

UNIVERSITE DE LIMOGES
ECOLE DOCTORALE
Science-Technologie-Santé
FACULTE de MEDECINE

UNIVERSITE DES SCIENCES
DE LA SANTE LIBREVILLE
FACULTE de MEDECINE

Année : 2006

Thèse N°

Cotutelle de Thèse
pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LIMOGES (FRANCE)
ET DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES DE LA SANTE (GABON)

Discipline : « **Santé Publique** »

présentée et soutenue publiquement par

Edgard Brice NGOUNGOU

le 23 Juin 2006

**Approche épidémiologique de la relation paludisme
cérébral et épilepsie séquellaire en zone tropicale**

JURY

| | | |
|------------------------|--------------------------------|---------------|
| Monsieur le Professeur | Ogobara DOUMBO | Président |
| Monsieur le Professeur | Roger SALAMON | Rapporteur |
| Monsieur le Professeur | Alain LEVEQUE | Rapporteur |
| Monsieur le Professeur | Jean-François DARTIGUES | Examineur |
| Monsieur le Professeur | Pierre Marie PREUX | Co-Directeur |
| Madame le Professeur | Maryvonne KOMBILA | Co-Directrice |
| Monsieur le Docteur | Michel DRUET-CABANAC | Co-Directeur |

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCTION | 4 |
| PREMIÈRE PARTIE : ETAT DE LA QUESTION | 6 |
| CHAPITRE I- L'ÉPILEPSIE | 7 |
| I-1- DÉFINITIONS | 7 |
| I-2- DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATIONS..... | 8 |
| I-2-1- <i>Diagnostic</i> | 8 |
| I-2-2- <i>Classifications des crises, des épilepsies et syndromes épileptiques</i> | 9 |
| I-2-2-1- <i>Crises épileptiques</i> | 9 |
| I-2-2-2- <i>Epilepsies et syndromes épileptiques</i> | 12 |
| I-3- PHYSIOPATHOLOGIE | 15 |
| CHAPITRE II- EPILEPSIE DANS LES PAYS TROPICAUX EN DÉVELOPPEMENT | 17 |
| II-1- CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DE L'ÉPILEPSIE EN ZONES TROPICALES | 17 |
| II-2- EPILEPSIE EN ASIE | 18 |
| II-3- EPILEPSIE EN AMÉRIQUE LATINE..... | 19 |
| II-4- EPILEPSIE EN AFRIQUE SUBSAHARIENNE | 20 |
| II-4-1- <i>Généralités</i> | 20 |
| II-4-2- <i>Indicateurs épidémiologiques</i> | 22 |
| II-4-2-1- <i>Incidence</i> | 22 |
| II-4-2-2- <i>Prévalence</i> | 23 |
| II-4-2-3- <i>Pronostic</i> | 26 |
| II-4-3- INDICES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES ET TYPE DE CRISES | 27 |
| II-5- ÉTIOLOGIES ET FACTEURS DE RISQUE | 29 |
| II-5-1- <i>Traumatismes crâniens</i> | 30 |
| II-5-2- <i>Tumeurs cérébrales</i> | 31 |
| II-5-3- <i>Pathologies vasculaires cérébrales</i> | 31 |
| II-5-4- <i>Causes périnatales</i> | 32 |
| II-5-5- <i>Facteurs toxiques</i> | 33 |
| II-5-6- <i>Facteurs génétiques</i> | 33 |
| II-5-7- <i>Maladies infectieuses</i> | 34 |
| II-6- ASPECTS SOCIOCULTURELS ET THÉRAPEUTIQUES | 38 |
| II-6-1- <i>Connaissances et croyances</i> | 38 |
| II-6-2- <i>Conséquences sociales</i> | 39 |
| II-6-3- <i>Conséquences thérapeutiques</i> | 39 |
| CHAPITRE III- LE PALUDISME | 43 |
| III-1- GÉNÉRALITÉS SUR LE PALUDISME | 43 |
| III-2- LE CYCLE BIOLOGIQUE DE <i>PLASMODIUM FALCIPARUM</i> | 43 |
| III-2-1- <i>Le cycle sexué chez l'anophèle</i> | 45 |
| III-2-2- <i>Le cycle asexué chez l'humain</i> | 45 |
| III-3- SITUATION DU PALUDISME DANS LE MONDE..... | 47 |
| III-4- LE PALUDISME GRAVE ET COMPLIQUÉ..... | 49 |
| III-4-1- <i>Anémie palustre sévère</i> | 50 |
| III-4-2- <i>Prostration</i> | 51 |
| III-4-3- <i>Syndrome de détresse respiratoire (et dyspnée d'acidose)</i> | 51 |
| III-4-4- <i>Convulsions multiples</i> | 51 |
| III-4-5- <i>Troubles de conscience</i> | 52 |
| III-4-6- <i>Œdème pulmonaire</i> | 52 |
| III-4-7- <i>Hémorragies anormales</i> | 52 |
| III-4-8- <i>Ictère</i> | 52 |
| III-4-9- <i>Hémoglobinurie</i> | 53 |
| III-4-10- <i>Collapsus circulatoire</i> | 53 |

| | |
|--|------------|
| III-4-11- Hypoglycémie..... | 53 |
| III-4-12- Acidose..... | 54 |
| III-4-13- Hyperparasitémie..... | 54 |
| III-4-14- Insuffisance rénale..... | 54 |
| III-4-15- Autres critères..... | 55 |
| III-5- FACTEURS DE PROTECTION DE L'HÔTE CONTRE LE PALUDISME GRAVE | 55 |
| III-5-1- Erythrocytopathies..... | 55 |
| III-5-2- Autres facteurs génétiques..... | 56 |
| III-5-3- Facteurs de résistance acquise..... | 57 |
| III-6- LE PALUDISME CÉRÉBRAL (PC)..... | 57 |
| III-6-1- Définition du PC..... | 58 |
| III-6-2- Caractéristiques épidémiologiques du PC..... | 61 |
| III-6-3- La physiopathologie du PC..... | 61 |
| III-6-3-1- Rôle de la séquestration..... | 62 |
| III-6-3-2- Réduction du flux sanguin de la circulation microvasculaire | 63 |
| III-6-3-3- La réponse inflammatoire au cours du PC..... | 64 |
| III-6-3-4- La barrière hémato-encéphalique au cours du PC..... | 65 |
| III-6-3-5- L'hypertension intracrânienne | 65 |
| III-6-4- Manifestations cliniques du PC..... | 66 |
| III-6-4-1- Manifestations cliniques du PC chez l'enfant..... | 66 |
| III-6-5- Diagnostic du PC..... | 70 |
| III-6-6- LES FACTEURS PRONOSTIQUES..... | 72 |
| III-6-6-1- Le pronostic vital..... | 72 |
| III-6-6-2- Pronostic fonctionnel..... | 72 |
| III-6-7- LE TRAITEMENT DU PC | 74 |
| III-7- RELATION PC ET ÉPILEPSIE SÉQUELLAIRE..... | 74 |
| DEUXIÈME PARTIE : NOS TRAVAUX | 77 |
| OBJECTIFS DE LA THÈSE..... | 78 |
| 1- OBJECTIF PRINCIPAL..... | 78 |
| 2- OBJECTIFS SPÉCIFIQUES..... | 78 |
| CHAPITRE I- CADRE DES ÉTUDES..... | 79 |
| I-1- LE MALI | 80 |
| I-1-1- Aspects géo-démographiques du Mali..... | 80 |
| I-1-2- Aspects économiques..... | 81 |
| I-1-3- Situation sanitaire du Mali..... | 82 |
| I-2- LE GABON | 84 |
| I-2-1- Contexte géographique..... | 84 |
| I-2-2 - Contexte démographique..... | 84 |
| I-2-3- Contexte économique..... | 85 |
| I-2-4- Niveau de santé des populations..... | 85 |
| CHAPITRE II- ETUDE DE COHORTE AU MALI..... | 87 |
| II-1- CONTEXTE ET POPULATION D'ÉTUDE..... | 87 |
| II-2- DÉFINITION DE LA COHORTE..... | 87 |
| II-3- SITE ET PÉRIODE DE NOTRE ÉTUDE..... | 88 |
| II-4- TYPE D'ÉTUDE..... | 89 |
| II-5- DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE | 90 |
| II-6- ANALYSES STATISTIQUES | 93 |
| II-7- CONSTITUTION DE L'ÉQUIPE SCIENTIFIQUE..... | 93 |
| II-8- RÉSULTATS..... | 94 |
| II-8-1- Description de l'échantillon..... | 94 |
| II-8-2- Association entre PC et épilepsie séquellaire | 97 |
| II-8-3- Description des cas d'épilepsie en relation avec le paludisme | 98 |
| II-8-4- La mesure d'association entre le PC et épilepsie séquellaire..... | 100 |
| II-8-5- Description des examens paracliniques et traitement..... | 100 |
| CHAPITRE III- ETUDE CAS-TÉMOINS APPARIÉS AU GABON..... | 105 |
| III-1- LIEU ET PÉRIODE DE L'ENQUÊTE | 105 |

| | |
|---|------------|
| III-2- POPULATION DE L'ENQUÊTE..... | 105 |
| III-3- TYPE D'ENQUÊTE | 105 |
| III-3-1- <i>Définition des cas</i> | 105 |
| III-3-2- <i>Définition des témoins</i> | 106 |
| III-3-3- <i>Appariement</i> | 107 |
| III-3-4- <i>Facteurs d'exposition étudiés</i> | 107 |
| III-4- NOMBRE MINIMUM DE SUJETS NÉCESSAIRES | 107 |
| III-5- DÉROULEMENT DE L'ENQUÊTE..... | 108 |
| III-6- RECUEIL DES DONNÉES | 109 |
| III-7- ANALYSE STATISTIQUE | 109 |
| III-8- CONSTITUTION DE L'ÉQUIPE SCIENTIFIQUE | 110 |
| III-9- RESULTATS | 111 |
| III-9-1- <i>Description de l'échantillon</i> | 111 |
| III-9-2- <i>Description des cas d'épilepsie</i> | 111 |
| III-9-3- <i>Les examens paracliniques et le traitement</i> | 112 |
| III-9-4- <i>Le paludisme neurologique</i> | 112 |
| III-9-5- <i>Relation PC, autres facteurs de risque et épilepsie</i> | 112 |
| TROISIÈME PARTIE : DISCUSSION, PERSPECTIVES ET CONCLUSION | 116 |
| I- DISCUSSION | 117 |
| II- PERSPECTIVES | 126 |
| III- CONCLUSION | 128 |
| RÉFÉRENCES | 129 |
| ANNEXES | 171 |

Introduction

L'épilepsie, souvent curable, est une affection chronique neurologique commune à travers le monde qui se caractérise par la récurrence de crises épileptiques paroxystiques, résultant d'une activité hypersynchrone et anormale d'une population neuronale cérébrale.

Dans les pays tropicaux et en particulier en Afrique subsaharienne, elle représente un problème majeur de Santé Publique par les conséquences médicales, sociales, culturelles et économiques qu'elle entraîne pour les patients épileptiques et pour la société.

Les enquêtes épidémiologiques sont donc indispensables pour renseigner sur l'importance du problème et donner les indications sur les actions à mener dans les domaines de la recherche des facteurs de risque et de la prise en charge thérapeutique.

L'épidémiologie de l'épilepsie a particulièrement été étudiée dans les pays industrialisés où sa prévalence a été estimée à environ 5 cas pour 1000 habitants (Genton et Remy, 2003). Dans les régions tropicales, cette prévalence est plus élevée en moyenne 15 ‰ (Preux *et al.*, 2002). L'étiologie de l'épilepsie peut être multifactorielle. Il semble toutefois que les épilepsies symptomatiques acquises constituent une majorité des cas en zones tropicales. Par exemple, en Afrique subsaharienne, l'épilepsie semble liée en grande partie aux mauvaises conditions d'hygiène et à un contexte socio-économique défavorable qui favorisent la pérennisation des multiples étiologies de la maladie.

Parmi les facteurs de risque spécifiques de l'épilepsie en zones tropicales, les étiologies parasitaires contribuent probablement à cette prévalence élevée. Toutefois, pour certaines, leur impact réel et leur part relative par rapport aux étiologies ubiquitaires sont encore mal appréciés.

Le paludisme fait partie de ces parasitoses souvent évoquées comme probable facteur de risque d'épilepsie (Dumas *et al.*, 1986 ; de Bittencourt *et al.*, 1996 ; Preux, 2000). Cette affection parasitaire demeure encore l'une des principales endémies dans les zones intertropicales (WHO, 2000). Sa forme neurologique ou paludisme cérébral (PC), dû à *Plasmodium (P.) falciparum*, s'accompagne de taux de létalité élevés ou de séquelles définitives (Newton et Krishna, 1998 ; WHO, 2000).

Mais dans quelle mesure le PC est-il épileptogène ?

Très peu d'études ont été réalisées permettant de quantifier l'impact réel de cette parasitose dans la survenue de l'épilepsie en zone d'endémie palustre.

La fréquence élevée de l'épilepsie en Afrique subsaharienne, la forte présence du paludisme dans cette partie du globe et le peu de travaux réalisés sur la question d'un éventuel lien entre ces deux affections, incitent à mener des études afin d'éclaircir cette hypothèse.

La recherche qui fait l'objet de cette thèse a été conduite dans deux pays d'Afrique subsaharienne, le Mali et le Gabon, dans le but de contribuer à clarifier les relations entre l'atteinte neurologique au cours du paludisme et la survenue d'une épilepsie séquellaire.

Première partie : Etat de la question

Cette première partie nous permet d'exposer quelques généralités sur l'épilepsie et ses spécificités en zones tropicales, particulièrement en Afrique subsaharienne.

Chapitre I- L'épilepsie

I-1- Définitions

L'épilepsie est une maladie chronique dont les mécanismes physiopathologiques sont nombreux et font encore l'objet de recherche. Elle se manifeste par la survenue de crises aiguës lors d'une hyper synchronisation anormale de neurones cérébraux. La crise épileptique se définit donc par une manifestation clinique qui est la conséquence d'une décharge anormale et excessive survenant dans une population de neurones cérébraux. Les manifestations cliniques sont variables selon la fonction des neurones intéressés par la décharge ; elles consistent en des phénomènes anormaux soudains et transitoires, perçus par le patient et son entourage, dont une altération de la conscience, des troubles moteurs, sensitifs, sensoriels, psychiques ou végétatifs.

La Ligue Internationale Contre l'Epilepsie (LICE) définit l'épilepsie maladie comme :

« Une affection caractérisée par la récurrence d'au moins deux crises épileptiques non provoquées, survenant dans un laps de temps de plus de 24 heures (Commission on Epidemiology and Prognosis, ILAE, 1993) ».

Les convulsions fébriles (crises épileptiques survenant après l'âge de 1 mois, associées à une hyperthermie, sans infection du système nerveux central et sans critère d'autre crise symptomatique) et les crises néonatales (avant l'âge de 1 mois) sont exclues de cette définition.

Les crises provoquées en relation avec des situations particulières ou crises symptomatiques aiguës qui surviennent à la phase aiguë de pathologies cérébrales sont à différencier de l'épilepsie. Elles sont des événements isolés liés à des circonstances particulières. Certaines situations pathologiques aiguës peuvent engendrer ces crises provoquées (traumatisme, accidents vasculaires, encéphalites). En fait, les principaux responsables de ces crises sont surtout des facteurs toxiques, médicamenteux et

métaboliques. Les perturbations aiguës du métabolisme glucidique ou de l'équilibre hydroélectrolytique sont à rechercher en premier lieu. Elles peuvent être isolées ou s'intégrer dans des encéphalopathies plus complexes (insuffisance rénale ou hépatique, perturbations osmotiques aiguës....). Les facteurs toxiques et médicamenteux sont nombreux : théophylline et ses dérivés, cyclosporine A, anesthésiques, isoniazide, certains antibiotiques, les psychotropes, la plupart des produits utilisés par les toxicomanes et diverses intoxications professionnelles ou accidentelles (Messing *et al.*, 1984).

Une épilepsie est dite active lorsqu'il existe au moins une crise dans les cinq ans précédant l'examen, qu'il y ait ou non prise d'un traitement anti-épileptique.

Une crise épileptique dont la durée est supérieure à trente minutes ou des crises épileptiques qui se succèdent sans rémission fonctionnelle pendant une période de plus de trente minutes sont définies comme un état de mal épileptique.

De nouvelles définitions viennent récemment d'être proposées. La crise épileptique est définie par : « *la survenue transitoire de signes et/ou symptômes dus à une activité neuronale anormale excessive ou synchrone dans le cerveau* ». L'épilepsie est définie par : « *une atteinte cérébrale caractérisée par une prédisposition persistante à la production de crises épileptiques et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cet état* ». La définition de l'épilepsie ne nécessite plus ici que la survenue d'une seule crise épileptique (Fisher *et al.*, 2005).

Cette nouvelle définition de l'épilepsie pose un problème pour les études épidémiologiques. En effet, comment différencier de manière fiable une crise occasionnelle d'une première crise d'épilepsie ? De plus, elle remet en cause les études antérieures utilisant la précédente définition.

I-2- Diagnostic et classifications

I-2-1- Diagnostic

Le diagnostic d'une épilepsie est avant tout clinique, reposant plus sur l'interrogatoire du patient, et surtout de son entourage, témoin privilégié des

manifestations critiques, que sur l'observation de ces manifestations auxquelles le médecin a peu de chance d'être confronté.

L'enregistrement des potentiels cérébraux recueillis sur le scalp, ou électroencéphalogramme (EEG), demeure un examen irremplaçable dans l'exploration des épilepsies. Bien qu'un EEG anormal ne soit pas requis pour porter un diagnostic d'épilepsie, la découverte d'anomalies paroxystiques typiques chez un patient après une crise isolée peut suggérer la classification en épilepsie (Commission on Epidemiology and Prognosis, ILAE, 1993). En effet, porter un diagnostic d'épilepsie après une seule crise peut parfois être légitime dans la pratique clinique (Loiseau et Loiseau, 1999). Seule l'évolution permet de dire qu'il s'agit d'une crise unique, pouvant alors être considérée *a posteriori* comme « accidentelle » ou comme le premier épisode d'une épilepsie.

I-2-2- Classifications des crises, des épilepsies et syndromes épileptiques

La volonté de classer les différentes crises et syndromes épileptiques est ancienne. Plusieurs classifications ont été développées au cours du XXe siècle amenant à une confusion lors de leur utilisation.

La classification des crises épileptiques actuellement en vigueur est celle issue du travail d'une commission de classification et terminologie de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie (LICE) (Commission on Classification and Terminology, ILAE, 1981). La première version date de 1970 sous l'impulsion d'Henri Gastaut (1970). Une nouvelle révision est actuellement en cours par la commission (Lüders *et al.*, 2006). Concernant les épilepsies et syndromes épileptiques, la classification utilisée a été adoptée par la LICE en octobre 1989 (Commission on Classification and Terminology, ILAE, 1989).

I-2-2-1- Crises épileptiques

La classification des crises d'épilepsie était basée uniquement sur des éléments cliniques et sur les tracés obtenus à l'EEG. Son but était de décrire les divers types de crises avec leurs caractères cliniques et électroencéphalographiques, et de leur donner des noms acceptés par tous. Un langage commun était indispensable pour standardiser les informations. L'originalité de cette classification était de séparer les crises partielles

en crises simples et complexes selon l'existence ou l'absence d'une altération de la conscience (Tableau I). Les données actuelles, englobant les examens radiologiques et de biologie moléculaire obligent à remettre en question cette approche. Aussi la commission prépare une nouvelle révision de la classification de 1981 (Lüders *et al.*, 2006).

L'identification d'une crise est loin d'être facile sur les données cliniques ou électro-cliniques habituelles. Une catégorie de « crises inclassables » a été créée, recouvrant simplement une absence de renseignements suffisants. Bodensteiner *et al.* (1988) ont montré que le taux de crises non classées évoluait entre 22 % et 51 % et était directement lié à l'expérience des neurologues. Dans certaines études épidémiologiques, la classification de 1981 a été utilisée (en Inde par exemple) pour classer les crises, faisant baisser le taux de crises non classées à environ 6 % (Senanayake, 1993).

Tableau I : Classification internationale des crises épileptiques (simplifiée, d'après la « Commission on Classification and Terminology », ILAE, 1981).

1. Crises généralisées

- 1.1. Absences
 - a. Absences
 - b. Absences atypiques
- 1.2. Crises myocloniques
- 1.3. Crises cloniques
- 1.4. Crises toniques
- 1.5. Crises tonico-cloniques
- 1.6. Crises atoniques

2. Crises partielles (focales)

- 2.1. Crises partielles simples
 - a. avec signes moteurs
 - b. avec signes somatosensitifs ou sensoriels
 - c. avec signes végétatifs
 - d. avec signes psychiques
- 2.2. Crises partielles complexes
 - a. début partiel simple suivi de trouble de la conscience et / ou d'automatismes
 - b. avec trouble de la conscience initial, accompagné ou non d'automatismes
- 2.3. Crises partielles secondairement généralisées
 - a. crises partielles simples secondairement généralisées
 - b. crises partielles complexes secondairement généralisées
 - c. crises partielles simples évoluant vers une crise partielle complexe puis vers une généralisation secondaire

3. Crises non classées

I-2-2-2- Epilepsies et syndromes épileptiques

La classification de 1989 (Tableau II), des épilepsies et syndromes épileptiques, proposée par la LICE intègre beaucoup plus de paramètres que la classification des crises épileptiques qui se limite à la clinique et aux données électroencéphalographiques. Le principal but était d'homogénéiser les diagnostics en permettant une meilleure évaluation du pronostic et du traitement. Elle englobe le type de crise, l'anamnèse familiale, l'anamnèse personnelle, l'examen somatique général et neurologique, la neuro-imagerie et les tests génétiques et métaboliques (Merrit *et al.*, 1995 ; Wyllie, 2001).

Cette classification de 1989 est très liée à la classification des crises de 1981 puisqu'elle conserve la distinction entre épilepsies généralisées et partielles. Elle a mis en place une terminologie spécifique en fonction de l'étiologie :

- ✓ *Epilepsies idiopathiques* (appelées primaires dans la classification de 1970), définies par leurs caractères électrocliniques, habituellement âge-dépendantes, sans cause organique, répondant à un facteur génétique plus ou moins évident.
- ✓ *Epilepsies cryptogéniques*, qui ne répondent à aucune cause explicable par les antécédents et/ou décelable par les moyens diagnostiques actuels.
- ✓ *Epilepsies symptomatiques*, conséquence d'une ou de plusieurs lésions cérébrales connues ou suspectées, fixées ou évolutives, ou secondaires à des troubles métaboliques.

Cette classification associée à celle de 1981 a permis d'atteindre un certain degré d'homogénéité dans les échanges entre médecins, dans les travaux de recherche et d'améliorer l'enseignement. Elle a permis aussi de mieux déterminer la conduite à tenir chez un patient donné. Toutefois, ses inconvénients sont nombreux. La classification internationale des épilepsies a créé des catégories hétérogènes qui regroupent un très grand nombre de cas (Loiseau et Loiseau, 1999). Le cadre d'épilepsie généralisée idiopathique est par exemple plus vaste que celui décrit dans la classification (Genton, 1999). Des confusions existent entre le concept d'épilepsie idiopathique et celui de cryptogénique. Cette classification ne prend pas toujours en compte le mécanisme responsable de la survenue des crises. Le regroupement de toutes les lésions cérébrales sous le terme « *symptomatique* » limite sa capacité informative et pronostique.

Les directives de la Commission d'Epidémiologie de la LICE (Commission on Epidemiology and Prognosis, ILAE, 1993) apportent des définitions et des conseils

pour les études épidémiologiques mais ne peuvent se substituer aux classifications précédentes. Celles-ci décrivent les facteurs de risques de voir apparaître des crises ou de développer une épilepsie en séparant deux grands types de crises : les unes provoquées par une agression cérébrale aiguë, les autres spontanées sans facteur déclenchant immédiat. Parmi ces dernières, les unes sont symptomatiques d'une lésion stable ou d'une affection évolutive, les autres sont d'étiologie inconnue et regroupent les crises ou épilepsies idiopathiques et cryptogéniques de la classification de 1989.

Tableau II : Classification internationale des épilepsies et syndromes épileptiques (d'après la « Commission on Classification and Terminology », ILAE, 1989).

1 - Epilepsie et syndromes épileptiques focaux

1.1- Idiopathiques, liés à l'âge :

épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes rolandiques,

épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes occipitaux,

épilepsie primaire de la lecture

1.2- Symptomatiques : en fonction de la localisation et de l'étiologie

1.3- Cryptogéniques : lorsque l'étiologie reste inconnue

2 - Epilepsies et syndromes épileptiques généralisés

2.1- Idiopathiques, liée à l'âge, avec par ordre chronologique :

convulsions néonatales familiales bénignes, convulsions néonatales bénignes

épilepsie myoclonique bénigne de l'enfance, épilepsie-absences de l'enfance

épilepsie-absences de l'adolescence, épilepsie myoclonique juvénile

épilepsie à crises Grand Mal du réveil, autres

2.2- Cryptogéniques et/ou symptomatiques, avec en particulier :

Spasmes infantiles (syndrome de West), syndrome de Lennox - Gastaut

épilepsie avec crises myoclonico-astatiques, épilepsie avec absences myocloniques

2.3- Symptomatiques

2.3.1- Sans étiologie spécifique :

encéphalopathie myoclonique précoce, encéphalopathie infantile précoce

avec suppression bursts, autres

2.3.2- Syndromes spécifiques : étiologies métaboliques ou dégénératives

3 - Epilepsies dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé

3.1- Association de crises généralisées et partielles avec en particulier : épilepsie myoclonique sévère,

épilepsie avec pointes-ondes continues pendant le sommeil lent, épilepsie avec aphasie acquise

(Sd de Landau-Kleffner)

3.2- Sans caractère généralisé ou focal certain

4 - Syndromes spéciaux

4.1- Crises occasionnelles, liées à une situation épileptogène transitoire :

Convulsions fébriles

Crises uniquement précipitées par un facteur toxique ou métabolique

4.2- Crise isolée, état de mal isolé

I-3- Physiopathologie

La pathogénie de l'épilepsie est encore mal comprise. Des changements morphologiques ou fonctionnels touchant les neurones ou la glie ainsi que des variations de concentration extracellulaire de différents ions, sodium, potassium et calcium font certainement partie des altérations influençant la survenue de crises (Honavar, 2002).

Une crise d'épilepsie est consécutive à une hyperexcitabilité cellulaire et synaptique au niveau neuronal. A l'état normal, les concentrations électrolytiques (Na^+ , K^+), de part et d'autre de la membrane neuronale, déterminent un potentiel de repos et les influences excitatrices ou inhibitrices qui agissent sur chaque neurone se somment algébriquement pour maintenir un certain état d'équilibre. Si les afférences excitatrices l'emportent, une dépolarisation de la membrane se produit avec apparition d'un potentiel d'action lorsqu'un certain seuil critique est atteint, ce dernier variant en fonction des sujets et des structures cérébrales. La survenue d'un déséquilibre entre les processus excitateurs et inhibiteurs en faveur des premiers est un élément déterminant dans l'apparition d'une crise d'épilepsie. En fait, toute décharge critique est complexe et comporte des composantes inhibitrices et excitatrices.

L'hyperexcitabilité d'un groupe neuronal peut être le fait de plusieurs facteurs :

- altération de la membrane neuronale ou des systèmes enzymatiques qui régissent les répartitions ioniques intra et extracellulaires (Na-K-ATPase membranaire),
- hyperactivité des afférences excitatrices dont le neuromédiateur est principalement le glutamate,
- déficience des afférences inhibitrices qui dépendent surtout de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA),
- rôle modulateur joué par d'autres substances comme l'acétylcholine, les catécholamines, la sérotonine et de nombreux neuropeptides.

L'hyperexcitabilité neuronale peut être favorisée dans certaines conditions : manque de sommeil, stimulation lumineuse intermittente, hyperventilation, action de certaines substances (alcool, caféine à forte dose, psychotropes ...).

La distribution spatiale de la décharge paroxystique et hypersynchrone permet de distinguer deux grands types d'épilepsie :

1- les décharges d'emblées bilatérales, synchrones et symétriques à la surface des deux hémisphères qui déterminent les crises généralisées. Ces décharges n'ont pas une origine exclusivement axiale profonde ; certaines crises à point de départ localisé peuvent se propager par les voies d'association inter-hémisphériques.

2- les décharges hypersynchrones affectant une zone précise et limitée du cortex cérébral qui provoquent une crise d'épilepsie focale ou partielle ; la localisation de la décharge expliquant la sémiologie clinique. Une crise focale peut secondairement se généraliser, mais la mise en évidence d'un symptôme inaugural, qui traduit la décharge initiale, prend ici toute sa valeur (De Recondo, 1995).

Nous allons développer ici les données de l'épilepsie dans les pays tropicaux en développement avec une analyse plus spécifique de l'Afrique subsaharienne dont un article, reproduit in extenso en fin de chapitre, reprend en détail la problématique.

Chapitre II- Epilepsie dans les pays tropicaux en développement

II-1- Caractéristiques générales de l'épilepsie en zones tropicales

Approximativement 85 % du fardeau global de l'épilepsie réside dans les pays en développement (PED), où la plupart des personnes souffrant d'épilepsie ne font l'objet d'aucune attention médicale (Scott *et al.*, 2001).

La zone tropicale est caractérisée par un climat tropical ou équatorial. La plupart des pays de cette région du monde font partie des PED. L'épilepsie, en zones tropicales, présente quelques particularités inhérentes aux conditions d'observation. Ces particularités ne sont, en fait, pour leur plus grand nombre que temporaires. Elles sont essentiellement les conséquences du sous-développement (Tableau III). Les conditions sanitaires y sont parfois précaires. La mortalité chez les enfants de moins de 5 ans dans ces pays s'élève en moyenne à 133,6 décès pour 1000 naissances. Les données concernant l'incidence de l'épilepsie sont très rares mais les quelques enquêtes effectuées dans les PED ont souvent rapporté des taux élevés, entre 100 et 200 pour 100 000 habitants et par an (Placencia *et al.*, 1992 ; Rwiza *et al.*, 1992).

Les études de prévalence montrent que la fréquence de l'épilepsie est 2 à 3 fois plus élevée que dans les pays industrialisés (Preux *et al.*, 2002 ; Preux et Druet-Cabanac, 2005).

Tableau III : Caractéristiques communes à la plupart des pays tropicaux (Preux et al., 2002).

Climat et environnement

- ✓ Climat de type tropical
- ✓ Sous-développement qui entretient des conditions sanitaires défavorables
- ✓ Existence de facteurs environnementaux particuliers (vectoriels, toxiques, infectieux, carentiels...)

Population

- ✓ Pyramide des âges spécifiques (50 % de la population a moins de 15 ans)
- ✓ Fécondité très élevée
- ✓ Mortalité très importante
- ✓ Espérance de vie diminuée (la population âgée de plus de 50 ans atteint rarement 5 %)
- ✓ Population en majorité rurale

Moyens sanitaires

- ✓ Répartition insuffisante et inégale des infrastructures sanitaires
- ✓ Ressources humaines, financières et matérielles limitées
- ✓ Manque de personnels médicaux formés à l'épilepsie (insuffisance de neurologues)
- ✓ Statistiques sanitaires peu fiables (insuffisance d'épidémiologistes)

Politique

- ✓ Instabilité socio-politique (désorganisation des services de santé, migrations des populations)

II-2- Epilepsie en Asie

L'épidémiologie de l'épilepsie en Asie montre sur les quelques études de prévalence des proportions semblables à ceux des pays industrialisés. Les premières études conduites en Inde donnent des prévalences entre 1,3 et 3,2 pour 1000 (Jallon, 1997). D'autres études donnent des prévalences entre 4,4 et 9,9 pour 1000 (Jallon,

1997). Au Pakistan, la prévalence est estimée à 9,9 pour 1000 avec des variations allant de 14,8 pour 1000 en zone rurale à 7,4 pour 1000 en zone urbaine (Aziz *et al.*, 1994). Enfin des études plus récentes réalisées en Chine, à Singapore et au Laos montrent des proportions allant de 3,6 à 10,7 pour 1000 (Loh *et al.*, 1997 ; Huang *et al.*, 2002 ; Wang *et al.*, 2002 ; Wang *et al.*, 2003 ; Tran *et al.*, 2006).

La prévalence est clairement plus importante dans les populations rurales et la distribution en fonction du sexe est relativement égale (Jallon, 1997).

Peu d'études d'incidences ont été effectuées dans les pays asiatiques. Les taux d'incidence d'épilepsie rapportés de Chine sont faibles par rapport à ceux de l'Amérique Latine et l'Afrique subsaharienne. Ils vont de 28,8 pour 100 000 habitants par an (Wang *et al.*, 2002) à 35,0 pour 100 000 habitants par an dans la population générale (Li *et al.*, 1985) ou encore 60,0 pour 100 000 habitants par an, en Inde (Sawhney *et al.*, 1999).

II-3- Epilepsie en Amérique Latine

Les données pour cette partie du monde sont sensiblement comparables à celles rencontrées en Afrique subsaharienne que nous développerons ensuite.

La prévalence brute pour les pays d'Amérique latine varie entre 6 pour 1000 et 43,2 pour 1000 (Burneo *et al.*, 2005). La prévalence de l'épilepsie active est estimée à 12,4 ‰. Des études ont aussi retrouvé des taux très élevés, jusqu'à 57 ‰ au Panama chez 337 indiens Guaymís où existait également une incidence élevée des convulsions fébriles (Gracia *et al.*, 1990).

Toutefois en fonction des études, du pays et de la zone (rurale ou urbaine) les prévalences peuvent varier considérablement (Burneo *et al.*, 2005).

Les données de l'incidence sont estimées dans une fourchette allant de 77,7 pour 100 000 personnes par an à 190 pour 100 000 personnes par an en zone rurale (Carpio, 1997 ; Burneo *et al.*, 2005).

Actuellement l'Afrique subsaharienne représente la région du monde où les prévalences de l'épilepsie restent les plus élevées. Nous avons consacré la plus grande partie de notre revue de l'épilepsie en zone tropicale à cette région, puisque nos recherches ont été menées au Mali et au Gabon.

II-4- Epilepsie en Afrique subsaharienne

II-4-1- Généralités

Le terme « Afrique subsaharienne » (Figure 1) réalise donc une délimitation géographique artificielle et recouvre des réalités socio-économiques et environnementales extrêmement différentes selon les pays. Toutefois, il existe de nombreux dénominateurs communs qui justifient de situer notre analyse à cette échelle.

La relative pauvreté des études sur l'épilepsie ne permet pas une analyse à l'échelle des sous-régions ou même des pays. Les données diffèrent entre les zones subsahariennes et les zones plus au Nord du continent. Les études en Afrique du Nord sont rares et la prévalence ou l'incidence de l'épilepsie dans cette partie de l'Afrique semblent faibles. Des taux plus faibles de maladies infectieuses et parasitaires, des infrastructures médicales meilleures et la présence de plus de personnel médical et qualifié dans le nord que dans le Sud pourraient expliquer ces différences.

L'Afrique subsaharienne compte plus de 680 millions d'habitants, dont plus de la moitié sont âgés de moins de 15 ans. La majeure partie de la population vit dans des zones rurales. La migration massive des populations depuis les zones rurales vers les zones urbaines a entraîné un surpeuplement des zones périurbaines avec des conditions sanitaires défavorables. L'espérance de vie en 2002 était de 45,8 ans, la mortalité des enfants de moins de 5 ans était de 164,2 pour 1000 enfants. Seulement 46,4 % de la population rurale avaient accès à l'eau potable et 55 % à des équipements hygiéniques appropriés (World Bank, 2002).

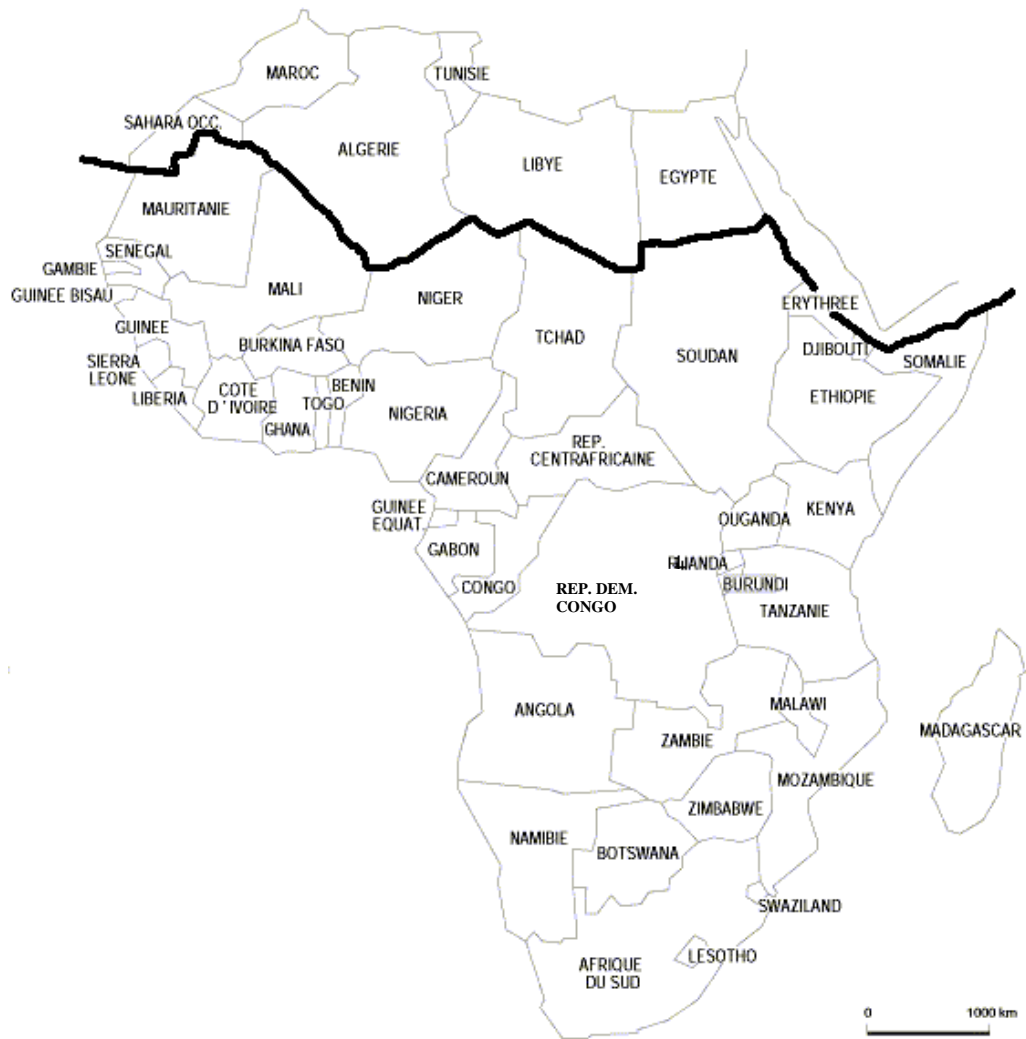


Figure 1 : Limites géographiques de l’Afrique subsaharienne

A l'extrême pauvreté très répandue se greffe une distribution inégale des infrastructures et une carence systématique en ressources humaines et matérielles dans le secteur de la santé. De plus, il existe une absence de planification pour la collecte et la standardisation des données indispensables à l'élaboration de statistiques fiables. L'instabilité sociale et politique conduisent souvent à une désorganisation des services de soins avec parfois, la migration de populations entières.

Enfin, la présence de facteurs environnementaux tropicaux endémiques (vectoriels, toxiques, infectieux, etc...) favorise la progression de la maladie.

II-4-2- Indicateurs épidémiologiques

Les études épidémiologiques réalisées en Afrique subsaharienne sont souvent difficilement accessibles à la communauté scientifique. De nombreux travaux ont été publiés dans des journaux régionaux ou nationaux, généralement peu diffusés et non indexés dans les bases de données internationales. Ces études peuvent comporter des biais méthodologiques (de sélection ou d'information), avec l'utilisation de définitions ou de classifications différentes de l'épilepsie et des méthodologies de recueil des données non standardisées. Ces variations rendent difficile les comparaisons entre les études. Le questionnaire d'investigation sur l'épilepsie dans les pays tropicaux conçus par notre groupe (www-ient.unilim.fr) avec le Réseau de Recherches en Neurologie Tropicale et l'Association Pan Africaine des Sciences Neurologiques, aide à standardiser la collecte de données (Preux *et al.*, 2000).

Ce questionnaire a été conçu par un comité multidisciplinaire et mis à jour par beaucoup d'experts internationaux ; il a été déjà employé dans plus de dix PED. La sensibilité du questionnaire de dépistage était de 95,1 % [IC_{95%} : 87,3-98,4] et la spécificité était de 65,6 % [IC_{95%} : 87,3-98,4] (Diagana *et al.*, 2006).

II-4-2-1- Incidence

L'importance d'une maladie (et plus généralement d'un événement) peut se mesurer de deux manières, par des mesures d'incidence et des mesures de prévalence.

Le taux d'incidence rapporte le nombre de nouveaux cas (incidents) d'un problème de santé, au nombre des personnes d'une population qui, pendant une période donnée, sont susceptibles d'être atteintes par ce problème. C'est une mesure dynamique du flux des nouveaux malades ; elle représente la vitesse d'apparition d'une affection dans une population.

Il n'existe actuellement, à notre connaissance, que cinq estimations de l'incidence de l'épilepsie en Afrique subsaharienne (Tableau IV). Ces chiffres sont globalement élevés. Toutefois, les valeurs retrouvées en Ouganda (Kaiser *et al.*, 1998) et en Ethiopie (Tekle Haimanot *et al.*, 1997) sont proches de celles retrouvées en France (Loiseau *et al.*, 1987) ou en Suisse (Jallon *et al.*, 1997).

Tableau IV : Etudes de l'incidence de l'épilepsie en Afrique sub-saharienne.

| Année | Auteurs | Pays | Population étudiée | Incidence / 100 000 par an | Sex/ratio (M/F) | Type d'enquête |
|-------|--------------------------|--------------|--------------------|----------------------------|-----------------|----------------|
| 1998 | Kaiser <i>et al.</i> | Ouganda | 4 389 | 156 | 1,2 | T |
| 1991 | Grunitzky <i>et al.</i> | Togo | 19 241 | 119 | ND | R |
| 1993 | Debouverie <i>et al.</i> | Burkina Faso | 16 627 | 83 | 1,7 | R |
| 1992 | Rwiza <i>et al.</i> | Tanzanie | 16 635 | 73 | ND | R |
| 1997 | Tekle-Haimanot | Ethiopie | 61 686 | 64 | 1,2 | T |

R= enquête rétrospective; T= enquête transversale; ND = non disponible

II-4-2-2- Prévalence

La prévalence mesure la fréquence d'une maladie (nouveaux et anciens cas), soit à un instant donné t (prévalence instantanée) soit au cours d'un intervalle de temps t_1-t_2 (prévalence de période). Par définition c'est le rapport entre le nombre de cas existants et le nombre de sujets observés à un moment donné. De nombreuses études de

prévalence ont été réalisées en Afrique subsaharienne. Les prévalences sont extrêmement variables selon les pays et la méthodologie utilisée (entre 5,2 ‰ et 74,0 ‰). Le Tableau V regroupe les enquêtes de prévalence réalisées selon la technique de référence, la méthode « porte-à-porte » et complète les revues de Senanayake et Roman (1992a, 1993) et de Farnarier *et al.* (1996). Tous les résultats intégrés dans ces Tableaux sont issus de publications ayant fait l'objet d'une analyse critique.

Les prévalences peuvent être très variables d'une région à l'autre au sein d'un même pays. Osuntokun *et al.* (1982, 1987) ont retrouvé, en utilisant le même protocole, des taux très discordants dans deux populations de même ethnie distantes de 20 km (37 ‰ à Aiyété et 5,3 ‰ à Igbo-Ora). Les auteurs donnaient comme principale explication à cette différence une meilleure couverture sanitaire à Igbo-Ora, notamment pour la prévention des maladies infectieuses infantiles et des souffrances néonatales. A l'inverse, au Togo, les taux étaient globalement stables dans 4 enquêtes, dont 1 plus récente, menées par la même équipe avec des protocoles identiques (Dumas *et al.*, 1989 ; Grunitzky *et al.*, 1991 et 1996 ; Balogou *et al.*, 2000).

