

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION	1
I - PREMIERE PARTIE : Revue de littérature	
I.1. PALUDISME	3
I.1.1. Définition.....	3
I.1.2. Accès simple (ou forme non compliquée).....	3
I.1.2.1. L'accès de primo-invasion.....	4
I.1.2.2. L'accès intermittent.....	4
I.1.3. Accès grave (ou forme compliquée).....	5
I.1.4. Traitements.....	10
I.1.4.1. Les antipaludiques.....	10
I.1.4.2. Schémas thérapeutiques.....	14
I.1.4.3 Prévention (ou prophylaxie).....	16
I.2. PARAMETRES BIOLOGIQUES.....	21
I.2.1. Cholestérol plasmatique.....	21
I.2.2. Triglycérides plasmatiques.....	22
I.2.3. Plaquettes sanguines.....	23
I.2.4. L'hémoglobine.....	24
I.2.5. Créatinine plasmatique.....	24
I.2.6. Les amino-transférases.....	25
II - DEUXIEME PARTIE : Patients - Matériel – Méthodes	
II.1. Site d'étude.....	27
II.2. Patients.....	27
II.2.1. Critères d'inclusion.....	27
II.2.2. Critères d'exclusion.....	28
II.2.3. Nombre de patients nécessaires.....	28
II.3. Surveillance clinique et paraclinique.....	29
II.3.1. Rythme et fréquence.....	29
II.3.2. Contrôle paraclinique.....	30
II.4. Analyse statistique.....	33

III - TROISIÈME PARTIE : Résultats – Discussions et suggestions

III.1. RÉSULTATS.....	34
III.1.1. Nombre des cas initialement recrutés dans l'étude.....	34
III.1.2. Nombre des cas interprétables.....	35
III.1.3. Nombre des cas exclus.....	35
III.1.4. Nombre des cas inclus selon le sexe.....	36
III.1.5. Nombre des cas inclus selon l'âge.....	36
III.1.6. Les parasitémies.....	36
III.1.7. Hémoglobininémie.....	37
III.1.8. Plaquettes sanguines.....	38
III.1.9. Créatininémie.....	40
III.1.10. Les amino-transférases.....	40
III.1.10.1. ASAT.....	40
III.1.10.2. ALAT.....	41
III.1.11. Cholestérol total.....	41
III.1.12. Triglycérides.....	43
III.2. DISCUSSIONS ET SUGGESTIONS.....	45
III.2.1. Méthodologie.....	46
III.2.2. Fourchette de la normale et unités.....	46
III.2.3. Variations pathologiques et physiologiques.....	48
III.2.3.1. Parasitémie.....	48
III.2.3.2. Baisse de l'hémoglobine.....	48
III.2.3.3. Thrombopénie.....	49
III.2.3.4. Hypocholestérolémie.....	50
III.2.3.5. Hypertriglycéridémie.....	50
III.2.3.6. Créatininémie élevée.....	51
III.2.3.7. Elévation des valeurs des amino-transférases.....	51
III.2.4. Valeurs obtenues selon les résultats enregistrés.....	52
CONCLUSION.....	59

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU N°	Pages
1 Nombre des malades initialement adressés / recrutés pour l'étude selon le temps.....	34
2 Nombre des cas interprétables parmi les cas initialement recrutés.....	35
3 Les cas exclus pour infection mixte et autres espèces plasmodiales.....	35
4 La répartition des cas inclus selon le sexe.....	36
5 Tranche d'âge des cas étudiés.....	36
6 Répartition des cas en fonction du nombre des plaquettes à l'inclusion.....	39
7 La répartition des patients présentant ou non une hypocholestérolémie à l'inclusion.....	42
8 La répartition des patients présentant ou non une hypertriglycémie à l'inclusion.....	44
9 Répartition des cas initialement recrutés en fonction de leur espèce plasmodiale.....	45
10 Les cas infectés par infections mixtes en fonction de l'espèce plasmodiale en cause.....	46

11	Répartition des cas en fonction de la survenue ou non d'une Clearance parasitaire.....	52
12	Répartition en fonction du Jour de l'obtention de la Clearance Parasitaire.....	53
13	Retour à la normale du taux de l'hémoglobine à J7.....	55
14	Retour à la normale du taux de l'hémoglobine à J14.....	55
15	Retour à la normale du taux de l'hémoglobine à J28.....	55
16	Pas de retour à la normale du taux de l'hémoglobine jusqu'à J28.....	55

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

IMRA	: Institut Malgache de Recherches Appliquées.
%	: pour cent.
R III	: niveau de résistance stade III à la chloroquine (voir annexe 1).
n°	: numéro.
°	: degré.
° C	: degré Celsius.
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé.
g/dl	: grammes par décilitre.
ml/24 heures	: millilitres par vingt-quatre heures.
ml/kg/24 heures	: millilitres par kilo par vingt-quatre heures.
μmol/l	: micromoles par litre.
mg/dl	: milligrammes par décilitre.
mmol/l	: millimoles par litre.
g/l	: grammes par litre.
pH	: degré d'acidité ou d'alcalinité d'une solution.
CIVD	: Coagulation ItraVasculaire Disséminée.
mg/100 ml	: milligrammes par cent millilitres.
μl	: microlitre.
mm de Hg	: millimètres de mercure.
DFHR	: dihydrofolate transférase.
mg/kg	: milligrammes par kilogrammes.
SUSI	: Service d'Unité de Soins Intensifs.
IM	: intramusculaire.
IV	: intraveineuse.
LAV	: Lutte AntiVectorielle.
CAID	: Campagnes d'Aspersions IntraDomiciliaires d'insecticides à effet rémanent
MII	: Moustiquaire Imprégnée d'Insecticides à effet rémanent.
DMP	: DiMéthylPhtalate.

EHD	: EthylHexaneDiol.
DEET	: Di-éthyl toluamide.
PSSE	: Postes Sentinelles de Surveillance Epidémiologique.
SSD	: Service de Santé de Districts.
DIRDS	: Direction InterRégionale du Développement Sanitaire.
DDDS	: Direction du Développement des Districts Sanitaires.
DLMT/SLP	: Direction de Lutttes contre les Maladies Transmissibles /Service de Lutttes contre le Paludisme.
CPFE	: ChimioProphylaxie des Femmes Enceintes.
VLDL	: Very Low Density Lipoproteins.
LDL	: Low Density Lipoproteins.
HDL	: High Density Lipoproteins.
CFU S	: Colony Forming Unit Souches.
CFU GEMM	: Colony Forming Unit Granulo-Erythro-Mégacaryo-Monocytaire.
CFU Mg	: Colony Forming Unit Mégacaryocytaire.
µm	: micromètres.
EDTA	: acide Ethylène Diamino-Tétra-Acétique.
O2	: Oxygène.
CO2	: Gaz carbonique.
SGOT	: Serum Glutamic Oxaloacetic Transferase.
SGPT	: Serum Glutamic Pyruvic Transferase.
ASAT	: ASpartate Amino-Transferase.
ALAT	: ALanine Amino-Transferase.
TGP	: Transaminase Glutamo-Pyruvique.
TGO	: Transaminase Glutamo-Oxaloacétique.
km	: kilomètres.
m	: mètres.
CSB II	: Centre de Santé de Base niveau II.
p/µl	: parasites par microlitre.
J0	: Jour zéro (Jour de l'Inclusion).
J1	: Premier Jour.

J2	: Deuxième Jour.
J3	: Troisième Jour.
J7	: Septième Jour.
J14	: Quatorzième Jour.
J28	: Vingt-huitième Jour.
nm	: nanomètres.
LCF	: Facteur Clarifiant des Lipides.
UI/l	: Unité Internationale par litre.
« p » par µl	: parasites par microlitre.
Khi 2	: Test CHI-CARRE de PEARSON.
S xxx	: numéros des patients attribués à leur inclusion et « xxx » varie de 001 à 373.
ETP	: Echec Thérapeutique Précoce (voir annexe 5).
CHD	: Centre Hospitalier de District.
LED	: Lupus Erythémateux Disséminé.
RAA	: Rhumatisme Articulaire Aigu.
ORL	: Oto Rhino Laryngologie.
R II	: niveau de résistance stade II à la chloroquine (voir annexe 1).
RCA	: Réponse Clinique Adéquate (voir annexe 5).
J21	: vingt et unième jour.
J35	: trente-cinquième jour.
LPL	: LipoProtéine Lipase.
LCAT	: Lécithine CholestérolAcylTransférase.
TNF	: Tumor Necrosis Factor.
D0	: Day zero
D2	: second day
D3	: third day
D7	: seventh day
D14	: fourteenth day
D28	: twenty eighth day

INTRODUCTION

Le paludisme demeure encore un problème de santé publique tant au niveau mondial que national. L'existence de plus de 300 millions de cas de paludisme par an (et dont 90 % se trouvent dans le continent africain) (1) demeure malheureusement une triste réalité malgré les efforts déployés par les divers intervenants aux niveaux ministériels ou secteurs privés, organismes nationaux ou internationaux, les bailleurs de fonds, les agences de coopération œuvrant dans la lutte pour combattre ce fléau. La situation se complique même par l'émergence des souches parasitaires résistantes aux antipaludiques de référence, chloroquine entre autre. La présence de résistance de type RIII n'a pas encore été signalée à Madagascar certes (2) (3) ; mais la menace reste toujours imminente. En effet, ce type de résistance a été détecté aux Iles Comores (4), pays riverains de l'Océan Indien ; une éventuelle introduction n'est pas une hypothèse impossible et à écarter du fait de l'existence des échanges et relations entre les deux pays.

La surveillance de la chimiosensibilité des parasites *in vitro*, combinée au test *in vivo* chez l'Homme, doit être maintenue et renforcée surtout au niveau des régions sensibles. Par ailleurs, des travaux prospectifs à l'identification des médicaments de relais devraient être entrepris également.

En effet, un essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle Association chloroquine + placebo *versus* Association chloroquine + extrait standardisé issu de *Strychnos myrtoïdes* a été entrepris dans ce sens. Cette étude a reçu un financement du Fonds d'Aide et de Coopération française sous la Convention N° 2000/451, connu sous le programme d'« *Appui à une politique de développement pharmaceutique portant sur les maladies tropicales* ».

Un autre travail a déjà présenté les résultats proprement dits de cet essai clinique (5). Dans le nôtre, nous allons plutôt parler des examens complémentaires effectués lors de cette étude, à l'inclusion et au cours des jours de contrôle. En effet, nous présentons une partie des résultats des contrôles paracliniques effectués lors cette étude.

Ainsi, une brève revue de littérature constitue la première partie de notre présentation. Les détails relatifs aux patients, aux matériel et méthodes constituent la deuxième partie.

Et les résultats suivis de discussions et suggestions constituent la troisième partie. Et vient en dernier lieu la conclusion.

**I - PREMIÈRE PARTIE :
REVUE DE LITTÉRATURE**

I.1. PALUDISME :

I.1.1. Définition :

A l'aube de l'an 2000, le paludisme a été reconnu la première endémie parasitaire mondiale (6) (7). Le paludisme (palus = marais) ou malaria (mauvais air) est défini comme étant une maladie parasitaire des érythrocytes, la plus répandue et la plus meurtrière au monde (8) (9) (10) (11). Il est provoqué par des hématozoaires du genre *Plasmodium* et dont plusieurs espèces sont capables d'infecter reptiles, oiseaux ou mammifères. Parmi lesquelles, seules quatre, peuvent évoluer chez l'Homme (*Plasmodium* humain) et provoquer ainsi une symptomatologie clinique : *Plasmodium malariae* (Feletti et Grassi, 1889), *Plasmodium vivax* (Feletti et Grassi, 1890), *Plasmodium falciparum* (Welch, 1897) et *Plasmodium ovale* (Stephens, 1922) (8). Le paludisme est transmis à l'Homme par inoculation des formes infestantes avec la salive du moustique vecteur au moment de la piqûre (au cours d'un repas sanguin), les sporozoïtes. Ce vecteur est toujours un anophèle femelle, car seuls les moustiques de ce genre permettent la réalisation du cycle sexué des *Plasmodium* humains (7) (8) (12) (13). Ce vecteur est très fréquent dans tous les pays chauds entre 15° latitude nord et sud des régions équatoriales, tropicales et subtropicales (Afrique Intertropicale, Amérique Centrale et du Sud, quelques Iles en Océanie et Asie) (13) (14).

I.1.2. Accès simple (ou forme non compliquée) :

Un accès simple, de primo-invasion ou de re-invasion, par définition, ne comporte pas de signes de gravité (6) (15). Le tableau de l'accès palustre simple est très variable. Aucun élément de la symptomatologie clinique n'est spécifique de l'infection. Tous les signes reproduisent ceux de nombreuses autres maladies (9) (16). Le Ministère de la Santé, dans le cadre du Programme National de Lutte contre le Paludisme, a posé comme critère de diagnostic du paludisme non compliqué (selon le Manuel utilisé par les formations sanitaires) tout cas de fièvre sans autres causes cliniquement décelables, avec ou sans diagnostic microscopique (17).

Sont considérés comme accès simples l'accès de primo-invasion et l'accès intermittent.

I.1.2.1.L'accès de primo-invasion :

Il survient chez les sujets non immuns ou ayant perdu leur prémunition, c'est-à-dire chez les enfants âgés de 4 mois à 4 ans vivant en zone d'endémie ; les sujets à tout âge originaire d'une zone indemne de l'endémie palustre, récemment transplantés ou ayant séjourné pour la première fois de sa vie en zone impaludée et non soumis à une chimioprophylaxie efficace (9) (12) (14) (18).

Cet accès est caractérisé par *une incubation*, de durée variant de cinq à vingt et un jours, cliniquement muette. Apparaît par la suite *une fièvre* progressivement croissante, et qui devient continue, en plateau ou à grandes oscillations irrégulières avec plusieurs pics par jour, pouvant atteindre 39 - 40° C sans périodicité régulière. Cette fièvre peut être accompagnée ou non de *signes accompagnateurs* tels que : malaise général, myalgies, céphalées, douleur abdominale (qui passe souvent au premier plan). On pourrait également voir de toux sèche, des troubles digestifs à type de nausées, vomissement, anorexie ou de diarrhée (6) (9) (14) (19). Ce tableau peu spécifique d'« *embarras gastrique fébrile chez un céphalalgique* » doit faire envisager le paludisme en plus de contexte épidémiologique (9). L'examen clinique est pauvre, limité par la palpation douloureuse de la rate, foie légèrement augmenté de volume et sensible à la palpation également, urine foncée, bouquet de herpes labial (9) (14).

On vient de dire que le maître symptôme d'un accès palustre était la « fièvre », alors que

des études de terrain récemment effectuées dans une région des Hautes Terres Centrales malgaches ont signalé l'existence d'une proportion non négligeable des cas *apyrétiques* lors d'un accès palustre simple dû à *Plasmodium falciparum* en particulier (5) (20). C'est une éventualité qui a été d'ailleurs déjà évoquée antérieurement (16).

I.1.2.2.L'accès intermittent :

L'accès intermittent ou « accès de reviviscence schizogonique à fièvre périodique », survient à la suite d'un accès de primo-invasion non traité ou longtemps après (selon l'espèce plasmodiale) alors que l'accès initial a été oublié et passé inaperçu ou ne s'était pas déclaré (6) (14). Il correspond à un accès de reviviscence schizogonique, par « réveil » d'un hypnozoïte intra-hépatique, pour *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* ou par exacerbation d'une schizogonie sanguine latente pour *Plasmodium*

malariae. Il peut suivre immédiatement une primo-invasion pour *Plasmodium falciparum* (6) (9). Certains facteurs semblent être favorisants de l'accès de reviviscence schizogonique tels que l'état de stress, les traumatismes (intervention chirurgicale, accident de la voie publique), pathologies évolutives intercurrentes (6) (10). Classiquement, chaque accès se déroule de manière stéréotypée, en trois stades qui *se succèdent* l'un après l'autre : « stade de frissons - stade de chaleurs - stade de sueurs » et qui *se répètent* selon un rythme régulier en fonction de l'espèce plasmodiale soit après une phase prodromique, toujours identique chez un même malade (céphalées, anorexie, nausées, herpes labial), soit brutalement en fin de journée ou la nuit. Cet accès dure une dizaine d'heures environ (6) (9) (12) (21). Ces accès se reproduisent soit tous les deux jours lorsque la schizogonie est de 48 heures et réalisent ainsi la **fièvre tierce bénigne** (espèces plasmodiales en cause : *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*) ; elle est plutôt **maligne** si l'accès est dû à *Plasmodium falciparum*, soit tous les trois jours lorsque la schizogonie est de 72 heures et déterminent ainsi la **fièvre quarte bénigne** (espèce plasmodiale en cause : *Plasmodium malariae*) (6) (18) (19) (21). En pratique les accès ne se reproduisent pas toujours de façon aussi stéréotypée. Il existe des formes larvées, mais surtout des formes graves liées à des infestations massives ou répétées, réalisant la forme rémittente, en particulier au cours de l'infection par *Plasmodium falciparum*. La forme rémittente doit son nom à l'allure de la courbe thermique : fièvre élevée avec plusieurs clochers journaliers sans retour de la température à la normalité (6) (21). En outre, des accès moins régulièrement rythmés sont parfois observés : la **fièvre quotidienne ou double tierce alternée** relèverait de deux cycles schizogoniques décalés de 24 heures (6) (9) (19).

I.1.3. Accès grave (ou forme compliquée) :

En pratique, le terme d' « accès grave » de paludisme remplace les termes d'accès pernicieux, de neuropaludisme, de paludisme cérébral, de forme sévère et de forme compliquée (15). C'est la *forme maligne* du paludisme, due le plus souvent à une infestation par *Plasmodium falciparum*. Par ailleurs, un très récent travail a signalé que le *Plasmodium vivax* pourrait en être une cause également (22). Il en a été de même pour l'association *Plasmodium vivax* - *Plasmodium falciparum* (19). Cette forme grave peut survenir à n'importe quel moment de l'évolution de la maladie, chez les sujets à

risque : les enfants âgés de 4 mois à 4 ans, les femmes enceintes (primigestes en particulier et plus fréquemment durant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse), les voyageurs non immuns et les travailleurs migrants en zone d'endémie palustre (6) (9) (13) (21). C'est l'une des rares urgences médicales causées par les maladies infectieuses car elle peut mettre en jeu le pronostic vital d'un patient dans un délai très bref du fait des complications possibles susceptibles d'entraîner le décès en absence de prise en charge précoce et bien adaptée (23) (24). L'évolution d'un accès simple vers la gravité résulte toujours d'une erreur du diagnostic ou de la décision thérapeutique (traitement non adapté et/ou tardif) de cet épisode d'accès simple non compliqué (6) (16) (21) (25).

