique de Kawamoto font appel à l'AO [24,10]. Ces techniques sont rapides et faciles à mettre en œuvre. Elles ont généralement une sensibilité et une spécificité équivalentes à celle de la goutte épaisse [12,29]. La lecture des étalements de sang colorés à l'AO selon la méthode Kawamoto peut cependant être difficile dans les conditions du terrain [13]. Les colorations par l'AO ou la BCP n'étant pas spécifiques des parasites, le microscopiste doit donc apprendre à différencier les parasites fluorescents des autres cellules ou débris cellulaires contenant des acides nucléiques. Même si des différences morphologiques peuvent être repérées, ces méthodes ne permettent pas de porter un diagnostic d'espèce plasmodiale, ni d'estimer la densité parasitaire [41]. Le QBC® nécessite un équipement particulier adaptable aux microscopes, une centrifugeuse et des tubes capillaires spécifiques.

b – Méthodes de détection d'antigènes parasitaires

Il existe plusieurs kits commerciaux reposant sur l'immuno-capture d'antigènes parasitaires. Par rapport aux méthodes microscopiques, ces tests permettent d'obtenir un résultat plus rapidement (10 à 15 minutes), nécessitent un entraînement plus limité et ont des performances comparables ou meilleures [1,31]. Deux d'entre eux, le test ParaSight F® (Becton Dickinson) et le test ICT Malaria Pf® (ICT Diagnosis) détectent l'antigène HRP-2 (histidine-rich protein-2).

- **ParaSight F® test et le test ICT Malaria Pf®**

Ces deux tests sont spécifiques de *Plasmodium falciparum*, ont des performances comparables, mais ne permettent pas d'estimer la densité parasitaire. Le test ICT Malaria Pf/Pv® détecte l'antigène HRP2 de *P. falciparum* et celui de *P. vivax*, probablement celui de *P. ovale*, mais apparemment pas celui de *P. malariae* [21]. La sensibilité de ce dernier test est sensiblement moins bonne pour *P. vivax* que pour *P. falciparum* : un résultat négatif ne permet pas d'exclure une parasitémie $\leq 300/\mu\text{L}$ pour *P. falciparum* et $\leq 1500/\mu\text{L}$ pour *P. vivax* [46]. Les tests peuvent rester positifs quelques jours après une guérison parasitologique à cause de la persistance de l'antigène [47]. Le ParaSight F® test peut être faussement positif en présence de facteur rhumatoïde [22]. Le test ICT Malaria Pf® doit être conservé à +4°C alors que le test ParaSight F peut être stocké à +37°C.

- **OptiMAL-IT®**

Ce test est basé sur la détection d'une enzyme métabolique intracellulaire abondante produite par les espèces plasmodiales dans le sang. L'enzyme, la lactate-deshydrogenase parasitaire (pLDH), est libérée par les formes sexuées et asexuées du parasite dans le sang et est rapidement détectée par une série d'anticorps monoclonaux. Ces anticorps sont dirigés contre des isoformes de l'enzyme permettant de faire une différenciation entre les espèces plasmodiales.

La pLDH disparaît plus rapidement que l'HRP-2 après un traitement antipaludique efficace et sa concentration semble varier parallèlement avec la densité parasitaire. Aucune réaction croisée n'a été décrite par rapport au test [37].

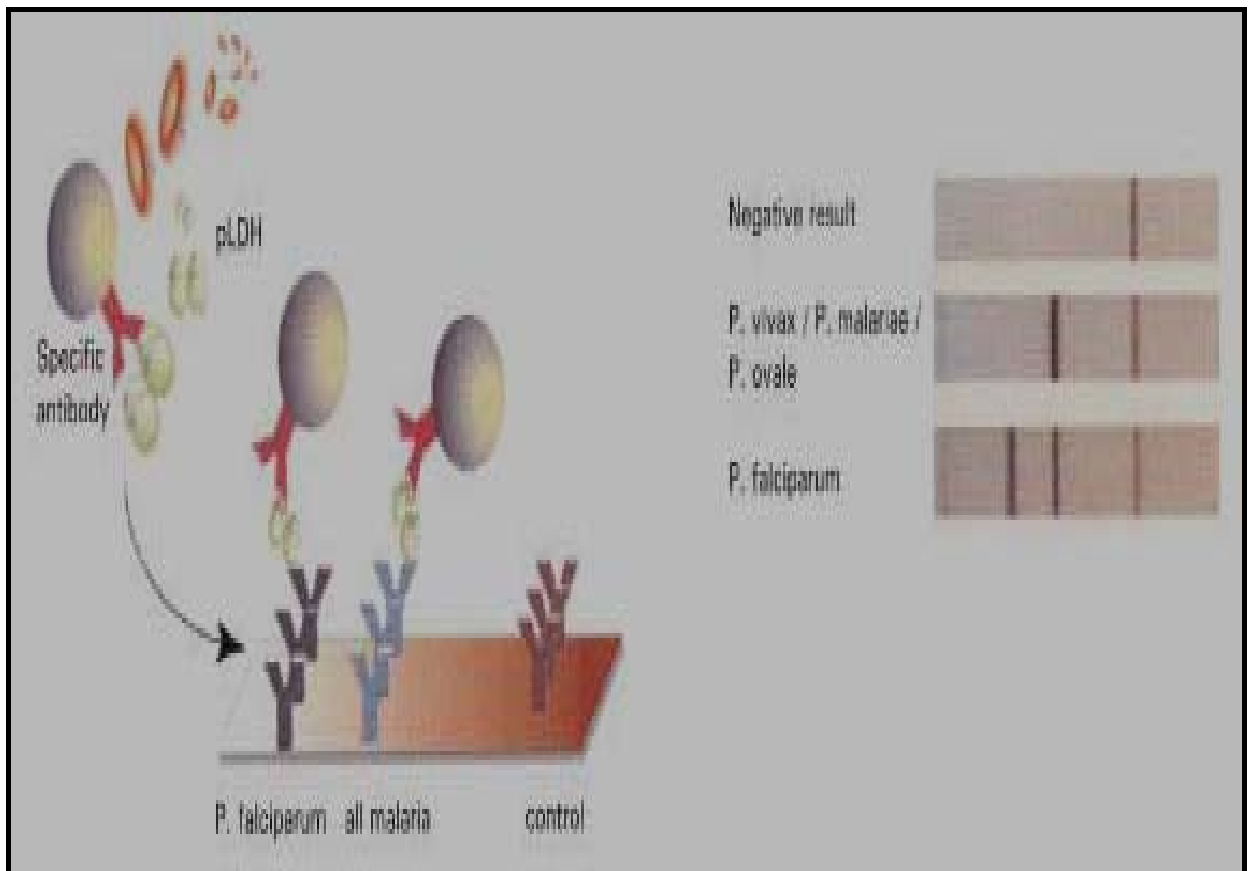


Figure 3 : Schéma de mise en évidence de la réaction entre les pLDH des différentes espèces plasmodiales et les anticorps spécifiques : complexe [Ag-Ac].

IV - METHODOLOGIE

IV - 1- Cadre et lieu d'étude

L'étude s'est déroulée dans le district de Bamako, capitale administrative et économique de la république du Mali. Traversée par le fleuve Niger, le district de Bamako est soumis au climat tropical avec une longue saison sèche de 7 mois (novembre-mai), et courte saison pluvieuse de 5 mois (juin-octobre) correspondant à la période de forte transmission palustre.

Le district est divisé en 6 communes qui disposent chacune au moins d'un Centre de Santé de Référence (CSR), d'une Protection Maternelle et Infantile (PMI), d'un Centre de Santé Communautaire (CSCOM), des cabinets médicaux et des cliniques privées. Il abrite également 2 des 3 hôpitaux nationaux du pays dont l'hôpital Gabriel Touré (HGT) et l'hôpital du point G (HPG).

Notre étude a été réalisée à la pédiatrie de l'Hôpital Gabriel Touré.

IV - 1- 1 - Capacité et équipement de la pédiatrie

a - Le service de pédiatrie A

Il comprend deux bâtiments principaux situés à l'étage et comprend :

- L'unité de pédiatrie III qui comprend deux grandes salles dont chacune dispose de huit lits d'hospitalisation et deux petites salles climatisées équipées chacun d'un lit d'hospitalisation et une salle de perfusion.
- L'unité de pédiatrie IV comprend deux grandes salles dont chacune dispose de huit lits et une petite salle avec quatre lits d'hospitalisation.
- L'unité de réanimation-néonatalogie comprend quatre secteurs dont un pour les grands enfants (six lits) et les trois autres destinés aux prématurés, nouveau-nés, nourrissons et disposent de 15 berceaux et de cinq couveuses. C'est dans cette unité qu'étaient hospitalisés tous les patients dont l'état nécessitait une réanimation. Elle est dotée d'un certain nombre de matériels (oxygénation, aspirateurs, pompes etc.) pour une meilleure prise en charge de ces cas.

b - Le service de pédiatrie B

Il occupe le rez-de-chaussée des deux bâtiments et comprend:

- L'unité de pédiatrie I avec deux grandes salles dont chacune dispose de huit lits, six petites salles climatisées d'un lit chacune et une salle de perfusion.
- L'unité de pédiatrie II comportant trois grandes salles dont chacune huit lits d'hospitalisation
- L'unité de consultation externe avec quatre salles de consultations, deux salles de repos, une salle de garde, des toilettes, magasins et bureaux. Le recrutement des malades est effectué dans cette unité.

IV - 1- 2 - Le personnel de la pédiatrie

Il est composé de 12 médecins (un Professeur de pédiatrie chef de service, un maître de Conférence Agrégé de pédiatrie chef de service, trois assistants chefs de cliniques, deux médecins généralistes, cinq médecins pédiatres), 18 techniciens de santé, 12 aides soignantes, neuf agents techniques de santé, quatre manœuvres. A ceux-ci il faut ajouter des médecins en cours de spécialisation, des élèves des écoles socio-sanitaires et des étudiants en médecine de différentes années reçus pour leurs stages de formation.

IV - 1- 3 - les personnels de l'équipe du projet de recherche du DEAP en pédiatrie

-Un investigateur, deux médecins pédiatres superviseurs, trois médecins, un pharmacien, trois internes et deux infirmières.

IV - 2 - Période d'étude

Notre étude a été réalisée au cours de la période de forte transmission du paludisme (juin – décembre) 2003 et 2004.

IV - 3 - Type de l'étude

Notre étude a été prospective longitudinale.

IV - 4 - Malades et méthodes

IV - 4 - 1- Population d'étude

Il s'agissait de tous les enfants de 6 mois à 14 ans résidant ou non à Bamako pendant la période d'étude et hospitalisés dans le service de pédiatrie du CHU-GT pour paludisme grave et compliqué.

IV - 4 - 2 - Mode de recrutement

Le recrutement des patients a été fait dans les services de pédiatrie à la suite des consultations externes et/ou des gardes.

IV - 4 - 3 - Définition des cas

Il s'agit de tous les enfants ayant à l'entrée, au moins un des critères majeurs suivants associés ou non à un ou plusieurs critères mineurs :

A. Critères majeurs de gravité

- Score de Blantyre < 4,
- Anémie grave (Hte < 15% ou Hb < 5 g/dl),
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë ou œdème pulmonaire,
- Hypoglycémie (< 2,2 mmol/l),
- Etat de choc (TA systolique ≤ 60 mmHg),
- Hémorragie spontanée et/ou CIVD,
- Convulsions répétées,
- Acidose métabolique (ph < 7,25),
- Hémoglobinurie,

B. Critères mineurs de gravité

- Somnolence marquée, obnubilation, coma vigile, prostration, asthénie intense, ictère clinique, fièvre > 40°C.
- Hyperparasitémie > 5%

IV - 4- 4 - Critères d'inclusion et de non-inclusion

A. Critères d'inclusion

- * Enfant répondant à la définition des cas ci-dessus définis ;
- * Assentiment éclairé des parents.

B. Critères de non-inclusion

- * Enfant d'âge < 6 mois ou > 14 ans ;
- * Enfant ne répondant pas aux critères des cas ci-dessus définis.

IV - 4 - 5 - Taille de l'échantillon

Il s'agissait d'un échantillonnage exhaustif de tous les enfants répondant aux critères d'inclusion ci-dessus retenus.

IV - 4 - 6 - Paramètres évalués

Les patients retenus ont tous bénéficié d'un examen clinique complet et biologique à l'entrée.

A – Données de l'anamnèse

La date de début de la fièvre, la date de début des convulsions le nombre de convulsions, la date de début du coma, la notion de prise d'antipaludique, l'allaitement maternel, la notion de séjour récent dans certaine zone d'endémie palustre localité, les antécédents de paludisme grave et/ou d'autres pathologies graves...

B – Données de l'examen physique

- . Le poids : Nos patients ont été pesés à l'aide d'un pèse-personne
- . La température corporelle : elle a été quantifiée à l'aisselle par un thermomètre électronique.
- . Le mètre ruban a été utilisé pour les mesures de la taille.
- . 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 persistant.

- . La fréquence respiratoire, chaque signe de détresse a été noté (cyanose, battement des ailes du nez, tirage, entonnoir xyphoïdien, fréquence respiratoire rapide) ainsi que les troubles respiratoires: hyperventilation (respiration ample, troubles posturaux), hypoventilation (nystagmus, hypersalivation), respiration périodique.
- . Les signes auscultatoires pulmonaires essentiellement recherchés ont été les ronchi, les râles crépitants et sibilants.
- . La tension artérielle était mesurée à l'aide d'un tensiomètre « marque Spengler et Speidel/Keller » adapté à tous les âges pédiatriques.
- . La fréquence cardiaque à la recherche de tachycardie.
- . Les souffles cardiaques ou d'autres bruits surajoutés (galop) ont été recherchés systématiquement chez tous nos malades.
- . L'état de choc a été recherché par les signes tels que la froideur des extrémités, une chute de la tension artérielle (< 50 mmHg avant 5 ans et < 70 mmHg après 5 ans), la tachycardie associée à un pouls faible ou imprenable.
- . La flèche hépatique a été mesurée à l'aide d'un ruban ;
- . La classification de Hackett (1944) a été utilisée pour apprécier la splénomégalie.