Des prévalences très élevées (supérieures à 30 ‰) ont toutes été retrouvées dans des échantillons d'effectifs faibles par rapport aux autres études. Cette constatation pourrait s'expliquer notamment par l'existence de facteurs génétiques prédisposant à l'épilepsie dans ces populations, comme le montre les travaux de Nkwi et Ndonko (1989), Kouadjo (1990), et Kaudjhis (1995) qui ont retrouvé une fréquence très élevée d'antécédents familiaux au premier degré (parents, descendants directs ou fratrie). A l'inverse, des taux inférieurs à 5 ‰ ont été retrouvés dans des études non retenues dans cette revue et pourraient être expliqués par l'existence de biais méthodologiques (enquêtes hospitalières). Il est donc probable qu'une prévalence inférieure ou égale à 5 ‰ constitue en Afrique subsaharienne une valeur minimale, exceptionnellement rencontrée.

La prévalence médiane en Afrique subsaharienne déterminée à partir des études ayant utilisé une méthodologie valide (enquête transversale porte-à-porte en population générale avec une définition uniforme de l'épilepsie) a été estimée à 15 ‰ (Preux et Druet-Cabanac, 2005). L'utilisation de la méthode « porte-à-porte » reste indispensable pour l'étude de l'épilepsie en Afrique, mais celle-ci peut sous-estimer le nombre d'épileptiques retrouvés. Elle peut être complétée par des données d'autres sources

d'information par la méthode capture-recapture (Hook et Regal, 1995) comme l'a prouvée l'étude de la prévalence de l'épilepsie au Bénin (Debrock *et al.*, 2000).

Tableau V : Prévalence de l'épilepsie en Afrique subsaharienne par des enquêtes porte-à-porte

| Pays | Auteurs | Année | N ¹ | P (%) | IC 95% ² | | | U ou R ³ | Méth | Déf | Comment |
|------------------------|------------------------------|-------|----------------|-------|---------------------|---|-------|---------------------|------|-----|-----------------------|
| Côte d'Ivoire | Kouadjo | 1990 | 309 | 74,0 | 43,0 | - | 105,0 | R | ET | oui | 65% d'atcds familiaux |
| Côte d'Ivoire (M'Brou) | Kaudjhis | 1995 | 920 | 59,0 | 43,0 | - | 75,0 | R | ET | oui | 49% d'atcds familiaux |
| Cameroun (Bilomo) | Dongmo <i>et al.</i> | 1998 | 1 900 | 58,0 | 46,9 | - | 69,1 | R | ET | oui | |
| Benin (Zinvié) | Debrock <i>et al.</i> | 2000 | 3134 | 33,5 | 22,3 | - | 44,3 | R | CR | oui | |
| Nigéria (Aiyété) | Osuntokun <i>et al.</i> | 1982 | 903 | 37,0 | 24,2 | - | 49,8 | R | ET | oui | |
| Libéria | Goudsmit <i>et al.</i> | 1983 | 4 436 | 28,0 | 23,0 | - | 33,0 | R | ET | oui | |
| Bénin (Agbogbomé) | Gbenou | 1995 | 530 | 24,5 | 10,9 | - | 38,1 | R | ET | oui | |
| Sénégal | Diop <i>et al.</i> | 1996 | 2 803 | 21,0 | 15,5 | - | 26,5 | R | ET | oui | âge < 10 ans |
| Togo (Tone) | Balogou <i>et al.</i> | 2000 | 9 143 | 18,6 | 15,7 | - | 21,5 | R | ET | oui | |
| Kenya | Kaamugisha et Feksi | 1988 | 2 960 | 18,2 | 13,2 | - | 23,2 | R | ET | oui | |
| Togo (Kozah) | Dumas <i>et al.</i> | 1989 | 5 264 | 16,7 | 13,1 | - | 20,3 | R | ET | oui | âge > 15 ans |
| Mali | Farnarier <i>et al.</i> | 2000 | 5 243 | 15,6 | 12,2 | - | 19,0 | R | ET | oui | |
| Bénin (Savalou) | Avodé <i>et al.</i> | 1996 | 1 443 | 15,2 | 8,7 | - | 21,7 | R | ET | oui | âge > 5 ans |
| Togo (Akebou) | Grunitzky <i>et al.</i> | 1996 | 4 182 | 13,1 | 9,6 | - | 16,6 | R | ET | oui | |
| Ouganda | Kaiser <i>et al.</i> | 1996 | 4 743 | 13,0 | 9,7 | - | 16,3 | R | ET | oui | |
| Zambie (Chikankata) | Birbeck et Kalichi | 2004 | 55 000 | 12,5 | 11,5 | - | 13,5 | R | ET | oui | |
| Togo (Kloto) | Grunitzky <i>et al.</i> | 1991 | 19 241 | 12,3 | 10,7 | - | 13,9 | R | ET | oui | |
| Mali (Bamako) | Traoré <i>et al.</i> | 2000 | 16 4074 | 11,3 | 8,0 | - | 14,6 | U | ET | oui | âge de 3 à 15 ans |
| Burkina Faso | Debouverie <i>et al.</i> | 1993 | 16 627 | 10,6 | 9,0 | - | 12,2 | R | ET | oui | |
| Tanzanie | Rwiza <i>et al.</i> | 1992 | 18 183 | 10,2 | 8,7 | - | 11,7 | R | ET | oui | |
| Tanzanie | Dent <i>et al.</i> | 2005 | 4905 | 8,6 | 6,0 | - | 11,1 | R | ET | oui | |
| Sénégal | Ndiaye <i>et al.</i> | 1986 | 7 682 | 8,3 | 6,2 | - | 10,4 | R | ET | oui | |
| Côte d'Ivoire | Kouassi <i>et al.</i> | 1988 | 1 176 | 7,6 | 2,5 | - | 12,7 | R | ET | oui | |
| Nigéria | Longe et Osuntokun | 1989 | 18 2 925 | 6,2 | 3,3 | - | 9,1 | R | ET | oui | épilepsie active |
| Nigéria (Igbo-Ora) | Osuntokun <i>et al.</i> | 1987 | 60 954 | 5,3 | 4,2 | - | 6,4 | U | ET | oui | épilepsie active |
| Éthiopie (Butajira) | Tekle-Haimanot <i>et al.</i> | 1990 | 820 | 5,2 | 4,6 | - | 5,8 | R | ET | oui | |

Notes : ¹ : N = effectif ; P = prévalence ; ² = Intervalle de confiance à 95% ; ³ : U = urbain ; R = rural ; CR = Capture-recapture

II-4-2-3- Pronostic

Les données concernant la mortalité sont très rares en Afrique subsaharienne. Tekle-Haimanot *et al.* (1990b) estimaient le taux brut de mortalité annuel chez les sujets épileptiques à 31,6 ‰, soit 2 fois plus que le taux de mortalité observé dans la population générale (16,4 ‰). Cette estimation était basée sur la constatation de 20

décès chez 316 patients épileptiques suivis pendant 2 ans. L'épilepsie était la cause de la mort dans 9 cas (8 patients étaient morts à la suite d'un état de mal épileptique et un des suites de graves brûlures après une chute dans un feu pendant une crise).

Les travaux de Jilek-Aall et Rwiza (1992) corroboraient les résultats précédents. Les taux de survie actuarielle de 164 épileptiques (sous traitement) étaient environ 2 fois plus bas que ceux d'une population générale à âge comparable. Plus de la moitié des décès survenaient dans les 10 ans après la mise sous traitement. Plus de la moitié des décès étaient liés aux crises ou à leurs conséquences. L'histoire naturelle de l'épilepsie sans traitement n'a pas été étudiée pour des raisons éthiques évidentes. Au Kenya l'étude réalisée par Snow *et al.*, (1994) montre un plus grand risque de mortalité qui serait la conséquence d'une épilepsie non contrôlée et mal contrôlée. Enfin, Watts (1992) au Malawi a montré de manière indirecte et rétrospective que de nombreux patients entraient en rémission avec ou sans traitement anti-épileptique (rémissions spontanées).

II-4-3- Indices socio-démographiques et type de crises

Sexe : Il existe une prédominance masculine fréquente. Cette sur-représentation masculine pourrait s'expliquer par une sous-déclaration de la maladie chez les femmes jeunes en âge de se marier. Seules 6 études, dont 4 au Nigéria, ont retrouvé une prédominance féminine. Dans ces enquêtes, l'hypothèse d'un exode rural des hommes (Osuntokun *et al.*, 1982, 1987) ou celle d'une plus forte mortalité masculine (Rwiza *et al.*, 1992) ont été avancées pour expliquer ce constat.

Age : L'âge lors de la première crise d'épilepsie n'est rapporté que dans peu d'études. Toutes s'accordent sur un âge précoce de début de l'épilepsie (avant 20 ans dans plus de 60 % des cas). La distribution bimodale retrouvée dans les pays industrialisés ne semble pas exister en Afrique subsaharienne. On peut noter que la proportion de sujets âgés dans les études est toujours faible, possible conséquence d'une espérance de vie plus réduite, ce qui limite l'étude des taux d'incidence dans les tranches d'âge élevé (Tekle-Haimanot *et al.*, 1997). Dans les rares enquêtes où les

résultats sont disponibles, la prévalence augmente avec l'âge et est maximum dans la deuxième décade (Osuntokun *et al.*, 1982, 1987 ; Tekle-Haimanot *et al.*, 1990a).

Type de crises : La notion d'étude hospitalière ou d'étude en population est importante pour comprendre la disparité des résultats concernant les types de crises d'épilepsie retrouvées. Senanayake et Roman (1992a) concluaient à une prédominance des crises partielles en se basant sur seulement 5 études dont 4 réalisées au Nigéria. Cette constatation était pour eux une indication de la prédominance de l'épilepsie symptomatique en zone tropicale. En Afrique subsaharienne, il existe en fait dans les études une prédominance des crises généralisées tonico-cloniques (en moyenne : 59 % \pm 21).

La sous-médicalisation et plus particulièrement l'absence de neurologue et d'appareil d'EEG pourraient être la cause d'une mauvaise classification des crises. Il existe une sous-estimation du nombre de crises partielles secondairement généralisées, dont le début partiel est difficile à reconnaître par la seule clinique. Dans les enquêtes en population, il existe une bonne identification des crises généralisées tonico-cloniques par l'entourage des cas. Ces crises sont en effet les plus spectaculaires (Farnarier *et al.*, 1996) alors que les autres crises généralisées sont très mal reconnues. Kouassi *et al.* (1988) en Côte d'Ivoire ont retrouvé un taux élevé d'absences (33 %), mais cette étude n'était basée que sur 9 cas retrouvés lors d'une enquête de prévalence en population.

Habituellement, les proportions rapportées d'absences sont faibles (en moyenne 3 % \pm 2) et les crises myocloniques ou les autres types de crises généralisées ne sont que très rarement reconnus. Parmi les crises partielles, il est difficile d'interpréter les proportions respectives de crises partielles simples, complexes ou secondairement généralisées, qui varient selon les pays et la disponibilité des explorations. Il faut également remarquer le faible taux de crises non classées dans ces travaux, alors qu'habituellement cette proportion est d'environ un tiers en pratique hospitalière (Sander et Shorvon, 1987).

II-5- Étiologies et facteurs de risque

Les facteurs de risque mis en évidence dans les enquêtes réalisées en Afrique subsaharienne sont nombreux. Afin d'être homogène avec les revues de la littérature déjà publiées, la forme du Tableau de Senanayake et Roman (1993) a été repris (Tableau VI).

Aucun facteur de risque ou étiologie n'était retrouvé dans plus de 50 % des enquêtes (en moyenne $50 \% \pm 26$). Cette proportion diminue en fonction du nombre d'explorations réalisées. Les cliniciens des PED ne disposant généralement que des plus simples examens complémentaires, le diagnostic étiologique est basé principalement sur l'interrogatoire et la clinique. Les étiologies varient en fonction de l'âge et de la localisation géographique. L'étiologie de l'épilepsie peut être multifactorielle et certaines causes secondaires peuvent survenir plus fréquemment en cas de prédisposition génétique (Sander et Shorvon, 1996). La contribution relative de chacune des causes possibles de l'épilepsie dans une population est donc très difficile à cerner. Il semble toutefois que les épilepsies symptomatiques acquises constituent la grande majorité des cas en Afrique subsaharienne (Commission of tropical diseases, ILAE, 1994 ; Adamolekun, 1995 ; Farnarier et Guèye, 1998).

Tableau VI : Facteurs de risque dans les études concernant l'épilepsie en Afrique subsaharienne.

| Pays | Auteurs | Année | N ¹ | TC ¹ | SN ¹ | Inf ¹ | Tum ¹ | Vasc ¹ | Mét Tox ¹ | CF ¹ | Atcdis fam ¹ | Aucun |
|--|--------------------------------|-------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|----------------------|-----------------|-------------------------|-------|
| Afrique du Sud | Newton et Gero | 1984 | 158 | 18 | | | | | | | 32 | 50 |
| Burkina Faso | Debouverie <i>et al.</i> | 1993 | 177 | 1 | 10 | 6 | 2 | 2 | | | 23 | 56 |
| Burkina Faso | Kaboré <i>et al.</i> | 1995 | 532 | 8 | | 10 | 2 | 3 | 5 | | | 72 |
| Cameroun * | Mbondia <i>et al.</i> | 1995 | 174 | 3 | 19 | 13 | | | | 31 | 51 | |
| Congo | Mouanga <i>et al.</i> | 1994 | 135 | 16 | 21 | 26 | | 10 | 8 | 18 | | 1 |
| Congo (Kibouendé) | Petitjeans <i>et al.</i> | 1995 | 24 | | | | | | | | 40 | 60 |
| Congo (Mayama) | Petitjeans <i>et al.</i> | 1995 | 20 | | | | | | | | 60 | 40 |
| Côte d'Ivoire | Giordano <i>et al.</i> | 1976 | 96 | 14 | 8 | 20 | 12 | 25 | 11 | | | 11 |
| Côte d'Ivoire | Giordano <i>et al.</i> | 1983 | 1471 | 5 | 2 | 7 | 4 | 5 | 2 | | | 75 |
| Côte d'Ivoire | Kaudjhis | 1995 | 55 | 4 | 2 | 13 | | | | 16 | 49 | 16 |
| Ethiopie | Tekle-Haimanot | 1984 | 468 | 13 | | 4 | 2 | 9 | 2 | 8 | 6 | 56 |
| Ethiopie | Tekle-Haimanot <i>et al.</i> | 1990 | 316 | | | | | | | 5 | 32 | 63 |
| Ethiopie | Tekle-Haimanot <i>et al.</i> | 1997 | 139 | 6 | 6 | 1 | | 1 | | | 22 | 64 |
| Kenya | Feksi <i>et al.</i> | 1991 | 302 | 4 | 6 | 8 | | | | | 3 | 79 |
| Kenya | Mwinzi <i>et al.</i> | 1976 | 425 | 11 | 10 | 4 | 1 | 1 | | 7 | 12 | 54 |
| Kenya | Ruberti <i>et al.</i> | 1985 | 912 | 10 | 9 | 3 | 2 | 1 | | 7 | 12 | 56 |
| Libéria | Van Der Waals <i>et al.</i> | 1983 | 123 | 3 | 3 | | | | | 38 | 53 | 3 |
| Madagascar | Antdrianseheno et Adrianasy | 1997 | 213 | 3 | 11 | 13 | | | 2 | 16 | | 55 |
| Nigéria | Dada | 1970 | 117 | 9 | 11 | 4 | | | | 22 | 13 | 41 |
| Nigéria | Danesi | 1985 | 945 | 11 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 22 | | 57 |
| Nigéria | Danesi et Oni | 1983 | 282 | 9 | 3 | 3 | 1 | 1 | | 23 | | 64 |
| Nigéria * | Iloeje | 1989 | 580 | 3 | 9 | 7 | | | | 6 | | 75 |
| Nigéria * | Ojuawo et Joiner | 1997 | 98 | 5 | 2 | 3 | | | | | 7 | 83 |
| Nigéria (Igbo-Ora) | Osuntokun <i>et al.</i> | 1987 | 100 | 6 | 2 | | 1 | 2 | | 24 | 5 | 60 |
| Ouganda | Billinghamurst | 1970 | 89 | 8 | 1 | 1 | 1 | | | | | 88 |
| Ouganda | Orley | 1970 | 83 | | 4 | | | | | | | 96 |
| Rép. Centrafricaine | Poumalé | 1998 | 149 | 11 | 14 | 9 | | | | 5 | | 61 |
| Rép. Démocratique du Congo (ex Zaïre) | Dechef | 1970 | 300 | | 36 | 14 | 1 | 7 | 2 | 6 | 13 | 21 |
| Rwanda et Burundi | Piroux | 1960 | 209 | 5 | 5 | 14 | 10 | 8 | | | | 58 |
| Sénégal | Collomb <i>et al.</i> | 1976 | 321 | 5 | | 20 | 7 | 42 | 9 | | | 17 |
| Sierra Leone | Lisk | 1992 | 220 | 11 | 5 | 1 | 2 | 2 | 1 | 17 | 7 | 55 |
| Tanzanie | Matuja | 1989 | 146 | 15 | 18 | 19 | 8 | 5 | | 33 | | 2 |
| Tanzanie | Matuja <i>et al.</i> | 2001 | | | | | | | | | | |
| Tanzanie | Rwiza <i>et al.</i> | 1992 | 207 | 1 | 1 | 6 | 1 | 1 | 13 | | | 78 |
| Togo (Kloto) | Grunitzky <i>et al.</i> | 1991 | 237 | 2 | 8 | 3 | 3 | 1 | 3 | | 32 | 48 |
| Zambie | Cardozo et Patel | 1976 | 132 | 13 | | | | | | | 10 | 77 |
| Zambie | Chuke et Muras | 1977 | 120 | 19 | 8 | 1 | 1 | 2 | | 3 | 13 | 53 |
| Zimbabwe | Levy | 1970 | 130 | | | | | | | | 36 | 64 |

Notes : * : études réalisées chez des enfants; ¹ : N = effectif de l'échantillon ; TC = traumatisme crânien; SN = souffrance néonatale; Inf = infections; Tum : tumeur; Vasc = vasculaire; Mét Tox = métabolique ou toxique dont alcool; CF = convulsions fébriles; Atcdis fam = antécédents familiaux.

II-5-1- Traumatismes crâniens

Un antécédent de traumatisme crânien était retrouvé en moyenne chez 8 % (\pm 5) des patients épileptiques (5 % des patients dans les pays industrialisés) (Sander et

Shorvon, 1996). Les accidents de la voie publique, fréquents en Afrique en raison de l'absence de régulation du trafic, de l'absence du port de la ceinture de sécurité ou du casque pour les motocyclistes, constituaient la principale cause des traumatismes crâniens. Ils pouvaient être dus également à des accidents du travail, à des agressions ou des blessures lors de guerres ou de sports violents.

Dans une étude cas-témoins réalisée au Nigéria, le risque de développer une épilepsie était 13 fois plus important après un traumatisme crânien (Ogunniyi *et al.*, 1987). L'incidence de l'épilepsie variait en fonction de la sévérité des traumatismes. Par exemple, Adeloje (1976) a retrouvé 16,4 % d'épilepsies post-traumatiques chez 250 patients ayant eu un traumatisme par balles pendant la guerre civile au Nigéria. Cette valeur augmentait avec le temps de suivi des patients (33 % pour les patients suivis de 3 à 5 ans). Ruberti (1986) confirmait ces données et montrait l'intérêt d'une prévention médicamenteuse. En effet, seuls 56 (3,2 %) patients sur 1 737 patients traités préventivement par de la diphényl-hydantoïne avaient développé une épilepsie. Le manque de neurochirurgiens et d'unités de réanimation aggravait cette situation (un neurochirurgien pour 6 millions d'habitants en Afrique intertropicale (Dumas cité par Jallon, 1997)).

II-5-2- Tumeurs cérébrales

Les tumeurs semblent impliquées dans la survenue d'une épilepsie dans 3 % (\pm 3) des cas, chiffre peu différent de celui retrouvé dans les pays industrialisés (Sander et Shorvon, 1996). La sous-médicalisation et l'absence de moyen d'explorations peuvent biaiser l'ampleur du problème car les tumeurs sont fréquemment dépistées tardivement. L'artériographie cérébrale reste souvent le seul examen de confirmation avant l'intervention (Loembé *et al.*, 1995). La tomodensitométrie est un examen rarement utilisé. Au Nigéria, 10 à 12 % de processus expansifs étaient retrouvés par ce moyen chez des patients épileptiques (Ogunniyi *et al.*, 1994 ; Adamolekun, 1995).

II-5-3- Pathologies vasculaires cérébrales

La fréquence de ces pathologies en Afrique est très variable dans la littérature (de 1 à 42 % ; en moyenne 7 % \pm 10) mais ne semble pas être différente avec celle retrouvée dans les pays industrialisés où 3 à 4 % des patients épileptiques ont un antécédent

d'accident vasculaire cérébral (Sander et Shorvon, 1996). Cette constatation peut être étonnante étant donné l'importance de la mauvaise prise en charge des facteurs de risque vasculaires comme l'hypertension artérielle. Dans une étude cas-témoins réalisée au Nigéria, il n'était pas mis en évidence de différence entre épileptiques et sujets non épileptiques pour les antécédents cérébro-vasculaires (Ogunniyi *et al.*, 1987).

L'épilepsie vasculaire apparaît tardivement (Tourame, 1971) et semble fréquemment responsable d'états de mal épileptiques (Collomb *et al.*, 1969). L'impact de la drépanocytose dans l'étiologie de l'épilepsie en Afrique demande à être clarifié. Plusieurs études réalisées au Nigéria sont discordantes. La responsabilité de cette affection a été évoquée chez 10,4 % (Adamolekun *et al.*, 1993), 1,7 % (Danesi, 1983) des patients épileptiques et n'a pas été retrouvée dans l'étude d'Osuntokun et Odeku (1970). Par comparaison, dans une série américaine de 152 patients, des crises d'épilepsie sont survenues chez 21 patients (14 %) atteints d'anémie falciforme (Liu *et al.*, 1994).

II-5-4- Causes périnatales

Les proportions de causes périnatales probables d'une épilepsie sont très variables dans la littérature, et vont de 1 à 36 % (en moyenne 9 % \pm 8). Il est évidemment très difficile de rattacher une épilepsie à un événement pré, per ou post-natal précoce, car ce lien est souvent basé sur le seul interrogatoire du sujet, ou éventuellement de l'entourage, et donc soumis à des biais de mémorisation. Ces causes sont sans doute majeures en Afrique du fait des nombreuses naissances à domicile, sans aide qualifiée, ou d'accouchements difficiles en milieux sous-équipés (Farnarier et Guèye, 1998).

Les traumatismes obstétricaux, les anoxies ou les ischémies cérébrales sont fréquents. D'autres facteurs aggravent cette situation et sont responsables d'épilepsie : multiparité, prématurité, anémie, malnutrition, infections maternelles (Senanayake et Roman, 1993).

II-5-5- Facteurs toxiques

L'alcool a été mis en cause dans la survenue de l'épilepsie chez 1 à 7 % des patients inclus dans les enquêtes (en moyenne $5\% \pm 4$). Il s'agit d'un problème important dans de nombreux pays africains, en particulier à cause de la consommation importante d'alcool distillé localement (alcool de palme...). Certaines substances traditionnelles, utilisées contre l'épilepsie, ont un potentiel neurotoxique. Au Nigeria, certaines potions données comme traitement des convulsions hyperthermiques contiennent un agent hypoglycémiant puissant (Ayorinde *et al.*, 1982 ; Danesi et Adetunji, 1994).

La toxicomanie (surtout cocaïne, héroïne ou amphétamines) est également génératrice de crises épileptiques. Les crises surviennent pendant la prise de la drogue ou immédiatement après. Ces crises pourraient donc être assimilées à des convulsions occasionnelles. Il serait donc nécessaire de réaliser d'autres études en distinguant ces crises occasionnelles de l'épilepsie. Plusieurs mécanismes physiopathologiques peuvent expliquer la survenue de ces crises : l'épileptogénicité du ou des produits, la susceptibilité du patient, les séquelles de l'absorption de drogue (accident vasculaire cérébral...), les pathologies associées à la toxicomanie (infection par le VIH...) (Jallon, 1994a).

Le rôle d'agents industriels environnementaux n'a pas été recherché en Afrique à notre connaissance, mais pourrait exister, comme cela a été le cas en Inde par exemple, où les pesticides ont été responsables d'épilepsie « épidémique » chez des agriculteurs (Senanayake et Roman, 1991). Des crises ont également été rapportées après la prise de chloroquine, largement utilisée dans le traitement du paludisme (Fish et Espir, 1988), mais une relation causale n'a pas été clairement établie (Hellgren et Rombo, 1988).

II-5-6- Facteurs génétiques

Un antécédent familial d'épilepsie est rapporté dans 6 à 60 % des cas dans les études menées en Afrique subsaharienne, alors que c'est le cas pour au maximum 5 % des patients aux Etats-Unis (Ottman *et al.*, 1995). D'après Tekle-Haimanot (1996), le taux moyen semble se situer en Afrique entre 10 et 15 %. Ce taux moyen peut être plus

élevé si on tient compte des valeurs retrouvées dans certaines communautés isolées (25 % \pm 18) (Van der Waals *et al.*, 1983 ; Kouadjo, 1990 ; Kaudjhis, 1995). Ces chiffres doivent être interprétés avec prudence. La définition de l'occurrence familiale n'est pas uniforme, une sous-déclaration est possible. La notion de « famille élargie » africaine peut aussi avoir augmenté artificiellement ces chiffres.

Les PED, l'Afrique en particulier, ont un rôle considérable à jouer dans la recherche génétique de l'épilepsie, à cause du large effectif des familles (Farnarier et Genton, 1996). Des données fiables sont difficiles à obtenir car elles nécessitent l'obtention d'arbres généalogiques précis, la disponibilité d'examen paracliniques et des possibilités techniques de prélèvements adéquats. Peu de groupes de population ont été étudiés précisément sur le plan génétique. En Tanzanie, les études sont en faveur d'un mode complexe de transmission de l'épilepsie dans la tribu Wapogoro (Jilek-Aall *et al.*, 1979 ; Neuman *et al.*, 1995).

Dans certains pays, la consanguinité peut être très élevée, jusqu'à 96 % chez les dogons au Mali (Kouassi, 2000). Le rejet du patient épileptique par la société peut l'inciter à se marier avec une personne affectée par la même maladie, ce qui augmente le risque d'épilepsie dans la descendance (Senanayake et Roman, 1991). La responsabilité de l'interaction d'un facteur environnemental et d'une susceptibilité génétique a également été évoquée (Goudsmit *et al.*, 1983). Enfin, certains auteurs ont insisté sur le fait de ne pas méconnaître une sclérose tubéreuse de Bourneville, affection héréditaire neuro-cutanée, lors de la survenue de crises d'épilepsie en Afrique (Isichei et Obafunwa, 1993 ; Pitché *et al.*, 1998).

II-5-7- Maladies infectieuses

La majeure partie du continent africain se trouve en fait entre les tropiques du Cancer et du Capricorne, cette position fait que l'Afrique partage avec les autres régions tropicales de la planète à savoir l'Amérique Latine et l'Asie l'existence de conditions écologiques favorables au développement d'agents pathogènes responsables de nombreuses infections, notamment parasitaires, elles-mêmes souvent génératrices d'épilepsies. Ainsi, une cause infectieuse était suspectée en moyenne dans 9 % (\pm 7) des cas et pouvait atteindre 26 % des cas. Les maladies infectieuses bien

qu'ubiquitaires sont plus spécifiques aux tropiques et plus particulièrement au continent africain. En effet, le climat tropical favorise de nombreux micro-organismes.

Convulsions fébriles : il est important d'insister au préalable sur les convulsions fébriles dans ce contexte, qui constituent un facteur de risque majeur, tant leur fréquence est grande en Afrique chez les épileptiques (en moyenne $16 \pm 11\%$; maximum 38 %). Ces convulsions sont principalement dues au paludisme (55 % des cas au Togo) ; (Agbèrè *et al.*, 1995). Toutefois, l'importance de certaines infections virales a été également soulignée (Collomb *et al.*, 1963). Les convulsions fébriles sont sévères chez l'africain (Senanayake et Roman, 1991; Farnarier *et al.*, 1996) et souvent récurrentes (Mbonda *et al.*, 1994). Elles représentent une cause de survenue de l'épilepsie chez 71 % des enfants en Tanzanie (Matuja, 1989). Une étude cas-témoins en Afrique sur ce sujet a été réalisée au Nigeria. Le risque d'épilepsie était 12 fois plus élevé après la survenue de convulsions fébriles (Bademosi *et al.*, 1989). Malgré ces constatations, Berg (1992) a insisté, à partir d'arguments épidémiologiques, sur le fait que les convulsions fébriles et l'épilepsie sont deux affections distinctes. D'autres études sont nécessaires pour élucider leurs relations complexes.

Infections virales : elles sont fréquentes en Afrique subsaharienne et déterminent de nombreux tableaux cliniques différents. Peu de données existent cependant en raison de l'absence de possibilité de recherches spécifiques (Senanayake et Roman, 1991). La rougeole semble déterminer fréquemment des complications neurologiques en Afrique (18 % dans une série de 3 327 cas à Dakar, Sénégal) ; (Rey *et al.*, 1970). Celles-ci seraient liées plutôt à des facteurs associés, notamment à des anomalies métaboliques, qu'à une réelle fréquence élevée des encéphalites. Une étude originale conduite au Libéria n'a pas retrouvé de corrélation claire entre l'infection par des arbovirus (togavirus et bunyavirus) et l'épilepsie (Van der Waals *et al.*, 1986). Les crises convulsives sont fréquentes dans l'encéphalite herpétique, en particulier si elles compliquent une infection à VIH. Dans cette dernière, les crises peuvent être en effet la conséquence d'infections opportunistes, fréquentes en Afrique, mais peuvent aussi être celle d'une invasion directe du cerveau par le virus (Bartolomei *et al.*, 1991).

Infections bactériennes : les méningites et les encéphalites bactériennes entraînent fréquemment des crises d'épilepsie, notamment les méningites à méningocoques. Mbonda *et al.* (1995) ont retrouvé 18 % d'épilepsies séquellaires chez 144 enfants hospitalisés pour méningite bactérienne à Yaoundé (Cameroun). Une mention particulière concerne la méningite tuberculeuse qui peut entraîner une épilepsie séquellaire dans 8 à 14 % des cas. L'épilepsie peut être également une manifestation fréquente des tuberculomes intracrâniens (Collomb *et al.*, 1969).

Infestations parasitaires : de nombreuses parasitoses sont responsables de crises d'épilepsie ou d'épilepsies séquellaire, soit par encéphalopathie diffuse, soit par localisation intracérébrale du parasite (Dumas *et al.*, 1986 ; de Bittencourt *et al.*, 1988 ; Neto et de Bittencourt, 1996). Les données fiables sont rares en Afrique, sauf pour la cysticercose. Des études complémentaires semblent donc indispensables pour déterminer l'impact de chacune des infestations parasitaires dans la survenue d'une épilepsie (de Bittencourt *et al.*, 1996).

La neurocysticercose semble être la parasitose la plus fréquente parmi les infections du système nerveux central. En Afrique, elle est mal connue suite aux moyens de diagnostic insuffisants voire inexistants et du peu d'enquêtes épidémiologiques réalisées (Pal *et al.*, 2000). De nombreux cas ont toutefois été rapportés et quelques études ont montré l'étendue du problème (Preux *et al.*, 1996, Houinato *et al.*, 1998). La prévalence de la cysticercose chez des patients épileptiques varie sur ce continent entre 5 et 50 % (Preux *et al.*, 1996 ; Vilhena *et al.*, 1999). Les résultats des enquêtes cas-témoins sont toutefois discordants. Des travaux récents ont complété les informations disponibles en Afrique (Newell *et al.*, 1997b ; Avodé *et al.*, 1996 et 1998 ; Parola *et al.*, 1998 ; Balogou *et al.*, 2000, Nsengiyumva *et al.*, 2003). Dans des revues récentes, Carpio *et al.* (1998) et Pal *et al.* (2000) remarquaient qu'il existe finalement peu d'études bien conduites permettant d'estimer réellement l'impact de la neurocysticercose dans l'épilepsie. Des critères diagnostiques stricts ont été publiés (Del Brutto *et al.*, 1996) dans le but de permettre la comparaison des études épidémiologiques mais ces critères sont discutés (Carpio, 1998). Afin de mieux lutter contre ce fléau, une proposition a été faite pour que la neurocysticercose devienne une maladie à déclaration obligatoire sur le plan mondial (Roman *et al.*, 2000).

Le paludisme a déjà été évoqué comme cause la plus fréquente des convulsions hyperthermiques (Senga *et al.*, 1985). Il est également responsable de crises lors d'un PC (Waller *et al.*, 1995) ou d'un paludisme simple (Waruiru *et al.*, 1996) en dehors de toute fièvre. De plus, l'atteinte cérébrale au cours du paludisme à *P. falciparum* est une encéphalopathie aiguë dont l'issue peut être fatale ou laisser des séquelles polymorphes. Sa responsabilité dans la survenue d'une épilepsie séquellaire est discutée.

Dans la bilharziose, l'épilepsie semblerait plus fréquente lors d'infection à *Schistosoma japonicum*, mais moins souvent dans celles à *S. mansoni* ou *S. haematobium*. Levy *et al.* (1975) ont décrit 8 patients ayant une bilharziose intracrânienne (migration ectopique d'oeufs dans le cortex) parmi lesquels 6 souffraient de crises épileptiques. A l'inverse, la bilharziose a été très rarement mise en cause dans la survenue d'épilepsie au Nigeria (Adamolekun, 1995).

Le rôle de l'onchocercose (*Onchocerca volvulus*) dans la survenue de l'épilepsie est un sujet de discussion et les différentes études épidémiologiques réalisées ont donné des résultats discordants (Ovuga *et al.*, 1992 ; Kipp *et al.*, 1994 ; Kaboré *et al.*, 1996 ; Kaiser *et al.*, 1996 ; Newell *et al.*, 1997a ; Druet-Cabanac *et al.*, 1999, 2000 ; Farnarier *et al.*, 2000 ; Boussinesq *et al.*, 2002 ; Dongmo *et al.*, 2004). De plus, une méta-analyse de neuf études africaines a trouvé un risque relatif commun de 1,21 [IC_{95%}= 0,99 - 1,47] ; p=0,06. Cette méta-analyse n'a pas montré de différence entre l'endémicité onchocerquienne et la zone. Les résultats n'étaient pas en faveur d'une association entre l'infection de *O. volvulus* et l'épilepsie (Druet-Cabanac *et al.*, 2004). D'autres études sont nécessaires sur cette relation entre ces deux affections et plus particulièrement sur la physiopathologie (Marin *et al.*, 2006).

La trypanosomose humaine africaine ou maladie du sommeil due à *Trypanosoma gambiense* peut être responsable de crises au stade neurologique de la maladie (Senanayake et Roman, 1991). La toxoplasmose peut entraîner des crises d'épilepsie chez environ 25 % des sujets atteints, avec une fréquence plus élevée comme infection opportuniste dans l'infection à VIH. La paragonimose, l'hydatidose, l'angiostrongylose, l'amibiase et la trichinose, peuvent également être responsables de crises d'épilepsie (Dumas *et al.*, 1986 ; de Bittencourt *et al.*, 1988). La toxocarose, également mise en cause (Arpino *et al.*, 1990, Nicoletti *et al.*, 2002), n'a pas été spécifiquement recherchée en Afrique.

Infections mycosiques : les mycoses du SNC sont rares mais l'une d'entre elles, la cryptococcose, est fréquente au cours du SIDA. Elle représente environ 10 % des atteintes neurologiques dues au SIDA (Abroix *et al.*, 1997). De plus, les crises épileptiques peuvent faire partie de la symptomatologie d'autres infections mycosiques, comme l'aspergillose. Toutefois, aucune étude spécifique n'a réellement estimé l'incidence de l'épilepsie après de telles infections.

II-6- Aspects socioculturels et thérapeutiques

Il est impossible de séparer les aspects socioculturels des aspects thérapeutiques tant ceux-ci sont intriqués en Afrique subsaharienne.

II-6-1- Connaissances et croyances

Des travaux concernant le vécu socioculturel de l'épilepsie ont été publiés dans de nombreux pays d'Afrique subsaharienne.

La crise généralisée tonico-clonique est bien connue par l'ensemble des populations africaines mais les autres types de crises ne sont souvent pas reconnus et différenciés, sauf les convulsions fébriles (Miletto, 1981). La chute et les mouvements tonico-cloniques de la crise grand mal sont à l'origine de nombreuses dénominations de l'épilepsie (Karfo *et al.*, 1993). Il existe souvent de nombreuses dénominations qui se réfèrent à une description plus séméiologique des crises (Arborio *et al.*, 1999 ; Nubukpo *et al.*, 2003).

Pour certaines populations africaines, l'épilepsie peut être considérée comme une maladie surnaturelle (Pilard *et al.*, 1992 ; Uchoa *et al.*, 1993 ; Bonnet, 1995 ; Nubukpo *et al.*, 2001). L'organicité de la maladie est rarement citée, témoignant de sa profonde méconnaissance dans les populations africaines (Karfo *et al.*, 1993 ; Nyame et Biritwum, 1997 ; Preux *et al.*, 1998). Si la contagion inter-humaine n'est pas retrouvée dans les causes supposées de la maladie, la majorité de la population la redoute (Nubukpo *et al.*, 2001). Elle est par exemple rapportée une étude réalisée au Burkina-Faso l'épilepsie (Millogo *et al.*, 2004). Cette contamination se ferait par la bave ou les

urines émises lors des crises, le simple contact physique, l'haleine, les excréments, le lait maternel, le sperme, les flatulences et les éructations (Rwiza *et al.*, 1993 ; Bonnet, 1995).

L'épilepsie peut être aussi considérée incurable (Tekle-Haimanot *et al.*, 1991 ; Karfo *et al.*, 1993 ; Amani *et al.*, 1995).

II-6-2- Conséquences sociales

Les conséquences sociales et culturelles de ces croyances et de cette méconnaissance de la maladie sont extrêmement préjudiciables pour les patients. Elles peuvent être globalement résumées en un mot : rejet (ou stigma). Le rejet provient de l'entourage familial bien que les patients ne soient quasiment jamais chassés de leur maison et dorment rarement dans un lieu à part. Il ne s'agit pas d'une exclusion réelle mais plutôt d'une marginalisation. Le malade n'est jamais banni, quelle que soit la société étudiée. Il est toléré (Karfo *et al.*, 1993), mais n'a plus de rôle dans la société (Nkwi et Ndonko, 1989 ; Amani *et al.*, 1995 ; Farnarier *et al.*, 1996). La scolarisation de l'épileptique est difficile : seulement 25 % des enfants épileptiques continuent à aller à l'école en Ouganda (Tamale-Ssali et Billinghamurst, 1971). Ceci est principalement lié à l'attitude parentale.

L'épileptique en Afrique est un déviant dont on tolère l'existence. Il est un modèle d'angoisse collective et de surveillance sociale. Ce rejet se poursuit parfois même après sa mort. Dans certaines sociétés, les rites funéraires ne sont pas pratiqués pour l'épileptique. Il est parfois enterré sur le lieu même du décès ou en dehors des cimetières (Bonnet, 1995).

II-6-3- Conséquences thérapeutiques

L'ensemble des facteurs socioculturels et notamment les causes supposées de l'épilepsie peuvent expliquer le recours aux thérapeutes traditionnels et aux guérisseurs (Dale et Ben-Tovim, 1984 ; Danesi et Adetunji, 1994).

Les tradipraticiens forment un groupe hétérogène (Gessler *et al.*, 1995). Leurs méthodes thérapeutiques sont nombreuses (Miletto, 1981 ; Ndiaye *et al.*, 1983) et

découlent directement des représentations culturelles de la maladie. D'une manière générale, il s'agit du premier recours, et ce n'est que le constat de plusieurs échecs qui motive une consultation à l'hôpital (Uchoa *et al.*, 1993 ; Danesi et Adetunji, 1994). Il s'écoule donc souvent une très longue période entre le début des crises et la consultation médicale, période pouvant être à l'origine de complications (Ndiaye *et al.*, 1983). Les plantes utilisées par les tradipraticiens n'ont pas réellement été étudiées jusqu'à présent et certaines pourraient posséder des propriétés anti-convulsivantes intéressantes (Sonnen, 1998). Une étude transversale descriptive récente sur les plantes utilisées dans le traitement de l'épilepsie par les tradipraticiens en Tanzanie, montre que 5,5 % d'entre eux ont une connaissance de la maladie et que 60 plantes sont communément utilisées (Moshi *et al.*, 2005). Parmi celles-ci certaines auraient des propriétés anti-convulsantes et seraient utiles dans le traitement de l'épilepsie. Toutefois les auteurs suggèrent de les tester en employant les différents types de convulsions.

L'existence d'un déficit de traitement (« treatment gap »), qui se définit par une différence exprimée en pourcentage entre le nombre de patients ayant une épilepsie active et le nombre de ceux dont les crises sont traitées de façon appropriée, dans une population donnée à un moment précis, a été décrit par Ellison *et al.* (1988) et repris par Shorvon et Farmer (1988). Cette définition inclut donc à la fois le déficit diagnostique et thérapeutique. Elle a fait l'objet d'un symposium de la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie (Meinardi *et al.*, 2001). Les raisons du déficit de traitement dans l'épilepsie sont multiples. Les aspects socioculturels en sont une, mais d'autres facteurs interagissent : niveau de développement du pays, niveau économique, éloignement des structures médicales... Ces facteurs doivent s'analyser à plusieurs niveaux (pays, communauté, patients...) et ne sont pas les mêmes si on s'intéresse à l'absence de diagnostic (« primary treatment gap ») ou au déficit de traitement (« secondary treatment gap »), qui sont tous les deux inclus dans la définition retenue. D'après Shorvon et Farmer (1988), le problème majeur du traitement de l'épilepsie est la disponibilité des médicaments. Dans les zones rurales, l'approvisionnement des centres de santé est fréquemment interrompu. Le phénobarbital reste le médicament le plus souvent disponible et le plus prescrit car le moins cher (Commissions III and IV on anti-epileptic drugs, ILAE, 1985 ; Diop *et al.*, 1998). Ses avantages ont été souvent soulignés : simplicité de prise (1 prise par jour), prix peu coûteux, efficacité, effets

secondaires peu dangereux avec une marge importante entre les taux sériques thérapeutiques et toxiques (Collomb *et al.*, 1964 ; Collomb *et al.*, 1968 ; Rachman, 1978 ; Schmutzhard, 1994). La place prépondérante donnée au phénobarbital dans la pratique médicale africaine a été discutée en raison de certains de ses inconvénients. En premier lieu, l'arrêt brutal du traitement peut entraîner des crises de sevrage, parfois un état de mal, qui seraient plus fréquents qu'avec d'autres médicaments et qui lui confèreraient un véritable risque dans le contexte d'interruption fréquente de l'approvisionnement ou de non compliance (Shorvon et Farmer, 1988). Le phénobarbital n'est pas efficace dans tous les types de crises. Il possède des interactions avec l'alcool, facteur aggravant l'épilepsie et fréquent en Afrique. Et pourtant il semble être la seule recommandation réaliste pour un traitement médicamenteux d'utilisation large en Afrique subsaharienne (Meinardi *et al.*, 2001). Ceci n'empêche évidemment pas de tout faire pour que les médicaments anti-épileptiques des générations suivantes soient disponibles dans un délai et à un prix « raisonnables ». La liste des médicaments essentiels de l'OMS n'incluait en 1985 que le phénobarbital, la phénytoïne, le diazépam et l'ethosuximide. La carbamazépine et le valproate de sodium étaient inclus seulement en cas de « circonstances exceptionnelles » ou d'inefficacité de la première liste. Cette liste a été modifiée en 1993 et ces deux médicaments ont été ajoutés sans condition.

Les campagnes d'information en tant que moyens de la politique de santé du pays doivent permettre de combattre les préjugés de contagiosité et d'incurabilité. Ces campagnes doivent viser en premier lieu les enfants d'âge scolaire et les personnels des formations sanitaires (Amani *et al.*, 1995). Enfin, la meilleure façon de limiter les conséquences de l'épilepsie est encore de prévenir sa survenue en combattant ses causes, en particulier les souffrances périnatales, les traumatismes et les infections (Osuntokun, 1979).