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le paludisme grave ou compliqué est défini par la présence d'un ou plusieurs des critères ci-après avec une parasitémie asexuée à *Plasmodium falciparum*. D'ailleurs, ces critères ont connu des modifications au cours du temps. Ainsi,

En 1990 : (26)

On parle de « **Critères majeurs** » pour les éléments suivant :

- 1) Neuropaludisme (score de Glasgow inférieur à 9) ou coma stade II ou plus.
- 2) Crises convulsives généralisées répétées (plus de deux par 24 heures, plus d'un quart d'heure de phase post-critique).
- 3) Anémie grave (normocytaire avec un taux d'hématocrite inférieur à 15 % et un taux d'hémoglobine inférieur à 5 g/dl).
- 4) Insuffisance rénale (Diurèse inférieure à 400 ml/24 heures chez l'adulte et inférieure à 12 ml/kg/24 heures chez l'enfant et une créatininémie supérieure à 265 µmol/l ou supérieure à 3 mg/dl dans le sérum plasmatique) non corrigée par la réhydratation.
- 5) Œdème pulmonaire lésionnel (ou Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë).
- 6) Hypoglycémie (avec un taux de glycémie inférieur à 2,2 mmol/l ou inférieur à 0,40 g/l).
- 7) Collapsus cardio-vasculaire (état de choc).
- 8) Acidose métabolique (acidémie avec pH artériel inférieur à 7,25 ; acidose avec un taux de bicarbonate inférieur à 15 mmol/l dans le sérum plasmatique).
- 9) Hémorragies spontanées (CIVD).
- 10) Hémoglobinurie massive (macroscopique ou urines noires).

11) Diagnostic de confirmation post-mortem par examen histologique du prélèvement cérébral. On trouve spécialement, au niveau des veines ou capillaires de la substance blanche, la présence d'hématies parasitées par trophozoïtes et schizontes de *Plasmodium falciparum*.

L'association 1) + 2), précédemment énumérée, constitue la définition de l'accès pernicieux *stricto sensu* ou neuropaludisme.

On parle de « **Critères mineurs** » pour les éléments suivants :

- « Hyperpyrexie » pour une température supérieure à 40° C ou « hypothermie » pour une température inférieure à 36° C.
- Troubles de conscience modérés ou coma vigile.
- Prostration, asthénie extrême.
- Ictère (clinique ou bilirubinémie supérieure à 50 µmol/l ou supérieure à 3 mg/100 ml).
- Hyperparasitémie avec une densité parasitaire supérieure à 5 % chez les sujets non immuns.

En 1996 : (27)

Considérés comme « **signes de danger** » l'un ou plusieurs des éléments suivants :

- ⇒ Incapacité de boire.
- ⇒ Vomissements (à chaque fois que le patient boit, il ne retient rien).
- ⇒ Convulsions récentes (deux ou plusieurs en 24 heures).
- ⇒ Perte de conscience ou léthargie.
- ⇒ Incapacité de s'asseoir ou de se tenir debout.

En l'an 2000 : (28)

On distingue :

1) Risque de mort immédiat :

- Incapacité de s'asseoir ou de se tenir debout (état d'asthénie empêchante) (9)
 - ⇒ mais tout à fait conscient,
 - ⇒ avec léthargie ou trouble de conscience (altération de la conscience - asthénie empêchante) (9)

- Détresse respiratoire (évaluer l'enfant quand il ne pleure pas) :
 - ⇒ légère : récession intercostale,
 - ⇒ grave : récession marquée des os de la poitrine ou respiration profonde (acidotique).
- Coma.

2) Risque de détérioration clinique :

- Anémie profonde avec une hémoglobinémie inférieure à 5 g/dl ou un taux d'hématocrite inférieur à 15 % en présence d'une parasitémie de plus de 10 000 par μ l de sang.
- Deux ou plusieurs crises convulsives en 24 heures.

3) Vomissement persistant.

4) Autres manifestations définissant le paludisme grave (et en absence d'une autre cause confirmée) :

- Obnubilation ou prostration (extrême faiblesse),
- Hypoglycémie (inférieure à 2,2 mmol/l ou inférieure à 0,40 g/l),
- Ictère (clinique ou une bilirubinémie supérieure à 50 μ mol/l ou supérieure à 3 mg/100ml),
- Hémoglobinurie massive (urines rouges foncées ou noires),
- Hémorragies anormales (ne pas compter une simple épistaxis chez un patient qui se porte bien),
- Insuffisance rénale : oligurie (diurèse inférieure à 400 ml/24 heures pour l'adulte et inférieure à 12 ml/kg/24 heures pour l'enfant) et une créatininémie supérieure à 265 μ mol/l ou supérieure à 3,0 mg/dl, qui persiste après réhydratation.
- Etat de choc (pression artérielle systolique inférieure à 80 mm de Hg en présence signes périphériques d'insuffisance circulatoire).
- Acidose (pH artériel inférieur à 7,35 ; taux de bicarbonate plasmatique inférieur à 15 mmol/l).
- Hyperlactatémie avec un taux des lactates plasmatiques supérieur à 5 mmol/l.
- Œdème pulmonaire radiologique précisé chez l'enfant.

Toujours dans ce chapitre de formes graves de paludisme, les formes cliniques diffèrent selon le terrain, ainsi :

- **Chez l'enfant : (âgé de 4 mois à 4 ans)**

Les complications les plus importantes, lors de paludisme grave et compliqué, sont d'ordre neurologique (convulsions fébriles, troubles de conscience avec risque de décès dans un délai de moins de 24 heures et possibilité de séquelles) ; hématologique (état d'anémie profonde qui pourrait être mortelle si non compensée en urgence surtout en relation avec un état de malnutrition protéino-énergétique même si cette éventualité est rare) ; enfin la survenue d'une hypoglycémie qui évoluera pour son propre compte vers une atteinte neurologique contribuant à assombrir encore le pronostic vital (6) (15) (16) (19). En outre, les signes de gravité ci-après sont également trouvés chez l'enfant : pneumonie par aspiration, état d'acidose qui se manifeste par une respiration profonde et lente (dyspnée de Küssmaul), œdème pulmonaire lésionnel avec Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (19) (29).

- **Chez la femme enceinte :**

La gravité de la maladie est plus marquée pendant le second et le dernier trimestre de la grossesse. Elle influe sur l'évolution de la grossesse et le développement du fœtus, avec risque d'accouchement prématuré ou d'avortement spontané (du fait des contractions utérines, favorisées par l'hyperthermie, et qui sont à l'origine de l'arrivée d'un travail prématuré), de mort *in utero* ou de mort-naissance. Si le fœtus était retenu après l'accès grave, il risquerait d'avoir un faible poids de naissance. Les signes de gravité les plus souvent remarqués chez les femmes enceintes sont l'œdème pulmonaire lésionnel et l'hypoglycémie, avec un risque accru de survenue d'une infection puerpérale bactérienne du post-partum et d'une mortalité maternelle élevée (6) (16) (19) (21).

Parmi ces critères de gravité antérieurement énumérés, le Ministère de la Santé a fixé, dans le cadre du Programme National de Lutte contre le Paludisme, comme critère de diagnostic du paludisme grave ou compliqué (selon le Manuel utilisé par les formations sanitaires) tout trouble de conscience, coma fébrile, sans autres causes décelables, vomissement persistant, convulsions, hyperparasitémie (densité parasitaire supérieure à 5 %) et une anémie grave (17)

I.1.4.Traitements :

Le traitement de l'accès palustre repose sur l'administration de médicaments antipaludiques efficaces. Le choix d'un antipaludique dépend de la disponibilité des médicaments, de leur efficacité vis-à-vis de la souche plasmodiale, de leur rapidité d'action, de leur toxicité, du terrain et de l'acceptation du traitement. Ce choix se détermine en fonction des effets secondaires (15) (30). Le but du traitement efficace est non seulement d'abrèger la durée de la maladie mais tout en réduisant également le risque d'affections graves et de décès. En outre, il contribue également à retarder l'apparition de la résistance des parasites à ce médicament (31).

I.1.4.1. Les antipaludiques :

Il existe environ 1600 dérivés de produits de synthèse dont 5 à peine sont d'usage courant et disponibles en plus de la quinine et des dérivés de l'artémisinine (Qinghaosu) qui sont des produits d'origine naturelle extraits de plantes (*quinquina* pour la quinine et *Artemisia annua* pour l'artémisinine et ses dérivés) (6) (32).

Ces antipaludiques ont été classés, en 1960, en deux groupes en fonction de leur rapidité d'action et leur aptitude à induire une résistance parasitaire (32).

Ainsi le groupe I, les PLASMODICIDES, est constitué par les produits d'action rapide et pour lesquels les chimio-résistances seraient longues à apparaître. Dans ce groupe figurent les médicaments ci-après :

- ❑ la quinine, alcaloïde du *quinquina*, présentée sous forme de chlorhydrate basique de quinine ou sulfate basique de quinine,
- ❑ les amino-4-quinoléines, produits de synthèse représentés par la chloroquine et l'amodiaquine.

Le groupe II, les PLASMODISTATIQUES, est constitué par les produits d'action lente et dont l'usage génère rapidement et aisément des résistances. Dans ce groupe figurent les médicaments ci-après :

- ❑ les antifoliques (sulfadoxine, sulfone),
- ❑ les antifoliniques (diaminopyridine, diguanidine),
- ❑ la méthanol-4-quinoléine (la méfloquine), un produit de synthèse d'élimination lente et d'action prolongée mais elle est classée parmi les plasmodicides.

Selon la localisation de leur action sur le cycle parasitaire ou point d'impact des médicaments antipaludiques, on distingue les schizontocides et les gamétocytocides :

- les schizontocides sont actifs sur toutes les formes de la schizogonie érythrocytaire ;
- les gamétocytocides agissent particulièrement sur les gamétocytes mais aussi, à un moindre degré, sur les formes de la schizogonie intrahépatique (6) (12) (34).

La constatation de la propagation des souches de *Plasmodium falciparum* résistantes aux amino-4-quinoléines incite les chercheurs à l'identification de médicaments de relais alternatifs aux antipaludiques d'usage courant. D'où une nouvelle classification en fonction de l'origine des produits d'une part (naturelle ou de synthèse) et de leur point d'impact sur le cycle parasitaire d'autre part (19) (32).

Ainsi, on distingue :

(a) Les schizontocides :

- Extraits de plantes, la quinine (originale de l'Amérique du Sud) ; l'artémisinine et ses dérivés (originale de Chine).
- Produits de synthèse, tels que :
 - ⇒ amino-4-quinoléines (chloroquine, amodiaquine, amopyroquine),
 - ⇒ aryl-amino-alcools (méfloquine, halofantrine)
 - ⇒ anti-métabolites (sulfadoxine, sulfone, diaminopyridine, diguanidine),
 - ⇒ antibiotiques et divers (cyclines, macrolides, fluoroquinolones, clindamycine, rifampicine, hydroxynaphtoquinones).

(b) Les gamétocytocides :

- Les amino-8-quinoléines (primaquine).

A titre indicatif, la quinine et la chloroquine auraient également un certain effet gamétocytocide contre le *Plasmodium vivax* et le *Plasmodium malariae* (35).

Ces dernières années, on a beaucoup parlé également d'associations médicamenteuses. Les « associations médicamenteuses » ou « combinaisons thérapeutiques » consistent en l'administration simultanée de deux ou plusieurs schizontocides ayant pour but non seulement d'améliorer leur efficacité thérapeutique sur des souches chimio-résistantes (aux amino-4-quinoléines), en utilisant des dérivés à action synergique ou additive et ayant de mécanismes d'action différents (indépendants ou complémentaires) et dont les

cibles biochimiques intraparasitaires sont différentes, mais aussi d'éviter la sélection de souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à l'un des composés, autrement dit c'est de retarder l'apparition d'une résistance à chacun des constituants de l'association (31) (32).

Ainsi, on distingue :

◆ **Les associations fixes (6) (31) (32) (36)**

Ce sont des produits simples en ce sens et aucun de leurs constituants ne serait administré en monothérapie pour traiter le paludisme. Dans ce groupe figurent les associations :

- sulfadoxine-pyriméthamine connue sous le nom commercial de Fansidar®
- sulfone-pyriméthamine connue sous le nom commercial de Maloprim®
- sulfadoxine-pyriméthamine-méfloquine connue sous le nom commercial de Fansimef™
- atovaquone-proguanil connue sous le nom commercial de Malarone™.

◆ **Les associations libres (sans artémisinine) (31) (32) (37)**

Dans ce groupe figurent les associations :

- quinine + cyclines
- quinine + autres antibiotiques (macrolides)
- chloroquine + sulfadoxine-pyriméthamine
- amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine
- quinine + azithromycine
- halofantrine + azithromycine.

◆ **Les associations libres (à base d'artémisinine) (31)**

Dans ce groupe figurent les associations :

- artésunate + chloroquine
- artésunate + amodiaquine
- artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine
- artésunate + méfloquine
- artémether + luméfantrine commercialisée sous le nom de Coartem™ ou Riamet™
- dérivés de l'artémisinine + azithromycine.

◆ **D'autres associations sont en cours d'étude (30).**

Parmi lesquelles figurent les associations ci-après :

- pipéraquine-dihydroartémisinine-triméthoprim commercialisée sous le nom de ArtecomTM
- ArtecomTM + primaquine (CV8TM)
- pyronaridine + artésunate
- naphthoquine + dihydroartémisinine
- chlorproguanil + Dapsone[®] + artésunate commercialisée sous le nom de Lapdap plusTM.

Outre ces médicaments, utilisés seuls ou en association, on signale également l'existence des travaux de recherche qui ont pour but d'identifier des nouvelles molécules ayant une activité intrinsèque sur les parasites et qui pourraient éventuellement devenir une alternative à ces antipaludiques d'usage courant. Citons à titre indicatif :

- L'étude *in vitro* de la supplémentation en Vitamine A (la rétinol) en association avec les antipaludiques : outre l'activité antiparasitaire, on a noté une synergie d'action avec la quinine. Par contre, on a plutôt trouvé un antagonisme avec la chloroquine ainsi qu'avec les dérivés de l'artémisinine (38).
- L'étude *in vitro* de l'activité antiplasmodiale des benzimidazoles d'un certain nombre de composés tels que l'albendazole, le thiabendazole, le mébendazole, l'oméprazole, les 2-albendazole métabolites, l'albendazole sulphone, l'albendazole sulphoxide par test de chimiosensibilité sur des souches de *Plasmodium falciparum* en comparaison avec la chloroquine et la quinine. On a enregistré de résultats positifs avec l'albendazole et l'oméprazole ayant une activité sur les trophozoïtes (39).
- Une synergie d'action avec la supplémentation en Vitamine A a été également identifiée avec l'oméprazole au même titre que la quinine précédemment mentionnée (38).

Quant aux reverseurs de la chloroquino-résistance, on pourrait citer les études *in vitro* sur les combinaisons ci-après (37) (40) (41) (42) :

- Chloroquine + Chlorphéniramine (antihistaminique)
- Chloroquine + Désipramine et Imipramine (antidépresseurs tricycliques)
- Chloroquine + Extraits issus de *Strychnos myrtoïdes* (extraits de plante médicinale)
- Chloroquine + Ferrocène (une substance organométallique).

Et en dernier lieu, les molécules et produits ci-après ont également des activités antiplasmodiales, tels que :

- La pyronaridine (31) (36) (43).
- Le WR 250-417, un analogue du proguanil (37).
- Le WR 99-210, un inhibiteur de la dihydrofolate transférase (DFHR) (37).
- Les deux amino-8-quinoléines : le WR238605 ou 5-phenoxy-substituted-8-amino-quinoléine ou [tafénoquine] et le WR 182393 (32) (36) (37).
- Les taxoïdes comme le docétaxel (Taxotère®) agents anticancéreux qui possèdent également une activité antiparasmodiale (37).
- Quelques principes actifs entièrement nouveaux : les inhibiteurs des protéinases plasmodiales et inhibiteurs de la phosphatidylcholine (37).

I.1.4.2. Schémas thérapeutiques :

Sommairement, la prise en charge dépend de l'espèce plasmodiale ayant causé l'infection, de la gravité de la maladie, de l'âge du patient, du profil de pharmacorésistance de la région où l'infection a été contractée, de l'accessibilité et du coût des antipaludiques, du terrain en tenant compte les contre-indications (19) (36).

Ainsi on distingue :

- **Le traitement des accès simples :**

- ***Les infections dues à Plasmodium falciparum :***

Elles peuvent être traitées uniquement à la chloroquine administrée par voie orale à la posologie recommandée par l'OMS à raison de 25 mg/kg sur 3 jours, à condition qu'on soit sûr qu'elles étaient contractées dans une région où le parasite demeure encore sensible à la chloroquine. Les autres schizontocides sont plutôt réservés au traitement des accès présumés dus à une souche de *Plasmodium falciparum* résistante aux amino-4-quinoléines (17) (36).

- Les infections dues aux autres espèces plasmodiales :

La chloroquine demeure le traitement de choix sauf en région où l'on a rapporté une forte prévalence de *Plasmodium vivax* chloroquino-résistant (Papouasie-Nouvelle Guinée et Irian Java, en Indonésie, aux Iles Salomon, au Myanmar et au Guyana) (36) (37). Des études récentes ont été poursuivies dans ce cas à la recherche de prise en charge adéquate. Et comme traitements proposés, à titre indicatif : - l'association chloroquine + primaquine (avec une forte dose de primaquine) ; - la quinine administrée pendant une longue durée (supérieure à 3 jours) ; - la méfloquine et l'halofantrine. Malheureusement les résultats de ces études ont été décevants et le recours à un spécialiste des maladies infectieuses ou tropicales est de règle pour la prise en charge de ces cas (36).

• Le traitement des accès graves ou compliqués :

C'est une urgence médicale, les patients doivent être hospitalisés, si possible en Service de la Réanimation Médicale ou d'Unité de Soins Intensifs (SUSI). Le traitement consiste en une chimiothérapie anti-parasitaire (traitement étiologique) et des traitements symptomatiques, ces derniers seront dictés par les signes des complications (apparaissant au cours de l'accès grave). Les soins du malade ainsi que la surveillance rigoureuse ont une importance capitale au même titre que la chimiothérapie proprement dite (15) (17) (36).

Pour la chimiothérapie anti-parasitaire la quinine est le médicament de choix en première intention associée ou non aux cyclines (15) (19) (36). En effet, dans les zones de forte prévalence de chloroquino-résistance ou résistance à la quinine les cyclines potentialisent l'action de cette dernière (19). Les dérivés de l'artémisinine constituent également des alternatives dans ces conditions ainsi qu'en cas de contre-indication formelle à la quinine (13) (15) (19) (44). Elle doit être administrée par voie parentérale, en intraveineuse (IV) ou en intramusculaire (IM), avec asepsie rigoureuse, et relayée par voie orale dès que possible (au réveil) (15) (16) (36) (37). Pour les jeunes enfants, il est plutôt préférable d'utiliser la voie intra-rectale (18) (19).

• Le traitement de la femme enceinte :

- Pour la forme non compliquée :

Dans cette forme, seules la chloroquine et la quinine peuvent être utilisées comme antipaludiques en raison des contre-indications (relative ou absolue) des autres médicaments antipaludiques en cas de grossesse (cyclines, halofantrine, méfloquine, atovaquone/proguanil, sulfadoxine-pyriméthamine, Dapsone[®]-pyriméthamine etc.) (18) (19) (32) (34).