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 pas une horizontale passant par l'ombilic	3
Descend au-dessous de l'ombilic sans dépassé une ligne passant à égale distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne	4
Descend au-delà de la limite précédente	5

- . Les troubles neurologiques de nos malades caractérisés par :
 - *convulsions* (type, nombre, moment, le caractère localisé ou généralisé) ont été précisées.
 - *coma* dont le stade a été évalué à l'aide du score du Blantyre comportant trois paramètres (Score : somme des 3 items).

Mouvements des yeux		Réponse verbale		Réponse motrice	
Adapté	1	Cri approprié	2	Localise la douleur	2
Inadapté	0	Cri inadapté	1	Retire le membre	1
		Gasp	0	Pas de réponse	0

En plus de ces signes, certains ont été recherchés pour écarter d'autres pathologies pouvant expliquer l'état clinique du malade : Il s'agit de la méningite, des infections urinaires, des infections pulmonaires...

C – Les paramètres biologiques évalués

1 – Goutte épaisse (GE)

Cette technique a été réalisée à l'admission seulement.

➤ **Matériels et réactifs**

- * Boite OMS pour la collecte des lames
- * Lames neuves
- * Coton hydrophile
- * Huile d'immersion
- * Râtelier
- * Cahiers et registre de gestion
- * Papier buvard
- * Microscope binoculaire marque « Olympus »
- * Des vaccinostyles
- * Solution de Giemsa 3%, eau distillée, marqueur indélébile
- * Minuterie, des gants en polyvinyle
- * Bacs de coloration
- * Séchoir marque ``Soft``

➤ **Mode opératoire**

@ - **Goutte Epaisse**

Une goutte de sang prélevée au bout du troisième ou du quatrième doigt est déposée au centre d'une autre 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 au séchoir, la goutte était colorée au Giemsa à 10 % diluée dans de l'eau tamponnée à pH 7,2 pendant 10 mn, puis rincée et séchée par le séchoir. La lame est ensuite immédiatement examinée au microscope à l'objectif 100 par le technicien spécialisé du laboratoire de DEAP. Le comptage à l'aide du compteur manuel intéressait les parasites et les leucocytes. La charge parasitaire était exprimée en rapportant le nombre de parasites pour les 300 leucocytes à 7500 leucocytes. Nous avons considéré 7500 leucocytes comme étant la moyenne du nombre des leucocytes par mm³ de sang. Ainsi la parasitémie P était déterminée par la formule suivante :

$P = (X/Y) 7500$ parasites par mm³ de sang. X le nombre de parasites comptés et Y le nombre de leucocytes correspondant à X.

Toutes les GE confectionnées étaient colorées et lues sur place par un technicien et les résultats étaient portés dans un registre et sur la fiche d'enquête. Une lecture ultérieure était effectuée par un biologiste du DEAP pour le contrôle de qualité.

@- **Frottis mince (FM)**

Réalisé à partir du sang périphérique prélevé à l'aide d'un vaccinostyle. Une goutte de sang est déposée sur l'une des extrémités de la lame. L'étalement est effectué par une 2^{ème} lame tenue par la main droite sur la 1^{ère} lame par la main gauche. On forme un angle de 60 degrés entre les 2 lames et d'un coup sec on glisse la 2^{ème} lame sur la 1^{ère}. Cette lame est asséchée par un séchoir ; colorée, prêt à être examiné. Il faut signaler que ces deux techniques (GE et FM) demandent un microscopiste bien expérimenté et une source de lumière sans oublier un temps d'exécution plus long (au moins 90 mn pour le résultat d'une GE et 15 à 20 mn pour celui d'un FM) [42].

2 – OptiMAL-IT

➤ Matériel 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

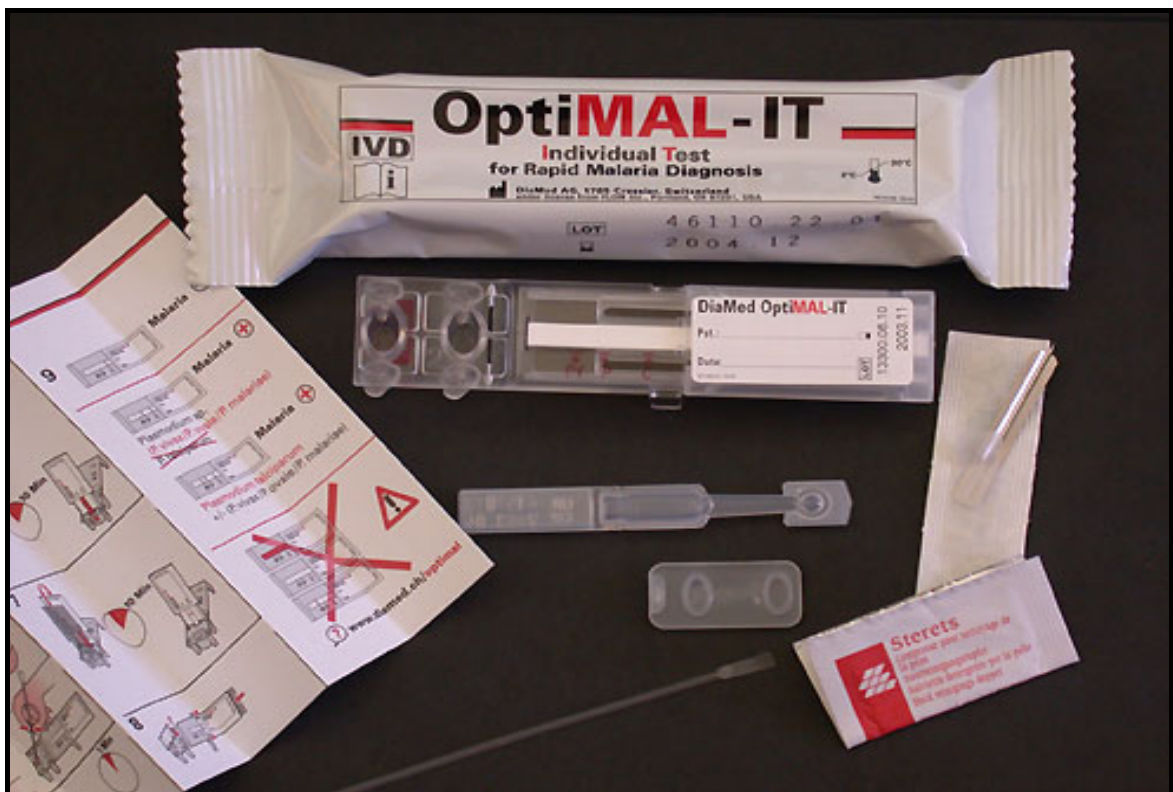


Figure 4 : Nouvelle présentation du kit d'OptiMAL-IT

➤ **Mode opératoire (voir fig. 5)**

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 10µL 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 pose pieds et les jeter ainsi que la pipette dans une poubelle appropriée.

9^{ème} étape : Consiste à interpréter le résultat (**Voir fig. 6**):

- 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.

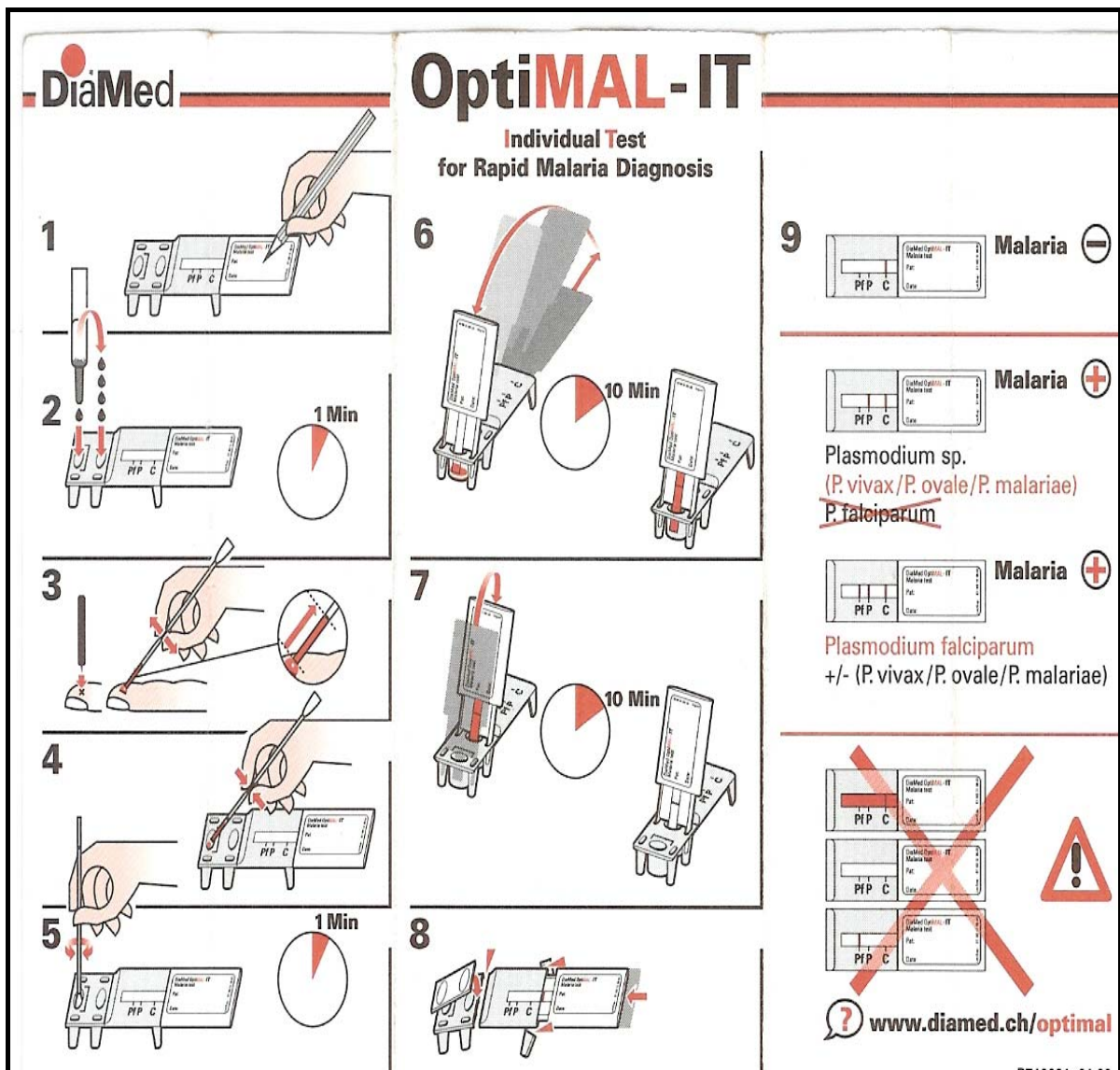


Figure 5 : Mode opératoire de la technique de l'OptiMAL-IT

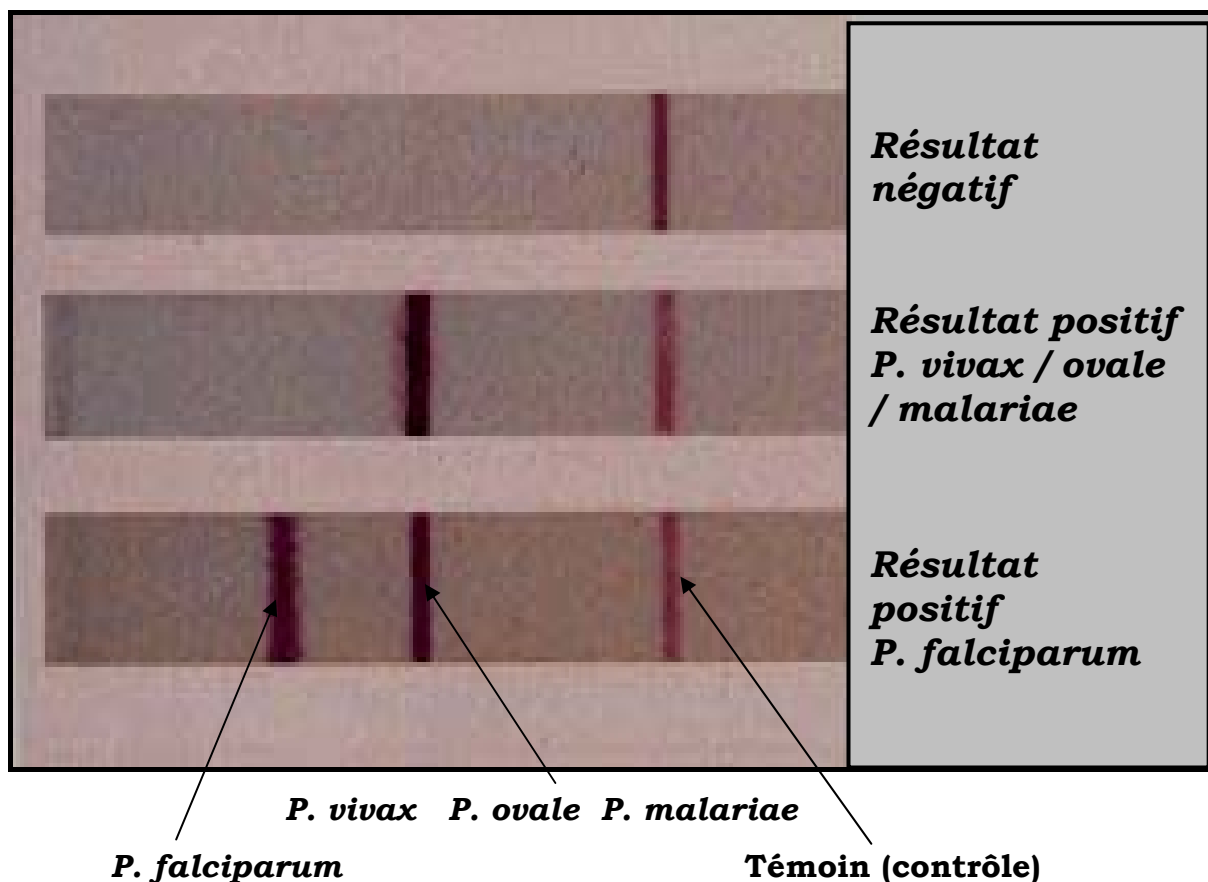


Figure 6 : Interprétation des résultats de la technique de l'OptiMAL-IT

NB : IL est extrêmement important de respecter les dates de péremptions du fabricant et les conditions de stockages du matériel (humidité, température) pour les kits de l'OptiMAL-IT.

