

UNIVERSITE DE YAOUNDE I

CENTRE DE RECHERCHE ET
DE FORMATION DOCTORALE
EN SCIENCE, DE LA VIE,
SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

UNITE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN
SCIENCE DE LA VIE



THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I

RESEARCH CENTRE AND
DOCTORAL TRAINING
IN SCIENCE OF LIFE, HEALTH
AND ENVIRONMENT

RESEARCH AND DOCTORATE
TRAINING UNIT IN LIFE
SCIENCES

DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY

LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE ET DE TOXICOLOGIE
LABORATORY OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

Dommages hépatiques et facteurs de risque associés chez les patients fébriles atteints de paludisme et/ou de fièvre typhoïde dans deux centres hospitaliers de Yaoundé – Cameroun

Mémoire présenté comme requis partiel en vue de l'obtention du Diplôme
de Master en Biochimie

OPTION : Biotechnologie et Développement

Rédigé par :

ESSAM NYANGONO Madeleine Yvanna

Matricule 16N2966

Licenciée en Biochimie

Sous la co-direction de :

KOUAM FONDJO Arnaud Ph.D

Chargé de Cours

Université de Buea

NJAYOU Frédéric Nico Ph.D

Professeur

Université de Yaoundé I



ANNEE ACADEMIQUE 2023-2024

UNIVERSITE DE YAOUNDE I

**CENTRE DE RECHERCHE ET
DE FORMATION DOCTORALE
EN SCIENCE, DE LA VIE,
SANTÉ ET ENVIRONNEMENT**

**UNITÉ DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN
SCIENCE DE LA VIE**



THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I

**RESEARCH CENTRE AND
DOCTORAL TRAINING
IN SCIENCE OF LIFE, HEALTH
AND ENVIRONMENT**

**RESEARCH AND DOCTORATE
TRAINING UNIT IN LIFE
SCIENCES**

**DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY**

**LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE ET DE TOXICOLOGIE
LABORATORY OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY**

Dommages hépatiques et facteurs de risque associés chez les patients fébriles atteints de paludisme et/ou de fièvre typhoïde dans deux centres hospitaliers de Yaoundé – Cameroun

**Mémoire présenté comme requis partiel en vue de l'obtention du Diplôme
de Master en Biochimie**

OPTION : Biotechnologie et Développement

Rédigé par :

ESSAM NYANGONO Madeleine Yvanna

Matricule 16N2966

Licenciée en Biochimie

Sous la co-direction de :

KOUAM FONDJO Arnaud Ph.D

Chargé de Cours

Université de Buea

NJAYOU Frédéric Nico Ph.D

Professeur

Université de Yaoundé I

ANNEE ACADEMIQUE 2023-2024

DEDICACE

Je dédie ce travail

A l'Eternel Dieu Tout – Puissant

REMERCIEMENTS

Ce travail n'aura été possible sans le soutien de plusieurs personnes à qui j'adresse mes sincères remerciements :

- Au **Pr. MOUDIPA FEWOU Paul**, Chef du Département de biochimie et du Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie de la faculté de science de l'université de Yaoundé I pour avoir permis la réalisation de ce travail. Recevez l'expression de ma profonde gratitude ;
- A Mes encadreur le **Pr. NJAYOU Frédéric Nico** et le **Dr. KOUAM FONDJO Arnaud**. Vous m'avez accueillie dans votre équipe de recherche en acceptant d'encadrer mes premiers pas dans le monde de la recherche avec la rigueur scientifique qui vous est reconnue. Merci pour le suivi sans faille, les conseils, les encouragements et les observations qui ont été d'une importance capitale pour l'élaboration de ce mémoire ;
- A **Tous les enseignants** du Département de Biochimie, merci pour la formation académique ;
- Aux **directeurs des Centres Médicaux d'Arrondissement d'Obili et Hospitalier Dominicain Saint Martin de Porres de Mvog-Betsi** pour m'avoir permis de travailler dans vos structures.
- Au personnel des laboratoires qui m'a accueillie et accompagné à chaque étape de ce travail. Je pense ainsi au **Dr. Florine PECHANGOU**, Mme **YENEDA Carole**, Mme **Fadimatou MOHDE** au CMA d'Obili, **M. TCHINDA Mehimé**, Mme **AKONO Mireille**, **M. SONFACK Marius**, **M. SAGNE Augustin**, Mme **NGAH Nicole**, **M. EVINA Jean** au CHDSMP. Votre expertise a été cruciale pour la réalisation et le succès de la phase pratique de ce travail. Un merci particulier à **M. SONFACK** et **KUITCHE Steve** pour leur accompagnement lors des analyses biochimiques.
- A mes aînés **Mme FEPA Gaëlle**, **M. Ibrahim NJINGOU**, **M. TSAYEM Roméo** et **ENANG Brice** pour vos conseils, vos suggestions et tout le temps que vous m'avez accordés.
- Aux **patients** qui ont bien voulu participer à cette étude.
- A mes **camarades de promotion**, tous les moments passés ensemble ont été d'un grand réconfort dans les moments les plus difficiles.
- A **ma famille**, votre soutien affectif et financier, encouragements et prières m'ont poussé à donner le meilleur de moi-même.

SOMMAIRE

DEDICACE.....	i
REMERCIEMENTS.....	ii
LISTE DES ABREVIATIONS	v
LISTE DES FIGURES.....	vi
LISTE DES TABLEAUX	vii
LISTE DES ANNEXES	viii
RESUME.....	ix
ABSTRACT	x
INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTERATURE	4
I.1 Le paludisme.....	4
I.1.1 Généralités sur le paludisme	4
I.1.2 Distribution géographique et épidémiologie du paludisme	4
I.1.3 Cycle de développement du <i>Plasmodium</i>	5
I.1.4 Manifestations cliniques et Diagnostic du paludisme.....	7
I.1.5 Prévention et prise en charge du paludisme.....	9
I.2 La fièvre typhoïde.....	10
I.2.1 Généralités sur la fièvre typhoïde	10
I.2.2 Epidémiologie de la fièvre typhoïde	11
I.2.3 Mode de transmission et cycle de développement de salmonella.....	12
I.2.4 Manifestations cliniques et diagnostic de la fièvre typhoïde	13
I.2.5 Prévention et traitement de la fièvre typhoïde	15
I.5.6 Prise en charge de la fièvre typhoïde	15
I.3 Interaction paludisme, fièvre typhoïde et foie	16
I.3.1 Généralités sur le foie	16
I.3.2 Mécanismes d'invasion des hépatocytes Par Plasmodium et Salmonella	17
I.3.3 Effet du passage hépatique de <i>Plasmodium</i> et <i>Salmonella Typhi</i> : Devenir des hépatocytes infectés	18
I.3.4 Exploration de la fonction hépatique	19
I.3.5 Détermination du niveau d'altération des marqueurs biochimiques et classification des lésions hépatiques	20
CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES	22

II.1 Matériel	22
II.2 Méthodes	22
II.2.1 Type, période, lieu et description du site de l'étude	22
II.2.2 Population cible, critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion	23
II.2.3 Echantillonnage et détermination de la taille d'échantillon	23
II.2.4 Considération éthique	24
II.2.5 Acquisition des données	24
II.2.6 Traitement des données et analyses statistiques.	32
CHAPITRE III: RESULTATS ET DISCUSSION	33
III.1 Résultats	33
III.1.1 Taille de l'échantillon.....	33
III.1.2 Connaissance de l'attitude préventive et de prise en charge de la population d'étude contre le paludisme et la fièvre typhoïde	33
III.1.3 Incidence du paludisme et de la fièvre typhoïde chez les patients fébriles consultant au CMA d'Obili et au CHDSMP de Mvog-Betsi et effet de quelques facteurs de risques.....	38
III.1.4 Variation des marqueurs biochimiques de la fonction hépatique chez les patients atteints de paludisme, de la fièvre typhoïde, et de la co-infection paludisme-fièvre typhoïde.....	46
III.1.5 Facteurs de risques liés à l'altération du niveau d'activités des enzymes hépatiques et à la survenue des lésions hépatiques chez les patients fébriles atteints de paludisme, de la fièvre typhoïde, et de co-infection.	49
III.2 Discussion	55
CONCLUSION, RECOMMANDATION ET PERSPECTIVES	59
Conclusion	59
Recommandations.....	59
Perspectives.....	59
BIBLIOGRAPHIE ET WEBLIOGRAPHIE	61
ANNEXES.....	66

LISTE DES ABREVIATIONS

ALAT	: Alanine aminotransferase
ASAT	: Aspartate aminotransferase
CHDMP	: Centre Hospitalier Dominicain Saint Martin de Porres
CMA	: Centre Médical d'Obili
FICC	: Fédération Internationale de Chimie Clinique
LDH	: Lactate déshydrogénase
MDH	: Malate déshydrogénase
Minsanté	: Ministère de la Santé
NAD	: Nicotinamide Adenine Dinucléotide oxydé
NADH	: Nicotinamide Adenine Dinucléotide réduit
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
<i>P. falciparum</i>	: <i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. knowlesi</i>	: <i>Plasmodium knowlesi</i>
<i>P. ovale</i>	: <i>Plasmodium ovale</i>
<i>P. vivax</i>	: <i>Plasmodium vivax</i>
<i>P. malariae</i>	: <i>Plasmodium malariae</i>
PAL	: Phosphatase alcaline
PNPL	: Programme Nationale de Lutte contre le Paludisme
<i>S. paratyphi</i>	: <i>Salmonella paratyphi</i>
<i>S. typhi</i>	: <i>Salmonella typhi</i>

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : <i>Anophèle</i> femelle infecté	4
Figure 2 : Distribution géographique du paludisme dans le monde.....	5
Figure 3 : Cycle biologique du <i>plasmodium</i>	6
Figure 4 : Distribution géographique des cas de fièvre typhoïde.....	12
Figure 5 : Cycle biologique de <i>Salmonella typhi</i>	13
Figure 6 : Schéma annoté du foie.....	17
Figure 7 : Effet du passage hépatique de <i>Plasmodium</i> et de <i>Salmonella</i>	18
Figure 8 : Prévalence du paludisme et de la fièvre typhoïde dans la population d'étude.	39
Figure 9 : Effet du statut de l'infection et de la parasitémie sur la variation des paramètres hépatiques	47
Figure 10 : Effet du lieu de prise en charge et du temps mis avant consultation sur la variation des paramètres hépatiques	48

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les antibiotiques les plus utilisés pour le traitement de la fièvre typhoïde	16
Tableau II : Valeurs semi-quantitatives des titres sériques d'anticorps anti-salmonella au cours du Test de Widal et Félix	28
Tableau III : Récapitulatif des caractéristiques sociodémographiques des patients fiévreux enrolés dans l'étude.	34
Tableau IV : Répartition des signes cliniques dans la population d'étude.....	35
Tableau V : Récapitulatif de l'attitude des patients fiévreux de l'étude quant au respect des mesures préventives du paludisme et de la fièvre typhoïde.	36
Tableau VI : Récapitulatif de l'attitude des patients fiévreux sur les mesures de traitement du paludisme et de la fièvre typhoïde.....	37
Tableau VII (début) : Association entre le statut de l'infection (paludisme ou fièvre typhoïde) et les caractéristiques socio-démographiques	42
Tableau VIII : Association entre le statut de l'infection (paludisme ou fièvre typhoïde) et les symptômes cliniques	44
Tableau IX : Association entre le taux d'infection et l'attitude des patients vis-à-vis du respect des mesures préventives contre le paludisme.....	45
Tableau X : Association entre le taux d'infection et l'attitude des patients vis-à-vis du respect des mesures préventives contre la fièvre typhoïde.....	46
Tableau XI : Association entre le statut de l'infection et le niveau d'altération des marqueurs biochimiques de la fonction hépatique	50
Tableau XII : Association entre la parasitémie et le niveau d'altération des marqueurs biochimiques de la fonction hépatique	51
Tableau XIII : Association entre le temps mis depuis l'apparition des premiers symptômes avant consultation et le degré de variation des paramètres hépatiques.....	52
Tableau XIV : Association entre le lieu de prise en charge de l'infection et le degré de variation des paramètres hépatiques	53
Tableau XV : Association entre les facteurs de risques d'altération de l'activité sérique des enzymes hépatiques et la survenue des lésions hépatiques	54

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Attestation de recherche	66
Annexe 2 : Clairance éthique	67
Annexe 3 : Formulaire de consentement.....	68
Annexe 4 : Questionnaire	69
Annexe 5 : Liste des consommables de laboratoire, des réactifs et des appareils utilisés	72
Annexe 6 : Fiche technique du test de Widal.....	73
Annexe 7 : Fiche technique du dosage de l'ALAT	75
Annexe 8 : Fiche technique de dosage de l'ASAT	77
Annexe 9 : Fiche technique de dosage de la PAL.....	79
Annexe 10 : Variation des paramètres hépatiques en fonction du statut de l'infection et de la parasitémie.....	81
Annexe 11 : Variation des paramètres hépatiques en fonction temps mis depuis l'apparition des premiers symptômes avant consultation et de la prise en charge	82

RESUME

Le paludisme et la fièvre typhoïde sont classés parmi les principales causes de mortalité et morbidité dans les pays tropicaux et subtropicaux à l'instar du Cameroun. Il est très courant de voir des patients infectés ou être traités simultanément pour ces deux maladies. En raison du stade hépatique de leurs agents pathogènes, le paludisme et la fièvre typhoïde peuvent entraîner des lésions hépatiques s'ils ne sont pas correctement pris en charge. De ce fait, une étude transversale a été menée auprès de 350 patients fébriles venus en consultation dans nos centres de collecte. L'attitude des patients par rapport à la pratique des mesures préventives et de prise en charge du paludisme et de la fièvre typhoïde a été recueillie à l'aide d'un questionnaire structuré. Par la suite, des échantillons de sang ont été collectés et soumis à des tests de goutte épaisse et de Widal pour le diagnostic respectif du paludisme et de la fièvre typhoïde ainsi que pour le dosage sérique des enzymes hépatiques : Alanine aminotransferase (ALAT), Aspartate aminotransferase (ASAT) et la phosphatase alcaline (PAL). Les données ont été analysées à l'aide des outils statistiques SPSS 25.0 et Graphpad. Ainsi, sur les 350 patients testés, 129 (36,86%) étaient positifs au paludisme, 106 (30,29%) étaient positifs à la fièvre typhoïde et 56 (16,00%) étaient atteints de co-infection paludisme-fièvre typhoïde. Les femmes étaient les plus représentées (66,3%). L'utilisation irrégulière ou la non utilisation des moustiquaires et des insecticides, la présence des marres d'eau stagnante, des buissons étaient significativement associés au paludisme. De même la présence des dépôts d'ordure était significativement associée à la fièvre typhoïde. Le taux sérique des enzymes hépatiques était anormalement plus élevé chez les patients co-infectés par rapport aux malades mono-infectés paludisme et mono-infectés fièvre typhoïde. De plus, une parasitémie supérieure à 2500 parasites/ μ L de sang et un temps avant consultation supérieur à 7 jours étaient significativement ($p < 0,05$) associés à une élévation des marqueurs hépatiques. Les patients co-infectés étaient plus à risques de développer des dommages hépatiques (cholestase et cytolyse hépatique) soit 51,8%. En conclusion la survenue des dommages hépatiques chez les patients atteints de paludisme et de fièvre typhoïde est liée au statut de l'infection, à la parasitémie et au temps mis avant la consultation

Mots clés : paludisme, fièvre typhoïde, co-infection, foie, dommages

ABSTRACT

Malaria and typhoid fever are among the main causes of mortality and morbidity in tropical and subtropical countries like Cameroon. It is very common to see patients being infected or treated simultaneously for these two diseases. Due to the stadium liver diseases from their pathogens, malaria and fever typhoid can cause liver damage if not properly managed. Thus, a cross-sectional study was carried out on 350 febrile patients came for consultation in our collection centers. The attitude of patients towards the practice of preventive measures and management of malaria and typhoid fever were collected using a structured questionnaire. Subsequently, blood samples were collected and subjected to blood tests thick drop and Widal for the respective diagnosis of malaria and typhoid fever as well as for the serum dosage of liver enzymes: Alanine aminotransferase (ALT) Aspartate aminotransferase (AST) and alkaline phosphatase (ALP). The data were analyzed using appropriate statistical tools. On the 350 patients tested, 129 (36.86%) were positive for malaria, 106 (30.29%) were positive for typhoid fever and 56 (16,00%) were co-infected. Women were the most represented (66.3%). Irregular use or non-use of mosquito nets and insecticides, the presence of pools of stagnant water, bushes were significantly associated with malaria. Likewise, the presence of garbage dumps was significantly associated with typhoid fever. The serum level of liver enzymes was abnormally higher in co-infected patients compared to mono-infected malaria and mono-infected typhoid fever patients. In addition, a parasitemia greater than 2500 parasites/ μ L of blood and a time before consultation greater than 7 days state significantly ($p < 0.05$) associated with an elevation of hepatic markers. Patients co-infected were at greater risk of developing liver damage (cholestasis and cytolysis hepatic) either 51,8%. Thus, the occurrence of liver damage in patients with malaria and typhoid fever is linked to the status of the parasitémia infection and the time taken before the consultation.

Key Word: Malaria, typhoid fever, co-infection, liver, damage.

INTRODUCTION GENERALE

Introduction

Le paludisme et la fièvre typhoïde sont deux maladies dont souffrent les populations des pays des régions tropicales et subtropicales. Ces deux maladies peuvent coexister chez un même individu. En effet, plusieurs études menées en Afrique ont rapporté des incidences élevées de cas de fièvre typhoïde chez les patients fébriles atteints de paludisme (**Nakisuyi et al., 2023; Sangare et al., 2019; Sohanang Nodem et al., 2023**).

D'une part, le paludisme, transmis par la piqûre du moustique *anophèle* femelle infectée, est une maladie fébrile aiguë causée par un protozoaire du genre *Plasmodium* (**Sutherland, 2016**). Il en existe 5 espèces capable d'infecter l'Homme : *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. knowlesi*, et *P. falciparum*, ce dernier étant le plus virulent (**Sato, 2021**). Selon les estimations globales de l'OMS, 249 millions de cas de paludisme ayant conduit à plus de 600 milles décès ont été recensés en 2022 (**OMS, 2023b**). L'Afrique sub-saharienne, quant à elle, a contribué pour environ 93,6% (233 millions) des cas d'infections et 95,4% (580 milles) des cas de décès dans le monde. Près de 80% de tous les décès dans cette région ont été enregistrés parmi les enfants âgés de moins de 5 ans et les femmes enceintes, faisant d'eux la catégorie de population la plus vulnérable (**OMS, 2023b; Venkatesan, 2024**). Le Cameroun n'est pas en reste, car au cours de cette même période, il a enregistré près de 6,3 millions de cas avec environ 4 000 décès, faisant du paludisme l'une des principales causes de consultation dans ses hôpitaux (**Kouam et al., 2023**).

D'autre part, la fièvre typhoïde est une infection systémique aiguë causée par une entérobactérie extrêmement virulente et invasive, connue sous le nom de *Salmonella Enterica Sérotype typhi*. Plusieurs sous-types peuvent également être responsable de la fièvre typhoïde, à savoir : *S. para-typhi A*, *S. para-typhi B*, et *S. para-typhi C* (**Parry et al., 2002**). Cette infection est généralement associée à des conditions socio-économiques déplorables et au non-respect des règles d'hygiène de base. Sa transmission s'effectue principalement par voie féco-orale et aussi par la consommation d'eau et d'aliments contaminés (**Faruku et al., 2024**). L'amélioration des conditions de vie et l'introduction des antibiotiques ont entraîné une réduction drastique de la morbidité et de la mortalité liées à la fièvre typhoïde dans les pays industrialisés. Cependant, elle ne cesse d'être un problème majeur de santé publique dans de

nombreuses régions en développement, notamment l'Afrique sub-saharienne où elle est responsable d'environ 110 milles décès par an (**OMS, 2023a**). Au Cameroun, de nombreuses études font état d'un diagnostic fréquent de la fièvre typhoïde dans les établissements de santé, avec une prévalence d'environ 50% auprès des patients fiévreux (**Akwa et Simone, 2021**;

Njoya et al., 2021). Ainsi, malgré les efforts déployés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et les gouvernements des pays affectés, le paludisme et la fièvre typhoïde continuent de sévir de manière endémique et constituent un véritable problème de santé public (**OMS, 2023a; Venkatesan, 2024).**

Bien que ces deux infections soient transmises par des agents pathogènes distincts et à travers différents mécanismes, elles partagent toutes les deux des symptômes similaires ainsi qu'un stade hépatique obligatoire durant leur cycle infectieux chez l'homme (**Li et al., 2016 ; Vaughan et Kappe, 2017 ; Chora et al., 2022 ; Yang et al., 2023**) ; ce qui n'est pas sans conséquences néfastes sur le foie, un organe important qui assure plusieurs fonctions vitales dans l'organisme (**Karoli et al., 2012; Ratnayake et al., 2011; Kouam et al., 2023).**

En effet, les espèces de *Plasmodium*, aux côtés de celles de *Salmonella*, sont capables d'envahir les cellules hépatiques, provoquant une congestion de l'organe ainsi qu'une inflammation suivie d'une nécrose cellulaire (**González-Quintela et al., 2004 ; Goswami et al., 2022; Parry et al., 2002**). Si un traitement n'est pas engagé tôt, ou encore, est mal administré, le paludisme et la fièvre typhoïde peuvent entraîner des lésions hépatiques sévères (**Karoli et al., 2012; Morgenstern et Hayes, 1991; Reuling et al., 2018).**

Malheureusement, dans les régions où le paludisme et la fièvre typhoïde sont endémiques, leurs effets négatifs sur le foie ne sont pas toujours pris en considération lors de la prise en charge. De plus, la population ignore le fait qu'une mauvaise gestion du paludisme et/ou de la fièvre typhoïde peut conduire à des dommages hépatiques grave avec le risque de survenue d'une insuffisance hépatique, susceptible d'entraîner le décès du patient (**Husain, 2011; Rupani et Amarapurkar, 2009; Viriyavejakul et al., 2014**). Devant cette situation, l'on peut se demander quels sont les types de dommages hépatiques provoqués par le paludisme et la fièvre typhoïde ? Quels sont les comportements à risque des populations qui favorisent la survenue des dommages hépatiques chez les patients atteints de paludisme et de fièvre typhoïde ? C'est pour répondre à cette question, que cette étude a été menée au Centre Médical d'Arrondissement (CMA) d'Obili et au Centre Hospitalier Dominicain Saint Martin de Porres (CHDSMP) de Mvog-Betsi à Yaoundé au Cameroun impliquant des patients fébriles venus en consultation.

Questions de recherche

Les questions suivantes ont permis d'élaborer cette étude :

1. Quels sont les types de dommages hépatiques provoqués par le paludisme et la fièvre typhoïde ?

2. Quels sont les comportements à risque des populations qui favorisent la survenue des dommages hépatiques chez les patients atteints de paludisme et de fièvre typhoïde ?

Hypothèse de recherche

La survenue des dommages hépatiques chez les patients fébriles atteint de paludisme et de fièvre typhoïde est associée aux facteurs comportementaux des malades.

Objectifs

Objectif général

L'objectif général de ce travail était de déterminer les facteurs associés à la survenue des dommages hépatiques chez les patients fébriles atteint de paludisme et/ou de fièvre typhoïde recrutés au Centre Médical Arrondissement (CMA) d'Obili et au Centre Hospitalier Dominicain Saint Martin de Porres (CHDSMP) à Yaoundé.

Objectifs spécifiques

Spécifiquement, ce travail a consisté à :

- Evaluer l'attitude des patients fébriles consultant au CMA et au CHDSMP vis-à-vis du respect des mesures préventives et de la prise en charge adéquate du paludisme et de la fièvre typhoïde.
- Déterminer l'incidence du paludisme, de la fièvre typhoïde, et de leur co-infection ainsi que les facteurs de risques qui y sont associés.
- Identifier les types de dommages hépatiques chez les patients fébriles atteints de paludisme, de fièvre typhoïde et de co-infection paludisme-fièvre typhoïde ainsi que les facteurs de risques liés à la survenue de ces dommages.



CHAPITRE I :

REVUE DE LA LITTERATURE

I.1 Le paludisme

I.1.1 Généralités sur le paludisme

Le paludisme est une maladie endémique aux régions tropicales et subtropicales du monde, où elle y constitue un problème majeur de santé public, parce que responsable de centaine de milliers de décès chaque année (**Alkassane, 2011**). Le paludisme est transmis par la piqûre du moustique anophèle femelle (Figure 1) tandis que l'agent pathogène est un protozoaire du genre *Plasmodium*.



Figure 1 : *Anophèle femelle infecté* (www.stockphoto.com)

On dénombre 5 espèces de *Plasmodium* capables d'affecter l'Homme à savoir : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium Knowlesi* (**Satos, 2021**). Chacune d'elles se différencient par des critères biologiques et cliniques, par leur répartition géographique et leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques.

I.1.2 Distribution géographique et épidémiologie du paludisme

Depuis la découverte du *Plasmodium* par L'AVERAN en 1880, le paludisme demeure un fléau pour l'humanité malgré de nombreuses stratégies mises sur pied pour réduire sa prévalence (**Laveran, 1880**). Comme illustré par la figure 2 ci-après, le paludisme est répandu dans les régions tropicales du globe. Les régions les plus affectées étant l'Afrique subsaharienne, l'Asie du Sud-Est, et l'Amérique Latine à l'exception du Chili. En 2022, on estime à 249 millions le nombre de cas de paludisme et à 608000 le nombre de décès au niveau mondial (**OMS, 2023**).