Article I

Ngoungou EB, Quet F, Dubreuil CM, Marin B, Houinato D, Nubukpo P, Dalmay F, Millogo A, Nsengiyumva G, Kouna-Ndouongo P, Diagana M, Ratsimbazafy V, Druet-Cabanac M, Preux PM. Epidémiologie de l'épilepsie en Afrique subsaharienne : Revue de la littérature. *Epilepsies* 2006 ; 18 : 25-40

Chapitre III- Le paludisme

III-1- Généralités sur le paludisme

Le paludisme est une érythrocytopathie provoquée par des hématozoaires du genre *Plasmodium* (*P.*), transmis par la piqûre d'un moustique du genre *Anopheles* (*An.*). Il reste un problème majeur de santé publique. Il prédomine dans les zones intertropicales et il constitue, dans le monde, la première endémie parasitaire et la quatrième cause de mortalité d'origine infectieuse de l'enfant de moins de 15 ans, derrière les infections respiratoires, les diarrhées et la rougeole (OMS, 1998). Les enfants en dessous de cinq ans constituent la principale cible du paludisme et paient le plus lourd tribut à la maladie. Ainsi, au cours des premières années de vie, l'immunité antipalustre se met en place au prix d'une morbidité et d'une mortalité élevées.

Le paludisme à *P. falciparum* est le plus fréquent et le plus dangereux (Sachdev et Mohan, 1985). Sans traitement, ou lorsque celui-ci est administré dans un délai trop long après l'apparition des premiers symptômes, il peut évoluer vers un paludisme grave (PG) et compliqué potentiellement mortel. Le PC en est l'une des manifestations les mieux connues et celle qui est associée à la létalité la plus élevée (Warrel, 1987 ; Warrel *et al.*, 1990).

III-2- Le cycle biologique de *Plasmodium falciparum*

Quatre espèces plasmodiales sont pathogènes pour l'homme : *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. falciparum* (Sachdev et Mohan, 1985). Le cycle de tous les *Plasmodium* humains est le même (Figure 2). Il comprend une phase extrinsèque sexuée (sporogonie) qui se déroule chez l'anophèle femelle et une phase endogène asexuée (schizogonie) chez l'homme. Celle-ci, au cours de laquelle le parasite est constamment haploïde, comporte une phase de multiplication dans les hépatocytes (schizogonie pré ou exoérythrocytaire) et dans les érythrocytes (schizogonie érythrocytaire).

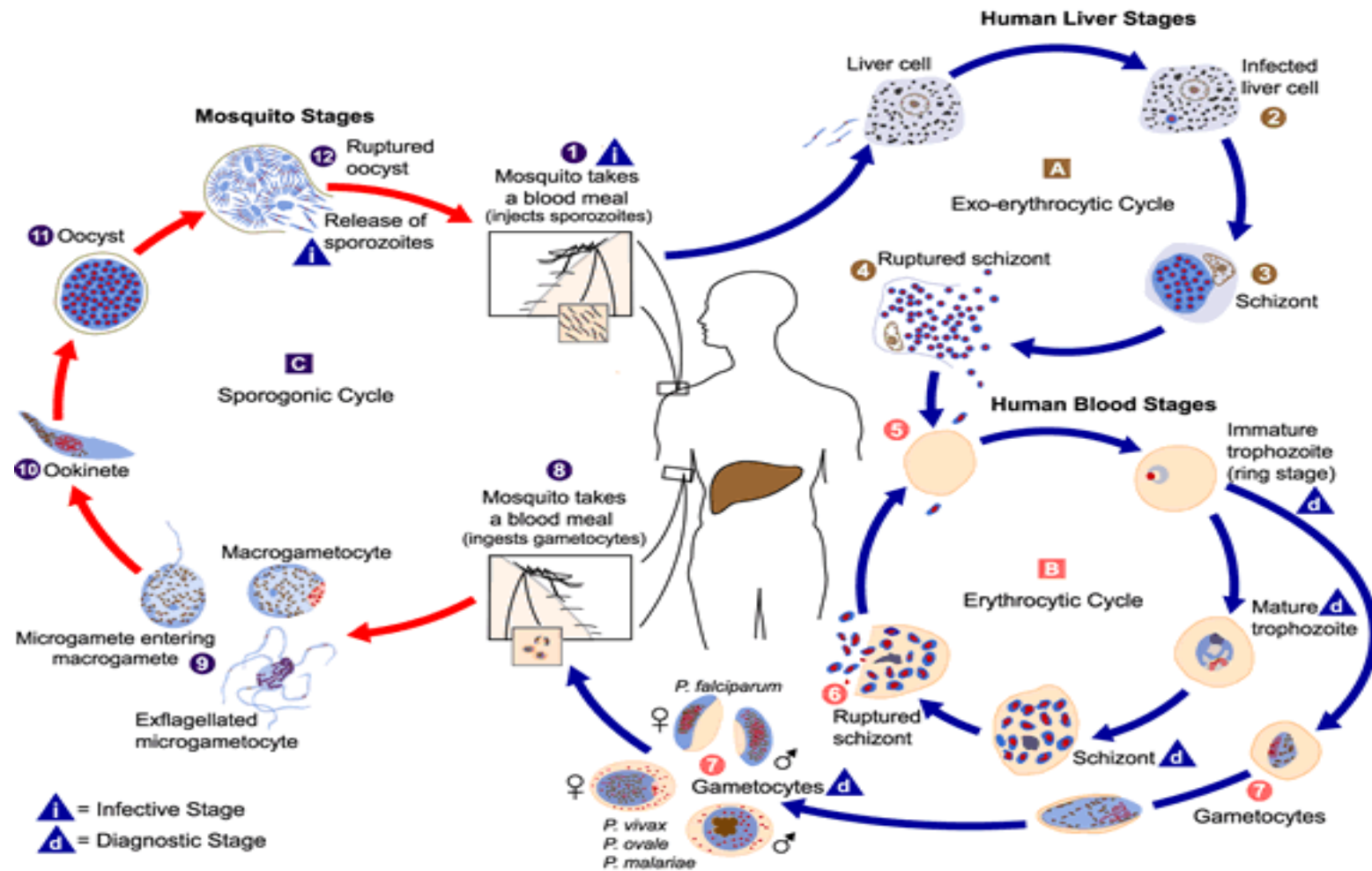


Figure 2 : cycle de développement de *P. falciparum*, d'après le CDC.

III-2-1- Le cycle sexué chez l'anophèle

Lors de son repas sanguin, l'anophèle femelle ingère les formes érythrocytaires. Seuls les gamétocytes mâles et femelles poursuivent leur développement alors que les autres formes dégènèrent. Les gamétocytes s'échappent alors de leur enveloppe érythrocytaire et se transforment en gamètes dans l'intestin moyen du moustique. La gamétogenèse mâle aboutit, après une série de divisions mitotiques produisant 8 noyaux, à la libération de gamètes par exflagellation. Ils fertilisent les macrogamètes femelles. La fécondation est rapidement suivie de la méiose pour former un œuf diploïde (zygote). En moins de 24 heures, ce zygote se transforme en ookinète mobile. Après avoir traversé l'épithélium de l'intestin du moustique, l'ookinète s'entoure d'une paroi épaisse et devient un oocyste (Alano et Carter, 1990). Le noyau de l'oocyste subit alors un grand nombre de divisions mitotiques à l'issue desquelles l'oocyste finit par se rompre pour libérer plusieurs milliers de sporozoïtes haploïdes qui se répandent dans l'hémocoèle avant de coloniser les glandes salivaires pour lesquelles elles ont un tropisme particulier.

III-2-2- Le cycle asexué chez l'humain

Le cycle asexué débute lorsqu'un moustique infectant injecte, au cours du repas sanguin (Shahabuddin et Kaslow, 1994), le plus souvent nocturne, plusieurs milliers voire de dizaines de milliers des sporozoïtes fusiformes dans le courant sanguin de l'hôte intermédiaire. En quelques minutes, les sporozoïtes gagnent le foie et pénètrent dans les hépatocytes. Ils se transforment en trophozoïtes. De multiples divisions internes aboutissent à la production des schizontes. Au terme de cette période dite prépatente dont la durée peut aller de 7 jours à plusieurs mois selon les espèces plasmodiales, les schizontes mûrs éclatent et libèrent dans la circulation sanguin de 10 000 à 30 000 mérozoïtes par hépatocyte infesté, initiant ainsi le cycle érythrocytaire. Contrairement à *P. vivax* et *ovale*, *P. falciparum* ne présente pas de stade de persistance hépatique ou hypnozoïte (Garnham, 1977).

Dans le courant sanguin, les mérozoïtes entament le processus d'invasion des érythrocytes (cycle érythrocytaire). Ce processus est complexe et se déroule en trois temps : la reconnaissance, la réorientation ou l'adaptation conformationnelle du mérozoïte au globule rouge et la pénétration qui s'accompagne de la libération du

contenu des organites apicaux du mérozoïte (rhoptries et micronèmes) avec formation concomitante de la vacuole parasitophore (Hermentin, 1987). Dans un premier temps la membrane du globule rouge parasité subit une invagination, puis du matériel membranaire d'origine parasitaire déchargé par les rhoptries s'intègre dans la membrane de la vacuole parasitophore. Le parasite se différencie en forme anneau puis en trophozoïte avec l'apparition de l'hémozoiné, pigment issu de la digestion de l'hémoglobine. La division du noyau du trophozoïte aboutit à une multiplication intra-érythrocytaire du parasite en plusieurs mérozoïtes (schizogonie). Selon l'espèce en cause, 8 à 32 mérozoïtes s'individualisent pour former un schizonte mûr ou rosace. La rupture des globules rouges infectés s'accompagne de la libération de mérozoïtes. Ces derniers ont une durée de vie très courte et peuvent rapidement envahir d'autres globules rouges. Certains stades intra-érythrocytaires se différencient en gamétocytes mâles et femelles, formes infestantes pour le moustique chez lequel ils initieront le cycle sporogonique.

Le cycle parasitaire intra-érythrocytaire asexué de *P. falciparum* dure 48 heures. Les formes matures apparaissent autour de la vingt quatrième heure et persistent le jour suivant. Les manifestations pathologiques sont associées au cycle intra-érythrocytaire. La fièvre (phase paroxystique) coïncide avec la rupture synchrone des schizontes. Dans la circulation, seuls sont observés les stades anneaux et trophozoïtes jeunes (avec ou sans gamétocytes). Une des particularités de *P. falciparum* est la séquestration des trophozoïtes âgés et des schizontes dans les capillaires profonds des divers organes par cyto-adhérence à l'endothélium des hématies parasitées (MacPherson *et al.*, 1985 ; Riganti *et al.*, 1990 ; Pongponratn *et al.*, 1991).

III-3- Situation du paludisme dans le monde

Les diverses campagnes de lutte de grande envergure (épandages de dichloro diphényltrichloréthane (DDT) et chloroquinisation des populations autochtones) dans les années 1950, sous l'égide de l'OMS, ont fait reculer cette endémie dans la plupart des régions du monde. Cependant, des résistances à ces produits et l'enracinement de l'endémie en zones intertropicales n'ont pas permis d'arriver aux mêmes résultats et compliquent le contrôle de l'affection dans ces régions.

Plus de 36 % de la population mondiale, soit 2,3 milliards de personnes, sont exposées au risque de transmission du paludisme (Figure 3). C'est en Afrique subsaharienne que la situation est la plus préoccupante : le paludisme y sévit sur un mode endémo-épidémique : 300 millions de personnes seraient infectées, et 120 millions seraient malades chaque année. En dehors de l'Afrique, 70 % des cas mondiaux sont observés dans quelques pays d'Asie (Inde, Afghanistan, Indonésie, Sri Lanka) et d'Amérique du Sud (Brésil, Colombie, Pérou). La mortalité due au paludisme, estimée entre 1,5 et 2,7 millions de décès chaque année dont environ 1 million d'enfants de moins de 5 ans, fait de cette maladie un fléau mondial. Près de 90 % de ces décès se produisent en Afrique subsaharienne (Anonyme, 1999). Selon certains auteurs, la létalité du paludisme à *P. falciparum* serait croissante au prorata de la progression des chimiorésistances (Trape *et al.*, 1998). L'extension géographique et l'augmentation du niveau de la chloroquinorésistance est considérable et concerne la majorité des pays d'endémie. Sa répartition est néanmoins inégale au sein d'une même région (Le Bras *et al.*, 1998). Une résistance partielle à la quinine, limitée à certaines zones d'Asie du Sud-est et d'Amazonie, a été signalée ainsi qu'en Afrique de l'Est puis de l'Ouest de façon exceptionnelle (Molinier *et al.*, 1994). Des résistances à la méfloquine, constatées en Thaïlande depuis 1989, sont actuellement observées en Afrique de l'Ouest. Certaines souches sont multirésistantes, posant un problème thérapeutique parfois difficile à résoudre. Actuellement, la chloroquinorésistance concerne également certaines souches de *P. vivax* en Papouasie Nouvelle-Guinée, en Indonésie, en Asie centrale et du Sud-est et en Amazonie (Imbert et Banerjee, 2002).

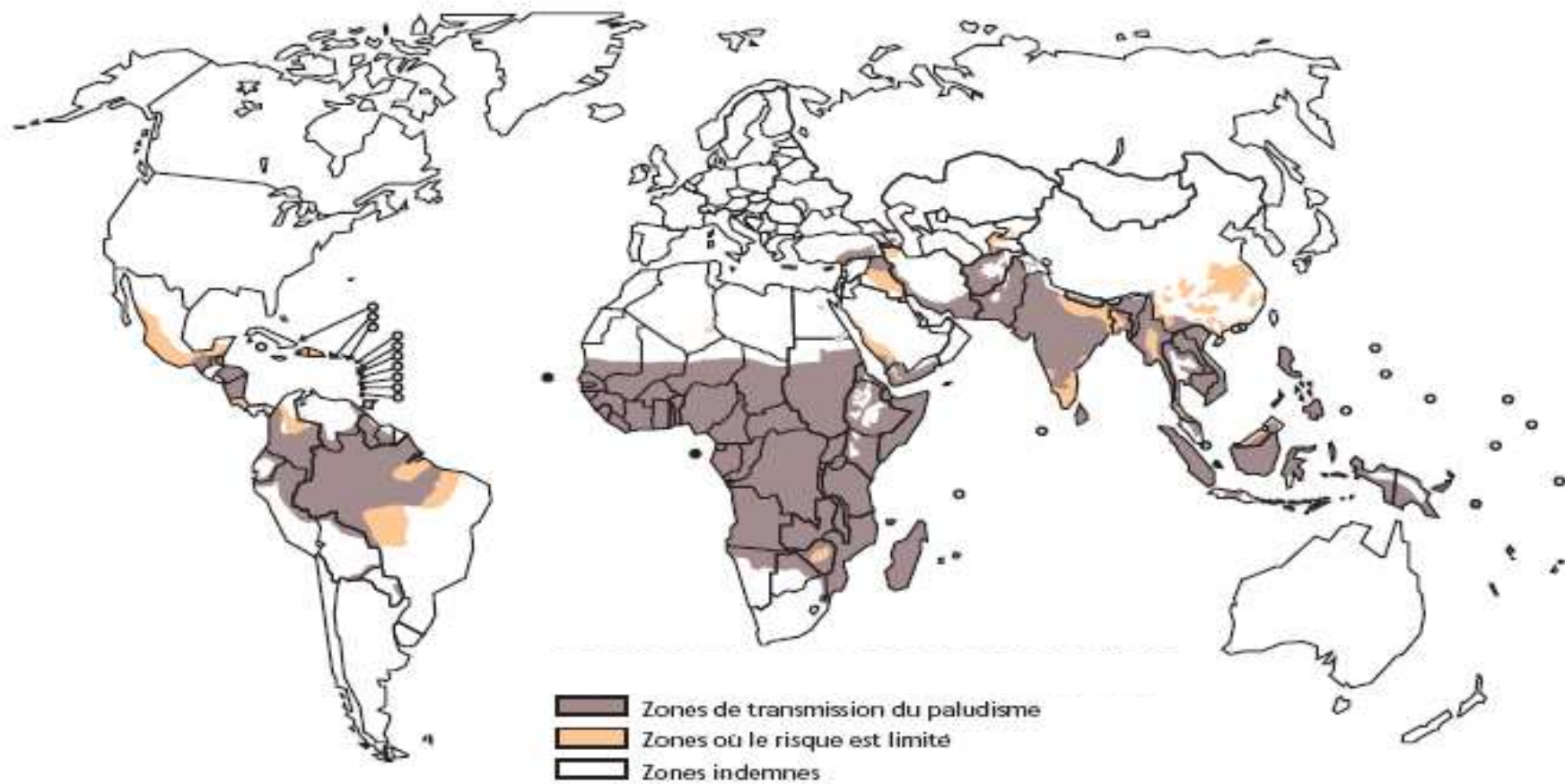


Figure 3 : répartition du paludisme dans le monde d'après OMS, 2004

III-4- Le paludisme grave et compliqué

Le paludisme à *P. falciparum* peut être à l'origine de plusieurs complications isolées ou associées chez un même patient. Dans cette partie, les plus fréquentes telles que l'anémie sévère, l'acidose et l'hypoglycémie seront brièvement abordées alors que l'atteinte cérébrale ou paludisme cérébral (PC) sera développée dans le chapitre suivant.

Le paludisme grave (PG) est défini par l'association de trophozoïtes de *P. falciparum* dans le sang et d'au moins un des critères de gravité de l'OMS. Ces critères adoptés en 1990 (Warrell *et al.*, 1990) ont été actualisés en 2000 (Tableau VII ; WHO, 2000). Cette nouvelle définition, élargie par rapport à la précédente, prend davantage en compte les disparités rencontrées dans les diverses régions du monde en fonction des faciès épidémiologiques. Ces critères sont les mêmes chez l'adulte et chez l'enfant ; seules diffèrent leur fréquence, leur signification pronostique, et, pour certains d'entre eux, leur évaluation.

Tableau VII. Critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définissant le paludisme grave en 2000.

| |
|--|
| Neuropaludisme (score de Glasgow ^a ≤ 9 ou score de Blantyre ≤ 2 ^b) |
| Anémie grave* (Hb < 5 g/dL ou Ht < 15 %) |
| Troubles de conscience* (score de Glasgow < 15 et > 9, ou score de Blantyre < 5 et > 2) |
| Prostration* |
| Convulsions répétées* (plus d'une par 24 heures) |
| Syndrome de détresse respiratoire* |
| Acidose métabolique* (bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L) |
| Hyperlactatémie * (lactates plasmatiques > 5 mmol/L) |
| Hypoglycémie (glycémie < 2,2 mmol/L) |
| Hyperparasitémie * (≥ 4 % chez le sujet non immun, ou ≥ 20 % chez le sujet immun) |
| Ictère clinique * |
| Insuffisance rénale* : diurèse < 400 mL/24 h ou créatininémie > 265 µmol/L (adulte) diurèse < 12 mL/kg/24 h ou créatininémie élevée pour l'âge (enfant) |
| Hémoglobinurie macroscopique |
| Collapsus circulatoire (TAS < 60 mm Hg avant 5 ans, TAS < 80 mm Hg après 5 ans) |
| Hémorragies anormales* |
| Œdème pulmonaire (radiologique)* |

^a score de Glasgow d'origine selon Teasdale et Jennett (1974) ; ^b ou Blantyre < 3 avec impossibilité de localiser la douleur ; * Critères modifiés en 2000.

III-4-1- Anémie palustre sévère

L'anémie sévère est une conséquence inéluctable de l'infection palustre. Elle engage le pronostic vital chez les jeunes enfants et justifie souvent le recours à des transfusions sanguines en milieu hospitalier (Snow *et al.*, 1999).

L'anémie sévère est définie par un taux d'hémoglobine < 5 g/dL ou un hématoците < 15 % sans exclure les anémies microcytaires ou associées à de faibles parasitémies (WHO, 2000). Elle constitue la principale forme clinique du PG chez le nourrisson et le jeune enfant dans les régions de transmission stable et pérenne (Snow *et al.*, 1994 ; Snow *et al.*, 1997). Cependant, elle peut aussi s'avérer prépondérante chez le jeune enfant en région d'hypoendémie. En fait, la susceptibilité des nourrissons et des jeunes enfants, quel que soit le niveau de transmission, pourrait s'expliquer par leur faible masse globulaire totale (Imbert *et al.*, 1997). La présence de signes de mauvaise tolérance (prostration, dyspnée, hyperlactatémie, acidose métabolique, au maximum collapsus et troubles de la conscience mimant parfois un coma) fait redouter une évolution fatale à tout moment et impose une transfusion dans les meilleurs délais pour restituer la capacité de transfert en oxygène des hématies (Lackritz *et al.*, 1992 ; English *et al.*, 1997 ; English, 2000). L'insuffisance cardiaque est tardive et survient au stade ultime de l'anémie comme en témoigne la bonne tolérance des expansions vasculaires préconisées en attente du sang (English *et al.*, 1996a ; English, 2000).

Ses mécanismes sont complexes et multifactoriels. Ils font appel surtout à une hémolyse intra-vasculaire, d'origine parasitaire essentiellement (WHO, 2000), mais aussi à un défaut de production centrale des globules rouges (Menendez *et al.*, 2000). La part respective de ces mécanismes varie selon l'âge, le statut immunitaire, le phénotype corpusculaire, enfin le niveau de transmission du paludisme.

Quelle que soit la gravité de l'accès palustre, le taux d'hémoglobine tend à s'abaisser 48 heures après le début des premiers symptômes, temps nécessaire à *P. falciparum* pour sa première schizogonie érythrocytaire. Durant la phase aiguë parasitémique, l'anémie est d'abord due à la lyse intra-vasculaire des hématies parasitées (Ekvall *et al.*, 2001 ; Gyan *et al.*, 2002). Son importance est alors directement corrélée à la densité parasitaire et au taux de schizontes, puis elle se poursuit au fur et à mesure que la parasitémie décroît, persistant souvent deux semaines après la clairance parasitaire (Philipps *et al.*, 1986). Durant cette seconde phase, l'anémie est due

essentiellement à la phagocytose par les macrophages des hématies parasitées, mais aussi à la phagocytose d'hématies non parasitées ayant constitué des rosettes par cytoadhérence avec des hématies parasitées, puis à leur séquestration splénique. Ce phénomène, constaté aussi en zone d'hypoendémie dans le paludisme simple (Price *et al.*, 2001), explique l'absence de corrélation, rapportée dans plusieurs études, entre la parasitémie et le degré d'anémie (Philipps *et al.*, 1986 ; Bojang *et al.*, 1997 ; Schellenberg *et al.*, 1999). Il peut aussi être renforcé par un certain degré d'hypersplénisme avec destruction érythrocytaire accélérée, la rate constituant un organe essentiel pour l'élimination des hématies parasitées ou non, notamment en cas d'épisodes récurrents. Elle peut enfin être associée à des phénomènes auto-immunitaires par hémolyse des hématies non parasitées, les rôles respectifs des auto-anticorps de nature IgG ou du complément restant sujet à controverses (WHO, 2000 ; Ekvall *et al.*, 2001).

III-4-2- Prostration

Définie comme l'incapacité pour l'enfant à se tenir assis sans aide (pour un enfant en âge de le faire) ou à se nourrir (pour le nourrisson), elle suffit désormais à considérer le paludisme comme grave (WHO, 2000).

III-4-3- Syndrome de détresse respiratoire (et dyspnée d'acidose)

Ce critère de grande valeur pronostique a été ajouté à la suite des travaux de Marsh *et al.*, (1995) au Kenya. Il comporte un battement prolongé des ailes du nez, un tirage intercostal, et surtout une dyspnée de Kussmaul.

III-4-4- Convulsions multiples

À partir de 2 convulsions dans les 24 heures, quel que soit leur caractère, généralisé ou focal, le paludisme est considéré comme grave (WHO, 2000). Ce critère est beaucoup plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte. En zone d'endémie palustre, la survenue d'une convulsion lors d'un état fébrile, bien qu'évocatrice d'un paludisme, ne suffit pas à le classer en PG (Wattanagoon *et al.*, 1994 ; Waruiru *et al.*, 1996). Ainsi

au cours d'un accès palustre, des crises convulsives isolées peuvent être attribuées seulement à la fièvre (Akpede *et al.*, 1993).. Cependant les convulsions « fébriles » du paludisme surviennent plus fréquemment et à un âge plus avancé que celles qui accompagnent d'autres affections fébriles (Gendrel *et al.*, 1984, Akpede *et al.*, 1993 ; Newton *et al.*, 2000). Leur constatation doit donc faire craindre une évolution vers un PC, dont elles signent le mode d'entrée près d'une fois sur deux (Crawley *et al.*, 1996).

Dans ce dernier cas, l'électroencéphalographie retrouve de nombreuses anomalies dont les plus caractéristiques semblent être des décharges paroxystiques temporo-pariétales postérieures (Crawley *et al.*, 2001).

III-4-5- Troubles de conscience

Les troubles de conscience sont maintenant intégrés par l'OMS à la définition du PG (WHO, 2000), dans la mesure où, à l'instar des autres critères de gravité, ils entraînent l'impossibilité de l'administration d'un traitement *per os*.

III-4-6- Œdème pulmonaire

Rare chez l'enfant, sa définition est radiologique. Son apparition est volontiers retardée de quelques jours, en relation fréquente avec une réhydratation excessive (Touze *et al.*, 2001).

III-4-7- Hémorragies anormales

Elles peuvent être cutanées (purpura, ecchymoses au point de ponction), ou bien muqueuses (gingivales, nasales, rétinienne, digestives) (WHO, 2000). Elles sont rares chez l'enfant et sont le plus souvent rapportées à une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD). Cependant, en l'absence d'hémorragie, la constatation d'une CIVD biologique ne permet pas de parler de PG (Imbert *et al.*, 2001).

III-4-8- Ictère

Sa définition actuelle est clinique. Il est moins fréquent chez l'enfant que chez l'adulte. Sa constatation suffit à affirmer la gravité.

L'hyperbilirubinémie est classiquement non conjuguée, liée à l'intensité de l'hémolyse. Cependant, elle peut être conjuguée témoignant, soit d'une cholestase liée à une ischémie consécutive à la cytoadhérence et à la production de TNF- α , soit plus rarement d'une micro-angiopathie dans le cadre d'une coagulopathie de consommation. Elle s'intègre volontiers dans le cadre d'une « hépatite » palustre qui comporte généralement une cytolysse modérée (Murthy *et al.*, 1998 ; WHO, 2000). Ainsi, celle-ci est observée chez 15 % des enfants gambiens admis pour PC (Enwere *et al.*, 1999). Cette « hépatite » peut évoluer exceptionnellement vers l'insuffisance hépato-cellulaire (Srivastava *et al.*, 1996), composante hépatique ultime d'une défaillance multi-viscérale rare chez l'enfant (WHO, 2000).

III-4-9- Hémoglobinurie

Seul son caractère macroscopique, suspecté devant des urines rouge porto ou noires, signe la gravité. La bandelette urinaire confirme la présence d'une hémoglobinurie, non liée à une hématurie à l'examen du culot urinaire. Devant ce tableau, il faut également évoquer une fièvre bilieuse hémoglobinurique, exceptionnelle chez l'enfant (Imbert *et al.*, 2001).

III-4-10- Collapsus circulatoire

Il est défini par une hypotension artérielle (pression artérielle systolique inférieure à 50 mm Hg en dessous de 5 ans, ou inférieure à 80 mm Hg au-delà de 5 ans) associée à des signes périphériques de choc : extrémités froides, pouls faible et filant (WHO, 2000). Il est le plus souvent lié à une co-infection (bacilles à Gram négatif notamment) ou à une infection nosocomiale (Imbert *et al.*, 2002).

III-4-11- Hypoglycémie

Elle se définit par un taux sanguin de glucose < 2,2 mmol/L (< 0,4 g/L) (WHO, 2000). Il faut la rechercher systématiquement en cas de troubles de la conscience ou de convulsions. Elle relève de plusieurs mécanismes : augmentation de la consommation de glucose par le parasite et surtout par l'hôte, inhibition de la néoglucogenèse sous l'influence du TNF- α et baisse des réserves de glycogène (Saissy, 2001). Chez l'enfant

africain, elle est volontiers associée à des taux abaissés d'insuline et de C-peptide et doit être essentiellement attribuée au paludisme (White *et al.*, 1987, Taylor *et al.*, 1988, 120 Kawo *et al.*, 1990). Ainsi, l'hyperinsulinisme induit par la quinine, décrit surtout chez la femme enceinte, aurait rarement une traduction clinique chez l'enfant, même en présence d'une malnutrition (Pussard *et al.*, 1999).

III-4-12- Acidose

Elle est définie par un taux plasmatique de bicarbonates inférieur à 15 mmol/L ou à un excès de base supérieur à 10 mmol/L. Elle peut s'accompagner ou non d'une acidémie (pH capillaire ou artériel inférieur à 7,25). Elle est essentiellement liée à une hyperlactacidémie, elle-même définie par un taux de lactates plasmatiques supérieur à 5 mmol/L, qui constitue aussi un indicateur de PG (WHO, 2000).

III-4-13- Hyperparasitémie

La relation entre la parasitémie et la gravité dépend du statut immunitaire des individus, celui-ci étant fonction de l'âge et du niveau d'exposition à l'infection. En zone holoendémique, une charge parasitaire élevée est souvent mieux tolérée chez l'enfant que chez l'adulte, vraisemblablement du fait d'une meilleure immunité antitoxique (Imbert *et al.*, 2002).

Chez les enfants non immuns vivant en zone de paludisme instable, une parasitémie \geq à 4 % représente un critère de gravité à part entière. En zone de transmission holo ou hyperendémique, une densité parasitaire \geq à 20 % est requise pour indiquer un PG (WHO, 2000).

III-4-14- Insuffisance rénale

Définie par une diurèse $<$ 12 mL/kg/24H ou par une créatininémie restant élevée par rapport à l'âge malgré la réhydratation initiale, elle est rare chez l'enfant (Waller *et al.*, 1995 ; Imbert *et al.*, 1997) et s'observerait plutôt chez l'enfant âgé. Elle est volontiers associée à un PC (Weber *et al.*, 1999). Une protéinurie est fréquemment constatée. Elle résulte le plus souvent d'une néphrite tubulo-interstitielle aiguë, comme

en témoignent les anomalies à la biopsie rénale (Barsoum, 1998), et est réversible en 2 à 3 semaines.

Cependant, son mécanisme, encore imparfaitement connu, est probablement multiple (Souweine *et al.*, 2001). Il peut ainsi être également lié à une ischémie rénale par cytoadhérence des hématies parasitées dans les capillaires glomérulaires et être majoré par l'hypovolémie secondaire à la déshydratation. Dans un modèle murin, le rôle des cytokines sur le tubule rénal et sur l'interstitium est également démontré. Par ailleurs, d'autres facteurs sont encore susceptibles d'intervenir à un moindre degré: hémolyse massive, rhabdomyolyse, coagulopathie de consommation. Une néphropathie glomérulaire immunologique est enfin rapportée, mais son rôle paraît anecdotique (Souweine *et al.*, 2001).

La nécessité du recours à des techniques d'épuration extra-rénale reste exceptionnelle (Weber *et al.*, 1999 ; (Wilairatana *et al.*, 1999). Chez l'enfant, l'évolution est en effet le plus souvent favorable spontanément et sans séquelles (Weber *et al.*, 1999).

III-4-15- Autres critères

D'autres critères associés à la gravité chez l'enfant ont été suggérés par certains auteurs en particulier la déshydratation (Schellenberg *et al.*, 1999), l'association d'une bactériémie (Berkley *et al.*, 1999) et la thrombopénie (Horstmann *et al.*, 1981, Gérardin *et al.*, 2000).

III-5- Facteurs de protection de l'hôte contre le paludisme grave

III-5-1- Erythrocytopathies

La drépanocytose ou anémie falciforme est une maladie hémolytique chronique, touchant les globules rouges. Elle induit la formation d'une protéine d'hémoglobine anormale (hémoglobine S (Hb S)). Le gène codant pour l'HbS confère une protection contre le paludisme liée aux difficultés de croissance du parasite dans des hématies contenant de l'Hb (Gendrel *et al.*, 1991 ; Aidoo *et al.*, 2002). La fréquence toujours élevée de ce gène dans les populations sub-sahariennes est expliquée par les études

généétiques. Elle résulte d'un équilibre entre la mortalité précoce élevée des enfants homozygotes SS et la protection conférée aux sujets hétérozygotes AS contre les décès par PG. Chez ces derniers, le risque d'accès palustre simple et grave est diminué respectivement de 60 et 90 % (Hill, 1992).

Plus récemment, il a été démontré un rôle également protecteur de l'Hb C qui pourrait à long terme remplacer celui joué par l'Hb S, du moins en Afrique de l'Ouest où ce gène est très répandu (Guinet *et al.*, 1997 ; Modiano *et al.*, 2001 ; Diallo *et al.*, 2004 ; Fairhurst *et al.*, 2005). Les thalassémies confèrent également une certaine protection contre le paludisme, mais de qualité beaucoup plus limitée. Il en est de même pour les autres érythrocytopathies, l'hémoglobinoase F, l'ovalocytose et enfin pour le déficit en G6PD dont le rôle protecteur est plus controversé (Imbert *et al.*, 2002).

III-5-2- Autres facteurs génétiques

D'autres facteurs de protection vis-à-vis des formes graves du paludisme ont pu être mis en évidence. La présence de l'antigène HLA BW 53 a été associée à une diminution de 40 % du risque de PC et d'anémie grave chez des enfants gambiens (Hill, 1992). Cette protection n'a pas été retrouvée dans d'autres pays d'Afrique de l'Ouest ni en Afrique de l'Est, ce qui limite la portée de cette observation (Imbert *et al.*, 2002)

Par ailleurs, un polymorphisme de plusieurs gènes a été envisagé pour expliquer la susceptibilité (ou la protection) vis-à-vis des formes graves de paludisme. Parmi les gènes candidats les plus étudiés, les résultats concernant le rôle du gène promoteur du *Tumor Necrosis Factor* (TNF- α) semblent les plus concordants (Mazier *et al.*, 2000). Ainsi, il a été démontré en Gambie que les enfants homozygotes pour l'allèle A TNF-308 étaient huit fois plus susceptibles de développer un PC, tandis que les hétérozygotes pour le variant A TNF-238 étaient davantage prédisposés à l'anémie grave. Inversement les sujets non porteurs de ces mutations semblaient protégés contre ces formes graves de paludisme (Mc Guire *et al.*, 1994, 1999).

En revanche, l'étude des mutations du gène commandant la synthèse de la molécule intercellulaire d'adhérence-1 (ICAM-1) est moins convaincante. Ainsi, un travail

portant sur 547 enfants kényans avait montré une protection relative des sujets hétérozygotes pour une mutation concernant le domaine N-terminal de cette molécule (Fernandez-Reyes *et al.*, 1997). Ces résultats n'ont pas été confirmés par une vaste étude gambienne portant sur 1200 enfants (Bellamy *et al.*, 1998). De même, l'étude du promoteur de l'enzyme inductible (iNOS2) synthétisant l'oxyde nitrique (NO) a donné des résultats contradictoires. Ainsi, une enquête cas-témoin préliminaire avait montré chez 200 enfants gabonais une association protectrice contre toutes les formes graves de paludisme incluant la susceptibilité aux réinfections (Kün *et al.*, 1998, 2001). Ces résultats avaient été infirmés la même année en Gambie, la présence du gène promoteur chez les enfants étant associée à une susceptibilité majorée au PC (Burgner *et al.*, 1998).

D'autres polymorphismes ont été étudiés en Gambie, tels ceux du récepteur au complément 1 (CR-1), de la protéine liant le mannose (MBP) et de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine (IL)-1 (IL-1RA). Leur influence sur la présentation clinique du PG est encore difficile à préciser à l'heure actuelle (Mazier *et al.*, 2000). Plus récemment, des résultats tout aussi divergents concernant les mutations de la protéine CD36 (Aitman *et al.*, 2000 ; Pain *et al.*, 2001) sont venus compléter les données sur l'implication des polymorphismes génétiques qui reste encore hypothétique.

III-5-3- Facteurs de résistance acquise

D'autres facteurs acquis de protection ont été avancés, surtout nutritionnels : déficit en vitamine E, malnutrition protéino-énergétique, carence martiale (Imbert *et al.*, 2001, 2002). L'importance de ces facteurs est controversée. En revanche, une étude épidémiologique récente a montré l'effet protecteur d'une supplémentation systématique en vitamine A en diminuant l'incidence du paludisme chez l'enfant (Chankar *et al.*, 1999). Son intérêt pour réduire la mortalité palustre reste cependant à démontrer.

III-6- Le paludisme cérébral (PC)

Le PC ou neuropaludisme est un syndrome d'altération de la conscience lié à l'infection à *P. falciparum*, bien qu'il puisse être provoquée par d'autres espèces plasmodiales (Newton et Krishna, 1998). Il est une cause majeure d'encéphalopathie

aiguë non traumatique dans les pays endémiques (Newton *et al.*, 2000). Le taux de mortalité est élevé, et, durant les deux dernières décennies, l'ampleur des déficits neurocognitifs persistants chez les survivants s'est imposée comme une évidence.

III-6-1- Définition du PC

Il n'y a aucun signe pathognomonique qui différencie les atteintes cérébrales dues au paludisme (PC) de celles liées à d'autres causes. En effet, la conscience peut être altérée par divers processus physiopathologiques, y compris les convulsions (état de mal épileptique ou post-ictal) (Crawley *et al.*, 1996 ; Kirkham, 1991), les troubles métaboliques comme l'acidose grave ou l'hypoglycémie (Allen *et al.*, 1996a), et les effets systémiques de l'infection telle la fièvre ou l'hyponatrémie (Arieff et Griggs, 1994). Pour exclure les causes systémiques d'une conscience altérée et effectuer des études comparables sur le PC, Warrell *et al.* (1982a) ont été à l'origine d'une définition stricte du PC basée sur la réponse à un stimulus douloureux. Cette définition, légèrement modifiée par un comité d'experts de l'OMS (Warrell *et al.*, 1990) et revue en 2000 (WHO, 2000), est maintenant largement acceptée et utilisée.

Ainsi, l'OMS a proposé la définition suivante du PC : syndrome clinique caractérisé par un coma vrai, non réactif (« unrousable coma » des anglo-saxons ; Newton *et al.*, 1990), avec impossibilité de localiser des stimuli douloureux au moins 1 h après l'arrêt d'une convulsion ou d'une correction de l'hypoglycémie, associé à la présence de formes asexuées de *P. falciparum* dans le sang périphérique, toutes autres causes d'encéphalopathie étant exclues (WHO, 2000). Il est évalué à l'aide de l'échelle de score de coma de Glasgow modifiée (Tableau VII) et de Blantyre (Tableau IX). Selon la technique de référence, un score de Glasgow < 9 ou un score Blantyre < 3 est nécessaire pour affirmer un PC (WHO, 2000). Cette définition, particulièrement utile pour des comparaisons entre différentes zones d'études, est employée chez les enfants et les adultes, bien qu'il existe des différences cliniques notables entre ces deux groupes (Molyneux *et al.*, 1989 ; Newton *et al.*, 1997 ; Aursudkij *et al.*, 1998 ; Day *et al.*, 2000 ; Kochar *et al.*, 2002 ; Idro *et al.*, 2004) et qu'il ne soit pas clairement défini si ces différences sont associées à l'immunité ou à l'âge.

L'incapacité de localiser un stimulus douloureux a été choisie pour deux raisons. D'abord, parce qu'il est associé au coma suffisamment profond quand on a exclu les effets systémiques de l'infection, et, en second lieu, parce que ce signe est d'observation facile (Newton *et al.*, 1997a). Cependant, cette définition exclut les cas de PC avec gouttes épaisses négatives (Walker *et al.*, 1992 ; Gopinathan et Subramanian, 1986 ; Edington et Gilles, 1976) chez lesquels les parasites séquestrés ont été retrouvés dans le cerveau en *post-mortem*. La cause la plus commune de la négativité de la GE est l'élimination apparente des parasites de la circulation périphérique par un traitement incomplet avec des anti-paludiques (White *et al.*, 1992b), alors qu'ils persistent séquestrés dans les tissus. Dans ces derniers cas, le diagnostic peut être suspecté à partir d'une réponse rapide et continue du traitement anti-paludique ou confirmé en *post-mortem* par la découverte des parasites séquestrés dans le cerveau (Newton et Krishna, 1998).

Tableau VIII. Score de Glasgow d'origine et score de Glasgow modifié utilisé dans la définition du paludisme grave selon OMS 2000

| Score de Glasgow d'origine | Score de Glasgow modifié |
|---|---|
| Paramètres et score | |
| Meilleure réponse motrice * | |
| Adaptée à l'ordre = 6 | Adaptée à l'ordre = 5 |
| Localise le stimulus douloureux = 5 | Localise le stimulus douloureux = 4 |
| Non orientée à la douleur = 4 | Item supprimé |
| Réagit en flexion (décortication) = 3 | Réagit en flexion (décortication) = 3 |
| Réagit en extension (décérébration) = 2 | Réagit en extension (décérébration) = 2 |
| Aucune = 1 | Aucune = 1 |
| Réponse verbale | |
| Orientée = 5 | Orientée = 5 |
| Confuse = 4 | Confuse = 4 |
| Inappropriée = 3 | Inappropriée = 3 |
| Incompréhensible = 2 | Incompréhensible = 2 |
| Aucune = 1 | Aucune = 1 |
| Ouverture des yeux | |
| Spontanée = 4 | Spontanée = 4 |
| A l'appel du nom = 3 | A l'appel du nom = 3 |
| A la douleur = 2 | A la douleur = 2 |
| Absente = 1 | Absente = 1 |
| Total 15 | 14 |

Tableau IX. Score de Blantyre, Adaptation du score de Glasgow par Molyneux et al. (1989) destinée aux enfants ne sachant pas parler.

| Paramètres | Score de Blantyre |
|--|--------------------------|
| Meilleure réponse motrice | |
| Localise le stimulus douloureux (sternum) | = 2 |
| Ecarte le membre à la douleur (compression de l'ongle) | = 1 |
| Réponse non spécifique ou nulle | = 0 |
| Réponse verbale | |
| Cri approprié | = 2 |
| Gémissement ou cri inapproprié | = 1 |
| Aucune | = 0 |
| Réaction oculaire | |
| Orientés (suit le visage de la mère) | = 1 |
| Non orientés | = 0 |
| Total | 5 |

III-6-2- Caractéristiques épidémiologiques du PC

En 2002, le nombre de cas de paludisme dans le monde a été estimé à 515 millions dont 25 % en Asie du Sud-Est et 70 % en Afrique, pour la plupart en Afrique subsaharienne (Snow *et al.*, 2005). Les enfants sont les plus affectés : le paludisme est responsable d'environ 40 % des admissions pédiatriques dans certains hôpitaux, parmi lesquelles environ 10 % sont dues au PC (Marsh *et al.*, 1995). L'incidence du PC dans les régions endémiques en Afrique subsaharienne est de 1,12 cas pour 1000 enfants par an (Snow *et al.*, 2003) et la mortalité avoisinerait 18 % (Newton et Krishna, 1998, Rowe *et al.*, 2006).

III-6-3- La physiopathologie du PC

Malgré de nombreux travaux de recherche, portant essentiellement sur l'atteinte cérébrale, les mécanismes à l'origine du PC sont loin d'être élucidés compte tenu de la complexité des interactions hôte-parasite ainsi que de l'absence de modèle animal réellement satisfaisant.

Au niveau du cerveau la lésion la plus caractéristique est une congestion vasculaire siégeant au niveau des veinules et des capillaires, intéressant préférentiellement la substance blanche. Les vaisseaux apparaissent quasi obstrués par les globules rouges normaux ou parasités (Turner, 1997). Au cours du PC, la séquestration dans les micro-vaisseaux serait en général plus marquée que lors du PG sans atteinte cérébrale (Newton et Krishna, 1998, Newton *et al.*, 2000). A l'examen macroscopique, le cerveau apparaît gris ardoise, coloré par les dépôts tissulaires d'hémozoïne (Figure 4), et, en coupe, des hémorragies pétéchiiales avec nécrose hémorragique annulaire et réaction gliale sont observées en périphérie des capillaires obstrués. Les cellules endothéliales des micro-vaisseaux sont globalement préservées, mais les études immuno-histologiques suggèrent une intense activation endothéliale et un dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique (Brown *et al.*, 1999). L'inflammation (macrophages et polynucléaires essentiellement) est rare, si ce n'est en position extravasculaire au contact des érythrocytes parasités. Un œdème cérébral, constaté en *post-mortem*, est assez fréquent chez l'enfant et rare chez l'adulte. Son imputation au PC est discutée car il peut se constituer en *post-mortem* ou en phase agonique (Warrell *et al.*, 1990 ; WHO, 2000).