- Pour la forme compliquée :

Tandis qu'ici, en plus du traitement étiologique (par la quinine uniquement) et des traitements symptomatiques, toute patiente enceinte atteinte de paludisme grave doit être transférée en Unité de Soins Intensifs si possible sous *monitoring* (figurant les contractions utérines et le rythme cardiaque fœtal) pour détecter ou surveiller l'apparition d'un travail asymptomatique. Une fois qu'on enregistre une détresse fœtale ou maternelle on peut abrégé le travail en utilisant les forceps, la césarienne ou la ventouse obstétricale (16) (19).

I.1.4.3. Prévention (ou prophylaxie) :

Du fait de la gravité de certaines formes de paludisme, « mieux vaut prévenir que guérir », la prophylaxie figure parmi les moyens de lutte contre ce fléau. Elle est indispensable dans les pays impaludés (6) (14). Quelle que soit l'hétérogénéité du paludisme aux niveaux strates éco-épidémiologiques, les objectifs de la prévention visent, par ordre de priorité, à réduire ou à supprimer la mortalité, puis vient en deuxième plan la réduction de la transmission et de la morbidité. Pour y parvenir il existe deux moyens : non médicamenteux et médicamenteux (6) (14) (17) (37).

• **Protections non médicamenteuses :**

On distingue la lutte antivectorielle (LAV) et les précautions individuelles de lutte contre les piqûres de moustique.

▪ **La lutte antivectorielle :**

La lutte antivectorielle a pour but d'interrompre la chaîne de transmission de la maladie. C'est l'ensemble de luttes contre l'anophèle femelle. Parmi lesquelles on cite :

- ⇒ Campagnes d'aspersions intradomiciliaires d'insecticides à effet rémanent (CAID) :

Elles consistent en une pulvérisation régulière sur les murs des habitations d'insecticides à effet rémanent à base de pyréthrinoides, d'organophosphoré, de carbamate. Réalisées surtout dans les régions à transmission saisonnière (c'est l'exemple des régions des Hautes Terres Centrales malgaches depuis 1993 pour lutter contre l'épidémie meurtrière de paludisme) (6) (17) (18) (33).

⇒ Les larvicides :

On utilise des agents biologiques (poissons larvivores et bactéries) et des produits chimiques, qui ont pour but de réduire les sources et la multiplication des anophèles vecteurs à l'état larvaire (6) (33).

⇒ Les méthodes génétiques :

Elles consistent en une sélection des souches réfractaires à *Plasmodium falciparum*, à introduire sur le terrain à la place des souches locales. En outre, un travail récent des chercheurs américains a également signalé qu'en décodant le génome du principal vecteur on pourrait neutraliser la capacité des moustiques à transmettre les différentes souches plasmodiales (33) (45).

⇒ L'aménagement de l'environnement :

C'est l'action d'éliminer les gîtes larvaires des anophèles (à l'exception des gîtes larvaires naturels) qui sont conséquences des transformations anthropiques afin de réduire toujours les sources des vecteurs (6) (33).

▪ **Précautions individuelles de lutte contre les piqûres de moustiques :**

Elles constituent un complément des luttes antivectorielles pour toujours essayer de supprimer ou de réduire la transmission du paludisme. Ce sont :

⇒ L'usage de moustiquaire imprégnée d'insecticide (MII) à effet rémanent (deltaméthrine, perméthrine) :

Il est recommandé de les utiliser pendant la nuit au cours du sommeil, autant en zone d'endémie qu'en zone de paludisme instable (pendant la période de transmission qui s'étend généralement du mois d'octobre au mois de mai). Elles doivent être bien bordées et non trouées. Elles sont préconisées pour les populations autochtones ainsi que pour les voyageurs (1) (15) (17) (23).

⇒ L'usage d'agents répulsifs (ou repellents) :

Que ce soit un produit naturel ou de synthèse, ces produits sont utilisés en application locale sur la peau sous forme de crème, lotion, spray ou autres. Ils ont comme action d'éloigner les moustiques ou de les dissuader de piquer (insectifuge). Du fait de leur durée d'action limitée (3 à 6 heures en moyenne), ils sont réservés à l'application sur les parties découvertes du corps lors d'une sortie vespérale en complément de port de vêtements amples, à manches et culottes longues, resserrés aux extrémités. On peut citer à titre indicatif les différents produits utilisés :

- Plantes à essence répulsive : essence de citronnelle ou d'eucalyptus (à titre d'exemple),
- Produits de synthèse : DMP (diméthylphthalate) à concentration de 25 - 40 % ; EHD (éthylhexanédiol) à concentration de 30 - 50 % ; R 35/35 (N-butyl-N-acétyl-3-éthylaminopropionate) à concentration de 20% ; DEET (diéthyltoluamide) à concentration inférieure à 50 %. A noter que ces produits de synthèse sont tous à proscrire chez les femmes enceintes (15) (18) (19) (23).

⇒ Accessoires :

Citons entre autres, l'usage de serpentins, tortillons, plaquette à résistance chauffante (électrique), bombes, dans les pièces climatisées (23) (37).

⇒ Aménagement des habitations :

L'étanchéité des portes et des fenêtres avec grillages métalliques ou plastiques contribue à la protection contre les piqûres de moustique (19) (23) (33) (37).

▪ **La mise en œuvre du système de surveillance épidémiologique :**

C'est pour lutter contre la mortalité accrue lors d'une épidémie meurtrière de paludisme. Plusieurs études récentes ont confirmé que la morbidité et la mortalité étaient plus importantes dans les zones à transmission saisonnière que dans les zones à transmission pérenne (37). Cela justifie l'existence d'épidémie meurtrière dans les zones des Hautes Terres Centrales malgaches durant la période des fins d'années 80 (3) (46). L'objectif du système de surveillance épidémiologique en est la détection des zones susceptibles de présenter des poussées épidémiques. Les moyens, comme dans le cas de notre île, sont composés de « système d'alertes » qui passent par différents niveaux (Postes Sentinelles de Surveillance Epidémiologique ou PSSE, Service de Santé de District ou

SSD correspondant, DIRDS, DDDS et DLMT/SLP) et de « systèmes d'intervention » d'urgence une fois que l'épidémie sera confirmée (17) (46).

- **Protection médicamenteuse :**

Elle, la chimioprophylaxie, consiste en l'administration d'un médicament antipaludique pour protéger les groupes à haut risque. Elle est définie par la prise d'un médicament permettant de prévenir l'infection, ses manifestations clinico-parasitologiques en particulier ou leurs conséquences graves. Ainsi, elle a pour but d'éviter l'expression du paludisme (33). Par contre, elle est incapable d'empêcher l'infestation (6). Elle est complémentaire des autres mesures de protection individuelle indispensables dans les zones d'endémie palustre (14) (15). On distingue :

- **La chimioprophylaxie de la femme enceinte (CPFE) :**

Il s'agit d'une administration par voie orale, à toute femme enceinte, d'un médicament antipaludique tel que la chloroquine, le proguanil ou l'association chloroquine-proguanil, pris à dose faible, 6 jours sur 7 ou une fois par semaine (selon la présentation de l'antipaludique utilisé) durant toute la grossesse et pendant un mois du post-partum en zone d'endémie. Pour les femmes vivant en zones à transmission saisonnière, elle est prescrite seulement pendant la période de transmission (6) (15) (17) (37).

- **Prise en charge à domicile des enfants d'âge inférieur à 5 ans :**

Pour cette tranche d'âge, la chimiothérapie n'est pas réaliste. D'ailleurs, elle n'a jamais été appliquée correctement. En outre, elle n'est pas dénuée de danger. Donc elle est avantageusement remplacée par le traitement présomptif et précoce de tout cas de fièvre connu sous le programme de « *Prise en charge à domicile des enfants d'âge inférieur à 5 ans* ». Elle consiste en administration, par la mère ou un autre membre de la famille ou les responsables des enfants, de chloroquine à la posologie de 25mg/kg sur 3 jours par voie orale chez tout enfant en dessous de 5 ans présentant un corps chaud. Elle permet tout à la fois d'éviter la mortalité et de constituer une prémunition anti-morbidité (17) (37) (47).

▪ **La chimioprophylaxie des voyageurs internationaux et travailleurs migrants :**

Le plus souvent ce sont des groupes de personnes venant d'un pays indemne d'endémie palustre, donc ils constituent également les groupes à haut risque (6) (9) (13) (21). Ici la chimioprophylaxie sera prescrite « à la carte » en tenant compte du type du voyage, de sa durée, de l'itinéraire précis, de son état physiologique (âge, antécédent pathologique, notion d'intolérance aux antipaludiques, éventuelle grossesse) ; prendre en considération également une éventuelle interaction médicamenteuse. En effet, elle est fonction des zones visitées (classées en groupes de pays 0, 1, 2, 3 selon la fréquence de la résistance à la chloroquine) (voir en annexe 2). Ainsi un tableau va récapituler le choix de l'antipaludique en fonction de la zone visitée, de l'état physiologique du sujet et les éventuelles contre-indications de chaque antipaludique (voir en annexe 3).

Selon la durée du séjour on distingue :

- Pour un court séjour de durée inférieure à 7 jours, en zone de faible risque de transmission, la chimioprophylaxie n'est pas indispensable à condition de respecter scrupuleusement les règles de protection antimoustique (23).
- Pour un séjour de durée inférieure à 3 mois, elle doit être maintenue en zone d'endémie et elle doit couvrir quatre semaines après le retour au pays d'origine (15).
- Pour un séjour de durée supérieure à 3 mois, elle doit être maintenue aussi longtemps que possible (à condition que le produit soit bien toléré). Par contre, dans les zones de forte prévalence de chimiorésistance, il est préférable de s'abstenir de toute chimioprophylaxie, plutôt on a intérêt à renforcer la protection contre les moustiques et de recourir au traitement présomptif de toute fièvre suspecte de paludisme (6) (15).

A l'heure actuelle, les antipaludiques à activité prophylactique suivants sont déconseillés du fait de mauvaise tolérance ou de risque d'effet secondaire parfois mortel :

- Association Dapsone®-pyriméthamine,
- amodiaquine,
- Association sulfadoxine-pyriméthamine (6) (33) (35).

Au même titre que le traitement curatif, des nouvelles molécules à activité prophylactique ont été identifiées, issues de travaux de recherche ou en cours d'étude.

Citons à titre indicatif :

- ❑ Association chlorproguanil-chloroquine (Lapudrine® + chloroquine) (19) (33) (37)
- ❑ Association atovaquone-proguanil (Malarone®) (36) (48).
- ❑ azithromycine (33) (36) (37).
- ❑ primaquine (36) (37).
- ❑ tafénoquine (WR 238605) (6) (33).

▪ L'immunoprophylaxie :

Elle consiste en une vaccination antipalustre qui est encore une perspective d'avenir et en cours d'étude jusqu'à ce jour. La stratégie vaccinale, il peut s'agir de protéger le sujet contre l'infestation et d'inhiber le développement du sporozoïte ou de détruire les formes intrahépatocytaires, mais aussi il peut s'agir d'empêcher l'accomplissement du cycle érythrocytaire et d'éviter l'expression de la morbidité, enfin il peut s'agir d'empêcher la transmission en neutralisant les gamètes ou en compromettant leurs possibilités de reproduction chez le moustique. La tendance actuelle est de chercher à mettre au point un vaccin multivalent pour tenter de limiter le risque d'échappement (18) (31) (33) (37).

Notons à titre indicatif que la prévention anti-palustre est très importante chez les sujets drépanocytaires en zone d'endémie car l'infection palustre simple à *Plasmodium falciparum*, comme toute infection, est susceptible de déclencher une crise drépanocytaire grave avec une anémie sévère nécessitant même une transfusion (49).

1.2. PARAMETRES BIOLOGIQUES :

Puisque notre travail est plutôt axé sur les examens complémentaires effectués au cours de l'essai clinique, les paragraphes suivants passeront en revue les paramètres ainsi étudiés.

1.2.1. Cholestérol plasmatique :

De poids moléculaire de 387, le cholestérol plasmatique est l'une des principales fractions lipidiques au niveau du sang (environ 40 % des lipides totaux) (50) (51) (52). Il est à double origine, exogène et endogène (apport alimentaire et biosynthèse hépatique), normalement insoluble en milieu aqueux et circule dans le plasma sous

forme de lipoprotéines solubles (VLDL, LDL, HDL) (13) (50) (53). Par ailleurs, il est largement réparti dans tous les tissus animaux ; par contre il est absent dans les tissus végétaux (54) (55) (56).

La définition de sa valeur usuelle, dite physiologique, mérite une attention particulière. En effet, plusieurs facteurs pourraient intervenir tels que : la race, le sexe, l'âge, le mode d'alimentation et les conditions de vie (51) (52) (53). A un moindre degré certes, d'autres facteurs précédant le dosage même pourraient influencer sa valeur (position du sujet, pose du garrot, etc.) (51).

I.2.2. Triglycérides plasmatiques :

De poids moléculaire de 875, les triglycérides, parmi les glycérides, représentent à peu près 10 à 25 % des lipides totaux dans le plasma (50) (51) (52). Ils résultent de l'estérification des fonctions alcools du glycérol par des molécules d'acides gras et constituent l'une des principales sources de réserves énergétiques de l'organisme (50) (53) (57). Ils ont une double origine (exogène, endogène) ; provenant de l'alimentation d'une part, de la synthèse hépatique d'autre part (50) (52) (53) (57).

Malgré leur nature hydrophobe, les triglycérides circulent dans le plasma, en solution limpide, incorporés dans les lipoprotéines. Ils sont transportés par les apoprotéines avec lesquelles ils forment des lipoprotéines : par les chylomicrons s'ils sont d'origine exogène et par les VLDL s'ils sont d'origine endogène (13) (53) (57). Leur incorporation dans ces lipoprotéines s'effectue au niveau du foie (52). Ils sont véhiculés vers les tissus, où ils sont soit utilisés à des fins énergétiques au niveau des muscles soit stockés au niveau du tissu adipeux (50) (53) (57).

La définition de la concentration plasmatique moyenne en triglycérides tient compte également de la race, du sexe, de l'âge, du mode d'alimentation et des conditions de vie de l'individu (51) (57). Même les facteurs précédant le prélèvement tels que la prise de repas léger avant prélèvement, le non-respect d'une période de jeûne nocturne strict (d'au moins 12 heures la veille du prélèvement), les habitudes toxiques (prise pendant une longue durée d'un certain nombre de médicaments, susceptibles d'altérer les lipoprotéines et les lipides sériques tels que certains contraceptifs oraux oestro-progestatifs, gluco-corticoïdes, bêta-bloquants non cardio-sélectifs, tri-thérapie

antirétrovirale, diurétiques thiazidiques, antiprotéases) peuvent influencer cette valeur moyenne (53) (57) (58) (59).

I.2.3. Plaquettes sanguines :

Les plaquettes sanguines (ou les nains de la moelle) sont des cellules du sang, circulant dans le plasma, parmi les éléments figurés du sang (14) (60).

Du point de vue cyto-histologique, la plaquette sanguine est un fragment cytoplasmique, entouré d'une membrane et dépourvu de noyau, issu de la lignée mégacaryocytaire à partir des précurseurs dans la moelle osseuse qui sont la CFU S, la CFU GEMM, la CFU Mg, le mégaloblaste, le mégacaryocyte basophile, le mégacaryocyte granuleux et le mégacaryocyte médullaire (14) (60) (61) (62). Elles sont de petits éléments arrondis de 2 à 3 μm de diamètre légèrement colorés en pourpre, et contenant une dizaine de granulations azurophiles dans leur cytoplasme (60).

Dans la moelle osseuse, elles sont en perpétuel remplacement, leur durée de vie est limitée à quelques jours (huit à douze jours en moyenne) ; 10 % des plaquettes disparaissent chaque jour de la circulation (14) (60) (61) (63). Leur destruction physiologique se fait principalement dans la rate et dans le foie (60).

Le nombre des plaquettes du sang veineux chez l'adulte normal est d'environ 250×10^9 par litre (/l) en moyenne et va de 140 à $440 \times 10^9/\text{l}$ (14) (60) (61) (63). Cette valeur, usuelle, paraît être constante (60). Néanmoins, notons à titre indicatif l'existence d'une variation cyclique discrète mais significative chez une femme en pleine activité génitale et la discrète différence entre les valeurs trouvées chez l'adulte et chez l'enfant (60) (61). Certains facteurs aussi pourraient influencer cette valeur dite physiologique, tels que l'exercice physique intense, la montée en altitude, l'hypoxie brève, le mode de vie de l'individu (tabagisme, éthylisme), la douleur, le stress, la prise de certains médicaments et certains états pathologiques. Même la technique de prélèvement et l'anticoagulant utilisé parfois (EDTA) (13) (60) (62) (63).

La thrombopénie ou l'hypoplaquettose est l'une des variations pathologiques du nombre des plaquettes sanguines, c'est une anomalie quantitative. Elle peut être définie comme la présence d'un nombre de plaquettes inférieur à la normale dans le sang circulant au-dessous de $100 \times 10^9/\text{l}$ en général (14) (61) (63) (64).

Son diagnostic repose sur la mise en évidence des mégacaryocytes dans la moelle (la mégacaryocytose médullaire réactionnelle) ainsi que sur l'enquête étiologique (60).

I.2.4. L'hémoglobine :

L'hémoglobine est le constituant principal du globule rouge (50). C'est une protéine complexe, une hétéroprotéine, chromoprotéine porphyrinique des érythrocytes (51) (64). Elle constitue le pigment respiratoire des globules rouges (64). Elle est formée d'un groupement prosthétique ; l'*hème*, une substance colorée contenant du fer (hémochromogène) qui est une hématine réduite, synthétisée dans la moelle osseuse essentiellement et d'une partie protéique ; la *globine*, une substance non colorée, synthétisée selon le schéma général de la biosynthèse des protéines (14) (51) (64). Sa biosynthèse a lieu dans les érythroblastes (forme jeune des globules rouges) et stockée par la suite dans les hématies (globule rouge adulte) (14) (64). Le fer de l'hémoglobine est d'origine exogène (par apport alimentaire) (64).

Après la destruction journalière de nombreuses hématies dans la rate, l'hémoglobine passe dans le foie et se transforme en fer et pigments biliaires ; la bilirubine en particulier (64).

L'hémoglobine a pour rôle d'assurer d'une part le transport d'oxygène (O_2) des poumons aux différents tissus de l'organisme (au contact de l'air une molécule d'hémoglobine fixe quatre molécules d'oxygène sur le fer et devient oxyhémoglobine, puis cette dernière dans les tissus abandonne son oxygène et se transforme en hémoglobine réduite), d'autre part le transport des gaz carboniques (CO_2) des tissus aux poumons (14) (50) (51) (64). En outre, elle contribue au pouvoir tampon du sang (14).

Son taux physiologique varie selon l'âge et le sexe (13) (50) (63) (66). Il est à noter également qu'il existe des variations physiologiques liées à la race et à la grossesse (67). Le taux d'hémoglobine dans le sang (hémoglobinémie) est intéressant dans le diagnostic et le suivi des syndromes anémiques quelle que soit l'étiologie. Ainsi la diminution de sa valeur dite physiologique, combinée avec celle de l'hématocrite, en pratique quotidienne, constitue les critères essentiels pour affirmer et évaluer l'importance d'une anémie (14) (60) (63) (67).