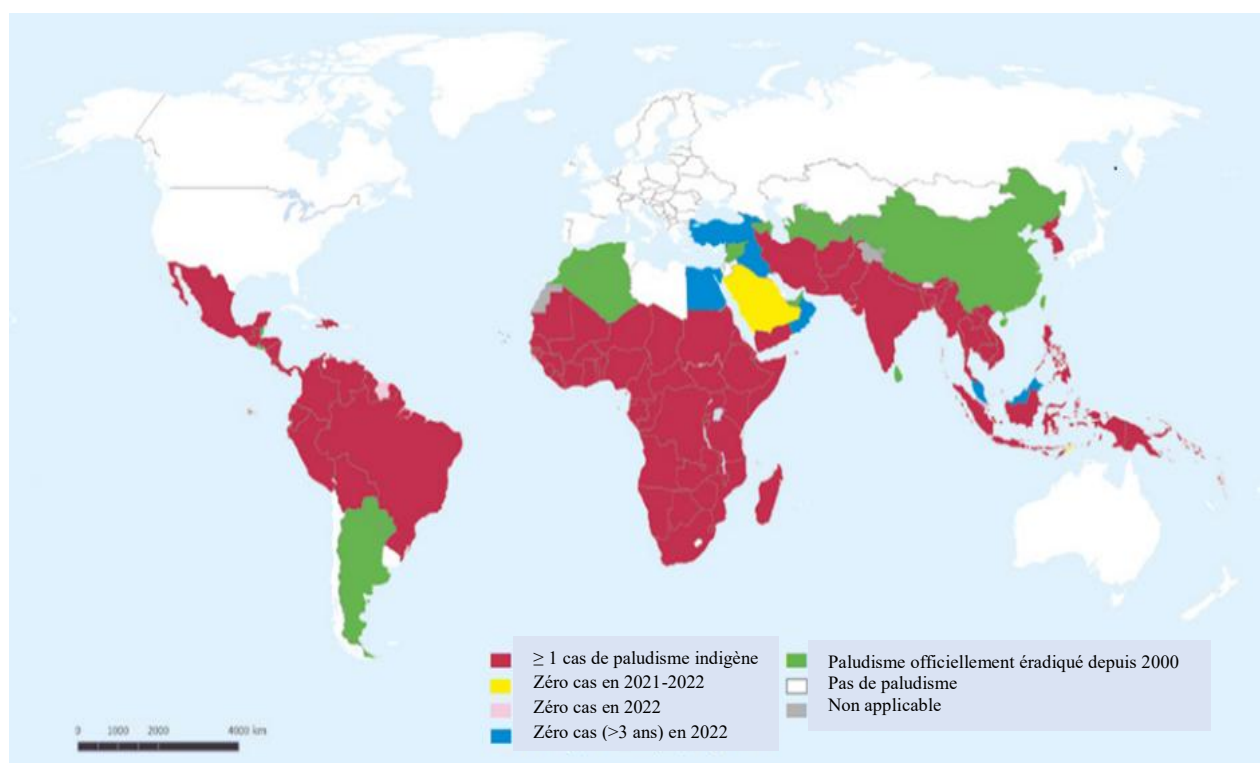


Figure 2 : Distribution géographique du paludisme dans le monde (OMS, 2023)

L'Afrique Subsaharienne, la zone la plus endémique a enregistré près de 93,6% (233 millions) des cas et 95,4% (580 milles) des décès dans le monde. La figure 3 présente les pays africains les plus touchés par le paludisme en termes d'infection et de décès. Il s'agit du Nigéria (26,8%), de la République Démocratique du Congo (12,3%), l'Ouganda (5,1%), l'Angola (3,4%), du Burkina Faso (3,2%), Mali (3,2%) et de la Tanzanie (3,2%) (OMS, 2023). Le Cameroun fait face lui aussi à la croissance des cas de paludisme malgré les mesures adoptées par l'Etat pour son éradication allant de la prévention à la prise en charge. Le paludisme continu d'endeuiller et d'appauvrir des familles (Nyam, 2020). En 2022, le nombre de cas s'élevait à 6,3 millions avec environ 4 000 décès selon l'OMS cité par Kouam (Kouam et al., 2023).

I.1.3 Cycle de développement du *Plasmodium*

Le cycle de développement du paludisme encore appelé cycle biologique nécessite deux organismes hôtes, à savoir le moustique anophèle femelle, qui sert également d'agent vecteur de la maladie, et l'Homme. Ce cycle se subdivise en deux étapes aussi bien chez l'anophèle femelle que chez l'Homme. Les principales étapes de ce cycle de développement sont illustrées par la figure 4 ci-après.

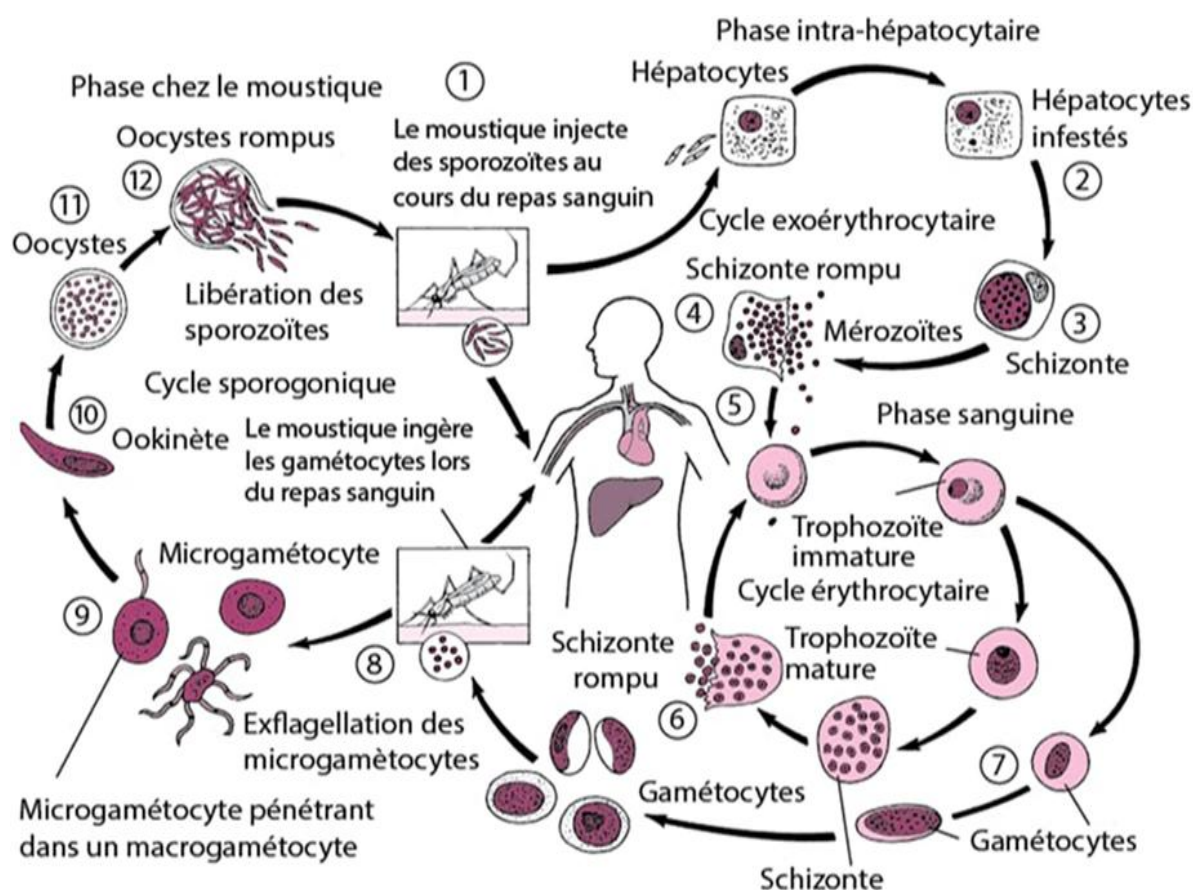


Figure 3 : Cycle biologique du *plasmodium* (www.msdsmanuels.com , 2023)

I.1.3.1 Cycle de développement du *plasmodium* chez l'anophèle femelle

Chez l'anophèle femelle, on distingue deux grandes étapes qui sont la gamétogénèse et la sporogonie.

La gamétogénèse : Lors d'un repas sanguin sur un homme infecté, l'anophèle ingère des gamétocytes. Ceux-ci se transforment rapidement en gamètes mâles et gamètes femelles dans l'estomac du moustique. Suite à la fécondation des gamètes mâles et femelles, le zygote obtenu devient un ookinète très mobile. Il traverse activement la paroi de l'estomac de l'anophèle et se fixe à la face externe, formant l'oocyste (**Gomes et al., 2022**).

La sporogonie : Elle consiste en la différenciation de l'oocyste aboutissant à la formation des sporozoïtes. Par la suite, les sporozoïtes libérés par l'éclatement de l'oocyste gagnent les glandes salivaires de l'anophèle d'où ils pourront être transmis à un hôte sain lors d'un nouveau repas sanguin. Le cycle dure environ 10 à 40 jours suivant l'espèce en cause (**Gomes et al., 2022**).

I.1.3.2 Cycle de développement du *plasmodium* chez l'Homme

Il se déroule en deux phases, à savoir :

Une phase hépatique ou extra-érythrocytaire : l'Anophèle femelle injecte à l'Homme le parasite sous forme de sporozoïte. Celui-ci migre rapidement, via la circulation sanguine vers le foie. Il pénètre dans la cellule hépatique où il s'ensuit alors un processus de reproduction asexuée par schizogonie. Le noyau du sporozoïte subit de nombreuses divisions sans augmentation de la taille de la cellule. La forme multinucléée qui en résulte subit une division du cytoplasme. Cela aboutit à la formation des mérozoïtes à l'intérieur des hépatocytes. La structure résultante est appelée schizonte. La rupture du schizonte hépatique libère les mérozoïtes dans le sang qui vont infecter les globules rouges. Cette phase a une durée variable selon l'espèce en cause. Elle est d'environ 6, 8, 9 et 12 jours respectivement pour *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* (Talawari et al., 2011).

Une phase érythrocytaire : Elle débute par l'infestation des globules rouges par les mérozoïtes libérés lors de la rupture des hépatocytes. Une fois à l'intérieur des hématies, les mérozoïtes évoluent en trophozoïtes qui vont d'une part arriver à maturité, lyser les globules rouges et infecter des érythrocytes sains initiant ainsi de nouveaux cycles. D'autre part ils vont se différencier en éléments uninuclés à potentiel sexuel (gamétocytes) qui vont permettre la poursuite du cycle chez le moustique. La durée de cette étape est caractéristique de chaque espèce : 36-48 heures pour *P. falciparum*, 27 heures pour *P. malariae*, 48 heures pour *P. ovale* et *P. vivax* (Autino et al., 2012).

I.1.4 Manifestations cliniques et Diagnostic du paludisme

I.1.4.1 Manifestations cliniques du paludisme

Les manifestations cliniques du paludisme sont très diverses. Le paludisme débute par une fièvre allant du 8^{ième} au 30^{ième} jours accompagnée de manière générale des symptômes grippaux, de maux de têtes, de douleurs musculaires, d'une fatigue générale, de vomissement, d'une diarrhée et d'une toux (OMS, 2003). Selon ses manifestations, on peut distinguer deux principales formes de paludisme qui sont :

- **L'accès palustre simple :** qui se caractérise par des cycles répétés de 2 à 3 h alternants frissons avec froid intense et grelotements ensuite un pic thermique de 40 à 41°C et enfin des sueurs froides et une transpiration intense qui laissent le malade dans un état d'épuisement. La périodicité de ces cycles dépend de l'espèce parasitaire en cause et coïncide avec la

multiplication des parasites et l'éclatement des globules rouges qui conduit à l'anémie. En absence de traitement il peut évoluer vers une forme plus grave.

- **L'accès pernicieux ou neuropaludisme** : C'est la forme maligne du paludisme et survient lorsque le traitement a été inadapté ou tardif. Il est dû à l'obstruction des vaisseaux sanguins irriguant le cerveau par les globules rouges infectés qui est dès lors privé d'oxygène. Il s'accompagne très souvent des signes cliniques spécifiques comme un état comateux avec forte fièvre, des convulsions, une hépatomégalie, et un ictère (Nkpozi Mo, 2020).

I.1.4.2 Diagnostic du paludisme

Il s'effectue en deux étapes, à savoir le diagnostic clinique et le diagnostic biologique. Le premier consiste en la reconnaissance des signes cliniques de la maladie tandis que l'approche du diagnostic biologique consiste en la recherche microscopique du *Plasmodium* dans le sang du malade. Il existe à nos jours plusieurs techniques utilisées pour le diagnostic biologique du paludisme.

I.1.4.2.1. Détection microscopique

C'est le moyen de diagnostic le plus répandu et recommandé par l'OMS qui permet de voir les différents stades d'évolution des parasites. On distingue 2 techniques (Sean et al., 2013) :

- **La goutte épaisse (GE)** : C'est un examen qui consiste à examiner quelques microlitres de sang après hémolyse des globules rouges et coloration selon la méthode de Giemsa. Elle ne permet pas de diagnostiquer l'espèce en cause mais permet de confirmer la présence du plasmodium dans le sang du patient et d'en évaluer la densité parasitaire.
- **Frottis mince (FM)** : Durant cet examen, la lame est colorée selon la méthode de May-Grunwald-Giemsa ou par Giemsa après fixation à l'alcool. Les parasites, colorés en rouge (noyau) et bleu (cytoplasme) sont retrouvés à l'intérieur des globules rouges (pas d'hémolyse dans cette technique). En plus de mettre en évidence la présence du plasmodium, elle permet de déterminer l'espèce en cause.

I.1.4.2.2 Les tests de diagnostics rapides (TDR)

Son principe est basé sur la détection des antigènes spécifiques produits par les espèces plasmodiales présentes dans le sang des personnes infectées. La procédure est réalisée sur bandelette réactive contenant un anticorps monoclonal. Certains TDR détectent les infections monospécifiques (soit *P. falciparum*, soit *P. vivax*) d'autres détectent des infections mixtes (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*) (OMS, 2022). Trois principaux antigènes de surface sont détectés par ces tests. Il s'agit de :

- HRP-2 (Histidine Rich Protein 2) de *Plasmodium falciparum*
- La Pf-pLDH (lactate déshydrogénase parasitaire) de *Plasmodium falciparum*
- L'Aldolase commune aux 4 espèces parasitaires.

I1.1.4.2.3 Diagnostic par réaction de polymérase en chaine (PCR)

Cette technique est difficilement utilisée en milieu hospitalier du fait de sa complexité et de son cout élevé. Elle permet de mettre en évidence le génome du parasite dans les hématies infectées par amplification génétique.

I.1.5 Prévention et prise en charge du paludisme

I.1.5.1 Prévention du paludisme

Elle désigne l'ensemble des mesures destinées à empêcher l'apparition et l'expansion de nouveaux cas de paludisme.

I.1.5.1.1 Prévention individuelle

Elle comporte :

- **La lutte anti-vectorielle** : Elle regroupe l'ensemble des mesures qui visent à empêcher la transmission du parasite. Il s'agit de : l'assainissement de l'environnement, suppression des eaux stagnantes, utilisation systématique des Moustiquaires imprégnées à longue durée d'action (MILDA) et des insecticides, des moustiquaires aux fenêtres ainsi que le port des vêtements long et amples après le coucher du soleil (**OMS 2018**).

- **La chimioprophylaxie** : Elle est pérenne dans les zones endémiques et consiste en la prise d'antipaludique pendant une période déterminée. Elle concerne principalement les groupes d'individu vulnérable à savoir les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans. Chez les femmes enceintes la prise du traitement préventif intermittent (TPI) est obligatoire au 4^{ième} et 8^{ième} mois de grossesse. Chez les enfants de moins de cinq ans, la TPIi (Traitement préventif intermittent infantile) est obligatoire pendant la première année de vie et s'accroît en période de forte transmission. (**OMS 2022**).

I.1.5.1.2 Prévention collective

Elle passe par le contrôle des gîtes des moustiques, la distribution des moustiquaires imprégnées à toute la population et l'introduction des vaccins anti-paludiques RTS,S et R21/Matrix-M dans le programme de vaccination pour les enfants de moins de 5 ans (**OMS, 2023**).

I.1.5.2 Prise en charge du paludisme au Cameroun

La procédure de prise en charge du paludisme varie selon qu'il s'agit de l'accès palustre simple et l'accès palustre grave.

I.1.5.2.1 Prise en charge du paludisme simple

Selon le programme national de lutte contre le paludisme (PNPL), le traitement du paludisme simple repose principalement sur l'utilisation d'une combinaison de deux antipaludiques dont un dérivé de l'artémisinine. Ces combinaisons sont connues sous le sigle CTA (combinaison thérapeutique à base de dérivé d'artémisinine). Les combinaisons retenues sont :

- Artésunate + amodiaquine,
- Artémether + lumefantrine,
- Dihydroartémisinine+ pipéraquine
- Artésunate + pyronaridine.

Elles sont administrées par voie orale avec un antipyrétique (paracétamol, ibuprofène) en cas de température supérieur ou égale à 38,5°C. Les dérivés de chloroquine sont de moins en moins utilisés à cause des résistances développées par les différentes espèces de Plasmodium (PNPL, 2019).

I.1.5.2.2 Prise en charge du paludisme grave

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, un accès palustre est déclaré grave après identification des signes de gravités (trouble de la conscience, convulsion, urine noire, détresse respiratoire, parasitémie > 2500 TPF/ μ L...) (Nkpozi Mo, 2020). Son traitement a pour but de prévenir le décès. Il doit être traité avec de l'artésunate injectable (par voie intramusculaire ou intraveineuse) pendant au moins 24 heures. Lorsque le traitement injectable ne peut être administré chez les enfants de moins de six ans, ces derniers doivent recevoir l'artésunate par voie rectale. Le traitement initial parentéral du paludisme grave doit être associé à une CTA complète de trois jours. Ceci permet de garantir une guérison totale et de prévenir le développement d'une résistance aux dérivés d'artémisinine (OMS, 2022).

I.2 La fièvre typhoïde

I.2.1 Généralités sur la fièvre typhoïde

La fièvre typhoïde ou fièvre entérique est une maladie infectieuse aiguë, fébrile, mortelle liée à l'hygiène et qui est répandue dans le monde plus précisément dans les régions

en voie de développement où les conditions de vies sont précaires (**OMS, 2018**). Elle est causée par une bactérie connue sous le nom de *Salmonella Enterica Sérotype typhi* découvert en 1880 par Eberth. C'est une bactérie gram négatif mobile, ciliée, aéro-anaérobie facultatif capable de vivre dans l'eau et le sol et qui se développe à des températures optimales comprises entre 35 et 37°C. *Salmonella* compte 3 espèces : *Salmonella enterica* (prédominante), *Salmonella bongori* (rare) et *Salmonella subterranea* (**Aubry et Gauziere 2023**).

Il existe plusieurs sous espèces de *Salmonella enterica*, cependant seules les sous espèces *Salmonella enterica typhi* et *paratyphi* sont responsable des fièvres typhoïde et paratyphoïde chez l'Homme (**Aubry et Gauziere 2023**).

I.2.2 Epidémiologie de la fièvre typhoïde

Selon le rapport de l'organisation mondiale de la santé de 2023, la charge mondiale de la fièvre typhoïde se situe entre 11 et 21 millions de cas et 110 milles décès chaque année dans le monde (**OMS, 2023**). Des décès qui se concentrent essentiellement dans les pays en voies de développement tels que les pays de l'Afrique subsaharienne et d'Asie comme l'illustre la figure ci-dessous (Figure 5). De plus, l'augmentation de la résistance des souches de salmonella aux antibiotiques facilite la propagation de la maladie au sein de cette frange de la population mondiale. Par contre les pays industrialisés semblent être exemptés de cette maladie car l'amélioration des conditions de vies, l'utilisation des antibiotiques et des vaccins ont contribué à baisser fortement le nombre de cas et le taux de mortalité imputable à la fièvre typhoïde. A cet effet l'OMS a pré-qualifié deux vaccins anti- typhoïdiques conjugués en 2017. Il s'agit des vaccins Typbar-TCV et de Ty21a. Depuis 2018, ces vaccins sont introduits dans les programmes de vaccination dans les pays où la fièvre typhoïde est endémique (**OMS, 2018**). Au Cameroun, l'on enregistre un diagnostic fréquent de la fièvre typhoïde dans les établissements de santé avec (**Akwa et Simone, 2021**)

La période d'invasion : les bactéries traversent la paroi intestinale et rejoignent les ganglions lymphatiques pour s'y multiplier. Ceux-ci y vont être phagocytés par les macrophages et leur destruction est accompagnée de la libération des endotoxines responsables des manifestations cliniques observées. Ce pendant certains bacilles parviennent à échapper au mécanisme phagocytaire et à rejoindre le foie en exploitant la circulation entero-hépatique où ils vont continuer de se multiplier (Faruku et al., 2024).

La période d'état : L'infection des hépatocytes par *salmonella typhi* entraîne une inflammation qui se traduit par des vomissements biliaires et une jaunisse. A partir du foie, les bactéries vont être disséminées à travers l'organisme. L'infection se propage à d'autres organes tels que les reins, la rate, les poumons provoquant une septicémie grave potentiellement mortelle. (Alkassane, 2011).

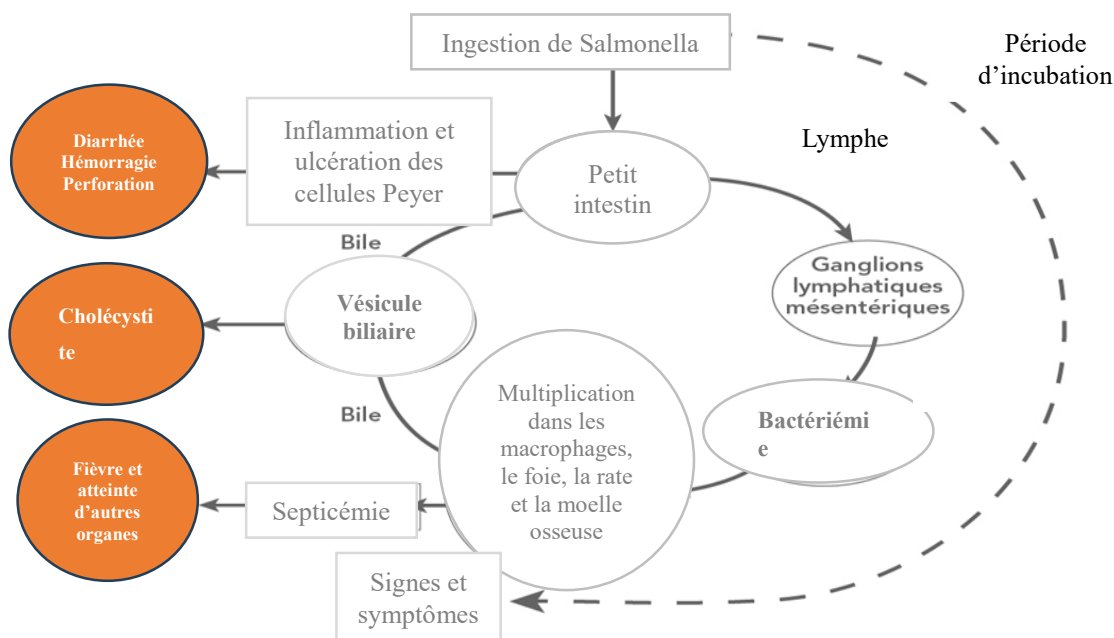


Figure 5 : Cycle biologique de *Salmonella typhi* (<https://t.me/triumphias>)

I.2.4 Manifestations cliniques et diagnostic de la fièvre typhoïde

I.2.4.1 Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de la fièvre peuvent être découpées en phases :

- **La phase invasive** : Elle débute une à trois semaines après la contamination avec l'apparition d'une fièvre continue accompagnée de céphalées, d'asthénie intense, d'anorexie, d'affaiblissement et de douleurs abdominales.
- **La phase d'état** : Elle est caractérisée par une fièvre en plateau, des troubles de la conscience, un abdomen sensible à la palpation, des épisodes diarrhéiques et une éruption

cutanée. Par la suite des complications digestives neurologiques et cardio-vasculaires peuvent se manifester.

- **La phase des complications** : Elle est due à une perforation intestinale qui entraîne une septicémie pouvant affecter le cerveau (encéphalopathie), le foie (hépatomégalie, cholécystite) le cœur (myocardie). La fièvre typhoïde peut être fatale en l'absence de traitement (**Institut Pasteur, 2024**).

I.2.4.2 Diagnostic

Le diagnostic de la fièvre typhoïde inclue deux étapes. La première est le diagnostic clinique qui repose sur la reconnaissance des symptômes de la fièvre typhoïde. La seconde étape est et le diagnostic biologique. Pour ce dernier, On distingue le diagnostic direct tel que les cultures (hémoculture et coproculture qui permette d'identifier le germe respectivement dans le sang et les selles) et le diagnostic indirect comme le test de Widal et Felix et les tests de diagnostic rapides (TDR) (**Aubry et Gauzère, 2023**).

I.2.4.2.1 Hémoculture

Elle consiste en la mise en culture du sang d'un patient dans le but d'identifier des microorganismes pathogènes. Le prélèvement sanguin doit être aseptique, répété (pratiquer à plusieurs reprises dans la journée), suffisant (10 ml de sang chez l'adulte et 5 ml chez l'enfant), réalisé avant toute antibiothérapie et au moment où la température corporelle atteint un pic thermique. Le sang prélevé est introduit dans un bouillon de culture, milieu nutritif approprié pour permettre la croissance des germes potentiels et incubé pendant cinq jours entre 34 et 37°C (**Aubry et Gauzère, 2023**).

I.2.4.2.2 Coproculture

C'est la culture bactériologique des selles qui permet de déceler la présence des germes pathogènes normalement absents du tube digestif ou en nombre élevé. Elle est réalisée en cas de diarrhée aiguë, d'une intoxication alimentaire et d'une fièvre supérieure à 40°C. Les bactéries couramment recherchées sont les *Shigelles*, *Escherichia coli* et les *Salmonelles* qui sont abondantes dans les selles pendant la phase aiguë d'une salmonellose. Il est facile de les isoler directement sur des milieux sélectifs (milieu Salmonella-Shigella). La procédure dure en moyenne 48 à 72h (**Dovonou et al., 2011**).

I.2.4.2.3 Sérodiagnostic de Widal et Felix

Le test de Widal et Felix permet de détecter dans le sérum la présence des agglutinines anti-O et anti-H spécifiques à *salmonella typhi* et *paratyphi A, B et C* responsable respectivement de la fièvre typhoïde et paratyphoïde. Habituellement, les anticorps anti-O apparaissent vers 6-8 jours et sont spécifiques d'une infection récente tandis que les anticorps anti-H apparaissent un peu plus tard vers 10-12 jours et sont spécifiques d'une infection antérieure (Aubanne et al., 2011)

I.2.4.2.4 Tests de détections antigéniques rapides (TDR)

Les tests rapides sur cassette Typhoïde IgG/ IgM est un immuno-essais pour la détection des IgG et IgM anti-Salmonella typhi dans le sérum ou dans le plasma humain. Ils sont destinés à être utilisés comme test de dépistage et comme aide diagnostic de l'infection à *S. typhi*. Tout résultat positif par test rapide typhoïde IgG/ IgM doit être confirmé par une autre technique de diagnostic (Alkassane, 2011).