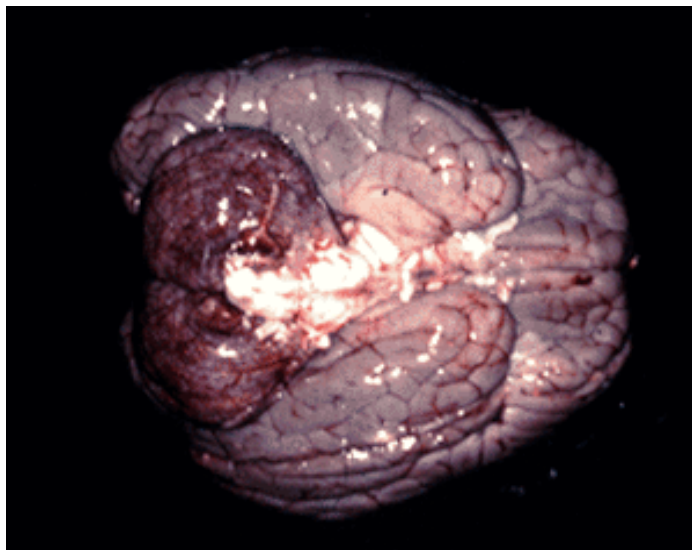


Figure 4 : Le cerveau couleur d'ardoise d'un enfant mort de PC. (d'après photographie : Molyneux ME)

III-6-3-1- Rôle de la séquestration

Un fait histologique marquant du PC chez les enfants et les adultes est la présence des érythrocytes infectés et non infectés agglutinés dans les vaisseaux cérébraux.

La séquestration se produit par cyto-adhérence des érythrocytes infectés aux cellules endothéliales par l'intermédiaire de protéines dérivées de *P. falciparum* exprimées à la surface des érythrocytes infectés et de ligands présents à la surface des cellules endothéliales, secrétés dans les veinules.

L'obstruction capillaire peut être majorée par le rosetting, phénomène d'adhésion des érythrocytes infectés à d'autres érythrocytes non infectés, et par l'auto-agglutination d'hématies parasitées ou l'utilisation des plaquettes pour se lier à d'autres érythrocytes infectés. Ces capacités d'adhésion sont variables mais les érythrocytes infectés prélevés chez les enfants et les adultes ayant un PG possèdent le plus souvent ce phénotype (Idro *et al.*, 2005).

Une des molécules les mieux connues impliquées dans la cytoadhérence est la « protéine de membrane érythrocytaire de *P falciparum* de type-1 (PfEMP1) » qui est codée par une famille d'environ 60 gènes variables liés à différents phénotypes de

liaison. Quelques variants érythrocytaires semblent être plus communs chez les enfants ayant un PG et pourraient être ainsi plus à même de causer le PC que d'autres (Lindenthal *et al.*, 2003). Cependant, les rôles respectifs du phénotype d'adhérence et de la réponse de l'organisme hôte dans la survenue du PC ne sont pas clairement élucidés. La PfEMP1 est capable de se lier à de nombreux récepteurs sur les cellules endothéliales, parmi lesquels CD36 et l'ICAM1 (Newbold *et al.*, 1997 ; Craig et Scherf, 2001). L'attachement des érythrocytes infectés à l'ICAM1 a été impliqué dans la pathogénie du PC (Berendt *et al.*, 1989). Des études *post-mortem* ont indiqué une augmentation de l'expression de l'ICAM1 sur l'endothélium vasculaire cérébral dans le cas PC (SenGupta et Naraqi, 1992 ; Silamut *et al.*, 1999), qui, chez les adultes, a été localisé dans les zones de séquestration (Turner *et al.*, 1994). Un polymorphisme commun de l'ICAM1 modifiant l'adhésion des protéines aux érythrocytes infectés (Craig *et al.*, 2000) a été associé à la susceptibilité du PC chez les enfants au Kenya (Fernandez-Reyes *et al.*, 1997), mais pas en Gambie (Bellamy *et al.*, 1998). Dans une étude décrivant les affinités d'attachement des parasites prélevés chez les enfants kényans atteints de paludisme, celles-ci étaient plus élevées vis-à-vis de l'ICAM1 en cas de PC (Idro *et al.*, 2005). Même si l'ICAM1 semble jouer un rôle important, beaucoup de récepteurs de l'hôte sont probablement impliqués dans le processus aboutissant au PC.

III-6-3-2- Réduction du flux sanguin de la circulation microvasculaire

La conséquence de l'obstruction des capillaires par séquestration et agglutination des érythrocytes est la réduction du flux sanguin au niveau de la microcirculation cérébrale. Par ailleurs, les érythrocytes parasités perdent leur déformabilité (Miller *et al.*, 1972 ; Cranston *et al.*, 1984) et circulent plus difficilement dans les microvaisseaux. Des études sur des adultes thaïlandais (Dondorp *et al.*, 1997) et des enfants kényans (Dondorp *et al.*, 2002) ont montré une étroite similarité entre la baisse de déformabilité des globules rouges et le PG. La réversibilité rapide des symptômes cliniques suggère qu'il soit peu probable que le ralentissement du flux sanguin puisse entraîner une nécrose tissulaire. Cependant, il peut se produire une réduction critique de l'approvisionnement du cerveau en substrat métabolique, susceptible d'être aggravée par une demande accrue lors de convulsions et de fièvre, d'autant plus si coexistent une

anémie et/ou une hypoglycémie sévères (Idro, 2003 ; Idro *et al.*, 2004). Le flux sanguin cérébral peut également être réduit par une pression intracrânienne élevée.

III-6-3-3- La réponse inflammatoire au cours du PC

L'infection à *P. falciparum* a comme conséquence l'augmentation des cytokines pro- et anti-inflammatoires (Day *et al.*, 1999). Leur rôle dans la pathogénie du PG n'est pas clair. Chez des enfants maliens, les concentrations de l'IL6 (pro inflammatoire) et de l'IL10 (anti-inflammatoire) étaient plus élevées en cas de PC, mais il n'y avait aucune augmentation des IL-1, IL-8, IL-12 ou du TNF- α (Lyke *et al.*, 2004).

Certaines études chez des enfants gambiens et ghanéens montrent que les concentrations du TNF- α et de son récepteur sont plus élevées chez ceux ayant un PC que chez ceux atteints de paludisme non compliqué (Kwiatkowski *et al.*, 1990 ; Akanmori *et al.*, 2000). L'augmentation du TNF- α a également été associée à un risque accru de PC, de décès ou de séquelles neurologiques (McGuire *et al.*, 1994 ; Gimenez *et al.*, 2003). De plus, une analyse *post-mortem* d'enfants malawiens avec PC montre une augmentation de la production locale du TNF- α et de l'IL-1 (Brown *et al.*, 1999).

Le NO pourrait être un effecteur clé du TNF- α dans la pathogénie du paludisme. Il est impliqué à l'état physiologique dans les défenses de l'hôte en éliminant les organismes intracellulaires, dans l'entretien de l'état vasculaire et dans la neurotransmission (Idro *et al.*, 2005).

Les cytokines pourraient contrôler l'enzyme de synthèse du NO, l'iNOS, dans les cellules endothéliales des capillaires cérébraux, augmentant ainsi la production du NO, qui se répand dans le tissu cérébral et perturbe les fonctions neuronales (Clark *et al.*, 1992). Le NO pourrait rapidement réduire le niveau de conscience (Clark *et al.*, 1992), mais de manière réversible car sa durée de vie est courte. De plus, il peut facilement diffuser à travers la barrière hémato-encéphalique et interférer avec la fonction neuronale (Idro *et al.*, 2005).

Toutefois les associations trouvées entre la maladie et l'activité du NO et de l'iNOS sont contradictoires. Les résultats varient avec l'âge, le niveau d'endémicité et la localisation géographique. Pour certains, le NO est associé à la protection et pour

d'autres l'iNOS et le NO peuvent atteindre des concentrations nocives observées dans le PC (Anstey *et al.*, 1996 ; Clark *et al.*, 2003 ; Clark *et al.*, 2004 ; Cramer *et al.*, 2005).

III-6-3-4- La barrière hémato-encéphalique au cours du PC

Puisque les parasites sont en grande partie confinés dans les espaces intra-vasculaires, la question de leur rôle dans le dysfonctionnement neuronal se pose (Gitau *et al.*, 2005). Les perturbations de la fonction de la barrière hémato-encéphalique sont liées au phénomène de séquestration des hématies dans les capillaires cérébraux (Idro *et al.*, 2005). L'analyse *post-mortem* a montré une activité importante des cellules endothéliales cérébro-vasculaires, en particulier dans les vaisseaux contenant les érythrocytes infectés. Cependant, une telle rupture des jonctions intercellulaires n'a pas été associée à des fuites significatives des protéines du plasma (fibrinogène, IgG, ou C5b-9) dans les zones péri-vasculaires ou dans le liquide céphalo-rachidien. Adams *et al.* (2002) ont suggéré que la liaison de l'ICAM1 aux érythrocytes infectés résulte d'une cascade d'événements de signalisation intracellulaires qui perturbent la structure de jonction des cellules du cytosquelette et causent la rupture focale de la barrière hémato-encéphalique. Au niveau des sites de la séquestration, cette rupture pourrait aboutir à une exposition des cellules neuronales péri-vasculaires. La susceptibilité de ces dernières aux protéines du plasma, à des concentrations élevées de cytokines et aux métabolites induits par les anomalies dans la microcirculation pourrait contribuer à la survenue du coma et des convulsions (Idro *et al.*, 2005).

III-6-3-5- L'hypertension intracrânienne

L'hypertension intracrânienne (HTIC) est fréquente chez l'enfant, mais rare chez l'adulte (WHO, 2000). L'HTIC peut-être délétère en diminuant le flux sanguin cérébral et/ou en favorisant un engorgement.

Chez les enfants kényans ayant eu un coma profond, il a été démontré chez 40 % d'entre eux une augmentation du volume cérébral au scanner (Newton *et al.*, 1994). Elle serait surtout liée à une augmentation du volume sanguin cérébral consécutive à la masse cellulaire séquestrée dans la microcirculation et à une vasodilatation favorisée par l'acidose, le NO, voire d'autres médiateurs vasoactifs. (Bruneel *et al.*, 2001). Une HTIC

importante associée au décès ou aux séquelles neurologiques (Newton *et al.*, 1997), serait favorisée par un œdème cytotoxique (Newton *et al.*, 1994). Dans une étude réalisée en Inde chez 21 adultes, les anomalies retrouvées au scanner étaient en rapport avec le score de Glasgow et la mortalité (Patankar *et al.*, 2002).

III-6-4- Manifestations cliniques du PC

III-6-4-1- Manifestations cliniques du PC chez l'enfant

Les enfants qui sont admis à l'hôpital avec un PC présentent souvent un antécédent de un à trois jours de fièvre, une anorexie, des vomissements et parfois une toux. Les manifestations neurologiques principales sont le coma, les convulsions et les signes du tronc cérébral (Molyneux *et al.*, 1989 ; Newton *et al.*, 2000 ; Idro *et al.*, 2004).

Le coma

Le PC est une encéphalopathie diffuse caractérisée par un coma avec un ralentissement bilatéral à l'EEG (Newton *et al.*, 2000 ; Crawley *et al.*, 2001). Il présente plusieurs caractéristiques semblables à une encéphalopathie métabolique : signes pupillaires anormaux et coma potentiellement réversible (Idro *et al.*, 2005). La profondeur du coma est un facteur prédictif important (WHO, 2000 ; Newton *et al.*, 2000). Elle est évaluée en utilisant le score de Blantyre chez l'enfant (Molyneux *et al.*, 1989).

La fièvre

La fièvre est le maître symptôme du paludisme, bien qu'un parasitisme ne s'accompagne pas toujours de fièvre. Dans les zones d'endémie palustre, beaucoup d'enfants sont apyrétiques avec des parasitémies parfois élevées (Newton et Krishna, 1998). Cependant, une corrélation est démontrée entre le niveau de la parasitémie et la fièvre. Elle a permis de déterminer un seuil de parasitémie (habituellement 2000 à 20 000 parasites/ml) qui a une sensibilité et une spécificité optimales pour la définition d'un épisode clinique de paludisme (Greenwood, 1996 ; Smith *et al.*, 1995). Mais le seuil de survenue de la fièvre semble être influencé par l'âge (Greenwood, 1996). Ainsi, des études ont montré que ce seuil variait d'un facteur 5 avec l'âge et qu'il était plus

élevé chez les enfants de plus de 2 ans (Rogier *et al.*, 1996). L'élévation de la température pendant les infections palustres pourrait être due au TNF- α (Kwiatkowski *et al.*, 1989) pyrogène endogène agissant sur l'hypothalamus. La normalisation de la température chez des enfants auxquels on a administré des anticorps monoclonaux anti-TNF montre l'importance du TNF- α dans l'apparition de la fièvre (Kwiatkowski *et al.*, 1993), bien que celle-ci ne soit pas en relation constante avec des taux de TNF- α élevés, suggérant l'implication d'autres mécanismes. Le rôle de la fièvre dans la physiopathologie du PG est indéterminé. Elle peut synchroniser les étapes du cycle érythrocytaire des parasites (Kwiatkowski, 1989). La fièvre interviendrait pour limiter la multiplication des parasites par un « killing factor ». Enfin, le rôle de la fièvre sur le métabolisme cérébral n'est pas connu.

Les convulsions

Elles sont généralement rapportées chez les enfants présentant un PC et se produisent chez plus de 60 % d'entre eux après l'admission à l'hôpital (Crawley *et al.*, 1996 ; Waruiru *et al.*, 1996 ; Crawley *et al.*, 2001 ; Idro *et al.*, 2004). Elles entraînent parfois une hypoxie avec troubles du rythme cardiaque (Crawley *et al.*, 1996 ; Marsh *et al.*, 1996 ; Waruiru *et al.*, 1996 ; Crawley *et al.*, 1998). Dans une étude portant sur 65 enfants kényans, 62 % avaient eu des convulsions après leur admission et 15 % avaient eu des convulsions isolées en l'absence de tout trouble de la conscience. Elles peuvent être infracliniques, mises en évidence seulement par l'EEG ou paucisymptomatiques : clonies des lèvres, des muscles faciaux, mouvements oculaires rapides, salivation excessive (Crawley *et al.*, 1996). Les convulsions sont souvent répétées et prolongées pouvant aller jusqu'à un état de mal épileptique (Crawley *et al.*, 1996). Ces convulsions multiples et prolongées sont associées à un taux de létalité élevé (Brewster *et al.*, 1990 ; van Hensbroek *et al.*, 1997 ; Holding *et al.*, 1999) et à des séquelles neurocognitives (Akpede *et al.*, 1993 ; Waruiru *et al.*, 1996). Les mécanismes des convulsions ne sont pas élucidés. Certaines peuvent se produire en dehors de l'épisode fébrile (Waruiru *et al.*, 1996). Chez les enfants, les convulsions ne semblent pas provenir des désordres électrolytiques (Crawley *et al.*, 1996) ou être provoquées par les médicaments anti-paludiques (Crawley *et al.*, 2000). L'EEG montre que plusieurs convulsions commencent au-dessus des régions temporo-pariétales et que l'ischémie et l'hypoxie peuvent jouer un rôle dans leur survenue (Crawley *et al.*, 1996). Les convulsions

pourraient être provoquées par la séquestration des érythrocytes infectés ou être dues à des toxines dérivées du parasite. De plus, des mécanismes immunitaires peuvent intervenir: des enfants atteints de PG avec convulsions ont des concentrations élevées d'anticorps anti-canaux calciques voltage dépendant (Lang *et al.*, 2005)

Les signes du tronc cérébral

Ils sont associés à d'autres anomalies, notamment une pression intracrânienne élevée et une augmentation du volume cérébral, mais ils peuvent se produire après des convulsions (Newton *et al.*, 1991 ; Newton *et al.*, 1997). Ces signes du tronc cérébral ne semblent pas être en relation avec l'hypoglycémie ou les désordres électrolytiques (Newton *et al.*, 1991 ; Newton *et al.*, 1997). Les signes communs incluent les modifications de la taille de la pupille et une déviation oculaire (Figure 5).

L'absence des réflexes cornéens et oculo-céphaliques est associée à un taux de létalité élevé (Molyneux *et al.*, 1989). D'autres signes incluent des rythmes respiratoires anormaux tels que l'hyperventilation et la respiration périodique, une ataxie (Crawley *et al.*, 1998), une posture anormale (en episthotonos) témoin de la décortication (Figure 6) et des troubles moteurs, de la tonicité et des réflexes (Molyneux *et al.*, 1989 ; Idro *et al.*, 2005). Les postures anormales motrices semblent en relation avec une pression intracrânienne élevée plutôt qu'avec les convulsions (Idro *et al.*, 2005).

La rétinopathie paludique

Des anomalies rétiniennes ont été décrites chez des enfants ayant un PC (Lewallen *et al.*, 1996 ; Lewallen *et al.*, 2000 ; Beare *et al.*, 2004) : blanchiment de la macula (qui protège la fovéa centrale), de la rétine périphérique et des vaisseaux rétiniens, oedème papillaire et des hémorragies rétiniennes multiples. Ces signes sont mieux observés par une ophtalmoscopie indirecte et affectent plus de 60 % d'enfants ayant un PC (Lewallen *et al.*, 2000). Cette spécificité pourrait aider à porter le diagnostic de PC. Chez des enfants malawiens, la présence d'une rétinopathie, en particulier d'un oedème papillaire, a été associée au coma prolongé et au décès (Beare *et al.*, 2004). Pour beaucoup de patients qui guérissent, ces problèmes sont résolus dans les semaines ou les mois qui suivent leur sortie de l'hôpital (Idro *et al.*, 2005)

Les complications concomitantes

Des infections bactériennes concomitantes sont associées au PC chez 5 % à 8 % des enfants (Enwere *et al.*, 1998 ; Berkley *et al.*, 1999) et un taux de leucocytes au-dessus de 15 000/ μ L est un facteur de mauvais pronostic (Molyneux *et al.*, 1989). Une hépatomégalie, une splénomégalie, et dans certains cas un ictère sont présents.



Figure 5 : Déviation oculaire d'un enfant comateux atteint de PC en Gambie, (d'après Roll Back Malaria)



Figure 6 : Enfant avec une posture en opisthotonos (d'après photographie : Molyneux ME)

III-6-5- Diagnostic du PC

Le diagnostic de PC devrait être évoqué chez tout patient présentant une maladie fébrile avec altération de la conscience et vivant en zone d'endémie palustre. La négativité d'au moins trois gouttes épaisses effectuées à intervalles de 8 et 12 heures est exigée pour éliminer le diagnostic de PC. (Newton et Krishna, 1998) condition difficile à satisfaire sur le terrain. Des tests de diagnostic rapide, basés sur la détection par immunochromatographie des enzymes du parasite, *Histidine-Rich Protein-2* (HRP-2) et *Plasmodium Lactate Deshydrogenase* (pLDH), peuvent être utiles en cas de négativité des gouttes épaisses ou si celles-ci ne sont pas réalisables. Ces tests ne fournissent pas d'information sur la charge parasitaire et leur sensibilité diminue lorsque celle-ci est faible (Rubio *et al.*, 2001). La détection des parasites par Polymerase Chain Reaction (PCR) est plus sensible que la microscopie mais nécessite un équipement onéreux et ne donne pas d'estimation de la charge parasitaire (Farnert *et al.*, 2001).

La forte prévalence des parasitémies asymptomatiques rend le diagnostic différentiel difficile avec d'autres étiologies telles les encéphalopathies virales. Taylor *et al.* (2004) rapportent que chez 24 % d'enfants malawiens ayant des critères de PC avant leur décès, l'examen histologique *post-mortem* révélait une autre cause de coma dont un syndrome de Reye, une nécrose hépatique ou une malformation artérioveineuse. La présence d'une rétinopathie palustre était le seul signe clinique permettant de distinguer les patients décédés de PC, prouvé sur les lésions histologiques, des autres (Taylor *et al.*, 2004).

La ponction lombaire permet d'exclure les autres causes d'encéphalopathie bien qu'il puisse y avoir une légère pléocytose et protéinorachie élevée. Des concentrations élevées de lactates dans le plasma et dans le LCR sont associées à un pronostic défavorable.

III-6-5- 1- L'imagerie au cours du PC :

Les examens radiologiques, tomodensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM), ne sont pas réalisés systématiquement au cours du PC (Warrell *et al.*, 1990 ; WHO, 2000). Lorsqu'ils sont techniquement possibles, ils devraient être pratiqués dans les circonstances suivantes : signes focaux, aggravation neurologique mal comprise, coma prolongé non expliqué, exploration des séquelles (Bruneel *et al.*, 2001). Dans une étude prospective où l'IRM a été systématiquement réalisée chez 24 adultes atteints de PC en Thaïlande, une discrète augmentation du volume cérébral était retrouvée chez 22 d'entre eux (Looareesuwan *et al.*, 1995). En l'absence d'œdème, celle-ci était rapportée par les auteurs à une augmentation du volume sanguin cérébral du fait d'une vasodilatation et de l'intensité de la séquestration. L'imagerie cérébrale du PC est donc quasi normale dans la plupart des cas (Looareesuwan *et al.*, 1983 ; WHO, 2000). Enfin, des lésions cérébrales localisées telles que des petits infarctus corticaux, une myélinolyse centropontine (Kampfl *et al.*, 1993 ; Cordoliani *et al.*, 1998), des hémorragies intracérébrales (Millan *et al.*, 1993) ou sub-arachnoïdienne (Gall *et al.*, 1999) ont été mentionnés.

III-6-6- Les facteurs pronostiques

Le pronostic vital est envisagé pour l'ensemble du PG et compliqué, et le pronostic fonctionnel ne concerne essentiellement que le PC, cause potentielle importante de handicap chez l'enfant africain.

III-6-6-1- Le pronostic vital

En zone rurale, l'anémie grave est une cause majeure de décès par paludisme, surtout chez les jeunes enfants, en raison de l'inaccessibilité des transfusions (Modiano *et al.*, 1998 ; Marsh et Snow, 1999).

En milieu hospitalier, la létalité des anémies est faible grâce aux transfusions et le PC constitue la cause principale des décès (Bojang *et al.*, 1997 ; Imbert *et al.*, 1997 ; Schellenberg *et al.*, 1999). Cependant, la létalité du PC est très difficile à comparer d'une étude à l'autre du fait des différences dans la définition du coma. Dans une revue de la littérature colligeant 4 439 cas de PC chez des enfants africains (âge moyen : 3,8 ans), Newton et Krishna (1998) rapportent une létalité moyenne de 18,8 %, stable sur la période de 1956 à 1996. Globalement, selon les données de l'OMS, la létalité serait comprise entre 10 et 40 % (WHO, 2000).

Un troisième syndrome de grande valeur pronostique a été individualisé : il s'agit de la détresse respiratoire (Marsh *et al.*, 1995 ; English *et al.*, 1996). Ainsi, la coexistence d'une détresse respiratoire et/ou d'une altération de la conscience avait une valeur prédictive positive de 84 % pour les décès par paludisme au Kenya (Marsh *et al.*, 1995).

III-6-6-2- Pronostic fonctionnel

Si l'on assiste le plus souvent à une restitution *ad integrum* de l'état de conscience entre 24 et 96 heures, des séquelles neurologiques sont observées au réveil dans environ 10 % des cas de PC (Newton et Krishna, 1998).

Parmi les séquelles mentionnées par l'OMS, les plus fréquentes sont une ataxie (43 %), une hémiplégie (39 %), une dysarthrie (39 %), une cécité corticale (30 %), une comitialité, divers troubles du comportement et du tonus, de type hypotonie ou

spasticité (WHO, 2000). Toutefois, l'évaluation de leur incidence est rendue difficile par l'hétérogénéité des méthodologies et des définitions du PC utilisées (Newton et Krishna, 1998). A partir des quelques études publiées utilisant des critères de définition du PC identiques, l'incidence de ces séquelles a été estimée à 10,9 % [IC_{95%} : 8,3-13,5 %] (Molyneux *et al.*, 1989a; Brewster *et al.*, 1990 ; Bondi, 1992 ; Marsh *et al.*, 1995 ; van Hensbroek *et al.*, 1996a).

Ces séquelles disparaîtraient ultérieurement pour la plupart. Il en est ainsi de 90 % des cécités corticales. Néanmoins leur persistance sous forme de déficit des fonctions cognitives était encore ignorée (WHO, 2000) jusqu'à une période récente (Holding *et al.*, 1999 ; Holding et Snow, 2001 ; Boivin, 2002 ; Carter *et al.*, 2003, 2005a, 2005b, 2006 ; Idro *et al.*, 2006).

Les facteurs prédictifs de séquelles neurologiques sont superposables à ceux de la mortalité :

- âge inférieur à trois ans (Molyneux *et al.*, 1989),
- coma prolongé (Brewster *et al.*, 1990 ; Bondi, 1992 ; Carme *et al.*, 1993 ; Olumese *et al.*, 1997 ; van Hensbroek *et al.*, 1997), ou très profond (Molyneux *et al.*, 1989 ; van Hensbroek *et al.*, 1997 ; Holding *et al.*, 1999),
- survenue de convulsions répétées (Molyneux *et al.*, 1989 ; Bondi, 1992 ; Holding *et al.*, 1999) ou prolongées (Brewster *et al.*, 1990 ; Idro *et al.*, 2006),
- hypoglycémie (Molyneux *et al.*, 1989 ; Bondi, 1992 ; van Hensbroek *et al.*, 1997 ; Holding *et al.*, 1999 ; Idro *et al.*, 2006),
- anémie inférieure à 6 g/dL (Brewster *et al.*, 1990), et une hyperleucocytose (Molyneux *et al.*, 1989 ; van Hensbroek *et al.*, 1997).

Chez les adultes non immuns, les séquelles neurologiques sont rares, bien qu'une variété de syndromes post-paludiques ait été décrite (Richardson *et al.*, 1997 ; Newton et Warrell, 1998 ; Stephen *et al.*, 2003). Par ailleurs, il n'existe aucune donnée à notre connaissance sur le risque de séquelles résiduelles chez les adultes africains exposés au PC.

III-6-7- Le traitement du PC

Le traitement d'un accès palustre, quelle que soit sa gravité, est toujours une urgence. Les accès graves comme le PC, qu'ils soient suspectés ou avérés, doivent bénéficier du plus haut niveau de soin disponible (White, 1996)

Les alcaloïdes extraits d'écorce de quinquina (quinine, quinidine, et cinchonine) et les dérivés d'artémisinine (artésunate, artéméther, artééther) sont recommandés pour le traitement du PC (Newton et Krishna 1998 ; WHO, 2000 ; Riddle *et al.*, 2002 ; Aceng *et al.*, 2005).

Les alcaloïdes de quinquina agissent sur les formes âgées, alors que les dérivés d'artémisinine agissent sur tous les stades de développement intra-érythrocytaire du parasite (Idro *et al.*, 2005). L'administration d'une dose de charge de ces médicaments est recommandée pour atteindre rapidement les concentrations parasitocides.

La quinine en injection intraveineuse ou intramusculaire reste actuellement le médicament de choix pour le traitement des formes graves de paludisme à *P. falciparum*. Une dose est associée à une élimination rapide des parasites et à une résolution rapide de la fièvre et du coma (van der Torn *et al.*, 1998). Elle est administrée toutes les 12 heures chez les enfants en bas âge (Pasvol *et al.*, 1991).

En Afrique francophone, le Quinimax[®] (combinaison de quinine, quinidine, cinchonine, cinchonidine) est généralement utilisé (Barennes *et al.*, 1998).

Les dérivés d'artémisinine éliminent les parasites de la circulation plus rapidement qu'aucun autre anti-paludique (Artemether-Quinine Meta-analysis Study Group, 2001). La mortalité chez des adultes traités avec l'artésunate est inférieure à celle de ceux traités avec la quinine (Dondorp *et al.*, 2005). Les événements indésirables sont peu fréquents et leur mode d'administration plus simple que celui de la quinine (Idro *et al.*, 2005).

III-7- Relation PC et épilepsie séquellaire

L'atteinte cérébrale au cours du paludisme à *P. falciparum* est une encéphalopathie aiguë dont l'issue peut être fatale ou laisser des séquelles polymorphes comme il l'a été mentionné dans la partie ayant abordé le pronostic fonctionnel et les séquelles neurologiques (partie III-6-6-2). Les séquelles rapportées sont, par ordre approximatif

de fréquence : hémiplégie/hémi-parésie, troubles de l'élocution, troubles du comportement, cécité, troubles auditifs, troubles cognitifs et infirmité motrice cérébrale (également appelée parésie spasmodique dans certaines études) caractérisant aussi les enfants qui présentent une augmentation généralisée du tonus musculaire, gravement handicapés, nécessitant des soins constants et enfin, quelques crises convulsives sont rapportées. Différentes études ont évalué, chez l'enfant, la fréquence de certaines de ces séquelles : cécité, hémiplégie ou encore troubles cognitifs (Collomb *et al.*, 1967 ; Lafaix *et al.*, 1970 ; Schmutzhard et Gerstenbrand, 1984 ; Molyneux *et al.*, 1989 ; Brewster *et al.*, 1990 ; Carme *et al.*, 1993 ; van Hensbroeck *et al.*, 1997 ; Assimadi *et al.*, 1998 ; Newton *et al.*, 2000 ; Keita *et al.* 2002). Mais très peu de travaux ont été réalisés sur l'épilepsie.

Un certain nombre de publications ont cependant évoqué une association possible entre le paludisme à *P. falciparum* et la survenue d'une épilepsie (Dumas *et al.*, 1986 ; Senanayake et Roman, 1991; Senanayake et Roman, 1992b; Commission on Tropical Diseases of ILAE, 1994 ; de Bittencourt *et al.*, 1996 ; Farnarier *et al.*, 1996 ; Senanayake *et al.*, 1996 ; Farnarier et Guèye, 1998; Preux, 2000 ; Preux *et al.*, 2002).

De plus, des crises d'épilepsie ont été rapportées dans quelques études où un suivi longitudinal d'enfants au décours d'un PC a été effectué. Ainsi, Brewster *et al.* (1990) signalent 3 cas de crises d'épilepsie et Bondi (1992), van Hensbroeck *et al.* (1997) et Imbert *et al.* (1997) 1 cas d'épilepsie chacun. Toutefois, ni le type de crises, ni la nature du traitement anti-épileptique administré ne sont précisés. Plusieurs questions restent en suspens :

- l'atteinte neurologique au cours du paludisme peut-elle aboutir à une épilepsie séquellaire ?
- quels sont alors les types d'épilepsies rencontrées ?
- quels sont les mécanismes physiopathologiques pouvant expliquer un tel lien ?
- quelle est la part réelle du paludisme par rapport aux autres facteurs de risque d'épilepsie existant dans les zones où cette parasitose est endémique ?
- quel est le rôle respectif des convulsions concomitantes de l'hyperthermie, fréquentes au cours du paludisme, et du PC *stricto sensu*, dans la survenue de l'épilepsie?

Quelques travaux épidémiologiques, conduits en zone intertropicale, recherchant les facteurs de risque d'épilepsie rapportent le PC comme l'un d'eux. L'étude de Rwiza *et al.* (1992) ont ainsi évalué, à l'aide d'un échantillonnage aléatoire en grappe, la prévalence et l'incidence de l'épilepsie en zone rurale en Tanzanie. Les auteurs ont identifié, au sein d'une population de plus de 18 000 individus répartis dans 11 villages, 207 sujets atteints d'épilepsie, parmi lesquels 185 (89,4 %) avaient une épilepsie active. Parmi les différents facteurs de risque associés à la survenue de ces épilepsies, un PC était rapporté dans 1,9 % des cas. De même, sur 225 patients épileptiques en Equateur, Del Brutto et Noboa en 1991 rapportent 1 cas d'épilepsie liée au PC.

Enfin, dans une étude plus récente, Carter *et al.* (2004) mentionnaient une prévalence élevée d'épilepsie chez les enfants ayant eu une forme neurologique de paludisme, dont 9,2 % associés à un PC et 11,5 % à des convulsions alors qu'elle n'était que de 2,2 % en l'absence de paludisme. Toutefois, cette enquête ne comportait pas de suivi longitudinal.

Au total, il existe très peu d'informations concernant la fréquence et la forme clinique des crises épileptiques au décours des formes neurologiques du paludisme. Nos travaux ont tenté, par deux approches épidémiologiques complémentaires, de déterminer l'impact de cette affection parasitaire sur la survenue d'une épilepsie en zone intertropicale.

Deuxième partie : Nos travaux

Objectifs de la Thèse

1- Objectif principal

Evaluer l'impact du PC dans la survenue des épilepsies séquellaires à l'aide de deux approches épidémiologiques différentes dans deux zones d'endémie palustre en Afrique subsaharienne.

2- Objectifs spécifiques

- *Au Mali*

- Estimer l'incidence de l'épilepsie dans une cohorte d'enfants suivis au décours d'un PG.

- Réaliser une classification de ces épilepsies à partir d'une corrélation électroclinique.

- Déterminer le risque spécifique du PC dans la survenue de l'épilepsie.

- *Au Gabon*

- Estimer, par une enquête cas-témoins, le risque spécifique du PC dans la survenue de l'épilepsie chez des gabonais âgés de 6 mois à 25 ans.

- Déterminer le risque lié aux autres co-facteurs, en particulier les convulsions fébriles, dans la survenue de l'épilepsie.

Avant d'exposer nos travaux, le cadre géographique et sanitaire du Mali et du Gabon, où se sont déroulées les différentes études, sera situé.

Chapitre I- Cadre des études

Le Mali et le Gabon sont deux pays situés en Afrique subsaharienne (Figure 4).

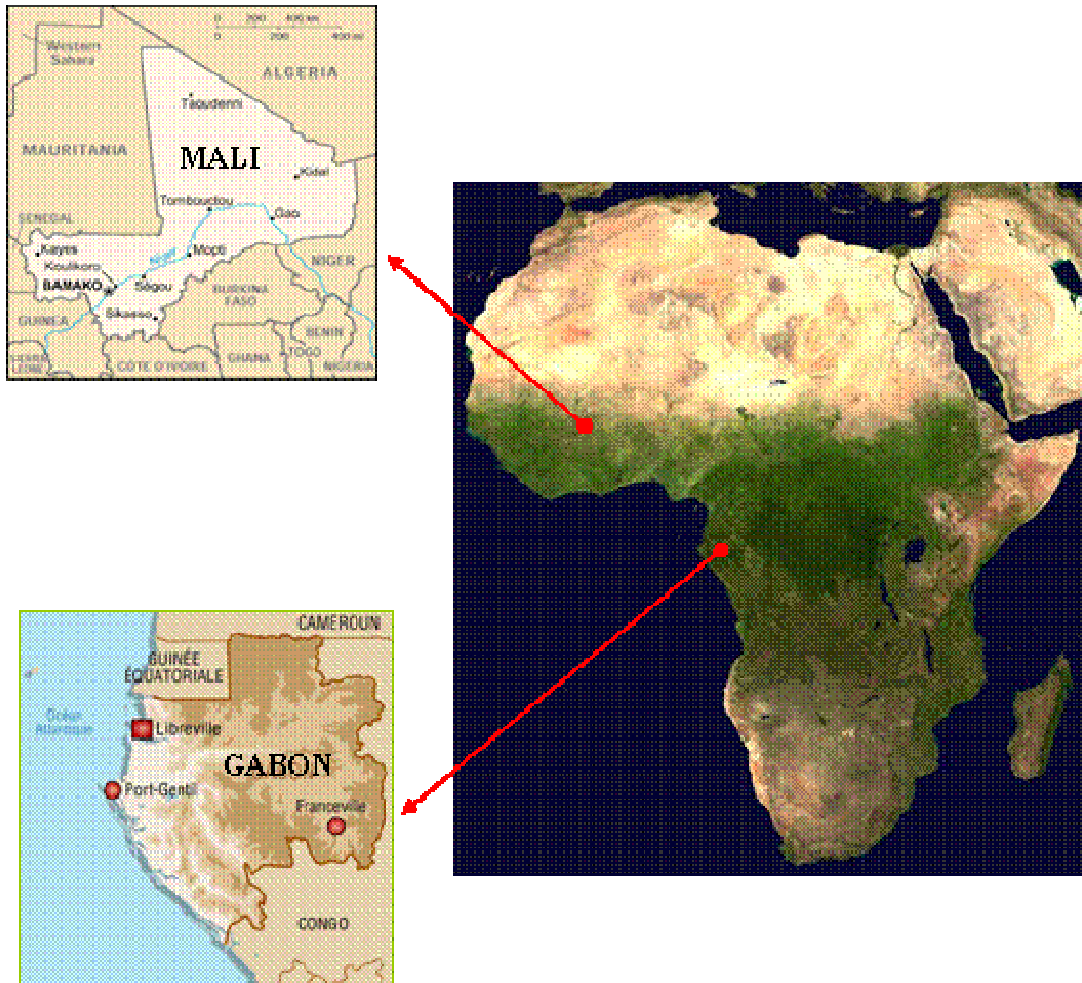


Figure 7 : Représentation de la carte de l'Afrique avec le Mali et le Gabon

I-1- Le Mali

I-1-1- Aspects géo-démographiques du Mali

Le Mali est situé en Afrique de l'Ouest. Pays continental par excellence, sa superficie est de 1 241 248 km². Au Nord, il partage près de 7200 Km de frontières avec l'Algérie, à l'Est, il est frontalier avec le Niger, au Sud-est avec le Burkina-Faso, au Sud, il est limité par la Côte-d'Ivoire et par la Guinée et à l'Ouest par la Mauritanie et le Sénégal. Son relief, peu accidenté, est fait de plaines et de plateaux. L'altitude moyenne est de 500 m.

Le Mali est traversé par deux fleuves, le fleuve Niger et le fleuve Sénégal. Le réseau hydrographique, qui s'étend entre les 11^{ème} degré et 25^{ème} degré de latitude nord, est essentiellement constitué par les bassins du Haut Sénégal et du Niger et dessert surtout le sud du pays. Le régime de l'ensemble de ce réseau est tropical : hautes eaux en période d'hivernage et basses eaux en saison sèche. Trois zones géographiques sont ainsi délimitées : soudano guinéenne couvrant 25 % du territoire, sahélienne 50 % et désertique 25 %.

Le climat est sec avec une saison sèche et une saison des pluies d'une durée de 5 mois en moyenne au sud et de moins d'un mois au nord. La hauteur moyenne des précipitations annuelles s'établit entre 1300 mm à 1500 mm au sud tandis qu'elle est de l'ordre de 200 mm au nord. Quatre zones climatiques sont définies:

- ✓ la zone sud soudano guinéenne située dans l'extrême sud couvre environ 6 % du territoire national. Les précipitations annuelles sont comprises entre 1300 et 1500 mm.
- ✓ la zone nord soudanienne couvre environ 18 % du territoire avec des précipitations annuelles allant de 1300 à 700 mm.
- ✓ la zone sahélienne dont les précipitations vont de 700 mm à 200 mm d'eau par an
- ✓ la zone saharienne où les précipitations sont irrégulières. Au fur et à mesure qu'on s'éloigne des abords du fleuve Niger et qu'on avance dans le Sahara, elles deviennent aléatoires et inférieures à 200 mm d'eau par an.
- ✓ le delta intérieur du Niger est une véritable mer intérieure. Cette nappe d'inondation est au coeur même du Sahel.

Le Mali comporte 9 régions administratives avec le district de Bamako, capitale administrative du pays, considéré comme une région. Le pays est divisé en 49 Cercles (le cercle est une collectivité territoriale regroupant plusieurs communes, dotées d'une personnalité morale et bénéficiant d'une autonomie financière) auxquels s'ajoutent les 6 Communes de Bamako considérées au point de vue envergure comme des cercles et 703 Communes urbaines et rurales.

En 2003, la population du Mali était estimée à 12 700 000 habitants dont 32,3 % vivant en zone urbaine selon le Programme des Nations Unies pour le Développement (PNUD, 2005). Le taux d'accroissement naturel est de 2,6 % et l'espérance de vie à la naissance de 47,8 ans. Le taux de natalité est estimé à 45 ‰ et 48,3 % de la population est âgée de moins de 15 ans. Les trois quarts de la superficie abritent moins de 10 % de la population. Le taux d'analphabétisme reste élevé surtout chez les femmes. Le taux de mortalité infantile est de 122 ‰ et celui des enfants de moins de 5 ans de 220 ‰ (PNUD, 2005).

Les principaux groupes ethniques sont les Bambara (ou Bamanan), les Malinké (Maninka), les Sarakolé (Soninké ou Marka), les Peuhls (Foula), les Sénoufo/Minianka, les Dogons (Dogonon ou Habé), les Sonrhäï (Monghoï ou Arma), les Touareg et les Maures. Chaque groupe ethnique a sa propre langue, cependant le Bambara fait fonction de langue vernaculaire. Le français est la langue officielle. Contrastant avec sa diversité ethnique, le Mali possède une certaine unité religieuse, puisque la population est musulmane à 90 %. Néanmoins, on rencontre des pratiques animistes (9 %) et les chrétiens sont une petite minorité (environ 1 % de la population totale).

I-1-2- Aspects économiques

Les ressources du Mali proviennent en premier lieu de l'agriculture, de l'élevage et de la pêche. Ce secteur primaire, tributaire des aléas climatiques et du cours des matières premières sur le marché international, occupe plus de 80 % de la population et représente au moins 40 % du PIB. Les secteurs secondaire et tertiaire représentaient respectivement 16 et 40 % de l'activité économique en 2001. En plus des ressources agricoles le Mali dispose d'énormes potentialités énergétiques, touristiques et artisanales, de même que minières. Le Mali est le premier producteur de coton et le troisième producteur d'or du continent africain. Toutefois, le taux de la population qui

vit en dessous du seuil de la pauvreté est estimé à 63,8 %. Le milieu rural enregistre en général une incidence et une profondeur de la pauvreté plus forte que le milieu urbain. Le Mali est classé dans le groupe des pays à faible niveau de développement humain avec un indicateur de développement humain (IDH) à 0,333 en 2003, malgré une tendance vers une amélioration de celui-ci depuis 1994 (PNUD, 2005).

I-1-3- Situation sanitaire du Mali

La situation sanitaire de la population du Mali est tributaire de son niveau actuel de développement socio-économique et demeure préoccupante. Les dépenses publiques de santé sont restées stables à 2,3 % sur la période 1990 à 2002 (PNUD, 2005). Les niveaux de morbidité et de mortalité sont élevés particulièrement chez les enfants en raison de facteurs socio-économiques et environnementaux défavorables.

Pour remédier à ces problèmes, les autorités ont pris des mesures à travers la déclaration de politique sectorielle de santé et de population en 1990. Cette politique accorde la priorité de l'action sanitaire au milieu rural et périurbain, dans un souci d'équité et de réduction des inégalités sociales. Elle vise à promouvoir l'action socio sanitaire en vue d'améliorer le bien être de la famille et la prévention des maladies. De plus, le fondement de la politique nationale de santé adopté en 1992 a permis de faire évoluer la pyramide sanitaire d'une conception administrative vers une conception dite fonctionnelle et populationnelle par la création des centres de santé communautaires (CSCOM), des centres de santé de référence (CSRéf) et l'amélioration de la qualité des prestations.

Le paludisme vient au premier rang des motifs de consultation et constitue la première cause de morbidité générale et de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans. Il représente 34 % des motifs de consultation, 34 % dans la tranche d'âge de moins d'un an et 39 % chez les enfants de un à 4 ans. En fonction des zones, chez les enfants de 0-5 ans, 80 à 90 % peuvent être porteurs de *Plasmodium* en saison de pluie. En 1999, l'incidence des cas de paludisme était estimée à 4008 pour 100 000 habitants (PNUD, 2005).

La létalité due au paludisme est élevée au sein de cette population cible avec une létalité hospitalière de 16,7 à 23,0 % (Minta *et al.*, 1996 ; Keita *et al.*, 2002). D'autres parasitoses, telles que les schistosomoses dont la prévalence est de 13,8 % chez les 7 à

10 ans et de 27,5 % chez les 11 à 14 ans (Doumbo *et al.*, 1992) affectent aussi l'enfant. Il en est de même pour les infections respiratoires (10 % chez les enfants de moins de 5 ans) et les diarrhées (19 % des enfants de moins de 5 ans dont 29 % chez les 6-11 mois). La prévalence du VIH/SIDA était de 1,9 % chez les 15-24 ans en 2003 tandis que l'incidence de la tuberculose était de 582 cas pour 100 000 en 2003 (PNUD, 2005).

En ce qui concerne l'épilepsie, sa prévalence a été estimée à 13,4 ‰ en population générale en zone rurale (Farnarier *et al.*, 2000) et elle avoisinerait 11 ‰ chez les enfants en zone urbaine (Traoré *et al.*, 2000). Une autre étude menée au niveau du cercle de Bandiagara, dans la région de Mopti relevait une prévalence de 4,4 ‰ dont 4,9 ‰ chez les moins de 15 ans (Salamanta, 1990), Ces faibles taux étant probablement liés à des biais méthodologiques de sélection et d'information.