3 – Mesure du taux d'hématoglobine sur Hemocue®.

➤ **Matériel**

- * Coton hydrophile, Alcool
- * Gants, Vaccinostyle
- * Photomètre Hemocue
- * Microcuvettes Hemocue test
- * Microcuvettes Hemocue contrôle.

➤ **Mode opératoire**

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

2^{ème} étape : Tirer le porte 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 paillasse 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 ».

4 – La glycémie

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

➤ **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.

5 – Gaz du sang

Les gaz du sang ont été déterminés par le gazomètre de type IRMA.

➤ **Matériel**

- * Appareil IRMA Diametric Analysis
- * Des Cartouches
- * Seringue 5cc, Gants, Alcool, Coton hydrophile
- * Rouleau de papier
- * Réfrigérateur

➤ **Mode opératoire**

1^{ère} étape : Prélever 1 à 2 cc du sang veineux à l'aide d'une seringue de 5cc.

2^{ème} étape : Appuyer avec l'index sur l'écran supéro-externe droit de l'appareil IRMA (Blood Analysis System).

3^{ème} étape : Appuyer sur « analyse du patient », choisir le Code correspondant à la cartouche et appuyer sur la touche « suivant ».

4^{ème} étape : Insérer la cartouche IRMA selon la demande de l'appareil et vérifier que les informations sur l'écran correspondent au code de la cartouche.

5^{ème} étape : Le retrait de l'embout de la cartouche et l'introduction du contenu de la seringue dans un délai de 5 mn sont faits à la demande de l'appareil, s'assurer qu'il n'y a pas de bulles d'air dans la cartouche au cours de l'injection de l'échantillon et appuyer sur « analyse ».

6^{ème} étape : Attendre l'affichage du résultat sur l'écran, appuyer sur la touche supéro-externe gauche pour introduire la température du patient et le nom du patient, attendre l'affichage nouvelle des résultats, imprimer et porter les résultats sur une feuille de paillassé ainsi que la date et l'heure ; appuyer sur « quitter ».

7^{ème} étape : Enlever la cartouche de l'appareil et la jeter dans la poubelle pour objets tranchants et appuyer sur « Eteindre ».

NB : Ne pas injecter plus de 5cc d'échantillon dans la cartouche.

Ne pas utiliser un tube EDTA pour le prélèvement.

6 – Les groupes sanguins, NFS, VS

Ces variables ont été déterminées au laboratoire central de l'HGT.

7 – Les hémocultures et l'ECB du LCR

Ils ont été effectués au CVD.

IV - 4 - 7- Collecte et analyse des données

Nos données étaient systématiquement portées sur des cahiers et des fiches d'enquête. Les bandelettes et les lames étaient lues par au moins 2 personnes.

Les données ont été saisies et analysées sur logiciel EPI Info version 6.04c du CDC d'Atlanta/OMS (Centers for Disease Control and prevention). Les tests statistiques utilisés étaient le Chi2 pour la comparaison des proportions, le test de probabilité exacte de Fisher. La valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. La sensibilité, la spécificité et la statistique Kappa ont été également déterminées.

IV – 5 - La prise en charge thérapeutique

A - Principe

Chaque enfant reçu dans le service de pédiatrie du CHU-GT, chez lequel le diagnostic de paludisme grave est évoqué sera pris en charge soit par l'équipe de la permanence du DEAP (techniquement et financièrement) soit par les médecins de la pédiatrie en collaboration avec les internes. Pour cela certaines données ont été recherchées:

- 1- Les lieux de résidence et de déplacement récents du patient.
- 2- La précision par les parents ou les accompagnants d'un traitement anti-paludique administré.
- 3- Le diagnostic rapide était assuré par le résultat de l'OptiMAL-IT qui permet de détecter la présence de *Plasmodium* dans le sang et d'identifier l'espèce *falciparum*.
- 4- Une GE a permis la détermination de la parasitémie.
- 5- Une glycémie était déterminée au lit du malade au moyen d'une bandelette réactive lue avec un appareil adéquat si possible.
- 6- Le taux d'hématocrite était déterminé par la méthode du micro hématocrite décrite par LEVY Lambert ou par l'hémocue.
- 7- Les mesures thérapeutiques dans l'immédiat étaient la correction d'une éventuelle hypoglycémie, d'une température corporelle trop élevée, des crises convulsives et d'acidose métabolique.

B – Les antipaludiques utilisés :

- les quinine bases ou les sels de quinine
- les dérivés d'artémisinine

C – Le traitement adjuvant : la pentoxifylline.

D – Les autres traitements : étaient fonction du tableau clinique à l'entrée ou en cours d'hospitalisation.

E – Mode opératoire

1. Pour le neuropaludisme

Mesures générales : après l'installation du malade on a procédé par :

- 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- Un prélèvement pour le groupage en urgence du patient
- d- Administration d'anticonvulsivants (diazépam 1 mg/kg et/ou phénobarbital 5-10 mg/kg) si convulsions.
- 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) pendant 3 jours et le relais par voie orale était assuré par l'amodiaquine pour compléter le traitement.
- h- Administration de la pentoxyfilline ou du placebo à la seringue auto-pousseuse pour les malades soumis à l'essai.
- i- Mise en place d'une sonde naso-gastrique pour gavage et d'une sonde urinaire si nécessaire.
- j- Intubation avec oxygénothérapie était prévue en cas de troubles respiratoires.

Mesures spécifiques

➤ Malades inclus par le personnel du DEAP

- Protocole perfusion intraveineuse de quinine base toutes les 24h.

Ce protocole est utilisé chez tous les cas neurologiques avec possibilité de la voie veineuse périphérique. Ils ont reçu la quinine base à la dose de 25 mg/kg/24h diluée dans le sérum glucosé à 5% pour une quantité totale de 48 ml à l'aide de seringue électrique auto-pousseuse à un débit de 2 ml/h.

- Protocole pentoxifylline.

Ce protocole était utilisé uniquement chez les malades ayant le neuropaludisme. En plus du traitement décrit ci-dessus à base de quinine (protocole perfusion intraveineuse de quinine), ces patients ont aussi reçu soit du placebo soit de la pentoxifylline diluée dans du sérum glucosé isotonique. La pentoxifylline et le placebo (sérum glucosé 5%) étaient conditionnés de façon identique. Les traitements étaient identifiés par un numéro, dont la signification était inconnue du personnel soignant. La quantité totale de liquide perfusé à l'aide d'une seringue électrique (SE) était la même dans les deux cas. La quantité de soluté à perfuser était fonction du poids de l'enfant; elle était de 0,83 mg/kg/heure soit 20 mg/kg/j pour une durée totale de 72 heures.

➤ **Malades hospitalisés et suivis par les internes ou les pédiatres du service**

Protocole perfusion intraveineuse de quinine toutes les 8 heures :
Il s'agit d'une première dose de 10 mg de sels de quinine par kg de poids dans du sérum glucosé 10% (admission) puis 10 mg de sels de quinine par kg de poids toutes les 8 heures dans du sérum glucosé 10%. La durée de perfusion de quinine est de 3 heures. Le maintien de la voie veineuse entre les perfusions de quinine était assuré soit par le glucosé 5% soit par le ringer lactate en cas de déshydratation. La quantité de soluté à perfuser était déterminée soit par rapport à la surface corporelle de l'enfant soit 60 à 80 ml/kg/jour.

Le nombre de gouttes par mn était obtenu par la formule suivante:
Quantité de soluté à perfuser divisée par 3 fois la durée de la perfusion.

Ces malades n'avaient pas reçu la pentoxifylline ou placebo comme traitement adjuvant. Dans les deux cas le relais par voie orale était assuré par l'amodiaquine (camoquin) pour compléter le traitement à la dose 10 mg/kg en prise unique pendant 3 jours.

2. Pour l'anémie sévère aiguë et les formes hémoglobinuriques

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

J1 : 1,6 – 2 mg de poids deux fois par jour à 12 heures d'intervalle ;

J2-J5 : 1,6 – 2 mg de poids en injection unique.

En plus de ce traitement, nous avons pris en considération non seulement le taux d'hématocrite à l'entrée, 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. En général, un taux d'hématocrite < 15% est une indication de la transfusion. Cette transfusion initiale a été de 10 mg/kg de culot globulaire ou 20 mg/kg de poids du sang total en dose de charge. Le contrôle du taux d'Hb était effectué le lendemain de la transfusion et si besoin jusqu'à la sortie du malade.

3. Traitement des complications

➤ **Les antipyrétiques**

- Acide acétyle salicylique injectable ou per os à la posologie de 60mg/kg de poids repartis en 4 injections ou prises à 6 h d'intervalles.
- Paracétamol injectable ou per os à la posologie de 60mg/kg de poids repartis dans les 24 h.
- Moyens physiques: enveloppement humide, vessie de glace.

➤ **Les anticonvulsivants**

- Diazépam à la posologie de 0,5-1mg/kg de poids à répéter si convulsions.
- Phénobarbital à la posologie de 5 – 10 mg/kg de poids par 24 h.

➤ **Les solutés**

- Ringer lactate a été utilisé chez les patients ayant une déshydratation sévère en prenant comme quantité totale 100 ml/kg/jour.

- Dextrose 50% par voie veineuse diluée au 1/5^{ème} dans le sérum glucosé 5% a été utilisé en 15 mn chez les patients en hypoglycémie (glycémie < 40mg/dl); puis le relais a été effectué avec du sérum glucosé à 10%. Si glycémie > 40mg/dl, une perfusion de glucose 10% est utilisée, puis la glycémie capillaire est déterminée après perfusion de quinine.

➤ **Les traitements d'appoint**

Corticoïdes, autres médicaments anti-inflammatoires, Adrénaline...

- **Les antibiotiques** : Pour les patients inclus dans le protocole pentoxifylline, les antibiotiques n'étaient administrés qu'après 72 heures en cas de persistance de la fièvre ou en cas de surinfections bactériennes.

- **L'aspiration et l'oxygénation** le plus souvent associées à une corticothérapie de courte durée ont été utilisées chez les cas de détresse respiratoire.

IV - 6- Le suivi clinique et biologique

Les malades participant à l'essai de la pentoxifylline, ont bénéficié d'une surveillance clinique toutes les 4 heures du 1^{er} au 3^{ème} jour d'hospitalisation, puis toutes les 8 heures durant le reste de leur hospitalisation. Les paramètres de surveillance ont été d'une part : température axillaire, TA, FC, FR, encombrement bronchique, OAP, battement des ailes du nez, tirage, geignement, coma, convulsion, agitation, collapsus, téguments, diurèse journalière, la capacité de (boire, manger, s'asseoir, marcher, parler...) et d'autre part la glycémie, le taux d'Hte étaient effectués si besoin ainsi que la parasitémie en J1, J4 et J7 et J8. Ceux n'ayant pas été soumis à l'essai de la pentoxifylline ont bénéficié d'une surveillance clinique quotidienne (matin et soir) et biologique selon l'état du patient.

V - RESULTATS

A- RESULTATS DESCRIPTIFS

Durant la période d'étude, nous avons inclus 290 patients. Parmi eux 223 étaient positifs à l'OptiMAL-IT soit une fréquence globale de 76,9% et 189 avaient une goutte épaisse positive soit 65,2%. Nous avons recensé 101 cas de goutte épaisse négative dont 34 positifs à l'OptiMAL-IT soit 33,7%.

Caractéristiques socio-démographiques

Tableau I : Répartition des malades selon le sexe.

Sexe	Effectif	Pourcentage
Masculin	162	55,9
Féminin	128	44,1
Total	290	100

Le sexe masculin était prédominant avec un ratio de 1,27.

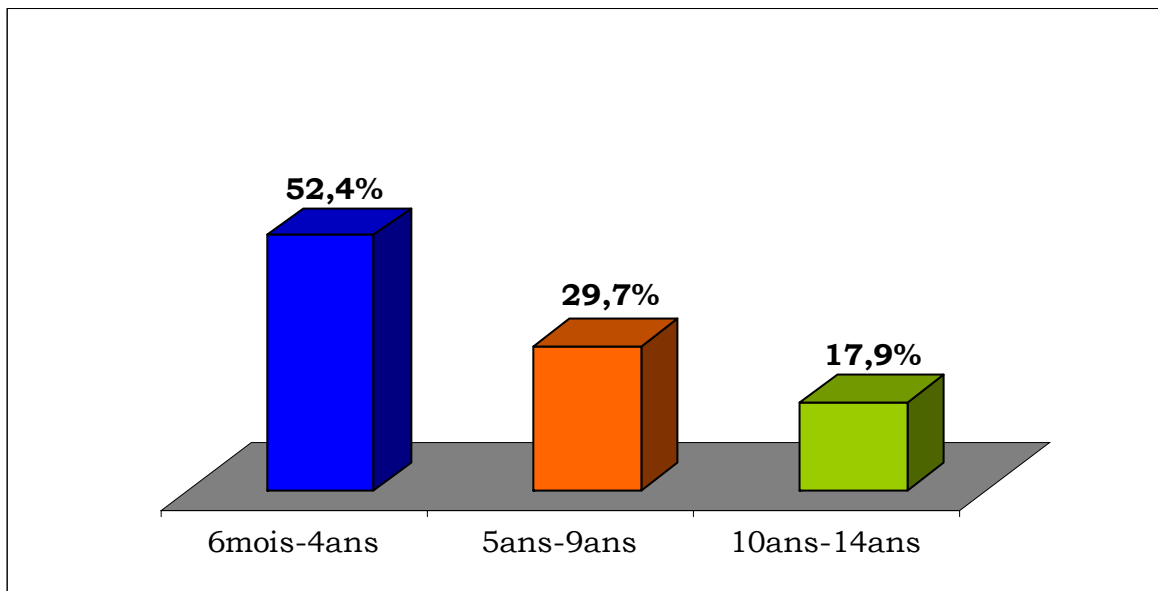


Figure 7: Répartition des malades par tranches d'âge

Les enfants de 6 mois à 4 ans étaient les plus nombreux avec 52,4% de l'échantillon.