I.2.5 Prévention et traitement de la fièvre typhoïde

I.2.5.1 Prévention de la fièvre typhoïde

La prévention repose sur l'accès à l'eau potable, la promotion de pratiques de manipulation sécuritaire des aliments et du respect des mesures d'hygiène. L'éducation à la santé est primordiale pour sensibiliser la population et susciter des changements de comportements Les vaccins anti-typhoïdiques sont intégrés depuis 2018_au système vaccinal des pays où la maladie est endémique. L'Organisation Mondiale de la Santé recommande également les mesures suivantes (OMS, 2023) :

- Purification des sources d'eaux avant consommation et pour usage diverses ;
- Respect des règles élémentaires d'hygiènes (lavage des mains avant chaque repas et après chaque passage des sanitaires) ;
- Lavage des fruits et légumes avant consommations ;
- Déclarer et traiter tout cas de typhoïde pour éviter les contaminations.

I.5.6 Prise en charge de la fièvre typhoïde

Le traitement contre la fièvre typhoïde repose essentiellement sur l'antibiothérapie. Une antibiothérapie appropriée abaisse le risque de mortalité à moins de 1%. L'utilisation des antibiotiques même si les résistances sont croissantes s'avère être le meilleur moyen de

traitement de la fièvre typhoïde. Dans les zones de forte endémicité le céftriaxone et la ciprofloxacine sont couramment utilisés pour traiter les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes. Cependant, d'autres antibiotiques peuvent être aussi utilisés en alternative. Il s'agit de : moxifloxacine, prednisone et de certains corticostéroïdes (**Aubry et Gauzère, 2023**). Le tableau 2 ci-après présente les principaux médicaments utilisés pour le traitement de la fièvre typhoïde.

Tableau I : Les antibiotiques les plus utilisés pour le traitement de la fièvre typhoïde (Aubry et Gauzère, 2023)

Antibiotiques	Dose
Ceftriaxone	25 à 37,5 mg/kg pendant 14 jours
Ciprofloxacine	500 mg par voie orale 2 fois/jour pendant 10 à 14 jours
Azithromycine	500 mg par voie orale une fois/jour pendant 6 jours
Lévoflaxine	500 mg par voie orale 2 fois/jour pendant 14 jours

Cette posologie peut être modifiée et adaptée en fonction de l'âge et de la situation pathologie du malade.

Au Cameroun les antibiotiques tels que ceftriaxone, la ciprofloxacine ou azithromycine sont également les plus utilisés pour traiter la fièvre typhoïde mais une grande partie de la population préfère faire recours à la pharmacopée traditionnelle (**Ngatcha, 2022**).

I.3 Interaction paludisme, fièvre typhoïde et foie

Le foie est une étape importante dans la réalisation des processus pathologiques du paludisme et de la fièvre typhoïde (**Karoli, 2012 ; Lahree, 2023**). En effet, au cours de leur passage hépatique, *plasmodium* et *Salmonella* altèrent significativement le fonctionnement du foie. Cette altération se traduit par une élévation des paramètres biochimiques hépatiques (**Yang et al., 2023**).

I.3.1 Généralités sur le foie

Le foie, glande annexe de l'appareil digestif est le viscère le plus volumineux de l'organisme et par conséquent un des plus vascularisé. Il se situe dans la partie supérieure droite de la cavité abdominale. Cet organe mesure en moyenne 28cm de large, 16 cm de haut et 8cm d'épaisseur. Il pèse environ 1,5 kg. L'unité fonctionnelle du tissu hépatique est le lobule hépatique. La figure 7 ci-dessous présente l'anatomie du foie.

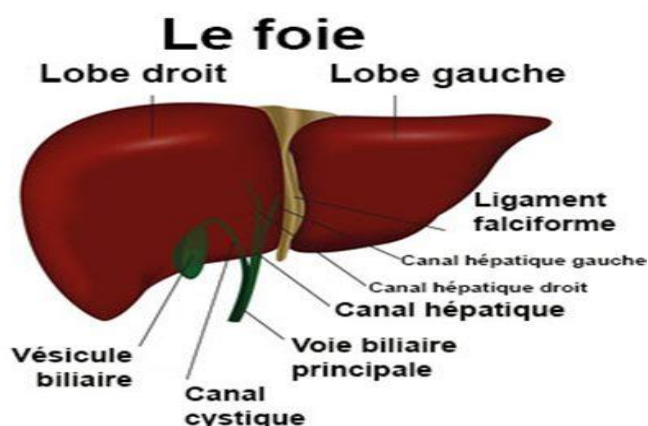


Figure 6 : Schéma annoté du foie (Toley, 2023)

Le foie assure plusieurs fonctions parmi lesquelles :

- **La fonction métabolique** : Le foie intervient dans le métabolisme des macronutriments (glucose, lipide et acide aminé) et micronutriments (vitamines liposolubles) (Nayab et al., 2017)
- **La fonction de filtration et d'épuration du sang** : Le foie dégrade les substances toxiques endogènes (bilirubine, ammoniacque) et exogènes (médicaments, alcool, drogue) dont les débris seront soit utilisés par l'organisme soit éliminés (Nayab et al., 2017).
- **La fonction de stockage** : le foie stocke les vitamines, le fer et les oligo-éléments. Il assure cette réserve pour les moments où le corps peut être en déficit d'énergie (Toley, 2023) ;
- **La fonction de régulation de la glycémie** : Le foie régule la glycémie en contrôlant le taux de glucose dans le sang. En cas d'excès, il stocke le glucose sous forme de glycogène et en cas de déficit, il le rend disponible par glycogénolyse (Toley, 2023) ;
- **La fonction de synthèse** : Le foie synthétise l'albumine, les protéines plasmatiques, le cholestérol, la bile et les protéines du complément (Toley, 2023).

I.3.2 Mécanismes d'invasion des hépatocytes Par *Plasmodium* et *Salmonella*

Plasmodium et *Salmonella* utilisent les hépatocytes comme lieu de multiplication. Bien que les procédures initiales de diagnostic du paludisme et de la fièvre typhoïde n'impliquent pas l'évaluation du foie, il n'en demeure pas moins que les complications résultant de dysfonctionnements hépatiques contribuent à la mortalité de ces deux maladies (Enemchukwu, 2014 ; Choudhury et al., 2016).

En effet, les sporozoites, par l'interaction de la *circumsporozoite protein* (CSP), protéine majeure de la surface des sporozoites et de la *thrombospondin-related anonymous protein* (TRAP) pénètrent activement dans les hépatocytes par invagination de la membrane plasmique aboutissant à la formation d'une vacuole parasitophore. Au sein de cette vacuole, les

sporozoïtes se différencient en schizontes hépatiques, qui au bout de 2 à 7 jours selon l'espèce, libèrent des milliers de mérozoïtes dans la circulation sanguine par lyse des hépatocytes (Yang et al., 2023, Lahree et al., 2023).

De même, *Salmonella* envahit les hépatocytes en se fixant à la surface grâce à la protéine Vi formant ainsi une liaison initiale. Une fois attachée à la cellule cible, il y a formation d'une vacuole. *Salmonella* synthétise des protéines qui lui permettent de lyser la vacuole et de s'introduire dans le cytoplasme de l'hépatocyte. Une fois dans le cytoplasme, *Salmonella* se multiplie en utilisant les ressources de la cellule. Les bactéries répliquées peuvent ensuite sortir des hépatocytes en utilisant différentes voies comme la formation de protrusions membranaires ou la lyse cellulaire (Alkassane, 2011).

I.3.3 Effet du passage hépatique de *Plasmodium* et *Salmonella Typhi* : Devenir des hépatocytes infectés

Les hépatocytes infectés par le *Plasmodium* et la *Salmonella* au cours de leurs cycles de développement éclatent en libérant les pathogènes dans la circulation sanguine. Cette destruction massive des hépatocytes entraîne des dommages sévères qui affectent significativement le fonctionnement du foie (Yang et al., 2023). Bien que ce dernier ait des capacités de régénération, la destruction continue des hépatocytes peut causer une insuffisance hépatique aigue. La figure ci-contre est une illustration de l'effet de salmonella et du plasmodium sur le foie.

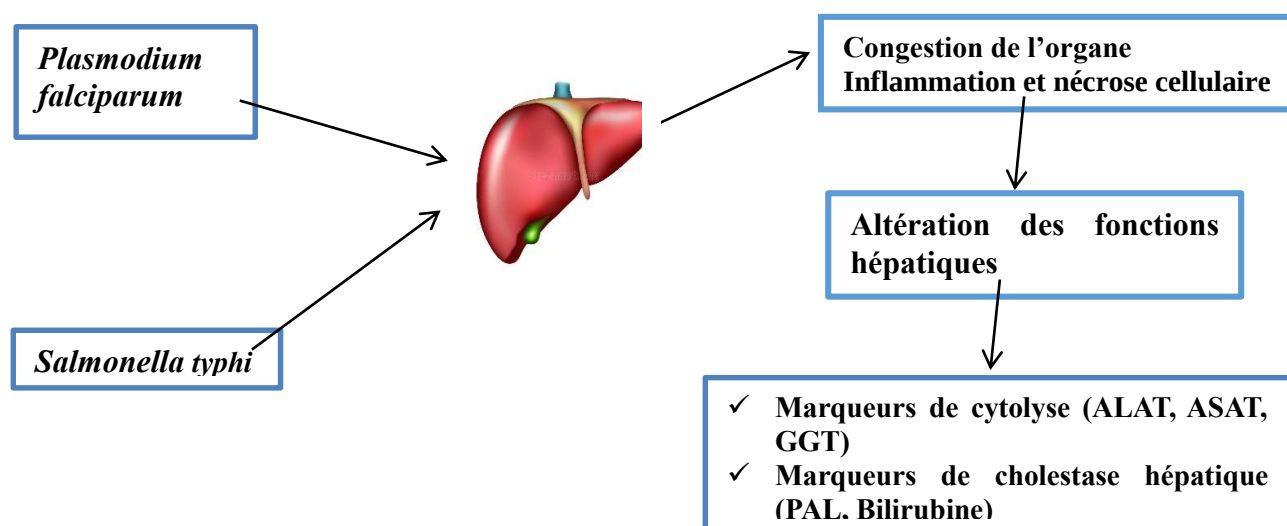


Figure 7 : Effet du passage hépatique de *Plasmodium* et de *Salmonella*

I.3.4 Exploration de la fonction hépatique

L'exploration de la fonction hépatique est une série d'analyse biologique permettant d'évaluer le fonctionnement du foie. Il s'agit précisément de mesurer le taux des marqueurs biochimiques de la fonction hépatique (**Kouam et al., 2023**). Ce sont des enzymes ou des protéines synthétisées par le foie et dont le taux sanguin est révélateur de l'état du foie. Les marqueurs hépatiques sont utilisés pour évaluer la fonction hépatique, diagnostiquer des maladies du foie et surveiller leur évolution. La variation de chaque marqueur indique un trouble du fonctionnement spécifique.

I.3.4.1 Marqueurs de la cytolysé hépatique

L'infection de *Plasmodium* et de *Salmonella* a pour conséquence une lyse massive des hépatocytes avec libération en quantité élevée des marqueurs hépatiques parmi lesquels les transaminases (ALAT et ASAT) qui sont les principales enzymes hépatiques. Cette cytohépatolyse aboutie à une inflammation du foie (hépatite). Les transaminases sont d'une importance clinique car elles sont utilisées dans le diagnostic des affections hépatobiliaires (**Kouam et al., 2023**).

- **Alanine amino-transferase (ALAT) ou Glutamate pyruvate amino-transferase (GPT) (EC 2.6.1.2)** : C'est une enzyme du cytoplasme du foie qui est libérée dans le sang en cas de lyse cellulaire. Elle est donc considérée comme un marqueur fiable et sensible des affections hépatiques (**Yang et al., 2023**). Sa demi-vie est de 47 heures et sa valeur normale est comprise entre 10 à 42 UI/L.

- **Alanine aminotransférase (ASAT) ou Glutamate oxaloacétate amino-transfere (GOT) (EC 2.6.1.1)** : C'est une enzyme du cytoplasme hépatique dont le taux s'élève en cas de lyse cellulaire. Elle possède deux formes : cytoplasmique (demi-vie de 40h) et mitochondriale (demi-vie de 10h) (**Yang et al., 2023**). Cependant les tests ne permettent pas de différencier l'origine des formes d'ASAT lors d'une affection. Sa valeur normale varie de 8 à 39 UI/L.

I.3.4.2 Marqueurs de Cholestase hépatique

La cholestase est l'arrêt ou la diminution des sécrétions biliaires par les hépatocytes (cholestase hépatocyttaire) ou une obstruction de l'arbre biliaire entraînant la rétention dans le sang des substances contenues dans la bile. Plusieurs marqueurs sont sensibles à cette pathologie.

- **Bilirubine** : c'est un pigment jaune provenant de la destruction de l'hémoglobine et constituant majeur de la bile. La bilirubine qu'elle soit libre ou associée à l'albumine constitue un indicateur de fonctionnement du foie dans son aptitude à effectuer des réactions de conjugaison c'est à dire jouer son rôle de détoxification (**Jaunin-Stalder et al., 2009**). La valeur normale de la Bilirubine totale est de 5 à 12mg/L et celle de la Bilirubine directe est 5mg/L.
- **Phosphatase alcaline (EC 1.1.3.1)** : C'est une hydrolase hépatique dont le taux augmente lors d'une cholestase. Sa demi-vie est de 7 jours et son taux sérique est compris entre 115 à 340 UI/L (**Tietz, 1999**).
- **Gamma glutamyltransferase (E.C 2.3.2.2)** : C'est une enzyme de la membrane hépatique qui augmente dans toutes les affections hépatiques et biliaires. Sa valeur normale est de 7 à 50 UI/L (**Tietz, 1999**).

I.3.4.3 Marqueurs des défauts de la synthèse protéique

Le foie synthétise des protéines qui sont impliquées dans de nombreux processus biologiques. Ces protéines (albumine, facteur de coagulation, protéine du système du complément...) peuvent être utilisées comme des indicateurs de la capacité de synthèse du foie. La diminution du taux sanguin de ces paramètres peut signifier un dysfonctionnement ou une insuffisance hépatique.

Ils existent d'autres marqueurs hépatiques à savoir : les acides biliaires, le glucose, le cholestérol, les corps cétoniques, l'urée, le temps de coagulation et les protéines de l'inflammation (**Jaunin-Stalder et al., 2009**).

I.3.5 Détermination du niveau d'altération des marqueurs biochimiques et classification des lésions hépatiques

I.3.5.1 Détermination du niveau d'altération des marqueurs biochimiques

Le niveau d'altération des marqueurs biochimiques de la fonction hépatique est déterminé à partir des valeurs normales (valeurs de références) pour chaque paramètre évalué. Cette détermination se fait préférentiellement sur la variation du taux des enzymes telles que l'ALAT, l'ASAT et la PAL. De ce fait lors d'une atteinte hépatique palustre ou à *salmonella* le taux de ces biomarqueurs Augmente tout comme dans le cas des hépatites virales (**Jaunin-Stalder et al., 2009**). Ainsi, lors des analyses si la valeur obtenue est :

- Inférieure ou égale à la valeur limite supérieure de la plage de référence, l'altération est déclarée normale ;

- Comprise entre 1 et 2 fois la valeur limite supérieure de la plage de référence, le niveau d'altération est dit faible ;
- Comprise entre 2 et 5 fois la valeur limite supérieure de la plage de référence, le niveau d'altération est dit modéré ;
- Supérieure à 5 fois la valeur limite supérieure de la plage de référence, le niveau d'altération est dit élevé.

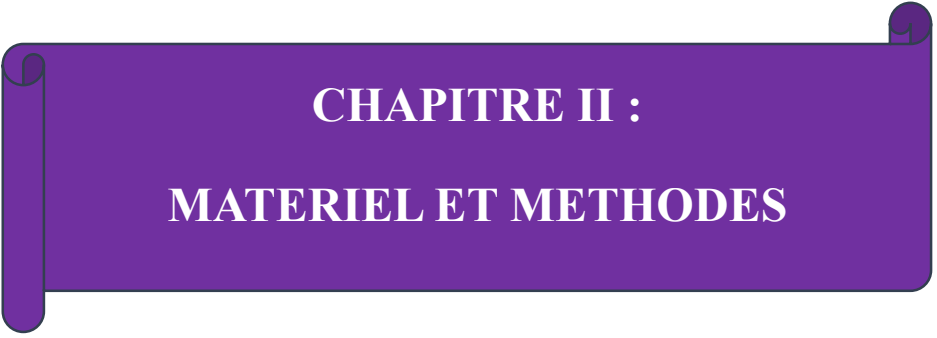
I.3.5.2 Classification des lésions hépatiques

La classification des lésions hépatiques causées par l'impact du paludisme et de la fièvre typhoïde se fait en utilisant la méthode « RUCAM » (*Roussel Uclaf Causality Assessment Method*) (Jaunin-Stalder et al., 2009). La méthode RUCAM consiste à définir si le l'atteinte hépatique est hépatocellulaire (cytolyse hépatique), cholestatique ou mixte. Elle se base sur le profil des enzymes sériques, en particulier l'ALAT et la PAL et le type de lésions hépatiques est défini en fonction du « Rapport R », calculé à l'aide de la formule suivante.

$$\text{Rapport } R = \frac{(ALT_{\text{valeur}} \div ALT_{\text{VLS}})}{(PAL_{\text{valeur}} \div PAL_{\text{VLS}})}$$

Où : ALT_{valeur} et PAL_{valeur} sont les valeurs respectives de l'ALAT et la PAL obtenues après analyses, tandis que ALT_{VLS} et PAL_{VLS} sont les valeurs limites supérieures de la plage normale respectivement pour l'ALAT et la PAL.

Ainsi, l'interprétation du rapport R se fait de la manière suivante : des rapports R supérieur à 5, inférieur à 2, ou compris entre 2 et 5, définissent respectivement une cytolyse hépatique, une cholestase hépatique ou une altération mixte (cytolyse/cholestase hépatique).

A horizontal purple scroll with rounded ends and a small circular detail on the left side.

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

II.1 Matériel

La liste de tous les équipements ou appareils, des consommables de laboratoire, et des réactifs utilisés dans le cadre de cette étude est indiquée en annexe 11. Les kits de diagnostics et de dosages des paramètres biochimiques utilisés sont ceux du laboratoire BIOLABO (Les Hautes Rives, Maizy, France). Les protocoles de préparation des différentes solutions de travail sont également indiqués en annexe (6, 7 et 8).

II.2 Méthodes

II.2.1 Type, période, lieu et description du site de l'étude

Il s'est agi d'une étude transversale à passage unique, suivie par des investigations en laboratoire. L'étude s'est déroulée sur une période de 9 mois, s'étalant du mois de Septembre 2023 au mois de Mai 2024. Elle a été réalisée dans deux centres hospitaliers de la ville de Yaoundé, à savoir : le Centre Médical d'Arrondissement(CMA) d'Obili et le Centre Hospitalier Dominicain Saint Martin de Porres (CHDSMP) de Mvog-Betsi situés dans la commune d'arrondissement de Yaoundé VI.

La ville de Yaoundé, Capitale Politique de l'Etat du Cameroun, est une communauté urbaine constituée de sept communes d'arrondissement et servant également à la fois de Chef-lieu de la Région du Centre et du Département du Mfoundi. Elle abrite une population estimée, en 2020, à 4,1 millions d'habitants, faisant d'elle la deuxième ville la plus peuplée du pays et de la sous-région Afrique Centrale, derrière la ville portuaire de Douala, qui sert également de Capitale Economique du pays. Ses coordonnées géographiques 3° 52' 12" latitude Nord et 11° 31' 12" longitude Est, avec une altitude de 750 m au-dessus du niveau de la mer. La ville de Yaoundé se situe sous un climat tropical de savane, bien que tempéré par l'altitude et une humidité relative supérieur à 80%. La température moyenne mensuelle varie de 23°C (Août) à 26°C (Février). Elle est caractérisée par de nombreux mois de fortes pluies, avec une légère accalmie en Juillet- Août, et une saison sèche qui s'étend de fin Novembre à Février. A cause de la forte densité de la population, de la promiscuité, et de l'absence d'un système adéquat de collecte et de traitement des déchets, Yaoundé fait partie des villes du Cameroun où le paludisme et la fièvre typhoïde sévissent de manière permanente.

II.2.2 Population cible, critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion

➤ Population cible

L'étude a concerné tout patient fébrile venu en consultation au CMA d'Obili ou au CHDSMP de Mvog-Betsi, et qui présentait au moins un des symptômes cliniques ci-après : fièvre, maux de tête, douleur abdominale, courbature, douleur articulaire, nausée, vomissement, frisson. Etaient également ciblés les mineurs accompagnés des adultes.

➤ Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude :

- Les patients fiévreux venus en consultation au CMA d'Obili ou au CHDSMP de Mvog-Betsi.
- Les patients présentant au moins un des signes cliniques du paludisme ou de la fièvre typhoïde.
- Les patients ayant volontairement, librement et sans contrainte acceptés de prendre part à l'étude en signant le formulaire de consentement éclairé.
- Les mineurs dont les accompagnateurs ont donné leur accord.

➤ Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus dans cette étude :

- Les patients non fébriles
- Les patients ayant refusé de signer le formulaire de consentement éclairé.
- Les mineurs dont les accompagnateurs n'ont pas marqué leur accord.
- Les patients ne présentant pas au moins un des signes cliniques du paludisme ou de la fièvre typhoïde.
- Les patients déjà hospitalisés.
- Les patients et accompagnateurs des mineurs incapables de remplir correctement le questionnaire.
- Les patients souffrant d'une hépatite ou ayant un antécédent récent de maladie du foie.

II.2.3 Echantillonnage et détermination de la taille d'échantillon

Les participants ont été recrutés grâce à un échantillonnage aléatoire par convenance. Après avoir approché un potentiel participant, les objectifs de l'étude, les procédures ainsi que les risques et avantages potentiels lui ont été clairement expliqués et seuls les participants ayant donné leur consentement en signant le formulaire de consentement éclairé ont été enrolés dans

l'étude. La taille estimée de l'échantillon pour cette étude a été calculée à l'aide de la formule de Cochran Lorentz (1) (<https://fr.scribd.com>).

$$(1) : N = \frac{Z^2 \times p(1-p)}{d^2}$$

Où :

- N représente la taille de l'échantillon calculée.
- Z = 1,96 est la valeur typique du degré de confiance à 95 %.
- p = 70,1% est la prévalence du paludisme chez les patients fiévreux (Galani et al., 2020).
- d = 5 % est l'erreur de marge autorisée (précision).

II.2.4 Considération éthique

Cette étude a été menée conformément aux lignes directrices de la déclaration d'Helsinki. Le protocole de l'étude a été revu et approuvé par le Comité Mixte d'Examen Institutionnel pour la Bioéthique Animale et Humaine (*Joint Institutional Review Board for Animal & Human Bioethics*) de l'Université de Yaoundé I qui a ensuite délivré une clairance éthique (numéro de référence : BTC-JIRB2023-072) nécessaire pour la réalisation de cette étude. En outre, des autorisations administratives ont été délivrées respectivement par les directeurs du CMA d'Obili et du CHDSMP de Mvog-Betsi. Les informations recueillies lors de l'entretien n'ont pas été divulguées et les noms des participants ont été remplacés par des codes lors du recueil des données.

II.2.5 Acquisition des données

II.2.5.1 Analyse de l'attitude des patients par rapport au respect des mesures préventives et de prise en charge contre le paludisme et la fièvre typhoïde

L'attitude des patients fiévreux venus en consultation au CMA d'Obili ou au CHDSMP de Mvog-Betsi par rapport à la pratique quotidienne des gestes barrières et la prise en charge contre le paludisme et la fièvre typhoïde a été évaluée à l'aide d'un questionnaire structuré (annexe 4) administré en face-à-face. Le questionnaire a été subdivisé en quatre grandes rubriques permettant de collecter les informations ainsi qu'il suit :

- Les caractéristiques socio-démographiques du patient incluant le genre, l'âge, le statut matrimonial, le niveau d'éducation, la profession, le type de maison et de toilette, ou encore la provenance d'eaux de courante et de boisson.

- Les symptômes cliniques ressentis par le patient comprenant la fièvre, les céphalées, les frissons, les courbatures, les vomissements, les douleurs abdominales, l'asthénie, la diarrhée, ...etc.
- Les mesures préventives et les facteurs favorisant la transmission de la maladie tels que la présence de buissons ou cultures, des eaux stagnantes, et des dépôts d'ordures près des habitations ; la présence ou non du plafond sur la maison, présence de moustiquaire sur les fenêtres, l'utilisation régulière ou non des insecticides ou de la moustiquaire, l'hygiène des fruits et légumes avant consommation, l'hygiène des mains avant les repas, et la prise des médicaments ou vaccin à titre préventif.
- L'attitude du patient vis-à-vis d'une prise en charge adéquate de la maladie incluait le temps mis avant consultation depuis l'apparition des premiers symptômes, le lieu de prise en charge (formation hospitalière, automédication, herboristerie), et le type de médicament utilisé en fonction du type d'infection.

A la fin de l'entretien, pour chaque patient consentant, 5 ml de sang ont été collectés par ponction veineuse respectivement dans le tube avec anticoagulant (*éthylène diamine tetra-acetic acid*) et le tube sang anticoagulant (tube sec). Le sang contenu dans le tube EDTA a été utilisé pour le diagnostic microscopique du paludisme tandis que celui contenu dans le tube sec a été centrifugé ($3000 \times g$, 5 min, 4°C). Le sérum obtenu a été utilisé pour le diagnostic de la fièvre typhoïde et l'évaluation de quelques marqueurs biochimiques de la fonction hépatique.

II.2.5.2 Détermination de la prévalence du paludisme et de la fièvre typhoïde parmi les patients fiévreux

II.2.5.2.1 Diagnostic du paludisme

La détection du parasite responsable du paludisme chez les patients fébriles a été faite par microscopie à travers la coloration de Giemsa, plus connue sous le terme de « goutte épaisse » (Sean et al., 2013).