I-2- Le Gabon

I-2-1- Contexte géographique

Le Gabon est situé en Afrique centrale, de part et d'autre de l'Equateur. Le territoire s'étend sur une superficie de 267 667 km². Il est limité au Nord par le Cameroun et la Guinée Equatoriale, à l'Est et au Sud par le Congo, à l'Ouest par l'Océan Atlantique. Le climat est de type équatorial, chaud et humide, avec une forte pluviosité et des hauteurs de précipitations annuelles variant entre 1600 et 3000 mm selon les régions.

Le relief comprend principalement une plaine côtière à l'Ouest du pays et des massifs anciens sur le reste du territoire. La façade maritime s'étend sur 800 km. L'Ogooué est le plus grand fleuve du Gabon (1200 km) et le traverse d'Est en Ouest pour se jeter dans l'Océan Atlantique. La plus grande partie du territoire soit 85 % de la superficie totale est couverte de forêt.

I-2-2 - Contexte démographique

Malgré le doublement de sa population au cours des trente dernières années, le Gabon reste encore faiblement peuplé avec une densité de 3,8 habitants au km². La population gabonaise est estimée à 1,3 millions d'habitants. Elle croît à un rythme de 2,9 % par an. La population de moins de 15 ans représentait 40,9 % et les plus de 65 ans 3,8 % de la population générale en 2003 (PNUD, 2005).

L'évolution de la population entre 1960 et 1996 révèle un exode rural intensif et un afflux important d'immigrés. Plus des trois quarts de la population (83,7 % en 2003) vit en zone urbaine, dont environ la moitié dans la capitale, Libreville (PNUD, 2005). Le reste est principalement réparti le long des grands axes de communications. L'inégale répartition spatiale de la population dans le pays pose de véritables problèmes de développement. Le Gabon compte une cinquantaine d'ethnies dont les Fang, les Punu, les Nzébi, les Myénés, les Kota, les Tékés etc...

I-2-3- Contexte économique

L'exploitation pétrolière constitue la colonne vertébrale de l'économie gabonaise qui n'a jamais pu devenir une véritable économie de production, capable d'impulser une croissance régulière et pérenne. Certes, les revenus tirés de l'exploitation des ressources naturelles ont permis à l'Etat d'accroître le niveau d'emploi, grâce à la création des entreprises publiques, d'une part, et à un vaste programme d'investissement public en infrastructure, d'autre part. Mais l'Etat gabonais a initié des projets coûteux dont la rentabilité financière n'était pas assurée.

L'économie gabonaise peut être considérée comme une économie de rente car elle repose essentiellement sur l'exploitation des ressources naturelles extraites du sol et du sous-sol. Des quatre grands produits d'exportation (pétrole, bois, manganèse et uranium), il n'en reste plus que trois, la production d'uranium ayant pris fin en juillet 1999.

La part relative du pétrole dans le PIB reste sensiblement la même depuis plus de vingt ans, de l'ordre de 40 %. Le secteur non pétrolier regroupe diverses activités dont les plus importantes concernent le bois et les mines. Enfin, l'IDH en 2003 était de 0,635 (PNUD, 2005)

I-2-4- Niveau de santé des populations

Le Gabon présente un profil épidémiologique caractéristique de celui des PED. Malgré des progrès sensibles depuis l'indépendance, les indicateurs de santé restent préoccupants. L'espérance de vie à la naissance est estimée à 54,6 années sur la période 2000-2005. Le taux brut de mortalité infantile est estimé à 60 pour 1000 naissances vivantes en 2003 (PNUD, 2005).

La situation de la mère et de l'enfant a très peu évolué. Sur mille naissances vivantes, 57 enfants décèdent avant l'âge de un an et 89 meurent avant l'âge de 5 ans. La mortalité maternelle est très élevée. Elle est de l'ordre de 520 décès pour 100 000 naissances vivantes. L'indice synthétique de fécondité (ISF) du Gabon est estimé à 4 enfants entre 2000 et 2005 (PNUD 2005), très bas par rapport aux valeurs moyennes du continent africain et il a des répercussions au niveau de la vie familiale et

communautaire. Les causes de l'infertilité sont principalement les infections sexuellement transmissibles et les complications de l'avortement. La stérilité secondaire est un problème important de santé publique et de santé de la reproduction. La prévalence de l'infection VIH est estimée à 8,1 % chez les 15-24 ans et l'incidence de la tuberculose était de 242 pour 100 000 en 2003 (PNUD, 2005).

Le paludisme se transmet de manière continue et stable toute l'année. L'espèce plasmodiale prédominante est *P. falciparum* avec 96,7 % (Koko *et al.*, 1997). Le PC représente 24 % du PG de l'enfant derrière l'anémie sévère (67,8 %) et la détresse respiratoire (31,0 %) (Dzeing-Ella *et al.*, 2005). Les autres principaux motifs de fréquentation des formations sanitaires sont les maladies diarrhéiques, les infections respiratoires aiguës et les complications infectieuses. Il faut également noter que le Gabon connaît le développement de certaines maladies émergentes et ré-émergentes. Ainsi, trois épidémies de fièvre hémorragique à virus Ebola ont été enregistrées entre 1995 et 2003, et des foyers de Trypanosomose Humaine Africaine (THA) existent encore.

Enfin, l'épilepsie représente le troisième motif d'hospitalisation en neurologie (Le Bigot, 1993). Toutefois, la prévalence de l'épilepsie est inconnue.

Chapitre II- Etude de cohorte au Mali

II-1- Contexte et population d'étude

Chaque année depuis 1999, en période de transmission palustre, des enfants âgés de 6 mois à 14 ans sont inclus dans des études de cohortes portant en particulier sur les aspects immunogénétiques et physiopathologiques du paludisme grave et compliqué. 688 enfants étaient déjà inclus depuis le début de ces études. Elles sont gérées par les équipes du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires - Malaria Research and Training Center (DEAP/MRTC) de Bamako et sont menées dans le Service de Pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré de Bamako et le Centre de Santé Communautaire (CSCOM) de la ville de Bandiagara. La population de notre étude a été constituée par des enfants appartenant à ces cohortes, suivis au décours d'un paludisme, grave ou simple.

II-2- Définition de la cohorte

Les patients inclus sont classés, par les équipes du DEAP/MRTC, selon les critères biologiques et cliniques en paludisme grave et compliqué (Warrell *et al*, 1990) ou en paludisme simple, définis par la présence d'une parasitémie à *P. falciparum* sur goutte épaisse et/ou frottis sanguin associé à :

Pour le PC, une fièvre plus un coma (un score de Blantyre < 3) et/ou des convulsions constatées par un médecin ;

Pour le paludisme non cérébral (PNC) :

- une anémie sévère avec un taux d'hématocrite < 15 % ou un taux d'hémoglobine < 5 g/dL
- les autres formes compliquées dont une hypoglycémie : glycémie < 2,20 mmol/l ; une hyperparasitémie : > 100 000 trophozoïtes de *P. falciparum*/mm³ ; une hyperthermie : T ≥ 40° C
- un paludisme simple avec une fièvre sans autre critère de gravité pouvant définir un PG.

Et une réponse au traitement antipaludique.

Pour tous les enfants de ces études, des examens complémentaires sont réalisés afin d'éliminer les principaux diagnostics différentiels :

- une méningite par l'étude du liquide céphalorachidien (LCR),
- une drépanocytose par l'électrophorèse de l'hémoglobine,
- une otite par l'examen oto-rhino-laryngologique,
- une infection urinaire par l'examen cytbactériologique urinaire,
- une broncho-pneumopathie par l'examen clinique de l'appareil respiratoire.

Chaque enfant présentant ces critères du paludisme grave et compliqué est hospitalisé et pris en charge médicalement par les équipes du DEAP/MRTC jusqu'à sa sortie. Les cas de paludisme simple sont pris en charge sans hospitalisation. A la sortie de l'hôpital, les enfants et leurs parents sont raccompagnés jusqu'au domicile familial par les mêmes équipes. Ces dernières s'assurent de bien localiser le lieu de résidence en recueillant toutes indications et informations nécessaires. Une convocation est alors laissée aux parents pour un bilan parasitologique et clinique aux 7^{ème} jour, 14^{ème} jour et 28^{ème} jour après sa sortie. Ensuite, les parents sont sensibilisés pour ramener l'enfant à l'hôpital dès le moindre malaise relatif ou pas au paludisme et pour signaler tout changement d'adresse de l'enfant. En l'absence de tout signe anormal, les enfants sont revus au moins tous les 3 mois et dans le cadre des autres protocoles comme par exemple notre étude.

II-3- Site et période de notre étude

Cette étude s'est déroulée de juillet 2002 à février 2003, après approbation du Comité d'Ethique Institutionnel de l'Université de Bamako (Annexe I). Elle a été conduite en zones urbaine et périurbaine des villes de Bamako et Bandiagara et en zone rurale (Figure 8).

Bamako, ville située au sud du pays, est la capitale administrative. Elle compte environ un million d'habitants repartis dans six communes. Le paludisme à *P. falciparum* est hyperendémique dans les quartiers périphériques et hypoendémique vers le centre-ville.

Bandiagara est une ville située au centre est du pays, à environ 700 km de la capitale dans les plaines rocheuses de l'escarpement Dogon. Elle compte environ 12 500 habitants et le paludisme à *P. falciparum* y est mésoendémique.

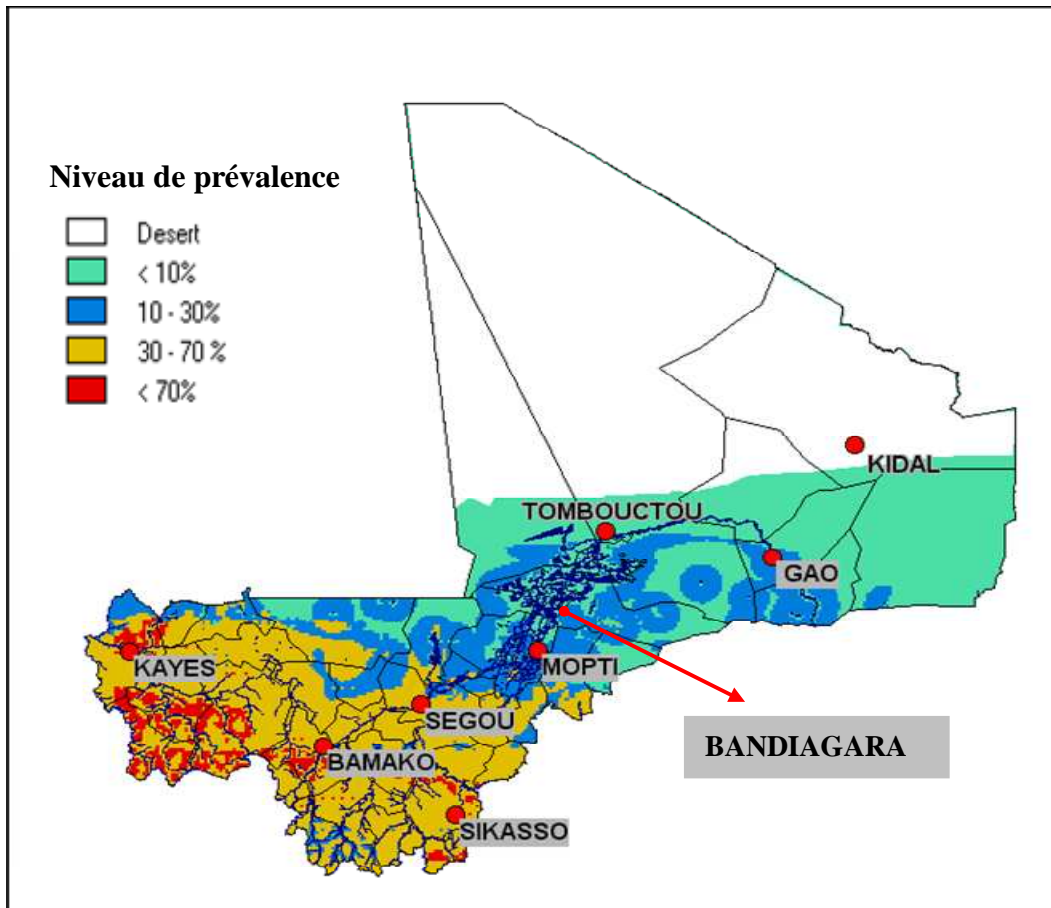


Figure 8 : carte représentant la distribution des prévalences du paludisme au Mali (Source : Section GIS /RS du MRTC)

II-4- Type d'étude

Nous avons réalisé une enquête exposés/non exposés à partir des études initiales de cohorte de Bamako et de Bandiagara.

Critères d'inclusion :

- ***Le groupe exposés*** était constitué par des enfants ayant eu un PC (PC) *stricto sensu* défini par la présence d'une parasitémie à *P. falciparum* associée à une fièvre plus un coma (BSC < 3) et ne s'expliquant que par le paludisme.

- ***Le groupe non exposés*** était constitué des enfants ayant eu un paludisme symptomatique non cérébral (PNC) défini par la présence d'une parasitémie à *P. falciparum* associée à :

- 1) un taux d'hématocrite < 15 % ou taux d'hémoglobine < 5 g/dL pour l'anémie sévère ;
- 2) une glycémie < 2,2 mmol/l pour les formes compliquées d'hypoglycémie ;
- 3) une hyperparasitémie : > 100 000 trophozoïtes de *P. falciparum*/mm³ pour les formes avec hyperparasitémie ;
- 4) une hyperthermie définie par une T ≥ 40 C° pour les formes avec hyperthermie ;
- 6) une fièvre sans autre critère de gravité pour un paludisme simple.

Critères de non inclusion :

- Les enfants ayant présenté une anémie sévère associée à un PC (forme mixte) n'étaient pas inclus dans notre étude.

II-5- Déroulement de l'étude

Recrutement des sujets éligibles

Les données démographiques, cliniques et biologiques ont été d'abord collectées à partir des dossiers hospitaliers des études initiales de cohorte suivant les critères retenus pour cette étude.

Validation des groupes et dépistage

Les sujets remplissant les critères d'inclusion étaient recensés et répartis dans chacun des deux groupes de l'étude.

Tous les enfants éligibles étaient regroupés en zone d'enquête (commune, quartier ou village) en fonction de leur lieu de résidence. A l'issue de ce regroupement, des visites étaient effectuées avec les équipes DEAP/MRTC dans chaque foyer et elles permettaient d'interroger les parents, les tuteurs et/ou certains enfants afin de dépister les cas suspects d'épilepsie.

La procédure de dépistage était menée en utilisant le questionnaire d'investigation de l'épilepsie dans les pays tropicaux (Annexe IV) élaboré à l'Institut d'Epidémiologie Neurologique et Neurologie Tropicale de Limoges (Preux *et al.*, 2000) en collaboration avec l'Association Panafricaine des Sciences Neurologiques (PAANS). Le questionnaire a été divisé en 2 parties pour notre enquête en apportant quelques modifications dans le module dépistage (Annexe II).

La partie dépistage était appliquée en aveugle à tous les enfants inclus. Il regroupait un ensemble de questions pour lesquelles toute réponse positive permettait de classer le sujet comme cas suspects d'épilepsie. Une convocation était alors adressée aux parents et/ou tuteurs pour que le neuropédiatre confirme ou infirme l'épilepsie.

Dans cette étude, selon la définition épidémiologique de la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie, ont été considérés comme épileptiques les enfants ayant présenté la récurrence d'au moins deux crises épileptiques non provoquées survenant dans un laps de temps de plus de 24 heures (Commission ILAE, 1994) et confirmée par le neuropédiatre (épileptologue). Si la chronicité de l'affection n'est pas prise en compte dans cette définition, les enfants présentant une épilepsie active (dernière crise datant de 2 ans au maximum) étaient considérés épileptiques.

Une autre partie du questionnaire était destinée à tous les enfants suspectés d'épilepsie. Elle était basée sur le récit des parents concernant la survenue de l'accès palustre, sur la description précise des malaises et leurs circonstances de survenue, sur l'histoire naturelle des crises d'épilepsie, leur ancienneté et le type de crises. Elle prenait également en compte les antécédents personnels et familiaux et la thérapeutique anti-épileptique. Les différentes questions étaient posées oralement en langues locales (Bambara, Dogon, Peuhl). La traduction était réalisée par un médecin ou un agent de santé du DEAP/MRTC. Un consentement éclairé a été recueilli auprès des différentes familles et des chefs de village avant le début de chaque interrogatoire.

Un second interrogatoire des parents de 15 enfants tirés au sort parmi ceux n'ayant pas été retenus comme cas suspects d'épilepsie lors du passage des enquêteurs a été réalisé par le neuropédiatre sur la base du module de dépistage. Cette étape avait pour but de contrôler la qualité du dépistage des cas suspects d'épilepsie effectué par des enquêteurs non spécialisés en épileptologie pédiatrique.

Electroencéphalogramme, tomодensitométrie et diagnostic

A l'issue du dépistage des cas suspects d'épilepsie, un interrogatoire approfondi des parents et un examen neurologique des enfants par un neuropédiatre ont été effectués. La présence d'un accès fébrile durant les différentes crises épileptiques a été recherchée au cours de l'interrogatoire.

Un enregistrement EEG a aussi été réalisé à l'aide d'un appareil EEG numérisé portable (Medatec Brainnet II ; Medatec Medical Data Technology, Bruxelles,

Belgique) par une manipulatrice spécialisée (Figure 9). Pour cela 19 électrodes ont été disposées sur le cuir chevelu selon le système standard 10-20. L'examen a compté une phase de repos avec plusieurs ouvertures et fermetures des yeux et une épreuve d'activation par hyperpnée. La stimulation lumineuse intermittente non disponible sur l'appareil n'a pu être réalisée. Les enregistrements duraient de 20 à 30 minutes selon les patients. Les EEG ont été effectués par une technicienne, soit dans les CSCOM des différents quartiers pour les patients de Bamako, soit au Centre de Santé pour les patients de Bandiagara. Lorsque le patient ne pouvait pas se déplacer, l'EEG était réalisé à domicile. Les tracés ont été interprétés par deux médecins de l'unité d'explorations fonctionnelles neurologiques du CHU de Limoges et sur le terrain.

Enfin, un examen par TDM cérébrale a été réalisé pour les enfants confirmés épileptiques et pour ceux présentant d'autres séquelles neurologiques persistantes. Une triple interprétation a ensuite été effectuée par le neuropédiatre et 2 neuroradiologues (1 au Mali et 1 en France).



Figure 9 : Enregistrement EEG avec appareil numérisé portable d'un enfant malien à Bamako, étude exposés/non exposés, 2002-2003.

II-6- Analyses statistiques

Les données ont été recueillies à l'aide de fiches standardisées. L'analyse statistique a été réalisée grâce aux logiciels Epi-info 6 (Center for Diseases Control – CDC- ; Organisation Mondiale de la Santé ; version française : Epicentre et Ecole Nationale de Santé Publique) et Statview 5.0 (SAS Institute, Cary, USA). Elle a fait appel à des analyses descriptives classiques et à des analyses comparatives uni et multivariées. Les tests statistiques habituels ont été utilisés pour l'analyse univariée : Chi-deux pour les comparaisons de fréquences et test t de Student pour les comparaisons de moyennes. L'analyse multivariée a été réalisée en utilisant un modèle de régression logistique pas à pas descendant et la méthode de Hosmer et Lemeshow en incluant les variables pour lesquelles le seuil de significativité était inférieur à 0,25 en analyse univariée. L'incidence et le taux de densité d'incidence de la maladie ont été calculés dans chaque groupe exposés et non exposés. Le taux de densité d'incidence est défini comme le nombre de nouveaux cas d'une affection apparus dans une population donnée, au cours d'une période de temps donnée (de t1 à t2), rapporté au nombre de personnes-années (PA) exposées au risque dans la population.

Pour le calcul du taux de densité d'incidence dans notre étude, chaque sujet ne comptait que pour la période pendant laquelle on a pu l'observer avant la survenue de l'épilepsie. Cette période était considérée comme période à risque. Le nombre total de personne-temps pour notre population était égal à la somme du suivi (nombre de personne-temps) réalisé par tous les sujets de notre population.

L'analyse de l'association entre le PC et la survenue d'épilepsie a été faite par le calcul du risque relatif (RR) et de son intervalle de confiance à 95 %. Le seuil de significativité a été fixé à $\alpha = 5\%$ pour l'ensemble des tests statistiques.

II-7- Constitution de l'équipe scientifique

Les membres de l'équipe scientifique étaient les suivants :

- ✓ Monsieur Edgard Brice Ngoungou, investigateur principal et coordonnateur de l'étude,
- ✓ Professeur Pierre-Marie Preux et Docteur Michel Druet-Cabanac de l'Institut d'Epidémiologie Neurologique et Neurologie Tropicale (IENT), Limoges,

Professeur Ogobara Doumbo, Docteurs Belco Poudiougou, Abdoulaye Traoré, Drissa Coulibaly, messieurs Damori Traoré et Ouologuem, du Département d'Epidémiologie et des Affections parasitaires /Malaria Research & Training Center (DEAP/MRTC), dont une équipe est basée au Service de Pédiatrie de l'Hôpital Gabriel Touré à Bamako et une autre au CSCOM de Bandiagara

- ✓ Professeur Olivier Dulac (neuropédiatre), Hôpital Necker en France,
- ✓ Docteur Maryse Tuillas et Madame Ginette Langer (technicienne en EEG) du Service d'Explorations Fonctionnelles Neurologiques du CHU de Limoges.
- ✓ Docteur Marie-Paule Boncoeur du Service de Radiologie de CHU de Limoges

II-8- Résultats

II-8-1- Description de l'échantillon

La cohorte initiale comprenait 688 enfants ayant présenté un accès palustre grave ou simple. Parmi eux, 288 remplissant les critères d'inclusion pour les protocoles initiaux n'ont pu être sélectionnés dans notre étude pour cause de déménagement ou parce que leur domicile était difficile d'accès en saison des pluies. Il s'agissait de 70 enfants présentant une forme mixte (PC et anémie sévère) dont 1 avec des antécédents d'épilepsie et de 218 enfants avec PNC dont 113 avec PG et 105 avec paludisme simple. Les différentes phases de l'enquête sont représentées sur la Figure 10.

Pour l'ensemble des deux groupes (exposés/ non exposés), l'échantillon était donc constitué de 323 enfants chez qui les informations complètes ont été obtenues après la phase de dépistage.

Dans le groupe PNC, la répartition en fonction de la forme clinique de paludisme était de 54 enfants (24,3 %) avec anémie sévère, 65 enfants (29,3 %) avec une autre forme de PG et 103 enfants (46,4 %) avec accès simple. Le Tableau X résume les paramètres démographiques et cliniques de ces enfants.

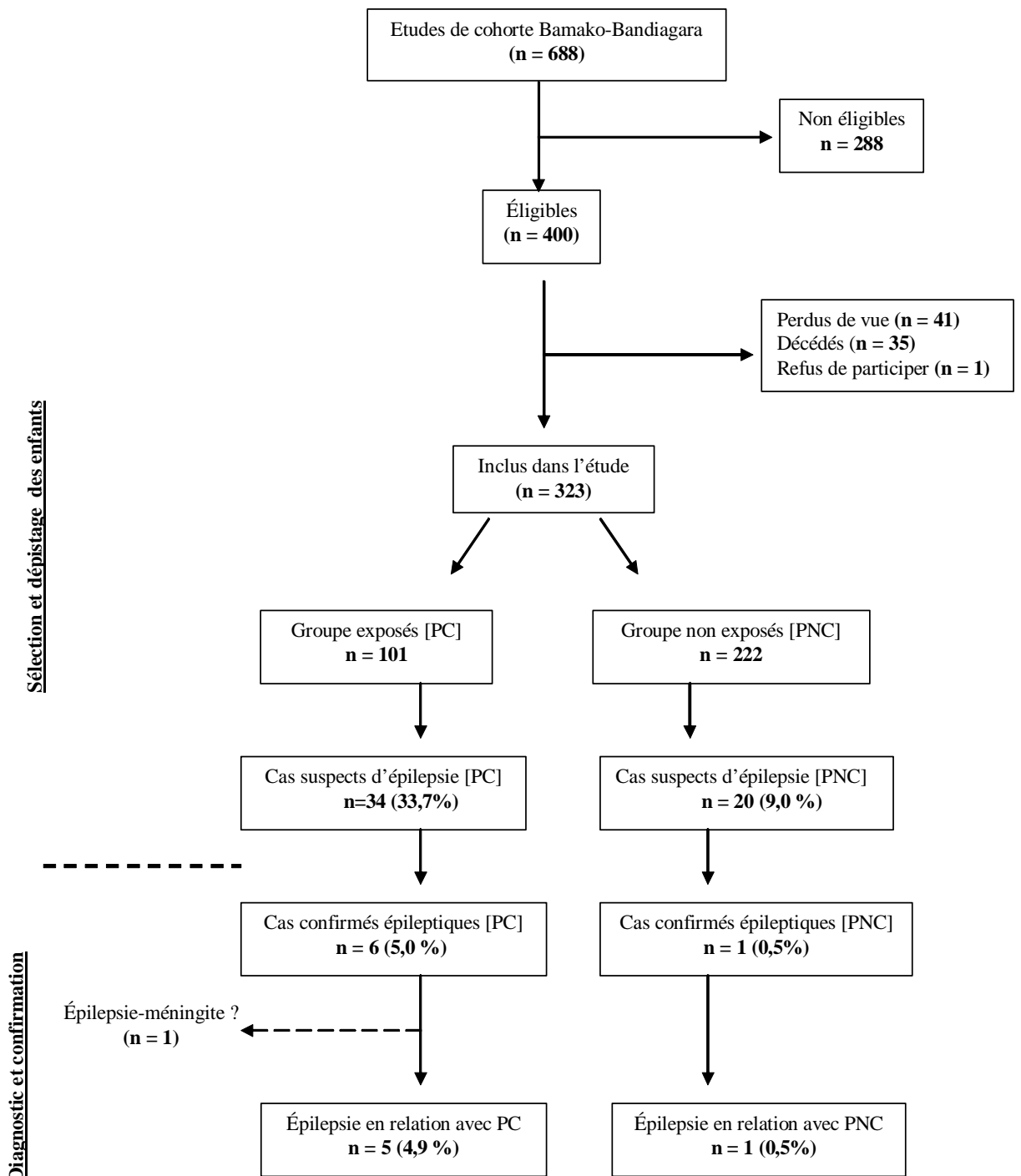


Figure 10 : Les différentes phases de l'étude pour les deux groupes (exposés/non exposés), Mali, 2002-2003.

Tableau X : Caractéristiques démographiques et cliniques des enfants inclus dans l'enquête exposés/non exposés, Mali, 2002-2003.

| | Enfants inclus (n= 323) | Groupe exposés [PC] (n= 101) | Groupe non exposés [PNC] (n= 222) | Significativité |
|------------------------------|------------------------------------|---|--|------------------------|
| Sexratio | 1,08 | 1,19 | 1,03 | 0,94 |
| Age moyen(± ET) | 4,1 ans (± 3,0) | 5,6 ans (± 3,6) | 3,5 ans (± 2,4) | <0,0001 |
| Villes: | | | | |
| <i>Bamako</i> | 127 (100,0 %) | 80 (63,0 %) | 47 (37,0 %) | <0,0001 |
| <i>Bambagara</i> | 195 (100,0 %) | 21(10,7 %) | 175 (89,3 %) | <0,0001 |
| Suivi moyen(± ET) | 2,5 ans (± 0,9) | 3,0 ans (± 0,8) | 2,5 ans (± 0,9) | <0,0001 |
| Détresse respiratoire | 16 (5,0 %) | 8 (7,9 %) | 8 (3,6 %) | 0,09 |
| Hyperthermie | 103 (21,9 %) | 66 (65,3 %) | 37 (16,7 %) | <0,0001 |
| Hypoglycémie | 6 (1,9 %) | 4 (4,0 %) | 2 (0,9 %) | 0,07 |
| Déshydratation sévère | 16 (5,0 %) | 8 (7,9 %) | 8 (3,6 %) | 0,09 |
| Ictère | 16 (5,0 %) | 10 (9,9 %) | 6 (2,7 %) | 0,008 |
| Hyperparasitémie | 76 (23,5 %) | 28 (27,7 %) | 48 (21,6 %) | 0,23 |

ET : Ecart-type

Concernant les ethnies, les Dogons était la population la plus représentée suivi des Bambaras (Figure 11).

Dans le groupe PC, chez 78 enfants (77,2 %) des convulsions, dont 12 (15,4 %) de type état de mal épileptique, avaient précédé le coma. Des convulsions ont été observées chez 35 enfants (15,8 %) du groupe PNC avec PG.

La moyenne d'âge était plus élevée et le suivi moyen sensiblement plus long pour les enfants du groupe PC (Tableau X).

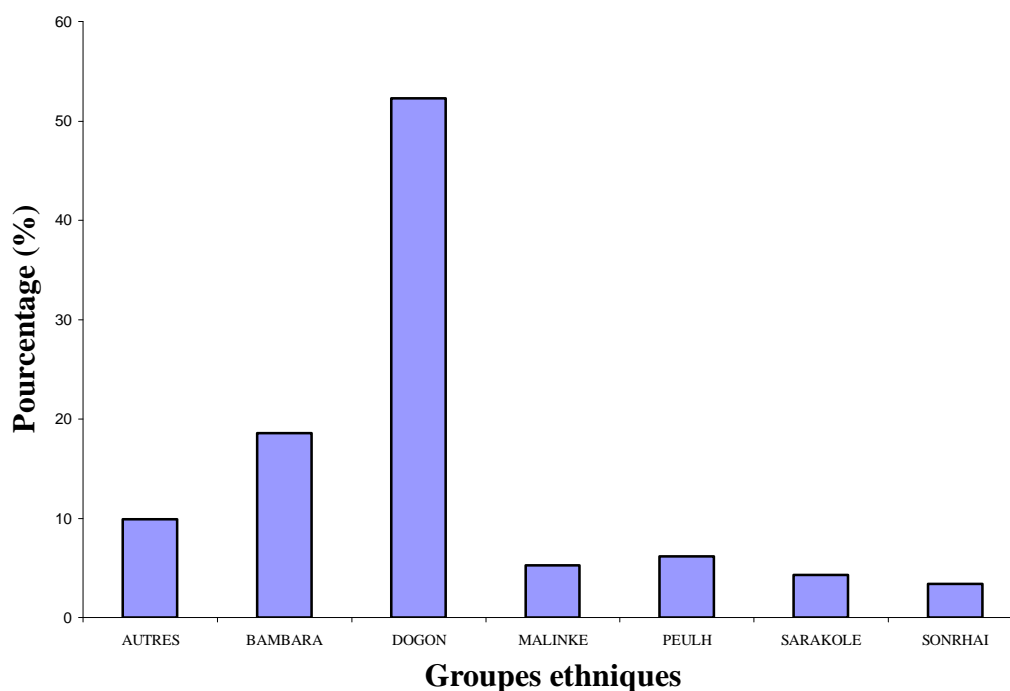


Figure 11 : Distribution de l'échantillon en fonction de l'ethnie de l'enquête (exposés/non exposés), Mali, 2002-2003.

II-8-2- Association entre PC et épilepsie séquellaire

Au total 54 (16,7 %) enfants ont été retenus comme cas suspects d'épilepsie après la phase de dépistage.

Le second interrogatoire réalisé par le neuropédiatre chez 15 enfants n'ayant pas été reconnus « suspects » d'épilepsie au dépistage, n'a pas révélé d'autres cas.

Parmi tous les enfants avec suspicion d'épilepsie absence, aucune confirmation n'a été apportée par le neuropédiatre. En revanche des troubles du comportement avec instabilité et hyperkinésie ont été retrouvés dans 15 cas du groupe PC et 6 cas du groupe PNC.

D'autres séquelles neurologiques polymorphes ont été également diagnostiquées chez certains de ces enfants avec PC: un cas de céphalées chroniques, un retard mental, un retard du langage, une dyspraxie faciale, une diplégie, un syndrome frontal, 2 cas de dystonie.

D'autres événements occasionnels ont été rapportés par les parents telle une crise d'épilepsie occasionnelle survenue chez 2 enfants après leur PC. La description

correspondait à une crise tonico-clonique généralisée survenue 7 jours suivant la sortie pour le premier et à une crise tonique survenue après un an pour le deuxième. L'examen clinique neurologique était normal chez ces enfants. Enfin, un autre enfant présentait des sursauts et des mouvements d'extension et de flexion du tronc de survenue nocturne. A l'examen clinique, cet enfant présentait des clonies du pied et un syndrome pyramidal avec diplégie.

L'épilepsie a été confirmée chez 7 enfants pour l'ensemble des deux groupes : 6 dans le groupe PC et 1 dans le groupe PNC (Figure 10).

Pour 6 de ces 7 enfants, 5 dans le groupe PC, 1 dans le groupe PNC, la survenue de l'épilepsie était en relation probable avec le paludisme, en l'absence d'antécédent personnel d'affection neurologique ou familial d'épilepsie.

Pour le septième, inclus dans le groupe PC, l'interrogatoire a révélé des antécédents de méningite purulente à l'âge de 4 mois avec séquelles neurologiques sous forme d'une hémiplégie gauche prédominant au membre supérieur. Il n'a pas été retenu comme cas d'épilepsie en relation avec le PC.

II-8-3- Description des cas d'épilepsie en relation avec le paludisme

Cas 1 : enfant de genre féminin âgé de 6 ans avec antécédent de rougeole à 9 mois, sans antécédent personnel ni familial d'épilepsie ou d'affection neurologique. La première crise épileptique est apparue 1 an après son PC survenu à 5 ans. Les crises étaient de type partiel avec généralisation secondaire, débutant par l'un des membres supérieurs, sans perte de connaissance, avec une fréquence d'au moins une crise par mois. A la date de l'enquête la dernière crise datait de 4 mois et l'enfant était encore sous traitement par phénobarbital.

Cas 2 : enfant de sexe féminin âgé de 8 ans sans antécédent personnel ni familial d'épilepsie ou d'affection neurologique. La première crise épileptique était apparue 1 mois après le PC survenu à 5 ans. Les crises étaient de type tonico-clonique, avec perte de connaissance et émission d'urine et de bave avec une fréquence d'au moins une crise par mois. Environ 10 crises au total ont été observées par les parents. Le délai de survenue de la dernière crise par rapport à notre étude était de 2 mois mais l'enfant n'avait aucun traitement.

Cas 3 : enfant de sexe masculin âgé de 5 ans sans antécédent personnel ni familial d'épilepsie ou d'affection neurologique. La première crise épileptique était apparue 1 mois après le PC survenu à 3 ans. Des crises toniques généralisées se sont répétées durant 3 mois, parfois plusieurs fois par jour soit une fréquence d'au moins une crise hebdomadaire. L'examen clinique a révélé un signe de Babinski bilatéral et un grasping buccal. Le délai entre la survenue de la dernière crise et notre étude était de 2 ans et l'enfant avait reçu un traitement par phénobarbital pendant 1 an.

Cas 4 : enfant de sexe féminin âgée de 6 ans, née prématurément à 7 mois de grossesse. La première crise épileptique est survenue 1 mois après le PC contracté à 6 ans. Les crises étaient de type tonico-clonique avec perte de connaissance et émission d'urine et de bave. Environ 5 crises au total ont été observées par les parents avec une fréquence d'au moins une crise par mois. A la date de l'enquête, le délai de survenue de la dernière crise était de 1 mois et l'enfant était encore sous traitement par phénobarbital.

Cas 5 : enfant de sexe masculin âgé de 5 ans sans antécédent personnel et familial d'épilepsie ou d'affection neurologique. La première crise épileptique est survenue 8 mois après un paludisme simple contracté à 3 ans. Des crises tonico-cloniques généralisées se sont répétées avec une fréquence d'environ 3 par semaine. Le délai de survenue de la dernière crise par rapport à notre étude était de 1 an et l'enfant avait pris du phénobarbital pendant 1 an environ.

Cas 6 : enfant de sexe masculin âgé de 4 ans sans antécédent personnel ni familial d'épilepsie ou d'affection neurologique. La première crise épileptique était apparue 2 semaines après le PC survenu à 2 ans. Les crises étaient de type partiel secondairement généralisée débutant par des secousses d'un membre supérieur avec une fréquence d'au moins une crise par mois. A la date de l'enquête le délai de survenue de la dernière crise était d'environ 1 an et l'enfant avait eu un traitement au phénobarbital pendant 1 an.

II-8-4- La mesure d'association entre le PC et épilepsie séquellaire

Le taux de densité d'incidence était de 17 pour 1000 personne-années dans le groupe PC et de 1,8 pour 1000 personne-années dans le groupe PNC, traduisant un risque relatif (RR) brut de :

$$\mathbf{RR = 9,4 [IC_{95\%} : 1,3-80,3] ; p= 0,02}$$

Ce RR, ajusté sur l'âge et la période de suivi par analyse multivariée, était de :

| |
|--|
| $\mathbf{RR = 14,3 [IC_{95\%} : 1,6-132,0] ; p= 0,01}$ |
|--|

II-8-5- Description des examens paracliniques et traitement

L'électroencéphalogramme (EEG)

Les EEG ont été réalisés chez 52 des 54 enfants suspectés d'épilepsie. Seuls 2 enfants du groupe PC présentaient des anomalies paroxystiques :

- un avec des pointes centro-occipitales bilatérales à prédominance gauche après syndrome hémiplégié-hémiconvulsion de cause inconnue,
- un avec des pointes ondes occipitales.

Après examen clinique neurologique, ces 2 enfants n'avaient jamais eu de crises et ne répondaient donc pas à la définition épilepsie retenue.

Traitement anti-épileptique

Au total sur les 7 enfants atteints d'épilepsie, 5 ont donc reçu du phénobarbital en monothérapie et 2 n'ont pas eu de traitement. Pour 3 enfants le traitement a été arrêté au bout de 1 an car ces enfants ne faisaient plus de crises et les 2 autres avec des crises récentes étaient encore sous traitement au moment de l'enquête.

La tomодensitométrie (TDM)

Elle a été pratiquée chez 8 enfants dont 4 avec une épilepsie confirmée et 4 avec d'autres séquelles neurologiques majeures. Elle a révélé des anomalies (Figures 12 et 13) chez 6 enfants : 3 atteints d'épilepsie (2 en relation avec le PC et 1 avec un

antécédent de méningite) et 3 atteints d'autres types de séquelles neurologiques. La description de ces anomalies est la suivante :

Enfant 1 : enfant de sexe féminin âgé de 4 ans ayant eu un PC à l'âge de 3 ans. Dans l'histoire de la maladie, on notait la survenue de convulsions fébriles suivie d'un coma profond. A la date de l'enquête, l'examen clinique montrait une grande hypotonie axiale avec accès hypotoniques, sans parole et une raideur extrapyramidale. Il n'y avait pas de paralysie de la verticalité. La TDM montrait une atrophie cortico-sous-corticale étendue compatible avec une leucomalacie diffuse.

Enfant 2 : enfant de sexe masculin âgé de 6 ans ayant eu un PC à l'âge de 5 ans. Le PC était marqué par la survenue de convulsions fébriles suivi d'un coma profond. A la date de l'enquête, l'examen clinique mettait en évidence une hémiparésie et la TDM montrait une importante dilatation tétra-ventriculaire prédominant très nettement au niveau du ventricule latéral gauche, probablement liée à la présence de lésions séquellaires hémisphériques gauches associées.

Enfant 3 : enfant de sexe masculin âgé de 8 ans ayant eu un PC à l'âge de 6 ans avec convulsions fébriles dont un état de mal épileptique suivi d'un coma profond. A la date de l'enquête, l'examen clinique retrouvait une grande dystonie, avec une atonie axiale et signes extrapyramidaux. Il n'y avait aucun signe pyramidal ni paralysie de la verticalité. L'enfant sursautait au moindre bruit. La TDM montrait une atrophie cérébelleuse et une atrophie corticale sus-tentorielle fronto-temporale bilatérale avec une hypodensité bi-pallidale.

Enfant 4 : enfant de sexe masculin âgé de 5 ans ayant eu un PC à l'âge de 3 ans. Dans l'histoire de la maladie, des convulsions, un coma profond et prolongé de 5 jours. A la date de l'enquête l'examen clinique révélait un syndrome frontal, un grasping buccal et un signe de Babinski bilatéral. L'enfant présentait une épilepsie. Le délai entre la survenue de la dernière crise et notre étude était de 2 ans et l'enfant avait reçu un traitement par phénobarbital pendant 1 an. La TDM montrait une très importante atrophie cortico-sous-corticale diffuse.

Enfant 5 : enfant de sexe féminin âgé de 8 ans ayant eu un PC à l'âge de 5 ans. Dans l'histoire de la maladie on retrouvait des convulsions fébriles suivi d'un coma profond. L'enfant présentait une épilepsie confirmée par le neuropédiatre à la date de l'enquête. Le délai de survenue de la dernière crise par rapport à notre étude était de 2 mois mais l'enfant n'avait aucun traitement. L'examen clinique retrouvait aussi des troubles de l'attention et la TDM montrait des vallées sylviennes un peu trop visibles, évoquant une discrète atrophie corticale bi-insulaire.

Enfant 6 : enfant de sexe masculin âgé de 7 ans ayant eu un PC à l'âge de 4 ans avec convulsions fébriles répétées suivi d'un coma. A la date de l'enquête, l'examen clinique révélait une hémiplégie et des troubles du langage. Une épilepsie, dont les premières crises étaient survenues 6 mois après le PC, était confirmée. Mais, à l'interrogatoire des parents, il existait un antécédent de méningite purulente à l'âge de 4 mois chez cet enfant. La TDM montrait une atrophie diffuse de l'hémisphère gauche, y compris des lobes temporal et frontal évoquant une séquelle d'état de mal convulsif.

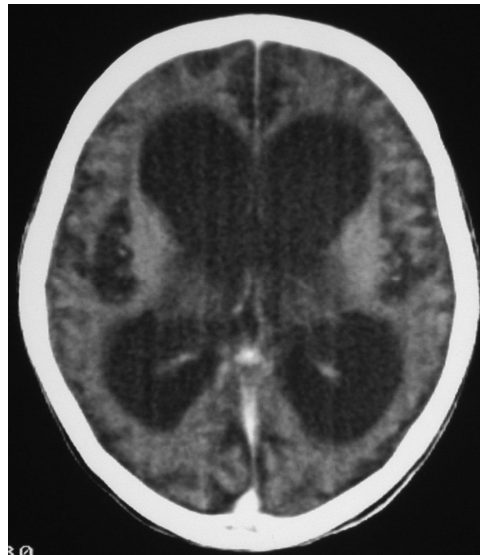


Figure 12 : enfant n°1, scanner cérébral réalisé sans injection de produit de contraste iodé : importante atrophie cortico-sous-corticale diffuse se traduisant par une dilatation passive des structures ventriculaires et un élargissement des sillons corticaux.

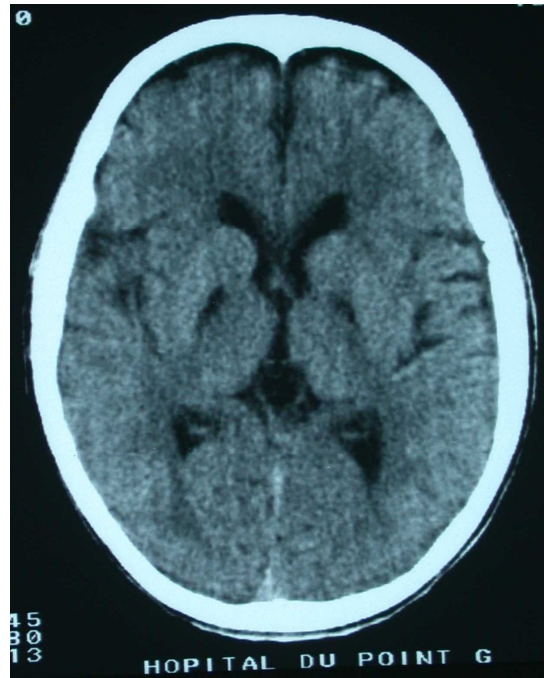


Figure 13 : enfant n°3, scanner cérébral réalisé sans injection de produit de contraste iodé : hypodensités bi-pallidales séquellaires.

Nous avons abordé dans cette partie la méthodologie et les résultats de l'étude au Mali. Nous les discuterons dans la troisième partie de cette Thèse.

Articles II et III

II- Ngoungou EB, Dulac O, Poudiougou B, Druet-Cabanac M, Dicko A, Traore AM, Coulibaly D, Farnarier G, Tuillas M, Keita MM, Kombila M, Doumbo OK, and Preux PM. Epilepsy as a Consequence of Cerebral Malaria in Area in Which Malaria Is Endemic in Mali, West Africa. *Epilepsia* 2006; 47: 873-9.