Tableau II : Répartition des malades selon l'ethnie

Résidence	Effectif	Pourcentage
Bambara	116	40
Peuhl	41	14,1
Malinké	39	13,4
Sarakolé	31	10,7
Dogon	16	5,5
Sonrhaï	14	4,8
Senoufo	11	3,8
Autres	22	7,6
Total	290	100

L'ethnie bambara a été la plus représentée avec 40%.

Tableau III : Répartition des malades selon la résidence

Résidence	Effectif	Pourcentage
Commune I	75	25
Commune II	23	7,9
Commune III	21	7,2
Commune IV	27	19,7
Commune V	57	19,3
Commune V	27	9,3
Hors Bamako	60	20
Total	290	100

Dans notre étude 79,3% des malades habitaient dans le district de Bamako. A l'intérieur du district la commune I comptait le grand nombre de participants avec 25%.

Tableau IV : Répartition des malades selon les classes de température à l'admission.

Températures (°C)	Effectif	Pourcentage
< 37,5	39	13,5
37,5 - 38,4	89	30,7
38,5 - 40	126	43,5
> 40	36	12,4
Total	290	100

L'observation du tableau montre que 43,5% des patients avaient une température comprise entre 38,5°C et 40°C, alors que 12,4% avaient une température >40°C.

Tableau V : Répartition des malades en fonction de l'antécédent (ATCD) de prise d'antipaludique.

ATCD de prise d'anti-palustre	Effectif	Pourcentage
Oui	212	73,1
Non	78	26,9
Total	290	100

Dans notre étude 73,1% des malades avaient reçu un médicament anti-paludique avant admission à l'hôpital.

Tableau VI : Répartition des malades en fonction de la charge parasitaire

Charge par mm³	Effectif	Pourcentage
Nulle	101	34,8
75 – 50000	137	47,2
50025 – 100000	16	5,5
100025 – 500000	22	7,6
500025 – plus	14	4,8
Total	290	100

Min= 75 Max = 1000250 Moy = 90268,148

Le portage de *P. falciparum* était 65,2% (189/290) parmi lesquels 47,2% avait une densité parasitaire \leq 50000 trophozoites/mm³ de sang.

La répartition des malades en fonction des résultats de la goutte épaisse montre que 65,2% (189/290) d'entre eux étaient porteurs de *P. falciparum*.

La répartition des malades en fonction des résultats de l'OptiMAL-IT montre que 76,9% (223/290) d'entre eux avaient un test positif.

La répartition des malades selon le protocole thérapeutique utilisé (antipaludique) montre que 41,4% (120/ 290) avaient reçu de la quinine en perfusion et 57,9% (168/290) des dérivés de l'artémisinine; 2 patients n'ont pas bénéficié d'un traitement antipalustre, ils sont décédés avant qu'on ait pu faire le traitement.

Tableau VII : Répartition des malades en fonction du taux d'hémoglobine à l'admission.

Taux d'Hb (g/dl)	Effectif	Pourcentage
1 – 5	133	45,9
5,1 – 10	104	35,9
≥ 10,1	53	18,2
Total	290	100

Ce tableau montre que 45,9% des patients avaient un taux d'hémoglobine ≤ 5g/dl.

Tableau VIII : Répartition des patients en fonction de la glycémie à l'admission.

Glycémie (mmol/l)	Effectif	Pourcentage
0 – 2,2	11	3,8
≥ 2,3	109	37,6
Non faite	170	58,6
Total	290	100

A l'admission 3,8% des malades avaient une hypoglycémie, alors qu'une forte proportion 58,6% n'avaient pas bénéficié du dosage de la glycémie.

Tableau IX : Répartition des malades selon les résultats de l'hémoculture.

Hémoculture	Effectif	Pourcentage
Positive	28	9,7
Négative	27	9,3
Non faite	235	81
Total	290	100

A l'hémoculture 9,7% des malades avaient une co-infection bactérienne. Les hémocultures n'étaient effectuées que s'il y avait une forte suspicion d'infection bactérienne invasive.

Tableau X : Répartition des malades selon les résultats de l' ECB du liquide céphalo-rachidien (LCR).

Résultat du LCR	Effectif	Pourcentage
Positive	21	7,2
Négative	56	19,3
Non faite	213	73,5
Total	290	100

L'observation du tableau montre que 7,2% des enfants avaient une méningite bactérienne confirmée à l' ECB du LCR.

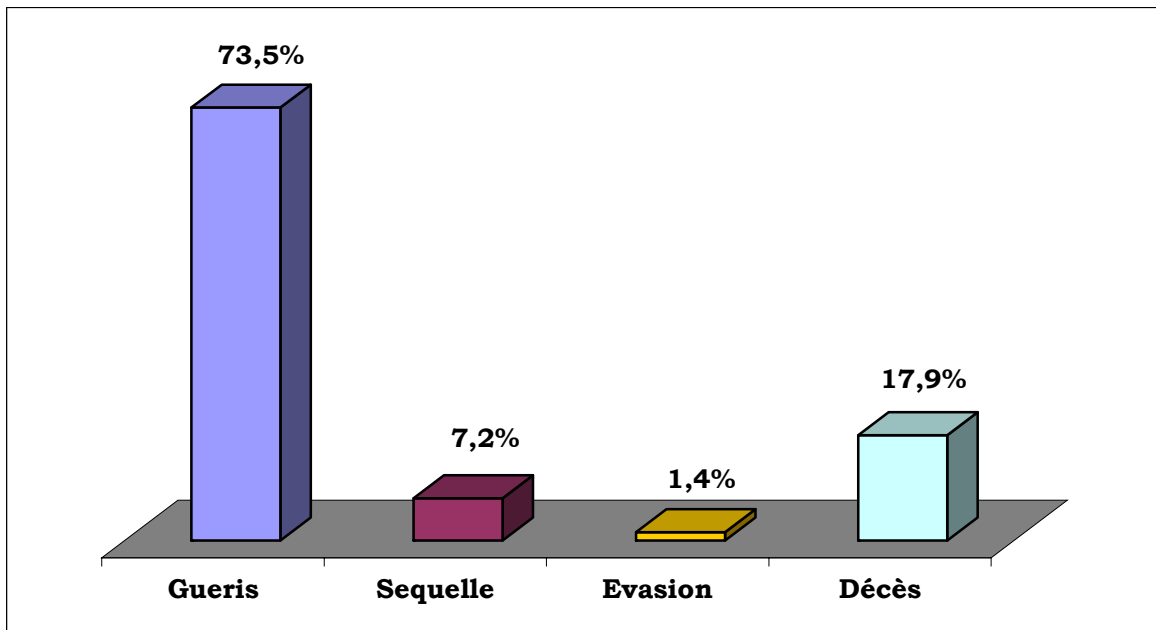


Figure 8: Répartition des malades selon le devenir global

Ce graphique montre que 17,9% des malades sont décédés tandis que 73,5% sont guéris sans séquelles.

n=223 : Nombre de cas positifs à l'OptiMal test.

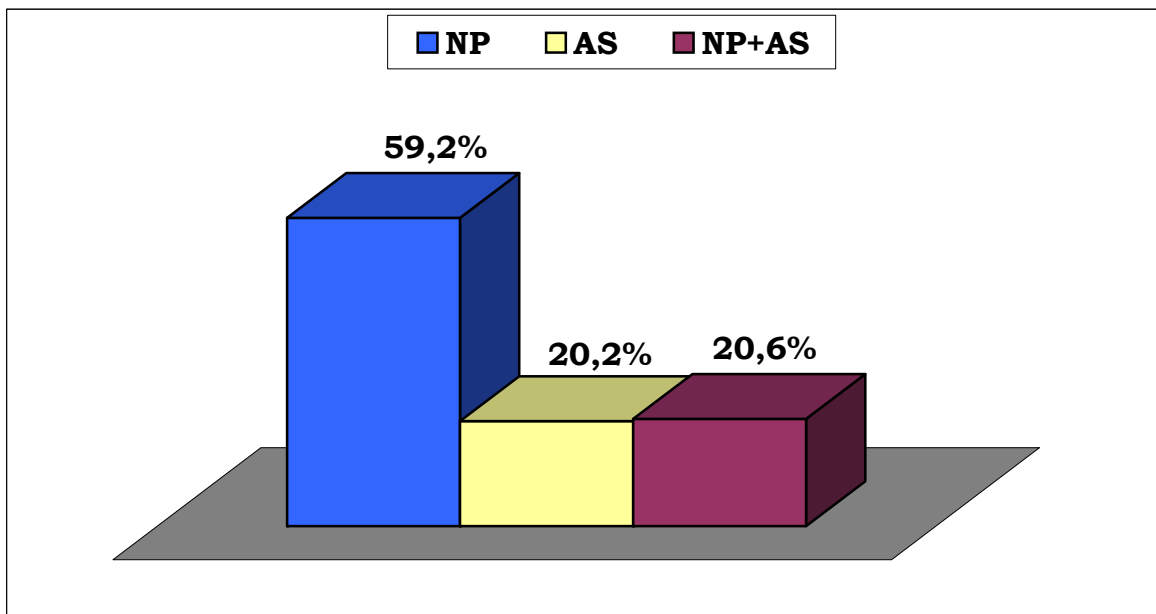


Figure 9 : Répartition des cas de paludisme grave en fonction des phénotypes cliniques.

Le phénotype neurologique était le plus fréquent avec 59,2%.

La répartition des cas de paludisme grave montre que :

9,9% (22/223) des malades avaient un antécédent probable ou confirmé de paludisme grave ;

49,8% (111/223) avaient une détresse respiratoire à l'admission ;

55,2% convulsaient à l'admission ;

5,4% des malades avaient une hémoglobinurie à l'admission ;

13,5% avaient un sub-ictère à l'admission.

Tableau XI : Répartition des cas de paludisme grave en fonction du score de Blantyre.

Blantyre	Effectif	Pourcentage
0	11	5
1	39	17,5
2	62	27,8
3	32	14,3
4	35	15,7
5	44	19,7
Total	290	100

Il ressort de ce tableau que 62 malades soit 27,8% avaient un score de Blantyre à 2.

Tableau XII : Répartition des cas de paludisme grave selon les germes retrouvés à l'hémoculture et/ou l'ECB du LCR.

Germes à l'hémoculture et/ou à l'ECB du LCR	Effectif (n=13)	Pourcentage
<i>Neisseria meningitidis c</i>	2	0,9
<i>Hæmophilus influenzae b</i>	3	1,4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6	2,7
Autres*	2	0,9
Total	13	5,9

*= **staphylocoque non aureus, bacille à Gram positif.**

Sur l'ensemble des cas de paludisme grave, le germe le plus fréquemment isolé était le *Streptococcus pneumoniae* avec 2,7% (6/223).

Tableau XIII : Répartition des patients selon les pathologies associées au paludisme grave.

Pathologie associée	Effectif (n=13)	Pourcentage
Méningites	6	46,2
Septicémies	1	7,7
Broncho-pneumonies Infectieuses	2	15,4
Salmonelloses	1	7,7
Cardiopathies	1	7,7
Autres*	2	15,4
Total	13	100

*=Insuffisance rénale, pharyngite.....

L'observation de ce tableau montre que 13/223 cas de paludisme grave étaient associés à une pathologie bactérienne, parmi lesquels il y avait 6 cas de méningites confirmées 46,2%.

Tableau XIV : Répartition des cas de paludisme grave selon le devenir.

Devenir des cas de paludisme grave	Effectif	Pourcentage
Guérison avec séquelle	14	6,3
Guérison sans séquelle	168	75,3
Evasion	2	0,9
Décès	39	17,5
Total	223	100

Au terme du séjour dans le service 75,3% des malades sont guéris sans séquelle. Le décès était survenu dans 17,5% des cas.

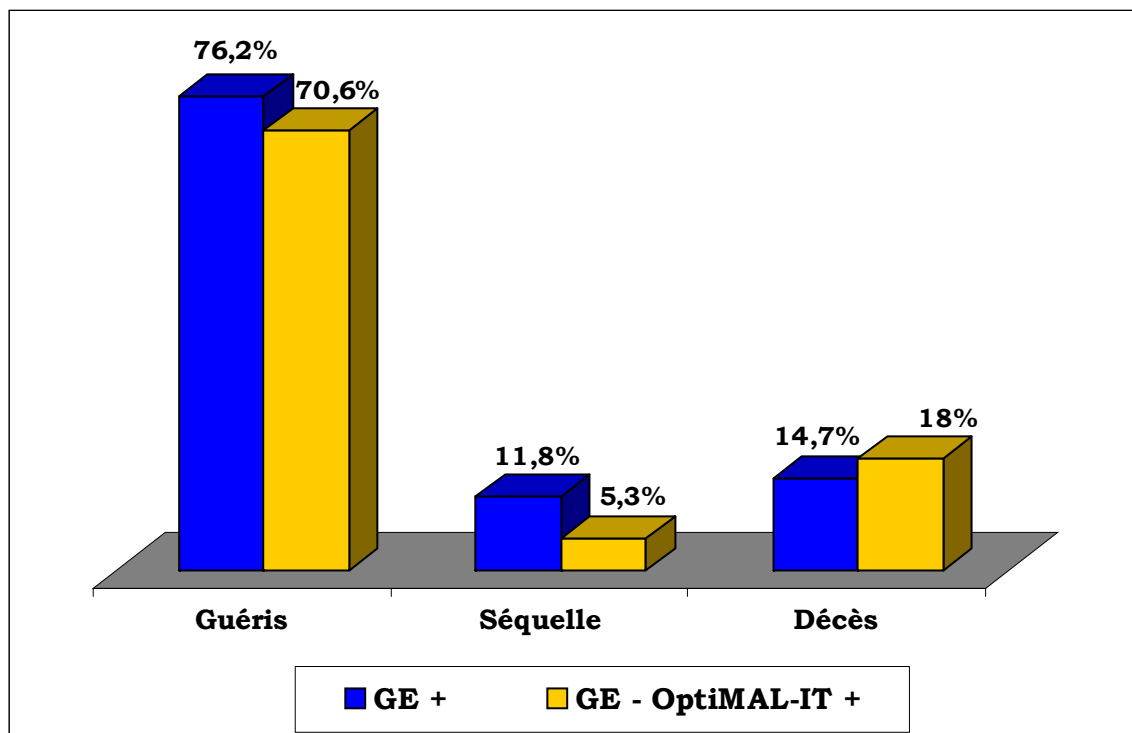


Figure 10 : Evolution des cas de GE positive et GE négative mais OptiMAL-IT positif.