➤ Principe

La goutte épaisse fait partie des techniques de références pour le diagnostic du paludisme. Elle repose sur la coloration d'une goutte de sang étalée sur une lame à l'aide du colorant de Giemsa, constitué d'un mélange de bleu de méthylène et d'éosine qui colorent respectivement le cytoplasme et la chromatine du plasmodium en bleu et rouge. La coloration et l'hémolyse des hématies qui a lieu simultanément, permet ainsi de visualiser par microscopie et de dénombrer les parasites par rapport au nombre de leucocytes.

➤ **Mode opératoire**

A l'aide d'une pipette pasteur, une goutte de sang a été déposée au centre d'une lame, étalée par des mouvements circulaires et réguliers à l'aide d'une autre lame, et séchée à l'air libre. La lame est laissée à température ambiante pour séchage. Ensuite, la lame de verre séchée a été colorée pendant 15 min à température ambiante à l'aide de la solution de Giemsa préparée à 10%, puis rincée à l'eau courante du robinet pour éliminer l'excès du réactif Giemsa et séchée à température ambiante. Enfin, l'huile d'immersion a été ajoutée à la lame avant d'être visualisé au microscope optique sous l'objectif à immersion X-100. Le nombre de parasite et de globule blanc par champs visionnés pour les lames positives ont été déterminées. L'incidence du paludisme et la densité parasitaire (nombre de parasite / μ L de sang) de chaque patient positif ont été calculées respectivement à l'aide des formules (2) et (3).

$$(2) : \text{Incidence du paludisme} = \frac{\text{Nombre de patients positifs}}{\text{Nombre total de patients testés}} \times 100$$

$$(3) : \text{Densité parasitaire} = \frac{\sum \text{Nombre de parasite/champs}}{\sum \text{Nombre de leucocyte/champs}(200)} \times 8000$$

Une densité inférieure à 500, comprise entre 500 et 2500, ou supérieure à 2500 parasites/ μ L a été considérée comme faible, modérée, ou élevée, respectivement (Sean et al., 2013).

II.2.5.2.2 Diagnostic de la fièvre typhoïde

Le diagnostic de la fièvre typhoïde chez les patients fiévreux consultant au CMA d'Obili et au CHDSMP de Mvog-Betsi s'est fait par le test sérologique de Widal et Félix (Aubanne et al, 2011).

➤ **Principe**

Le principe du test sérologique de Widal et Félix consiste à mettre en contact une suspension d'antigènes somatiques de la paroi cellulaire (antigène O) et flagellaires (antigène H) de la bactérie du genre *Salmonella* avec le sérum du patient et de visualiser une agglutination si les anticorps correspondants sont présents

➤ **Mode opératoire**

La procédure du sérodiagnostic du test de Widal a été réalisé en deux étapes à savoir : Le test qualitatif sur lame de verre qui permet la détection de la présence d'anticorps spécifiques au genre *Salmonella* et le test semi-quantitatif en tube qui permet la confirmation du test observé par titration sur lame.

- **Test qualitatif sur lame :**

Une lame avec 4 cercles de réaction, marqués O, H, TP (témoin positif) et TP(témoin négatif) a été utilisée. Ensuite, une goutte de sérum du patient a été déposée dans chacun des cercles de réaction marqué O et H. Puis, une goutte de contrôle positif (anticorps anti-O et anti-H) et une goutte de contrôle négatif (pas d'anticorps anti-O et anti-H) ont été ajoutées respectivement dans les cercles de réactions marqués TP et TN. Ensuite, une goutte d'antigène O ou d'antigène H a été ajoutée respectivement dans le cercle O, ou le cercle H, tandis que n'importe quel antigène, c'est-à-dire O ou H ont été ajoutés dans les cercles de réaction PC et NC. L'ensemble a été mélangé séparément dans un mouvement circulaire lent à l'aide d'un bâtonnet à usage unique de sorte que le mélange ne se retrouve pas hors du cercle de réaction. Après 2 min d'incubation à température ambiante, l'absence ou la présence d'agglutination dans les cercles de réaction A ou O a été observée en comparaison avec les cercles de réaction PC ou NC. Pour chaque échantillon de sérum testé, la procédure a été répétée en utilisant les antigènes O et H spécifiques aux espèces *Salmonella typhi*, *Salmonella para-typhi A*, *Salmonella para-typhi B* et *Salmonella para-typhi C*, permettant ainsi d'identifier les sous espèces de *Salmonella typhi* présent dans l'échantillon de sérum testé.

- **Titration semi - quantitative en tubes :**

La titration semi-quantitative est une technique qui nécessite une dilution en série du sérum du patient. Pour cela, 9 tubes spécifiques appelés « tubes de Khan » permettant l'agglutination des antigènes O et H ont été utilisés et numérotés de 1 à 9. Pour commencer, 900 µL d'une solution saline normale et 100 µL de sérum ont été introduits et homogénéisés dans le tube 1 tandis que dans les tubes restant (tubes 2 à 9), 500 µL de la solution saline normale y ont été introduits. Puis, 500 µL ont été prélevés du tube 1 et ajoutés au tube 2 et l'ensemble a été bien homogénéisé. Il en résulte ainsi 500 µL dans le tube 1 et 1000 µL dans le tube 2. Ce processus de dilution en série (facteur de dilution égale à 2) a été répété jusqu'au 8^{ème} tube, c'est-à-dire en prélevant 500 µL du contenu du tube précédent et en l'ajoutant au tube suivant. Avec le 8^{ème} tube, 500 µL ont été prélevés et conservés séparément dans un autre tube. Ainsi, une dilution primaire en série de tous les tubes, du 1^{er} au 8^{ème} au 1/10, 1/20, 1/40, 1/80, 1/160, 1/320, 1/640, et 1:1280 a été obtenue respectivement. Dans le tube 9 servant de contrôle positif, 50 µL d'anticorps anti-O et anti-H ont été ajoutés. Ensuite, 500 µL du réactif de Widal (contenant les antigènes O et H) ont été ajoutés tous les tubes donnant ainsi lieu à un volume final de 1000 µL pour les tubes 1 à 8 et une dilution finale respective de 1/20, 1/40, 1/80, 1/160, 1/320, 1/640, 1/1280, et 1/2560. Tous les tubes ont été bien homogénéisés et incubés à 37°C pendant 24 h. Enfin, l'observation de la présence ou de l'absence d'agglutination dans les différents tubes a

été faite en comparaison avec le tube 9 (contrôle positif), tandis que le titre d'anticorps anti-salmonella présent dans l'échantillon de sérum à analyser a été déterminé comme indiqué dans le tableau 3 ci-dessus :

Tableau II : Valeurs semi-quantitatives des titres sériques d'anticorps anti-salmonella au cours du Test de Widal et Félix

Tube N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Titre de l'anticorps	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/12580	Témoin

Ainsi donc, tout échantillon de sérum dont le titre était $\leq 1/320$ était déclaré positif à la fièvre typhoïde (Gunasekharan et al., 2022). Finalement, la prévalence de la fièvre typhoïde dans la population d'étude a été déterminée en utilisant la formule (2) ci-dessus comme dans le cas du paludisme (paragraphe II.2.5.2.1).

II.2.5.3 Evaluation de quelques marqueurs biochimiques de la fonction hépatique chez les patients testés positifs.

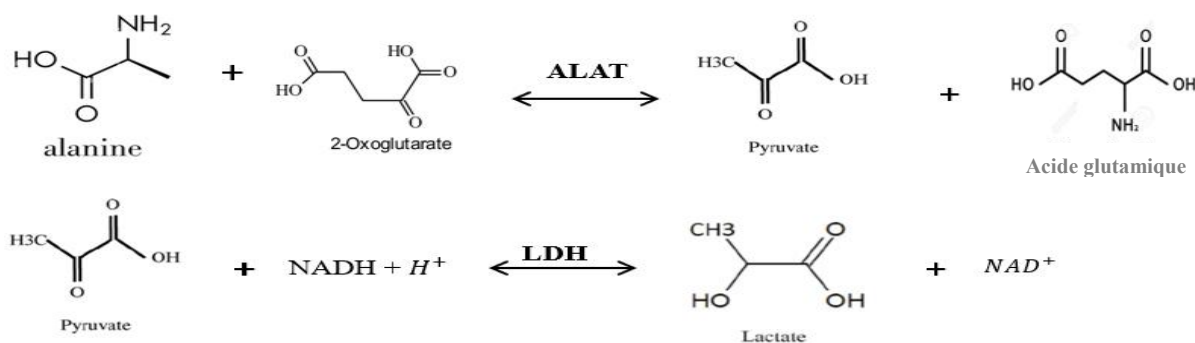
L'évaluation des marqueurs biochimiques de la fonction hépatique chez les patients fiévreux venus en consultation au CMA d'Obili ou au CHDSMP de Mvog-Betsi et testés positifs soit au paludisme, soit à la fièvre typhoïde, ou coinfecté a été faite par la mesure de l'activité sérique de quelques enzymes hépatiques, à savoir l'alanine aminotransférase (ALAT), l'aspartate aminotransférase (ASAT), et la phosphatase alcaline (PAL). Tous les kits de dosage utilisés sont ceux du laboratoire BIOLABO (Les Hautes Rives, Maizy, France). Les dosages ont été effectués conformément aux instructions du fabricant en utilisant un spectrophotomètre automatique analyseur de biochimie clinique.

II.2.5.3.1 Mesure de l'activité sérique de l'alanine aminotransférase (EC 2.6.1.2)

Le dosage de l'ALAT a été effectué selon le protocole développé par Henry et ses collaborateurs (Tietze, 1999).

➤ Principe

L'alanine aminotransférase catalyse le transfert du groupement amine de l'alanine sur le 2-oxoglutarate pour former l'acide glutamique et le pyruvate. Le pyruvate formé est réduit ensuite réduit en lactate par l'enzyme lactate déshydrogénase (LDH) en présence du NADH comme cofacteur selon le schéma réactionnel ci-après :



La diminution de l'absorbance directement proportionnelle à l'activité de l'ALAT présent dans le milieu est mesurée à 340 nm.

➤ **Mode opératoire**

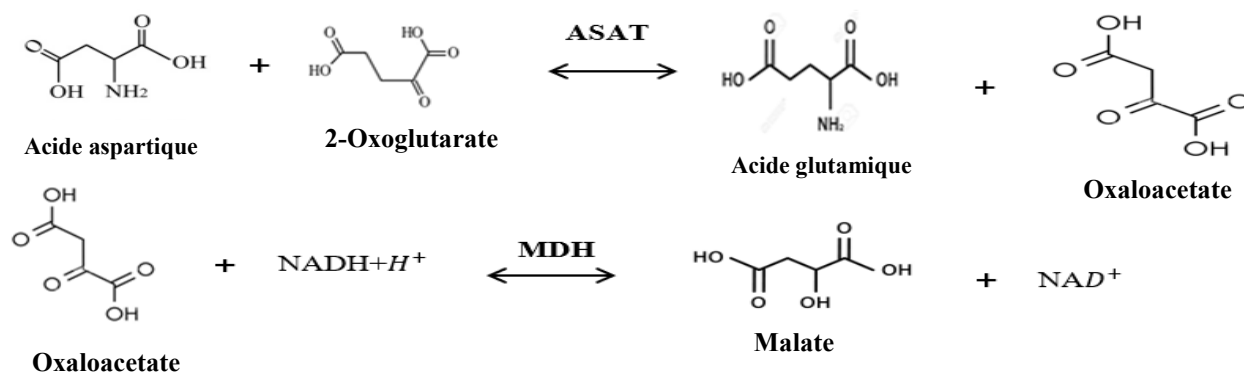
Le dosage a été effectué en utilisant le kit « REF LP80507 » qui contient deux réactifs nommés R1 et R2. Le réactif R1 appelé Tampon Enzyme est constitué du tampon Tris 135 mM, pH 7,5 contenant : L-alanine 700 mM, LDH 2500 UI/L, et EDTA 6 mM tandis que le réactif R2 appelé Tampon Coenzyme est constitué du tampon Tris 20 mM, pH 7,5 contenant : NADH 1,4 mM et 2-oxoglutarate 80 mM. Dans un premier temps, ont été introduits dans un tube à essai marqué blanc : 800 µL du réactif R1, 200 µL du réactif R2 et 100 µL d'eau distillée. L'ensemble a été homogénéisé, puis aspiré par le spectrophotomètre automatique pour la calibration de l'appareil à « zéro ». Une fois le spectrophotomètre calibré, 800 µL du réactif R1, 200 µL du réactif R2 et 100 µL du sérum à analyser ont été introduits dans le tube test et l'ensemble homogénéisé, puis aspiré par le spectrophotomètre automatique. La variation de l'absorbance a été suivie à 340 nm et la valeur de l'activité de l'ALAT dans l'échantillon de sérum a été lue directement sur l'écran de l'appareil.

II.2.5.3.2 Mesure de l'activité sérique de l'aspartate aminotransférase (EC : 2.6.1.1)

La mesure de l'activité sérique de l'ASAT a été effectuée selon le protocole développé par Henry et ses collaborateurs (Tietz, 1999).

➤ **Principe**

L'aspartate aminotransférase catalyse le transfert du groupement amine de l'acide aspartique sur le 2-oxoglutarate pour former l'acide glutamique et l'acide oxaloacétique. Ce dernier est ensuite réduit en acide malique sous l'action de la malate déshydrogénase (MDH) en présence du NADH comme cofacteur selon le schéma réactionnel ci-après :



La diminution de l'absorbance directement proportionnelle à l'activité de l'ASAT présent dans le milieu est enregistrée à 340 nm.

➤ Mode opératoire

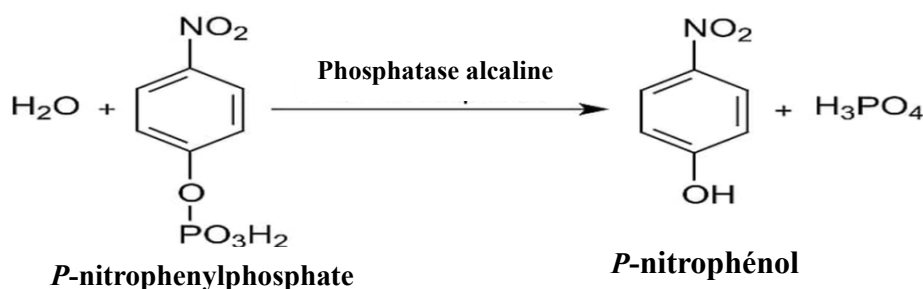
Le dosage a été effectué en utilisant le kit « REF LP80505 » qui contient deux réactifs nommés R1 et R2. Le réactif R1 appelé Tampon Enzyme est constitué du tampon Tris 105 mM, pH 7,8 contenant : L-aspartate 275 mM, MDH 1000 UI/L, LDH 500 UI/L, et EDTA 6 mM tandis que le réactif R2 appelé Tampon Coenzyme est constitué du tampon Tris 20 mM, pH 7,5 contenant : NADH 1,4 mM et 2-oxoglutarate 80 mM. Tout d'abord, ont été introduits dans un tube à essai marqué blanc : 800 µL du réactif R1, 200 µL du réactif R2 et 100 µL d'eau distillée. L'ensemble a été homogénéisé, puis aspiré par le spectrophotomètre automatique pour la calibration de l'appareil à « zéro ». Une fois le spectrophotomètre calibré, 800 µL du réactif R1, 200 µL du réactif R2 et 100 µL du sérum à analyser ont été introduits dans le tube test et l'ensemble homogénéisé, puis aspiré par le spectrophotomètre automatique. La variation de l'absorbance a été suivie à 340 nm et la valeur de l'activité de l'ASAT a été lue directement sur l'écran de l'appareil.

II.2.5.3.3 Mesure de l'activité sérique de la phosphatase alcaline (EC : 1.1.3.1)

L'activité de la phosphatase alcaline contenu dans le sérum des patients a été évaluée selon la méthode décrite par Tietz (Tietz, 1999).

➤ Principe

En milieu basique, la phosphatase alcaline catalyse l'hydrolyse du para-nitrophenylphosphate en et phosphate selon l'équation ci-après.



La vitesse d'apparition du para-nitrophénol mesurée à 405 nm, est directement proportionnel à l'activité de la PAL présente dans l'échantillon.

➤ **Mode opératoire**

Le dosage a été effectué à l'aide du kit « REF 800 14 » qui contient deux réactifs nommés R1 et R2. Le réactif R1 appelé Tampon substrat est constitué du tampon carbonate-bicarbonate 50 mM, pH 10 contenant du para-nitrophenylphosphate 5 mM tandis que le réactif R2 appelé étalon est constitué du para-nitrophénol à 172 UI/L ayant permis de faire une gamme d'étalonnage. Ensuite, 1000 µL du réactif R1 et 10 µL d'eau distillée ont été mélangé dans un tube, puis aspiré par le spectrophotomètre automatique pour la calibration de l'appareil à « zéro ». Après avoir calibré le spectrophotomètre, 1000 µL du réactif R1 et 10 µL du sérum à analyser ont été introduits dans le tube test et l'ensemble homogénéisé, puis aspiré par le spectrophotomètre automatique. La variation de l'absorbance a été suivie à 405 nm et la valeur de l'activité de la PAL a été lue directement sur l'écran de l'appareil.

II.2.5.4 Estimation du niveau d'altération des marqueurs biochimiques et du type d'atteintes hépatiques chez les patients fiévreux atteints de paludismes et/ou de la fièvre typhoïde

II.2.5.4.1 Estimation du niveau d'altération des marqueurs biochimiques

Le niveau d'altération des marqueurs biochimiques de la fonction hépatique chez les patients fiévreux atteints de paludisme et/ou de la fièvre typhoïde a été estimé en tenant compte de la gamme des valeurs normales (valeurs de références) pour chaque paramètre évalué. Dans les conditions du laboratoire où les analyses ont été effectués, ces valeurs de références chez l'Homme sont : de 10 à 42 UI/L, de 8 à 39 UI/L, et de 40 à 129 UI/L respectivement pour l'ALAT, l'ASAT et la PAL. Ainsi, lorsque la valeur obtenue était inférieure ou égale à la valeur limite supérieure de la gamme de référence, l'altération était déclarée « normale » ; lorsque la valeur obtenue était comprise entre 1 et 2 fois la valeur limite supérieure de la gamme de référence, le niveau d'altération était dit « faible » ; lorsque la valeur obtenue était comprise entre 2 et 5 fois la valeur limite supérieure de la gamme de référence, le niveau d'altération était dit « modéré » ; lorsque la valeur obtenue était supérieure à 5 fois la valeur limite supérieure de la gamme de référence, le niveau d'altération était dit « élevé ».

II.2.5.4.2 Estimation du type d'atteintes hépatiques

L'estimation du type d'atteintes hépatiques causé par l'impact du paludisme et/ou de la fièvre typhoïde chez les patients fiévreux a été faite en utilisant la méthode dite de « RUCAM » (*Roussel Uclaf Causality Assessment Method*) (**National Institute of Health, 2012**). La méthode RUCAM consiste à définir si le l'atteinte hépatique est « hépatocellulaire (cytolyse

hépatique », « cholestatique » ou « mixte ». Elle se base sur le profil des enzymes sériques, en particulier l'ALAT et la PAL et le type de lésions hépatiques est défini en fonction du « Rapport R », calculé à l'aide de la formule 4.

$$(4) \text{ Rapport } R = \frac{(ALT_{\text{valeur}} \div ALT_{VLS})}{(PAL_{\text{valeur}} \div PAL_{VLS})}$$

Où : ALT_{valeur} et PAL_{valeur} sont les valeurs respectives de l'ALAT et la PAL obtenues après analyses, tandis que ALT_{VLS} et PAL_{VLS} sont les valeurs limites supérieures de la plage normale respectivement pour l'ALAT et la PAL.

Ainsi donc, des rapports R supérieur à 5, inférieur à 2, ou compris entre 2 et 5 définissent respectivement une cytolyse hépatique, une cholestase hépatique ou un schéma mixte cytolyse/cholestase hépatique. Toutefois, Si la valeur de l'ALAT obtenue est supérieure à deux fois la limite supérieure de la plage normale et que la valeur de la PAL est normale, le type de lésion est considéré comme une cytolyse hépatique et il n'est pas nécessaire de calculer un rapport R. De même, si la valeur de la PAL obtenue après analyse est supérieure à deux fois la limite supérieure de la plage normale et que la valeur de l'ALAT est normale, le type de lésion est considéré comme une cholestase hépatique et il n'est pas nécessaire qu'un rapport R soit calculé.

II.2.6 Traitement des données et analyses statistiques.

Après avoir vérifié que toutes les rubriques du questionnaire ont été bien remplies, les données recueillies ainsi que les résultats des analyses effectuées en laboratoire pour chaque patient ont été enregistrés dans le programme Excel 2016 (Microsoft Corporation, USA), puis exportés vers les logiciels d'analyse statistique SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) version 25.0 (SPSS Inc., USA) ou GraphPad Prism version 8.0.2. La statistique descriptive a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS. Les variables qualitatives ont été présentées sous forme de fréquence (%). Les variables quantitatives quant à elles ont d'abord subies un test de normalité (test de Kolmogorov-Smirnov). Les variables ayant respectées une loi de distribution normale et celles n'ayant pas respectées ont été exprimées respectivement sous forme de moyenne $\pm$ écart-type et médiane-intervalle interquartile. La comparaison des données quantitatives (médiane) entre les différents groupes a été faite par le test non-paramétrique de *Student t* suivis du test Mann-Whitney U. Les statistiques d'associations ayant permis d'identifier les facteurs de risques liés la survenue des infections ou au dommage hépatiques ont été réalisées par le test exact de Fisher et de Chi-carré en utilisant les tableaux de contingences. Le seuil de significativité a été déclaré à $p < 0,05$.



CHAPITRE III:

RESULTATS ET DISCUSSION

III.1 Résultats

III.1.1 Taille de l'échantillon

Après l'application numérique de la formule de Lorentz, la taille de l'échantillon était approximativement de 322 participants. Pour une meilleure représentativité, ce nombre a été arrondi à 350 participants.

III.1.2 Connaissance de l'attitude préventive et de prise en charge de la population d'étude contre le paludisme et la fièvre typhoïde

III.1.2.1 Répartition de la population d'étude en fonction de leurs caractéristiques socio-démographiques

Le tableau 3 ci-après présente la répartition des patients fébriles venus en consultations aux CMA d'Obili et CHDSMP de Mvog-Betsi et ayant pris part à cette étude en fonction de leurs caractéristiques socio-démographiques. Parmi les 350 patients fébriles enrôlés dans étude, le ratio genre a été de 1,97 en faveur des femmes qui constituaient 66,3% (232/350) des participants. L'âge médian était de 28 ans avec des intervalles interquartiles 25% et 75% respectives de 20 et 42,25 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle comprise entre]20-40] ans (48,9% ; 171/350) alors que 19 patients étaient âgés de moins de 5 ans. S'agissant du statut matrimonial et du niveau d'éducation, 57,7% (202/350) étaient célibataires tandis que 56,9% (199/350) avaient atteint le niveau universitaire. Moins de 1/5^{ème} (13,4% ; 47/350) des patients étaient des fonctionnaires et une grande majorité (86,6% ; 310/350) vivaient dans des maisons construites en parpaings. Près d'un tiers (32,6% ; 114/350) des participants utilisaient des toilettes en latrine et l'utilisation de l'eau de forage représentait respectivement 47,1% (165/350) et 60,3% (211/350) comme source d'eau courante et de boisson.

III.1.2.2 Distribution de la population d'étude selon les symptômes cliniques ressentis

Les symptômes cliniques présentés par des participants à cette étude ont été enregistrés et présentés dans le tableau 4 ci-après. Il en ressort que la grande majorité (83,4% ; 292/350) ont déclaré avoir de la fièvre tandis que moins de la moitié (47,7% ; 167/350) avaient des céphalées. S'agissant des frissons, de l'asthénie et des courbatures, les proportions étaient respectivement de 32,9% (115/350), 49,7% (174/350), et 32,6% (114/350). En ce qui concerne les douleurs abdominales, la diarrhée et les vomissements, la répartition des patients ayant expérimentés ces signes était respectivement de 33,1% (116/350), 13,1 (46/350) et 22,0% (77/350).

Tableau III : Récapitulatif des caractéristiques sociodémographiques des patients fiévreux enrolés dans l'étude.

Caractéristiques socio-démographiques	Catégories	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Genre	Féminin	232	66,3
	Masculin	118	33,7
	Total	350	100,0
Tranche d'âge	[0-5]	19	5,4
	] 5-20]	68	19,4
	] 20-40]	171	48,9
	] 40-60]	51	14,6
	>60	41	11,7
	Total	350	100,00
Statut matrimonial	Célibataire	202	57,7
	Marié(e)	127	36,3
	Divorcé(e)	6	1,7
	Veuf (ve)	15	4,3
	Total	350	100,0
Niveau d'éducation	Non-scolarisé	9	2,6
	Primaire	39	11,1
	Secondaire	103	29,4
	Universitaire	199	56,9
	Total	350	100,0
Profession	Fonctionnaire	47	13,4
	Salarié	70	20,0
	Autre	233	66,6
	Total	350	100,0
Type de maison	Parpaing	310	88,6
	Planches	9	2,6
	Brique	31	8,8
	Total	350	100,0
Type de Toilette	Latrine	114	32,6
	Moderne	236	67,4
	Total	350	100,0
Origine d'eau courante	Forage	165	47,1
	Puit	81	23,1
	Source	26	7,5
	Robinet	78	22,3
	Total	350	100,0
Origine d'eau de boisson	Minéral	54	15,5
	Forage	211	60,3
	Source	18	5,1
	Robinet	67	19,1
	Total	350	100,0

Tableau IV : Répartition des signes cliniques dans la population d'étude

Signes cliniques	Catégories	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Fièvre	Oui	292	83,4
	Non	58	16,6
	Total	350	100,0
Céphalée	Oui	167	47,7
	Non	183	52,3
	Total	350	100,0
Frisson	Oui	115	32,9
	Non	235	67,1
	Total	350	100,0
Asthénie	Oui	174	49,7
	Non	176	50,3
	Total	350	100,0
Courbature	Oui	114	32,6
	Non	236	67,4
	Total	350	100,0
Douleur abdominale	Oui	116	33,1
	Non	234	66,9
	Total	350	100,0
Diarrhée	Oui	46	13,1
	Non	304	86,9
	Total	350	100,0
Vomissement	Oui	77	22,0
	Non	273	78,0
	Total	350	100,0

III.1.2.3 Distribution des patients en fonction de leur attitude vis-à-vis de la pratique des mesures préventives contre le paludisme et la fièvre typhoïde

L'attitude des patients fiévreux par rapport à la pratique des mesures préventives contre les deux maladies est présentée dans le tableau 5. Il y apparaît que 62,3% (218/350) et 14,0% (49/350) étaient des utilisateurs réguliers de la moustiquaire et de l'insecticide, respectivement. Aussi, 28,3% (99/350), 17,1% (60/350), 15,4 (54/350), 41,7 (113/350) et 18% (63/350) des patients ont respectivement déclaré rester tard dehors la nuit, avoir des maisons : près des marres d'eau, près des champs, près des buissons et près des dépôts d'ordures. De même, seulement 7,1% (25/350) des patients ont dit prendre des traitements préventifs contre le paludisme.