III- Ngoungou EB, Poudiougou B, Dulac O, Dicko A, Boncoeur MP, Traoré AM, Coulibaly D, Keita MM, Preux PM, Doumbo OK, Druet-Cabanac M. Séquelles neurologiques persistantes dues au paludisme cérébral dans une cohorte d'enfants au Mali (soumis en version révisée à la Revue Neurologique).

Chapitre III- Etude cas-témoins appariés au Gabon

III-1- Lieu et période de l'enquête

Cette étude a été réalisée dans les services de Neurologie, de Pédiatrie et de Neurochirurgie de trois établissements hospitaliers de la ville de Libreville : Centre Hospitalier de Libreville (CHL), Fondation Jeanne Ebori (FJE), Hôpital Pédiatrique d'Owendo (HPO) (Figure 14). Elle a été conduite de décembre 2003 à juin 2004. Le CHL est la structure sanitaire publique la plus grande du pays.. La FJE et l'HPO sont deux établissements parapublics de la Caisse Nationale de Sécurité Sociale (CNSS) accueillant essentiellement les assurés sociaux et les fonctionnaires.

III-2- Population de l'enquête

La population était constituée de patients âgés de 6 mois à 25 ans admis entre le 1^{er} janvier 1990 et le 31 mai 2004 dans l'un des trois services concernés par cette étude.

III-3- Type d'enquête

Il s'agit d'une enquête cas-témoins appariés.

III-3-1- Définition des cas

Les cas étaient des patients atteints d'épilepsie et ayant été hospitalisés au sein des trois services concernés. L'épilepsie était définie par la récurrence d'au moins 2 crises épileptiques non provoquées survenant dans un laps de temps de plus de 24 heures selon la définition épidémiologique de la Ligue International Contre l'Epilepsie (Commission ILAE, 1993).

Ce diagnostic devait figurer dans le dossier du patient et avoir été confirmé par un neurologue. Le recrutement de tous les cas a nécessité une analyse préalable des dossiers afin d'exclure de l'étude ceux pour lesquels les renseignements étaient insuffisants.

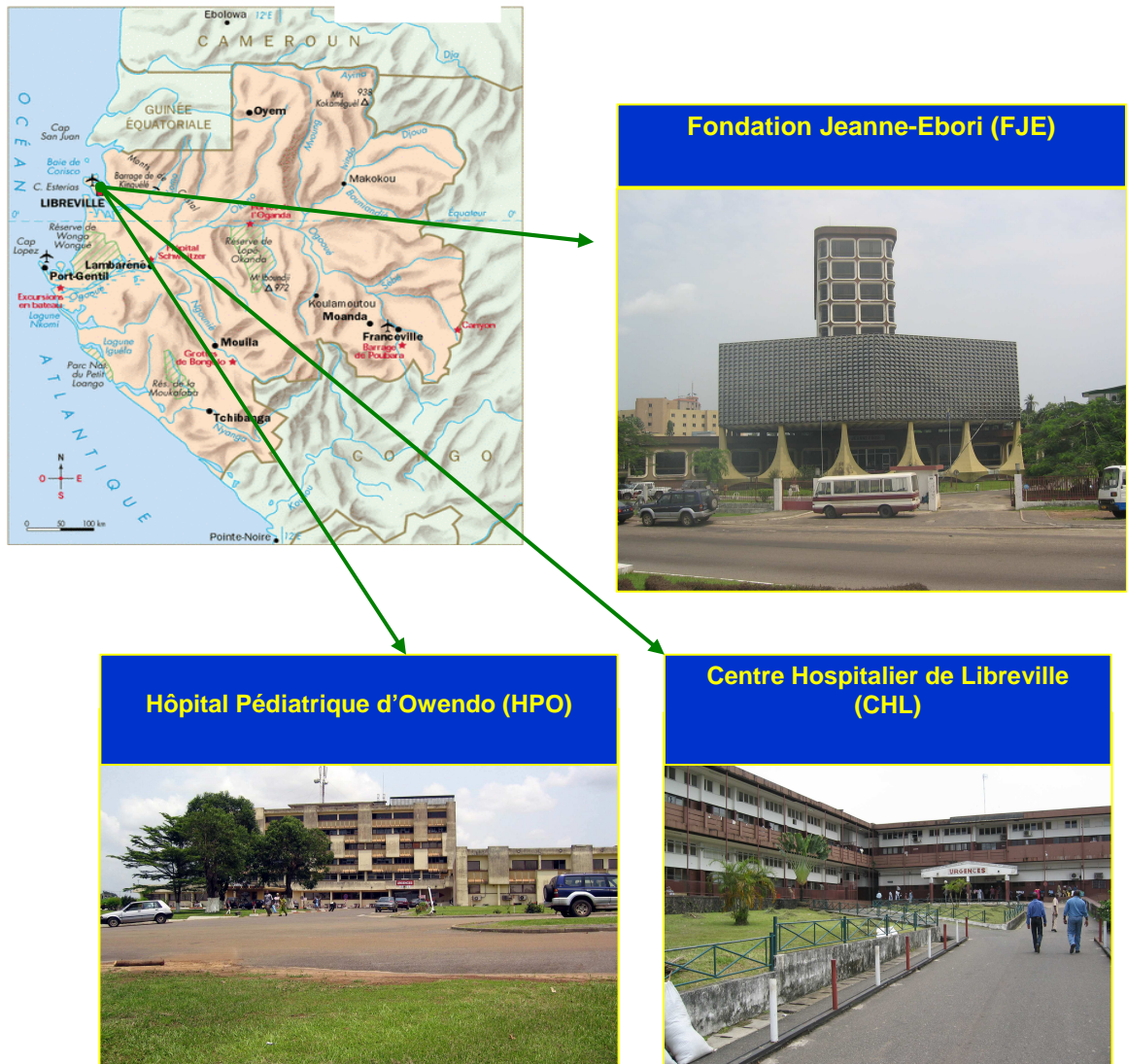


Figure 14 : Représentation des 3 sites (FJE, CHL, HPO) de l'étude cas-témoins à Libreville, au Gabon, 2003-2004.

III-3-2- Définition des témoins

Les témoins étaient des patients indemnes d'épilepsie et de pathologies neurologiques, et ayant été admis dans les mêmes établissements hospitaliers pour une autre affection que le paludisme. Chaque témoin était apparié au cas sur l'âge (± 5 ans) et l'année d'hospitalisation (± 1 an). Comme pour les cas, ils étaient d'abord recrutés sur dossier hospitalier et ensuite interrogés avec leurs parents afin de recueillir des informations sur les différents facteurs d'exposition.

III-3-3- Appariement

Un témoin a été apparié à un cas suivant l'âge (± 5 ans au maximum) et l'année d'hospitalisation (± 1 an).

III-3-4- Facteurs d'exposition étudiés

Les informations recueillies à partir de chaque dossier hospitalier et de l'interrogatoire des parents et/ou du patient permettaient de rechercher la présence de facteurs d'exposition (questionnaire standard en Annexe II) :

- antécédent de PC défini par un coma profond (BSC $<$ 3), avec une parasitémie à *P. falciparum* sans autre cause expliquant le coma,
- antécédent de convulsions au cours du PC ou de convulsions répétées (avec ou sans coma) avec une parasitémie à *P. falciparum*, constatées par le médecin,
- antécédent de traumatisme crânien avec perte de connaissance,
- antécédents familiaux d'épilepsie définis par un membre de la famille au premier ou second degré souffrant d'épilepsie,
- antécédents de complications à la naissance définis par un accouchement pénible et long, une césarienne ou l'utilisation de moyens physiques (forceps, ventouses),
- antécédents de convulsions fébriles, définies par l'existence d'une ou plusieurs convulsions avec fièvre survenues avant l'âge de 6 ans, sans évidence d'une infection intracrânienne,
- antécédents d'une autre infection du SNC, définie par des troubles neurologiques avec une fièvre,
- antécédents d'une toute autre affection grave confirmée (examens cliniques et/ou biologiques).
- drépanocytose confirmée (examens cliniques et biologiques)

III-4- Nombre minimum de sujets nécessaires

Le nombre minimum de sujets requis pour l'étude, en appariant un témoin à un cas, avec un risque d'erreur alpha de 5 % et une puissance de 90 % pour détecter un rapport de cotes (RC) minimum de 3, dans une région où le PC est estimé à 5 %, était de 518 sujets au total (259 cas et 259 témoins). Le rapport de cotes intéressant à détecter a été

fixé à 3 en raison des études précédentes (Carter *et al.*, 2004) qui ont trouvés un rapport de cotes autour de 4. La prévalence du PC dans la population générale gabonaise est inconnue. Elle est estimée à 10 % dans certaines études en Afrique subsaharienne (Marsh *et al.*, 1995) et la prévalence de l'infection à *P. falciparum* est environ 42 % à Libreville chez les enfants (Richard-Lenoble *et al.*, 1986). Nous avons donc fixé la prévalence de l'exposition attendue dans la population générale à 5 % pour calculer le nombre de sujets nécessaires à inclure.

III-5- Déroulement de l'enquête

Des autorisations administratives auprès du Ministère de la Santé Publique ont été sollicitées et accordées.

La collecte de données a été effectuée en deux phases. Les données ont d'abord été obtenues en passant en revue les registres et les dossiers hospitaliers. A partir des registres, une sélection des épileptiques a été réalisée par l'investigateur principal (IP) en fonction de l'année d'hospitalisation et de l'âge du patient. Ensuite les dossiers étaient systématiquement passés en revue par deux investigateurs, l'IP et un médecin (CHL, HPO et FJE). Les dossiers sans informations suffisantes sur les antécédents médicaux du patient, l'histoire de la maladie et le diagnostic étaient exclus. Dans ce cas, le dossier éligible suivant sur la liste était examiné, jusqu'à ce qu'un dossier répondant aux critères requis puisse être inclus. Les données sur les examens paracliniques (EEG et/ou scanner ou artériographie), la conformité du traitement, les examens cliniques et biologiques, les facteurs d'exposition et les adresses des patients étaient vérifiées et recueillies.

Puis un entretien, face à face ou téléphonique, avait lieu avec les parents et/ou les patients inclus. Un consentement oral était obtenu auprès des parents des enfants inclus ou des patients plus âgés avant le début de tout entretien.

Cet entretien était conduit à l'aide du questionnaire d'investigation de l'épilepsie en zone tropicale (Preux *et al.*, 2000). Il était réalisé par un médecin ou un neurologue et l'IP.

Enfin, certaines données biologiques et parasitologiques étaient récupérées dans d'autres services où avaient été hospitalisés les patients par exemple en pédiatrie. Elles étaient passées en revue pour obtenir des informations sur les facteurs d'exposition. De plus, si un sujet avait deux dossiers retrouvés dans deux services différents (par

exemple, neurologie du CHL et neurochirurgie de la FJE), seul le dossier concernant la première hospitalisation était pris en compte dans notre étude.

La même procédure a été appliquée aux témoins. Le choix des témoins a été opéré à partir des registres de pédiatrie, en utilisant les numéros d'identification de l'hôpital et de la pathologie indiquée dans le registre. Les informations concernant le premier témoin éligible sur la liste étaient recueillies dans le dossier hospitalier en tenant compte des critères d'appariement.

III-6- Recueil des données

Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche de recueil spécifique (Annexe III) appliquée aux cas et aux témoins et du questionnaire d'investigation de l'épilepsie dans les pays tropicaux (Preux *et al.*, 2000) rempli uniquement pour les épileptiques (Annexe IV).

La fiche de recueil spécifique comportait :

- l'identification du patient (numéro d'identification, date de l'enquête, date d'hospitalisation, nom et prénom, service d'accueil)
- les données démographiques (âge, sexe, lieu de résidence...),
- les antécédents médicaux familiaux et personnels, familiaux d'épilepsie, antécédents périnataux et PC,
- les examens cliniques et complémentaires (électrophorèse d'Hb, gouttes épaisses, autres disponibles)

III-7- Analyse statistique

L'ensemble des données recueillies a été saisi et analysé à l'IENT de Limoges avec le logiciel Epiinfo 6.04 (Centers for Diseases Control and prevention : CDC, USA ; World Health Organization (WHO) ; version française : ENSP Epiconcept – InVS, 2000) et le logiciel StatView® 5.0 (SAS Institute, Cary, NC, U.S.A.). Les statistiques descriptives ont été effectuées par dénombrement des cas et des témoins de l'échantillon. Le test du chi-2 de Pearson, ou le test exact de Fisher, a été utilisé pour les comparaisons des fréquences, selon les effectifs théoriques le test *t* de Student, ou le test de Mann-Withney, ont servi aux comparaisons des distributions.

L'analyse de l'association entre l'épilepsie et un facteur de risque (PC) a fait appel au calcul des proportions d'exposition des cas et des témoins, au calcul du rapport des cotes apparié et de son intervalle de confiance (Dabis *et al.*, 1992). Les intervalles de confiance ont été estimés au risque de 5 %. La fraction attribuable chez les exposés au facteur (Dabis *et al.*, 1992 ; Bouyer *et al.*, 1995) a été calculée à l'aide du programme Epiitable d'Epiinfo 6.04.

Un ajustement multiple sur plusieurs facteurs a été réalisé en utilisant une régression logistique à l'aide du logiciel StatView® 5.0. En effet, pour des enquêtes avec appariement, quand les variables d'appariement sont explicites (âge et année d'hospitalisation), il est possible d'utiliser les logiciels habituels en incluant la variable d'appariement dans le modèle (Bouyer *et al.*, 1995). Le modèle initial comportait le PC et les autres facteurs pertinents associés statistiquement à l'épilepsie avec un seuil conservateur ($p < 0,25$) ; la simplification du modèle a été faite de manière descendante manuelle et l'évaluation des variables les moins significatives en utilisant le test de Wald. L'élimination des facteurs dont le lien statistique avec l'épilepsie était non significatif a été effectuée en pas à pas descendant selon la méthode de Hosmer et Lemeshow (Hosmer et Lemeshow, 1989). Les interactions de premier degré ont été évaluées pour les facteurs significatifs retenus dans le modèle final.

III-8- Constitution de l'équipe scientifique

Les membres de l'équipe scientifique étaient les suivants :

- ✓ Monsieur Edgard Brice Ngoungou, investigateur principal et coordonateur de l'étude,
- ✓ Professeur Pierre-Marie Preux et Docteur Michel Druet-Cabanac (IENT, Limoges),
- ✓ Professeur Maryvonne Kombila (DPMMT, Libreville),
- ✓ Neurologues et médecins de l'HPO, du CHL, et de JFE :

Professeur Agrégé Jean Koko (HPO) ; Professeur Agrégé Philomène Kouna, Docteurs Marylène Ndong-Launay, Martine Moubeka-Mounguengui, Luc Nzamba, Adrien Mougougou et Edouard Engohang (CHL) ; Docteurs Yvonne Assengone-Zéh-Nguema et Christelle Chaviot (FJE).

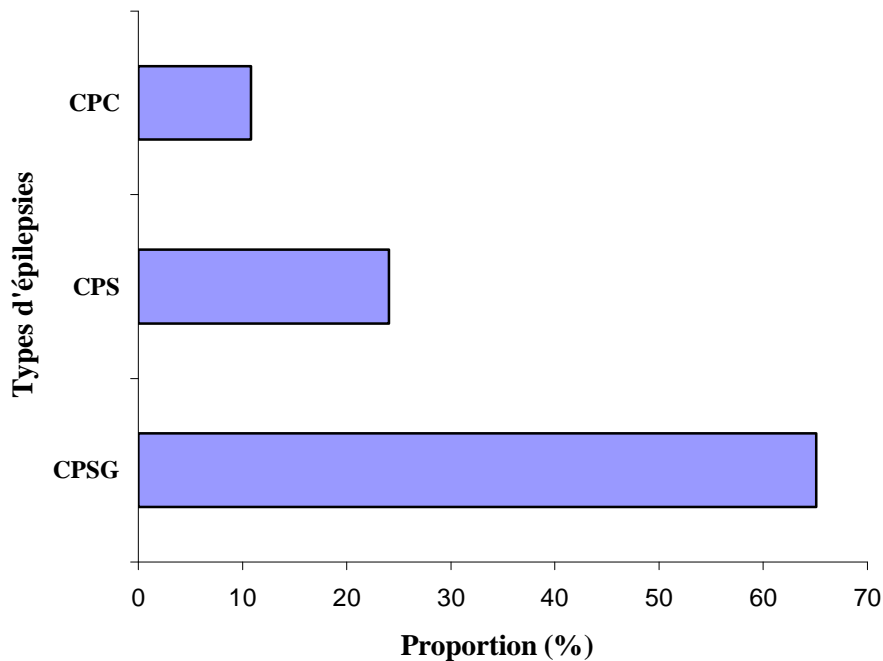
III-9- RESULTATS

III-9-1- Description de l'échantillon

Au total, 592 sujets (296 cas atteints d'épilepsie et 296 témoins non épileptiques) dont les dossiers étaient complets ont été inclus. Il n'existait pas de différence entre les cas et les témoins suivant les critères d'appariement (âge et année d'hospitalisation).

III-9-2- Description des cas d'épilepsie

Sur les 296 cas d'épilepsie, 173 (58,4 %) étaient des garçons et 123 (41,6 %) des filles soit un sex-ratio (M/F) de 1,4. La moyenne d'âge était de 11,4 (\pm 6,3) ans. La majorité des patients (95,6 %) résidait à Libreville et ses environs. L'épilepsie était généralisée chez 213 (72 %) d'entre eux et partielle chez 83 (28 %). La Figure 15 montre la répartition des épilepsies partielles.



EPC : épilepsies partielles complexes ; **EPS** : épilepsies partielles simples ; **EPSG** : épilepsies partielles secondairement généralisées.

Figure 15 : Répartition des épilepsies partielles dans la population des épileptiques au Gabon, 2004.

III-9-3- Les examens paracliniques et le traitement

L'EEG était anormal chez 208 (70,3 %) des patients épileptiques. Une souffrance cérébrale diffuse et des anomalies paroxystiques, majoritairement des pointes ondes, étaient observées. Un scanner avait été réalisé chez 12 (4,1 %) patients : il était à chaque fois anormal.

Tous les patients ont bénéficié d'un traitement anti-épileptique, le plus souvent en monothérapie : 171 (57,8 %) par phénobarbital, 108 (36,5 %) par acide valproïque et 17 (5,7 %) par carbamazépine.

III-9-4- Le paludisme neurologique

Un antécédent de paludisme avec des signes neurologiques (coma et/ou convulsions) était retrouvé chez 67 patients (45 cas d'épilepsie et 12 témoins) soit 11,3 % de l'ensemble des sujets de l'étude. Des convulsions répétées (en moyenne : 3,5 (\pm 2) au cours de l'accès palustre étaient retrouvées chez 55 patients (44 cas et 11 témoins) et un coma chez 36 patients (26 cas et 10 témoins). Celui-ci était évalué selon le BSC chez 14 patients (10 cas et 4 témoins) alors que sa profondeur était classée «coma stade II » dans les dossiers des 22 autres. Seul, un patient dans chaque groupe présentait un coma sans convulsions.

III-9-5- Relation PC, autres facteurs de risque et épilepsie

Au total, le PC a été retrouvé comme antécédent chez 36 patients dont 26 cas d'épilepsie et 10 témoins. Le RC apparié brut était de :

$$\text{RC} = 3,4 \text{ [IC}_{95\%} : 1,6\text{-}7,4], p= 0,002.$$

Le Tableau XV montre la comparaison de chaque facteur de risque recherché entre les cas et les témoins. La répartition du type d'épilepsie chez les 26 cas avec un antécédent de PC est la suivante : 18 (69,2 %) patients avaient une épilepsie généralisée et 8 (30,8 %) une épilepsie partielle dont 2 avec crises partielles simples, 1 avec crises partielles complexes et 5 avec crises partielles secondairement généralisées.

Tableau XV : comparaison entre les cas atteints d'épilepsie et les témoins (analyse univariée), Libreville, Gabon, 2004

| | Cas (n = 296) | Témoins (n = 296) | RC | IC _{95%} | p value |
|--|------------------|----------------------|------|-------------------|---------|
| Sexe (masculin) | 173 (58,4 %) | 169 (57,1 %) | 1,1 | 0,7-1,5 | 0,40 |
| Antécédents familiaux d'épilepsie | 37 (12,5 %) | 8 (2,7 %) | 5,8 | 2,4-17,0 | <0,0001 |
| Antécédents CF (sans PC) | 63 (21,3 %) | 10 (3,4 %) | 8,6 | 4,2-17,4 | <0,0001 |
| Rougeole sévère | 14 (4,7 %) | 5 (1,7 %) | 3,2 | 1,1-11,6 | 0,02 |
| Méningite | 10 (3,4 %) | 6 (2,0 %) | 1,8 | 0,5-6,8 | 0,21 |
| Drépanocytose | 5 (1,7 %) | 19 (6,4 %) | 0,3 | 0,1-0,7 | 0,003 |
| Formes neurologiques du paludisme | | | | | |
| PC (Coma seul) | 1 (0,3 %) | 1 (0,3 %) | 1,2 | 0,1-19,7 | 0,90 |
| PC (Coma avec convulsions) | 25 (8,4 %) | 9 (3,0 %) | 3,4 | 1,5-7,5 | 0,003 |
| Convulsions | 19 (6,4 %) | 2 (0,7 %) | 11,6 | 2,6-50,7 | 0,001 |

CF : convulsions fébriles; RC : rapport de cotes apparié; IC : intervalle de confiance; PC : paludisme cérébral

L'analyse par régression logistique (Tableau XVI), montre que le PC associé à des convulsions, les antécédents familiaux d'épilepsie et les convulsions fébriles hors PC restent des facteurs de risque. La drépanocytose apparaît comme un facteur protecteur. Le rapport de cotes ajusté (RCa) pour le PC est de :

$$\mathbf{RCa = 3,9 [IC_{95\%} : 1,7-8,9] ; p= 0,001}$$

La fraction attribuable qui est le pourcentage d'une maladie attribuable à un facteur de risque a été calculée. Ainsi la fraction attribuable ajustée due au PC chez les enfants ayant une épilepsie était de 61,5 % chez les exposés et la fraction attribuable en population générale était de 5,0 % [IC_{95%} : 3,4-7,4].

Enfin, d'autres étiologies pouvant expliquer la survenue d'épilepsie ont été observées : 10 (3,4 %) patients avec un antécédent de méningite, 13 (4,4 %) de traumatisme crânien, 2 (0,7 %) avec une notion de prématurité et 5 (1,7 %) une toxoplasmose cérébrale avec sérologie VIH positive. Parmi les 5 avec une toxoplasmose cérébrale, 3 étaient décédés.

Tableau XVI : comparaison entre les cas et les témoins par régression logistique (modèle final), Libreville, Gabon, 2004

| | RC_a | IC_{95%} | p value |
|--|-----------------------|-------------------------|----------------|
| Antécédents CF hors PC | | | |
| <i>(référence: non)</i> | 9,2 | 4,0-21,1 | <0,0001 |
| Antécédents familiaux d'épilepsie | | | |
| <i>(référence: non)</i> | 6,0 | 2,6-14,1 | <0,0001 |
| PC (Coma avec convulsions) | | | |
| <i>(référence: non)</i> | 3,9 | 1,7-8,9 | 0,001 |
| Drépanocytose | | | |
| <i>(référence: non)</i> | 0,2 | 0,1-0,6 | 0,006 |

CF : convulsions fébriles; IC : intervalle de confiance; PC : paludisme cérébral ; RC_a : rapport de cotes ajusté;

Nous avons abordé dans cette partie la méthodologie et les résultats de l'étude au Gabon. Nous les discuterons dans la troisième partie de cette Thèse.

Article IV

Ngoungou EB, Koko J, Druet-Cabanac M, Assengone-Zeh-Nguema Y, Ndong Launay M, Engohang E, Moubeka-Mounguengui M, Kouona-Ndouongo P, Loembe PM, Preux PM, Kombila M. Cerebral malaria and sequelar epilepsy: first matched case-control study in Gabon. *Epilepsia* 2006; 47: 2147-53.

Troisième partie : Discussion, perspectives et conclusion

Nous allons discuter dans cette partie les résultats des deux approches épidémiologiques que nous avons menées, souligner les mécanismes physiopathologiques du PC qui pourraient être impliqués dans la survenue de l'épilepsie et évoquer les perspectives de recherches ultérieures.

I- Discussion

De nombreux facteurs de risque peuvent expliquer la survenue d'une épilepsie. Comme pour bien des maladies, l'objectif est de prévenir et la clé de la prévention consiste à identifier les facteurs de risque associés à la maladie. En zone tropicale, le PC fait partie de ces affections parasitaires dont le rôle dans la survenue de l'épilepsie séquellaire a souvent été évoqué sans faire l'objet de véritables travaux de recherche. Les résultats de nos études, réalisées au Mali et au Gabon, retrouvent une relation entre le PC et l'épilepsie, corroborant les hypothèses émises par plusieurs auteurs (Dumas *et al.*, 1986 ; Senanayake et Roman, 1992 ; de Bittencourt *et al.*, 1996, Farnarier *et al.*, 1996 ; Preux, 2000 ; Preux *et al.*, 2002) et les résultats d'une étude plus récente au Kenya (Carter *et al.*, 2004). Nos travaux ont été menés à l'aide de deux approches épidémiologiques différentes, mais complémentaires, avec pour objectif principal de quantifier l'impact du PC dans la survenue de l'épilepsie séquellaire. Les définitions utilisées pour définir le PC *stricto sensu* (Warrell *et al.*, 1990 ; WHO, 2000) et l'épilepsie (Commission ILAE, 1993) étaient identiques pour les deux études.

Méthodologie des études

La première approche épidémiologique reposait sur une enquête prospective (exposés/non exposés) au sein d'une cohorte d'enfants maliens âgés de six mois à 14 ans et suivis après un épisode de PG ou simple. Cette étude a été l'une des premières à explorer de manière spécifique le lien entre ces deux affections. L'existence d'un suivi régulier de ces enfants, depuis plusieurs années, au décours d'un accès palustre grave a été un élément déterminant pour évaluer les cas incidents d'épilepsie séquellaire et le devenir neurologique à long terme des enfants. La présence d'un neuropédiatre qui a pratiqué un interrogatoire approfondi des parents et l'examen clinique neurologique, a

permis de différencier les vrais épileptiques parmi les cas suspectés lors du dépistage. Ainsi, les épilepsies absence n'ont pas été confirmées, mais, en revanche, des hyperkinésies ont été mises en évidence. Des enregistrements EEG et des examens TDM ont été réalisés, ces derniers ayant apporté des informations sur les types de lésions cérébrales.

Toutefois, le faible nombre de cas d'épilepsie confirmés, le nombre élevé de sujets non éligibles (288 enfants), dont l'inclusion aurait permis d'obtenir des effectifs plus élevés dans chaque groupe, et le large intervalle de confiance ne permettent pas une estimation précise de cette association. L'exclusion des formes mixtes (PC associé à l'anémie sévère) a contribué à la diminution des cas d'épilepsie qui auraient pu être pris en compte dans l'étude en écartant probablement certains enfants ayant pu développer une épilepsie, ou un autre type de séquelle neurologique, à la suite de leur PC. La courte durée de suivi (en moyenne 2,6 ans) pourrait expliquer également ce faible nombre de sujets ayant développé une épilepsie. Enfin, il aurait fallu réaliser cette étude avec un autre groupe non exposés constitué d'enfants n'ayant pas de paludisme maladie. Ceci aurait permis de mieux quantifier le risque de survenue d'épilepsie entre les différentes formes de paludisme et l'absence de paludisme. Nous avons donc retrouvé chez 5 enfants un possible lien entre le PC et l'épilepsie séquellaire. Un taux d'incidence élevé d'épilepsie était observé dans le groupe d'enfants avec PC. Par contre, l'incidence dans le groupe PNC était semblable à celle que l'on retrouve dans les études en population générale en Afrique subsaharienne (Preux et Druet-Cabanac, 2005).

La deuxième approche épidémiologique, réalisée au Gabon a constitué en une étude rétrospective, cas-témoins appariés. Elle a porté sur des sujets âgés de 6 mois à 25 ans. Elle reposait, dans un premier temps, sur une analyse des dossiers hospitaliers exploitables et, dans un second temps, sur un interrogatoire des parents et/ou des patients retenus. Elle constitue la première enquête cas-témoins appariés menée. Bien qu'elle soit basée sur des dossiers hospitaliers et un interrogatoire, elle pourrait souffrir de biais dus à la difficulté d'identification du paludisme sur le plan biologique. Les résultats obtenus ici sur un grand nombre de patients sont importants dans le cadre de l'analyse du lien entre le PC et l'épilepsie en termes de santé publique en Afrique subsaharienne.

Deux des hôpitaux, FJE et HPO, reçoivent essentiellement les fonctionnaires et les patients assurés par la CNSS. Le troisième hôpital (CHL), quant à lui, est le plus grand hôpital de référence de Libreville et reçoit tout type de population mais surtout celle ayant un niveau social et économique faible. L'ensemble des patients de la population de Libreville a accès au système sanitaire. Il n'y avait pas de biais de sélection par rapport au statut social. La répartition du groupe témoins n'était significativement pas différente du reste de la population de Libreville selon le sexe et l'âge. Dans cette population urbaine, les familles ont l'habitude de recourir à l'hôpital même pour des signes communs tels que la fièvre, qui est potentiellement une alerte d'un épisode palustre. Les caractéristiques démographiques de l'échantillon (âge, sexe, type de convulsions...) étaient comparables aux données de la littérature sur l'épilepsie en Afrique (Preux et Druet-Cabanac, 2005).

Nous avons pu mettre en évidence l'existence d'un lien entre le PC et l'épilepsie séquellaire. Concernant les critères de causalité, il a été démontré :

- une reproductibilité de l'association entre paludisme cérébral et épilepsie séquellaire dans les 2 études (exposés/non exposés et cas-témoins), dans deux pays à faciès épidémiologique palustre différent, corroborant les résultats de Carter et al., 2004 (RC = 4,4 ; [IC_{95%} : 1,4-13,7]) réalisés au Kenya,
- des facteurs de risque significatifs avec une force de l'association de RR=14,3 au Mali et OR= 3,9 au Gabon.
- une séquence temporelle vérifiée dans l'étude exposés/non exposés au Mali,
- une plausibilité biologique par les mécanismes physiopathologiques (séquestration et modifications métaboliques locales entraînant des lésions cérébrales).

La spécificité quant à elle ne peut être démontrée car l'épilepsie est une maladie multifactorielle.

Comme dans toute étude rétrospective basée sur des dossiers hospitaliers, des biais liés au recrutement des témoins peuvent exister. Dans cette étude la drépanocytose était un facteur protecteur indépendant d'épilepsie ce qui est une conclusion étonnante dans nos résultats et pourrait résulter d'un biais de sélection des sujets avec une drépanocytose. Ceux-ci pourraient être plus répandus chez les témoins en raison de la forte fréquence des infections dans ce groupe. Les infections sont l'une des

complications les plus fréquentes de la drépanocytose et certaines de ces infections ont été retenues pour les témoins. Le PC pourrait aussi éventuellement être dans la voie de la relation causale entre la drépanocytose et l'épilepsie (la drépanocytose protège contre le PC, ce dernier augmente la survenue de l'épilepsie, et l'épilepsie est moindre chez les drépanocytaires).

Néanmoins, la drépanocytose serait plutôt susceptible de provoquer des dommages vasculaires dans le cerveau et donc potentiellement un facteur de risque. Des crises convulsives ont été observées au cours de la drépanocytose. Liu *et al.* (1994) ont constaté que 21 des 152 patients drépanocytaires avaient eu des convulsions dont plus de 50 % généralisées, 45 % avec des examens radiologiques anormaux et 50 % avec des anomalies paroxystiques à l'EEG. Adamolekun *et al.* (1993), avaient observé chez 96 patients drépanocytaires que 10,4 % avaient eu des crises convulsives. Il pourrait s'agir de convulsions symptomatiques aiguës au cours de cette maladie.

Enfin, des résultats récents suggèrent qu'une vasculopathie et une hypoperfusion focale puissent être des facteurs intervenant dans le développement des convulsions associées à la drépanocytose (Prengher *et al.*, 2005). Mais, à notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée pour mesurer spécifiquement un rapport possible entre la drépanocytose et l'épilepsie.

Le PC *stricto sensu* a été évoqué. Nous allons aborder dans la partie qui suit le rôle des convulsions dans la survenue de l'épilepsie.

Rôle des convulsions dues au PC

Dans l'étude cas-témoins, pour un grand nombre des sujets avec PC, les convulsions avaient précédé le coma. L'effectif des enfants avec un coma isolé, sans convulsions, était faible. Aucune conclusion ne pouvait donc être tirée sur le risque d'épilepsie dans cet échantillon.

Par contre, les convulsions isolées et les convulsions associées au coma apparaissaient comme un facteur de risque de développer l'épilepsie en analyse univariée. Ces résultats vont dans le même sens que ceux de Carter *et al.*, 2004. Ces auteurs ont observé chez des enfants kényans, âgés de six à neuf ans dans la région de Kilifi, une prévalence élevée d'épilepsie chez les enfants avec un antécédent de PC (9,2 %) ou un antécédent de convulsions isolées (11,5 %) par rapport à ceux qui étaient indemnes de paludisme (2,2 %). Le risque de développer une épilepsie était plus élevé avec un antécédent de PC et de convulsions isolées, avec un RC respectif de 4,4 [IC

95 % : 1,4-13,7] et de 6,1 [IC_{95%} : 2,0-18,3]. Toutefois, Carter *et al.* (2004) n'ont pas appliqué de modèle multivarié comme nous l'avons fait. En effet, nous avons également trouvé un RC significatif avec les convulsions isolées dans l'analyse univariée [RC = 11,6 ; IC_{95%} : 2,6-50,7 ; p<0,001] mais il ne l'était plus dans l'analyse multivariée. Il existait une colinéarité de cette variable avec la variable « antécédents de convulsions fébriles ». En fait, tous les patients présentant des convulsions isolées avaient eu également des convulsions fébriles.

D'autre part, dans la première approche (exposés/non exposés) utilisée dans nos travaux, les convulsions fébriles ont précédé le coma dans 77,2 % de cas de PC. Elles avaient précédé le coma chez les 5 cas d'épilepsie confirmée dont 3 avec un état de mal. Les convulsions fébriles focales et prolongées qui caractérisent souvent le PC (Crawley *et al.*, 1996, Idro *et al.*, 2005) pourraient entraîner une épilepsie méso-temporale avec sclérose hippocampique qui commence habituellement dans la deuxième décennie de la vie (Kuks *et al.*, 1993).

Mais, dans notre série, le court suivi de 3,0 ans et l'âge moyen de 5,6 ans pourraient expliquer que nous n'en ayons pas observé. Bien que le paludisme comme facteur de risque de l'épilepsie méso-temporale ne soit pas actuellement rapporté dans la littérature, des cas occasionnels ont été observés (Dulac, données personnelles non publiées). De plus, ce contraste entre la fréquence élevée des convulsions fébriles focales prolongées dans le PC et la rareté apparente de l'épilepsie méso-temporale pourrait aussi s'expliquer par l'absence d'un facteur génétique prédisposant aux convulsions fébriles focales suivant une nécrose neuronale (Nabbout *et al.*, 2002).

Néanmoins, le rôle des convulsions au cours du PC dans la survenue de l'épilepsie reste encore à élucider.

Les marqueurs et co-facteurs de risque

Les épilepsies sont des maladies multifactorielles. Ainsi on distingue les marqueurs des facteurs de risque. Les marqueurs de risque sont définis comme ne pouvant pas être modifiés tandis que les facteurs de risque, quant à eux, peuvent être la cible d'une action de prévention.

L'étude exposés/non exposés n'a pas permis de mettre en évidence de marqueurs de risque. Par contre, un autre facteur de risque a été mis en évidence chez un des enfants

confirmé épileptique. Ce dernier n'a pas été inclus dans l'analyse de l'association entre le PC et l'épilepsie. En effet, chez cet enfant, l'interrogatoire des parents a révélé avant le PC un antécédent de méningite purulente et son épilepsie pouvait correspondre aux séquelles d'une pathologie cérébro-méningée (O'Connor *et al.*, 1996 ; Pfister et Scheld, 1997 ; Leppert *et al.*, 2000). Nous n'avons pas pu réaliser, au moment de cette enquête, les examens biologiques et sérologiques pour rechercher d'autres parasitoses telles que la cysticerose, la toxoplasmose ou l'onchocercose. Cependant, au Mali, la population étant majoritairement musulmane et le risque de contracter une neurocysticerose est très limité. Des études réalisées dans ce pays sur le lien onchocercose et épilepsie n'ont pas mis en évidence une relation entre cette parasitose et la survenue d'épilepsie (Farnarier *et al.*, 2000).

En revanche, dans l'étude cas-témoins, d'autres marqueurs et facteurs de risque ont été retrouvés. Ils s'agissaient des antécédents familiaux d'épilepsie (comme marqueurs de risque) et des antécédents de convulsions fébriles (comme facteurs de risque). Le risque de développer une épilepsie chez les sujets avec des antécédents familiaux d'épilepsie est rapporté par d'autres études effectuées en Afrique (Rwiza *et al.*, 1992, Matuja *et al.*, 2001). Dans notre étude, ce risque est de 9, proche du résultat observé au Nigéria (RC = 11) (Ogunniyi *et al.*, 1987). Il est admis que les convulsions fébriles dans l'enfance augmentent le risque de développer l'épilepsie (Annegers *et al.*, 1979, Berg, 1992 ; Hamati-Haddad et Abou-Khalil, 1998).

Les enregistrements EEG

Ils ont permis de révéler des anomalies paroxystiques chez 2 enfants dans l'étude exposés/non exposés. L'un des enfants avait des pointes occipitales, comme il en est observé chez 1 à 2 % des enfants non épileptiques au cours de la maturation normale (Cavazzuti *et al.*, 1980). Ils n'ont donc pas été considérés comme épileptiques dans ce travail. Le faible nombre d'EEG pathologiques peut être dû au fait que les EEG intercritiques ont été réalisés pour certains au-delà de 6 mois après la dernière crise. La réalisation de stimulation lumineuse intermittente (SLI) et d'EEG de sieste aurait peut être permis de dépister d'autres cas. L'absence d'anomalies à l'EEG peut aussi être liée à l'efficacité thérapeutique ou à la forme clinique de l'épilepsie. En effet, un traitement anti-épileptique par phénobarbital avait été administré chez 5 enfants et arrêté par les parents au bout de 1 an après la dernière crise chez 3 d'entre eux. Apparemment un

traitement prolongé n'a pas été nécessaire, traduisant plutôt une forme bénigne d'épilepsie. Ce type d'épilepsie apparemment bénigne ressemblerait à l'évolution que l'on retrouve dans l'épilepsie du sujet âgé (Jallon, 1994). De plus, elle était sensible au phénobarbital qui reste l'anti-épileptique le plus prescrit dans le pays car le plus accessible financièrement à la population.

Les mécanismes physiopathologiques en faveur d'une épilepsie

La constatation d'un taux élevé d'épilepsie chez les enfants ayant eu un PC à *P. falciparum* soulève des hypothèses encore non actuellement élucidées. Certains mécanismes pourraient correspondre à ceux mis en cause dans la survenue des autres séquelles neurologiques que nous abordons en fin de discussion. En effet, bien que la neuropathologie du PG à *P. falciparum* ait été discutée dans certaines études (Toro et Roman, 1978 ; Turner, 1997 ; Newton et Krishna, 1998) qui suggèrent que plusieurs processus pathogènes pourraient être impliqués, les mécanismes à l'origine du PC restent encore mal connus. Par exemple, un modèle physiopathologique expliquant la réversibilité du coma au cours de la maladie n'existe pas, à notre connaissance, bien qu'une étude récente semble impliquer le précurseur de la protéine β -amyloïde (Medana *et al.*, 2002).

Parmi les lésions cérébrales décrites sont notées une vasculopathie grave, des hémorragies généralisées, des réactions astrogliales ou granulome paludéen de Durck (Toro et Roman, 1978). Un autre mécanisme plus probable est l'ischémie (Newton et Krishna, 1998). En effet, il est suggéré que la séquestration des hématies parasitées contribue à la pathogénie du PC par hypoxie, entraînant par la suite une ischémie (Newton et Krishna, 1998 ; Newton *et al.*, 2000). Des lésions ischémiques ont été détectées en IRM chez des adultes avec PG (Looareesuwan *et al.*, 1995 ; Cordoliani *et al.*, 1998). Toutes ces lésions pourraient être de potentiels foyers épileptogènes chez les survivants.

Des effets neurotoxiques (Dobbie *et al.*, 2000 ; Medana *et al.*, 2002) et immunologiques à travers les anticorps anti-canaux calciques (Lang *et al.*, 2005) sont impliqués dans la neuropathologie du PC. L'intervention de facteurs génétiques a également été mentionnée (Versteeg *et al.*, 2003) notamment pour les convulsions. Néanmoins, les auteurs ne concluent pas en faveur d'une prédisposition génétique à faire des convulsions ou à des facteurs exogènes dus au paludisme.

Autres séquelles neurologiques dues au PC

Les autres types de séquelles que nous avons pu observer au décours d'un PC ne concernaient que l'étude exposés/non exposés. Certaines de ces séquelles ont été décrites auparavant (Schmutzhard et Gerstenbrand, 1984 ; Bondi, 1992 ; Carne *et al.*, 1993 ; van Hensbroeck *et al.*, 1997). Elles montraient que si l'état de l'enfant peut continuer à s'améliorer dans les mois qui suivent le PC, un certain nombre d'enfants gardait ou développait ultérieurement des séquelles.

L'examen tomodensitométrique et les lésions cérébrales dans notre étude

L'examen tomodensitométrique de 6 enfants ayant des signes neurologiques a montré deux type de lésions : des lésions nécrotiques des noyaux gris centraux et des lésions de leucomalacie. Ces lésions séquellaires du PC sont celles d'une défaillance circulatoire, tout à fait compatible avec une obstruction vasculaire distale telle qu'elle est observée à l'examen histologique. Le PC produit un tableau d'encéphalopathie aiguë comportant un coma avec rigidité de décérébration et des crises convulsives qui culminent parfois en un état de mal. Une hypoglycémie et une élévation de l'urée sanguine sont des éléments de mauvais pronostic (Walker *et al.*, 1992).

L'analyse précise des crises montre qu'elles comportent des manifestations oculocloniques qui se traduisent à l'EEG par une prédominance postérieure de la décharge (Crawley *et al.*, 1996). Au cours des encéphalopathies aiguës la prédominance postérieure des décharges traduit habituellement une implication vasculaire : ceci est le cas dans les défaillances cardio-circulatoires systémiques (Striano *et al.*, 2005) et les leuco-encéphalopathies postérieures réversibles observées dans l'encéphalopathie hypertensive ou sous traitement antinéoplasique, vincristine en particulier (Rosemberg, 1974) ou immunosuppresseur (Shin *et al.*, 2005). Dans le PC, le scanner cérébral montre de nombreuses zones d'hypodensité dans la substance blanche suggestives de lésions ischémiques (Newton et Krishna, 1998). Le débit sanguin cérébral n'est pas modifié (Clavier, 1999) mais la pression de perfusion est franchement diminuée (Newton et Krishna, 1998).

Il est difficile de pratiquer l'examen du cerveau en général chez les enfants et en particulier chez ceux décédés de PC en Afrique. Les données anatomopathologiques *post-mortem*, obtenues par Walker *et al.* (1992) chez 7 enfants, montraient que chez 4 d'entre eux il existait un oedème cérébral et une élévation de la pression intracrânienne, avec des pétéchies hémorragiques et des foyers de nécrose. Taylor *et al.* (2004) ont

réalisé des autopsies chez 31 cas de PC avec une parasitémie à *P. falciparum* et ont constaté que 23 % étaient décédés d'une autre cause associée. Ce constat soulève donc un possible problème de mauvaise classification du PC.

Une lésion nécrotique des noyaux gris centraux a été également constatée chez un patient. Ces structures sont particulièrement sensibles aux intoxications, en particulier par le méthanol (Blanco *et al.*, 2006) ou l'oxyde de carbone (Hopkins *et al.*, 2006) et à toute forme de défaillance énergétique, qu'elle soit liée à une erreur innée du métabolisme (Yamadori *et al.*, 1992) ou ischémique par défaillance cardio-circulatoire. Bien que cette susceptibilité soit maximale dans la période néonatale, des lésions semblables ont été observées au décours d'une circulation extracorporelle en hypothermie chez l'enfant d'âge scolaire (Kupsky *et al.*, 1995). L'existence d'un syndrome pseudo-bulbaire, observé chez un de nos patients, a été décrite (Walker, 1992), avec un allongement des latences et une déformation de la morphologie des potentiels d'action traduisant une atteinte myélinique (Kochar, 1994 ; Mohapatra, 2004).