L'analyse de ce graphique montre qu'il n'existe pas de variation statistiquement significative entre les groupes à l'évolution clinique ($P > 0,05$).

Tableau XV : Répartition des cas de paludisme grave selon le type de séquelles.

Type de séquelles	Effectif (n=14)	Pourcentage
Aphasie isolée	1	7,1
Aphasie + cécité	2	14,3
Aphasie + hémiplégie	2	14,3
Aphasie + hypotonie sévère	2	14,3
Aphasie + trouble psychique	2	14,3
Régression psychomotrice	1	7,1
Hémiplégie	2	14,3
Hypotonie sévère	2	14,3
Total	14	100

L'aphasie isolée ou associée à d'autres types de complications était la séquelle la plus fréquente avec 64,3%.

Tableau XVI : Répartition des cas de décès par paludisme grave selon la cause.

Causes de décès	Effectif	Pourcentage
Coma profond	1	2,6
Coma profond + CIVD	1	2,6
Détresse respiratoire + Hyperthermie maligne	1	2,6
Détresse respiratoire + Etat de choc	1	2,6
Détresse respiratoire	25	64,1
Etat de choc	2	5,1
Etat de choc + Hyperthermie maligne	1	2,6
Etat de mal convulsif	4	10,3
Coma profond + Etat de mal convulsif	1	2,6
Hypoglycémie	2	5,1
Total	39	100

La détresse respiratoire isolée était la première cause de décès avec 64,1% suivie de l'état de mal convulsif 10,3%.

n=101 : Nombre de cas à microscopie négative.

Tableau XVII : Répartition des malades à GE négative selon l'antécédent de prise d'anti-palustre.

ATCD prise antipalustre	Effectif	Pourcentage
Oui	82	81,2
Non	19	18,8
Total	101	100

Une forte proportion 81,2% avait consommé un médicament antipaludique avant admission.

Tableau XVIII : Répartition des malades à GE négative selon les résultats du test OptiMAL-IT.

OptiMAL-IT	Effectif	Pourcentage
Positif	34	33,7
Négatif	67	66,3
Total	101	100

La proportion des cas de paludisme grave non diagnostiquée par la microscopie a été de 33,7%.

Tableau XIX : Répartition des malades à GE négative selon le devenir.

Devenir	Effectif	Pourcentage
Guérison avec séquelle	11	10,9
Guérison sans séquelle	69	68,3
Evasion	3	3
Décès	18	17,8
Total	101	100

L'observation de ce tableau montre que 18 cas soit 17,8% des cas de GE négative sont décédés.

B- RESULTATS ANALYTIQUES

$n=223$: nombre de cas positifs à l'OptiMal test.

Tableau XX : Fréquence des phénotypes cliniques en fonction de la résidence.

Résidence	Phénotype						Total
	NP	%	APS	%	NP+APS	%	
Commune I	35	62,5	5	8,9	16	28,6	56
Commune II	9	60	3	20	3	20	15
Commune III	11	61,1	4	22,2	3	16,7	18
Commune IV	14	63,6	5	22,7	3	13,6	22
Commune V	21	50	15	35,7	6	14,3	42
Commune VI	16	72,7	1	4,5	5	22,7	22
Hors BKO	26	54,2	12	25	10	20,8	48
Total	132	59,2	45	20,2	46	20,6	223

Le phénotype mixte (NP+APS) avec 28,6% et le neuropaludisme (NP) avec 72,7% étaient les plus fréquents respectivement en commune I et en commune VI alors que l'anémie palustre sévère (APS) était plus fréquente en commune V avec 35,7%. Parmi les phénotypes cliniques dans les autres localités le neuropaludisme était le plus fréquent.

Tableau XXI : Fréquence des phénotypes cliniques selon le sexe.

Sexe	Phénotypes						Total
	NP	%	APS	%	NP+APS	%	
Masculin	78	60	22	16,9	30	23,1	130
Féminin	54	58,1	23	24,7	16	17,2	93
Total	132		45		46		223

Le phénotype neurologique était le plus fréquent dans le sexe masculin avec 60% et l'anémie palustre sévère dans le sexe féminin avec 24,7% sans être statistiquement significative ($\text{Chi}^2 = 2,58$; $p = 0,275$).

Tableau XXII : Fréquence des phénotypes cliniques selon les tranches d'âge.

Age	Phénotypes						Total
	NP	%	APS	%	NP+APS	%	
6mois – 2ans	16	30,8	24	46,2	12	23,1	52
3ans – 4ans	30	51,2	14	24,1	14	24,1	58
5ans – 9ans	51	70,8	5	7,1	14	20	70
10ans – 14ans	35	81,4	2	4,7	6	14	43
Total	132		45		46		223

L'analyse du tableau montre que les enfants de plus de 4 ans sont touchés par le neuropaludisme contrairement à ceux de moins de 2ans qui sont plus exposés à développer l'anémie palustre sévère avec une différence statistiquement significative ($\text{Chi}^2 = 43,74$, $p = 10^{-8}$).

Tableau XXIII : Evolution du taux d'hémoglobine en fonction des tranches d'âge.

Age	Taux d'hémoglobine (g/dl)						Total
	≤ 5	%	5,3-10	%	≥10,1	%	
6mois – 2ans	36	69,2	13	25	3		52
3ans – 4ans	28	48,2	24	41,4	6	10,3	58
5ans – 9ans	19	27,5	30	42,9	21	30	70
10ans – 14ans	8	18,6	23	53,5	12	27,9	43
Total	91		90		42		223

L'analyse du tableau montre que 69,2% des enfants âgés de 6mois à 2ans avaient une anémie palustre sévère ($\text{tx Hb} \leq 5\text{g/dl}$). Dans les autres groupes d'âge, les enfants ayant un taux d'Hb de 5,3 – 10g/dl étaient en outre plus nombreux que les autres ($\text{Chi}^2 = 37,33$; $p = 10^{-6}$).

Tableau XXIV : Devenir des malades atteints de paludisme grave selon les tranches d'âge.

Age	Devenir								Total
	Guéris	%	Séquelle	%	Evadé	%	Décès	%	
6mois-4ans	82	75,5	8	7,3	1	0,9	19	17,3	110
5ans-9ans	56	80	5	7,4	1	1,4	8	11,4	70
10ans-14ans	30	69,8	1	2,3	0	-	12	27,9	43
Total	168	75,3	14	6,3	2	1	39	17,5	223

Ce tableau montre que 27,9% des enfants de plus de 10 ans sont décédés et 7,4% des séquelles neurologiques sont survenues chez les enfants de 5 à 9 ans.

Tableau XXV : Répartition des cas de paludisme grave selon l'antécédent de paludisme grave et selon le devenir.

ATCD de paludisme grave	Devenir				Total
	Favorable	%	Défavorable	%	
Oui	17	73,91	6	26,08	23
Non	167	83,50	33	16,50	200
Total	184		39		223

Le taux de décès par paludisme grave était plus élevé chez les enfants ayant un antécédent de paludisme grave 26,08% que chez ceux ne l'ayant pas 16,58%. Toute fois cette différence n'était pas significative (Fisher = 2 p=0,15).

Tableau XXVI : Répartition des cas de paludisme grave selon l'antécédent de prise d'antipaludique et selon le devenir.

ATCD de prise d'antipaludique	Devenir					
	Guéris	%	Séquelle	%	Décès	%
Oui	121	71,2	13	92,9	30	76,9
Non	49	28,8	1	7,1	9	23,1
Probabilité	< 10⁻⁶		< 10⁻⁶		< 9.10⁻³	
Total	170		14		39	100

Le taux de décès des cas de paludisme grave ayant bénéficié un traitement anti-palustre (76,9%) était nettement supérieur au taux de décès de ceux n'ayant pas reçu de traitement avant admission (23,1%).

Tableau XXVII : Relation entre charge parasitaire et antécédent de prise d'antipaludique à l'OptiMAL-IT.

Charge parasitaire	ATCDT de prise d'antipaludique			Total
	Oui	Pourcentage	Non	
Nulle	34	100	0	34
75 – 50000	95	63,3	42	137
50025 – 100000	13	81,3	3	16
100025 – 500000	15	68,2	7	22
> 500000	7	50	7	14
Total	164		59	223

L'analyse de ce tableau indique que la prise d'un anti-palustre a un effet significatif sur le portage de parasites ($\text{Chi}^2 = 18,27$; $p=0,001$). Au cours de l'étude nous avons observé 34 cas de paludisme grave soit (100%), positifs à l'optimal test avaient reçu un traitement antipaludique avant l'admission.

Tableau XXVIII : Evolution des cas de paludisme grave en fonction de la parasitémie.

Charge parasitaire	Evolution				Total
	Favorable	%	Défavorable	%	
Nulle	29	85,3	5	14,7	34
75-50000	114	83,2	3	16,8	137
50025-100000	14	87,5	2	12,5	16
100025-500000	16	72,7	6	27,3	22
> 500000	11	78,6	3	21,4	14
Total	182		39		223

Il ressort de ce tableau que les taux de décès les plus élevés (27,3%) étaient associés à une charge parasitaire comprise entre 100025–500000 Tropho/mm³. Mais la différence n'est statistiquement significative (Chi2 = 2,12 ; p=0,71).

Tableau XXIX : Devenir des cas de paludisme grave selon le taux d'Hb.

Taux Hb (g/dl)	Devenir			Total	
	Favorable %	Défavorable	%		
≤ 5	78	85,7	13	14,3	91
5,3 - 10	74	82,2	16	17,7	90
>10	32	76,2	10	23,8	42
Total	184		39		223

Il ressort de ce tableau que le taux de décès par paludisme grave ne variait pas significativement quelque soit le taux d'Hb à l'admission (Chi2 = 1,82 ; p = 0,40).

Tableau XXX : Répartition des cas de décès selon la présence d'infection bactérienne au cours du paludisme grave.

Infections bactériennes	Décès				Total
	Oui	%	Non	%	
Oui	1	10	9	90	10
Non	5	9,3	49	81,7	54
Total	6		58		64

L'analyse de tableau montre que 10% des cas de décès relevaient d'une association d'infection bactérienne et du paludisme grave.

Tableau XXXI : Répartition des cas de décès en fonction du Score de Blantyre au cours du paludisme grave.

Score de Blantyre	Décès				Total
	Oui	%	Non	%	
0	5	45,5	6	54,5	11
1	12	36,4	27	81,8	33
2	12	19,4	50	80,7	62
3	5	15,6	27	84,4	32
4	2	5,7	33	94,3	35
5	3	6,8	41	93,2	44
Total	39		184		223

Il existe une différence statistiquement significative entre le décès et la profondeur du coma ($\chi^2=17,79$ et $p=0,003$). Plus le coma est profond plus le risque de décès est élevé (risque de décès est inversement proportionnel au score de Blantyre).

Tableau XXXII : Facteurs de risque associés au décès au cours paludisme grave et compliqué.

Paramètres de risque associés au décès	Décès				
	Oui (%)	Non (%)	RR	Chi2	P
Détresse respiratoire	30 (27)	81 (73)	3,36	12,7	4.10 ⁻⁵
Hypoglycémie	4 (44,4)	5 (55,6)	2,97	8,1	4.10 ⁻³
Score de Blantyre < = 2	29 (25,9)	83 (74,1)	2,87	9,9	10 ⁻³
Convulsions > = 2	29 (23,6)	94 (76,4)	2,36	6,1	10 ⁻²
Hyperthermie maligne	9 (32,1)	19 (67,9)	2,09	8,4	4.10 ⁻³

Il ressort de l'analyse de ce tableau que :

- le risque de décès en cas de détresse respiratoire (27%) est 3,36 plus élevé que chez les patients sans détresse ;
- l'hypoglycémie est un facteur de mauvais pronostic (44,4% de décès) avec un risque de décès environ trois fois plus élevé ;
- plus le coma est profond plus le risque de décès est élevé (risque de décès est inversement proportionnel au score de Blantyre) ;
- le risque de décès pour un patient présentant des crises convulsives à l'admission était 2,36 fois plus élevé que chez ceux ne l'ayant pas ;
- plus la température augmente plus la létalité est élevée avec un risque de décès deux fois plus élevé.

$n=101$: nombre de cas négatifs à la goutte épaisse.

Tableau XXXIII: Répartition des malades à GE négative selon les tranches d'âge et selon l'optiMAL-IT.

Tranches d'âge	OptiMAL-IT			Total
	Positif	Pourcentage	Négatif	
6mois - 4ans	16	27,6	42	58
5ans - 9ans	10	38,5	16	26
10ans - 14ans	8	47,1	9	17
Total	34		67	101

L'analyse de cet tableau montre que les résultats de l'OptiMAL-IT ne variaient pas de façon statistiquement significative entre les différentes classes d'âge ($\text{Chi}^2 = 2,59$; $p=0,27$).

Tableau XXXIV : Répartition des patients à GE négative selon la température et selon l'optiMAL-IT.

Température (°C)	OptiMAL-IT			Total
	Positif	Pourcentage	Négatif	
≤ 40	32	35,2	59	91
> 40	2	25	8	10
Total	34		67	101

Le degré de température n'influe pas sur les résultats de l'optiMAL-IT (Fisher = 1,23; $p = 0,26$).