Tableau V : Récapitulatif de l'attitude des patients fiévreux de l'étude quant au respect des mesures préventives du paludisme et de la fièvre typhoïde.

Mesures préventives	Catégories	Fréquence (n)	Pourcentage (%)
Rester hors de la maison tard la nuit	Oui	99	28,3
	Non	251	71,7
	Total	350	100,0
Maison près des marres d'eau	Oui	60	17,1
	Non	290	82,9
	Total	350	100,0
Maison près des champs	Oui	54	15,4
	Non	296	84,6
	Total	350	100,0
Maison Près des buissons	Oui	113	32,3
	Non	237	67,7
	Total	350	100,0
Fenêtre avec grillage	Oui	146	41,7
	Non	204	58,3
	Total	350	100,0
Utilisation de la moustiquaire	Régulière	218	62,3
	Irrégulière	55	15,7
	Aucune utilisation	77	22,0
	Total	350	100,0
Utilisation des insecticides	Régulière	49	14,0
	Irrégulière	46	13,1
	Aucune utilisation	255	72,9
	Total	350	100,0
Maison avec plafond	Oui	319	91,1
	Non	31	8,9
	Total	350	100,0
Traitement préventif contre le paludisme	Oui	25	7,1
	Non	325	92,9
	Total	350	100,0
Traitement de l'eau de boisson	Oui	78	22,3
	Non	272	77,7
	Total	350	100,0
Hygiène des fruits et légumes	Oui	322	92,0
	Non	28	8,0
	Total	350	100,0
Hygiène des mains avant les repas	Oui	310	88,6
	Non	40	11,4
	Total	350	100,0
Maison près des dépôts d'ordures	Oui	63	18,0
	Non	287	82,0
	Total	350	100,0

S'agissant de la fièvre typhoïde, la grande majorité des patients était favorable à la pratique de lavage des mains avant les repas (88,6% ; 310/350) et des fruits et légumes avant

consommation. Par contre, la grande majorité (77,7% ; 272/350) a déclaré ne pas traiter l'eau de boisson avant consommation.

III.1.2.4 Distribution des patients en fonction de leur attitude de la pratique des mesures de traitement du paludisme et de la fièvre typhoïde

L'attitude des patients fiévreux par rapport à la pratique des mesures de traitement des deux maladies est présentée dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau VI : Récapitulatif de l'attitude des patients fiévreux sur les mesures de traitement du paludisme et de la fièvre typhoïde.

Prise en charge	Catégories	Fréquence (n)	Pourcentage (%)
Temps mis avant consultation	< 3 jours	155	44,3
	[3-7] jours	169	48,3
	> 7 jours	26	7,4
	Total	350	100,0
Lieu de traitement du paludisme	Hôpital	213	60,9
	Automédication	112	32,0
	Herboristerie	25	7,1
	Total	350	100,0
Traitement du paludisme	CTA	257	73,4
	Chloroquine	66	18,9
	Médicament traditionnel	27	7,7
	Total	350	100,0
Lieu de traitement de la fièvre typhoïde	Hôpital	265	75,7
	Automédication	14	4,0
	Herboristerie	71	20,3
	Total	350	100,0
Traitement de la fièvre typhoïde	Ceftriaxone	174	49,7
	Ciprofloxacine	105	30,0
	Médicament traditionnel	71	20,3
	Total	350	100,0

CTA : Combinaison thérapeutique à base d'Artémisinine

De ce tableau, on note que plus de la moitié des participants (48,3% ; 169/350 et 7,4% ; 26/350 respectivement pour les temps avant consultation de [3-7] jours et > 7 jours) ont mis plus de 3 jours depuis l'apparition des premiers symptômes avant de se rendre à l'hôpital pour consultation. Les participants avaient une préférence pour les formations hospitalières en ce qui concerne le lieu de traitement du paludisme (60,9% ; 213/350) et de la fièvre typhoïde (75,7% ; 265/350). L'automédication était plus pratiquée pour le traitement du paludisme (32,0% ; 112/350) par rapport à la fièvre typhoïde (4,0% ; 14/350). Aussi, les participants faisaient plus recours à la médecine traditionnelle pour traiter la fièvre typhoïde par rapport au paludisme,

soit 20,3% (71/350) patients contre 7,1% (25/350). La Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine (CTA) (73,4% ; 257/350) et les antibiotiques : Ceftriaxone (49,7% ; 174/350) et Ciprofloxacine (30,0% ; 105/350) étaient les principaux médicaments utilisés respectivement pour le traitement du paludisme et de la fièvre typhoïde.

III.1.3 Incidence du paludisme et de la fièvre typhoïde chez les patients fébriles consultant au CMA d'Obili et au CHDSMP de Mvog-Betsi et effet de quelques facteurs de risques

III.1.3.1 Prévalence du paludisme et de la fièvre typhoïde chez les patients fébriles

La figure 8 ci-après présente de manière générale les différentes incidences dans la population d'étude. Sur la figure 8A, on observe que sur les 350 patients fiévreux recrutés, 179 participants ont été testés positifs à au moins une infection, donnant ainsi lieu à une incidence générale de 51,14%. En faisant la distinction entre chaque infection, le nombre d'échantillons testés positifs au paludisme était de 129, soit une incidence de 36,86% (figure 8B) tandis le nombre de participants testés positifs à la fièvre typhoïde était de 106, soit une incidence de 30,29% (figure 8C). En outre, le diagramme de Venn (figure 8D) qui montre les différents taux de mono-infections et de co-infection révèle que sur les 179 patients ayant au moins une infection, les nombre de cas de mono-infection paludisme, mono-infection fièvre typhoïde et co-infection paludisme/fièvre typhoïde étaient respectivement de 73 (20,86%), 50 (14,28%) et 56 (16,00%). Pour le cas spécifique de la fièvre typhoïde, la figure 9E met en évidence les différents sérotypes de *Salmonella* identifiés. Ainsi, le sérotype *Salmonella typhi* était prédominant (84 cas), suivi respectivement par les sérotypes *Salmonella para-typhi A* (49 cas) et *Salmonella para-typhi C* (45 cas). Le sérotype *Salmonella para-typhi B* était le moins fréquemment rencontré avec 26 cas.

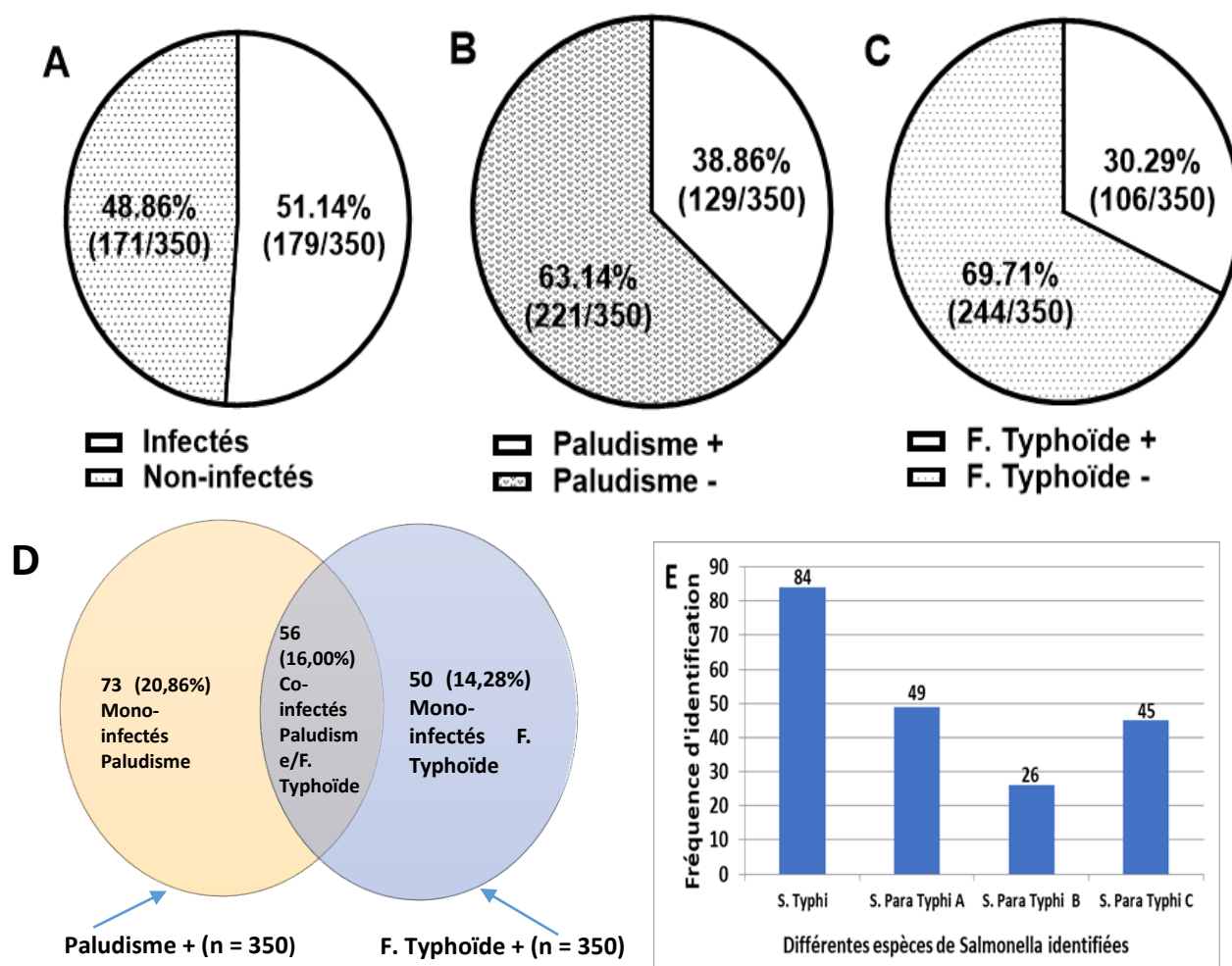


Figure 8 : Prévalence du paludisme et de la fièvre typhoïde dans la population d'étude.

(A) : Prévalence générale d'au moins une infection; (B) : Prévalence total du paludisme; (C): Prévalence de la fièvre typhoïde; (D): Diagramme de Venn montrant le taux de co-infection paludisme/fièvre typhoïde; (E): Fréquence de détection des différents sérotypes de Salmonella typhi chez les patients souffrant de la fièvre typhoïde.

III.1.3.2 Effet de quelques facteurs de risques sur l'infection au paludisme et à la fièvre typhoïde

III.1.3.2.1 Effet des caractéristiques socio-démographiques sur les taux d'infection du paludisme et de la fièvre typhoïde parmi les patients fébriles

Les données regroupées dans le tableau 7 ci-après résument la statistique d'association entre les cas de paludisme ou de fièvre typhoïde et les différentes catégories des variables socio-démographiques des patients fébriles venus en consultation au CMA d'Obili et au CHDSMP de Mvog-Betsi. On constate que aussi bien chez les patients atteints de paludisme que chez ceux souffrant de la fièvre typhoïde, les hommes (58/118 et 44/118) étaient significativement plus affectés que les femmes (71/232 et 62/232), avec des risques relatifs (RR) significatifs de :

[RR=1,61, $P=0,001$] et [RR=1,40 ; $P=0,049$], respectivement pour le paludisme et la fièvre typhoïde. Les patients dont les âges étaient les tranches]0–5],]5–20] et]20–40] étaient significativement ($P<0,05$) 3 fois plus à risque ($RR>3$) d'être atteints de paludisme, comparativement aux patients âgés de 60 ans et plus. Aucune association significative ($RR \approx 1$; $P>0,05$) n'a été trouvée entre la tranche d'âge, le statut matrimonial, le niveau d'éducation, la profession exercée, et la fièvre typhoïde. En revanche, être célibataire (92/202 ; $RR = 3,41$; $P = 0,015$) et avoir atteint le niveau d'étude universitaire (83/199 ; $RR = 1,55$; $P = 0,011$) représentaient des risques significatifs pour être atteint de paludisme. Aussi, les maisons ayant des toilettes de type latrine (51/114 ; $RR = 1,92$; $P<0,0001$) et l'utilisation d'eau du robinet (39/78 ; $RR = 2,38$; $P<0,0001$) comme source d'eau courante étaient significativement ($P<0,05$) associés à la fièvre typhoïde.

III.1.3.2.2 Effet des symptômes cliniques sur les taux d'infection du paludisme et de la fièvre typhoïde chez les patients fiévreux

Le profil des symptômes parmi les patients fiévreux atteints de paludisme ou de la fièvre typhoïde est présenté dans le tableau 9 ci-après. On y note une association significative ($RR>1$; $P<0,05$) entre la présence de la fièvre (116/292 ; $RR = 1,77$; $P = 0,016$), les céphalées (95/167 ; $RR = 3,06$; $P<0,0001$), les frissons (73/115 ; $RR = 2,66$; $P<0,0001$), les courbatures (73/114 ; $RR = 2,69$; $P<0,0001$), les vomissements (36/77 ; $RR = 1,37$; $P = 0,045$) et la séropositivité au *Plasmodium*. De même, une association significative ($RR>1$; $P<0,05$) a été observée entre les douleurs abdominales (76/116 ; $RR = 4,27$; $P<0,0001$), l'asthénie (75/174 ; $RR = 2,44$; $P<0,0001$), les vomissements (40/77 ; $RR = 2,14$; $P<0,0001$) et la séropositivité à la bactérie *Salmonella*.

III.1.3.2.3 Influence de l'attitude des patients fiévreux vis-à-vis du respect des mesures préventives sur les taux d'infection du paludisme et de la fièvre typhoïde

Le tableau 9 ci-contre présente les statistiques d'associations entre l'attitude des patients par rapport au respect des mesures préventives et le taux d'infection au paludisme. Les comportements à risques tels que rester dehors tard la nuit (45/99 ; $RR = 1,35$; $P = 0,048$), l'utilisation irrégulière de la moustiquaire (35/55 ; $RR = 2,75$; $P<0,0001$) ou sa non-utilisation (48/77 ; $RR = 2,83$; $P<0,0001$) étaient significativement ($RR>1$; $P<0,05$) associés à un test positif au *Plasmodium*. De même, les facteurs environnementaux tels que la présence des eaux stagnantes (38/60 ; $RR = 2,01$; $P<0,0001$) et des buissons (57/113 ; $RR = 1,66$; $P = 0,0004$) près des maisons d'habitations représentaient des facteurs de risques significatifs ($RR>1$; $P<0,05$) pour être atteints de paludisme. S'agissant de la fièvre typhoïde, comme indiqué dans le tableau 10, seule la présence des dépôts d'ordures près des maisons d'habitations (36/63 ;

RR = 2,34 ; $P < 0,0001$) constituait un risque significatif ($RR > 1$; $P < 0,05$) pour être infectés par les sérotypes de *Salmonella typhi* ; les autres facteurs tels que le traitement des eaux de boissons, le lavage des mains avant les repas et des aliments avant consommation indiqués dans le tableau 11 n'étant pas significativement ($RR < 1$; $P > 0,05$) associés à la fièvre typhoïde.

Tableau VII (début) : Association entre le statut de l'infection (paludisme ou fièvre typhoïde) et les caractéristiques socio-démographiques

Variables	Catégories	Paludisme					Fièvre typhoïde				
		Positif, n (%)	Négatif, n (%)	RR	[95% CI]	P-value	Positif, n (%)	Négatif, n (%)	RR	[95% CI]	P-value
Genre	Masculin	58 (16,6)	60 (17,1)	1,61	[1,2 – 2,1]	0,001*	44 (12,6)	74 (21,1)	1,40	[1,01 – 1,90]	0,049*
	Féminin	71 (20,3)	161 (46,0)	1,00	/	/	62 (17,7)	170 (48,6)	1,00	/	/
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/	106 (30,3)	244 (69,7)	/	/	/
Tranche d'âge	]0–5]	9 (2,6)	10 (2,9)	3,88	[1,5 – 9,8]	0,006*	5 (1,4)	14 (4,0)	1,32	[0,5 – 3,1]	0,314
	]5–20]	29 (8,4)	39 (11,1)	3,49	[1,6 – 8,3]	0,001*	21 (6,0)	47 (13,4)	1,57	[0,8 – 3,0]	0,207
	]20–40]	75 (21,4)	96 (27,4)	3,59	[1,7 – 8,4]	0,000*	61 (17,4)	110 (31,4)	1,82	[1,0 – 3,3]	0,039*
	]40–60]	11 (3,1)	40 (11,4)	1,76	[0,7 – 4,6]	0,279	10 (2,9)	41 (11,7)	1,00	/	/
	>60	5 (1,4)	36 (10,3)	1,00	/	/	9 (2,6)	32 (9,1)	1,12	[0,5 – 2,4]	0,801
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/	106 (30,3)	244 (69,7)	/	/	/
Etat-Civil	Célibataire	92 (26,3)	110 (31,4)	3,41	[1,2 – 12,2]	0,015*	74 (21,1)	128 (36,6)	2,19	[0,6 – 12,2]	0,4
	Marié(e)	32 (9,1)	95 (27,1)	1,89	[0,6 – 6,9]	0,522	28 (8,0)	99 (28,3)	1,3	[0,3 – 7,4]	>0,999
	Divorcé(e)	3 (0,9)	3 (0,9)	3,75	[0,9 – 14,4]	0,144	1 (0,3)	5 (1,4)	1,00	/	/
	Veuf(ve)	2 (0,6)	13 (3,7)	1,00	/	/	3 (0,9)	12 (3,4)	1,20	[0,2 – 7,8]	>0,999
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/	106 (30,3)	244 (69,7)	/	/	/
Education	Non-scolarisé	5 (1,4)	4 (1,1)	2,06	[0,6 – 6,9]	0,119	3 (0,9)	6 (1,7)	1,33	[0,4 – 2,9]	0,692
	Primaire	13 (3,7)	26 (7,4)	1,23	[0,6 – 6,9]	0,534	12 (3,4)	27 (7,7)	1,23	[0,6 – 2,1]	0,526
	Secondaire	28 (8,0)	76 (21,7)	1,00	/	/	26 (7,4)	78 (22,3)	1,00	/	/
	Universitaire	83 (23,7)	115 (32,9)	1,55	[1,1 – 2,2]	0,011*	65 (18,6)	133 (38,0)	1,31	[0,9 – 1,9]	0,187
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/	106 (30,3)	244 (69,7)	/	/	/
Profession	Salarié	24 (6,9)	46 (13,1)	1,34	[0,7 – 2,4]	0,414	11 (3,1)	36 (10,3)	1,00	/	/
	Autre	93 (26,6)	140 (40,0)	1,56	[0,9 – 2,7]	0,070	25 (7,1)	45 (12,9)	1,52	[0,8 – 2,8]	0,220
	Fonctionnaire	12 (3,4)	35 (10,0)	1,00	/	/	70 (20,0)	163 (46,6)	1,28	[0,9 – 2,2]	0,480
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/	106 (30,3)	244 (69,7)	/	/	/

Tableau VII (fin) : Tableau d'association entre le statut de l'infection (paludisme ou fièvre typhoïde) et les caractéristiques socio-démographiques

Variables	Catégories	Paludisme					Fièvre typhoïde				
		Positif, n (%)	Négatif, n (%)	RR	[95% CI]	P-value	Positif, n (%)	Négatif, n (%)	RR	[95% CI]	P-value
Type de Maison	Parpaing	118 (33,7)	192 (54,8)	1,71	[0,6 – 6,0]	0,491	98 (28,0)	212 (60,6)	1,96	[0,9 – 4,5]	0,099
	Brique	9 (2,6)	22 (6,3)	1,30	[0,4 – 4,9]	>0,999	5 (1,4)	26 (7,4)	1,00	/	/
	Planche	2 (0,6)	7 (2,00)	1,00	/	/	3 (0,9)	6 (1,7)	2,06	[0,6 – 6,2]	0,347
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/	106 (30,3)	244 (69,7)	/	/	/
Type de toilette	Latrine	50 (14,3)	64 (18,3)	1,31	[0,9 – 1,7]	0,075	51 (14,6)	63 (18,00)	1,92	[1,4 – 2,6]	<0,0001*
	Moderne	79 (22,6)	157 (44,8)	1,00	/	/	55 (15,7)	181 (51,7)	1,00	/	/
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/	106 (30,3)	244 (69,7)	/	/	/
Origine d'eau courante	Forage	52 (14,8)	113 (32,3)	1,02	[0,5 – 1,9]	>0,999	42 (12,00)	123 (35,2)	1,21	[0,7 – 2,0]	0,525
	Puit	27 (7,7)	54 (15,4)	1,08	[0,5 – 2,1]	>0,999	17 (4,8)	64 (18,3)	1,00	/	/
	Robinet	42 (12,0)	36 (10,3)	1,75	[1,0 – 3,3]	0,045*	39 (11,1)	39 (11,1)	2,38	[1,5 – 3,8]	<0,0001*
	Source	8 (2,3)	18 (5,1)	1,00	/	/	8 (2,3)	18 (5,1)	1,4	[0,7 – 2,8]	0,301
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/	106 (30,3)	244 (69,7)	/	/	/
Origine d'eau de boisson	Minéral	20 (5,7)	34 (9,7)	1,33	[0,6 – 3,1]	0,574	38 (10,9)	29 (8,3)	2,65	[1,8 – 3,7]	<0,0001*
	Forage	73 (20,9)	138 (39,4)	1,24	[0,6 – 2,8]	0,616	45 (12,8)	166 (47,4)	1,00	/	/
	Robinet	31 (8,9)	36 (10,3)	1,66	[0,8 – 3,8]	0,188	16 (4,6)	38 (10,9)	1,38	[0,8 – 2,2]	0,207
	Source	5 (1,4)	13 (3,7)	1,00	/	/	7 (2,00)	11 (3,1)	1,82	[0,9 – 3,1]	0,137
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/	106 (30,3)	244 (69,7)	/	/	/

La statistique d'association a été réalisée à l'aide du Test Exact de Fisher. Les valeurs de $P < 0,05$ ont été considérées comme significativement différentes. RR: Risque Relatif; CI: Intervalle de Confiance à 95%; n : effectif de la catégorie. Toutes les catégories dont le $RR = 1,00$ ont été considérées comme référence pendant l'analyse.

Tableau VIII : Association entre le statut de l'infection (paludisme ou fièvre typhoïde) et les symptômes cliniques

Signes cliniques	Catégories	Paludisme					Fièvre typhoïde				
		Positif, n (%)	Négatif, n (%)	RR	[95% CI]	P-value	Positif, n (%)	Négatif, n (%)	RR	[95% CI]	P-value
Fièvre	Oui	116 (33,2)	176 (50,3)	1,77	[1,1 – 2,9]	0,016*	92 (26,3)	200 (57,1)	1,30	[0,8 – 2,1]	0,347
	Non	13 (3,7)	45 (12,8)	1,00	/	/	14 (4,0)	44 (12,6)	1,00	/	/
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/	106 (30,3)	244 (69,7)	/	/	/
Céphalées	Oui	95 (27,2)	72 (20,6)	3,06	[2,2 – 4,2]	<0,0001*	55 (15,7)	112 (32,0)	1,18	[0,8 – 1,6]	0,351
	Non	34 (9,7)	149 (42,5)	1,00	/	/	51 (14,6)	132 (37,7)	1,00	/	/
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/	106 (30,3)	244 (69,7)	/	/	/
Frisson	Oui	73 (20,9)	42 (12,0)	2,66	[2,0 – 3,4]	<0,0001*	39 (11,2)	76 (21,7)	1,18	[0,8 – 1,6]	0,323
	Non	56 (16,0)	179 (51,1)	1,00	/	/	67 (19,1)	168 (48,0)	1,00	/	/
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/	106 (30,3)	244 (69,7)	/	/	/
Courbature	Oui	73 (20,9)	41 (11,7)	2,69	[2,0 – 3,5]	<0,0001*	33 (9,4)	81 (23,1)	1,00	/	/
	Non	56 (16,0)	180 (51,4)	1,00	/	/	73 (20,9)	163 (46,6)	1,06	[0,7 – 1,5]	0,804
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/	106 (30,3)	244 (69,7)	/	/	/
Douleur abdominale	Oui	38 (10,9)	78 (22,3)	1,00	/	/	72 (20,6)	44 (12,6)	4,27	[3,0 – 6,0]	<0,0001*
	Non	91 (26,0)	143 (40,8)	1,18	[0,6 – 1,1]	0,290	34 (9,7)	200 (57,1)	1,00	/	/
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/	106 (30,3)	244 (69,7)	/	/	/
Asthénie	Oui	62 (17,7)	112 (32,0)	1,00	/	/	75 (21,4)	99 (28,3)	2,44	[1,7 – 3,5]	<0,0001*
	Non	67 (19,2)	109 (31,1)	1,06	[0,8 – 1,4]	0,658	31 (8,9)	145 (41,4)	1,00	/	/
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/	106 (30,3)	244 (69,7)	/	/	/
Diarrhée	Oui	12 (3,5)	34 (9,7)	1,00	/	/	19 (5,4)	27 (7,7)	1,44	[0,9 – 2,0]	0,087
	Non	117 (33,4)	187 (53,4)	1,47	[0,9 – 2,5]	0,139	87 (24,9)	217 (62,0)	1,00	/	/
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/	106 (30,3)	244 (69,7)	/	/	/
Vomissement	Oui	36 (10,3)	41 (11,7)	1,37	[1,0 – 1,8]	0,045*	40 (11,4)	37 (10,6)	2,14	[1,5 – 2,8]	<0,0001*
	Non	93 (26,6)	180 (51,4)	1,00	/	/	66 (18,9)	207 (59,1)	1,00	/	/
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/	106 (30,3)	244 (69,7)	/	/	/

La statistique d'association a été réalisée à l'aide du Test Exact de Fisher. Les valeurs de $P < 0,05$ ont été considérées comme significativement différentes. RR: Risque Relatif; CI: Intervalle de Confiance à 95%; n : effectif de la catégorie. Toutes les catégories dont le $RR = 1,00$ ont été considérées comme référence pendant l'analyse.