I.2.5. Créatinine plasmatique :

De poids moléculaire de 113, la créatinine, petite molécule cyclique, est un déchet formé dans l'organisme humain par déshydratation non enzymatique de l'acide méthyl-guanido-acétique (issu de glycolle, d'arginine et d'un groupement méthyl) ou la créatine synthétisée par le foie et stockée dans les muscles du squelette (50) (51) (53). Parmi les constituants azotés non protéiques issus de métabolisme protéique, la créatinine est le reflet fidèle de la masse musculaire globale et son métabolisme propre (51) (53). Elle est éliminée en une partie dans la fèces mais surtout dans les urines. Au niveau des néphrons, après avoir subi la filtration glomérulaire au niveau des glomérules, elle n'est ni réabsorbée ni sécrétée (50) (51) (53).

Pour un sujet donné la quantité de créatinine éliminée quotidiennement dans les urines ainsi que son taux plasmatique constituent un des paramètres biologiques remarquablement fixes (50) (52) (53). La définition de la valeur, dite physiologique, est fonction de l'âge et du sexe. Elle n'est que peu ou pas influencée par des causes extra-rénales comme la teneur du régime en protéine, l'exercice musculaire ou les autres influences physiologiques. Notons, à titre indicatif, que les diurétiques et les salicylés peuvent augmenter cette valeur, dite physiologique, en raison de leur action rénale. Toute élévation de la créatininémie, en tenant compte de l'âge et du sexe est le témoin d'un dysfonctionnement rénal (13) (50) (51) (52).

I.2.6. Les amino-transférases :

Les amino-transférases sont des enzymes plasmatiques présentes dans un grand nombre de tissus humains, principalement dans le cœur, le foie, les reins, les muscles du squelette (50) (53).

Il y a deux sortes d'aminotransférases : le SGOT (Serum Glutamic Oxaloacetic Transferase) ou l'ASAT (ASpartate AminoTransferase) et le SGPT (Serum Glutamic Pyruvic Transaminase) ou l'ALAT (ALanine AminoTransferase) (19) ; la Transaminase Glutamo-Oxaloacétique du sérum plasmatique ou l'ASpartate Amino-Transférase (TGO ou ASAT) et la Transaminase Glutamo-Pyruvique du sérum plasmatique ou l'ALanine Amino-Transférase (TGP ou ALAT) (50). Elles sont des paramètres enzymatiques (53). Une enzyme est une protéine douée d'activité catalytique. Cette propriété lui permet d'augmenter la vitesse d'une réaction sans modifier l'équilibre final. En effet, une enzyme catalyse de manière réversible des réactions et se retrouve intacte à la fin de ces

dernières. Leur nature protéique confère aux enzymes une spécificité d'action. Une enzyme est caractérisée par une affinité pour un substrat donné (51) (66).

Ainsi la TGP du sérum plasmatique ou l'ALAT catalyse la réaction :

alanine + acide α -cétoglutarique \Leftrightarrow acide glutamique + acide pyruvique

Et la TGO du sérum plasmatique ou l'ASAT catalyse la réaction :

acide aspartique + acide α -cétoglutarique \Leftrightarrow acide glutamique + acide oxaloacétique (13) (52).

La mesure de leur activité enzymatique permet de mettre en évidence une cytolysse (nécrose hépato-cellulaire), de localiser l'atteinte d'un organe et de déterminer l'étendue de la nécrose (13) (50) (53).

La valeur, usuelle, est plus ou moins constante sauf qu'un peu influencée par le sexe, on en trouve des valeurs un peu moins élevées chez la femme que chez l'homme (13) (50).

II – DEUXIEME PARTIE :
PATIENTS – MATERIEL ET METHODES

Notre travail rentre dans le cadre d'une étude prospective. En effet, il s'agit d'un essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle pour la prise en charge des accès simples de paludisme à *Plasmodium falciparum*. Comme nous l'avons déjà annoncé au tout début, le résultat proprement dit de l'essai clinique a été déjà détaillé dans un autre travail.

II.1. Site d'étude :

Pour la réalisation de l'étude, Ankazobe a été choisi. Des récents travaux de terrain, effectués dans cette région ont montré l'existence d'une proportion non négligeable des cas d'échecs thérapeutiques tardifs et précoces. D'où le choix de cette région des Hautes Terres Centrales. Ankazobe se trouve sur la Route Nationale n° 4 reliant Antananarivo et Mahajanga ; à 100 km dans le Nord-Ouest de la capitale, et à 1200-1300 mètres d'altitude. La saison chaude et humide s'étend du mois de novembre au mois de mai, c'est la période qui coïncide d'ailleurs à la riziculture.

Une autorisation délivrée par le Ministère de la Santé sous la référence : 054.San/CAB du 07 mars 2001 a été obtenue après passage d'un dossier (protocole d'étude - fiche technique) au sein du Comité National d'Ethique sur les Recherches Biomédicales impliquant l'être humain.

II.2. Patients :

Le recrutement des patients à inclure dans l'étude s'est effectué auprès du CSB II d'Ankazobe à partir des consultants suspects d'accès simple de paludisme à *Plasmodium falciparum* et répondant aux critères de sélection.

La sélection des sujets s'est basée sur les éléments ci-après : maladie, malades et traitements.

II.2.1. Critères d'inclusion :

(a) Maladie :

- Paludisme symptomatique à *Plasmodium falciparum* pur confirmé par recherche d'hématozoaires sur frottis mince et goutte épaisse, avec une parasitémie supérieure ou égale à 500 parasites par µl de sang.
- Antécédent d'état fébrile évoluant à domicile et avant la première visite au site d'étude, sans tenir compte de la température axillaire au moment de l'inclusion (20).
- Absence de sévère malnutrition.
- Patient ne présentant pas d'emblée de signe(s) de paludisme compliqué ou grave.

(b) Malades :

- Patients de deux sexes âgés de 6 à 60 ans.
- Patients pour lesquels, on a reçu leur consentement écrit ou celui des parents ou du tuteur pour les mineurs.
- Patients en qui on a confiance par rapport à l'observance du traitement.

I.2.2. Critères d'exclusion :

(a) Maladie :

- Paludisme grave ou compliqué d'emblée.
- Porteur sain de parasites ou « paludisme asymptomatique ».
- Présence de certaines pathologies associées telles que des infections microbiennes.
- Diagnostic clinique d'une autre cause de l'état fébrile : pneumonie, infection urinaire, syndrome grippal ou autres.

(b) Malades :

- Femmes enceintes ou allaitantes.
- Patients n'ayant pas donné leur consentement écrit.

(c) Traitements :

- Pathologies nécessitant la prise de médicaments qui pourraient interférer avec le schéma thérapeutique de l'étude : sulfamides ; antibiotiques tels que Tétracycline, doxycycline, minocycline, clindamycine, érythromycine ; antihistaminique tricyclique ; antidépresseur tricyclique ; inhibiteur des canaux calciques.
- Prise dans la semaine précédant l'inclusion dans l'étude de l'un des médicaments suivants : sulfadoxine-pyriméthamine, méfloquine, amodiaquine, halofantrine, quinine, atovaquone-proguanil, pyronaridine ou n'importe quels dérivés de l'artémisinine.

II.2.3. Nombre de patients nécessaires :

Dans cette étude avec un seuil de signification à 5 %, on a voulu mettre en évidence une différence d'au moins de 10 % de réponse positive au traitement entre les deux groupes traités, c'est-à-dire, ceux traités par l'association chloroquine + placebo et ceux traités par l'association chloroquine + extrait standardisé issu de *Strychnos myrtoïdes*. Ainsi, 155 patients par groupe de traitement sont nécessaires et donc 310 cas pour les deux groupes. Au terme de l'étude, nous sommes arrivés à recruter jusqu'à 373 cas. Y sont inclus les malades dits « interprétables », c'est-à-dire, ceux qui ont répondu aux critères de sélection et sont restés dans l'étude au moins jusqu'au quatorzième jour (J14) afin de pouvoir apprécier la réponse clinique et parasitologique par rapport au traitement reçu, et ceux dits « non interprétables ».

II.3. Surveillance clinique et paraclinique :

II.3.1. Rythme et fréquence :

Date	J0	J1	J2	J3	J7	J14	J28
Contrôles							
Clinique	X	X	X	X	X	X	X
Paraclinique	X		X	X	X	X	X

II.3.2. Contrôle paraclinique :

Type d'examen	Bilan
Parasitologique	<ul style="list-style-type: none"> • Parasitémie capillaire (et veineuse*) [pour J0*, J2] et veineuse [pour J3, J7, J14, et J28]. • Chimiosensibilité** par test <i>in vitro</i> à J0 et à l'occasion d'un (des) éventuel (s) échec (s) thérapeutique (s).
Biologique	<p><u>Sang</u> : (dosage par spectrophotométrie)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glycémie (par bandelettes réactives) à J0. • Bilan rénal : créatininémie (à J0, J3, J7). • Bilan hépatique : amino-transférases, bilirubine totale et directe (à J0, J3, J7). • Bilan lipidique : cholestérol total et triglycérides plasmatiques (à J0, J3, J7, et à J28). • Bilan hématologique : hémoglobininémie, globules blancs et plaquettes sanguines (à J0, J3, J7, J14, J28). • Ionogramme sanguin (à J0, J3, J7). • Protides totaux et albuminémie (à J0, J3, J7). <p><u>Urine</u> : (dosage qualitatif*** par bandelettes réactives) à J0.</p>

[** test *in vitro* de la chimiosensibilité des souches de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine].

[*** glucose, corps cétoniques, densité, pH, protéines, hématies, leucocytes, nitrites, bilirubine, urobilinogène].

Dans notre travail, nous ne présentons qu'une partie des examens complémentaires effectués, à savoir :

- ❖ **Bilan parasitologique** : parasitémie (capillaire et veineuse),
- ❖ **Bilan hématologique** : hémoglobininémie et plaquettes sanguines,
- ❖ **Bilan rénal** : créatininémie,
- ❖ **Bilan hépatique** : les amino-transférases ALAT et ASAT,
- ❖ **Bilan lipidique** : taux plasmatique du cholestérol total et des triglycérides.

Comme il a été mentionné dans les chapitres précédents, ces paramètres ont été contrôlés suivant un calendrier établi à l'inclusion du patient dans l'étude. Pour les « paramètres biochimiques » en particulier, les détails ci-après méritent d'être rappelés :

(a) Description de l'appareil :

Tous les dosages ont été effectués sur un spectrophotomètre type Humalyzer Junior HUMAN® qui peut faire des dosages quantitatifs avec une bande de longueur d'onde comprise entre 340 nm et 630 nm.

(b) Méthode de dosage :

L'appareil est calibré quotidiennement avec des solutions étalons avant d'entamer les séries de dosages. Ce calibrage ne peut être entrepris qu'après une quinzaine de minutes de mise sous tension du spectrophotomètre. Toutes les manipulations ont été effectuées à la température ambiante. Pour chaque paramètre étudié, des précautions ont été prises en considération afin de réduire au minimum les éventuelles erreurs.

Pour les deux fractions lipidiques par exemple, la méthode par la « détermination enzymatique colorimétrique » avec facteur clarifiant des lipides (LCF) a été utilisée.

(c) Réactifs - Solutions étalons :

Les réactifs et solutions étalons ont été achetés auprès du Laboratoire HUMAN DIAGNOSTIC. Toutes les conditions requises pour la conservation ainsi que la préparation de chaque réactif ont été suivies à la lettre.

Paramètres	Réactifs	Solutions étalons
Cholestérol total	Cholestérol liquicolor	Cholestérol standard 200mg/dl
Triglycérides	Triglycérides GPO liquicolor	Triglycérides GPO standard 200 mg/l
Hémoglobine	Human GmbH	
Créatinine	Créatinine liquicolor	Créatinine standard 2 mg/dl
ASAT	GOT/GPT IFCC mod.	
ALAT	Liqui – UV	

Pour la « numération des plaquettes », la dilution (avec un liquide à base de procaine) au 1/50 a été préalablement faite à partir d'un prélèvement veineux recueilli dans un

tube contenant de l'EDTA. Et la numération proprement dite s'est effectuée par le comptage avec une cellule de Malassez.

(d) Mode de prélèvement :

Un prélèvement veineux a été effectué pour chaque patient selon l'échéancier préalablement établi et selon les paramètres à évaluer. On a procédé au prélèvement chez un patient après une période de repos.

(e) Expression des résultats :

Dans notre travail, nous avons choisi l'unité pondérale (68) :

- Pour les « fractions lipidiques » (cholestérol total et triglycérides) et les résultats s'expriment en grammes par litre (g/l) (pour l'unité molaire les résultats s'expriment en millimoles par litre (mmol/l), à titre indicatif).
- Pour l'« hémoglobine » le résultat s'exprime en grammes par décilitre (g/dl) (pour l'unité molaire les résultats s'expriment en millimoles par litre (mmol/l), à titre indicatif).
- Pour la « créatininémie » le résultat s'exprime en milligrammes par litre (mg/l) (pour l'unité molaire les résultats s'expriment en micromol par litre ($\mu\text{mol/l}$), à titre indicatif).

Pour les « amino-transférases » les résultats sont exprimés en unité internationale par litre (UI/l).

Pour les « plaquettes sanguines » le résultat s'exprime en nombre des plaquettes ... $\times 10^3$ par μl de sang, par exemple 100.000 par μl de sang.

Et pour la « parasitémie » effectuée en double lecture par deux personnes différentes, que ce soit capillaire ou veineuse, les résultats (à partir d'une moyenne géométrique) s'expriment en nombre des parasites par microlitre de sang (... « p » par μl de sang).

II.4. Analyse statistique :

Le logiciel *EpiInfo-6* a été utilisé pour la saisie et les analyses des données. Des analyses statistiques ont été utilisées selon les variables à étudier (test de Khi2 pour

l'analyse des effectifs, la comparaison de deux proportions par l'intervalle de confiance à 95% et autres).

III – TROISIEME PARTIE :
RESULTATS
DISCUSSIONS ET SUGGESTIONS

III.1. RÉSULTATS :

Etant donné qu'un essai clinique sur le paludisme a été effectué à Ankazobe (Années 2001-2002) : essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle Association chloroquine + placebo versus Association chloroquine + extrait standardisé issu de *Strychnos myrtoïdes* et dont les résultats proprement dits ont fait l'objet d'un autre travail. Nous, dans la présente étude, aurons à décrire quelques modifications des paramètres biologiques et parasitologique évaluées lors de cette étude. Il s'agit des observations faites non seulement à l'inclusion mais également au cours des jours systématiques de contrôle.

III.1.1. Nombre des cas initialement recrutés dans l'étude :

Selon la méthode adoptée, les patients venus en consultation externe aux trois médecins du CSBII d'Ankazobe et présentant des signes présomptifs de paludisme nous ont été adressés. Le tableau ci-après représentera les nombres des patients examinés avec recherche d'hématozoaire sur frottis mince et goutte épaisse et parmi lesquels nous en avons recruté pour notre étude. Y figurent en même temps les mois et années d'inclusion correspondants. Ainsi, parmi les 995 patients initialement adressés pendant les deux phases d'étude, 373 cas ont été initialement recrutés.

Tableau 1 : **Nombre des malades initialement adressés / recrutés pour l'étude selon le temps.**

Mois et années d'inclusion	Nombre des malades examinés	Nombre des malades Initialement recrutés
Mars 2001	143	66
Avril 2001	195	97
Mai 2001	267	101
Juin 2001	139	36
Juillet 2001	28	2
Juin 2002	223	71
Total	995	373

III.1.2. Nombre des cas interprétables :

Parmi les 373 cas, 317 répondant aux critères de sélection et étant restés dans l'étude au moins jusqu'au quatorzième jour (J14) afin de pouvoir apprécier le Critère de Jugement

Principal (la réponse clinique et parasitologique), sont les malades dits « cas évalués » et classés comme « cas interprétables ». Le tableau suivant représente le nombre de cas interprétables parmi ceux initialement recrutés.

Tableau 2 : Nombre des cas interprétables parmi les cas initialement recrutés

Cas interprétables	Effectif	Fréquence (%)
+	317	84,99
-	56	15,01
Total	373	100

(+) : Cas interprétables.

(-) : Cas non interprétables.

III.1.3. Nombre des cas exclus pour infection mixte ou autres espèces plasmodiales parmi les cas inclus :

Parmi les 373 cas initialement inclus, 340 malades ont présenté un accès simple de paludisme à *Plasmodium falciparum* pur, les 33 autres sont infestés, soit par une infection mixte (*Plasmodium falciparum* et autre espèce plasmodiale), soit par une espèce autre que *Plasmodium falciparum*.

Tableau 3 : Les cas exclus pour infection mixte et autres espèces plasmodiales

Infection mixte et autres espèces	Effectif	Fréquence (%)
+	33	8,85
-	340	91,15
Total	373	100

(+) : Cas exclus pour infection mixte et autres espèces.

(-) : Cas dus au *Plasmodium falciparum* pur.

III.1.4. Nombre des cas inclus selon le sexe :

Selon la méthode adoptée, des malades des deux sexes ont été inclus dans cette étude et suivant la répartition suivante : 169 de sexe féminin (45,3 %), et les 204 cas restants de sexe masculin (54,7 %).

Tableau 4 : La répartition des cas inclus selon le sexe.

Sexe	Effectif	Fréquence (%)
Féminin	169	45,3
Masculin	204	54,7
Total	373	100

III.1.5. Nombre des cas inclus selon l'âge :

Des malades âgés de 6 à 60 ans ont été inclus. Selon cette variable, leur répartition pourrait être résumée comme suit :

Tableau 5 : Tranche d'âge des cas étudiés

Tranche d'âge	Nombre des cas inclus	Fréquence (%)
6 à 14 ans	225	60,32
14 à 18 ans	54	14,8
18 ans et plus	94	25,20
Total	373	100

Résumé statistique de la variable « âge » :

Maximum :	60 ans	Minimum :	6 ans
Médiane :	12 ans	Mode :	6 ans

III.1.6. Les Parasitémiés (en ... p/µl de sang)

Pour un cas inclus dans l'étude théoriquement, six prélèvements pour frottis mince et goutte épaisse devraient être effectués. Pour J0 en particulier, une parasitémie capillaire et une autre veineuse ont été évaluées pour chaque patient.

III.1.6.1. A l'inclusion

Ainsi, on aura respectivement :

- le résumé statistique de la variable « **parasitémie capillaire** » à l'inclusion (à partir de 373 observations)

Moyenne :	19818,702	Médiane :	8081
Minimum :	577	Maximum :	255 936
Mode :	847		

- le résumé statistique de la variable « **parasitémie veineuse** » à l'inclusion (à partir de 351 observations)

Moyenne :	33 358,242	Médiane :	14 576
Minimum :	545	Maximum :	504 297
Mode :	2706		

III.1.6.2. Pourcentage de la baisse de la parasitémie à J2 (à partir de 351 observations)

Les valeurs ci-après sont évaluées à partir de la parasitémie initiale (100 %) c'est-à-dire à l'inclusion. Il en est de même pour J3.