Tableau XXXV : Répartition des patients à GE négative selon le score de Blantyre et selon l'OptiMAL-IT.

Score de Blantyre	OptiMAL -IT			Total
	Positif	Pourcentage	Négatif	
0 - 2	17	48,6	18	35
3 - 5	17	74,2	49	66
Total	34		67	101

Il existe une variation statistiquement significative dans la distribution des patients à GE négative selon le résultat de l'OptiMAL-IT en fonction de la profondeur du coma ($\text{Chi}^2=5,33$; $p=0,02$).

Tableau XXXVI : Répartition des malades à GE négative selon le devenir et selon l'OptiMAL-IT.

Devenir	OptiMAL-IT			Total
	Positif	Pourcentage	Négatif	
Guéris	29	34,9	54	83
Décès	5	27,8	13	18
Total	34		67	101

L'analyse du tableau montre que le devenir de ces malades ne variait pas significativement selon les résultats de l'OptiMAL-IT (Fisher = 0,39 ; $p=0,53$).

Tableau XXXVII : Devenir des malades à GE négative et test OptiMAL-IT positif selon le traitement antipalustre.

Devenir	Quinine		Arthemeter		Total
	Oui	Non	Oui	Non	
Guéris	10	19	19	10	29
Décès	4	1	1	4	5
Total	10	24	20	14	34

Dans les deux protocoles thérapeutiques, nous avons trouvés une différence statistique à la limite de la significativité en fonction du devenir (Fisher = 5,37 ; $p=0,02$). Par ailleurs le taux de décès des patients qui ont bénéficié de la quinine (80%) était nettement supérieur a celui des patients qui ont été soumis au protocole arthemeter (20%).

Tableau XXXVIII : Devenir des malades à GE négative et OptiMAL-IT positif selon l'antibiothérapie.

Devenir	Antibiothérapie				Total
	Oui	%	Non	%	
Guéris	11	37,9	18	62,1	29
Décès	1	20	4	80	5
Total	12		22		34

Il ressort de l'analyse de ce tableau qu'il n'existe pas de différence significative entre le devenir des patients et le traitement d'antibiotique (Fisher = 0,53; $p=0,46$), mais 80% des patients n'ayant pas reçu pas d'antibiotique durant l'hospitalisation sont décédés.

Tableau XXXIX : Valeurs diagnostiques de l'OptiMAL-IT par rapport à la goutte épaisse (GE).

Techniques	GE +	GE -	Total
Optimal test +	189	34	223
Optimal test -	-	67	67
Total	189	101	290

Sensibilité = 100%

Spécificité = 66%

Kappa = 72%

L'optimal test présente une sensibilité (100%) et une spécificité (66%) par rapport à la GE. La concordance Kappa (72%) est assez bonne.

Tableau XXXX : Répartition de la positivité des techniques (goutte épaisse et test OptiMAL-IT) en fonction des tranches d'âge.

Age	OptiMAL-IT		Goutte épaisse		P
	Positif	Pourcentage	Positive	Négative	
6mois-4ans	110	72,4	94	58	0,06
5ans-9ans	70	81,4	60	26	0,11
10ans-14ans	43	82,7	35	17	0,11
Total	223		189	101	

L'analyse de ce tableau montre que quelque soit la classe d'âge, la proportion des patients positifs à la goutte épaisse était comparable à celle observée pour l'OptiMAL-IT ($p > 0,05$).

Tableau XXXXI : Répartition des malades par l'optiMAL-IT et par la charge parasitaire.

Charge parasitaire	OptiMAL-IT		Total	Pourcentage
	Positif	Négatif		
Nulle	34	67	101	33,6
75 – 50000	137	0	137	100
50025 – 100000	16	0	16	100
100025 – 500000	22	0	22	100
> 500000	14	0	14	100
Total	223	67	290	76,9

Le test optiMAL-IT était positif pour toutes les parasitémies ≥ 75 tropho/mm³, mais aussi pour 33,6% des charges nulles à la goutte épaisse.

Tableau XXXXII : Relation entre antécédent de prise d'antipaludique et résultat de la GE.

ATCD de prise d'antipaludique	Goutte épaisse				Total
	Positif	%	Négatif	%	
Oui	130	61,3	82	38,7	212
Non	59	75,6	19	24,4	78
Total	189	65,2	101	34,8	290

Ce tableau montre que 38,7% des patients ayant reçu un anti-paludique avant admission n'étaient pas porteurs de parasites à la GE. La prise d'antipaludique influe donc significativement sur le portage de parasites (Chi²=5,15 ; p=0,023).

Tableau XXXXIII : Relation entre antécédent de prise d'antipaludique et OptiMAL-IT.

ATCD de prise d'anti-palustre	OptiMAL -IT			Total
	Positif	Pourcentage	Négatif	
Oui	164	77,4	48	212
Non	59	75,6	19	78
Total	223	76,9	67	290

L'analyse de ce tableau montre que la proportion des malades ayant un antécédent de prise d'antipaludique ne variait pas significativement de celle des autres à l'OptiMAL-IT (Chi2 = 0,09 ; p= 0,75).

Tableau XXXXIV : Répartition des patients selon l'OptiMAL-IT et selon l'hémoculture.

Hémoculture	OptiMAL-IT			Total
	Positif	Pourcentage	Négatif	
Positive	9	32,1	19	28
Négative	19	70,4	8	27
Non faite	195	83	40	235
Total	223		67	290

La proportion des patients ayant à la fois une infection bactérienne et le paludisme était significativement moins importante que celle des sujets n'ayant pas d'infection bactérienne (Chi2 = 1,8 ; p = 0,17).

Tableau XXXXV : Répartition des patients selon l'OptiMAL-IT et selon l'examen cyto-bactériologique du LCR.

ECB du LCR	Optimal test			Total
	Positif	Pourcentage	Négatif	
Positif	6	28,6	15	21
Négatif	38	67,9	18	56
Non fait	179	84	34	213
Total	223		67	290

L'analyse de ce tableau montre que la proportion des cas de paludisme grave ayant une méningite bactérienne était moins importante que celle ne l'ayant pas (Chi2= 1,45 ; p=0,22).

Tableau XXXXVI : Répartition des cas de décès selon les phénotypes cliniques et selon l'OptiMAL-IT.

Phénotypes cliniques	OptiMAL-IT +				OptiMAL-IT -	
	Positif	%	Décès	%	Négatif	Décès
Neurologique	132	93,6	26	19,7	9	4
Anémie	45	77,6	4	8,9	13	1
Mixte	46	92	9	19,6	4	0
Total	223		39		26	5

L'analyse du tableau montre que 93,6 % des cas de neuropaludisme étaient positifs à l'OptiMAL-IT. La différence est statistiquement significative (Chi2 = 11,69 ; p=0,002). Par rapport aux taux de décès, le neuropaludisme isolé et le neuropaludisme associé à l'anémie sévère ont été les formes les plus létales avec respectivement 19,7% et 19,6%.

Tableau XXXXVII : Répartition des patients selon le devenir par pathologie.

Pathologie	Devenir						Total
	Guéris	%	Séquelle	%	Décès	%	
Palu gr.	162	77,1	10	4,8	38	18,1	210
Palu gr.+ Menin	2	33,3	3	50	1	16,7	6
Palu gr.+ Autres	6	8,7	1	14,3	-	-	7
Septicémie	0	-	1	33,3	2	66,7	3
Méningite	7	53,8	3	23,1	3	23,8	13
Autres	40	78,4	3	5,9	8	15,7	51
Total	217		21		52		290

Autres : pharyngites, broncho-pneumopathies infectieuses...

Palu gr.= paludisme grave ; Menin = méningite

Ce tableau montre que le paludisme associé à la méningite a été plus morbide avec 3 cas de séquelles sur 6 soit 50%.

VI - COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Sur le plan de la méthodologie, nous avons effectué cette étude au CHU Gabriel Touré parce que c'est la seule structure sanitaire de Bamako où il y a un service hospitalo-universitaire de pédiatrie. Cet hôpital constitue en outre une structure de référence située en plein centre-ville dont l'accès est relativement facile. Pour la réalisation de notre étude, nous avons bénéficié des facilités offertes par d'autres études que menait le DEAP au CHU-Gabriel Touré, notamment l'essai de la pentoxyfilline comme traitement adjuvant dans le neuropaludisme et l'identification des facteurs génétiques pouvant influencer le développement du paludisme grave.

Notre étude était prospective pendant la période de transmission 2003 et 2004 et a porté sur une population de 290 enfants âgés de 6 mois à 14 ans dont 223 étaient positifs à l'optimal test et 189 à la goutte épaisse. La plupart de nos patients résidaient à Bamako 79,3% parmi lesquels 25% venaient de la commune I.

La répartition par tranches d'âge avait montré que 52,4% des patients étaient âgés de 6 mois et 4 ans. Ce résultat concorde avec la plupart des études effectuées sur le paludisme grave au Mali, notamment NIAMBELE M B (1999) trouve 57,7% de cas de paludisme grave et compliqué dans la tranches d'âge de 0 à 4ans [35]; TRAORE M A. (2001) trouve une prédominance de la classe d'âge de 0 à 4 ans (53,7 %) [51] ; KEITA M. (2002) trouve dans sa série de 180 cas 53,9% des malades âgés de 6 mois à 4 ans [25]. DOLO A. et al en 1997 ont trouvé que les enfants de moins de 3 ans étaient plus exposés au paludisme grave et compliqué, et que ce risque diminuait chez les enfants de plus de 5 ans [17]. Au Burkina Faso, SANOU I. et coll. en 1997 ont trouvé 61,6% de cas grave et compliqué chez les enfants moins de 5 ans [44], résultats proches de ceux trouvés par AYIVI B et coll. au Bénin en 1992 qui relèvent 69,5% de cas graves et compliqués dans la même tranche d'âge [9]. Les enfants de moins de 5 ans constituent le groupe d'âge le plus vulnérable. Cette vulnérabilité de ce groupe d'âge pourrait s'expliquer par l'absence de prémunition face aux infections palustres.

Au cours de notre étude nous avons constaté une prédominance de garçons (55,9%) par rapport aux filles (44,1%) avec un sex-ratio de 1,27 en faveur du sexe masculin. Nos résultats étaient proches de ceux de NIAMBELE M B. (1999) qui avait observé 55% des garçons et 45% des filles avec sex-ratio de 1,2 [35]. A Ouagadougou, les résultats de l'étude menée par SANOU I. (1998) trouve aussi des résultats comparables aux nôtres avec un sex-ratio de 1,23 en faveur des garçons [44].

Les ethnies les plus représentées ont été les bambara 40%, suivis des peuhls 14,1%, les malinkés 13,4%, les sarakolés 10,7%. Les autres ethnies ont été minoritaires. DEMBELE G. en 1990 avait trouvé un résultat proche avec 40% de bambara dans sa série [14]. Des observations similaires ont été faites par KEITA M. (2002) dont la population d'étude comprenait aussi 45% de bambara [25]. Cette prédominance de certaines ethnies dans notre étude serait en rapport avec l'effectif global des différents groupes ethniques à Bamako.

Sur 223 cas de paludisme grave et compliqué, 22 patients soit 9,9% avait un antécédent de paludisme grave et compliqué probable ou confirmé, parmi lesquels 26,1% en étaient décédés. Nos cas d'antécédents (9,9%) de paludisme grave étaient inférieurs à ceux trouvés par KEITA M. (2002) qui étaient de 15,6%. ceci peut s'expliquer par l'effectif de l'échantillon (taille 180 patients) [25].

La fièvre a été présente chez 86,1% des patients souffrant de paludisme grave et une forte proportion de ces cas fébriles (44,8%) avaient une température comprise entre 38,5-40°C, et 28 cas (12,6%) avaient une forte fièvre ($T^{\circ} > 40^{\circ}\text{C}$). Dans une étude portant sur les grands enfants et les adultes, TSOBGNY E B. (2001) avait trouvé un seul cas dont la température était supérieure à 40°C [52]. Selon les résultats présentés sur le tableau 32, 32,1% de décès étaient liés à une hyperthermie majeure (température axillaire $> 40^{\circ}\text{C}$) avec un risque relatif de 2,09. Ceci nous conduit à la conclusion que l'hyperthermie majeure était un facteur de mauvais pronostic. La même constatation a été faite par KONE A K. (1999) [28].

La détresse respiratoire était présente chez 49,8% des patients souffrants de paludisme grave à l'admission. Ce résultat est nettement supérieur à ceux de DIABATE K. (2004) [15] qui avaient trouvé 18,7% de cas de détresse. Cette différence pourrait s'expliquer par la différence de la méthodologie utilisée, notamment les critères de définition des cas. Nous avons observé un taux de létalité de 27% avec un risque relatif de 3,36, comparable à celui que SANOU I. et coll., (1998) avaient auparavant enregistré au Burkina Faso (34,4%) [44]. En revanche, le taux obtenu par KEITA M. (2002) (51,35%) était nettement supérieur au notre [25]. Cette différence pourrait être due à l'absence de matériel adéquat dans le service de réanimation pour prendre en charge ces états de détresse respiratoire. Une assistance respiratoire rapprochée, une aspiration bronchique et une intubation trachéale sont nécessaires pour remédier autant que possible ces cas de détresse respiratoire.

Dans notre échantillon 55,2% des cas de paludisme grave avaient fait au moins 2 convulsions dans les 24h de leur admission. L'analyse du tableau 32 montre que 23,6% des patients décédés avaient présenté des crises convulsives à l'admission ($p= 10^{-2}$). Cette proportion de décès est inférieure à celle de l'études réalisée par KONE A K. (1999) au cours de laquelle 54% de décès ont été enregistrés chez les enfants ayant faits plus de 5 crises convulsives par jour ($p= 0,08$)[28]. Ces crises convulsives

pourraient s'expliquer par l'hyperthermie provoquée par des pyrogènes, relâchés par des monocytes et 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 infectées s'adhèrent entre elles et forment des microagregats susceptibles d'obstruer les capillaires du cerveau et entraînent des crises convulsives [15].