Tableau IX : Association entre le taux d'infection et l'attitude des patients vis-à-vis du respect des mesures préventives contre le paludisme

Mesures préventives	Catégories	Paludisme				
		Positif, n (%)	Négatif, n (%)	RR	[95% CI]	P-value
Rester hors de la maison tard la nuit	Oui	45 (12,9)	54 (15,4)	1,35	[1,0 – 1,7]	0,048*
	Non	84 (24,0)	167 (47,7)	1,00	/	/
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/
Maison près des marres d'eau	Oui	38 (10,9)	22 (6,3)	2,01	[1,5 – 2,5]	<0,0001*
	Non	91 (26,0)	199 (56,8)	1,00	/	/
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/
Maison près des champs	Oui	22 (6,3)	32 (9,1)	1,12	[0,7 – 1,5]	0,541
	Non	107 (30,6)	189 (54,0)	1,00	/	/
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/
Maison Près des buissons	Oui	57 (16,3)	56 (16,0)	1,66	[1,2 – 2,1]	0,0004*
	Non	72 (20,6)	165 (47,1)	1,00	/	/
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/
Fenêtre avec grillage	Oui	53 (15,2)	93 (26,5)	1,00	/	/
	Non	76 (21,7)	128 (36,6)	1,02	[0,7 – 1,3]	0,910
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/
Utilisation de la moustiquaire	Régulière	48 (13,7)	170 (48,5)	1,00	/	/
	Irrégulière	33 (9,4)	22 (6,3)	2,75	[1,9 – 3,7]	<0,0001*
	N'utilise pas	48 (13,7)	29 (8,3)	2,83	[2,0 – 3,8]	<0,0001*
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/
Utilisation des insecticides	Régulière	24 (6,86)	25 (7,1)	1,00	/	/
	Irrégulière	15 (4,28)	31 (8,9)	0,66	[0,3 – 1,0]	0,144
	N'utilise pas	90 (25,71)	165 (47,1)	0,72	[0,5 – 1,0]	0,077
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/
Maison avec plafond	Oui	120 (34,3)	199 (56,8)	1,00	/	/
	Non	9 (2,6)	22 (6,3)	0,77	[0,4 – 1,2]	0,436
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/
Prophylaxie contre le paludisme	Oui	7 (2,0)	18 (5,1)	1,00	/	/
	Non	122 (34,9)	203 (58,0)	1,3	[0,7 – 2,6]	0,395
	Total	129 (36,9)	221 (63,1)	/	/	/

La statistique d'association a été réalisée à l'aide du Test Exact de Fisher. Les valeurs de $P < 0,05$ ont été considérées comme significativement différentes. RR: Risque Relatif; CI: Intervalle de Confiance à 95%; n : effectif de la catégorie. Toutes les catégories dont le $RR = 1,00$ ont été considérées comme référence pendant l'analyse.

Tableau X : Association entre le taux d'infection et l'attitude des patients vis-à-vis du respect des mesures préventives contre la fièvre typhoïde

Mesures préventives	Catégories	Fièvre Typhoïde				
		Positif, n (%)	Négatif, n (%)	RR	[95% CI]	P-value
Traitement de l'eau de boisson	Oui	30 (8,6)	48 (13,7)	1,00	/	/
	Non	76 (21,7)	196 (56,0)	0,72	[0,5 – 1,0]	0,093
	Total	106 (30,3)	244 (69,7)	/	/	/
Hygiène des aliments avant consommation	Oui	98 (28,0)	224 (64,0)	1,00	/	/
	Non	8 (2,3)	20 (5,7)	0,938	[0,4 – 1,5]	>0,999
	Total	106 (30,3)	244 (69,7)	/	/	/
Hygiène des mains avant les repas	Oui	96 (27,4)	214 (61,1)	1,00		
	Non	10 (2,9)	30 (8,6)	0,80	[0,4 – 1,5]	0,583
	Total	106 (30,3)	244 (69,7)	/	/	/
Maisons près des poubelles	Oui	36 (10,3)	27 (7,7)	2,34	[1,7 – 3,1]	<0,0001*
	Non	70 (20,0)	217 (62,0)	1,00	/	/
	Total	106 (30,3)	244 (69,7)	/	/	/

La statistique d'association a été réalisée à l'aide du Test Exact de Fisher. Les valeurs de $P < 0,05$ ont été considérées comme significativement différentes. RR: Risque Relatif; CI: Intervalle de Confiance à 95%; n : effectif de la catégorie. Toutes les catégories dont le RR = 1,00 ont été considérées comme référence pendant l'analyse

III.1.4 Variation des marqueurs biochimiques de la fonction hépatique chez les patients atteints de paludisme, de la fièvre typhoïde, et de la co-infection paludisme-fièvre typhoïde.

III.1.4.1 Influence du statut de l'infection et de la parasitémie sur la variation des marqueurs biochimiques de la fonction hépatique chez les patients fiévreux

Les figures 9A, 9B, et 9C présentent respectivement l'effet du statut de l'infection sur les taux sériques de l'ALAT, de l'ASAT et de la PAL. L'observation de ces figures montre que les taux sériques de ces marqueurs biochimiques de la fonction hépatique étaient significativement ($P < 0,05$) plus élevés chez les patients co-infectés comparés aux patients mono-infectés paludisme ou mono-infectés fièvre typhoïde.

De même, les figures 9D, 9E, et 9F présentent respectivement l'influence du taux de trophozoïtes sanguin (parasitémie) sur les activités sériques de l'ALAT, de l'ASAT et de la PAL chez les patients souffrant du paludisme. Aucune variation significative ($P > 0,05$) de ces

paramètres hépatiques n'a été observée entre les patients avec une parasitémie inférieure à 500 parasite/ μ L et ceux dont parasitémie était comprise entre 500-2500 parasite/ μ L. Cependant, les activités sériques de ces enzymes hépatiques étaient significativement ($P<0,05$) plus élevées chez les patients dont la parasitémie était supérieure à 2500 parasites/ μ L, comparativement aux deux précédents groupes.

Toutefois, quel que soit le groupe de patient considéré, il convient de noter que les valeurs médianes (annexe 10) de chacun de ses paramètres étaient au moins deux fois supérieures à la limite supérieure de la plage normale de leur valeur de référence respective.

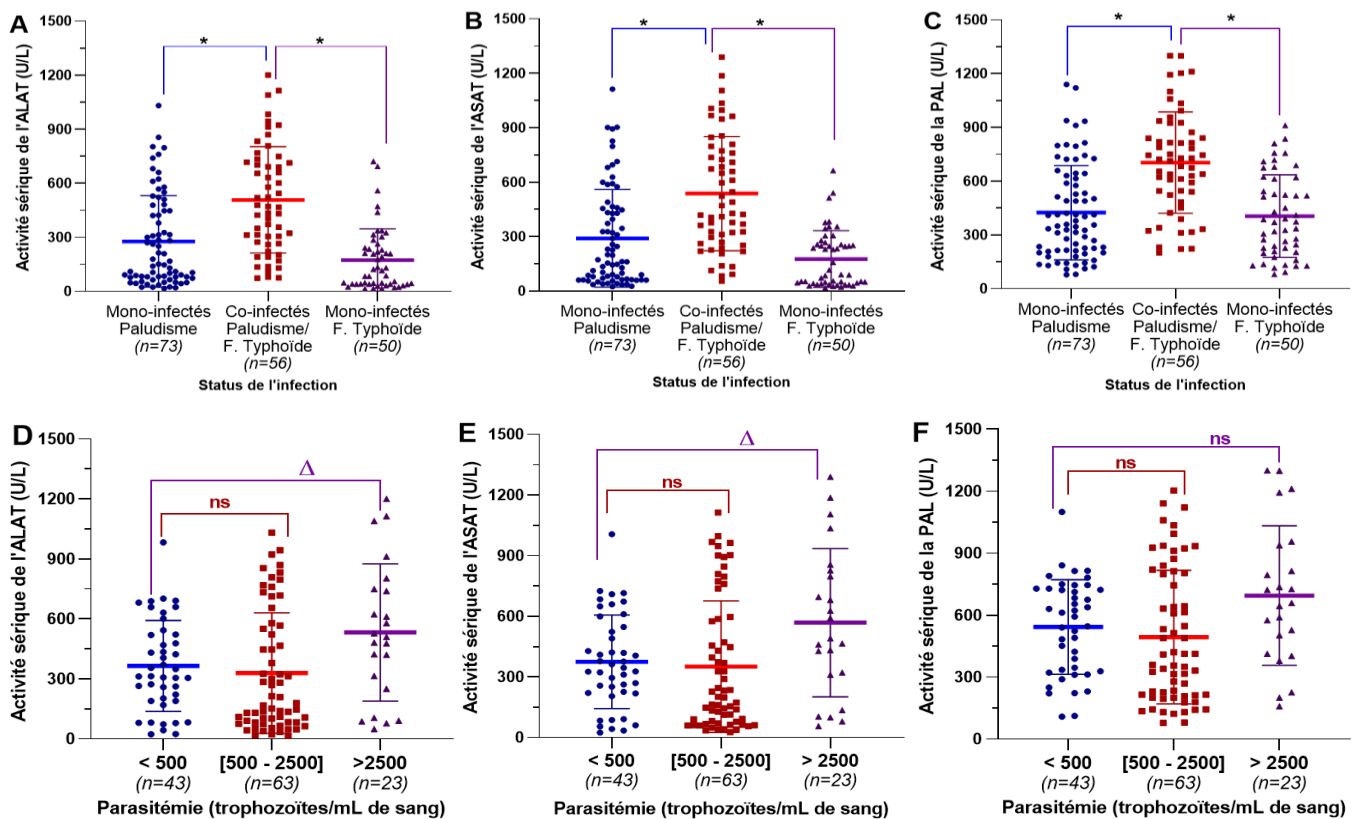


Figure 9 : Effet du statut de l'infection et de la parasitémie sur la variation des paramètres hépatiques

(A) et (D), (B) et (E), (C) et (F) : Effet du statut de l'infection et de la parasitémie sur les activités sériques de l'ALAT, de l'ASAT et de la PAL, respectivement. Les valeurs sont exprimées en médiane et intervalles interquartiles. * Valeur médiane significativement différente lorsque comparée aux patients coinfectés ($P<0,05$). Δ Valeur médiane significativement différente lorsque comparée aux patients ayant une parasitémie inférieure à 500 trophozoïtes/mL de sang ($P<0,05$). ^{ns} Valeur médiane non-significativement différente lorsque comparée aux patients ayant une parasitémie inférieure à 500 trophozoïtes/mL de sang ($P>0,05$). ALAT : Alanine aminotransférase ; ASAT : Aspartate aminotransférase ; PAL : Phosphatase alcaline.

III.1.4.2 Influence du temps mis avant consultation et du lieu de prise en charge sur la variation des marqueurs biochimiques de la fonction hépatique chez les patients fiévreux

Les figures 10A, 10B, et 10C présentent l'effet du temps mis avant consultation depuis l'apparition des premiers symptômes sur les taux sériques de l'ALAT, de l'ASAT et de la PAL, respectivement. De ces figures, il apparaît qu'il n'y a pas eu de variation significative ($P>0,05$) des enzymes hépatiques entre les patients avec un temps de consultation de moins de jours et ceux dont le temps mis avant consultation était de 3 jours à 7 jours depuis l'apparition des premiers symptômes.

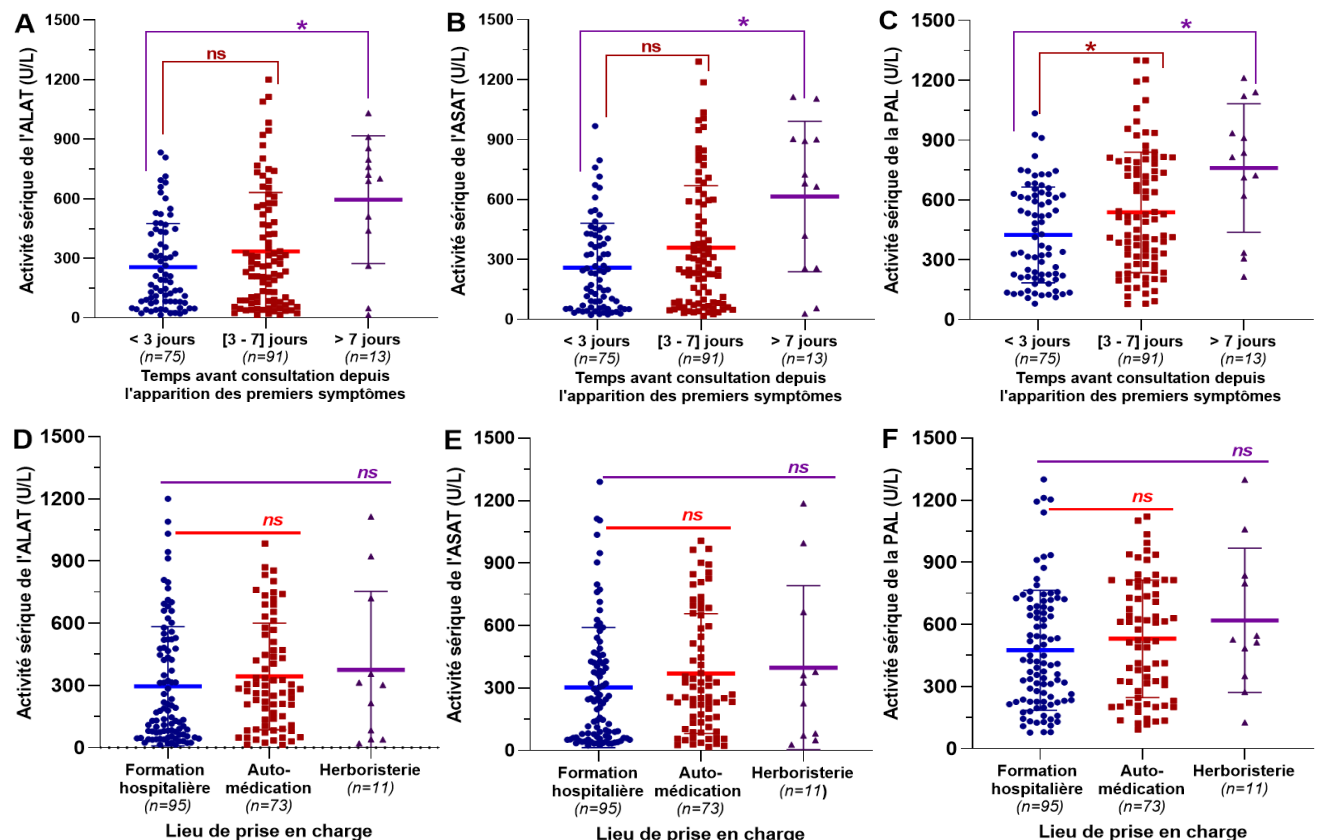


Figure 10 : Effet du lieu de prise en charge et du temps mis avant consultation sur la variation des paramètres hépatiques

(A), (B), et (C) : Effet du temps mis depuis l'apparition des premiers symptômes avant consultation sur les activités sériques de l'ALAT, de l'ASAT et de la PAL, respectivement. (D), (E), et (F) : Effet du lieu initial de prise en charge sur les activités sériques de l'ALAT, de l'ASAT et de la PAL, respectivement. Les valeurs sont exprimées en médiane et intervalles interquartiles. * Valeur médiane significativement différente lorsque comparée aux patients ayant un temps de consultation < 3 jours ($P<0,05$). ns Valeur médiane non-significativement différente lorsque comparée aux patients ayant un temps de consultation < 3 jours ou ayant pour lieu de prise en charge une formation hospitalière ($P>0,05$). ALAT : Alanine aminotransférase ; ASAT : Aspartate aminotransférase ; PAL : Phosphatase alcaline.

Par contre, les activités sériques de ces enzymes hépatiques étaient significativement ($P < 0,05$) plus élevées chez les patients dont le temps mis avant consultation était au-delà de sept jours, comparativement aux deux précédents groupes.

Aussi, les figures 11D, 11E, et 11F présentent l'influence du lieu de prise en charge sur la variation de l'activité sérique des enzymes hépatiques ALAT, ASAT et PAL, respectivement. Quel qu'en soit le lieu de préférences des patients pour la prise en charge, à savoir les formations hospitalières, l'automédication ou l'herboristerie (tradipraticien), aucune variation significative ($P > 0,05$) de l'activité de ces enzymes hépatiques n'a été observée entre ces différents groupes de patients. Néanmoins, les valeurs médianes (Tableau 16 annexe 11) de chacune de ses enzymes hépatiques étaient plus de deux fois supérieure à la limite supérieure de la plage normale de leur valeur de référence respective.

III.1.5 Facteurs de risques liés à l'altération du niveau d'activités des enzymes hépatiques et à la survenue des lésions hépatiques chez les patients fébriles atteints de paludisme, de la fièvre typhoïde, et de co-infection.

III.1.5.1 Facteurs de risques liés à l'altération du niveau d'activités des enzymes hépatiques

III.1.5.1.1 Association entre le statut de l'infection, la parasitémie et les niveaux d'altérations des enzymes hépatiques

Le tableau 11 ci-après présente les statistiques d'associations entre le statut de l'infection (mono-infecté paludisme, mono-infecté fièvre typhoïde ou coinfecté paludisme/fièvre typhoïde) et les différents niveaux d'altérations (normale, faible, modérée et élevée) de l'activité des enzymes hépatiques. Il en ressort que le statut de l'infection n'était pas significativement ($\text{Chi}^2 = 2,13$; $P = 0,343$) associé au niveau d'altération de l'activité de l'ALAT. En revanche, une association significative a été trouvée entre le statut de l'infection et les niveaux d'altérations de l'activité de l'ASAT ($\text{Chi}^2 = 8,44$; $P = 0,014$) et la PAL ($\text{Chi}^2 = 13,35$; $P = 0,001$), respectivement.

Tableau XI : Association entre le statut de l'infection et le niveau d'altération des marqueurs biochimiques de la fonction hépatique

Variables	Catégories	Statut de l'infection			Association	
		Mono-infection	Mono-infection	Co-infection	Chi- ²	P-value
		F. Typhoïde n (%)	Paludisme n (%)	Paludisme /F. Typhoïde n (%)		
ALAT	Elevée	20 (40,0)	35 (47,9)	46 (82,1)	2,13	0,343
	Modérée	6 (12,0)	11 (15,1)	7 (12,5)		
	Faible	7 (14,0)	18 (24,7)	3 (5,4)		
	Normale	17 (34,0)	9 (12,3)	0 (0,0)		
	Total	50 (100)	73 (100)	56 (100)		
ASAT	Elevée	22 (44,0)	34 (46,6)	50 (89,2)	8,44	0,014*
	Modérée	3 (6,0)	12 (16,4)	3 (5,4)		
	Faible	11 (22,0)	20 (27,4)	3 (5,4)		
	Normale	14 (28,0)	7 (9,6)	0 (0,0)		
	Total	50 (100)	73 (100)	56 (100)		
PAL	Elevée	13 (26,0)	20 (27,4)	38 (67,9)	13,35	0,001*
	Modérée	20 (40,0)	28 (38,4)	14 (25,0)		
	Faible	15 (30,0)	21 (28,8)	4 (7,1)		
	Normale	2 (4,0)	4 (5,5)	0 (0,0)		
	Total	50 (100)	73 (100)	56 (100)		

Les valeurs de Chi-2 et P-value en gras sont indicateurs d'une association significative

Les statistiques d'associations entre la parasitémie (<500,]500-2500], >2500 parasites/μL de sang) chez les patients atteints de paludisme et les différents niveaux d'altérations (normale, faible, modérée et élevée) de l'activités des enzymes hépatiques sont, quant à elles, résumées dans le tableau 12 ci-dessous. On note une association significative entre la parasitémie et les niveaux d'altérations de l'activité de l'ALAT (Chi-² = 9,36 ; P = 0,009) et de l'ASAT (Chi-² = 13,75 ; P = 0,001), respectivement. Par contre, aucune association significative (Chi-² = 1,48 ; P = 0,477) n'a été observée entre la parasitémie et le degré d'altération de l'activité de la PAL.

Tableau XII : Association entre la parasitémie et le niveau d'altération des marqueurs biochimiques de la fonction hépatique

Variables	Catégories	Parasitémie (Nombre de trophozoïtes/mL de sang)			Association	
		< 500	[500 - 2500]	> 2500	Chi- ²	P-value
		n (%)	n (%)	n (%)		
ALAT	Elevée	32 (74,4)	31 (49,2)	18 (78,3)	9,36	0,009*
	Modérée	3 (7,0)	14 (22,2)	1 (4,3)		
	Faible	5 (11,6)	12 (19,0)	4 (17,3)		
	Normale	3 (7,0)	6 (9,5)	0 (0,0)		
	Total	43 (100)	63 (100)	23 (100)		
ASAT	Elevée	35 (81,4)	31 (49,2)	18 (78,3)	13,75	0,001*
	Modérée	0 (0,0)	13 (20,6)	2 (8,7)		
	Faible	5 (11,6)	15 (23,8)	3 (13,0)		
	Normale	3 (7,0)	4 (6,3)	0 (0,0)		
	Total	43 (100)	63 (100)	23 (100)		
PAL	Elevée	21 (48,8)	23 (36,5)	14 (60,9)	1,48	0,477
	Modérée	17 (39,5)	19 (30,2)	6 (26,1)		
	Faible	3 (7,0)	19 (30,2)	3 (13,0)		
	Normale	2 (4,7)	2 (3,2)	0 (0,0)		
	Total	43 (100)	63 (100)	23 (100)		

Les valeurs de Chi-2 et P-value en gras sont indicateurs d'une association significative

III.1.5.1.2 Association entre les niveaux d'altérations des enzymes hépatiques et le temps mis depuis l'apparition des premiers symptômes avant consultation

Le tableau XIII ci-après regroupe les statistiques d'associations entre les différents niveaux d'altérations (normale, faible, modérée et élevée) de l'activités des enzymes hépatiques et le temps mis par les patients fiévreux depuis l'apparition des premiers symptômes avant consultation (< 3 jours,] 3-7] jours, et > 7 jours). Il ressort de ce tableau qu'il y a une association significative entre le temps mis avant consultation et les niveaux d'altérations de l'activité de l'ALAT (Chi-² = 7,46 ; P = 0,024) et de l'ASAT (Chi-² = 7,15 ; P = 0,027). Cependant, aucune association significative (Chi-² = 4,82 ; P = 0,089) n'a été observée entre le temps mis avant consultation et le degré d'altération de l'activité de la PAL.

Tableau XIII : Association entre le temps mis depuis l'apparition des premiers symptômes avant consultation et le degré de variation des paramètres hépatiques

Variables	Catégories	Temps mis depuis l'apparition des premiers symptômes avant consultation			Association	
		< 3 jours <i>n</i> (%)	[3 - 7] jours <i>n</i> (%)	> 7 jours <i>n</i> (%)	<i>Chi</i> - ²	<i>P-value</i>
ALAT	Elevée	35 (46,7)	55 (60,4)	11 (84,6)	7,46	0,024*
	Modérée	15 (20,0)	9 (9,9)	0 (0,0)		
	Faible	13 (17,3)	14 (15,4)	1 (7,7)		
	Normale	12 (16,0)	13 (14,3)	1 (7,7)		
	Total	75 (100)	91 (100)	13 (100)		
ASAT	Elevée	37 (49,3)	58 (63,7)	11 (84,6)	7,15	0,027*
	Modérée	12 (16,0)	6 (6,6)	0 (0,0)		
	Faible	14 (18,7)	19 (20,9)	1 (7,7)		
	Normale	12 (16,0)	8 (8,8)	1 (7,7)		
	Total	75 (100)	91 (100)	13 (100)		
PAL	Elevée	24 (32,0)	37 (40,7)	10 (76,9)	4,82	0,089
	Modérée	25 (33,3)	35 (38,5)	2 (15,4)		
	Faible	23 (30,7)	16 (17,6)	1 (7,7)		
	Normale	3 (4,0)	3 (3,3)	0 (0,0)		
	Total	75 (100)	91 (100)	13 (100)		

Les valeurs de Chi-2 et P-value en gras sont indicateurs d'une association significative

III.1.5.1.3 Association entre le lieu de prise en charge et les niveaux d'altérations des enzymes hépatiques

Le tableau 14 ci-dessous résume les statistiques d'associations entre les niveaux d'altérations (normale, faible, modérée et élevée) de l'activités des enzymes hépatiques et les différents lieux de prise en charge des différentes infections (formation hospitalière), automédication, et herboristerie). Globalement, il ressort qu'aucune association significative n'a été trouvée entre le lieu de prise en charge et le degré d'altération de l'activité de l'ASAT ($\text{Chi}^{-2} = 1,26$; $P = 0,532$), ou de la PAL ($\text{Chi}^{-2} = 4,13$; $P = 0,126$) ; contrairement à l'association significative obtenue entre le lieu de prise en charge et l'activité de l'ALAT ($\text{Chi}^{-2} = 6,37$; $P = 0,041$).

Pris ensemble, nous pouvons déduire que le statut de l'infection, la parasitémie, le temps mis avant consultation et le lieu de prise en charge sont des facteurs de risques significatifs pouvant conduire à l'altération des marqueurs biochimiques de la fonction hépatique.