Moyenne :	91,71	Médiane :	98,59
Minimum :	5,15	Maximum :	100
Mode :	100		

III.1.6.3. Pourcentage de la baisse de la parasitémie à J3 (à partir de 230 observations)

Moyenne :	98,25	Médiane :	100
Minimum :	12,13	Maximum :	100
Mode :	100		

III.1.7. Hémoglobine (en g/dl)

Les six paragraphes ci-après représentent les résumés statistiques de la variable « **taux d'hémoglobine** » respectivement à J0, J3, J7, J14, et à J28.

Ainsi, on a :

- taux d'hémoglobine à l'inclusion** (à partir des 365 observations)

Moyenne :	11,335	Médiane :	14,400
-----------	---------------	-----------	--------

Minimum :	5,500	Maximum :	15,800
Mode :	10,200		

- **taux d'hémoglobine à J3** (à partir des 347 observations)

Moyenne :	11,344	Médiane :	11,300
Minimum :	7,6	Maximum :	15,900
Mode :	9,900		

- **taux d'hémoglobine à J7** (à partir des 336 observations)

Moyenne :	12,01	Médiane :	12,150
Minimum :	8,500	Maximum :	15,300
Mode :	13,200		

- **taux d'hémoglobine à J14** (à partir des 315 observations)

Moyenne :	12,4	Médiane :	12,500
Minimum :	9,100	Maximum :	15,60
Mode :	10,900		

- **taux d'hémoglobine à J28** (à partir des 228 observations)

Moyenne :	12,69	Médiane :	12,700
Minimum :	8	Maximum :	15,500
Mode :	11,900		

III.1.8. Plaquettes sanguines (... x 10³/µl de sang)

Pour la présente étude, la numération des plaquettes n'a été entamée qu'à partir du cas n° S 065.

Les résumés statistiques de la variable « **Plaquettes sanguines** » respectivement à J0, J3, J7, J14 et à J28 sont les suivants :

- **Nombre des plaquettes à l'inclusion** (à partir de 297 observations)

Moyenne :	154.558,923	Médiane :	145.500
-----------	-------------	-----------	---------

Minimum : **24.000** Maximum : 399.000
 Mode : **104.000**

• **Nombre des plaquettes à J3** (à partir de 271 observations)

Moyenne : 153.601,476 Médiane : 148.000
 Minimum : **33.000** Maximum : 378.000
 Mode : **91.000**

• **Nombre des plaquettes à J7** (à partir de 271 observations)

Moyenne : 210.402,214 Médiane : 207.000
 Minimum : **37.000** Maximum : 390.000
 Mode : **198.000**

• **Nombre des plaquettes à J14** (à partir de 263 observations)

Moyenne : 218.307,985 Médiane : 210.000
 Minimum : **67.000** Maximum : 418.000
 Mode : **180.000**

• **Nombre des plaquettes à J28** (à partir de 191 observations)

Moyenne : 196.952,880 Médiane : 199.000
 Minimum : **60.000** Maximum : 445.000
 Mode : **127.000**

A l'inclusion, selon nos observations les patients peuvent être repartis de la façon suivante en fonction de leur nombre de plaquettes.

Tableau 6 : Répartition des cas en fonction du nombre des plaquettes à l'inclusion

Thrombopénie	Effectif	Fréquence (%)
+	147	49,5
-	150	50,5
Total	297	100

(+) : Avec thrombopénie.

(-) : Pas de thrombopénie.

A titre de rappel, la fourchette de la normale pour le nombre des plaquettes est de 150.000 à 350.000 par μl de sang chez l'adulte et de 150.000 à 400.000 par μl chez l'enfant (68).

III.1.9. Créatininémie (en mg/l)

Les trois paragraphes suivants présentent les résumés statistiques de la variable « **créatininémie** » respectivement à J0, J3 et à J7.

- **Créatininémie à l'inclusion** (à partir de 364 observations)

Moyenne :	8,387	Médiane :	7,900
Minimum :	4,100	Maximum :	16,19
Mode :	7,400		

- **Créatininémie à J3** (à partir de 351 observations)

Moyenne :	8,121	Médiane :	7,700
Minimum :	4,700	Maximum :	19
Mode :	6,300		

- **Créatininémie à J7** (à partir de 337 observations)

Moyenne :	8,008	Médiane :	7,700
Minimum :	4,900	Maximum :	21,200
Mode :	6,500		

III.1.10. Les amino-transférases (en UI/l)

Les trois paragraphes suivants présentent les résumés statistiques des « **amino-transférases** » (ALAT et ASAT) respectivement à J0, J3 et à J7.

III.1.10.1. ASAT

- **ASAT à l'inclusion** (à partir de 364 observations)

Moyenne :	19,934	Médiane :	18
Minimum :	7	Maximum :	94
Mode :	18		

- **ASAT à J3** (à partir de 350 observations)

Moyenne :	17,943	Médiane :	16
Minimum :	8	Maximum :	121
Mode :	14		

- **ASAT à J7** (à partir de 335 observations)

Moyenne :	18,585	Médiane :	17
Minimum :	9	Maximum :	114
Mode :	17		

III.1.10.2. ALAT

- **ALAT à l'inclusion** (à partir de 364 observations)

Moyenne :	16,382	Médiane :	14
Minimum :	6	Maximum :	73
Mode :	12		

- **ALAT à J3** (à partir de 350 observations)

Moyenne :	15,903	Médiane :	13
Minimum :	3	Maximum :	124
Mode :	11		

- **ALAT à J7** (à partir de 336 observations)

Moyenne :	16,110	Médiane :	14
Minimum :	5	Maximum :	137
Mode :	12		

III.1.11. Cholestérol total (en g/l)

Les quatre paragraphes suivants présentent les résumés statistiques de la « **cholestérolémie** » à J0, J3, J7 et à J28 :

- **Cholestérolémie à l'inclusion** (à partir de 365 observations)

Moyenne :	0,965	Médiane :	0,890
Minimum :	0,400	Maximum :	2,880
Mode :	0,730		

- **Cholestérolémie à J3** (à partir de 351 observations)

Moyenne :	0,930	Médiane :	0,880
Minimum :	0,420	Maximum :	2,140
Mode :	0,920		

- **Cholestérolémie à J7** (à partir de 336 observations)

Moyenne :	1,075	Médiane :	1,035
Minimum :	0,460	Maximum :	2,100
Mode :	1,060		

- **Cholestérolémie à J28** (à partir de 217 observations)

Moyenne :	1,137	Médiane :	1
Minimum :	0,510	Maximum :	2,840
Mode :	0,840		

Parmi les 373 cas initialement recrutés, 365 cas ont eu la valeur de leur cholestérolémie à l'inclusion. Parmi les chiffres enregistrés et en se référant aux valeurs usuelles, des cas de patients ont leur taux plasmatique de cholestérol total inclus dans la fourchette des valeurs normales, une autre catégorie dépassant la limite supérieure de la normale et le reste avec une valeur au-dessous de la limite inférieure.

Le tableau suivant montre la répartition en deux catégories, c'est-à-dire celle des patients à « **hypocholestérolémie** » et une autre catégorie regroupant les patients ayant une cholestérolémie normale ou supérieure à la normale.

Tableau 7 : La répartition des patients présentant ou non une hypocholestérolémie à l'inclusion.

Hypocholestérolémie	Effectif	Fréquence (%)
+	303	83,01
-	62	16,99
Total	365	100

(+) : Avec hypocholestérolémie à l'inclusion.

(-) : Pas d'hypocholestérolémie à l'inclusion.

III.1.12. Triglycérides (en g/l)

Les quatre paragraphes suivants présentent les résumés statistiques de la « **triglycérémie** » à J0, J3, J7 et à J28.

- **Triglycérémie à l'inclusion** (à partir de 364 observations)

Moyenne :	1,221	Médiane :	1,040
Minimum :	0,290	Maximum :	4,150
Mode :	0,720		

- **Triglycérémie à J3** (à partir de 351 observations)

Moyenne :	1,340	Médiane :	1,230
Minimum :	0,490	Maximum :	4,400
Mode :	0,820		

- **Triglycérémie à J7** (à partir de 337 observations)

Moyenne :	1,358	Médiane :	1,270
Minimum :	0,510	Maximum :	3,830
Mode :	0,920		

- **Triglycérémie à J28** (à partir de 216 observations)

Moyennes :	1,224	Médiane :	1,050
Minimum :	0,400	Maximum :	2,740
Mode :	0,750		

Parmi les 373 cas initialement recrutés, 364 cas ont eu la valeur de leur triglycérémie à l'inclusion. Parmi les chiffres enregistrés et en se référant aux valeurs usuelles, des cas de patients ont leur taux plasmatique des triglycérides inclus dans la fourchette des valeurs normales, une autre catégorie dépassant la limite supérieure de la normale et le reste avec une valeur au-dessous de la limite inférieure.

Le tableau suivant montre la répartition en deux catégories, c'est-à-dire celle des patients à « **hypertriglycéridémie** » et une autre catégorie regroupant les patients ayant une triglycérémie normale ou inférieure à la normale.

Tableau 8 : La répartition des patients présentant ou non une hypertriglycérémie à l'inclusion.

Hypertriglycémie	Effectif	Fréquence (%)
+	116	31,87
-	248	68,13
Total	364	100

(+) : Avec hypertriglycémie à l'inclusion.

(-) : Pas d'hypertriglycémie à l'inclusion.

III.2. DISCUSSIONS ET SUGGESTIONS :

Cette étude a été réalisée en deux phases, mars 2001 - août 2001 et juin 2002 - juillet 2002, dans une région des Hautes Terres Centrales de Madagascar au cours de la période de transmission du paludisme s'étendant généralement du mois d'octobre au mois de mai.

Tous les cas présentés dans cette étude ont répondu à l'une des conditions requises pour leur inclusion, la recherche d'hématozoaires positive avec une parasitémie supérieure ou égale à 500 parasites par μ l de sang. Et par ailleurs, ils étaient tous classés parmi les cas de paludisme simple non compliqué, « accès simple », selon la symptomatologie et les résultats des examens paracliniques effectués à l'inclusion. Puisqu'il s'agit d'une étude réalisée dans le cadre d'un essai clinique comparatif, 317 cas parmi les 373 initialement recrutés ont été retenus et dont trois (03) parmi les six (06) cas d'Echec Thérapeutique Précoce (ETP) ont été hospitalisés au CHD du site d'étude (5).

Dans le présent travail, les résultats montrent que la « parasitémie » des nos patients, à leur inclusion était comprise entre 577 (minimum) et 255 936 (maximum) parasites par μ l de sang avec une moyenne de l'ordre de 19 818 parasites par μ l de sang.

Parmi les 373 malades, 340 ont présenté un accès simple de paludisme à *Plasmodium falciparum* pur, et les 33 autres restants sont infestés, soit par une infection mixte [*Plasmodium falciparum* et autre(s) espèce(s) plasmodiale(s)], soit par une espèce autre que *Plasmodium falciparum*. Le tableau suivant montre la répartition en fonction de l'espèce plasmodiale.

Tableau 9 : Répartition des cas initialement recrutés en fonction de leur espèce plasmodiale

Espèces plasmodiales	Effectif	Fréquence (%)
<i>Plasmodium falciparum</i>	340	91,2
Infections mixtes	32	8,6
<i>Plasmodium malariae</i>	1	0,2
Total	373	100

Pour les cas d'infection mixte, ils se répartissent comme suit en fonction de l'espèce plasmodiale en cause :

Tableau 10 : Les cas infectés par infections mixtes en fonction de l'espèce plasmodiale en cause

Espèces plasmodiales	Effectif	Fréquence (%)
----------------------	----------	---------------

<i>P. f</i> + <i>P. o</i>	12	37,51
<i>P. f</i> + <i>P. v</i>	6	18,75
<i>P. f</i> + <i>P. m</i>	9	28,12
<i>P. f</i> + <i>P. m</i> + <i>P. o</i>	5	15,62
Total	32	100

P. f : *Plasmodium falciparum*

P. v : *Plasmodium vivax*

P. m : *Plasmodium malariae*

P. o : *Plasmodium ovale*

III.2.1. Méthodologie :

Le but principal des contrôles paracliniques effectués lors de cet essai clinique était de détecter les éventuels impacts (toxicité ou intolérance) secondaires à la prise du phytomédicament ayant fait l'objet de l'évaluation comparative (l'extrait standardisé issu de *Strychnos myrtoïdes*).

Ces contrôles paracliniques ont permis ainsi d'établir la cinétique des paramètres étudiés. Il a été possible pour les investigateurs de détecter et surveiller à temps les éventuelles anomalies. Le rythme et fréquence des contrôles ont été déjà détaillés dans le chapitre précédent et pour chaque paramètre.

III.2.2. Fourchette de la normale et unités (68) :

Pour les paramètres biochimiques (hémoglobine, créatinine, fractions lipidiques) nous avons choisi l'unité pondérale. Pour les amino-transférases, ils sont en unité internationale par litre. Pour les plaquettes sanguines, elles sont exprimées en nombre des plaquettes par µl de sang (passage de l'unité pondérale en unité molaire possible en se servant des facteurs de conversion, voir annexe 4).

- **Hémoglobinémie (en g/dl) :**

- **Adulte :**

- Chez l'homme : 13 - 18

- Chez la femme : 12 - 16

- **Enfant :**

- De 3 à 6 ans : 12 - 14

- De 7 à 10 ans : 12 - 14,5

- **Plaquettes sanguines (par µl de sang) :**

- Adulte : 150 000 à 350 000 (quel que soit le sexe)

- Enfant : 150 000 à 400 000 (quel que soit le sexe)

- **Créatininémie (en mg/l) :**

- **Adulte :**

- Chez l'homme : 7 - 13

- Chez la femme : 5 - 11

- **Enfant :**

- De tout âge : 2 - 10

- **Ion potassium (K^+) (en mmol/l) :**

- 3,5 à 4,9 (quel que soit l'âge et le sexe)

- **Amino-transférases (en UI/l).:**

- ASAT : inférieure ou égal à 30

- ALAT : inférieure ou égal à 35

- **Cholestérolémie totale (en g/l) :**

- **Adulte :** 1,5 à 2,5 (quel que soit le sexe)

- **Adolescent :** 1,3 à 2 (quel que soit le sexe)

- **Enfant :** 1,3 à 1,7 (quel que soit le sexe)

- **Triglycéridémie (en g/l) :**

- **Adulte :** 0,30 à 1,50 (quel que soit le sexe)

- **Enfant :** 0,30 à 1,30 (quel que soit le sexe)

Avant d'entamer les discussions proprement dites à partir de nos résultats, il serait beaucoup plus pratique d'apporter dans ce même chapitre quelques données bibliographiques relatives aux anomalies biologiques observées à savoir : la baisse de l'hémoglobine, la thrombopénie, l'hypocholestérolémie, l'hypertriglycéridémie, l'élévation de la créatininémie et des amino-transférases, et bien évidemment la parasitémie.

III.2.3. Variations pathologiques et physiologiques :

III.2.3.1. Parasitémie :

D'une part, théoriquement, on ne peut parler de paludisme à traiter qu'en présence de symptômes cliniques (une température axillaire supérieure ou égale à 37°5 C en particulier) avec une confirmation parasitologique à partir d'un seuil de parasitémie. Et d'autre part, la présence de parasites dans le sang n'est pas toujours à traiter, on parle dans ce cas de « porteurs sains », c'est-à-dire des gens qui hébergent des parasites sans présenter des symptômes cliniques.

III.2.3.2. Baisse de l'hémoglobine :

Une baisse du taux de l'hémoglobine est classique dans un certain nombre de pathologies telles que l'ankylostomiase, l'anurie hémolytique du post-abortum, bilharziose, chlorose (anémie hypochrome primitive), gastrectomie, hépatite ictérique infectieuse (virale et grippale), hernie diaphragmatique avec malformation de l'œsophage, leucose myéloïde chronique (leucémie myéloïde), lupus érythémateux disséminé (LED), rhumatisme articulaire aigu (RAA), saturnisme, splénomégalie fibreuse et fibrogestive (maladie de Banti) et lors d'une anémie hémolytique aiguë de la sulfamidothérapie. Il en est de même au cours des accès palustres (69).

En effet, lors du paludisme, on assiste à une augmentation de la destruction des hématies secondaire à une infestation massive des globules rouges. Il s'agit d'une anémie hémolytique, normochrome ou hypochrome, avec anisocytose, poïkilocytose, polychromatophile, de cause extra-corporelle (6) (13) (14). Elle n'est pas isolée lors du paludisme, elle est souvent associée à une leucopénie et une thrombocytopénie (cytopénie) (18). Elle n'est pas toujours cliniquement apparente mais elle est quasi constante surtout lors d'un accès de paludisme à *Plasmodium falciparum*, avec un chiffre bas. Elle est d'apparition retardée au bout de quatrième à septième jour de fièvre dans les accès aigus. Elle est nette dans le cas de paludisme viscéral évolutif en particulier (6) (12) (13).

Il est à noter également qu'une baisse du taux de l'hémoglobine dans le sang peut être secondaire à une hémodilution. On parle dans ce cas d'une « fausse anémie » (50).

III.2.3.3. Thrombopénie :

Il s'agit d'une anomalie quantitative des plaquettes sanguines, par une diminution en nombre en dessous de la limite inférieure de la fourchette de la normale.

Elle est presque toujours observée lors d'un accès palustre avec une origine périphérique (12) (16) (32) (70). Son mécanisme peut être, dans certains cas, le résultat d'une coagulopathie de consommation. Le plus souvent, elle est rattachée à une destruction massive des plaquettes (14) (61) (62). Cette anomalie biologique est d'apparition précoce, au deuxième et troisième jour de fièvre. Par contre elle se répare rapidement sous traitement antipaludique (9) (32). Elle représente un élément d'orientation au cours d'une fièvre tropicale, dans un contexte clinique et épidémiologique (15) (32) (70) (71). Elle s'observe particulièrement au cours du paludisme à *Plasmodium falciparum* avec un taux pouvant aller au-dessous de 50 000 par μ l de sang, mais les chiffres généralement enregistrés sont aux environs de 100 000 par μ l de sang (12) (15) (19) (32). Cette baisse est moins marquée avec les autres espèces plasmodiales (6) (9) (32). Par ailleurs, elle n'est pas isolée, elle est souvent associée à une leucopénie et une anémie (cytopénie) (18)

Dans certains cas, le nombre des plaquettes sanguines peut être faussement diminué par certaines causes d'erreur telles que : - l'agglutination des plaquettes ou agrégation *in vitro* chez un certain nombre de sujets lorsque leur sang est recueilli sur EDTA ; - une erreur technique (présence de caillot dans le tube entre autres) et par l'existence de conditions physiques particulières du sang étudié (agglutinats cellulaires par auto-anticorps, immunoglobulines monoclonales, etc.) (13) (63) (65).

La thrombopénie se manifeste cliniquement par un syndrome hémorragique, apparaissant généralement pour un nombre des plaquettes sanguines au-dessous de 50 000 par μ l de sang. Les anomalies peuvent ainsi intéresser la peau sous forme de purpura (pétéchies ou ecchymoses) ; les muqueuses au niveau des sphères ORL, digestive, respiratoire, génito-urinaire et autres et enfin le système nerveux central (14) (60) (61) (63).