Au cours de notre étude, le score de Blantyre à 1 et 2 (coma stade III) était plus fréquent occupant 45,3% de l'ensemble des cas alors que 5% des cas étaient dans un coma très profond (score de Blantyre à 0=coma stade IV). KEITA M (2002) avait obtenu une fréquence de 56,6% de cas (coma stade III) et 11,1% de coma profond [25] alors que DEMBELE G (1991) avait enregistré 42,1% des cas de coma [14]. L'analyse du tableau 31 montre que la létalité diminuait significativement du coma stade IV (45,5%) - III (25,3%) au coma stade II (19,4%) - I (15,6) ($p=3.10^{-3}$). KEITA M. avait aussi trouvé que la létalité décroissait de 45% à 33,6% respectivement du coma stade IV au stade III ($p=10^{-3}$) [25]. Le même constat a été observé au cours d'une étude sur la prise en charge du paludisme et compliqué en unité de soins intensifs de l'hôpital national du point G [15]. Cette létalité liée à la profondeur du coma serait due au fait que ces patients nous ont été référés dans un état clinique grave mais aussi ils doivent bénéficier d'un apport hydro-électrolytique suffisant en rapport avec certains examens biologiques (glycémie, pH, kaliémie, natrémie, calcémie, etc.) qui ne sont pas toujours disponibles.

Dans notre étude le phénotype neurologique était le plus fréquemment observé avec 132 cas soit 59,2% contre 40,8% pour les autres formes (anémie et mixte). Nos résultats étaient proches de ceux KEITA M. qui avait trouvé 56,7% [25] mais différents de ceux de NIAMBELE M B. (1995) pour qui le phénotype prédominant était les formes convulsivantes avec 84,4% des cas [35]. A Bobo Dioulasso TALL F. (1995) avait trouvé que le phénotype neurologique était dominant avec 60,26% [48] alors que l'étude de SANGA P. (1991) était plutôt en faveur d'une fréquence de l'anémie grave (42,4%) à Brazzaville parmi les formes

grave du paludisme chez l'enfant [45]. Pendant que la forme neurologique pure et la forme mixte (neuropaludisme/anémique sévère) ont été plus létale avec respectivement 19,7% et 19,6%, l'anémie grave a été létale dans 8,9% des cas. KEITA M. avait au contraire observé que la forte létalité était plutôt liée à la forme mixte (25%) qu'à la forme neurologique (20,59%) [25]. Cette différence de proportion entre les 2 études par rapport à la létalité s'expliquerait par le système de prise en charge (la plupart de nos patients avaient bénéficié d'une surveillance clinique continue toutes les quatre heures pendant trois jours puis hebdomadaire mais aussi une administration continue de la perfusion de quinine sur 24 heures à la seringue auto-pousseuse).

Selon le tableau 22 nous avons observé que les enfants de moins de 2 ans développaient surtout l'anémie palustre sévère avec une fréquence de 46,2%. Contrairement à ce phénotype dont la fréquence diminuait avec l'âge, le neuropaludisme frappe surtout les enfants les plus âgés. L'explication la plus probable serait que la majorité de nos patients 79,5% venaient du milieu urbain bamakoïse qui est une zone d'hypoendémie palustre, où l'acquisition d'une immunité antipaludique efficace est tardive. Ce qui fait que les enfants les plus âgés développaient le neuropaludisme. Les jeunes enfants atteints d'anémie palustre sévère tardent à consulter puisque les signes cliniques sont moins spectaculaires et d'aggravation plus lente que ceux du neuropaludisme.

Cette classe d'âge (6 mois à 2 ans) était également la plus anémiée (69,4%) selon les travaux de KEITA M. [25]. Toute fois il n'existe pas de différence statistiquement significative entre le taux le taux de létalité des patients ayant un taux d'Hb ≤ 5 g/dl et les malades ayant un taux d'Hb > 5 g/dl ($p = 0,18$). En revanche KONE A K., (1999) avait plutôt trouvé que la létalité (46,7%) était significativement élevée quand le taux d'hémoglobine inférieur à 6 g/dl [28]. La transfusion systématique de nos cas d'anémie sévère dès leur admission corrigerait les faibles taux d'Hb et expliquerait ainsi l'absence de différence significative entre les taux de létalité dans les deux groupes.

Au cours de l'étude nous avons trouvé que 9,2% des patients à l'entrée étaient en hypoglycémie (Taux $<$ ou $=$ 2,2 mmol/l). L'analyse du tableau 32 montre que l'hypoglycémie est un facteur de mauvais pronostic (44,4% de décès). Le risque de décès était environ 3 fois plus élevé chez ces malades avec une différence statistiquement significative ($p=4.10^{-3}$, RR = 2,97). La détermination du taux de glycémie à l'admission apparaît alors comme un acte indispensable pour réduire les taux de mortalité fortement associés aux cas de paludisme grave.

Les résultats obtenus par l'optimal test avaient montré que la proportion des patients positifs à la goutte épaisse était comparable à celle observée à l'OptiMAL-IT quelque soit la tranche d'âge. L'OptiMAL-IT avait une sensibilité (100%) et une spécificité (66%) par rapport à la goutte épaisse. La concordance Kappa qui était de 72% a été assez bonne.

Si la sensibilité que nous avons obtenue avec ce test était comparable à celle que Aoua K. et Saye R. ont observé (98% et 97,2%), ces auteurs ont en revanche enregistré une spécificité (96% et 95,4) beaucoup plus élevée que la notre [8, 42]. Cette différence s'expliquerait par le fait que notre étude a porté uniquement sur des cas pédiatriques souffrant du paludisme grave et compliqué pour lesquels tous les sujets positifs à la goutte épaisse l'étaient aussi à l'optimal test.

Par rapport à l'utilisation du test OptiMAL-IT, nous avons constaté que l'intensité de la couleur de la bande (traits sur la bandelette) n'était pas proportionnelle à la charge parasitaire. En cela l'intensité de la couleur de certaines bandes était la même aussi bien pour les charges parasitaires 50025 à 100000 tropho/mm³ que pour une parasitémie de plus 500025 tropho/mm³. Ce ci pourrait être dû soit au degré d'immunogénicité des anticorps monoclonaux dirigés contre les isoformes de la pLDH (formation du complexe Ag-Ac), soit que l'intensité de la coloration des traits sur la bandelette demeure invariable quand la parasitémie périphérique atteint un seuil donné (loi du tout ou rien). En

pratique, nous avons obtenu un délai d'exécution plus court environ 8 mn contrairement à ce qui a été évoqué par le fabricant (22 mn).

Dans notre étude, la parasitémie moyenne de *P. falciparum* était de 90268,148 Tropho/ μ L et un maximum de 1000250 Tropho/ μ L. Cette moyenne était supérieure à celle observée par DEMBELE G. qui était de 42617 Tropho/ μ L [14]. Nous avons observé que la prise d'un anti-palustre a un effet significatif sur le portage de parasites ($p=0,001$) (tableau 27), et pour cause 100% des cas de GE négatives mais positifs à l'optimal test avaient déjà consommé un antipaludique. Cette prise d'antipaludique ne semble pas protéger efficacement contre les formes graves, puisque la létalité par paludisme grave des patients ayant jadis bénéficié d'un traitement anti-palustre (76,9%) était significativement supérieure à celle des patients n'ayant pas reçu de traitement avant admission (23,1%). Pourquoi ne pas évoquer que l'infection palustre est due à des souches plasmodiales résistantes? Dans tous les cas, tous nos patients à l'exception de 2 (décédés avant qu'on ait pu administrer le traitement), ont été traités soit par la quinine soit par l'artémether. L'hypothèse d'une probable implication de traitement antipaludique (automédication, chimioprophylaxie) à posologie inadaptée dès l'apparition de premiers symptômes d'accès simple n'est pas négligeable. Puisque ces patients qui n'ont pas échappé à l'optimal test, ont été admis dans le service après échec ou inefficacité de ce traitement antipaludique dans un tableau de paludisme grave. Ainsi, l'optimal test semble donc être la technique par excellence pour le diagnostic du paludisme grave et compliqué et son indication doit être rigoureuse en cas de goutte épaisse négative notamment si les patients ont un antécédent de prise d'antipaludique.

Sur l'ensemble de pathologies associées au paludisme grave, nous avons observé que 6 cas (2,7%) avaient une méningite bactérienne à l'examen cyto-bactériologique du liquide céphalo-rachidien. A l'hémoculture 9 cas soit 9,7% des cas de paludisme grave avaient une infection bactérienne. Trois cas de séquelles sur six soit 50% relevaient

d'une association entre le neuropaludisme et la méningite. Ces proportions ne reflètent pas vraisemblablement la fréquence exacte des patients chez lesquels l'hypothèse diagnostique d'une infection bactérienne a été retenue, puisque 98% des patients avaient déjà pris un antibiotique avant admission. Cette antibiothérapie injustifiée pourrait favoriser certaines contraintes notamment la majoration du coût de la prise en charge qui pose des contraintes les plus lourdes mais aussi la possibilité d'une infection bactérienne décapitée à l'hémoculture ou à l'ECB du LCR.

Quant au devenir des patients à microscopie négative, 34 cas soit 33,7% étaient positifs à l'optimal test. Tous ces patients avaient bénéficié d'un traitement antipaludique avant admission. Nous avons observé 5 cas de décès soit une létalité de 14,7% et 4 cas de séquelles soit 11,8%. L'aphasie a été la prédominante séquelle observée. La forme la plus létale avec 60% et la plus morbide avec 75% des cas séquelles a été le neuropaludisme. Selon les observations du tableau 38, 80% des cas de décès n'avaient bénéficié d'aucun traitement d'antibiotique durant l'hospitalisation. Bien que le tableau clinique d'une septicémie soit similaire à celui du paludisme grave et compliqué, les hémocultures n'étaient effectuées que lorsqu'il y avait une forte suspicion d'infection bactérienne. Ce qui justifie que ces cas de décès étaient fortement liés au paludisme grave et compliqué. Ce contexte (cas de GE négatives mais optimal test positif) pourrait mettre en cause la compétence du lecteur; loin de cela puisque les lames ont été lues au moins par deux praticiens expérimentés. Probablement que les parasites étaient séquestrés dans les micro-vaisseaux des organes profonds (rareté des parasites dans le sang périphérique) d'où la nécessité de refaire plusieurs fois la goutte épaisse. Cette possibilité est contrariée puisque le pronostic vital du patient dépend de la rapidité du diagnostic biologique. D'autre part il existe également des difficultés de reconnaître des formes plasmodiales rares et quelques fois modifiées par des conditions défectueuses de fixation ou de coloration. Même en dehors de ces difficultés, la durée de lecture des lames est relativement longue quand les parasites se font très rares.

Ainsi l'optimal test pourrait être une alternative utile pour améliorer le diagnostic biologique du paludisme grave et compliqué chaque fois que la goutte épaisse se révèle négative.

Par ailleurs nous avons observé que 8,8% des ces cas avaient une hémoculture positive et dans 5,9% des cas le germe a été isolé dans le LCR. Cette association du paludisme avec les infections bactériennes montre combien le diagnostic du paludisme s'avère indispensable notamment par la technique de l'optimal test pour la prise en charge correcte et rapide des cas.

Malgré ces résultats, nous avons rencontré quelques difficultés pour la réalisation de ce travail : la rupture des kits au cours de l'étude et l'impossibilité de réaliser certains examens complémentaires que nous impose le diagnostic de certaines formes de paludisme grave et compliqué dans les laboratoires du DEAP et de l'hôpital Gabriel Touré. C'est ainsi la créatininémie, la NFS-VS, les gaz du sang, la radiographie pulmonaire n'ont pu être effectuées systématiquement en urgence.

VII - CONCLUSION

Au terme de notre étude qui s'est déroulée au service de pédiatrie du CHU-GT à propos de 290 malades âgés de 6 mois à 14 ans dont 223 étaient positifs à l'OptiMAL-IT nous pouvons conclure que :

- Les formes neurologiques représentaient la forme la plus fréquente (59,2%),
- Les enfants moins de 5 ans constituent le groupe d'âge le plus vulnérable (52,4%),
- Le taux de séquelle a été de 6,3%,
- La létalité hospitalière reste élevée (17,5%),
- La forme neurologique pure et la forme mixte ont été les plus létale avec respectivement 19,7% et 19,6%.
- Les paramètres de risques ont été :
 - l'hypoglycémie (44,4%),
 - l'hyperthermie maligne (32,1%),
 - la détresse respiratoire (27%),
 - le coma profond (25,9%),
 - les convulsions (23,6%).
- 2,7% des cas de paludisme grave avaient une méningite bactérienne ; 3 cas de séquelle sur 6 soit 50% relevaient d'une association entre le neuropaludisme et la méningite.
- 34 cas soit 33,7% des cas de paludisme grave non diagnostiqués par la microscopie étaient positifs à l'optimal test. La létalité et le taux de sequelle des ces cas ont été 14,7% et 11,8%.
- L'optimal test est extrêmement rapide. En pratique nous avons eu un délai d'exécution environ 8 mn et simple d'utilisation. Il ne nécessite pas de technicien qualifié, ni une source lumineuse. Il a présenté une bonne sensibilité (100%) et une spécificité (66%) par rapport à la goutte épaisse. Aucune détérioration du réactif n'a été observée malgré les conditions de conservation. Il pourra être une alternative utile pour améliorer le diagnostic biologique du paludisme grave chaque fois que la goutte épaisse se révèle négative ou si impossibilité de l'effectuer.

VIII - RECOMMANDATIONS

Aux autorités

1. Améliorer le plateau technique du service de pédiatrie.
2. Développer les capacités de laboratoire en introduisant les techniques de diagnostic rapides du paludisme.
3. Renforcer les personnels de réa-pédiatriques pour un suivi réguliers des cas de paludisme grave.

Au programme national de lutte contre le (PNLC)

1. Promouvoir et vulgariser les techniques de diagnostic rapides à tous les niveaux de la pyramide sanitaire pour le diagnostic rapide du paludisme.
2. Associer l'OptiMAL-IT à la goutte épaisse dans le diagnostic du paludisme grave et compliqué.