Tableau XIV : Association entre le lieu de prise en charge de l'infection et le degré de variation des paramètres hépatiques

Variables	Catégories	Lieu de prise en charge de l'infection			Association	
		Formation hospitalière <i>n</i> (%)	Auto- Médication <i>n</i> (%)	Herbosterie <i>n</i> (%)	<i>Chi</i> - ²	<i>P-value</i>
ALAT	Elevée	44 (46,3)	50 (68,5)	7 (63,6)	6,37	0,041*
	Modérée	17 (17,9)	7 (9,6)	0 (0,0)		
	Faible	17 (17,9)	10 (13,7)	1 (9,1)		
	Normale	17 (17,9)	6 (8,2)	3 (27,3)		
	Total	95 (100)	73 (100)	11 (100)		
ASAT	Elevée	50 (52,6)	49 (47,9)	7 (63,6)	1,26	0,532
	Modérée	9 (9,5)	9 (12,3)	0 (0,0)		
	Faible	22 (23,2)	9 (12,3)	1 (9,1)		
	Normale	14 (14,7)	6 (8,2)	3 (27,3)		
	Total	95 (100)	73 (100)	11 (100)		
PAL	Elevée	32 (33,7)	35 (47,9)	4 (36,4)	4,13	0,126
	Modérée	36 (37,9)	20 (27,4)	6 (54,5)		
	Faible	22 (23,2)	17 (23,3)	1 (9,1)		
	Normale	5 (5,3)	1 (1,4)	0 (0,0)		
	Total	95 (100)	73 (100)	11 (100)		

Les valeurs de Chi-2 et P-value en gras sont indicateurs d'une association significative

III.1.5.2 Facteurs de risques liés à la survenue des lésions hépatiques chez les patients fébriles atteints de paludisme, de la fièvre typhoïde, et de la co-infection paludisme-fièvre typhoïde

Le tableau 15 ci-après présente les statistiques d'associations (Test de Chi-²) entre les facteurs influençant le niveau d'altération des enzymes hépatiques (statut de l'infection, densité parasitaire, temps mis avant consultation et lieu de prise en charge) et la survenue (ou non) des différents types de lésions hépatiques (aucune lésion, cytolysé hépatique, cholestase hépatique, lésion mixte 'cytolysé/cholestase') chez les patients fébriles souffrant du paludisme et/ou de la

fièvre typhoïde. De ce tableau, il ressort que les facteurs de risques significativement associés à la survenue des lésions hépatiques étaient respectivement : le statut de l'infection ($\text{Chi}^2 = 18,03$; $P = 0,0001$), le temps mis avant consultation ($\text{Chi}^2 = 13,29$; $P = 0,0013$), et la parasitémie ($\text{Chi}^2 = 9,80$; $P = 0,0074$). Aucune n'association significative n'ayant été trouvée entre la survenue des dommages hépatiques et le lieu de prise en charge ($\text{Chi}^2 = 2,78$; $P = 0,248$).

Tableau XV : Association entre les facteurs de risques d'altération de l'activité sérique des enzymes hépatiques et la survenue des lésions hépatiques

Variables	Catégories	Type de lésion hépatique				Association	
		Mixte	Cholestase hépatique	Cytolyse hépatique	Aucune	Chi^2	$P\text{-value}$
Statut de l'infection	Co-infection						
	Paludisme/ F. Typhoïde (N=56)	29	23	2	2		
	n (%)	(51,8)	(41,1)	(3,6)	(3,6)		
	Mono-infection						
	Paludisme (N=73)	28	19	10	16	18,03	0,0001*
	n (%)	(38,4)	(26,0)	(13,7)	(21,9)		
	Mono-infection						
	F. Typhoïde (N=50)	5	28	2	15		
	n (%)	(10,0)	(56,0)	(4,0)	(30,0)		
Densité parasitaire	> 2500 (N=23)	15	5	1	2		
	n (%)	(65,2)	(21,7)	(4,3)	(8,7)		
	[500 - 2500] (N=63)	28	14	9	12	9,80	0,0074*
	n (%)	(44,4)	(22,2)	(14,3)	(19,0)		
	< 500 (N=43)	14	23	2	4		
	n (%)	(32,6)	(53,5)	(4,7)	(9,3)		
Durée avant consultation	> 7 jours (N=13)	11	1	0	1		
	n (%)	(84,6)	(7,7)	(0,0)	(7,7)		
	[3 - 7] jours (N=91)	35	37	4	15	13,29	0,0013*
	n (%)	(38,5)	(40,7)	(4,4)	(16,5)		
	< 3 jours (N=75)	16	32	10	17		
	n (%)	(21,3)	(42,7)	(13,3)	(22,7)		
Lieu de prise en charge	Herboristerie (N=11)	3	7	0	1		
	n (%)	(27,3)	(63,6)	(0,0)	(9,1)		
	Auto-Médication (N=73)	30	25	6	12	2,78	0,248
	n (%)	(41,1)	(34,2)	(8,2)	(16,4)		
	Formation hospitalière (N=95)	29	38	8	20		
	n (%)	(30,5)	(40,0)	(8,4)	(21,1)		

Les valeurs de Chi^2 et $P\text{-value}$ en gras sont indicateurs d'une association significative

III.2 Discussion

Le paludisme et la fièvre typhoïde sont des maladies endémiques des pays de la région subsaharienne notamment au Cameroun. Ce sont des maladies tropicales dont l'existence est favorisée par la précarité, l'absence d'hygiène, le manque d'eau potable et les services de santé médiocres. Bien que, de nombreuses études font état de leurs impacts sur le foie (**Viriyavejakul et al., 2014 ; Enenchukwu et al., 2014 ; Kouam et al., 2023**), les procédures de diagnostic actuelles ne prennent pas en compte l'évaluation des marqueurs biochimiques des lésions du foie qui contribuent fortement à la mortalité de ces maladies. De ce fait, évaluer en permanence les indicateurs de lésions hépatiques chez les patients atteints de paludisme et de fièvre typhoïde contribuerait à réduire les décès liés au dysfonctionnement hépatique. Ainsi, la présente étude, visait à déterminer de l'impact de la co-infection paludisme-typhoïde sur quelques marqueurs hépatiques de la fonction hépatique chez les patients fébriles consultant en zone urbaine notamment le CMA d'Obili et du CHDSMP de Mvog – betsi de Yaoundé tout en mettant en évidence l'attitude de ces patients concernant la pratique des mesures préventives et de prise en charge.

Dans cette étude sur 350 patients fiévreux inscrits, 179 étaient positifs à au moins l'une des deux maladies soit une prévalence générale de 51,14%. Pris individuellement, la prévalence du paludisme était de 36,86% (129/350) et celle de la fièvre typhoïde était de 30,29% (106/350).

Parlant du paludisme, bien que sa prévalence dans cette étude soit plus faible que celle rapportée par Galani, Nodem et Kouam qui avaient trouvé dans leurs travaux un taux d'infection palustre respectif de 77% (134/174) (**Galani et al., 2022**), de 50,0% (104/208) (**Nodem et al., 2023**) parmi les patients fébriles consultants à l'hôpital régional de Ngaoundéré et 75% (113/150) à l'hôpital de district de Deido à Douala (**Kouam et al., 2023**), le paludisme est effectivement endémique au Cameroun et l'*Anophèle* femelle assure sa transmission quel que soit la ville ou la région considérée. De plus les hommes (58/118) étaient plus atteints par rapport aux femmes (71/232) avec un risque significatif (RR = 1,61 ; P=0,001). Ceci peut être dû au fait que les hommes sont plus exposés aux piqûres de moustiques. Ce résultat se rapproche de celui d'Ebanga et al., qui ont également obtenu une prévalence plus élevée du paludisme chez les hommes (**Ebanga et al., 2023**). Les patients appartenant aux tranches d'âge de]0–5],]5–20] et]20–40] étaient significativement (P<0,05) 3 fois plus à risque (RR>3) d'être atteints de paludisme comparativement aux patients âgés de 60 ans et plus. Ceci s'expliquerait par la fragilité du système immunitaire et à l'acquisition d'une immunité par les

patients de 60 ans et plus contre le parasite au fil du temps grâce à des expositions répétées. De plus la prévalence du paludisme était plus élevée chez les célibataires (26,3% ; 92/202) par rapport aux autres catégories sociales, cela pourrait être à cause d'une possible négligence de leurs santé.

Aussi, on a noté une association significative entre le niveau d'instruction universitaire et le taux d'infection palustre avec un risque significatif (RR = 1,55 ; P = 0.011). Hormis les facteurs socio-démographiques mentionnés ci haut, Les comportements à risques tels que rester dehors tard la nuit (RR = 1,35 ; P = 0,048), l'utilisation irrégulière de la moustiquaire (RR = 2,75 ; P<0,0001) ou sa non-utilisation (RR = 2,83 ; P<0,0001) étaient significativement associés à un test positif au *Plasmodium*. De même, les facteurs environnementaux tels que la présence des eaux stagnantes (RR = 2,01 ; P<0,0001) et des buissons (RR = 1,66 ; P = 0,0004) près des maisons d'habitations représentaient des facteurs de risques (RR>1 ; P<0,05) pour être atteints de paludisme. Ces résultats suggèrent que d'une part la population n'attache pas assez d'importance au respect des gestes barrières contre le paludisme et d'autre part des campagnes de santé communautaire devraient être organisées pour sensibiliser davantage la population sur la pratique efficace des mesures préventives. Des observations similaires ont été recensées dans des études menées au Cameroun (**Kouam et al., 2023**) au Nigéria (**Isiko et al., 2024**),

En ce qui concerne la fièvre typhoïde, Nodem et al dans leurs travaux ont relevé une prévalence de 64,3% (133/208) parmi les patients fébriles (**Nodem et al., 2023**) qui est supérieur à celle de cette étude. Ceci s'explique par le fait l'accès laborieux a une eau de qualité et la précarité de l'hygiène sont plus accentués dans la ville de Ngaoundéré par rapport à la ville de Yaoundé. En outre, les sérovars de *Salmonella* identifiés dans cette étude étaient *Salmonella typhi* (84), *paratyphi A* (49), *paratyphi B* (25) et *paratyphi C* (45). Ce résultat montre bien que la fièvre typhoïde sévit toujours au Cameroun avec une prédominance de *Salmonella typhi* (Figure 8E).

Aussi, une association significative a été trouvée entre le sexe, l'âge, le type de toilette, l'origine de l'eau courante et la présence des poubelles près des maisons et un test positif à *Salmonella*. En effet, les patients ayant un âge compris entre 20 et 40 ans étaient plus à risque (RR=1,82 ; P=0,039) de contracter la fièvre typhoïde comparativement aux autres groupes d'âge. Les hommes avaient un plus grand risque (RR=1,40 ; P=0,049) de contracter une infection à *salmonella* par rapport aux femmes car ces derniers sont plus enclins à manger dans la rue et dans les restaurants où les règles d'hygiènes ne sont toujours pas respectées (**Ryan et Ray, 2004**). Les patients ayant des latrines comme modèle de sanitaire étaient plus exposés comparé à ceux ayant des toilettes modernes avec un risque significatif (RR=1,92 ; P<0,0001).

Ceci pourrait être dû aux faits que les latrines sont naturellement insalubres et par conséquent ne favorisent pas une bonne hygiène de vie personnelle. En outre, l'utilisation de l'eau de robinet favoriserait significativement l'infection à salmonella (RR=2,38 ; $P<0,0001$). La fièvre typhoïde étant une maladie hydrique, il serait préférable de traiter l'eau de robinet, des forages et des sources afin d'en assurer la potabilité. En fin la fièvre typhoïde était aussi associée à la présence des dépôts d'ordures près des habitats. Les patients de l'étude qui avaient des maisons près des poubelles avaient un risque (RR = 2,34 ; $P<0,0001$) significativement plus élevé comparé à ceux qui n'en avaient pas. Les dépôts d'ordures seraient de véritables nids à bactéries qui favorisent la prolifération des bactéries comme les sérovars de *Salmonella*.

La présence concomitante des espèces plasmodiales et de *salmonella* au Cameroun engendre très souvent des cas de co-infection. Ainsi, dans cette étude le taux de co-infection paludisme-fièvre typhoïde était de 16% (56/350) qui est supérieur au taux enregistré par qui était de 3,1% (Sifraye et al., 2022) Il y'avait une association significative ($P<0,05$) entre la survenue des cas de co-infection, le sexe et l'âge des patients. En effet, les hommes avaient un risque significatif de souffrir de co-infection comparativement aux femmes. En cas de co-infection, la tranche d'âge de 20 à 40 ans était plus à risque d'être affectée. Les individus appartenant à ce groupe d'âge seraient moins regardant sur la prévention du paludisme et de la fièvre typhoïde. Aussi, les patients utilisant l'eau de robinet avaient plus de risque de développer à la fois une infection palustre et à *salmonella*.

Le foie est affecté lors des infections non hépatiques comme le paludisme et la fièvre typhoïde (Yang et al., 2023). Il est une étape nécessaire du cycle de développement du *plasmodium* et de *salmonella*. Ce passage hépatique implique l'invasion des hépatocytes puis leurs destructions au moment de la libération de ces deux agents pathogènes. La destruction des hépatocytes s'accompagne d'une élévation du taux sérique des transaminases. Cette élévation a été rapportée par plusieurs travaux de recherches chez les patients souffrants de paludisme et de fièvre typhoïde (Karoli et al., 2012 ; Nayab et al., 2017). Dans cette étude, les patients fiévreux étaient repartis en trois groupes à savoir : les patients mono-infectés paludisme, les patients mono-infectés typhoïde et les patients co-infectés paludisme/ fièvre typhoïde. Les valeurs d'ALAT, ASAT et de PAL (valeurs médianes en annexe 11 et 12) étaient supérieures chez les patients du dernier groupe comparativement aux patients des deux autres. En effet, dans le cas d'une co-infection, *Salmonella* et *plasmodium* peuvent attaquer simultanément ou successivement le foie selon l'ordre chronologique de l'infection ; ce qui accroît davantage l'altération des paramètres biochimiques hépatiques (Enenchukwu et al., 2014).

Les valeurs des paramètres hépatiques obtenue ont permis de dégager trois niveaux d'altération de la fonction hépatique causés par le paludisme et la fièvre typhoïde à savoir : le niveau d'altération élevé qui dans cette étude se traduisait par un taux sérique des transaminases élevé observé principalement chez les patients co-infectés ($P=0,014$ pour ASAT et $P=0,001$ pour la PAL). Ceci montre que les fonctions du foie sont davantage perturbées lors d'une double infection palustre et typhoïde comparé à des infections individuelles. Ce pendant des niveaux d'altérations modérés et faibles ont également été observés chez les trois groupes et certains patients atteints de mono-infections présentaient également des niveaux élevés d'altération des marqueurs hépatiques comme le montre le tableau 13. Ceci s'explique par le fait que le statut de l'infection n'est pas le seul facteur de risque d'une altération des marqueurs hépatiques. Les résultats obtenus montrent à priori que la parasitémie, la durée de l'infection avant le traitement et le lieu de prise en charge sont aussi des facteurs de risques pouvant altérer le taux des paramètres biochimiques et par conséquent conduire à des dommages du foie qui vont se manifester sous forme d'une cholestase ou d'une lyse hépatique qui vont évoluer en des hépatites types palustres et salmonelles.

**CONCLUSION, RECOMMANDATION ET
PERSPECTIVES**

Conclusion

Au terme de Cette étude dont l'objectif général L'objectif général de ce travail était de rechercher les facteurs associés à la survenue des dommages hépatiques chez les patients févreux recrutés au Centre Médical Arrondissement (CMA) d'Obili et au Centre Hospitalier Dominicain Saint Martin de Porres (CHDSMP) de Mvog-Betsi à Yaoundé, il en ressort que :

1. Les patients observaient partiellement les mesures préventives du paludisme et de la fièvre typhoïde. L'hôpital était le lieu favori pour le traitement de ces maladies.
2. Les prévalences du paludisme, de la fièvre typhoïde et de la co-infection étaient respectivement 36,86%, 30,29% et 16,00%. L'exposition régulière aux piqures de l'anophèle femelle et les conditions d'habitat insalubres sont les facteurs de risque qui favorisaient le paludisme et la fièvre typhoïde
3. Les types de dommages hépatiques identifiés étaient la cholestase, la cytolysé hépatique et les dommages mixtes (cholestase/cytolysé hépatique). La survenue de ces dommages était liée au statut de l'infection, à une parasitémie supérieure à 2500 TPF/mL et une prise en charge tardive.

Recommandations

L'évaluation des paramètres de la fonction hépatique chez les patients souffrant d'infection palustre et à *salmonella* devient une nécessité. Une action des pouvoirs public dans ce sens serait salubre pour les populations qui souffrent de paludisme et de fièvre typhoïde. Ainsi donc, nous recommandons :

- **A la population** : Respecter les mesures préventives du paludisme et de la fièvre typhoïde et se rendre le plus tôt possible dans une formation sanitaire dès l'apparition des premiers symptômes des maladies.
- **Au personnel soignant** : Prendre soins du foie des patients qui souffrent de paludisme, de fièvre typhoïde et de co-infection ; ceux qui ont une parasitémie supérieure à 2500 TPF/ml de sang et les patients qui viennent entre 3 et 7 jours après le début de la maladie

Perspectives

Pour une meilleure maîtrise de l'impact du paludisme et de la fièvre typhoïde sur le foie, les suggestions suivantes sont proposées :

- Identifier les différentes souches de *plasmodium* et de *salmonella* ainsi que leurs impacts sur la santé du foie

- Organiser des séminaires pour sensibiliser la population sur La possibilité de développer une hépatite palustre ou à *salmonella* à la suite à une mauvaise prise en charge du paludisme et de la fièvre typhoïde.

BIBLIOGRAPHIE ET WEBLIOGRAPHIE

I. Bibliographie

1. Akwa, T., Simone, N., 2021. Investigation of Typhoid Fever and their Associated Risk Factors in Children Attending “Deo Gratias” Hospital in Douala, Littoral, Cameroon. *European Journal of Medical and Educational Technologies* 14, em2107. <https://doi.org/10.30935/ejmets/10910>
2. Chora, Â.F., Mota, M.M., Prudêncio, M., 2022. The reciprocal influence of the liver and blood stages of the malaria parasite’s life cycle. *International Journal for Parasitology, Molecular Approaches to Malaria* 2020 52, 711–715. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2022.02.002>
3. Faruku, Sarkinfada, F., Hafiz, T., 2024. Socio-Demographic Factors Affecting the Prevalence of Typhoid Fever Among Febrile Patients in Kebbi State, Nigeria | Dutse Journal of Pure and Applied Sciences. *DUJOPAS* 10, 263–274. <https://doi.org/10.4314/dujopas.v10i1c.25>
4. González-Quintela, A., Campos, J., Alende, R., López-Soto, A., Tomé, S., Otero, E., Torre, J.A., 2004. Abnormalities in liver enzyme levels during *Salmonella enteritidis* enterocolitis. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 96, 559–566.
5. Goswami, D., Minkah, N.K., Kappe, S.H.I., 2022. Malaria parasite liver stages. *Journal of Hepatology* 76, 735–737. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.034>
6. Husain, E.H., 2011. Fulminant hepatitis in typhoid fever. *Journal of Infection and Public Health* 4, 154–156. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2011.04.003>
7. Karoli, R., Fatima, J., Chandra, A., Singh, G., 2012. *Salmonella* Hepatitis: An Uncommon Complication of a Common Disease. *Journal of Family Medicine and Primary Care* 1, 160. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.104992>
8. Kouam, A.F., Ngoumé, N.A.N., Fepa, A.G.K., Wainfen, Z., Ngounou, E., Galani, B.R.T., Nembo, N.E., Chuisseu, P.D.D., Njyou, F.N., Moundipa, P.F., 2023. Liver injury in malaria infected patients in Douala-Cameroon and its association with poor medical practice. *Egyptian Liver Journal* 13, 67. <https://doi.org/10.1186/s43066-023-00300-9>
9. Li, Y.-T., Yu, C.-B., Yan, D., Huang, J.-R., Li, L.-J., 2016. Effects of *Salmonella* infection on hepatic damage following acute liver injury in rats. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 15, 399–405. [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(16\)60113-3](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(16)60113-3)

10. Morgenstern, R., Hayes, P.C., 1991. The liver in typhoid fever: always affected, not just a complication. *American Journal Gastroenterology* 86, 1235–1239.
11. Nakisuyi, J., Bernis, M., Ndamira, A., Kayini, V., Mulumba, R., Theophilus, P., Agwu, E., Lule, H., 2023. Prevalence and factors associated with malaria, typhoid, and co-infection among febrile children aged six months to twelve years at kampala international university teaching hospital in western Uganda. *Heliyon* 9. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19588>
12. Njoya, H.F., Awolu, M.M., Christopher, T.B., Duclerc, J.F., Ateudjieu, J., Wirsy, F.S., Atuhaire, C., Cumber, S.N., 2021. Prevalence and awareness of mode of transmission of typhoid fever in patients diagnosed with *Salmonella typhi* and paratyphi infections at the Saint Elisabeth General Hospital Shisong, Bui Division, Cameroon. *Pan Afr Med J* 40, 83. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.40.83.16893>
13. Parry, C.M., Hien, T.T., Dougan, G., White, N.J., Farrar, J.J., 2002. Typhoid Fever. *New England Journal of Medicine* 347, 1770–1782. <https://doi.org/10.1056/NEJMra020201>
14. Ratnayake, E.C., Shivanthan, C., Wijesiriwardena, B.C., 2011. Cholestatic hepatitis in a patient with typhoid fever - a case report. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 10, 35. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-10-35>
15. Reuling, I.J., de Jong, G.M., Yap, X.Z., Asghar, M., Walk, J., van de Schans, L.A., Koelewijn, R., Färnert, A., de Mast, Q., van der Ven, A.J., Bousema, T., van Hellemond, J.J., van Genderen, P.J.J., Sauerwein, R.W., 2018. Liver Injury in Uncomplicated Malaria is an Overlooked Phenomenon: An Observational Study. *EBioMedicine* 36, 131–139. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.09.018>
16. Rupani, A.B., Amarapurkar, A.D., 2009. Hepatic changes in fatal malaria: an emerging problem. *Ann Tropical Medical Parasitology* 103, 119–127. <https://doi.org/10.1179/136485909X385054>
17. Sangare, I., Yacouba, S., Bazié, W.W., Sirima, C., Fabrice, D., Soufiane, S., Jacques, Z., Armel, P., Ouédraogo, A.-S., Sanata, B., 2019. Malaria and Typhoid Fever Coinfection in the Hospital University of Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. *Journal of Parasite Research* 1, 18–24. <https://doi.org/10.14302/issn.2690-6759.jpar-19-3081>
18. Sato, S., 2021. Plasmodium-a brief introduction to the parasites causing human malaria and their basic biology. *Journal of Physiology and Anthropology* 40, 1. <https://doi.org/10.1186/s40101-020-00251-9>

19. Sohanang Nodem, F.S., Ymele, D., Fadimatou, M., Fodouop, S.-P.C., 2023. Malaria and Typhoid Fever Coinfection among Febrile Patients in Ngaoundéré (Adamawa, Cameroon): A Cross-Sectional Study. *Journal of Parasitology Research* 2023, 5334813. <https://doi.org/10.1155/2023/5334813>
20. Sutherland, C.J., 2016. Persistent Parasitism: The Adaptive Biology of Malariae and Ovale Malaria. *Trends Parasitology* 32, 808–819. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2016.07.001>
21. Vaughan, A.M., Kappe, S.H.I., 2017. Malaria Parasite Liver Infection and Exoerythrocytic Biology. *Cold Spring Harb Perspect Medecine* 7, a025486. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025486>
22. Venkatesan, P., 2024. The 2023 WHO World malaria report. *The Lancet Microbe* 5, e214. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(24\)00016-8](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(24)00016-8)
23. Viriyavejakul, P., Khachonsaksumet, V., Punsawad, C., 2014. Liver changes in severe Plasmodium falciparum malaria: histopathology, apoptosis and nuclear factor kappa B expression. *Malaria Journal* 13, 106. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-106>
24. Yang, A.S.P., Dutta, D., Kretzschmar, K., Hendriks, D., Puschhof, J., Hu, H., Boonekamp, K.E., van Waardenburg, Y., Chuva de Sousa Lopes, S.M., van Gemert, G.-J., de Wilt, J.H.W., Bousema, T., Clevers, H., Sauerwein, R.W., 2023. Development of Plasmodium falciparum liver-stages in hepatocytes derived from human fetal liver organoid cultures. *Nat Commun* 14, 4631. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40298-7>
25. Francis EG Cox, 2010. History of the Discovery of Malaria Parasites and their Vectors. *Parasite and Vectors* 3:5 pp: 1-8. <https://www.parasiteandvectors.com/content/3/1/5>
26. Gunasekharan V., Venkateswarlu M., Koppeti R., Paramijyothi R. K. R., Vennapusa H. R., Ganapathi G. S. and Nagineni P. 2022. A Review Article on Diagnostic Methods and Treatment of Co-infection of Malaria and Typhoid. *Future Journal of Pharmaceuticals and Health Sciences* 2(1): 40-44 <https://pharmasprings.com/fiphs>
27. Isiko I., Nyegenye S., Kiprotich B. D., Asingwire J. M., Nwachinemene O. L., Nana A., Mwesigwa E., Chepkoskei C., Ahgu K., Gadzanra, Taremwa A. 2024. ‘Factors Associated with the Risk of Malaria among Children Analysis of 2021 Nigeria Malaria Indicator Survey. *Malaria journal* 23(109) pp 1-8. <https://doi.org/10.1186/S12936-024-04939-6>

28. Gomes A., Menendez M., Adjalley A., S.H., and Bardy C. 2022. 'Transcriptional Switch Controls Sex Determination in Plasmodium. *Nature* 612, pp. 528–533. <https://doi.org/10.1038/S41586-02205509-2>
29. Alkassane A. I. 2011. Thèse de Médecine : Co-infection paludisme et infection bactériennes invasives dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré. Faculté de Pharmacie et d'Ondostomatologie du Mali, pp 19-35
30. Sean C. M., Joseph P. Shott, Sunil P., Paige E., William R. P. and V. Ann Stewark 2023. Malaria Diagnostic in Clinical Trials. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 89(5), pp 824-839 <https://doi10.4269/ajtmh/2-0675>
31. Nkpozi Mo, 2020. Severe Falciparum Malaria Pathophysiology Clinical Manifestation, Complications and Management Challenges in Nigeria. *Innovare Journal of Medical Sciences*, pp 8-11
32. Autino B., Corbett Y, Castelli F, Taramelli donatella, 2012. Pathogenesis of Malaria in Tissues and Blood. *Méditerranée Journal hematology infection Disease*.
33. Danan, Rolf Teschke, Gaby, 2016. « RUCAM dans les lésions hépatiques induites par les médicaments et les plantes médicinales ». *International journal of molecular sciences*.
34. Laveran, Alphonse, 1880. « Un nouveau parasite trouvé dans le sang des malades atteints de fièvre palustre. Origine parasitaire des accidents de l'impaludisme. » *Bull Mem soc Méd* , p. 158-164.
35. Pierre A., et B. A. Gauzere, 2023. Les Salmonelloses. *Médecine tropicale* pp 1-8
36. Aubanne P., Virgine B., Djiboh, Nicolas J., Kholer F., 2011. Valeurs Prédictives Positives et Négatives du Test de Widal et Felix dans la Fièvre Tphoïde en Médecine générale à Nyamey (Niger). *Médecine Tropicale* 71, pp 245-248
37. Dovonou A., Adoukonou T., Sanni A., Gandaho P., 2011. Salmonelloses majeurs au Benin. *Médecine Tropicale* 71, pp 634-635
38. Ngatcha W.L, 2022. Recours à l'ethnomédecine dans le traitement de la fièvre typhoïde chez les adultes à Yaoundé- Cameroun. *Archive institutionnelle du CAMES*, Ed. UYI, col. Memoires soutenus, pp 35-81
39. Nayab Haleem, Abu N. S., Tbrar A., Wali M., Haroon M., Sifatullah, fazal U, 2017. « Assessment of liver function in malaria, typhoid and dengue diseases in peshawar, pakistan ». *Journal of entomology and zoology studies*, p. 938-986.
40. Nyam, Pascal, 2020. La lutte contre le paludisme au Cameroun : autopsie d'un phénomène pluriel dans un contexte d'hyper endémicité, Ed. Hall.