Il est à noter que, normalement, il ne devrait pas y avoir d'hémorragie spontanée tant que le nombre des plaquettes sanguines est encore supérieur à 40 000 par μ l de sang. Au cas où l'on enregistrerait un chiffre supérieur ou égal à cette limite, celui-ci est plutôt lié à une cause associée telle que traumatisme, thrombopathie associée (14). Par ailleurs, le

risque hémorragique, à taux de plaquettes égal, est plus grand dans les hémorragies d'origine centrale que périphérique (60). Et enfin, une thrombopénie d'origine infectieuse pourrait être cliniquement asymptomatique (61).

III.2.3.4. Hypocholestérolémie :

C'est une éventualité rare mais très significative. On la rencontre dans un certain nombre de pathologies telles que la maladie de Tangier, une maladie métabolique congénitale où l'on note soit une absence de HDL, soit une absence de VLDL - LDL. Il en est de même lors d'une altération profonde du métabolisme cellulaire au niveau hépatique (insuffisance hépato-cellulaire), la maladie d'Addison, l'anémie de BIERMER, la fièvre bilieuse hémoglobininurique, l'ictère grave primitif, l'hypoparathyroïdie, la maladie de Simmonds et Sheehan, les sprues (tropicale et nostras). On la rencontre également au cours des maladies infectieuses telles que l'anémie streptococcique subaiguë (forme anémique de l'endocardite d'OSLER), l'ictère par hépatite virale, la tuberculose, la pneumonie, le kala-azar et le paludisme (50) (53) (69). Lors du paludisme, l'hypocholestérolémie est presque constamment observée lors de la phase aiguë. C'est une diminution qui peut toucher en même temps le cholestérol total qu'estérifié avec un chiffre de l'ordre de 1 à 1,5 g/l (6) (9) (12).

Par ailleurs, la valeur usuelle, dite physiologique, du cholestérol plasmatique total pourrait être également influencée par des facteurs alimentaires. En effet, la ration alimentaire, lorsque celle-ci contient de graisses végétales (huile d'olive notamment), ainsi que certaines huiles végétales (huile de sésame, de maïs, de soja, de blé, de colza) riches en acide gras essentiels (mono-insaturés et polyinsaturés), peut abaisser le taux de cholestérol dans le sang même si ce régime est riche en lipide (52) (72) (73). C'est la raison pour laquelle, les végétariens (adventistes et moines trappistes entre autres) ont une cholestérolémie plus basse de l'ordre de 1,8 à 2,3 mmol/l (soit 0,7 à 0,9 g/l). Il en est de même pour les habitants du désert de Kalahama qui sont très actifs en ayant une alimentation maigre (51).

III.2.3.5. Hypertriglycémie :

Elle se rencontre dans deux contextes cliniques dits « primaire » et « secondaire ».

D'une part, elle pourrait rentrer dans le cadre de l'hyperlipoprotéïnémie primitive. Il s'agit dans ce cas d'une maladie familiale, congénitale classée parmi celle de Frederickson et révisée par l'OMS (68). Elle se trouve soit dans le type I, soit dans le

type III, soit dans le type V ou plus fréquemment dans le type IV et le type II b. Dans ce premier contexte, la valeur de la triglycéridémie est très élevée pouvant aller au-delà de 15 g/l, elle peut atteindre même une valeur de 30 à 60 g/l (50) (52) (53) (57).

D'autre part, elle pourrait être secondaire dans un autre contexte clinique.

Ce deuxième cas de figure peut se rencontrer dans les pathologies suivantes : le diabète sucré, l'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie (myxoedème), la goutte, certaines maladies hépatiques (syndrome de cholestase, syndrome de Zieve, cirrhose biliaire xanthomateuse, certaines glycogénoses), les pancréatites aiguë et chronique, la néphrose lipoïdique (syndrome néphrotique), le syndrome de CUSHING, l'insuffisance rénale évoluée et l'exogénose. Dans ce dernier, l'élévation de la triglycéridémie est modérée, avec une valeur de 3 à 4 mmol/l (13) (52) (53) (57).

Et en dernier lieu, l'hypertriglycémie au même titre que l'hypocholestérolémie est souvent présente lors d'un accès aigu de paludisme. Elle est réversible avec un retour à la normale au bout de cinq à dix semaines (6) (9).

III.2.3.6. Créatininémie élevée :

L'élévation du taux de la créatinine dans le sang, en tenant compte l'âge et le sexe, traduit en général un dysfonctionnement rénal (insuffisance rénale aiguë ou insuffisance rénale chronique) (50). En outre, on peut la rencontrer également dans d'autres maladies telles que l'acromégalie, le syndrome secondaire des brûlés, les néphrites chroniques azotémiques, la polyarthrite chronique évolutive, l'urémie et le cancer de la prostate (69).

Une créatininémie élevée est l'un des désordres biologiques fréquemment retrouvés au cours d'un accès palustre (12) (16) (19) (32). Elle figure parmi les signes de gravité du paludisme à partir d'un certain seuil de valeur (30 mg/l, soit 265 μ mol/l) (26) (28).

III.2.3.7. Elévation des valeurs des amino-transférases :

En général, une augmentation en parallèle de la TGO (ASAT) et de la TGP (ALAT) reflète l'étendue d'une cytolyse hépatique au cours des hépatites infectieuses, virales et toxiques. Il en est de même au cours d'une cirrhose hépatique et d'un syndrome de cholestase. Par contre, dans un infarctus du myocarde, l'élévation de TGO (ASAT) est plus importante que celle de la TGP (ALAT) (50) (53).

Par ailleurs, on peut rencontrer également cette hausse des amino-transférases dans d'autres pathologies telles que : la myopathie, l'intoxication par l'oxyde de carbone, la

pancréatite aiguë hémorragique, l'acidose lactique et la maladie de Von Gierke (Thésaurisinoase glycogénique, polycorie glycogénique) (69).

Une cytolysse modérée (élévation des amino-transférases inférieure à cinq fois la normale) est régulièrement observée lors d'un accès aigu de paludisme (9) (16) (19). C'est une altération généralement modérée de la fonction hépatique et sans extériorisation clinique (32).

III.2.4. Valeurs obtenues selon les résultats enregistrés :

III.2.4.1. Pour la parasitémie :

Selon les données enregistrées au cours de notre étude, les éléments suivants méritent d'être signalés :

La clearance parasitaire s'obtient en général au bout de J3. En effet le résumé statistique ci-après, établi à partir de 336 observations, plaide en cette faveur :

Moyenne :	3,003	Médiane :	3
Minimum :	2	Maximum :	7
Mode :	3		

Toutefois, les détails suivants devraient être pris en considération :

- 16 sur les 373 cas initialement recrutés sont de type RII selon l'ancienne classification des années 70, c'est-à-dire, on note la persistance des parasites en quantité plus faible qu'avant le traitement (voir annexe 1).
- Les deux tableaux suivants montrent la répartition des malades en fonction de la survenue ou non de leur clearance parasitaire :

Tableau 11 : Répartition des cas en fonction de la survenue ou non d'une Clearance Parasitaire

CP ^(a)	Effectif	Fréquence (%)
+	336	90,08
-	37	9,92
Total	373	100

(a): Clearance Parasitaire

(+) : Avec clearance parasitaire

(-) : Pas de clearance parasitaire

Tableau 12 : Répartition en fonction du Jour de l'obtention de la Clearance Parasitaire

CP à J ^(b)	Effectif	Fréquence (%)
2	127	37,8
3	177	52,7
7	32	9,5
Total	336	100

(b) : Clearance Parasitaire à Jn

Pour les 37 cas (sur les 373 cas) ne présentant pas de clearance parasitaire avant J14, outre les 16 cas de type R II précédemment mentionnés :

- 11 cas étiquetés perdus de vue avant J14,
- 6 cas d'ETP dont 3 étaient hospitalisés et sortis sans problèmes particuliers ;
- 2 cas exclus de l'étude pour retrait de consentement,
- 1 cas exclu pour survenue de vomissement à J2 nécessitant ainsi le changement de traitement et
- un autre cas exclu suite à une prise d'un autre antipaludique (injection) à J1 prescrit par un médecin ne faisant pas partie des investigateurs.

Quant au critère de jugement principal adopté pour cette étude selon le protocole WHO/MAL/96-1077 (voir annexe 5), le groupe « *RCA, l'éventualité avec température axillaire inférieure à 37°5 C et parasitémie positive* » a présenté l'évolution ci-après. Ainsi, 280 parmi les 317 ont été classés RCA (les deux éventualités confondues, présence ou non de parasitémie). Et 26 sur ces 280 soit 9,29 %, le groupe précédemment mentionné, sont de nouveau revenus au site d'étude lors d'un contrôle inattendu pour accès palustre à traiter. Ce passage inattendu au site d'étude s'est produit entre le J14 même et J35 (les deux valeurs extrêmes) avec une moyenne à J21. Ce qui était à l'origine d'embarras « d'ordre éthique » pour les investigateurs au bout de quelques semaines du démarrage de l'étude. En effet, il y a des cas de patients qui ont eu leur parasitémie de J14 supérieure ou au moins égale à celle de J0. Or, pour le respect du protocole d'étude, on les a « libéré » (dans la nature) avec leur « population parasitaire » pour finir par les recevoir de nouveau au cours des contrôles inattendus précédemment mentionnés. Serait-il plus judicieux ou plutôt plus éthique d'adopter une considération particulière pour ce cas précis. Ou faudrait-il carrément redéfinir le Critère de Jugement Principal pour les prochaines études similaires.

III.2.4.2. Pour la créatininémie

Une élévation de la créatininémie est une éventualité déjà décrite dans des travaux antérieurs en matière de paludisme avec un mécanisme déjà élucidé (32) (74). Une valeur dépassant les 265 $\mu\text{mol/l}$ (ou 30 mg/l) a été considérée comme un critère de gravité (26) (28). Lors de la présente étude, en unité pondérale, les valeurs maximales ci-après ont été enregistrées respectivement à J0, J3 et à J7 à savoir 16,9 mg/l – 19 mg/l et 21,2 mg/l et pour trois patients différents (S 080 ; S 239 et S 353), qui sont toutes loin de 30 mg/l. Il est à noter que d'une part, ces patients ont tous une kaliémie normale, dosée simultanément avec les autres paramètres, respectivement à 4,1 – 4,7 et 4,1 mmol/l ; d'autre part ils étaient tous (curieusement) mis sous l'association Chloroquine + Placebo (traitement attribué selon la randomisation préalablement établie). Pour les deux premiers patients, ils ont eu leur créatininémie revenue à la normale respectivement à J3 et à J7. Le patient S 353, quant à lui, était perdu de vue à J14. Il a été ainsi impossible de suivre l'évolution.

III.2.4.3. Pour l'hypoplaquettose

Selon nos résultats, malgré une hypoplaquettose prononcée, il n'y a pas eu heureusement de syndrome hémorragique enregistré. En effet, les valeurs extrêmes étaient de 24 000 (minimum) – 445 000 par μl de sang (maximum). En se référant aux résumés statistiques relatifs aux taux des plaquettes respectivement à J0 – J3 – J7 – J14 et à J28, leur moyenne plaide en faveur d'une hausse progressive tendant vers un retour à la normale. En effet, on a :

- à J0, on a 154 558,9 par μl de sang ;
- à J3, on a 153 601,5 par μl de sang ;
- à J7, on a 210 402,2 par μl de sang ;
- à J14, on a 218 307,9 par μl de sang et
- à J28, on a 196 952,8 par μl de sang

Ce sont toutes des moyennes de valeurs obtenues en se servant le logiciel *Epi-Info 6*.

III.2.4.4. Pour la baisse de l'hémoglobine

Au même titre que les anomalies biologiques précédemment détaillées, une baisse du taux de l'hémoglobine est presque systématique au cours des accès palustres.

Un taux d'hémoglobine inférieur à 5 g/dl figure parmi les critères de gravité de paludisme (26) (28). Pour la présente étude, le taux le plus bas est de 5,5 g/dl. Ce

paramètre a été dosé cinq fois tout au long de l'étude selon le rythme et fréquence des contrôles paracliniques. Et en se référant aux résumés statistiques des cinq dosages, leur moyenne tend vers une hausse progressive. Les tableaux suivants montrent la répartition des cas en fonction du jour du retour à la normale du taux de l'hémoglobine.

Tableau 13 : Retour à la normale du taux de l'hémoglobine à J7

RETHBNJ7^(a)	Effectif	Fréquence (%)
+	85	29,6
-	202	70,4
Total	287	100

^(a) : retour à la normale du taux de l'hémoglobine à J7

Tableau 14 : Retour à la normale du taux de l'hémoglobine à J14

RETHBNJ14^(b)	Effectif	Fréquence (%)
+	66	23,1
-	220	76,9
Total	286	100

^(b) : retour à la normale du taux de l'hémoglobine à J14

Tableau 15 : Retour à la normale du taux de l'hémoglobine à J28

RETHBNJ28^(c)	Effectif	Fréquence (%)
+	46	16,1
-	240	83,9
Total	286	100

^(c) : retour à la normale du taux de l'hémoglobine à J28

Tableau 16 : Pas de retour à la normale du taux de l'hémoglobine jusqu'à J28

PASRETHBN^(d)	Effectif	Fréquence (%)
+	96	33
-	195	67
Total	291	100

^(d) : pas de retour à la normale du taux de l'hémoglobine jusqu'à J28

III.2.4.5. Pour les anomalies des amino-transférases

Sur les 317 cas retenus pour l'étude, deux (02) ont présenté une élévation de leur taux d'amino-transférases sans toutefois dépasser quatre fois la normale. En effet, le premier cas S 130 a présenté une élévation isolée de l'ASAT à l'inclusion (94 UI/l) suivie d'une normalisation dès J3 (29 UI/l). Quant au deuxième cas le patient S 300, une élévation parallèle des deux amino-transférases (ASAT - ALAT) a été notée dès l'inclusion (77 UI/l – 73 UI/l) et qui s'est maintenue au cours des deux jours de contrôle suivants (121 UI/l – 124 UI/l) et (114 UI/l – 137 UI/l) avec une normalisation à J28. Ces éventualités

correspondent aux données des littératures et travaux antérieurs témoignant ainsi une cytolysse modérée lors des accès palustres.

III.2.4.6. Pour les anomalies des fractions lipidiques

III.2.4.6.1. Pour le cholestérol total

Le taux de cholestérol total bas, qui est une donnée classique au cours des accès palustres, a été également retrouvé parmi nos résultats. En effet, à J0 pour tous les cas initialement recrutés 83 % ont présenté une hypocholestérolémie avec un minimum de 0,40 g/l et une moyenne à 0,97g/l. En se référant à la moyenne des résumés statistiques de cette variable, on note une hausse progressive sans normalisation jusqu'à J28, le dernier jour du contrôle (0,97 – 0,93 – 1,08 et 1,14 g/l respectivement à J0, J3, J7 et J28). Il y a certainement sur ce point une interférence avec le régime alimentaire des patients pouvant être pauvre en graisse d'origine animale. Il serait par conséquent pertinent d'entreprendre une étude prospective justement pour définir le profil lipidique d'un échantillon représentatif et celle-ci en dehors de la période de transmission du paludisme.

III.2.4.6.2. Pour les triglycérides

Le taux des triglycérides élevé, une donnée classique également au cours des accès palustres, a été également retrouvé parmi nos résultats. 31,9 % des cas initialement recrutés ont présenté une hypertriglycéridémie à J0. En unité pondérale, les valeurs maximales ci-après ont été enregistrées respectivement à J0, J3, J7 et à J28 : 4,15 g/l – 4,40 g/l – 3,83 g/l et 2,74 g/l, et pour quatre patients différents (S 309 ; S 183 ; S 113 et S 099). Ce sont toutes des valeurs témoignant une élévation modérée (en tout cas inférieures à 15 g/l).

A l'origine de l'hypertriglycéridémie lors d'un accès palustre, on évoque trois hypothèses de mécanisme. On parle ainsi de :

- l'existence de parasites qui secrètent de substances capables d'inhiber l'activité des deux enzymes essentielles pour le métabolisme lipidique, la lipoprotéine lipase (LPL) et la lécithine cholestérolacyltransférase (LCAT), lors de la schizogonie,
- la réaction de l'organisme, face à l'agression parasitaire, en augmentant la synthèse des triglycérides par un mécanisme réactionnel et

- l'existence d'un facteur de nécrose tumorale (Tumor Necrosis Factor ou TNF), sécrété par les cellules médiatrices de l'immunité, qui induirait également une hypertriglycérémie (75).

Pour ce paramètre lipidique, et avec un certain niveau de valeurs, il pourrait présenter un risque de pancréatite aiguë et qui nécessite une intervention rapide (57) (68) (76).

Selon les littératures également, une pancréatite pourrait être à l'origine d'une hypertriglycérémie (13) (52) (53) (57). On est alors en présence de deux circonstances qui s'entretiennent mutuellement, et qui pourraient être ainsi à la fois cause et effet.

Une étude du profil lipidique s'avère également opportune chez les porteurs sains afin de pouvoir justement suivre la cinétique du taux des triglycérides associée à d'autres explorations d'éventuelle atteinte pancréatique.

Ces deux anomalies ont été détectées non seulement chez les patients à *Plasmodium falciparum* pur mais également avec les autres espèces plasmodiales (seules ou en association). Ainsi, parmi les 373 cas initialement recrutés, 33 cas ont été infestés, soit par infection mixte c'est-à-dire *Plasmodium falciparum* et autres espèces plasmodiales, soit par une espèce autre que *Plasmodium falciparum*. Ainsi leur répartition se fait comme suit :

- 32 cas par infection mixte,
- 1 cas infesté par *Plasmodium malariae*.

Les résultats de la « cholestérolémie totale » et de la « triglycérémie » à l'inclusion dans ce groupe de patients sont les suivants :

- 27 cas sur les 33 ont présenté une « hypocholestérolémie »,
- 6 cas sur 33 ont présenté une cholestérolémie normale,
- 16 cas sur 33 ont présenté une « hypertriglycérémie » et
- 17 cas sur 33 ont présenté une triglycérémie normale.
- Et pour l'unique cas infesté par *Plasmodium malariae*, il a présenté également à l'inclusion une hypocholestérolémie avec une triglycérémie normale.

CONCLUSION

La présente étude a été conçue, préparée et réalisée dans le cadre d'un essai clinique contrôlé randomisé. Les investigations complémentaires ont été plutôt initialement effectuées pour détecter une éventuelle interférence entre les paramètres étudiés et le type de médicament attribué par la randomisation préalablement établie. Et les données enregistrées, à l'inclusion en particulier, ont été obtenues toutes au départ tout au moins chez des patients ayant présenté un accès simple de paludisme.