IX - BIBLIOGRAPHIE

- 1. AMBROISE-THOMAS P., MICHEL-BRUN J., DESPEIGNES J. :** Identification rapide des parasites sanguicoles par coloration a l'acridine orange et microscopie de fluorescence. Bull. Soc. Pathol. Exot. 1965 ; 58 : 639-643.
- 2. ANONYME :** Le prescripteur ; OMS, UNICEF. Janvier 2000, No18, 1-13.
- 3. ANONYME :** Faire Reculer le Paludisme. OMS / Aide-mémoire octobre 1998 N°203.
- 4. ANONYME:** Faire Reculer le Paludisme. Abuja, 25 avril 2000 (WHO/CDS/RBM/2000.17).
- 5. ANONYME:** OMS / Aide-mémoire mars 1996. N° 109.
- 6. ANONYME:** OMS/ Aide mémoire, révisé octobre, 2003.
- 7. ANONYME:** Vade-mecum pour la prise en charge du paludisme grave et compliqué ; OMS, 1991.
- 8. AOUA K :** Intérêt des nouvelles techniques de diagnostic rapide du paludisme dans le cadre du programme national de lutte contre le paludisme au Mali. Thèse de médecine BKO 1999.
- 9. AYIVI B., KOUMAKPAI S., DOSOU SOGNOU H., DAN V. ET HAZOUME F A. :** Le neuropaludisme chez l'enfant à propos de 292 observations. Publ. Med. Afr. 1992, 25, 45-52.
- 10. BAIRD J.K., PURNOMO, JONES T.R. :** Diagnosis of malaria in the field by fluorescence microscopy of QBC capillary tubes. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1992 ; 86 : 3-5.
- 11. CHIPPAUX J.P., MASSOUGBODJI A.:**Description d'une méthode simple de mesure de la parasitémie palustre. Cahier Santé 1991; 1: 32.

12. **CRAIG M.H., SHARP B.L.:** Comparative evaluation of four techniques for the diagnosis of Plasmodium falciparum infection. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1997 ; 91 : 279-282.
13. **DELACOLLETTE C.,VAN DER STUYFT P. :** Direct acridine orange staining is not a "miracle" solution to the problem of malaria diagnosis in the field. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1994 ; 88 : 187-188.
14. **DEMBELE G. -** Place du paludisme dans les hospitalisations pédiatriques à l'HGT. *Thèse médecine*, Bamako, 1991. 95p; N°25.
POUDIOUGOU B.- Épidémiologie du paludisme grave au Mali: Intérêt clinique des anticorps anti-trap (thrombospondin related anonymous protein). *Thèse médecine*, Bamako, 1995 ; N°28.
15. **DIABATE K.-** Fréquence et modalités de prise en charge du paludisme grave et compliqué (intérêt de l'OptiMAL-IT dans le diagnostic du paludisme) en unité de soins intensifs de l'Hôpital National du Point G. *Thèse médecine*, Bamako 2004 ; N°78.
16. **DIGEST SANTE MALI :** FMPOS. revue paludisme : épidémiologie, chimiorésistance et stratégies de prévention au Mali, Tome6- vol3- 1999 p1-3.
17. **DOLO A. :** Réponse immunitaire anti trap (Thrombospondin related adhesive protein) et morbidité palustre dans une zone d'hyperendémie palustre du Mali (Afrique de l'ouest). Thèse de doctorat parasitologie, Phd, Rome 1997.
18. **DOLO A., KONARE A, OUATTARA A., THERA M A., POUDIOUGOU B., MAIGA B., DIALLO M., DOUMBO O K. :** Intérêts des nouvelles techniques de diagnostic rapide du paludisme au Mali. Mali Médical. 2002. 17 (3-4): 27-31.
19. **DOMINIQUE BAUDON :** mise en oeuvre des stratégies de lutte contre le paludisme. Doc. n° 86/IMTSSA/MEDCO/ENS/2001.

- 20. DOUMBO O., OUATTARA N I., KOITA O., MAHAROU A., TOURE Y., TRAORE S F. ET QUILICI M.:** Approche éco-géographique du paludisme en milieu urbain : ville de Bamako au Mali. *Ecol.Hum.*, 1989 ; 8 (3) :3-15.
- 21. DYER M.E., TJITRA E., CURRIE B.J., ANSTEY N.M. :** Failure of the 'pan-malarial' antibody of the ICT malaria P.f/P.v immunochromatographic test to detect symptomatic Plasmodium malaria infection. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2000 ; 94 : 518.
- 22. GROBUSCH M.P., ALPERMANN U., SCHWENKE S. et Coll. :** False-positive rapid tests for malaria in patients with rheumatoid factor. *Lancet* 1999; 353: 297.
- 23. KANANANI J. and GINSBURG H.:** Transport of lactate in *P. falciparum*- infected human erythrocytes. *Journal of cellular physiology* 1991 **149**, 469-476.
- 24. KAWAMOTO F.:** Rapid diagnosis of malaria by fluorescence microscopy with light microscopy and interference filter. *Lancet* 1991; i : 200-202.
- 25. KEITA M. :** Prise en charge des formes graves et compliquées du paludisme à l'HGT : clinique évolution, coût. *Thèse médecine*, Bamako, 2002 No 02-M-7.
- 26. KILIAN A H. and All :** Comparison of two rapid HRP-2 based diagnosis tests for Plasmodium falciparum. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1997; 91:666-667.
- 27. KOITA O. :** Contribution à l'étude épidémiologique du paludisme le long de la route trans-saharienne au Mali Août/sept1988. *Thèse pharmacie* ENMP, Bamako 1988 ; N°26.
- 28. KONE A K. :** Complication oculaires du paludisme grave chez les enfants au Mali. *Thèse médecine*, Bamako, 1999 76P; No27.

- 29. LOWE B.S., JEFFA N.K., NEW L. et Coll.** : Acridine orange fluorescence techniques as alternatives to traditional Giemsa staining for the diagnosis of malaria in developing countries. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1996; 90: 34-36.
- 30. MAKLER M. T and HINRICHS D.J.**: Measurement of the lactate dehydrogenase activity of plasmodium falciparum as an assessment of parasitemia *Am. J. Trop. Hyg.* 48 (1993), p.205-210.
- 31. MAKLER M.T., PALMER C.J., AGER A.L.**: A review of practical techniques for the diagnosis of malaria. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1998; 92: 419-433.
- 32. MANUEL DES MALADIES INFECTIEUSES POUR L'AFRIQUE.** Malintrop/édition John Libbey eurotext, Paris, 2002, p 518-520.
- 33. MARC GENTILINI** : cahiers d'études et de recherche francophone, vol3 numero4 juillet – août 1993. chapitre diagnostic biologique du paludisme.
- 34. MOLYNEUX M., MARSH K.** : Epidemiological aspects of severe and complicated malaria : Research needs. *Apply. Field. Res. Malariae Reports* 1991 ;2 :6-8.
- 35. NIAMBELE M B.** : Caractéristiques épidémiologiques et distribution temporo-spatiale des formes graves et compliquées du paludisme. *Thèse Médecine*, Bamako, 1999 ; N°62.
- 36. OMS**: Aide mémoire, 94, révisé octobre 1998.
- 37. PALMER CJ, LINDO JF, KLASKALA WI, QUESADA JA, KAMINSKY R, BAUM MK AGER, AL.** : Evaluation of the OptiMAL for rapid diagnosis of plasmodium vivax and plasmodium falciparum malaria. *J Clin microbiol* 1998 Jan (36)1:203-206.

- 38. PAYNE D.:** Aspects pratiques des épreuves in vivo de sensibilité des plasmodies humaines aux antipaludiques. WHO/Mal 1982; 82. 988: 22P.
- 39. PIPER R, LEBRAS J, WENTWORTH L, HUNT-COOKE A, HOUZE S, CHIODINI P, MAKLER M.:** Immunocapture diagnostic assays for malaria using Plasmodium lactate dehydrogenase (pLDH). Am J Trop Med. Hyg. 1999 Jan; 60(1):109-118.
- 40. POLITIQUE NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME AU MALI :** rapport PNL, version révisée de 2000. Mars 2005 p5.
- 41. RAPHENON G., PARZY D., N'DIHOUBWAYO J.B., LECAMUS J-L:** Diagnostic parasitologique du paludisme par le QBC: principe, mode d'emploi, applications. Feuillet Biol. 1993 ; 34 : 21-30.
- 42. RENION Saye :** intérêt de l'OptiMAL-IT dans le diagnostic du paludisme et le suivi du traitement aux antimalariques au Mali. *Thèse pharmacie*, Bamako, 2005 p41 ; N°23.
- 43. ROTH.E. AND ALL.**1988.: The enzymes of the glycolytic pathway in erythrocytes infected with Plasmodium falciparum malaria parasites. Blood 72, 1922-1925.
- 44. SANOU.I et Coll.:** Formes graves du paludisme : aspects cliniques du palu grave en milieu hospitalier à Ouagadougou. Cahier santé 1997 ; 7 :13-7.
- 45. SENGA P., BETHO VMF. et NZINGOULA S. :** Les anémies palustres chez l'enfant à Brazzaville. Arch. Fr. Pédiatr, 1991,48, 299-300.
- 46. SINGH N., SAXENA A., VALECHA N. :** Field evaluation of the ICT Malaria P.f/P.v immunochromatographic test for diagnosis of Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax infection in forest villages of Chhindwara, central India. Trop. Med. Int. Health 2000; 5: 765-770.

- 47. SINGH N., SINGH M.P., SHARMA V.P.** : The use of a dipstick antigen- capture assay for the diagnosis of Plasmodium falciparum infection in a remote forested area of central India. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1997; 56 : 188-191.
- 48. TALL F., OUEDRAGO JB., TOGUYANI D., NACRO B., BONKOUYOU P S., NAGALO K., TRAORE H A. et GUIGUEMDE T R.** : Paludisme grave et compliqué et chimiorésistance en milieu pédiatrique de Bobo-dioulasso. 2eme congrès annuel APANF, Bamako, du 4 au 6 dec 1997; 92.
- 49. TANABE K.** : Glucose transport in malaria infected erythrocytes. *Parasitology to day*, **6**, 225-229.1990.
- 50. TEKETE M.**: Sensibilité de P. falciparum à la chloroquine dans deux villages de la savane Malienne: Kollé et Bancoumana. *Thèse Pharmacie*, Bamako 2002 ; N° 02-P-9.
- 51. TRAORE M A.**: Analyse de la situation du paludisme au Mali et les stratégies de prise en charge des formes graves et compliquées dans le service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré. *Thèse de Médecine FMPOS*, Bamako 2001, N° 01-M-121.
- 52. TSOBGNY E B.** : Prise en charge du paludisme grave et compliqué en unité de soins intensif. *Thèse médecine*, Bamako, 2001, 82P ; N°25.
- 53. WARRELL D A., MOLYNEUX M E. and BEALES PF.** –Severe and complicated malaria. Second edition. **Trans. R.Soc.Trop.Med.and** hyg; Vol.84, supplement 2, 1990.
- 54. WHITE N.J., MILLER K D., MARSH K. and ALL.** – Hypoglycemia in African children with severe malaria.
- 55. WHO- Malaria:** eighth report of the expert comity. WHO ed., Geneva, 1961, WHO Tech Rep Ser n°243.

56. WHO. World malaria situation in 1994: *Wkly Epidemiol Rec* 1997;**72**:269-74.

57. WHO: Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986; 80 supplement: 1-50. Warrel DA, Molyneux ME, Beales PF. Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84, supplement 2:1-65

FICHE SIGNALETYQUE

Nom : SISSOKO

Prénom : Sibiri

Titre de la thèse : Apport de l'OptiMAL-IT dans la prise en charge des cas de paludisme grave et compliqué dans le service de pédiatrie du CHU-Gabriel Touré.

Année de soutenance : 2006

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali.

Secteur d'intérêt : Parasitologie (paludisme), santé publique, pédiatrie.

Résumé

Nous avons réalisé une étude prospective sur une période de deux ans durant les périodes de haute transmission (juin - décembre 2003 et juin - décembre 2004) dans le service de pédiatrie du CHU-Gabriel Touré sur le paludisme grave et compliqué.

Le but de cette étude a été d'évaluer l'apport de l'OptiMAL-IT dans la prise en charge des cas de paludisme grave et compliqué.

Nous avons inclus selon les critères de l'O.M.S au total 290 patients âgés de 6 mois à 14 ans dont 223 avaient un test positif à l'OptiMAL-IT. Les formes neurologiques représentaient la forme la plus fréquente (59,2%).

Une prédominance des enfants moins de 5ans a été observée (52,4%). La létalité hospitalière était de 17,5%. La forme neurologique pure et la forme mixte (neuropaludisme + anémie sévère) ont été les plus létale avec respectivement 19,7% et 19,6%. Le taux de séquelle a été de 6,3% dont 50% des cas de séquelles relevaient d'une association de paludisme grave avec une méningite bactérienne.

Les paramètres de risque observés au cours du décès ont été : l'hypoglycémie (44,4%), l'hyperthermie maligne (32,1%), la détresse respiratoire (27%), le coma profond (25,9%), les convulsions (23,6%).

Nous avons observé que (33,7%) des cas de paludisme grave étaient positifs à l'OptiMAL-IT avec une microscopie négative dont 5 cas de décès soit une létalité de 14,7% et 4 cas de séquelles soit 11,8%.

L'OptiMAL-IT a présenté une sensibilité de 100% et une spécificité de 66%. La concordance Kappa a été de 72%.

L'OptiMAL-IT est extrêmement rapide et simple d'utilisation. Il ne nécessite ni personnel qualifié, ni une source lumineuse. En plus le kit est confectionné de telle manière que tous les accessoires nécessaires à l'analyse y sont inclus donc il peut être utilisé au niveau périphérique.

Mots clés : Paludisme grave et compliqué ; l'OptiMAL-IT ; Diagnostic rapide

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'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

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

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

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

Respectueux et reconnaissant envers mes 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