II- Perspectives

Toute cette thèse permet de mesurer mieux la charge du paludisme à *Plasmodium falciparum* et permet d'ajouter au « burden » les séquelles neurologiques persistantes et notamment l'épilepsie. Au vu des résultats de nos travaux et de la revue de la littérature, nous pensons qu'il faut continuer :

1- A améliorer les études précédentes en tenant compte des différents biais rencontrés. Ces études peuvent être approfondies en augmentant le nombre de sujets inclus ayant eu un PC et le délai de suivi. De plus, en partant de l'hypothèse que certains enfants ayant eu des convulsions au cours du paludisme puisse développer ultérieurement une épilepsie méso-temporale, il serait nécessaire :

- de réévaluer la cohorte en cours au Mali à la recherche d'épilepsie temporale pouvant survenir au delà de l'âge de 10 ans chez certains enfants,
- de revoir l'ensemble des enfants ayant présenté un PC associé à une anémie sévère.

2- A rechercher le rôle des convulsions hyperthermiques liées au paludisme dont certaines questions restent en suspens notamment :

- leur impact réel dans la survenue de l'épilepsie ?
- les types d'épilepsie qui sont associés à ces convulsions ?
- les mécanismes sous-jacents qui pourraient expliquer cette relation ?

En effet, les séquelles neurologiques sont associées avec des crises convulsives prolongées, un coma profond et prolongé et nos travaux ont permis de mettre en évidence le rôle du PC *stricto sensu* dans la survenue de l'épilepsie séquellaire.

Afin de préciser le rôle des convulsions dues au paludisme, un protocole de recherche est en cours d'élaboration dont l'objectif principal est l'évaluation des convulsions hyperthermiques dans la survenue de l'épilepsie séquellaire. Cette étude sera réalisée dans la cohorte en cours au Mali. L'exposition principale sera les convulsions hyperthermiques liées au paludisme, la non exposition les autres cas de paludisme sans atteinte cérébrale.

Sur le plan de la Santé Publique, un constat peut être fait à partir de ces travaux.

1- Une prise en charge précoce du paludisme et peut-être la découverte d'un vaccin permettraient d'éviter un PG et donc une forme neurologique potentiellement mortelle ou à l'origine de séquelles neurologiques, avec toutes les conséquences de celles-ci dans les familles africaines. Cette prise en charge nécessite l'implication des responsables locaux (médecins, chefs de villages, chefs de famille...) et une sensibilisation plus accrue des populations.

2- De nombreux enfants atteints d'épilepsie au décours d'un PC, suivis et traités avec un traitement anti-épileptique ont cessé au bout d'un an de faire des crises. Il serait donc souhaitable d'organiser un suivi post-hospitalier des enfants. Celui-ci devrait comporter une prise en charge thérapeutique et psycho-sociale des patients développant une épilepsie. Il est possible que cette affection ne soit pas traitée ou prise en charge correctement à cause d'une pénurie de médicaments ou par manque de connaissances ou de compétence.

3- D'autre part il existe d'autres types de séquelles neurologiques persistantes qui ont pu être observées (dystonie, diplégie, dyspraxie buccale etc...). Certaines d'entre elles pourraient faire l'objet d'un programme de rééducation fonctionnelle permettant une meilleure récupération de ces enfants et diminuer l'ampleur de ces séquelles. De même ces enfants devraient bénéficier de programmes de dépistage et de prise en charge précoce tout comme l'épilepsie.

Toutes ces recommandations et actions doivent être intégrées dans des programmes plus larges de prise en charge de l'épilepsie et du paludisme, et ils pourraient être étendus à d'autres pays où le paludisme est endémique.

III- Conclusion

L'épilepsie et les crises d'épilepsie constituent des événements vécus comme un drame. Ils effrayent l'entourage et, particulièrement, les parents. Les crises d'épilepsie récurrentes ont des implications profondes pour les patients et leurs familles. Elles interfèrent non seulement avec les activités journalières et le développement de l'enfant, mais également perturbent le fonctionnement social et compromettent les perspectives d'insertion. Les causes de cette affection sont multiples avec, en particulier, les maladies infectieuses et parasitaires en zone tropicale. Il est donc essentiel de rechercher tous les facteurs de risque susceptibles d'induire cette pathologie afin de mieux quantifier l'impact de chacun, comme le PC, et de permettre ainsi la mise en place de thérapeutiques spécifiques.

Au terme de cette Thèse, nous avons pu mesurer l'impact du PC dans la survenue de l'épilepsie en zone tropicale. Le paludisme cérébral constitue l'une de complications importantes de l'infection palustre. Il demeure une cause majeure de mortalité et de morbidité dans la plupart des pays d'Afrique subsaharienne. Les enfants représentent la population la plus fréquemment affectée par cette forme grave du paludisme et, parmi ceux qui survivent d'un PC, même s'ils ne présentent pas de séquelles évidentes, au moins 10 % d'entre eux ont encore des anomalies neurologiques lors de leur sortie de l'hôpital. La majorité de ces séquelles neurologiques disparaissent apparemment quelques temps plus tard, mais certaines persistent et ont un retentissement à long terme sur le développement psychomoteur et intellectuel pendant la croissance et le développement encéphalique. Parmi ces séquelles neurologiques nous avons vu que l'épilepsie séquellaire constitue aussi un handicap provoqué par le PC. Des mesures de prise en charge (thérapeutique et psycho-sociale) et de suivi (pour l'ensemble des enfants après un PC) sont donc importantes à mettre en place.

De plus, d'autres travaux restent nécessaires pour répondre aux quelques questions en suspens, en particulier sur le rôle précis des convulsions hyperthermiques liées au paludisme dans la survenue de l'épilepsie en zone tropicale.

Références

- Aceng JR, Byarugaba JS, Tumwine JK. (2005) Rectal artemether versus intravenous quinine for the treatment of cerebral malaria in children in Uganda: randomised clinical trial. *BMJ*; 330: 334.
- Adamolekun B, Durosinmi MA, Olowu W, Adediran I. (1993) The prevalence and classification of epileptic seizures in Nigerians with sickle-cell anaemia. *J Trop Med Hyg*; 96: 288-90.
- Adamolekun B. (1995) The aetiologies of epilepsy in tropical Africa. *Trop Geogr Med*; 47: 115-7.
- Adams S, Brown H, Turner G. (2002) Breaking down the blood-brain barrier: signaling a path to cerebral malaria? *Trends Parasitol*; 18: 360-6.
- Adeloye A. (1976) Post-traumatic epilepsy in missile head injury. *Méd Afr Noire*; 23:429-31.
- Agbèrè A, Tatagan K, Madikorai MG, Eklou-Avlasu E, Balaka B, Bakondé B, Atakouma Y, Assimadi K, Kessié K, Grunitzky EK. (1995) Les crises convulsives de l'enfant dans le service de Pédiatrie du centre hospitalier régional de Kara (Nord-Togo). *Méd Afr Noire*; 42: 310-4.
- Aidoo M, Terlouw DJ, Kolczak MS, McElroy PD, ter Kuile FO, Kariuki S, Nahlen BL, Lal AA, Udhayakumar V. (2002) Protective effects of the sickle cell gene against malaria morbidity and mortality. *Lancet*; 359: 1311-2.
- Aitman TJ, Cooper LD, Norsworthy PJ, Wahid FN, Gray JK, Curtis BR, McKeigue PM, Kwiatkowski D, Greenwood BM, Snow RW, Hill AV, Scott J. (2000) Malaria susceptibility and CD36 mutation. *Nature*; 405: 1015-6.

Akanmori BD, Kurtzhals JA, Goka BQ, Adabayeri V, Ofori MF, Nkrumah FK, Behr C, Hviid L. (2000) Distinct patterns of cytokine regulation in discrete clinical forms of *Plasmodium falciparum* malaria. *Eur Cytokine Netw*; 11: 113-8.

Akpede GO, Sykes RM, Abiodun PO. (1993) Convulsions with malaria: febrile or indicative of cerebral involvement? *J Trop Pediatr*; 39: 350-5.

Alano P, Carter R. (1990) Sexual differentiation in malaria parasites. *Ann Rev Microbiol*; 44: 429-49.

Allen SJ, O'Donnell A, Alexander NDE, Clegg JB. (1996) Causes of coma in children with malaria in Papua New Guinea. *Lancet*; 348: 1168-9.

Amani N, Durand G, Delafosse RCJ. (1995) Incidence des données culturelles dans la prise en charge des épileptiques en Afrique noire. *Nervure*; 2: 47-51.

Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR, Kurland LT. (1979) The risk of epilepsy following febrile convulsions. *Neurology*; 29: 297-303.

Anonyme. (1999) Situation du paludisme dans le monde. *REH* ; 74 : 265-70.

Anstey NM, Weinberg JB, Hassanali MY, Mwaikambo ED, Manyenga D, Misukonis MA, Arnelle DR, Hollis D, McDonald MI, Granger DL. (1996) Nitric oxide in Tanzanian children with malaria: inverse relationship between malaria severity and nitric oxide production/nitric oxide synthase type 2 expression. *J Exp Med*; 184: 557-67.

Arborio S, Jaffre Y, Farnarier G, Doumbo O, Dozon JP. (1999) Etude du kirikirimasien (épilepsie) au Mali : dimensions étiologique et nosographique. *Méd Trop*; 59: 176-80.

Arieff AI, Griggs RC. (1994) General considerations in metabolic encephalopathies and systemic disorders affecting the nervous system. In: *Metabolic Brain Dysfunction in Systemic Disorders*, (eds.) Little, Brown & Company, Boston. pp. 1-20.

Arpino C, Gattinara GC, Piergili D, Curatolo P. (1990) Toxocara infection and epilepsy in children: a case-control study. *Epilepsia*; 31: 33-6.

Artemether-Quinine meta-analysis Study Group. (2001) A meta-analysis using individual patient data of trials comparing artemether with quinine in the treatment of severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 95: 637–50.

Assimadi J K, Gbadoé A D, Atakouma D Y, Agbénowossi K, Lawson-Evi K, Gayibor A, Kassankogno Y. (1998) Paludisme sévère de l'enfant au Togo. *Arch Pédiatr*; 5: 1310-5.

Aursudkij B, Wilairatana P, Vannaphan S, Walsh DS, Gordeux VR, Looareesuwan S. (1998) Pulmonary edema in cerebral malaria patients in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*; 29: 541-5.

Avode DG, Capo-Chichi OB, Gandaho P, Bouteille B, Dumas M. (1996) Epilepsie provoquée par la cysticerose. A propos d'une enquête sociologique et culturelle réalisée à Savalou au Bénin. *Bull Soc Pathol Exot*; 89 : 45-7.

Avode DG, Bouteille B, Houngbe F, Adjien C, Adjide C, Houinato D, Hountondji A, Dumas M. (1998) Epilepsy, cysticercosis and neurocysticercosis in Benin. *Eur Neurol*; 39: 60-1.

Ayorinde FO, Avery JW, Adekile AD, Ojewole JA, Odebiyi OO. (1982) Chemistry of a nigerian herbal preparation (cow's urine concoction) I. *J Trop Pediatr*; 28: 235-9.

Aziz H, Ali SM, Frances P, Khan MI, Hasan KZ. (1994) Pakistan: a population-based epidemiologic study. *Epilepsia*; 35: 950-8.

Bademosi O, Ogunniyi A, Osuntokun B O. (1989) Febrile convulsion as a risk factor for epilepsy in Nigerians: a case control study. *Afr J Neurol Sci*; 8: 20-3.

Balogou AAK, Grunitzky KE, Beketi KA, Bouteille B, Dumas M. (2000) Cysticercose et épilepsie au nord du Togo dans le Tone. *Rev Neurol*; 156: 270-3.

- Barenes H, Munjakazi J, Verdier F, Clavier F, Pussard E. (1998) An open randomized clinical study of intrarectal versus infused Quinimax for the treatment of childhood cerebral malaria in Niger. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 92: 437–40.
- Barmada MA, Moossy J, Shuman RM. (1979) Cerebral infarcts with arterial occlusion in neonates. *Ann Neurol*, 6: 495-502.
- Barsoum RS. (1998) Malarial nephropathies. *Nephrol Dial Transplant*; 13: 1588-97.
- Bartolomei F, Pellegrino P, Dhiver C, Quilichini R, Gastaut JA, Gastaut JL. (1991) Crises d'épilepsie au cours de l'infection par le VIH : 52 observations. *Presse Méd*; 20: 2135-8.
- Beare NA, Southern C, Chalira C, Taylor TE, Molyneux ME, Harding SP. (2004) Prognostic significance and course of retinopathy in children with severe malaria. *Arch Ophthalmol*; 122: 1141–7.
- Bellamy R, Kwiatkowski D, Hill AV. (1998) Absence of an association between intercellular adhesion molecule 1, complement receptor 1 and interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphisms and severe malaria in a West African population. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 92: 312–6.
- Berendt AR, Simmons DL, Tansey J, Newbold CI, Marsh K. (1989) Intercellular adhesion molecule-1 is an endothelial cell adhesion receptor for *Plasmodium falciparum*. *Nature*; 341: 57–9.
- Berg AT. (1992) Febrile seizures and epilepsy: the contributions of epidemiology. *Paediatr Perinat Epidemiol*; 6: 145-52.
- Berkley J, Mwarumba S, Bramham K, Lowe B, Marsh K. (1999) Bacteraemia complicating severe malaria in children. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 93: 283-6.

Blanco M, Casado R, Vazquez F, Pumar JM. (2006) CT and MR imaging findings in methanol intoxication. *AJNR Am J Neuroradiol*, 27: 452-4.

Bodensteiner JB, Brownsworth RD, Knapik JR, Kanter MC, Cowan LD, Leviton A. (1988) Interobserver variability in the ILAE classification of seizures in childhood. *Epilepsia*; 29: 123-8.

Boivin MJ. (2002) Effects of early cerebral malaria on cognitive ability in Senegalese children. *J Dev Behav Pediatr*; 23: 353-64.

Bojang KA, Van Hensbroek, MB, Palmer A, Banya WAS, Jaffar S, Greenwood BM. (1997) Predictors of mortality in Gambian children with severe malaria anaemia. *Ann Trop Paediatr*; 17: 355-9.

Bondi FS. (1992) The incidence and outcome of neurological abnormalities in childhood cerebral malaria: a long-term follow-up of 62 survivors. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 86: 17-9.

Bonnet D. (1995) Identité et appartenance : interrogations et réponses moose à propos du cas singulier de l'épileptique. *Cah Sci hum*; 31: 501-22.

Boussinesq M, Pion SDS, Demanga-Ngangue, Kamgno J. (2002) Relationship between onchocerciasis and epilepsy: a matched case-control study in the Mbam Valley, Republic of Cameroon. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 96: 537-41.

Bouyer J, Hemon D, Cordier S, Derriennic F, Stucker I, STengel B, Clavel J. (1995) *Epidémiologie, principes et méthodes quantitatives*. Paris : Les Editions INSERM. pp. 498

Brewster R D, Kwiatrowski D, White N J. (1990) Neurological sequelae of cerebral malaria in children. *Lancet*; 336, 1039-43.

- Brown H, Turner G, Rogerson S, Tembo M, Mwenechanya J, Molyneux M, Taylor T. (1999) Cytokine expression in the brain in human cerebral malaria. *J Infect Dis*; 180: 1742-6.
- Bruneel F, Hocqueloux L, Wolff M, Bedos JP, Régnier B, Vachon F. (2001) Neuropaludisme. In: JM Saissy, *Paludisme grave*. Paris: Arnette; pp. 57-6.
- Burgner D, Xu W, Rockett M, Gravenor M, Charles IG, Hill AV, Kwiatkowski D. (1998) Inducible nitric oxide synthase gene polymorphism and fatal cerebral malaria. *Lancet*; 352: 1193-4.
- Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Wiebe S. (2005) Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res*; 66: 63-74.
- Carme B, Bouquety C, Plassard H. (1993) Mortality and sequelae due to cerebral malaria in African children in Brazzaville, Congo. *Am J Trop Med Hyg*; 48: 216-21.
- Carpio A. (1998) Diagnostic criteria for human cysticercosis. *J Neurol Sci*; 161: 185-8.
- Carpio A, Escobar A, Hauser WA. (1998) Cysticercosis and epilepsy: a critical review. *Epilepsia*; 39: 1025-40.
- Carter JA, Neville BG, Newton CR. (2003) Neuro-cognitive impairment following acquired central nervous system infections in childhood: a systematic review. *Brain Res Brain Res Rev*; 43: 57-69.
- Carter JA, Neville BG, White S, Ross AJ, Otieno G, Mturi N, Musumba C, Newton CR. (2004) Increased prevalence of epilepsy associated with severe falciparum malaria in children. *Epilepsia*; 45: 978-81.

Carter JA, Mung'ala-Odera V, Neville BG, Murira G, Mturi N, Musumba C, Newton CR. (2005a) Persistent neurocognitive impairments associated with severe falciparum malaria in Kenyan children. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 76: 476-81.

Carter JA, Ross AJ, Neville BG, et al. (2005b) Developmental impairments following severe falciparum malaria in children. *Trop Med Int Health*; 10: 3-10.

Carter JA, Lees JA, Gona JK, Murira G, Rimba K, Neville BG, Newton CR. (2006) Severe falciparum malaria and acquired childhood language disorder. *Dev Med Child Neurol*; 48: 51-7.

Cavazzuti GB, Cappella L, Nalin A. (1980) Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia*; 21: 43-55.

Clark IA, Rockett KA, Cowden WB. (1992) Possible central role of nitric oxide in conditions clinically similar to cerebral malaria. *Lancet*; 340: 894-6.

Clark IA, Awburn MM, Whitten RO, Harper CG, Liomba NG, Molyneux ME, Taylor TE. (2003) Tissue distribution of migration inhibitory factor and inducible nitric oxide synthase in falciparum malaria and sepsis in African children. *Malar J*; 2: 6.

Clark IA, Alleva LM, Mills AC, Cowden WB. (2004) Pathogenesis of Malaria and clinically similar conditions. *Clin Microbiol Rev*; 17: 509-39.

Clavier N, Rahimy C, Falanga P, Ayivi B, Payen D. (1999) No evidence for cerebral hypoperfusion during cerebral malaria. *Crit Care Med*, 27: 628-32.

Collomb H, Guérineau P, Baylet JR, Grelier I, Mignard J. (1963) L'épilepsie hyperthermique de l'enfant (à propos de 100 cas observés à Dakar) *Bull Soc Méd Afr Noire Lgue fr*; 8 : 403-12.

Collomb H, Bert J, Philippe Y, Giordano Ch, Dumas M. (1964) Le traitement de l'épilepsie. *Afr Méd*; 3 : 563-5.

Collomb H, Rey M, Dumas M, Nouhouayi A, Petit M. (1967) Les hémiparésies au cours du paludisme aigu. *Bull Soc Méd Afr Noire Lgue fr* ; 7: 791-5.

Collomb H, Ayats H, Dumas M. (1968) L'épilepsie, maladie sociale au Sénégal. *Bull Soc Méd Afr Noire Lgue fr* ; 13: 925-32.

Collomb H, Dumas M, Virieu R, Ayats H. (1969) Crises d'épilepsie symptomatiques d'une affection évolutive. *Bull Soc Méd Afr Noire Lgue fr*; 14: 109-17.

Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. (1981) Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*; 22: 489-501.

Commissions (III and IV) on antiepileptic drugs of the International League Against Epilepsy. (1985) Availability and distribution of antiepileptic drugs in developing countries. *Epilepsia*; 26: 117-21.

Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. (1989) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*; 30: 389-99.

Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy (ILAE). (1993) Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia*; 34: 592-6.

Commission on tropical diseases of the international league against epilepsy. (1994) Relationship between epilepsy and tropical diseases. *Epilepsia*; 35: 89-93.

Cordoliani YS, Sarrazin JL, Felten D, Caumes E, Leveque C, Fisch A. (1998) MR of cerebral malaria. *AJNR Am J Neuroradiol*; 19: 871-4.

Craig A, Fernandez-Reyes D, Mesri M, McDowall A, Altieri DC, Hogg N, Newbold C. (2000) A functional analysis of a natural variant of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1Kilifi). *Hum Mol Genet*; 9: 525-30.

Craig A, Scherf A. (2001) Molecules on the surface of the Plasmodium falciparum infected erythrocyte and their role in malaria pathogenesis and immune evasion. *Mol Biochem Parasitol*; 115: 129-43.

Cramer JP, Nussler AK, Ehrhardt S, Burkhardt J, Otchwemah RN, Zanger P, Dietz E, Gellert S, Bienzle U, Mockenhaupt FP. (2005) Age-dependent effect of plasma nitric oxide on parasite density in Ghanaian children with severe malaria. *Trop Med Int Health*; 10: 672-80.

Crawley J, Smith S, Kirkham F, Muthinji P, Waruiru C Marsh K. (1996) Seizures and epilepticus in childhood cerebral malaria. *Q J Med*; 89: 591-7.

Crawley J, English M, Waruiru C, Mwangi I, Marsh K. (1998) Abnormal respiratory patterns in childhood cerebral malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 92: 305–8.

Crawley J, Kokwaro G, Ouma D, Watkins W, Marsh K. (2000) Chloroquine is not a risk factor for seizures in childhood cerebral malaria. *Trop Med Int Health*; 5: 860–4.

Crawley J, Smith S, Muthinji P, Marsh K, Kirkham F. (2001) Electroencephalographic and clinical features of cerebral malaria. *Arch Dis Child*; 84: 247–53.

Dabis F, Drucker J, Moren A. (1992) *Epidémiologie d'intervention*. 1ère éd. Paris : éditions Arnette. pp. 589.

Dale JR, Ben-Tovim DI. (1984) Modern or traditional? A study of treatment preference for neuropsychiatric disorders in Botswana. *Br J Psychiatry*; 145: 187-92.

Danesi MA. (1983) Acquired aetiological factors in nigerian epileptics. An investigation of 378 patients. *Trop Geogr Med*; 35: 293-7.

Danesi MA, Adetunji JB. (1994) Use of alternative medicine by patients with epilepsy: a survey of 265 epileptic patients in a developing country. *Epilepsia*; 35: 344-51.

Day NP, Hien TT, Schollaardt T, Loc PP, Chuong LV, Chau TT, Mai NT, Phu NH, Sinh DX, White NJ, Ho M. (1999) The prognostic and pathophysiologic role of pro- and antiinflammatory cytokines in severe malaria. *J Infect Dis*; 180: 1288-97.

de Bittencourt PRM, Gracia CM, Lorenzana P. (1988) Epilepsy and parasitosis of the central nervous system. In : *Recent advances in epilepsy*. Pedley TA, Meldrum BS Eds. Edinburgh, London, Melbourne, New York : Churchill Livingstone. pp. 123-59.

de Bittencourt PRM, Adamolekun B, Bharucha N, Carpio A, Cossio OH, Danesi MA, Dumas M, Meinardi H, Ordinario A, Senanayake N, Shakir R, Sotelo J. (1996) Epilepsy in the tropics: I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia*; 37: 1121-7.

Debrock C, Preux PM, Houinato D, Druet-Cabanac M, Kassa F, Adjien C, Avode G, Denis F, Boutros-Toni F, Dumas M. (2000) Estimation of the prevalence of epilepsy in the Benin region of Zinvié using capture-recapture method. *Int J Epidemiol*; 29: 330-5.

Del Brutto HO, Noboa AC. (1991) Late-onset epilepsy in Ecuador: aetiology and clinical features in 225 patients. *J Trop Geogr Neurol*; 1: 31-4.

Del Brutto OH, Wadia NH, Dumas M, Cruz M, Tsang VCW, Schantz PM. (1996) Proposal of diagnosis criteria for human cysticercosis and neurocysticercosis. *J Neurol Sci*; 142: 1-6.

De Recondo J. (1995) *Sémiologie du système nerveux : du symptôme au diagnostic*. Niort : Flammarion, 1 vol, pp. 143.

Diagana M, Preux PM, Tuillas M, Ould Hamady A, Druet-Cabanac M. (2006) Dépistage de l'épilepsie en zones tropicales : validation d'un questionnaire en Mauritanie. *Bull Soc Pathol Exot*; 99: 103-7.

Diallo DA, Doumbo OK, Dicko A, Guindo A, Coulibaly D, Kayentao K, Djimde AA, Thera MA, Fairhurst RM, Plowe CV, Wellems TE. (2004) A comparison of anemia in

hemoglobin C and normal hemoglobin A children with *Plasmodium falciparum* malaria. *Acta Trop*; 90: 295-9.

Diop AG, Ndiaye M, Diagne M, Thiam A, Sene-Diouf F, Diallo AK, Chraiby M, Ouagadio L, Ngaido N, Ndiaye IP. (1998) Filière des soins anti-épileptiques en Afrique. *Epilepsies*; 10 : 115-21.

Dobbie M, Crawley J, Waruiru C, Marsh K, Surtees R. (2000) Cerebrospinal fluid studies in children with cerebral malaria: an excitotoxic mechanism? *Am J Trop Med Hyg*; 62: 284-90.

Dondorp AM, Angus BJ, Hardeman MR, Chotivanich KT, Silamut K, Ruangveerayuth R, Kager PA, White NJ, Vreeken J.(1997) Prognostic significance of reduced red blood cell deformability in severe *falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg*; 57: 507-11.

Dondorp AM, Nyanoti M, Kager PA, Mithwani S, Vreeken J, Marsh K. (2002) The role of reduced red cell deformability in the pathogenesis of severe *falciparum* malaria and its restoration by blood transfusion. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 96: 282-6.

Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N. (2005) Artesunate versus quinine for treatment of severe *falciparum* malaria: a randomised trial. *Lancet*; 366: 717-25.

Dongmo L, Druet-Cabanac M, Moyou SR, Zebaze DR, Njamnshi AK, Sini V, Mapoure N, Echouffo TJ, Djeumen WC, Ndumbe PM. (2004) Cysticercosis and epilepsy: a case-control study in Mbam Valley, Cameroon. *Bull Soc Pathol Exot*; 97: 105-8.

Doumbo O, Dabo A, Diallo M, Doucouré B, Akory Al Balique H, Quilici M. (1992) Epidémiologie des schistosomiasés humaines urbaines à Bamako au Mali (le cas du quartier populaire de Bankoni). *Méd Trop*; 52: 427-34.

Druet-Cabanac M, Preux PM, Bouteille B, Bernet-Bernady P, Dunand J, Hopkins A, Yaya G, Tabo A, Sartoris C, Macharia W, Dumas M. (1999) Onchocerciasis and

epilepsy: a matched case-control study in Central African Republic. *Am J Epidemiol*; 149: 565-70.

Druet-Cabanac M. (2002) Epilepsie en Afrique Subsaharienne. Etude du rôle de la cysticerose et de l'onchocercose. *Thèse de Doctorat d'Université*, Limoges (France); pp 270.

Druet-Cabanac M, Boussinesq M, Dongmo L, Farnarier G, Bouteille B, Preux PM. (2004) Review of epidemiological studies searching for a relationship between onchocerciasis and epilepsy. *Neuroepidemiology*; 23: 144-9.

Dumas M. (1997) Ce qu'on devrait savoir sur les parasitoses du systèmes nerveux. *Lettre Neurol*; Hors série, avril : 65-70.

Dumas M, Leger J M, Pestre-Alexandre M. (1986) Manifestations neurologiques et psychiatriques des parasitoses. *Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, session LXXXIV, 23-27 Juin, Le Mans (France)*. Paris : Masson, 1 vol, pp. 332.

Dumas M, Grunitzky K, Deniau M, Dabis F, Bouteille B, Belo M, Pestre-Alexandre M, Catanzano G, Darde ML, D'Almeida M. (1989) Epidemiological study of neurocysticercosis in Northern Togo (West Africa). *Acta Leidensia*; 57: 191-6.

Dzeing-Ella A, Nze Obiang PC, Tchoua R, Planche T, Mboza B, Mbounja M, Muller-Roemer U, Jarvis J, Kendjo E, Ngou-Milama E, Kreamsner PG, Krishna S, Kombila M (2005) Severe falciparum malaria in Gabonese children: clinical and laboratory features. *Malar J*; 4: 1.

Edington GM, Gilles HM. (1976) Malaria. In: *Pathology in the Tropics*, Edward Arnold, London; pp. 20–23.

Ekvall H, Arese P, Turrini F, Ayi K, Mannu F, Premji Z, Bjorkman A. (2001) Acute haemolysis in childhood falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 95: 611-7.

Ellison RE, Guvener A, Feksi G, Placencia M, Shorvon S. (1989) A study of approaches to antiepileptic drug treatment in four countries in the developing world. In : Dreifuss F, Ed. *Advances in epileptology-XVIIth Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press.

English M, Waruiru C, Marsh K. (1996a) Transfusion for respiratory distress in life-threatening childhood malaria. *Am J Trop Med Hyg*; 55: 525–30.

English M, Punt J, Mwangi I, Mc Hugh K, Marsh K. (1996b) Clinical overlap between malaria and severe pneumonia in African children in hospital. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 90: 658-62.

English M, Waruiru C, Amukoye E, Murphy S, Crawley J, Mwangi I, Peshu N, Marsh K. (1996c) Deep breathing in children with severe malaria: indicator of metabolic acidosis and poor outcome. *Am J Trop Med Hyg*; 55: 521-4.

English MC, Waruiru C, Lightowler C, Murphy SA, Kirigha G, Marsh K. (1996d) Hyponatraemia and dehydration in severe malaria. *Arch Dis Child*; 74: 201-5.

English M, Muambi B, Mithwani S, Marsh K. (1997) Lactic acidosis and oxygen debt in African children with severe anaemia. *Q J Med*; 90: 563-9.

English M. (2000) Life-threatening severe malarial anaemia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 94: 585-8.

Enwere G, Van Hensbroek MB, Adegbola R, Palmer A, Onyiora E, Weber M, Greenwood B. (1998) Bacteraemia in cerebral malaria. *Ann Trop Paediatr*; 18: 275-8.

Enwere GC, Van Hensbroek MB, Jaiteh B, Palmer A, Onyiorah E, Schneider G, Weber MW, Greenwood BM. (1999) Biochemical and haematological variables in Gambian children with cerebral malaria. *Ann Trop Paediatr*; 19 : 327-32.

Fairhurst RM, Baruch DI, Brittain NJ, Ostera GR, Wallach JS, Hoang HL, Hayton K, Guindo A, Makobongo MO, Schwartz OM, Tounkara A, Doumbo OK, Diallo DA,

Fujioka H, Ho M, Wellems TE. (2005) Abnormal display of PfEMP-1 on erythrocytes carrying haemoglobin C may protect against malaria. *Nature*; 435: 1117-21.

Fernandez-Reyes D, Craig AG, Kyes SA, Peshu N, Snow RW, Berendt AR, Marsh K, Newbold CI. (1997) A high frequency African coding polymorphism in the N-terminal domain of ICAM- 1 predisposing to cerebral malaria in Kenya. *Hum Mol Genet*; 6: 1357-60.

Farnarier G, Genton P. (1996) Genetic aspects of epilepsy in developing countries. *Epicadec News*; 8: 4-5.

Farnarier G, Moubeka-Mounguengui M, Kouna P, Assengone-Zeh Y, Gueye L. (1996) Epilepsies dans les pays tropicaux en voie de développement : étude de quelques indicateurs de santé. *Epilepsies*; 8: 189-213.

Farnarier G, Guèye L. (1998) Facteurs de risques particuliers des épilepsies en Afrique. *Epilepsies*; 10:105-14.

Farnarier G, Diop S, Coulibaly B, Arborio S, Dabo A, Diakite M, Traore S, Banou A, Nimaga K, Vaz T, Doumbo O. (2000) Onchocercose et épilepsie. Enquête épidémiologique au Mali. *Méd Trop*; 60: 151-5.

Farnert A, Arez AP, Babiker HA, Beck HP, Benito A, Bjorkman A, Bruce MC, Conway DJ, Day KP, Henning L, Mercereau-Puijalon O, Ranford-Cartwright LC, Rubio JM, Snounou G, Walliker D, Zwetyenga J, do Rosario VE. (2001) Genotyping of Plasmodium falciparum infections by PCR: a comparative multicentre study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 95: 225-32.

Fish DR, Espir MLE. (1988) Convulsions associated with prophylactic antimalarial drugs: implications for people with epilepsy. *Br Med J*; 297: 526-7.

Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. (2005) Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League

Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*; 46: 470-2.

Gall C, Spuler A, Fraunberger P. (1999) Subarachnoid hemorrhage in a patient with cerebral malaria. *N Engl J Med*; 341: 611-3.

Garnham PCC. (1977) The continuing mystery of relapses in malaria. *Protozool*; 1: 1-12.

Gastaut H. (1970) Clinical and electroencephalographic classification of the epilepsies. *Epilepsia*; 11: 102-13.

Gendrel D, Heurtaut P, Kombila M, Vinand P, Nardou M, Galliot A, Ricard-Lenoble D. (1984) Crises convulsives hyperpyrétiques et paludisme de l'enfant. *Ann Pédiat*; 31: 703-4.

Gendrel D, Kombila M, Gendrel C, Djouba F, Nardou M, Richard-Lenoble D. (1991) Protection against Plasmodium falciparum infection in children with hemoglobin S. *Pediatr Infect Dis J*; 10: 620-1.

Gendrel D, Nardou M, Gendrel C. (1991) Le poids de la drépanocytose dans un service de pédiatrie africain. In : Galactéros F, Dormont S, eds. *Drépanocytose et santé Publique*. Paris : Inserm/Centre International de l'Enfance ; p 153-4.

Genton. P. (1999) Limites du concept d'épilepsie généralisée idiopathique. *Rev Neurol*; 155: 121-8.

Genton P, Remy C. (2003) Vivre et comprendre l'épilepsie. pp221.

Gérardin P, Ka AS, Jouvencel P, Rogier C, Guyon P, Imbert P. (2000) Valeur pronostique de la thrombopénie dans le paludisme de l'enfant. Communication aux VIIes actualités du Pharo, Marseille, *Méd Trop*; 59 (suppl 2): 37.

Gessler MC, Msuya DE, Nkunya MHH, Schär A, Heinrich M, Tanner M. (1995) Traditional healers in Tanzania: sociocultural profile and three short portraits. *J Ethnopharmacol*; 48: 145-60.

Gimenez F, Barraud de Lagerie S, Fernandez C, Pino P, Mazier D. (2003) Tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of cerebral malaria. *Cell Mol Life Sci*; 60: 1623-35.

Gitau EN, Newton CR. (2005) Review Article: Blood-brain barrier in falciparum malaria. *Trop Med Int Health*; 10: 285-92.

Gopinathan VP, Subramanian AR. (1986) Vivax and falciparum malaria seen at an Indian service hospital. *J Trop Med Hyg*; 89: 51-5.

Goudsmit J, Van Der Waals FW, Gajdusek DC. (1983) Epilepsy in the Gbawein and Wroughbarh clan of Grand Bassa County, Liberia: the endemic occurrence of "See-see" in the native population. *Neuroepidemiology*; 2: 24-34.

Gracia F, de Lao SL, Castillo L, Larreategui M, Archbold C, Brenes MM, Reeves WC. (1990) Epidemiology of epilepsy in Guaymi Indians from Bocas del Toro Province, Republic of Panama. *Epilepsia*; 31: 718-23.

Greenwood B. (1996) Fever and malaria. *Lancet*; 248: 280-1.

Grunitzky EK, Dumas M, Mbella EM, Balogou A, Belo M, Hegbe YM, Ramiandrisoa M. (1991) Les épilepsies au Togo. *Epilepsies*; 3: 295-303.

Grunitzky EK, Balogou AK, Agboli K, Fatigba H, Nonon Saa K, Bouteille B, Dumas M. (1996) Cartographie des épilepsies au Togo. Communication orale présentée au 12ème Congrès de l'Association Panafricaine des Sciences Neurologiques, Durban (Afrique du Sud), 19-23 Mai.

- Guinet F, Diallo DA, Minta D, Dicko A, Sissoko MS, Keita MM, Wellems TE, Doumbo O. (1997) A comparison of the incidence of severe malaria in Malian children with normal and C-trait hemoglobin profiles. *Acta Trop*; 68: 175-82.
- Gyan B, Kurtzhals JA, Akanmori BD, Ofori M, Goka BQ, Hviid L, Behr C. (2002) Elevated levels of nitric oxide and low levels of haptoglobin are associated with severe malarial anaemia in African children. *Acta Trop*; 83: 133-40.
- Hamati-Haddad A, Abou-Khalil B. (1998) Epilepsy diagnosis and localization in patients with antecedent childhood febrile convulsions. *Neurology*; 50: 917-22.
- Hellgren U, Rombo L. (1988) Malaria prophylaxis and epilepsy. *Br Med J*; 297: 1267.
- Hermentin P. (1987) Malaria invasion of human erythrocytes. *Parasitol Today*; 3: 52-5.
- Hill AV. (1992) Malaria resistance genes: a natural selection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 86 : 225-6.
- Holding PA, Stevenson J, Peshu N, Marsh K. (1999) Cognitive sequelae of severe malaria with impaired consciousness. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 93: 529-34.
- Holding PA, Snow RW. (2001) Impact of Plasmodium falciparum malaria on performance and learning: review of the evidence. *Am J Trop Med Hyg*; 64 (1-2 Suppl): 68-75.
- Hook EB, Regal RR. (1995) Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiol Rev*; 17: 243-64.
- Horstmann RD, Dietrich M, Bienzle U, Rasche H. (1981) Malaria induced-thrombocytopenia. *Blut*; 42: 157-64.
- Hosmer WD, Lemeshow S. (1989) Applied logistic regression. New York Chichester Brisbane Toronto Singapore: John Wiley & sons.

Houinato D, Ramanankandrasana B, Adjide C, Melaku Z, Josse R, Avode G, Dumas M, Bouteille B. (1998) Seroprevalence of cysticercosis in Benin. *Trans R Soc Trop Med*; 92:621-4.

Huang M, Hong Z, Zeng J, Rong X, Sheng Y, Lu C. (2002) The prevalence of epilepsy in rural Jinshan in Shanghai. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*; 23: 45-6.

Idro R. (2003) Severe anaemia in childhood cerebral malaria is associated with profound coma. *Afr Health Sci*; 3: 15–8.

Idro R, Karamagi C, Tumwine J. (2004) Immediate outcome and prognostic factors for cerebral malaria among children admitted to Mulago Hospital, Uganda. *Ann Trop Paediatr*; 24: 17–24.

Idro R, Otieno G, White S, Kahindi A, Fegan G, Ogutu B, Mithwani S, Maitland K, Neville BG, Newton CR. (2005a) Decorticate, decerebrate and opisthotonic posturing and seizures in Kenyan children with cerebral malaria. *Malar J*; 4: 57.

Idro R, Jenkins NE, Newton CRJC. (2005b) Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria. *Lancet Neurol*; 4: 827-40.

Idro R, Carter JA, Fegan G, Neville BG, Newton CR. (2006) Risk factors for persisting neurological and cognitive impairments following cerebral malaria. *Arch Dis Child*; 91: 142-8.

Imbert P, Sartelet, I, Rogier C, Ka S, Baujat G, Candito D. (1997) Severe malaria among children in a low seasonal transmission area, Dakar, Senegal: influence of age on clinical presentation. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 91: 22-4.

Imbert P, Hernandez E, Gérardin P. (2001a) Hémostase et paludisme grave. In : JM Saissy, *Paludisme grave*. Paris: Arnette; pp. 113-29.

Imbert P, Gérardin P, KA AS. (2001b) Critères diagnostiques chez l'enfant. In : JM Saissy, *Paludisme grave*. Paris: Arnette; pp. 159-174.

Imbert P, Gérardin P, Gendrel D. (2001c) Paludisme grave : aspects cliniques et prise en charge chez l'enfant. In : JM Saissy, *Paludisme grave*. Paris: Arnette; pp. 211-27.

Imbert P et Banerjee A. (2002a) Paludisme de l'enfant : In Maladies infectieuses Pédiatrie, *Encycl Méd Chir* ; Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, pp. 24.

Imbert P, Gérardin P, Rogier C, Ka AS, Jouvencel P, Brousse V, Guyon P. (2002b) Severe falciparum malaria in children : a comparative study of 1990 and 2000 WHO criteria for clinical presentation, prognosis and intensive care in Dakar, Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 96: 278-81.

Isichei HU, Obafunwa JO. (1993) Epileptic fit: the most dramatic sign of tuberous sclerosis. *Trop Geogr Med*; 45: 137-9.

Jallon P. (1994a) Crises épileptiques, épilepsie, toxiques et toxicomanie. Communication orale présentée au 2ème Congrès International de Neurologie Tropicale, Limoges, 21-23 Septembre.

Jallon P. (1994b) Epilepsy in adults and elderly subjects. Epidemiological aspects, therapeutic strategies. *Schweiz Rundsch Med Prax*; 83: 1126-31.

Jallon P. (1997) Epilepsy in developing countries - ILAE Workshop Report. *Epilepsia*; 38: 1143-51.

Jallon P, Goumaz M, Haengelli C, Morabia A. (1997) Incidence of first epileptic seizures in the canton of Geneva, Switzerland. *Epilepsia*; 38: 547-52.

Jilek-Aall L, Jilek W, Miller JR. (1979) Clinical and genetic aspects of seizure disorders prevalent in an isolated african population. *Epilepsia*; 20: 613-22.

Jilek-Aall L, Rwiza HT. (1992) Prognosis of epilepsy in a rural african community: a 30-year follow-up of 164 patients in an outpatient clinic in rural Tanzania. *Epilepsia*; 33: 645-50.

Kaboré J, Cabore JW, Mekaku Z, Druet-Cabanac M, Preux PM. (1996) Epilepsy in a focus of onchocerciasis in Burkina Faso. *Lancet*; 347: 836.

Kaiser C, Kipp W, Asaba G, Mugisa C, Kabagambe G, Rating D, Leichsenring M. (1996) Prevalence of epilepsy follows the distribution of onchocerciasis in a West Ugandan focus. *Bull World Health Organ*; 74: 361-7.

Kaiser C, Asaba G, Leichsenring M, Kabagambe G. (1998) High incidence of epilepsy related to onchocerciasis in West Uganda. *Epilepsy Res*; 30: 247-51.

Kampf AW, Birbamer GG, Pfausler BE, Haring HP, Schmutzhard E. (1993) Isolated pontine lesion in algid cerebral malaria: clinical features, management, and magnetic resonance imaging findings. *Am J Trop Med Hyg*; 48: 818-22.

Karfo K, Kere M, Gueye M, Ndiaye IP. (1993) Aspects socio-culturels de l'épilepsie grand mal en milieu dakarois : enquête sur les connaissances, attitudes et pratiques. *Dakar Méd*; 38: 139-45.

Kaudjhis PJR. (1995) Les agrégats de l'épilepsie de M'brou : approche électro-clinique et étiologique. Thèse Doct Méd, Abidjan, Côte d'Ivoire.

Kawo NG, Msengi AE, Swai ABM, Chuwa LM, Alberti KGM, Mc Larty DG. (1990) Specificity of hypoglycaemia for cerebral malaria in children. *Lancet*; 336: 454-7.

Keita M, Cissé MB, Poudiougou B, Traoré AM, Minta D, Sylla MT, Keita T, O Doumbo. (2002) Les formes neurologiques et anémiques du paludisme: aspects cliniques, évolutifs et coût de la prise en charge. *Méd Trop* ; 62 :3.

Kipp W, Burnham G, Burnham J. (1994) Onchocerciasis and epilepsy in Uganda. *Lancet*; 343: 183-4.

Kirkham FJ. (1991) Intracranial pressure and cerebral blood flow in non-traumatic coma in childhood. In: *Problems of Intracranial Pressure in Childhood*, Minns RA, Ed. Mac Keith Press, London. pp. 283-348

Kochar DK, Makkar RK. (1994) Somatosensory evoked potentials in cerebral malaria. A preliminary study. *Electromyogr Clin Neurophysiol*; 34: 301-7.

Kochar DK, Shubhakaran, Kumawat BL, Kumawat BL, Kochar SK, Halwai M, Makkar RK, Joshi A, Thanvi I. (2002) Cerebral malaria in Indian adults: a prospective study of 441 patients from Bikaner, north-west India. *J Assoc Physicians India*; 50: 234-41.

Koko J, Dufillot D, Zima-Ebeyard A-M, Duong T-H, Gahouma D, Kombila M. (1997) Aspects du paludisme de l'enfant en milieu hospitalier gabonais. *Méd Trop*; 57: 177-80.

Koko J, Dufillot D, M'Ba-Meyo J, Gahouma D, Kani F. (1998) Mortality of children with sickle cell disease in a pediatric department in Central Africa. *Arch Pediatr*; 5: 965-9.