En se référant aux résultats proprement dits de l'essai clinique, et en se basant sur les deux groupes de patients mis sous chloroquine + placebo d'une part et chloroquine + extrait standardisé de la plante médicinale d'autre part, et qu'il n'y a pas eu de différence en terme de réponse vis-à-vis du traitement reçu, 280 cas sur les 317 retenus pour l'étude ont été classés RCA selon le protocole WHO/MAL/96-1077. Ce qui correspond à 88,33%. Par ailleurs, la « clairance parasitaire » s'obtient en général à J3 (mode et moyenne à J3 selon les résumés statistiques de cette « variable statistique »). Ainsi, le maintien de la chloroquine comme médicament de première ligne pour la prise en charge des accès simples de paludisme à *Plasmodium falciparum* à Madagascar est entièrement justifié du moins pour des régions similaires au site d'étude choisi. On est encore loin de la limite critique des 75%. Toutefois, une évaluation de l'efficacité *in vitro* et *in vivo* de la chloroquine devrait être poursuivie de façon systématique à des endroits différents afin de pouvoir généraliser sur tout Madagascar les conduites à tenir y afférentes.

Pour les autres paramètres paracliniques étudiés lors de cet essai clinique et qui ne sont pas habituellement demandés, les données enregistrées pourraient servir d'éléments d'orientation diagnostique dans un contexte clinique et épidémiologique similaire. Ont été ainsi détectées : outre la présence d'hématozoaires et la baisse du taux de l'hémoglobine, une hypoplaquettose, une hypocholestérolémie, une hypertriglycérémie, une élévation de la créatininémie et des amino-transférases. L'idéal serait de trouver d'autres paramètres plus spécifiques pour une orientation diagnostique en particulier pour les cas de malades présentant une forte présomption clinique mais chez qui la confirmation parasitologique fait défaut.

Parmi ces paramètres qui ne sont pas justement habituellement demandés, la cinétique du taux des triglycérides mérite une considération particulière. En effet, une attention particulière s'oriente naturellement vers les porteurs sains, qui outre leur état de « prémunition », pourraient également avoir une hausse permanente de leur triglycéridémie. Or, il a été évoqué qu'une élévation du taux des triglycérides pourrait être à l'origine d'une pancréatite. Cette dernière pourrait engendrer également une hypetriglycéridémie. On serait alors en présence de deux circonstances qui ne font que s'entretenir mutuellement. D'où la nécessité d'entreprendre une étude prospective sur ce point.

ANNEXES

Annexe 1

CLASSIFICATION DU DEGRÉ DE RÉSISTANCE DES SOUCHES DE *PLASMODIUM FALCIPARUM* À LA CHLOROQUINE SELON L'OMS.

La chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine a été évaluée par le test *in vitro* de 7 jours préconisé par l'OMS.

Celui-ci a généralement été appliqué chez les patients symptomatiques.

Le degré de résistance des souches de *Plasmodium falciparum* a été déterminé suivant l'ancienne classification OMS, des années 70 :

- Les infections qui se résolvent après traitement et qui ne réapparaissent pas à J7 sont classées "SENSIBLES" ;
- Celles qui se résolvent après 48 heures mais réapparaissent à J7 sont classées "RESISTANCE PRECOCE type R I" ;
- Les infections qui ne se résolvent pas complètement mais présentent à 72 heures, une parasitémie inférieure à 25 % de la parasitémie initiale sont classées "RESISTANCE type RII" ;
- Enfin les infections dont la parasitémie reste supérieure à 25% de la parasitémie initiale à 72 heures sont classées "RESISTANCE type R III".

Réf : WHO. Chemotherapy of malaria and resistance to antimalarials. WHO Tech Rep Ser 1973 ; 529 : 30 - 9

OMS. Chimiothérapie du paludisme et résistance aux antipaludiques. Genève: OMS, 1973 ; 128 p, (Série de rapports techniques n° 529).

Annexe 2

ZONES VISITÉES EN FONCTION DE LA CHLOROQUINO-RÉSISTANCE

Classification des pays en fonction de la chloroquino-résistance, par rapport à l'OMS			
	Pays du groupe 1	Pays du groupe 2	Pays du groupe 3
Afrique	Algérie**, Cap vert, Egypte (Fayoum), Libye (rare), Maroc**, île Maurice	Afrique du Sud (Transvaal, Natal), Botswana, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Gambie, Ghana, Guinée, Guinée-Bissau, Liberia, Madagascar, Mali, Mauritanie, Namibie, Niger, Sénégal, Sierra Leone, Somalie, Tchad	Angola, Bénin, Burundi, Cameroun, Comores, Congo, Djibouti, Erythrée, Ethiopie, Gabon, Guinée équatoriale, Kenya, Malawi, Mayotte, Mozambique, Nigeria, Ouganda, République Centrafricaine, Rwanda, São Tomée Principe, Soudan, Swaziland, Tanzanie, Zaïre, Zambie, Zimbabwe.
Amérique	Argentine (nord)*, Belize*, Bolivie (sud)*, Brésil (est et sud)*, Costa Rica*, Guatemala*, Haïti, Honduras*, Mexique (Chiapas)*, Nicaragua*, Panama (nord)*, Paraguay (est)*, Pérou (ouest)*, République dominicaine, Salvador*,		Bolivie (nord), Brésil (Amazonie), Colombie, Equateur, Guyana, Guyane française (fleuves), Panama (sud), Pérou (est), Surinam, Venezuela
Asie	Azerbaïdjan (sud)*, Chine (nord-est)*, Tadjikistan (sud)*	Afghanistan, Bhoutan, Inde, Indonésie (sauf Irian, Java), Malaisie, Népal, Pakistan, Philippines, Sri Lanka*	Bangladesh, Cambodge, Chine (Yunnan et Hainan), Laos, Myanmar, Thaïlande (zones frontalières), Vietnam
Proche Orient	Iran (sauf sud-est), Irak*, Syrie*, Turquie	Arabie Saoudite (ouest), Emirats Arabes Unis, Iran (sud-est), Oman, Yémen	
Océanie			Iles Salomon, Indonésie (Irian, Java), Papouasie-Nouvelle Guinée, Vanuatu
* Zone où sévit essentiellement <i>Plasmodium vivax</i> (chimioprophylaxie non indispensable)			
** <i>Plasmodium vivax</i> seulement avec faible à très faible risque (pas de chimioprophylaxie)			

Réf : (18) (21) (23) (37)

Annexe 2 (suite)

LISTE DES PAYS SANS RISQUE PALUSTRE

Pays du groupe 0
Afrique : Ile de la Réunion, Ile Sainte-Hélène, Iles Seychelles, Lesotho, Tunisie
Amérique : Antigua et Barbuda, Antilles néerlandaises, Argentine du Sud, Bahamas, La Barbade, Bermudes, Canada, Chili, Cuba, Etats-Unis, Guadeloupe, Grenade, Iles Caïmans, Iles Falkland, Iles Vierges, Jamaïque, Martinique, Porto Rico, Sainte Lucie, Tobago et Trinité, Uruguay
Asie : Arménie, Brunéi, Corée, Géorgie, Guam, Hong Kong, Iles Christmas, Iles Cook, Japon, Kazakhstan, Kirghizistan, Macao, Maldives, Mongolie, Ouzbékistan, Singapour, Taiwan, Turkménistan.
Europe : Tous (y compris Açores, Canaries, Chypre, Pays de l'ex-URSS et Turquie d'Europe)
Moyen Orient : Bahreïn, Israël, Jordanie, Kuweït, Liban, Qatar
Océanie : Australie, Iles Fidji, Iles Hawaï, Iles Mariannes, Iles Marshall, Micronésie, Nouvelle-Calédonie, Nouvelle-Zélande, Iles de Pâques, Polynésie Française, Samoa, Tanga, Iles Tuvalu.

Réf : (23) (37)

Annexe 3

LA CHIMIOPROPHYLAXIE DES VOYAGEURS INTERNATIONAUX ET TRAVAILLEURS MIGRANTS

Zones visitées	Chimioprophylaxie	Posologie	Précaution d'emploi	Contre-indications
Pays du groupe 0, avec risque nul de paludisme	Pas de chimioprophylaxie			
Pays du groupe 1 pas de chloroquino-résistance	Chloroquine cp à 100mg ou à 300mg	<u>Adulte</u> : 1cp/j si cp à 100 mg et 1cp 2 fois/semaine si cp à 300mg. <u>Enfant</u> : (dose kilo) 1,5 mg/kg/j.	A débiter la veille du départ, pendant le séjour dans la zone d'endémie et à poursuivre pendant 4 semaines après le retour dans le pays d'origine.	Pratiquement pas (sauf en cas d'allergie prouvée, très rare)
Pays du groupe 2 : zones de chloroquino-résistance	Chloroquine cp à 100mg ou à 300mg et Proguanil cp à 100 mg ou l'association des deux (Savarine®)	<u>Adulte</u> : 1 cp/j de chloroquine à 100 mg et 2cp/j de proguanil à 100 mg en une prise ou 1cp/j de Savarine®. <u>Enfant</u> : 1,5 mg/kg/j de chloroquine plus 3mg/kg/j de proguanil en une seule prise.	Idem	Idem
Pays du groupe 3 : - Zones de prévalence élevée de chloroquino-résistance*. - Régions de méfloquino-résistance et régions de multirésistance**	Premier choix : Méfloquine cp à 50 mg ou à 250 mg Deuxième choix : Doxycycline cp à 100 mg	Premier choix : <u>Adulte</u> : 1 cp par semaine si cp à 250 mg. <u>Enfant</u> : plus de 15 kg 5mg/kg/semaine. Deuxième choix : 1cp par jour pour un adulte et un enfant plus de 8 ans.	Premier choix : Administration de 2 doses test la 1 ^{ère} dose 10 j avant le départ, la 2 ^{ème} 3 j avant (test de tolérance). Puis pendant le séjour et 4 semaines après le retour dans le pays d'origine.	Premier choix : Femme enceinte, enfant moins de 15 kg, antécédent de convulsions et d'intolérance. Deuxième choix : femme enceinte et allaitante, enfant moins de 8 ans, allergie.

* : premier choix.

** : deuxième choix (et en cas d'intolérance ou contre-indication à la méfloquine)

Réf : (18) (19) (23) (37)...

Annexe 4

RESULTATS D'ANALYSES DE LABORATOIRE (extrait du cahier d'observation médicale ESSAI IMRA 001/2001)

JOUR	0	1	2	3		7		14		28
Date										
N° de code										
Espèce (technicien A)		X								
Parasitémie (technicien A)		X								
Initiales (A)		X								
Espèce (technicien B)		X								
Parasitémie (technicien B)		X								
Initiales (B)		X								
Parasitémie (technicien C)										
Initiales (C)										
Parasitémie moyenne géométrique		X								
BIOCHIMIE										
Glucose (mg/dl)		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bilirubine totale (mg/l)		X	X					X		X
Bilirubine directe (mg/l)		X	X					X		X
ASAT (UI/l)		X	X					X		X
ALAT (UI/l)		X	X					X		X
Albumine (g/l)		X	X					X		X
Protéine totale (g/l)		X	X					X		X
Sodium (mmol/l)		X	X					X		X
Potassium (mmol/l)		X	X					X		X
Créatinine (mg/l)		X	X					X		X
Cholestérol (g/l)		X	X					X		
Triglycérides (g/l)		X	X					X		
HEMATOLOGIE										
Hémoglobine (g/dl)		X	X							
Plaquettes (1000/ μ l de sang)		X	X							
Leucocytes ($\times 10^9$ /l de sang)		X	X							

Annexe 4 (suite)

FACTEURS DE CONVERSION

Paramètres	Facteurs de conversion
Cholestérol total	<ul style="list-style-type: none">• Unité pondérale en unité molaire : x 2,58• Unité molaire en unité pondérale : x 0,387
Triglycérides	<ul style="list-style-type: none">• Unité pondérale en unité molaire : x 1,14• Unité molaire en unité pondérale : x 0,875
Créatinine	<ul style="list-style-type: none">• Unité pondérale en unité molaire : x 8,85• Unité molaire en unité pondérale : x 0,113
Hémoglobine	<ul style="list-style-type: none">• Unité pondérale en unité molaire : x 0,621• Unité molaire en unité pondérale : x 1,611
Amino-transférases	<ul style="list-style-type: none">• 1 UI = 16,67 nkat
Plaquettes sanguines	<ul style="list-style-type: none">• 1×10^9 par litre = 1000 par microlitre de sang

Réf : (50) (51) (63)

Annexe 5

REPONSES VIS-A-VIS DU TRAITEMENT

(extrait du protocole WHO/MAL/96-1077)

Trois éventualités : ETP – ETT – RCA

1) Echec Thérapeutique Précoce : ETP

Quand la réponse satisfait aux critères suivants :

- Signe de danger avec une parasitémie de J1 à J3.
- Température axillaire supérieure à 37,5° C associée à une parasitémie à J2 supérieure à celle de J0.
- Température axillaire supérieure à 37,5° C à J3 associée à une parasitémie.
- Parasitémie à J3 supérieure à 25% de la parasitémie initiale (de J0).

2) Echec Thérapeutique Tardif : ETT

En présence de :

- Signe de danger ou de paludisme grave en présence de parasitémie entre J4 et J14, sans avoir répondu aux critères de « échec thérapeutique précoce ».
- Température axillaire supérieure à 37,5° C associée à une parasitémie entre J4 et J14, sans avoir répondu aux critères de ETP

3) Réponse Clinique adéquate : RCA

Devant

- L'absence de parasitémie à J14, quelle que soit la température axillaire, sans avoir répondu aux critères de ETP ou ETT.
- Une température axillaire inférieure à 37,5° C à J14 associée ou non à une parasitémie, sans avoir répondu aux critères de ETP ou de ETT

• . Annexe 6

QUESTIONNAIRE

Essai clinique ANKAZOBE (2001 – 2002)

Chloroquine + placebo *versus* chloroquine + extrait standardisé issu de *Strychnos myrtiloides*

N° d'inclusion :	S / _ / _ / _ / _
Age en année :	/ _ / _
Tranche d'âge : 06 – 14 ans (1) ; 14 – 18 ans (2) ; 18 ans et plus (3)	/ _ /
Sexe : Féminin (F) – Masculin (M)	/ _ /
Mois d'inclusion : (premier chiffre : mois ; deuxième : année)	/ _ / _ /
Traitement reçu : traitement P ou traitement S	/ _ /
Réponse clinique à J14 : ETP (1) – ETT (2) – RCA (3)	/ _ /
(selon le protocole WHO/MAL/96-1077)	
Parasitémie à l'inclusion : nombre de parasites par µl de sang	
- prélèvement capillaire :	/ _ / _ / _ / _ / _ /
- prélèvement veineux :	/ _ / _ / _ / _ / _ /
Espèce plasmodiale : <i>Pf</i> (1) ; autres..... (2) ; mixte.....(3)	/ _ /
Pourcentage de la baisse de la parasitémie à J2	/ _ / _ / _ / _ /
Pourcentage de la baisse de la parasitémie à J3	/ _ / _ / _ / _ /
Clearance parasitaire (oui / non)	/ _ /
Si oui obtenue à J	/ _ / _ /
Taux de l'hémoglobine à l'inclusion	/ _ / _ / _ / _ /
Taux de l'hémoglobine à J3	/ _ / _ / _ / _ /
Taux de l'hémoglobine à J7	/ _ / _ / _ / _ /
Taux de l'hémoglobine à J14	/ _ / _ / _ / _ /
Taux de l'hémoglobine à J28	/ _ / _ / _ / _ /
Retour à la normale du taux de l'hémoglobine à J7 (1) ; J14 (2) ; J28 (3)	/ _ /
Pas de retour à la normale du taux de l'hémoglobine jusqu'à J28 (oui / non)	/ _ /
Nombre de plaquettes à l'inclusion	/ _ / _ / _ / _ / _ /
Hypoplaquettose à l'inclusion (oui / non)	/ _ /
Nombre de plaquettes à J3	/ _ / _ / _ / _ / _ /
Nombre de plaquettes à J7	/ _ / _ / _ / _ / _ /
Nombre de plaquettes à J14	/ _ / _ / _ / _ / _ /
Nombre de plaquettes à J28	/ _ / _ / _ / _ / _ /
ASAT à l'inclusion	/ _ / _ / _ /
ASAT à J3	/ _ / _ / _ /
ASAT à J7	/ _ / _ / _ /
ALAT à l'inclusion	/ _ / _ / _ /
ALAT à J3	/ _ / _ / _ /
ALAT à J7	/ _ / _ / _ /
Créatininémie à l'inclusion :	/ _ / _ / _ / _ /
Créatininémie à J3	/ _ / _ / _ / _ /
Créatininémie à J7	/ _ / _ / _ / _ /
Cholestérolémie à l'inclusion	/ _ / _ / _ /
Hypocholestérolémie à l'inclusion (oui / non)	/ _ /
Cholestérolémie à J3	/ _ / _ / _ /
Cholestérolémie à J7	/ _ / _ / _ /
Cholestérolémie à J28	/ _ / _ / _ /
Triglycéridémie à l'inclusion	/ _ / _ / _ /
Hypertriglycéridémie à l'inclusion (oui / non)	/ _ / _ / _ /
Triglycéridémie à J3	/ _ / _ / _ /
Triglycéridémie à J7	/ _ / _ / _ /
Triglycéridémie à J28	/ _ / _ / _ /
Perdu de vue (oui / non)	/ _ /
Exclus de l'étude (oui / non)	/ _ /
Hospitalisation (oui / non)	/ _ /
Cas interprétable (oui / non)	/ _ /

BIBLIOGRAPHIE

1. Rajaonah H. , Paludisme : 90 % de la population malgache exposés. Le quotidien Midi Madagascar, du 23 octobre 2002 ; 5838 : 5.
2. Milijaona R. – Raharimalala L. – Ramambanirina L. H. – Ranaivo L. H. & Jambou R. Augmentation progressive de la résistance de Plasmodium falciparum aux amino-4-quinoléine sur les Hautes Terres de Madagascar. Bull Soc Path Ex, 1998 ; 1 : 91-2.
3. Andriantsarafara R. F. T. E. Réflexions sur la réponse du Plasmodium falciparum à la Chloroquine au cours des deux dernières décennies à Madagascar. Thèse Méd Antananarivo, 2001 ; 5833.
4. Randrianariveლოსია M. – Rakotonjanabelo L. A. – Mauclère P. – Ratsimbao A. – Raharimalala L. A. – Arie F. Réseau d'Etude de la résistance (RER) pour pérenniser la surveillance de la sensibilité de Plasmodium falciparum aux antipaludiques à Madagascar. Arch Inst Pasteur de Madagascar, 2002 ; 68 ; 1&2 : 73-8.
5. Andriambelo N. Résultats d'un essai clinique contrôlé randomisé sur le paludisme à Plasmodium falciparum non compliqué. Thèse Méd Antananarivo, 2002 ; 6415
6. Gentilini M. , Médecine Tropicale. Paris : FLAMMARION, 5^{ème} édition, 1993 : 9 - 121, 488-489, 752, 836, 840, 851-856, 862, 865, 868.
7. Baudon D. Le paludisme en Afrique subsaharienne. Afrique contemporaine, 2000 ; 195 : 36-45.
8. Camus D - Slomianny C et Savel J. , Biologie de plasmodium. Encycl Méd Chir Maladies Infectieuses. Paris : ELSEVIER, 1997 ; 8-507-A-10 : 1-7.
9. Malvy D. - Djossou F. - Thiebaut R. et M Le Bras. , Plasmodies - Malaria. Formes cliniques, diagnostic. Encycl Méd Chir Maladies Infectieuses, édition scientifique et médicale ELSEVIER SAS, 2000 ; 8-507-A-20 : 1-16.
10. Lambert Y. - Carli P. , Urgences et garde Précis Roussel troisième cycle des études médicales. Neuilly-Sur-Seine : BRAIN STORMING SARL, 1988 : 93.
11. Paugam A. Diagnostic du paludisme : apport des tests de détection antigénique sur bandelette. Lettre de l'infectiologue, 2000 ; 15 : 225-9.
12. Golvan J.Y. , Elément de parasitologie médicale. Paris : FLAMMARION, 4^{ème} édition, 1983 : 275-319.