Kouassi B, Koffi JK, Diarra JA, Delorme HG, Akani AF, Yapi P, Sonan TH, Boa YF, Piquemal M, Fagiga d, Guessennd G, Giordano C. (1988) Prévalence de l'épilepsie en milieu rural ivoirien : étude pilote. *Pub Méd Afr*; 89: 25-30.

Kouassi B. (2000) Consanguinité et neurologie. *Rev Neurol* ; 156 (Suppl 1) : 1S165.

Kouadjo Y. (1990) Génétique et épilepsie : à propos d'un foyer d'épilepsie observé dans un village ivoirien. Thèse Méd Doct, Abidjan, Côte d'Ivoire.

Kün JF, Mordmuller B, Perkins DJ, May J, Mercereau-Puijalon O, Alpers M, Weinberg JB, Kremsner PG.. (2001) Nitric oxide synthase 2 (Lambarene) (G-954C), increased nitric oxide production, and protection against malaria. *J Infect Dis*; 184: 330-6.

Kün JFJ, Mordmüller B, Lell B, Lehman LG, Luckner D, Kremsner PG. (1998) Polymorphism In promoter region of inducible nitric oxide synthase gene protect against malaria. *Lancet*; 354: 265.

Kuks JB, Cook MJ, Fish DR, Stevens JM, Shorvon SD. (1993) Hippocampal sclerosis in epilepsy and childhood febrile seizures. *Lancet*; 342: 1391-4.

Kupsky WJ, Drozd MA, Barlow CF. (1995) Selective injury of the globus pallidus in children with post-cardiac surgery choreic syndrome. *Dev Med Child Neurol*; 37: 135-44.

Kwiatkowski D. (1989) Febrile temperatures can synchronize the growth of Plasmodium falciparum in vitro. *J Exp Med*; 169: 357-61.

Kwiatkowski D, Cannon JG, Manogue KR, Cerami A, Dinarello CA, Greenwood BM. (1989) Tumour necrosis factor production in falciparum malaria and its association with schizonte rupture. *Clin. Exp. Immunol*; 77: 361-6.

Kwiatkowski D. (1990) Tumour necrosis factor, fever and fatality in falciparum malaria. *Immunol Lett*; 25: 213-6.

Kwiatkowski D, Molyneux ME, Stephens S, Curtis N, Klein N, Pointaire P, Smit M, Allan R, Brewster DR, Grau GE. (1993) Anti-TNF therapy inhibits fever in cerebral malaria. *Q J Med*; 86: 91-8.

Lackritz EM, Campbell CC, Ruebush TK 2nd, Hightower AW, Wakube W, Steketee RW, Were JB. (1992) Effect of blood transfusion on survival among children in a Kenyan hospital. *Lancet*; 340 : 524-8.

Lafaix C, Dumas M, Nouhouayi A, Rey M. (1970) Cécité consecutive au paludisme cérébrale (d'après sept cas). *Bull Soc Méd Afr Noire Lang Fr*; 15: 423-33.

Lang B, Newbold CI, Williams G, Peshu N, Marsh K, Newton CR. (2005) Antibodies to voltage-gated calcium channels in children with falciparum malaria. *J Infect Dis*; 191: 117–21.

Le Bigot P. (1993) Profil épidémiologique des affections neurologiques au Gabon. Neurologie Tropicale. Compte rendu du Congrès de Neurologie Tropicale, Limoges, 26-28 septembre; Ed. AUPELF-UREF. John Libbey Eurotext. Paris, pp. 17-21.

Le Bras J, Longuet C, Charmot G. (1998) Human transmission and plasmodium resistance *Rev Prat*; 48: 258-63.

Leppert D, Leib SL, Grygar C, Miller KM, Schaad UB, Hollander GA. (2000) Matrix metalloproteinase (MMP)-8 and MMP-9 in cerebrospinal fluid during bacterial meningitis: association with blood-brain barrier damage and neurological sequelae. *Clin Infect Dis*; 31: 80-4.

Levy LF, Baldachin BJ, Clain D. (1975) Intra-cranial bilharzia. *Cent Afr J Med*; 21: 76-84.

Lewallen S, Bakker H, Taylor TE, Wills BA, Courtright P, Molyneux ME. (1996) Retinal findings predictive of outcome in cerebral malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 90: 144-6.

Lewallen S, White VA, Whitten RO, Gardiner J, Hoar B, Lindley J, Lochhead J, McCormick A, Wade K, Tembo M, Mwenechanyana J, Molyneux ME, Taylor TE. (2000) Clinical-histopathological correlation of the abnormal retinal vessels in cerebral malaria. *Arch Ophthalmol*; 118: 924-8.

Li Sc, Schoenberg B, Wang CC, Cheng XM, Zhou SS, Bioli CL. (1985) Epidemiology of epilepsy in urban areas of the people's Republic of China. *Epilepsia*; 26: 391-4.

Lindenthal C, Kreamsner PG, Klinkert MQ. (2003) Commonly recognised Plasmodium falciparum parasites cause cerebral malaria. *Parasitol Res*; 91: 363-8.

Liu JE, Gzesh DJ, Ballas SK. (1994) The spectrum of epilepsy in sickle cell anemia. *J Neurol Sci*; 123: 6-10.

Loembe PM, Bongo Epaly GO, Ramarojoana R, Mwanyombet-Ompounga L. (1995) Epilepsie tumorale chez l'adulte au Gabon : problème diagnostique et attitude thérapeutique. *Méd Trop*; 55: 68-72.

Loh NK, Lee WL, Yew WW, Tjia TL. (1997) Refractory seizures in a young army cohort. *Ann Acad Med Singapore*; 26: 471-4.

Loiseau P, Guyot M, Dartigues JF, Loiseau J. (1987) Incidence des crises épileptiques en Gironde. *Rev Neurol*; 143: 363-7.

Loiseau P, Loiseau J. (1999) Epilepsies. Vous avez dit épilepsie ? *Rev Neurol*; 155: 193-8.

Looareesuwan S, Warrell DA, White NJ, Chanthavanich P, Warrell MJ, Chantaratherakitti S, Changswek S, Chongmankongcheep L, Kanchanaranya C. (1983) Retinal hemorrhage, a common sign of prognostic significance in cerebral malaria. *Am J Trop Med Hyg*; 32: 911-5.

Looareesuwan S, Wilairatana P, Krishna S, Kendall B, Vannaphan S, Viravan C, White NJ. (1995) Magnetic resonance imaging of the brain in patients with cerebral malaria. *Clin Infect Dis*; 21: 300-9.

Lüders HO, Acharya J, Alexopoulos A, Baumgartner C, Bautista J, Burgess R, Carreno M, Diehl B, Dinner D, Ebner A, Foldvary N, Godoy J, Hamer H, Ikeda A, Kallen K, Kellinghaus C, Kotagal P, Lachhwani D, Loddenkemper T, Mani J, Matsumoto R, Moddel G, Nair D, Noachtar S, O'Donovan CA, Rona S, Rosenow F, Schuele S, Szabo CA, Tandon N, Tanner A, Widdess-Walsh P. (2006) Are epilepsy classifications based on epileptic syndromes and seizure types outdated? *Epileptic Disord*; 8: 81-5.

Lyke KE, Burges R, Cissoko Y, Sangare L, Dao M, Diarra I, Kone A, Harley R, Plowe CV, Doumbo OK, Sztein MB. (2004) Serum levels of the proinflammatory cytokines interleukin-1 beta (IL-1beta), IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor alpha, and IL-12(p70) in Malian children with severe Plasmodium falciparum malaria and matched uncomplicated malaria or healthy controls. *Infect Immun*; 72: 5630–7.

Mac Pherson GG, Warrell MJ, White NJ, Looareesuwan S, Warrell DA. (1985) Human cerebral malaria a quantitative ultrastructural analysis of parasitized erythrocyte sequestration. *Am J Pathol*; 119: 385-401.

Marsh K, Forster D, Waruiru C, Mwangi I, Winstanley M, Marsh V, Newton C, Winstanley P, Warn P, Peshu N, Pasvol G, Snow R. (1995) Indicators of life-threatening malaria in African children. *N Engl J Med*; 332: 1399-404.

Marsh K, English M, Crawley J, Peshu N. (1996) The pathogenesis of severe malaria in African children. *Ann Trop Med Parasitol*; 90: 395-402.

Marsh K, Snow RW. (1999) Malaria transmission and morbidity. *Parassitologia*; 41 : 241-6.

Matuja W B P. (1989) Aetiological factors in Tanzanian epileptics. *East Afr Med J*; 66, 343-8.

Matuja WB, Kilonzo G, Mbena P, Mwango'mbola RL, Wong P, Goodfellow P, Jilek-Aall L. (2001) Risk factors for epilepsy in a rural area in Tanzania. A community-based case-control study. *Neuroepidemiology*; 20: 242-7.

Mazier D, Nitchou J, Idrissa-Boubou M. (2000) Cerebral malaria and immunogenetics. *Parasite Immunol*; 22: 613-23.

Mbondia E, Lekama Assiene T, Tietche F, Ngu BJ, Tetanye E, Kago I, Mbede J. (1994) Convulsions hyperthermiques : aspects étiologiques, thérapeutiques et pronostiques. *Méd Afr Noire*; 41: 159-62.

Mbonda E, Tietche F, Maaso-Misse P, Ntapli A, Mefo Sile H, Ouafou Ndayo, Tetanye E, Nkoulou H, Mbede J. (1995) Sequelles neurologiques des méningites bactériennes chez le nourrisson et l'enfant à Yaoundé. *Méd Afr Noire*; 42: 39-45.

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

Mc Guire W, Knight JC, Hill AVS, Alsopp CEM, Greenwood BM, Kwiatkowski D. (1999) Severe malarial anemia and cerebral malaria are associated with different Tumor Necrosis Factor promoter alleles. *J Infect Dis*; 179: 287-90.

Medana IM, Hien TT, Day NP, Phu NH, Mai NT, Chu'ong LV, Chau TT, Taylor A, Salahifar H, Stocker R, Smythe G, Turner GD, Farrar J, White NJ, Hunt NH. (2002) The clinical significance of cerebrospinal fluid levels of kynurenine pathway metabolites and lactate in severe malaria. *J Infect Dis*; 185: 650-6.

Meinardi H, Scott RA, Reis R, Sander JW; ILAE Commission on the Developing World. (2001) The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. *Epilepsia*; 42: 136-49.

Menendez C, Fleming AF, Alonso PL. (2000) Malaria-related anaemia. *Parasitol Today*; 16: 469-76.

Messing RO, Closson RG, Simon RP. (1984) Drug-induced seizures: a 10-years experience. *Neurology*; 34: 1582-6.

Miletto G. (1981) Vues traditionnelles sur l'épilepsie chez les dogons. *Méd Trop*; 41: 291-6.

Millogo A, Ratsimbazafy V, Nubukpo P, Barro S, Zongo I, Preux PM. (2004) Epilepsy and traditional medicine in Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Acta Neurol Scand*; 109: 250-4.

- Minta D, Doumbo O, Sidibé T, Pichard E, Keita MM. (1996) Morbidité et létalité palustre dans le service de pédiatrie de Bamako durant la saison de transmission 1993-1994. *Arch Pediatr*; 3: 434s.
- Mohapatra MK, Sethy G, Mohanty SC. (2004) Pseudobulbar paralysis- a sequelae of cerebral malaria. *J Assoc Physicians India*; 52: 324-5.
- Molinier S, Imbert P, Verrot D, Morillon M, Parzy D, Touze JE. (1994) Paludisme à *Plasmodium falciparum* : résistance de type R1 à la quinine en Afrique de l'Est. *Presse Méd*; 23: 1494.
- Molyneux ME, Taylor TE, Wirima, JJ, Harper G. (1989) Clinical features and prognostic indicators in paediatric cerebral malaria: a study of 131 comatose Malawian children. *Q J Med*; 71: 441-59.
- Molyneux ME, Taylor TE, Wirima, JJ, Harper G. (1989) Clinical features and prognostic indicators in paediatric cerebral malaria: a study of 131 comatose Malawian children. *Q J Med*; 71: 441- 59.
- Moshi MJ, Kagashe GA, Mbwambo ZH. (2005) Plants used to treat epilepsy by Tanzanian traditional healers. *J Ethnopharmacol*; 97: 327-36.
- Murthy GL, Sahay RK, Sreenivas DV, Sundaram C, Shantaram V. (1998) Hepatitis in falciparum malaria. *Trop Gastroenterol*; 19: 152-4.
- Nabbout R, Prud'homme JF, Herman A, Feingold J, Brice A, Dulac O, LeGuern E. (2002) A locus for simple pure febrile seizures maps to chromosome 6q22-q24. *Brain*; 125: 2668-80.
- Ndiaye IP, Ndiaye M, Tap D. (1983) Sociocultural aspects of epilepsy in Africa. *Prog Clin Biol Res*; 124: 345-51.
- Neuman RJ, Kwon J, Jilek-Aall L, Rwiza HT, Rice JP. (1995) Genetic analysis of kifafa, a complex familial seizure disorder. *Am J Hum Genet*; 57: 902-10.

Neto M C, De Bittencourt P R M. (1996) Infections and post-infective causes. In : *Epilepsy in children*. Wallace S Ed, London, Glasgow, Weinheim, New York, Tokyo, Melbourne, Madras: Chapman & Hall, 1 vol, pp. 79-86.

Newbold C, Warn P, Black G, Berendt A, Craig A, Snow B, Msobo M, Peshu N, Marsh K. (1997) Receptor-specific adhesion and clinical disease in *Plasmodium falciparum*. *Am J Trop Med Hyg*; 57: 389-98.

Newell ED, Vyungimana F, Bradley JE. (1997a) Epilepsy, retarded growth and onchocerciasis, in two areas of different endemicity of onchocerciasis in Burundi. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 91: 525-7.

Newell E, Vyungimana F, Geerts S, Van Kerckhoven I, Tsang VCM, Engels D. (1997b) Prevalence of cysticercosis in epileptics and members of their families in Burundi. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 91: 389-91.

Newton CRJC, Pasvol G, Winstanley PA, Warrell DA. (1990) What is unrousable coma? *Lancet*; 335: 472.

Newton CR, Kirkham FJ, Winstanley PA, Pasvol G, Peshu N, Warrell DA, Marsh K. (1991) Intracranial pressure in African children with cerebral malaria. *Lancet*; 337: 573-6.

Newton CRJC, Peshu N, Kendall B, Kirkham FJ, Sowunmi A, Waruiru C, Mwangi I, Murphy SA, Marsh K. (1994) Brain swelling and ischaemia in Kenyans with cerebral malaria. *Arch Dis Child*; 70: 281-7.

Newton CRJC, Chokwe T, Armstrong-Schellenberg JRM, Winstanley PA, Forster D, Peshu N, Kirkham FJ, Marsh K. (1997a) Coma scales in children with severe *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 91: 161-5.

Newton CR, Crawley J, Sowumni A, Waruiru C, Mwangi I, English M, Murphy S, Winstanley PA, Marsh K, Kirkham FJ. (1997b) Intracranial hypertension in Africans with cerebral malaria. *Arch Dis Child*; 76: 219-26.

Newton CR, Krishna S. (1998) Severe falciparum malaria in children: current understanding of pathophysiology and supportive treatment. *Pharmacol Ther*; 79: 1-53.

Newton C R J C, Hien T T, White N. (2000) Neurological aspects of Tropical disease- Cerebral Malaria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 69: 433-41.

Nicoletti A, Bartoloni A, Reggio A, Bartalesi F, Roselli M, Sofia V, Rosado Chavez J, Gamboa Barahona H, Paradisi F, Cancrini G, Tsang VC, Hall AJ. (2002) Epilepsy, cysticercosis, and toxocariasis: a population-based case- control study in rural Bolivia. *Neurology*; 58: 1256-61.

Nkwi PN, Ndonko FT. (1989) The epileptic among the bamiléké of Maham in the Nde division, West Province of Cameroon. *Cult Med Psychiatry*; 13: 437-48.

Nsengiyumva G, Druet-Cabanac M, Ramanankandrasana B, Bouteille B, Nsizabira L, Preux PM. (2003) Cysticercosis as a major factor for epilepsy in Burundi. *Epilepsia*; 44: 950-5.

Nubukpo P, Preux PM, Clement JP, Houinato D, Tuillas M, Aubreton C, Radji A, Grunitzky EK, Avode G, Tapie P. (2003) Comparison of sociocultural attitudes towards epilepsy in Limousin (France), in Togo and in Benin (Africa). *Méd Trop*; 63: 143-50.

Nyame PK, Biritwum RB. (1997) Epilepsy: knowledge, attitude and practice in literate urban population, Accra, Ghana. *W Afr J Med*; 16: 139-45.

O'Connor WM, Masukawa L, Freese A, Sperling MR, French JA, O'Connor MJ. (1996) Hippocampal cell distributions in temporal lobe epilepsy: a comparison between patients with and without an early risk factor. *Epilepsia*; 37: 440-9.

Ogunniyi A, Osuntokun BO, Bademosi O, Adeuja AOG, Schoenberg BS. (1987) Risk factors for epilepsy: case control study in Nigeria. *Epilepsia*; 28: 280-5.

Ogunniyi A, Adeyinka A, Fagbemi SO, Orere R, Falope ZF, Oyawole SOA. (1994) Computerized tomographic findings in adolescent and adult nigerian epileptics. *W Afr J Med*; 13: 128-31.

Olumese PE, Adeyemo AA, Gbadegesin RA, Walker O. (1997) Retinal haemorrhage in cerebral malaria. *East Afr J*; 74: 285-7.

Osuntokun BO, Odeku EL. (1970) Epilepsy in Ibadan, Nigeria. A study of 522 cases. *Afr J Med Sci*; 1: 185-200.

Osuntokun BO. (1979) Management of epilepsy in developing countries. *Niger Med J*; 9: 1-10.

Osuntokun BO, Schoenberg BS, Nottidge VA. (1982) Research protocol for measuring the prevalence of neurologic disorders in developing countries, results of pilot study in Nigeria. *Neuroepidemiology*; 1: 143-53.

Osuntokun B O, Adeuja A O, Nottidge V A, Bademosi O, Olumide A, Ige O, Yaria F, Bolis CL, Schoenberg BS. (1987) Prevalence of the epilepsies in Nigerian Africans: a community based study. *Epilepsia*; 28: 272-9.

Ottman R, Lee JH, Hauser WA, Rish N. (1995) Birth cohort and familial risk of epilepsy: the effect of diminished recall in studies of lifetime prevalence. *Am J Epidemiol*; 141: 235-41.

Ovuga E, Kipp W, Mungherera M, Kasoro S. (1992) Epilepsy and retarded growth in a hyperendemic focus of onchocerciasis in rural western Uganda. *East Afr Med J*; 69: 554-6.

Pal DK, Carpio A, Sander JWAS. (2000) Neurocysticercosis and epilepsy in developing countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 68: 137-43.

Pain A, Urban BC, Kai O, Casals-Pascual C, Shafi J, Marsh K, Roberts DJ. (2001) A non-sense mutation in cd36 gene is associated with protection from severe malaria. *Lancet*; 357: 1502-3.

Parola P, Kone-Paut I, Adiceam P. (1998) Epilepsie révélant une neurocysticercose : deux observations. *Presse Méd*; 27: 307-9.

Pasvol G, Newton CR, Winstanley PA, Watkins WM, Peshu NM, Were JB, Marsh K, Warrell DA. (1991) Quinine treatment of severe falciparum malaria in African children: a randomized comparison of three regimens. *Am J Trop Med Hyg*; 45: 702-13.

Patankar TF, Karnad DR, Shetty PG, Desai AP, Prasad SR. (2002) Adult cerebral malaria: prognostic importance of imaging findings and correlation with postmortem findings. *Radiology*; 224: 811-6.

Pfister HW, Scheld WM. (1997) Brain injury in bacterial meningitis: therapeutic implications. *Curr Opin Neurol*; 10: 254-9.

Philipps RE, Looareesuwan S, Warrell DA, Lee SH, Karbwang J, Warrell MJ, White NJ, Swasdichai C, Weatherall DJ. (1986) The importance of anaemia in cerebral and uncomplicated malaria: role of dyserythropoiesis and iron sequestration. *Q J Med*; 227 : 305-23.

Pilard M, Brosset C, Junod A. (1992) Les représentations sociales et culturelles de l'épilepsie. *Méd Afr Noire*; 39 : 652-7.

Pitché P, Agbèrè AD, Gbadoé AJ, Tatagan A, Tchangaï-Walla K. (1998) Sclérose tubéreuse de Bourneville et épilepsie de l'enfant. A propos de quatre observations togolaises. *Bull Soc Pathol Exot*; 91: 235-7.

Placencia M, Shorvon SD, Paredes V, Bimos C, Sander JWAS, Cascande SM. (1992) Epileptic seizures in an Andean region of Ecuador: incidence and prevalence and regional variations. *Brain*; 115: 771-82.

Pongponratn E, Riganti M, Punpoowong B, Aikawa M. (1991) Microvascular sequestration of parasitized erythrocytes in human falciparum malaria: a pathological study. *Am J Trop Med Hyg*; 44: 168-75

Prengler M, Pavlakis SG, Boyd S, Connelly A, Calamante F, Chong WK, Saunders D, Cox T, Bynevelt M, Lane R, Lavery A, Kirkham FJ. (2005) Sick cell: ischemia and seizures. *Ann Neurol*; 58: 290-302.

Preux PM, Melaku Z, Druet-Cabanac M, Avode G, Grunitzky EK, Bouteille B, Cruz M, Dumas M. (1996) Cysticercosis and neurocysticercosis in Africa: current status. *Neurol Infect Epidemiol*; 1: 63-8.

Preux PM, Macharia W, Debrock C, Dumas M. (1998) Epilepsy in sub-saharan Africa. Suffering due to myths and poverty. *Int Epilepsy News*; 132: 4-7.

Preux P M. (2000) Contribution à la connaissance épidémiologique de l'épilepsie en Afrique subsaharienne. Thèse de doctorat d'Université, Univ. Limoges. pp. 386.

Preux PM, Druet–Cabanac M, Debrock C, Tapie P, Dumas M et le Comité de recherche et le Comité de Recherche sur l'épilepsie de l'Institut d'Epidémiologie neurologique et de Neurologie Tropicale de Limoges. (2000) Questionnaire d'investigation de l'épilepsie dans les pays tropicaux. *Bull Soc Pathol Exot* ; 93: 276-8.

Preux P M, Diagana M, Nsengiyumva G, Druet-Cabanac M. (2002) L'épilepsie en zone tropicale. *Neurologies*; 5: 216-20.

Preux PM, Druet-Cabanac M. (2005) Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol*; 4: 21-31.

Price RN, Simpson JA, Nosten F, Luxemburger C, Hkirjaroen L, ter Kuile F, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ. (2001) Factors contributing to anemia after uncomplicated falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg*; 65: 614-22.

Programme des Nations Unies pour le Développement (PNUD)- Rapport mondial sur le développement humain 2005- <http://hdr.undp.org/reports/global/2005/francais/>.

Pussard E, Barennes H, Daouda H, Clavier F, Sani AM, Osse M, Granic G, Verdier F. (1999) Quinine disposition in globally malnourished children with cerebral malaria. *Clin Pharmacol Ther*; 65: 500-10.

Rachman I. (1978) Managing epilepsy in Rhodesia. *Cent Afr J Med*; 24: 21-6.

Rey M, Lemercier G, Girard PL, Lafaix Ch, Sow A. (1970) Encéphalites et encéphalopathies de la rougeole. *Bull Soc Méd Afr Noire Lgue fr*; 15 : 492-509.

Richard-Lenoble D, Kombila M, Chandénier J, Engohan E, Gannier M, Dubourg C. (1986) Paludisme au Gabon. I. Etude de 500 enfants fébriles de Libreville. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*; 79: 284-7.

Richardson ED, Varney NR, Roberts RJ, Springer JA, Wood PS. (1997) Long-term cognitive sequelae of cerebral malaria in Vietnam veterans. *Appl Neuropsychol*; 4: 238-43.

Riddle MS, Jackson JL, Sanders JW, Blazes DL. (2002) Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe Plasmodium falciparum malaria: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*; 34: 1192-8.

Riganti M, Pongponratn E, Tegoshi T, Looareesuwan S, Punpoowong B, Aikawa M. (1990) Human cerebral malaria in Thailand: a clinico-pathological correlation. *Immunol Lett*; 25: 199-205.

Rogier C, Commenges D, Trape JF. (1996) Evidence for an age-dependent pyrogenic threshold of Plasmodium falciparum parasitemia in highly endemic populations. *Am J Trop Med Hyg*; 54: 613-9.

Roman G, Sotelo J, Del Brutto O, Flisser A, Dumas M, Wadia N, Botero D, Cruz M, Garcia H, de Bittencourt PR, Trelles L, Arriagada C, Lorenzana P, Nash TE, Spina-

Franca A. (2000) A proposal to declare neurocysticercosis an international reportable disease. *Bull World Health Organ*; 78: 399-406.

Rowe AK, Rowe SY, Snow RW, Korenromp EL, Schellenberg JR, Stein C, Nahlen BL, Bryce J, Black RE, Steketee RW. (2006) The burden of malaria mortality among African children in the year 2000. *Int J Epidemiol*; 35: 691-704.

Rubio JM, Buhigas I, Subirats M, Baquero M, Puente S, Benito A. (2001) Limited level of accuracy provided by available rapid diagnosis tests for malaria enhances the need for PCR-based reference laboratories. *J Clin Microbiol*; 39: 2736-7.

Ruberti R. (1986) Post-traumatic epilepsy. *Afr J Neurol Sci*; 5: 9-17.

Rwiza HT, Kilonzo GP, Haule J, Matuja WB, Mteza I, Mbena P, Kilima PM, Mwaluko G, Mwang'ombola R, Mwaijande F, Rweyemamu G, Matowo A, Jilek-Aall LM. (1992) Prevalence and incidence of epilepsy in Ulanga, a rural Tanzanian district: a community-based study. *Epilepsia*; 33: 1051-6.

Rwiza HT, Matuja WBP, Kilonzo GP, Haule J, Mbena P, Mwang'ombola R, Jilek-Aall LM. (1993) Knowledge, attitude, and practice toward epilepsy among rural Tanzanian residents. *Epilepsia*; 34: 1017-23.

Sachdev HS, Mohan M. (1985) Vivax cerebral malaria. *J Trop Pediatr*; 31: 213-5.

Shankar AH, Genton B, Semba RD, Baisor M, Paino J, Tamja S, Adiguma T, Wu L, Rare L, Tielsch JM, Alpers MP, West KP Jr. (1999) Effect of vitamin A supplementation on morbidity due to *Plasmodium falciparum* in young children in Papua-New Guinea: a randomised trial. *Lancet*; 354: 203-9

Salamanta O. (1990) Etude épidémiologique de l'épilepsie dans l'arrondissement central de Bandiagara. Thèse ENMP, Bamako. pp. 223.

Saïssy JM. (2001) Hypoglycémie du le paludisme grave. In : JM Saïssy, *Paludisme grave*. Paris: Arnette; pp. 139-46.

Sander JWAS, Shorvon SD. (1987) Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 50: 829-39.

Sander JWAS, Shorvon SD. (1996) Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 61: 433-43.

Sawhney IM, Singh A, Kaur P, Suri G, Chopra JS. (1999) A case control study and one year follow-up of registered epilepsy cases in a resettlement colony of North India, a developing tropical country. *J Neurol Sci*; 165: 31-5.

Schellenberg D, Menendez C, Kahigwa E, Font F, Galindo C, Acosta C, Schellenberg JA, Aponte JJ, Kimario J, Urassa H, Mshinda H, Tanner M, Alonso P. (1999) African children with malaria in an area of intense *Plasmodium falciparum* transmission: features on admission to the hospital and risk factors for death. *Am J Trop Med Hyg*; 61: 431-8.

Schmutzhard, E. and Gerstenbrand, F. (1984) Cerebral malaria in Tanzania. Its epidemiology, clinical symptoms and neurological long term sequelae in the light of 66 cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 78: 351–353.

Schmutzhard E. (1994) Treatment of epilepsy in a tropical region. Communication orale présentée au 2ème Congrès International de Neurologie Tropicale, Limoges, 21-23 Septembre.

Scott RA, Sandem DL, Sander JWAS. (2001) Policy and practice: The treatment of epilepsy in developing countries: where do we go from here? *Bull World Health Organ*; 79: 344-51.

Senanayake N, Roman GC. (1991) Aetiologic factors of epilepsy in the tropics. *J Trop Geogr Neurol*; 1: 69-80.

Senanayake N, Roman GC. (1992a) Epidemiology of epilepsy in the tropics. *J Trop Geogr Neurol*; 2: 10-9.

Senanayake N, Roman GC. (1992b) Neurological complications of malaria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*; 23: 672-80.

Senanayake N. (1993) Classification of epileptic seizures: a hospital-based study of 1,250 patients in a developing country. *Epilepsia*; 34: 812-8.

Senanayake N, Roman GC. (1993) Epidemiology of epilepsy in developing countries. *Bull World Health Organ*; 71: 247-58.

Senga P, Mayanda HF, Nzingoula S. (1985) Profil des convulsions du nourrisson et du jeune enfant à Brazzaville (Congo). *Ann Pédiatr*; 32: 477-80.

SenGupta SK, Naraq S. (1992) The brain in cerebral malaria: a pathological study of 24 fatal cases in Papua New Guinea. *P N G Med J*; 35: 270-4.

Shahabuddin M, Kaslow DC. (1994) *Plasmodium*: parasite chitinase and its role in malaria transmission. *Exp Parasitol*; 79: 85-8.

Shin KC, Choi HJ, Bae YD, Lee JC, Lee EB, Song YW. (2005) Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus with thrombocytopenia treated with cyclosporine. *J Clin Rheumato*; 11: 164-66.

Shorvon SD, Farmer PJ. (1988) Epilepsy in developing countries: a review of epidemiological, sociocultural and treatment aspects. *Epilepsia*; 29 (Suppl 1): S36-S54.

Silamut K, Phu NH, Whitty C, Turner GD, Louwrier K, Mai NT, Simpson JA, Hien TT, White NJ. (1999) A quantitative analysis of the microvascular sequestration of malaria parasites in the human brain. *Am J Pathol*; 155: 395-410.

Smith T, Hurt N, Teuscher T, Tanner M. (1995) Is fever a good sign for clinical malaria in surveys of endemic communities? *Am J Trop Med Hyg*; 52: 306-10.

Sonnen AEH. (1998) Alternative and folk remedies. *Epicadec News*; 12: 1-7.

Snow RW, Williams RE, Rogers JE, Mang'al VO, Peshu N. (1994a) The prevalence of epilepsy among a rural Kenyan population. *Trop Geogr Med*; 46: 175-9.

Snow RW, Bastos de Azevedo I, Lowe BS, Kabiru EW, Nevill CG, Mwankusye S, Kassiga G, Marsh K, Teuscher T. (1994b) Severe childhood malaria in two areas of markedly different falciparum transmission in East Africa. *Acta Trop*; 57: 289-300.

Snow RW, Omumbo JA, Lowe B, Molyneux CS, Obiero JO, Palmer A, Weber MW, Pinder M, Nahlen B, Obonyo C, Newbold C, Gupta S, Marsh K. (1997) Relation between severe malaria morbidity in children and level of Plasmodium falciparum transmission in Africa. *Lancet*; 349: 1650-4.

Snow RW, Craig M, Deichmann U, Marsh K. (1999) Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non-pregnant population. *Bull World Health Organ*; 77: 624-40.

Snow RW, Craig MH, Newton CRJC, Steketee RW. (2003) The public health burden of Plasmodium falciparum malaria in Africa: deriving the numbers. Working Paper No. 11. Disease Control Priorities Project, Bethesda, MD: Fogarty International Center, National Institutes of Health, August. http://www.cdc.gov/malaria/pdf/snow_wp11.pdf.

Snow RW, Guerra CA, Noor AM, Myint HY, Hay SI. (2005) The global distribution of clinical episodes of Plasmodium falciparum malaria. *Nature*; 434: 214-7.

Souweine B, Heng AE, Deteix P. (2001) Insuffisance rénale aiguë au cours du paludisme. In : JM Saissy, *Paludisme grave*. Paris : Arnette ; pp. 93-102.

Srivastava A, Khanduri A, Lakhtakia S, Pandey R, Choudhuri G. (1996) Falciparum malaria with acute liver failure. *Trop Gastroenterol*; 17: 172-4.

Striano P, Striano S, Tortora F, De Robertis E, Palumbo D, Elefante A, Servillo G. (2005) Clinical spectrum and critical care management of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES). *Med Sci Monit*; 11: CR549-53.

Tamale-Ssali EG, Billingham JR. (1971) Schoolchildren with epilepsy: the effect of the psychosocial environment on attitudes to the problem. *East Afr Med J*; 48: 404-10.

Taylor TE, Molyneux ME, Wirima J, Fletcher A, Path FRC, Morris K. (1988) Blood glucose levels in Malawian children before and during the administration of intravenous quinine for severe falciparum malaria. *N Engl J Med*; 319: 1040-7.

Taylor TE, Fu WJ, Carr RA, Whitten RO, Mueller JS, Fosiko NG, Lewallen S, Liomba NG, Molyneux ME. (2004) Differentiating the pathologies of cerebral malaria by postmortem parasite counts. *Nat Med*; 10: 143-5.

Tekle-Haimanot R, Abebe M, Gebre-Mariam A, Forsgren L, Holmgren G, Heijbel J, Ekstedt J. (1990a) Community-based study of neurological disorders in Ethiopia: development of a screening instrument. *Ethiop Med J*; 28: 123-37.

Tekle-Haimanot R, Forsgren L, Abebe M, Gebre-Mariam A, Heijbel J, Holmgren G, Ekstedt J. (1990b) Clinical and electroencephalographic characteristics of epilepsy in rural Ethiopia: a community-based study. *Epilepsy Res*; 7: 230-9.

Tekle-Haimanot R, Abebe M, Forsgren L, Gebre-Mariam A, Heijbel J, Holmgren G, Ekstedt J. (1991) Attitude of rural people in central Ethiopia toward epilepsy. *Soc Sci Med*; 32: 203-9.

Tekle-Haimanot R. (1996) Genetic aspects of epilepsy in developing countries. *Epicadec News*; 8: 2-3.

Tekle-Haimanot R, Forsgren L, Ekstedt J. (1997) Incidence of epilepsy in rural central Ethiopia. *Epilepsia*; 38: 541-6.

- Toro G, Roman G. (1978) Cerebral malaria. A disseminated vasculomyelinopathy. *Arch Neurol*; 35: 271-5.
- Tourame G. (1971) Epilepsie cérébro-vasculaire chez l'adulte. Thèse de doctorat en Médecine, Dakar, Sénégal.
- Touze JE, Paule P, Fusai T. (2001) Concepts physiopathologiques du paludisme grave. In : JM Saissy, *Paludisme grave*. Paris: Arnette; pp. 41 - 55.
- Traoré H, Tahny R, Sacko M. (2000) Prévalence de l'épilepsie chez les enfants de 3 à 15 ans dans 2 communes du district de Bamako. *Rev Neurol*; 156 (suppl 1): 1S18.
- Tran DS, Odermatt P, Le TO, Huc P, Druet-Cabanac M, Barennes H, Strobel M, Preux PM. (2006) Prevalence of Epilepsy in a Rural District of Central Lao PDR. *Neuroepidemiology*; 26: 199-206.
- Trape JF, Pison G, Preziosi MP, Enel C, Desgrees du Lou A, Delaunay V, Samb B, Lagarde E, Molez JF, Simondon F. (1998) Impact de la chloroquinorésistance sur la mortalité par paludisme. *C R Acad Sci Paris Sciences de la Vie*; 321: 689-97.
- Turner GD, Morrison H, Jones M, Davis TM, Looareesuwan S, Buley ID, Gatter KC, Newbold CI, Pukritayakamee S, Nagachinta B. (1994) An immunohistochemical study of the pathology of fatal malaria: evidence for widespread endothelial activation and a potential role for intercellular adhesion molecule-1 in cerebral sequestration. *Am J Pathol*; 145: 1057-69.
- Turner G. (1997) Cerebral malaria. *Brain Pathol*; 7: 569-82.
- Uchoa E, Corin E, Bibeau G, Koumare B. (1993) Représentations culturelles et disqualification sociale. L'épilepsie dans trois groupes ethniques au Mali. *Psychopathol Afr*; 25: 33-57.

van der Torn M, Thuma PE, Mabeza GF, Biemba G, Moyo VM, McLaren CE, Brittenham GM, Gordeuk VR. (1998) Loading dose of quinine in African children with cerebral malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 92: 325-31.

Van Der Waals FW, Goudsmit J, Gajdusek DC. (1983) See-ee: Clinical characteristics of highly prevalent seizure disorders in the Gbawein and Wroughbarh Clan Region of Grand Bassa County, Liberia. *Neuroepidemiology*; 2: 35-44.

Van Der Waals FW, Asher DM, Goudsmit J, Pomeroy KL, Karabatsos N, Gadjusek DC. (1986) Post-encephalitic epilepsy and arbovirus infections in an isolated rainforest area of central Liberia. *Trop Geogr Med*; 38: 203-8.

van Hensbroeck BM, Palmer A, Jaffar S, Schneider G, Kwiatkowski D. (1997) Residual neurologic sequelae after childhood cerebral malaria. *J Pediatrics*; 131: 125-9.

Versteeg AC, Carter JA, Dzombo J, Neville BG, Newton CR. (2003) Seizure disorders among relatives of Kenyan children with severe falciparum malaria. *Trop Med Int Health*; 8: 12-6.

Walker O, Salako LA, Sowunmi A, Thomas JO, Sodeine O, Bondi FS (1992) Prognostic risk factors and post mortem findings in cerebral malaria in children. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 86: 491-3.

Waller D, Krishna S, Crawley J, Miller K, Nosten F, Chapman D, Ter Kuile FO, Craddock C, Berry C, Holloway PAH, Brewster D, Greenwood BM, White NJ. (1995) Clinical features and outcome of severe malaria in Gambian children. *Clin Infect Dis*; 21: 577-87.

Wang W, Wu J, Wang D, Chen G, Wang T, Yuan C, Yang B, Zhao D. (2002) Epidemiological survey on epilepsy among rural populations in five provinces in China. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*; 82: 449-52.

Wang WZ, Wu JZ, Wang DS, Dai XY, Yang B, Wang TP, Yuan CL, Scott RA, Prilipko LL, de Boer HM, Sander JW. (2003) The prevalence and treatment gap in epilepsy in China: an ILAE/IBE/WHO study. *Neurology*; 60: 1544-5.

Warrell D, Looareesuwan S, Warrell M, Kasemsarn P, Intaraprasert R, Bunnag D, Harinasuta T. (1982) Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria: a double-blind trial in 100 comatose patients. *N Engl J Med*; 306: 313-9.

Warrell DA. (1987) Pathophysiology of severe falciparum malaria in man. *Parasitology*; 94 (Suppl): S53-76.

Warrell DA, Molyneux ME, Beales PF. World Health Organization (WHO), Division of Control of Tropical Diseases. (1990) Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 84 (Suppl 2): 1 - 65.

Waller D, Krishna S, Crawley J, Waller D, Krishna S, Crawley J, Miller K, Nosten F, Chapman D, ter Kuile FO, Craddock C, Berry C; Holloway PAH, Brewster D, Greenwood BM, White NJ. (1995) Clinical features and outcome of severe malaria in Gambian children. *Clin Infect Dis*; 21: 577-87.

Warrell DA. (1997) Cerebral malaria: clinical features, pathophysiology and treatment. *Ann Trop Med Parasitol*; 91: 875-84.

Waruiru CM, Newton CR, Forster D, New L, Winstanley P, Mwangi I, Marsh V, Winstanley M, Snow RW, Marsh K. (1996) Epileptic seizures and malaria in Kenyan children. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 90: 152-5.

Wattanagoon Y, Srivilairit S, Looareesuwan S, White NJ. (1994) Convulsions in childhood malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 88: 426-8.

Watts AE. (1992) The natural history of untreated epilepsy in a rural community in Africa. *Epilepsia*; 33: 464-8.

Weber MW, Zimmermann U, Van Hensbroek MB, Frenkel J, Palmer A, Ehrich JH, Greenwood BM. (1999) Renal involvement in Gambian children with cerebral or mild malaria. *Trop Med Int Health*; 4: 390-4.

White NJ, Miller KD, Marsh K, Berry CD, Turner RC, Williamson DH, Brown J. (1987) Hypoglycaemia in african children with severe malaria. *Lancet*; 28: 708-11.

White NJ. (1996) A controlled trial of artemether or quinine in Vietnamese adults with severe falciparum malaria (see comments). *N Engl J Med*; 335: 76-83.

Wilairatana P, Westerlund EK, Aursukdkijj B, Vannaphan S, Krudsood S, Viriyavejakul P, Chokejindachai W, Treeprasertsuk S, Srisuriya P, Gordeuk VR, Brittenham GM, Neild G, Looareesuwan S. (1999) Treatment of acute renal failure by hemodialysis. *Am J Trop Med Hyg*; 60: 233-7.

World Bank (2003). World development report 2003: sustainable development in a dynamic world: transforming institutions, growth, and quality of Life. New York: Oxford University Press, pp. 272.

World Health Organization (WHO). (2000) Severe falciparum malaria. Communicable Diseases Cluster. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 94 (suppl 1): 1-90.

Yamadori I, Kurose A, Kobayashi S, Ohmori M, Imai T. (1992) Brain lesions of the Leigh-type distribution associated with a mitochondriopathy of Pearson's syndrome: light and electron microscopic study. *Acta Neuropathol*; 84: 337-41.

Annexes

Annexe I

Annexe II

Annexe III

Annexe IV

Annexes

Annexe I : Autorisation du Comité d’Ethique Institutionnelle (IRB) /FMPOS, Mali

Annexe II: Fiche standardisée pour tous les enfants (enquête exposés/non exposés)

Annexe III: Fiches standardisées pour l’enquête cas-témoins, Gabon

Annexe IV: Questionnaire d’investigation de l’épilepsie en zone tropicale, IENT

Liste des tableaux

| | |
|---|-----|
| Tableau I : Classification internationale des crises épileptiques, ILAE, 1981. | 11 |
| Tableau II : Classification internationale des épilepsies et syndromes épileptiques , ILAE, 1989. | 14 |
| Tableau III : Caractéristiques communes aux pays tropicaux (Preux et al., 2002). | 18 |
| Tableau IV : Etudes de l’incidence de l’épilepsie en Afrique sub-saharienne. | 23 |
| Tableau V : Prévalence de l’épilepsie en Afrique subsaharienne | 26 |
| Tableau VI : Facteurs de risque de l’épilepsie en Afrique subsaharienne. | 30 |
| Tableau VII. Critères de l’OMS définissant le paludisme grave en 2000. | 49 |
| Tableau VIII. Scores de Glasgow utilisés dans la définition du paludisme grave (OMS 2000) | 60 |
| Tableau IX. Score de Blantyre, destinée aux enfants ne sachant pas parler. | 60 |
| Tableau X : Caractéristiques démographiques et cliniques des inclus, Mali, 2002-2003. | 96 |
| Tableau XV : Comparaison cas et témoins, analyse univariée, Gabon, 2004. | 113 |
| Tableau XVI : Comparaison cas et témoins par régression logistique, Gabon, 2004 | 114 |

Liste des Figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Limites géographiques de l’Afrique subsaharienne | 21 |
| Figure 2 : cycle de développement de <i>P. falciparum</i> , d’après le CDC. | 44 |
| Figure 3 : répartition du paludisme dans le monde d’après OMS, 2004 | 48 |
| Figure 4 : Cerveau couleur d'ardoise d'un enfant mort de PC. (Molyneux ME) | 62 |
| Figure 5 : Déviation oculaire d’un enfant comateux atteint de PC (Roll Back Malaria) | 69 |
| Figure 6 : Enfant avec une posture en opisthotonos (Molyneux ME) | 70 |
| Figure 7 : Représentation de la carte de l’Afrique avec le Mali et le Gabon | 79 |
| Figure 8 : carte de la distribution des prévalences du paludisme au Mali | 89 |
| Figure 9 : Enregistrement EEG avec appareil numérisé, Mali 2002-2003. | 92 |
| Figure 10 : Les différentes phases de l’étude, Mali 2002-2003. | 95 |

| | |
|---|------------|
| Figure 11 : Distribution en fonction de l'ethnie, Mali 2002-2003. | 97 |
| Figure 12 : enfant n°1, scanner cérébral. | 102 |
| Figure 13 : enfant n°3, scanner cérébral. | 103 |
| Figure 14 : Représentation des 3 sites (FJE, CHL, HPO), Gabon 2003-2004. | 106 |
| Figure 15 : Répartition des épilepsies partielles dans la population, Gabon, 2004. | 111 |