13. Leporrier M. , La petite encyclopédie médicale Humburger. Paris : FLAMMARION, 19^{ème} édition, 2001 : 53-54, 805, 837-838, 1582, 1607-1608, 1624, 1673, 1684, 1709-1712.
14. Molinier. , Pathologies médicales & Pratique infirmière 3. Paris : LAMARRE, 1999 : 268, 272-275, 321-323, 452-454.
15. Roué R. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à Plasmodium falciparum. Relevé de la 12^{ème} conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Société de pathologie infectieuse de la langue française (SPILF) HIA Bégin, Saint-Mandé, du 14 Avril 1999. Lettre de l'infectiologue, 1999 ; 14 : 240-246.
16. Gilles H.M. , Vade-mecum pour la prise en charge du paludisme grave et compliqué. D'après Severe and complicated Malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1990 ; 84 ; 2. OMS Genève, 1991 : 1-56.
17. Ministère de la Santé. Direction de lutte contre les maladies transmissibles (DLMT) - Service de lutte contre le paludisme (SLP). Déclaration de la Politique Nationale de Lutte contre le Paludisme (PNLP). Min-San, 1998.
18. Aubry P. , Le paludisme dans Eléments de pathologies tropicales. Antananarivo : CITE éd , 1999 : 11-30.
19. Cook - G.C. Malaria in Manson's tropical diseases. London : WB SOUNDERS, 12^{ème} édition, 1996 : 1087-1149.
20. Andriamanalimanana R. D. Proposition de protocole d'évaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement du paludisme. Thèse Méd Antananarivo, 2001 ; 6006.
21. Pilly E. , Maladies infectieuses. 2M2 éd, 1986 : 427-434.
22. Ralaïarison A. N. Paludisme grave dû au Plasmodium vivax (à propos de 2 cas au Service de la Réanimation Médicale de l'HJRA. Ampefiloha). Thèse Méd Antananarivo, 2000 ; 5601
23. Vachon F. Paludisme : prévention médicamenteuse-protection non médicamenteuse. Rev Prat, 2002 ; 16 : 1014-19.
24. <http://www.john-libbey-eurotext.fr/articles/met/8/3/115-23/fr-resum.htm>. Accès *palustre simple*, texte de Gachot B. et Jean François. Paludisme, Mt 2002 ; 3 ; 8 : 115-123.

25. Ranarivelo L. A. Paludisme grave et/ou compliqué à Sainte Marie : épidémiologie, clinique, prise en charge. Thèse Méd Antananarivo, 2001 ; 5765.
26. W.H.O. (World Health Organisation) - Division of control of tropical disease. Severe and complicated malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1990 ; 84 ; 2 : 1-65.
27. W.H.O. (World Health Organisation) - Division de la lutte contre les maladies tropicales. Evaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué dans les régions à transmission élevée. Genève, OMS, 1996 ; WHO/MAL/96-1077.
28. W.H.O. (World Health Organisation) - Division of control of tropical disease. Severe malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2000 ; 94 ; 1 : 1-90.
29. W.H.O. (World Health Organisation) - Département Santé et développement de l'enfant et de l'adolescent. Prise en charge de l'enfant atteint d'infection grave ou malnutrition sévère. Genève, OMS, 2002 ; WHO/FCH/CAH/00.1.
30. Bennett JC - MD et Fred - MD et Plum. , Cecil Traité de médecine interne. Paris : FLAMMARION, 1^{ère} édition, 1997 : 1893-1895.
31. W.H.O. (World Health Organisation). Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques. Relevé du Rapport d'une consultation technique de l'OMS du 4 -5 avril 2001. Genève, OMS, 2001 ; WHO/CDS/RBM/2001-35.
32. Danis M. - Mouchet J. , Paludisme. Paris : ELLIPSES/ AUPELF UREF, 1991 : 75-221.
33. Pène P. - Bourgeade A. - Delmont J. , Médecine tropicale en pays tempérés. Paris : DOIN, 1982 : 163-171.
34. Talbert M. - Willoquet G. , Guide pharmaco étudiants et professionnels paramédicaux. Paris : LAMARRE, 3^{ème} édition, 1998 : 659-665.
35. Razafimanantoanina D. - Randrianandrasana J. R. Besseghir K. , Les antipaludéens dans Cours de pharmacologie générale et spécialisée. Antananarivo, UAPS, 2^{ème} édition, 1995 : 191-193.
36. <http://www.hc.sc.gc.ca/Santé.ujf.grenoble.fr/Santé/CIME/Paludisme.html>. Nouveaux médicaments pour la prévention et le traitement du paludisme ; traitement du paludisme. 2000 Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria) chez les voyageurs internationaux. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2000 ; 26 ; 2.

37. Malvy D. - Djossou F. - Receveur. MC et M Le Bras. , Plasmodies : traitement - prévention. Encycl Méd Chir. Maladies Infectieuses, édition scientifique et médicale ELSEVIER SAS, 2000 ; 8-507-A-25 : 1-17.
38. Skinner T. - Adams - Barrett H. and Timothy M. E. - Davis. Heterogeneous activity in vitro of vitamin A (retinol) in combination with novel and established antimalarial drugs. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1999 ; 93 : 550-1.
39. Skinner T. et coll. The efficacy of benzimidazoles drugs against with *falciparum* malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1997 ; 91 : 580-1.
40. Onkokwo C. A. - Coker H. A. B. - Agomoand P. U. - B. M. Effect of chlorpheniramine on the pharmacokinetics of and response to chloroquine of Nigerian children with *falciparum* malaria. Trans Roy Soc Trop Med Hyg, 1999 ; 93 : 306.
41. Menezes C. M. S. et coll. Antimalarial effect of désipramine and imipramine. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1997 ; 91 : 697-9.
42. Ranaivoravo J. Traitement du paludisme évaluation en laboratoire (*in vivo* et *in vitro*) et en clinique humaine de l'action potentialisatrice de la Chloroquine d'une plante médicinale Malgache. Thèse Méd Antananarivo, 1993 ; 2996.
43. Agnamey P. - Moyou S. R. - Brasseur P. - Galega P. F. Un foyer de paludisme multi - résistant en zone forestière au Cameroun revisité 14 ans après. Méd trop, 2002 ; 62 : 141-4.
44. Razanamanana D. Utilisation du Paluther dans le traitement du paludisme en comparaison avec la Quinine. Thèse Méd Antananarivo, 1997 ; 4407.
45. Stéphane J. , Revoilà le paludisme. Le quotidien Midi Madagascar, du 23 octobre 2002 ; 5838 : 2.
46. Sahondra Harisoa L. J. et coll. Système de surveillance épidémiologique et d'alerte du paludisme sur les Hautes Terres Centrales de Madagascar résultats 1999 – 2000. Arch Inst Pasteur de Madagascar, 2001 ; 67 ; 1&2 : 21-6.
47. Rajaonah H. , Paludisme : deuxième cause de mortalité dans les formations sanitaires. Le quotidien Midi Madagascar, du 5 décembre 2002 ; 5874 : 6.
48. Shanks G. D. - Ragama B. O. and Oloo A. J. Time to reappearance of malaria parasites following various drug treatment regimens in a holoendemic area of Western Kenya. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1999 ; 93 : 304-305.

49. Bégué P. - Castello B. - Herbreteau. Infections graves chez l'enfant drépanocytaire : aspects cliniques et prévention. Arch Pédiatr, 2001 ; 8 ; 4 : 732-741.
50. Kubab N. - Hakawati I. et Alajati S. , Guides des examens biologiques. Paris : LAMARRE, 3^{ème} édition, 1997 : 47, 78, 83, 93, 197.
51. Métais P. - et coll. , Biochimie clinique 1- Biochimie analytique. Paris : SIMEP, 2^{ème} édition, 1990 : 71-76, 106-107, 144, 151.
52. Polonovski M. , Biochimie médicale. Paris : MASSON, 8^{ème} édition, 1971 : 155-178, 186.
53. Bernard S. , Révision accélérée en biochimie clinique. Paris : MALOINE, 1982 : 161, 163, 181, 187, 189, 203-204.
54. Derache R. Physiologie et biochimie de la nutrition. Paris : DOIN, 1977 : 14
55. Pamplona R. *Croquer la vie*. Vie et santé, 1995 ; 362736 ; 7 : 167.
56. Belou C. *Les délices du potager*. Vie et santé, 1998 ; 77192 ; 33 : 35.
57. <http://bioch.ap-hop-paris.fr/analyses/Biofarma/TRIGLYCE.htm>. Triglycérides ; texte de Peynet J.2002.
58. Colmard P. Les hyperlipidémies. Panorama du Médecin, 2000 ; 4762 : 14.
59. Turpin G. Recommandations : modalités de dépistage et diagnostics biologiques des dyslipidémies en prévention primaire. FMC Hebdo, 2000 ; 91 : 37.
60. Zittoun R. - Samama M. - Marie JP. , Manuel d'hématologie. Paris : DOIN, 1988 : 1-3, 451.
61. Maxwell. M et coll. Hématologie clinique 1. Italie : PICCIN, 8^{ème} édition, 1990 : 399-419.
62. Maxwell. M et coll. Hématologie clinique 2. Italie : PICCIN, 8^{ème} édition, 1990 : 1235-1265.
63. Association Interrégionale pour la Promotion de l'Enseignement en Hématologie (AIPEH). Hématologie-Réussir l'internat. Paris : ELLIPSES, 1999 : 16-19, 21, 26-30.
64. Domart A, Bourneuf J. , Thrombopénie ; hémoglobine ; EDTA dans Petit Larousse de la médecine. Paris : LAROUSSE, 1976 : 300, 381, 771.
65. Mielot F. , Thrombopénie dans Du cours thérapeutique à l'ordonnance 1 Précis Roussel troisième cycle des études médicales. Paris : BRAIN STORMING SARL, 1991 : 63

66. Audigié Cl. - Dupont G. - Zonszain F. , Principes des méthodes d'analyse biochimique 1. Paris : DOIN, 1995 : 200.
67. Lepoutre B. , Comment bien exploiter les résultats de l'hémogramme en médecine générale. Thérapeutique, 2000 ; 54 : 17-21.
68. Dorosz P. , Constantes biologiques et repères médicaux. Paris : MALOINE, 2^{ème} édition, 1996 : 9, 31, 36, 46, 170.
69. Perez C. , Répertoire des variations biologiques en pathologies cliniques. Paris, MALOINE, 2^{ème} édition, 1970 : 164, 167, 216, 266, 309.
70. <http://www.hc.sc.gc.ca/Santé.gouv.fr/htm/actu/31.000.721.htm>. Fièvre avec thrombopénie après voyage, texte de Gérard Kassibrakis. 2001.
71. http://medecine.tropicale.free.fr/cours/paludisme_reanimation.htm. Traitement du paludisme, texte de Gaüzere B-A. 2002.
72. Marolahy M. Le végétarisme intérêts et motivations (étude sur 500 personnes parmi les populations urbaines et rurales d'Antananarivo et de Mananjary). Thèse méd Antananarivo, 2001 ; 5916.
73. Pezard C. Huile d'olive, huile de colza dans Ces aliments qui font du bien . Impact Médecin Hebdo, 1998 ; 406 : 6-9.
74. Andrianilana H. J. H. Contribution à l'étude de l'insuffisance rénale au cours du paludisme. Thèse Méd Antananarivo, 1990 ; 2152.
75. Razafindrafito H. Métabolisme lipidique et paludisme, modification du lipidogramme au cours d'un accès palustre. Thèse Méd Antananarivo, 1988 ; 1462.
76. <http://www.lipidem.com/dyslipo/HTML/FR/chapitres/chap10.htm>. Les hypertriglycéridémies et les maladies coronariennes, texte de Després J P. 2000.

VELIRANO

« Eto anatrehan'i Zanahary, eto anoloan'ireo mpampianatra ahy sy ireo mpiara-mianatra tamiko eto amin'ity toeram-pampianarana ity, ary eto anoloan'ny sarin'i Hippocrate.

Dia manome toky sy mianiana aho fa hanaja lalandava ny fitsipika hitandrovana ny voninahitra sy ny fahamarinana eo am-panatontosana ny raharaham-pitsaboana.

Hotsaboiko maimaim-poana ireo ory ary tsy hitaky saran'asa mihoatra noho ny rariny aho, tsy hiray tetika maizina na oviana na oviana ary na amin'iza na amin'iza aho mba hahazoana mizara aminy ny karama mety ho azo.

Raha tafiditra an-tranon'olona aho, dia tsy hahita izay zava-miseho ao ny masoko, ka tanako ho ahy samirery ireo tsiambaratelo aboraka amiko ary ny asako tsy avelako hatao fitaovana hanatontosana zavatra mamoaafady na hanamoràna famitan-keloka.

Tsy ekeko ho efitra hanelanelana ny adidiko amin'ny olona tsaboiko ny anton-javatra ara-pinoana, ara-pirenena, ara-pirazanana, ara-pirehana ary ara-tsaranga.

Hajaiko tanteraka ny ain'olombelona, na dia vao notorontoronina aza, ary tsy hahazo mampiasa ny fahalalako ho enti-manohitra ny lalan'ny maha-olona aho na dia vozonana aza.

Manaja sy mankasitraka ireo mpampianatra ahy aho, ka hampita amin'ny taranany ny fahaizana noraisiko tamin'izy ireo.

Ho toavin'ny mpiara-belona amiko anie aho raha mahatanteraka ny velirano nataoko.

Ho rakotry ny henatra sy horabirabian'ireo Mpitsabo namako kosa aho raha mivadika amin'izany ».

PERMIS D'IMPRIMER

LU ET APPROUVE

La Présidente de thèse

Signé : Professeur Suzanne RAKOTO-RATSIMAMANGA Urverg.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

**Le Doyen de la Faculté de Médecine
d'Antananarivo**

**Signé : Professeur RAJAONARIVELO
Paul.**

Name and first name : **RAMANANJANAHARY Solonirina**
Title of the thesis : **LABORATORY INVESTIGATIONS RESULTS OF A CLINICAL TRIAL ON
UNCOMPLICATED MALARIA**

Classification : Public Health

Number of page : 60 Number of tables : 16
Number of figure : 00 Number of schema : 00
Number of references : 76 Number of annexes : 06

S U M M A R Y

Parasitologic, biochemical and hematologic investigations appeared among the parameters of follow up of a clinical trial, realized over two years on *falciparum* malaria to Ankazobe. 317 cases were retained for one 28 days duration for each case. According to the protocol, the parasitemia, the hemoglobin level, the number of the blood platelets, the creatininemia, the amino-transferases, the cholesterolemia and the triglyceridemia were evaluated in D0, (D2), D3, D7, D14, D28. Following the results, 90,08% of the patients had their parasitic clearance before D14. What justifies the maintenance of chloroquine like first-line drug for the treatment of simple malarial attacks in Madagascar. According to old classification, 16 cases of resistance of the type RII were announced. For the other parameters, one noted a fall of the hemoglobinemia with an outline of progressive rise, an extreme thrombopenia with 24 000 per µl of blood without hemorrhagic syndrom with a statistical summary testifying a rise progressive value ; an extreme and reversible rise in the creatininemia with 21,2 mg/l, with normal kaliemia, two cases of a rise with four times the normal and reversible in the amino-transferases, a hypocholesterolemia with 83 % of the cases with D0 and a progressive rise with a rate recalling that of the vegetarians to D28. And finally, a hypertriglyceridemia with 31,9 % of the cases were recorded in D0 without getting the normal value also at D28. As for these nonspecific last six parameters, they could be used as elements of diagnostic orientation in similar circumstances.

Key words : malaria - laboratory investigations - parasitology - biochemistry
-hematology.

Director of thesis : Professor RANDRIAMAHARY RAMIALIHARISOA Angeline

Assisted by : Doctor RANAIVORAVO Jacques

Author's address : Logt 277 C. U. Ankatso I Antananarivo 101.

Nom et Prénoms : RAMANANJANAHARY Solonirina

Titre de la thèse : RÉSULTATS DES EXAMENS DE LABORATOIRE LORS D'UN ESSAI CLINIQUE
SUR LES ACCÈS SIMPLES DE PALUDISME.

Rubrique : Santé Publique

Nombre de pages : 60

Nombre des tableaux : 16

Nombre des figures : 00

Nombre de schémas : 00

Nombre des références bibliographiques : 76 Nombre d'annexes : 06

R E S U M E

Des examens parasitologiques, biochimiques et hématologiques figurant parmi les paramètres de contrôle d'un essai thérapeutique, réalisé sur deux ans sur les accès simples de paludisme à *Plasmodium falciparum* à Ankazobe. 317 cas ont été retenus pour une durée de 28 jours pour chaque cas. Selon le protocole, la parasitémie, l'hémoglobininémie, le nombre de plaquettes, la créatininémie, les amino-transférases, la cholestérolémie et la triglycérémie ont été évalués à J0, (J2), J3, J7, J14 et J28. Suivant les résultats, 90,08 % des patients ont présenté leur clearance parasitaire avant J14. Ce qui justifie le maintien de la chloroquine comme médicament de première ligne pour le traitement des accès simples à Madagascar. Selon l'ancienne classification, 16 cas de résistance de type R II ont été signalés. Pour les autres paramètres, on a noté une baisse de l'hémoglobininémie avec une ébauche de hausse progressive, une hypoplaquettose extrême à 24 000 par µl de sang sans syndrome hémorragique avec un résumé statistique témoignant une normalisation progressive, une élévation extrême à 21,2 mg/l, de la créatininémie, réversible, avec une kaliémie normale, deux cas d'une élévation à quatre fois la normale des amino-transférases, une hypocholestérolémie dans 83 % des cas à J0 et une hausse progressive avec un taux rappelant celui des végétariens à J28 et enfin, une hypertriglycérémie dans 31,9 % des cas à J0 sans normalisation également à J28. Quant à ces six derniers paramètres non spécifiques, ils pourraient servir d'éléments d'orientation diagnostique dans des circonstances similaires.

Mots clés : paludisme - examens de laboratoire – parasitologie – biochimie – hématologie.

Directeur de thèse : Professeur RANDRIAMAHARY RAMIALIHARISOA Angeline

Rapporteur de thèse : Docteur RANAIVORAVO Jacques

Adresse de l'auteur : Logt 277 C. U. Ankatso I Antananarivo 101.