41. Talawari R., Gialiam BL, Howelle, 2011. « Infectious diseases and the liver ». Clin liver, p. 111-130.
42. Tietz, N. W, 1999. Textbook of clinical chemistry. 3e éd., C.A. Burtis, E.R. Ashwood, W.B. Saunders, p. 652-684

II. Webbliographie

1. Cycle biologique du *Plasmodium*. <https://www.msdmanuels.com>. (Consulté le 16/5/2023)
2. Anophèle femelle, 2024 [https:// www.stockphoto.com](https://www.stockphoto.com). (Consulté le 9/12/24)
3. Cycle biologique de *Salmonella typhi*. <https://t.me/triumphias> (Consulté le 2/3/24)
4. WHO, 2003. The diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever. <https://www.who.int/vaccines> [WWW Document] (consulté le 9/2/23)
5. OMS 2018. Vaccins anti typhoïdiques : note de synthèse de l’OMS N°13 pp 153-172. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023> (consulté le 9/9/24)
6. OMS, 2022. <https://www.int/teams/global-malaria-programme> [WWW Document] (consulté le 9.2.23)
7. OMS, 2023a. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/typhoid> [WWW Document]. URL <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/typhoid> (consulté le 8/12/24).
8. OMS, 2023b. World malaria report 2023 [WWW Document]. URL <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023> (consulté le 8/12/24).
9. PNPL, 2019. Prise en Charge du Paludisme au Cameroun. <https://www.minsanté.com> (consulté le 12/06/2024)
10. Institut Pasteur : les salmonelles. <https://www.institutpasteur.fr> (consulté le 4/07/2024)
11. Toley D, 2023. Structure du et fonction du foie. <https://www.msdmanuels.com> (consulté le 10/08/2024)
12. Formule de Cochran Lorentz, <https://fr.scribd.com> (consulté le 23/04/2025)



ANNEXES

Annexe 1 : Attestation de recherche



LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

LABORATORY OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

ATTESTATION DE RECHERCHE

Je soussigné **Pr. MOUNDIPA FEWOU Paul**, chef du Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie et Chef du Département de Biochimie de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I atteste que **Mlle. ESSAM NYANGONO Madeleine Yvanna**, Matricule **16N2966**, est régulièrement inscrite au Centre de Recherche et de la formation doctorale en Sciences de la Vie, Santé et environnement (CRFD-SVSE) filière Biochimie, Option Biotechnologie et Développement. Elle prépare sous la co-direction du **Dr KOUAM FONDJO Arnaud** (Chargé de cours) et du **Pr NJAYOU Frédéric Nico** (Professeur titulaire) un mémoire en biochimie sur le thème « **Evaluation de l'impact de la co-infection paludisme-typhoïde sur les marqueurs de la fonction hépatique chez les patients fébriles consultant de l'hôpital central de Yaoundé-Cameroun** ».

En foi de quoi la présente attestation est établie et lui est délivrée pour servir et valoir ce que de droit.

Fait à Yaoundé le

Arnaud Fondjo Kouam, PhD.
Biotechnology & Molecular Pharmacology
Directeur (s) de mémoire
University of Yaoundé I

Le Chef de département de Biochimie

Annexe 2 : Clairance éthique

Centre de Recherche et Formation Doctorale, Science de la Vie, Santé et Environnement (CRFD-SVSE)
Centre for Research and Graduate Studies in Life, Health & Environment Sciences
University of Yaoundé I (UYI)



Joint Institutional Review Board for Animal & Human Bioethics (JIRB)
Email: jirbsecretariat@gmail.com

26 May 2023

ESSAM NYANGONO MADELEINE YVANNA

University of Yaoundé 1, Faculty of Science
Department of Biochemistry

Ethical Clearance Reference N°: BTC-JIRB2023-072 (please use this reference number for all correspondences)

Protocol Title : Assessment of the impact of malaria, typhoid or malaria-typhoid co-infection on some biomarkers of liver function among patients with febrile fever consulting at the Obili District Medical Center of Yaoundé-Cameroon

Investigator(s) Name(s): Essam Nyangono Madeleine Yvanna, MSc Student; Dr. Kouam Fondjo Arnaud & Prof. Njajou Frédéric Nico, Supervisors.

The proposed research protocol and related documents have been reviewed and deliberated by the JIRB of the Centre for Research and Graduate Studies in Life, Health & Environment Sciences (CRFD-SVSE) at the Biotechnology Centre, University of Yaoundé 1, on the 17th of February 2023.

The JIRB is satisfied with the current version of the research protocol and supporting documents, and agreed that there is no objection on ethical grounds to the proposed study. The JIRB is therefore pleased to grant approval on the consideration that the research team will strictly abide by the conditions of the approval below:

- Investigators must strictly follow the plan of the approved protocol. Any changes to the approved protocol will require prior JIRB approval.
- Must be promptly reported to the JIRB: (1) Any deviations from or changes to the protocol that are made to eliminate immediate hazards to the fauna or study participant; (2) All risks that may be rare or remote and especially those that may entail serious consequences or compromise potential benefits or that would affect the conduct of the research.
- Must prepare and submit a standard progress report of the research to the JIRB at completion or one year from the date of issuance of the approval letter and thereafter, on an annual basis.
- Must notify the JIRB when the research is completed. Failure to submit an annual progress report on the study may affect the conditions of approval.

The current ethical clearance is for one-year renewable, on the condition that a progress report is submitted to the JIRB. While the JIRB has given its approval for this study on a satisfactory ethical basis, it is still necessary for the investigators to obtain ethical approval from the Centre Regional Ethics Committee or the Cameroon National Ethics Committee.

Sincerely,


Professor Wilfred F. Mbacham
Coordinator of the CRFD-SVSE
Chair of JIRB
Dr. Wilfred Mbacham, ScD
Public Health Biotechnologist




Marceline Djuidje Ngounou, Ph.D.
Associate Professor, University of Yaoundé I
Fulbright Scholar Alumna, Yale University, USA

Ass. Prof. Marceline Djuidje Ngounou
Coordinator for Human Health Research Bioethics,
Faculty of Science, UYI

Annexe 3 : Formulaire de consentement

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Je soussigné(e), Mr/Mme/Mlle..... a été invité à participer à l'étude de recherche intitulée: "**Dommages hépatiques et facteurs de risque associés chez les patients atteint de paludisme et de fièvre typhoïde consultant dans deux centres hospitaliers de Yaoundé-Cameroun**", qui est réalisée par **Mlle ESSAM NYANGONO Madeleine Yvanna**, Étudiante en Master au Département de Biochimie, Faculté des Sciences, Université de Yaoundé 1.

- J'ai bien compris les informations qui m'ont été données sur la base de cette étude.
- J'ai bien compris les buts et les objectifs de cette étude.
- J'ai reçu des réponses à toutes mes questions posées.
- J'ai compris que j'ai le libre choix d'accepter ou de refuser ma participation à cette étude.
- Mon consentement à participer à cette étude ne donne pas à l'investigateur un droit total sur moi, car je connais mon droit selon la loi. J'accepte de mon plein gré de participer à cette étude sur la base des informations fournies par l'investigateur de cette étude pour :
- Répondre aux questions de recherche
- Communiquer mes rapports médicaux
- Donner 5 ml de mon sang

Investigatrice Principale ESSAM NYANGONO Madeleine Yvanna

Email : essamyvanna@5demail.com

Tél : 658849947/651224748

Fait à..... Le.....

Noms et signature du participant

Annexe 4 : Questionnaire

Intitulé du projet : « Dommages hépatiques et facteurs de risque associés chez les patients atteint de paludisme et de fièvre typhoïde consultant dans deux centres hospitaliers de Yaoundé-Cameroun ».

Intitulé du questionnaire : Le Fardeau du Paludisme et de la Fièvre Typhoïde au Centre médical d'Arrondissement d'Obili et au Centre Hospitalier Dominicain Saint Martin de Porres de Mvog Betsi à Yaoundé-Cameroun.

Code Participant..... Date.....

Première Section : Statut socio-démographique

1. Age.....

2. Sexe.....

3. État civil : (1) Marié [] (2) Célibataire [] (3) Veuf [] (4) Divorcé []

4. Profession : (1) Fonctionnaire [] (2) Salarié [] (3) Commerce [] (4) Auto-emplois []

5. Niveau d'instruction : (1) N'a jamais été à école [] (2) École primaire [] (3) École secondaire [] (4) Université et plus []

Section Deux : Paramètres cliniques

1. Depuis combien de temps êtes-vous malade ?.....

2. T.....C°

3. Symptômes

-Fièvre/ Fever []

- Anémie/ Anemia []

-Céphalée/Headache []

- Diarrhée/Dysentery []

-Frissons/Chill []

- Constipation /Constipation []

-Courbatures/Tiredness []

- Douleurs abdominales []

-Vomissement / Vomiting []

- Toux/Cough []

- Nausée/ Nausea []

- Anorexie/Anorexia []

Autres symptômes

4. Souffrez-vous actuellement d'une de ces maladies ? (1) Hépatite [] (2) Foie gras [] (3) Cirrhose [] (4) Fibrose [] (5) Maladies cardiaques [] Diabète de type 1 [] HIV []

5. (a) Consommez-vous régulièrement de l'alcool ? (1) Oui [] (2) Non []

(b) Si oui à quelle fréquence ?.....

6. Etes-vous sous ARV ? (1) Oui [] (2) Non []

7. (a) Suivez- vous un traitement actuellement ? (1) Oui [] (2) Non []

(b) Si oui lequel.....

8. Avez-vous eu de la fièvre ces deux derniers jours ? (1) Oui [] (2) Non []

Section trois : Prévention et prise en charge du paludisme

1. Type de maison : (1) Bloc de ciment [] (2) Bloc de boue [] (3) Planches

2. Y a-t-il un plafond ? (1) Oui [] (2) Non []

3. Sortez-vous souvent de chez vous tard dans la nuit ? (1) Oui [] (2) Non []

4. Les fenêtres sont-elles équipées de moustiquaires ? (1) Oui [] (2) Non []

5. Y'a-t-il des marres d'eaux près de la maison ? (1) Oui [] (2) Non []

6. Y'a-t-il des buissons près de la maison ? (1) Oui [] (2) Non []

7. Y'a-t-il des cultures près de la maison ? (1) Oui [] (2) Non []

8. Utilisez-vous une moustiquaire ? (1) Régulièrement [] (2) Irrégulièrement [] (3)

N'utilise pas []

9. Utilisez-vous un spray insecticide contre les moustiques : (1) Régulièrement [] (2)

Irrégulièrement [] (3) N'utilise pas []

10. (a). Prenez-vous des médicaments préventifs contre le paludisme ? Oui [] Non []

10. (b). Si oui, quelle classe de médicament prenez-vous : (1) CTA [] (2) Chloroquine [] (3) Médicament traditionnel []

11. Avez-vous déjà eu le paludisme ? (1) Oui [] (2) Non []

12. (a) Où prenez-vous un traitement contre le paludisme ? (1) Centre de santé [] (2) Automédication [] (3) Herboristerie []

12. (b). Quel médicament utilisez-vous ? (1) CTA [] (2) Chloroquine [] (3) Médicament traditionnel []

Section Quatre : Prévention et prise en charge de la fièvre typhoïde

1. Quelle est la source d'eau courante de la maison ? (1) Eau du puit [] (2) eau du robinet [] (4) Eau du forage []

2. Quelle est la source d'eau potable de toute la maison ? (1) Eau minérale [] (2) Eau du robinet [] (3) Eau du forage [] (4) eau de source []

3. En cas de contamination de l'eau, traitez-vous l'eau avant de la boire ? : (1) Oui [] (2) Non []

4. Si oui, comment traitez-vous cette eau avant de la boire ? (1) filtration [] (2) Javellisation [] (3) Ebullition []

5. Lavez-vous les légumes, les aliments et les fruits avant de cuisiner ou de manger ? (1) Oui [] (2) Non []

- 6. Les ordures sont-elles plus proches de la maison ?** (1) Oui [] (2) Non []
- 7. Quel est votre système de toilettes :** (1) Latrine [] (2) Toilettes modernes []
- 8. Lavez-vous vos mains avant et après le repas?** (1) Oui [] (2) Non []
- 9. Pratiquez-vous une bonne hygiène des mains après être allé aux toilettes ?** (1) Oui [] (2) Non []
- 10. Où vous faites-vous soigner pour la typhoïde :** (1) Centre de santé [] (2) Herboristerie [] (3) Automédication []
- 11. Quel médicaments prenez-vous pour traiter la typhoïde :** (1) Ceftriaxone [] (2) Ciprofloxacine [] (3) Médicament traditionnel []

➤ **Résultats des analyses de laboratoire**

Sérum (Quantité).....Date de prélèvement.....

• **Test diagnostic**

Goutte épaisse	Positif []	Parasitémie	
	Négatif []		
Widal et felix	Widal sur plaque	Positif []	Titre
		Négatif []	
	Widal en tube	Positif []	Titre
		Négatif []	

• **Dosages des marqueurs hépatiques**

ALAT.....

ASAT.....

PAL.....

Annexe 5 : Liste des consommables de laboratoire, des réactifs et des appareils utilisés

1. Consommables

- Gants
- Seringues 10 cc
- Coton
- Alcool 90°
- Tubes (EDTA, sec et à essais)
- Lame de microscope
- Plaque de lecture de Widal
- Micropipettes
- Pipettes pasteurs

2. Réactifs

- Widal et Felix
- Giemsa
- Réactif de dosage d'ALAT
- Réactif de dosage d'ASAT
- Réactif de dosage de la PAL
- Eau distillée

3. Equipements

- Microscope
- Automate biochimique (Kenza)

Annexe 6 : Fiche technique du test de Widal



BIOLABO
www.biolabo.fr
FABRICANT :
BIOLABO SAS,
Les Hautes Rives
02160, Maizy, France

ANTIGENES FEBRILES

pour tests de Widal Felix
par méthode d'agglutination sur lame ou en tube.

Disponibles en flacons individuels:

REF 9905TH 1 x 5 mL	REF 9905TO 1 x 5 mL	REF 9905AH 1 x 5 mL	REF 9905AO 1 x 5 mL
REF 9905BH 1 x 5 mL	REF 9905BO 1 x 5 mL	REF 9905CH 1 x 5 mL	REF 9905CO 1 x 5 mL
REF 9905BA 1 x 5 mL	REF 9905BM 1 x 5 mL		
REF 9901NC 1 x 1 mL	REF 9901PC 1 x 1 mL		

Kits complets:

REF 99058 1 x 5 mL de chaque : 9905TH, 9905TO, 9905AH, 9905AO, 9905BH, 9905BO, 9905CH, 9905CO
REF 9901NC 1 x 1 mL REF 9901PC 1 x 1 mL (Contrôles inclus dans chaque coffret)

SUPPORT TECHNIQUE ET COMMANDES
Tel : (33) 03 23 25 15 80
support@biolabo.fr
Dernière révision : www.biolabo.fr

CE

IVD
Made In France
I : correspond aux modifications significatives

USAGE PREVU

Ces réactifs sont réservés pour un usage professionnel en laboratoire (méthode manuelle).
Suspensions d'antigènes pour l'identification et la détermination quantitative des anticorps spécifiques dans le sérum humain apparaissant suite à une infection par certains agents pathogènes de type Salmonelles ou Brucellas.

GENERALITES

De nombreux sérotypes de Salmonelles possèdent des structures antigéniques somatiques communes. C'est pourquoi, l'agglutination provoquée par la réaction de l'un des antigènes de Salmonelles avec un sérum humain ne constitue pas la preuve d'une infection par un organisme particulier, mais plutôt d'une infection par un organisme de structure antigénique semblable.
De nombreuses populations ou communautés peuvent présenter un taux élevé d'anticorps résiduels souvent supérieur à 1/160-1/80. Le taux d'anticorps peut aussi rester élevé chez certains patients suite à une infection antérieure. Le test n'a donc de signification clinique que dans la mesure où non seulement un titre élevé est constaté ponctuellement, mais encore s'il y a augmentation du titre entre deux prélèvements sanguins successifs.

PRINCIPE

La réaction d'agglutination entre les anticorps (agglutinines) du sérum et leurs antigènes homologues est réalisée par tests rapides sur lame ou en tube. Les suspensions d'antigènes sont des bactéries mortes et colorées pour permettre une lecture plus facile. Les suspensions colorées en bleu sont spécifiques des antigènes somatiques O, celles colorées en rouge sont spécifiques des antigènes flagellaires H.

REACTIFS

REF 9905TH	S. Typhi H (d.H)
REF 9905TO	S. Typhi O (9,12-O)
REF 9905AH	S. Paratyphi AH (a-H)
REF 9905AO	S. Paratyphi AO (1,2,12-O)
REF 9905BH	S. Paratyphi BH (b-H)
REF 9905BO	S. Paratyphi BO (1,4,5-O)
REF 9905CH	S. Paratyphi CH (c-H)
REF 9905CO	S. Paratyphi CO (6,7-O)
REF 9905BA	Brucella Abortus
REF 9905BM	Brucella Melitensis
REF 9901PC	Contrôle Positif Polyvalent
REF 9901NC	Contrôle Négatif Polyvalent

PRECAUTIONS

- Consulter la FDS en vigueur disponible sur demande ou sur www.biolabo.fr
- Vérifier l'intégrité des réactifs avant leur utilisation.
- Elimination des déchets : respecter la législation en vigueur.
- Traiter tout spécimen ou réactif d'origine biologique comme potentiellement infectieux. Respecter la législation en vigueur.

Tout incident grave survenu en lien avec le dispositif fait l'objet d'une notification au fabricant et à l'autorité compétente de l'Etat membre dans lequel l'utilisateur et/ou le patient est établi.

STABILITE ET CONSERVATION

Stocker à 2-8°C, dans le flacon d'origine et à l'abri de la lumière
Stocker les flacons debout et ne pas congeler.

- Rejeter tout réactif contaminé, présentant des particules en suspension ou ne donnant pas des résultats corrects vis-à-vis des contrôles.
- Stockés et utilisés comme indiqué, en l'absence de contamination, les réactifs sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

PRELEVEMENT ET PREPARATION DU SPECIMEN

Sérum frais. Rejeter les spécimens hémolysés ou lipémiques.
Les anticorps sont stables dans le sérum au moins 48 h à 2-8°C

PREPARATION DES REACTIFS

Les réactifs sont prêts à l'emploi.

REACTIFS ET MATERIEL COMPLEMENTAIRE

1. Equipement de base du laboratoire d'analyses médicales.
2. Petits tube à réaction et/ou lames à fond blanc.
3. Bain Marie

CONTROLE DE QUALITE

- REF 9901PC, REF 9901NC : Contrôle négatif et positif.
- Programme externe de contrôle de la qualité.
- Il est recommandé de contrôler dans les cas suivants :
 - Au moins un contrôle par série.
 - Au moins un contrôle par 24 heures.
 - Changement de flacon de réactif.

Lorsqu'une valeur de contrôle est incorrecte, appliquer les actions suivantes :

1. Répéter le test en utilisant le même contrôle.
2. Répéter le test en utilisant un nouveau flacon de contrôle.
3. Utiliser d'autres flacons de réactifs et répéter le test.

Si la valeur obtenue reste incorrecte, contacter le service technique BIOLABO ou le revendeur local

FA_DT_220_IFU_99058-Details_FR_V02_20220509

MODE OPERATOIRE

Laisser les réactifs, spécimens et contrôles revenir à température ambiante avant utilisation.
Suivre les instructions du mode opératoire et ne pas diluer ou modifier en quoi que ce soit les réactifs.
Les tests doivent être lus après les temps d'incubation recommandés pour éviter les faux-positifs.
Le dernier test montrant une agglutination positive correspond au titre.
Pour qu'un résultat soit déclaré négatif, il doit rester exempt de toute agglutination.

1) Titration rapide sur lame :

1. Distribuer 80 µL, 40 µL, 20 µL, 10 µL et 5 µL de sérum non dilué dans une rangée de cercles d'environ 3 cm de diamètre.
2. Homogénéiser la suspension d'antigènes en agitant modérément et déposer 1 goutte (50 µL) de réactif non dilué sur chaque distribution de sérum.
3. Mélanger à l'aide d'un bâtonnet à usage unique.
4. Appliquer un mouvement de rotation à la lame et lire après 1 min.
5. Tout résultat positif obtenu par test sur lame doit être confirmé par test en tubes.

2) Test quantitatif en tubes :

1. Identifier 8 petits tubes en plastique et les placer sur un portoir.
2. Distribuer 1,9 mL d'une solution NaCl 0,85 % dans le 1^{er} tube et 1 mL dans les 7 suivants.
3. A l'aide d'une pipette, distribuer 0,1 mL de sérum de patient non dilué dans le 1^{er} tube et bien mélanger.
4. Prélever 1 mL du contenu du 1^{er} tube, transférer dans le 2^{ème} tube et bien mélanger.
5. Procéder de même jusqu'au 7^{ème} tube. Le 8^{ème} tube ne contient que de la solution NaCl 0,85 % et sert de témoin négatif.
6. Homogénéiser la suspension d'antigènes, ajouter une goutte (50 µL) de l'antigène approprié dans chaque tube, bien mélanger.
7. Boucher les tubes et Incuber au Bain Marie comme suit :
 - Salmonelles O : 4 h à 50°C
 - Salmonelles H : 2 h à 50°C
 - Brucella : 24 h à 37°C
8. Examiner les tubes après le temps d'incubation approprié et vérifier l'agglutination. Pour mieux visualiser l'agglutination, laisser une nuit au réfrigérateur et laisser revenir à température ambiante avant de lire.

PERFORMANCES

Les caractéristiques de performances généralement acceptées pour ce type de tests sont de 70% en sensibilité et spécificité.
Du fait des faibles performances diagnostiques du test sérologique, la culture de spécimens appropriés est généralement préférée pour le diagnostic des infections par Salmonella.

RESULTATS

1- Titration rapide sur lame :

Lecture après 1 minute

Volume spécimen	80 µL	40 µL	20 µL	10 µL	5 µL	50 µL CONT -	50 µL CONT +	50 µL CONT + 1/2
Titre	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	-	+	+/-

2- Test quantitatif en tubes :

Tube	1	2	3	4	5	6	7	8
Titre	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	Négatif

Le dernier tube présentant une agglutination positive correspond au titre. Des titres > 1/80 sont significatifs.

Notes

- Le contrôle négatif ne doit pas agglutiner ;
- Le contrôle Positif doit agglutiner au 1/2 (à une dilution près).
- L'agglutination de l'antigène indique la présence d'anticorps. Une comparaison des résultats obtenus à 10-14 jours d'intervalle permet de suivre l'évolution de la maladie en phase aigüe.

LIMITES

L'utilisation d'échantillons autres que des sérums n'a pas été validée pour cette méthode. Un résultat positif faible ou suspect doit être réessayé.

Le diagnostic ne doit pas être basé sur le seul résultat d'un test, il est fortement recommandé de tenir compte des données cliniques.

Des réactions croisées entre les antigènes de Brucella et d'autres organismes tels que *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli* et *Francisella tularensis* ont été rapportées.

Si une réaction de type prozone est suspectée, diluer le sérum au 1/20 puis tester à nouveau.

Brucella abortus et *melitensis* partagent un antigène brucellique commun. Un sérum donnant une réaction positive au test de Rose Bengale doit être testé avec les antigènes REF9905BA et REF9905BM sur lame puis confirmé par un titrage en tube pour déterminer le type d'anticorps détecté. Le titre le plus élevé indiquera la nature de l'anticorps présent.

REFERENCES

- (1) Huddleson, I.F. and Bell (1928). *J Infect. Dis.* 42 242.
- (2) Freter, R. (1980) *Man of Clin. Imm.* 2nd Ed. A.S.M. Washington DC, p.450-460.
- (3) Weil E. and Felix A. *Wein Klin.*, 29 974 (1916).
- (4) Cruikshank, R (1965) *Med Mic* 11th Ed. 907

Annexe 7 : Fiche technique du dosage de l'ALAT



BIOLABO
www.biolabo.fr
FABRICANT :
BIOLABO SAS,
Les Hautes Rives
02160, Maizy, France

ALT TGP (IFCC)
Réactif pour le dosage quantitatif de l'activité Alanine amino-transférase (ALT) [EC 2.6.1.2] dans le sérum et le plasma humains

REF LP80507 R1 4 x 30 mL R2 1 x 30 mL
REF LP80607 R1 4 x 100 mL R2 1 x 100 mL

SUPPORT TECHNIQUE ET COMMANDES
Tel : (33) 03 23 25 15 50
support@biolabo.fr
Dernière révision : www.biolabo.fr

CE

IVD
Made In France

I : correspond aux modifications significatives

USAGE PREVU
Ce réactif est réservé pour un usage professionnel en laboratoire (méthode manuelle ou automatisée).
Il permet la détermination quantitative de l'alanine amino transférase (ALT) [EC 2.6.1.2] pour évaluer son activité dans le sérum ou le plasma humains.

GENERALITES (1) (2)
L'ALT est très largement répandue dans les tissus hépatiques et rénaux, et dans une moindre mesure dans le muscle squelettique et cardiaque. Bien que l'activité ALT et AST augmentent dans le sérum quel que soit l'atteinte des cellules hépatiques, l'ALT est l'enzyme la plus spécifique.
Une augmentation importante de l'activité ALT dans le sérum ou le plasma est rarement observée dans d'autres conditions qu'une atteinte hépatique (cirrhose, carcinome, hépatite, ictère par obstruction biliaire ou congestion hépatique).

PRINCIPE (4) (5) (6)
Méthode développée par Wroblewski et La Due, optimisée par Henry et Bergmeyer (conforme aux recommandations de l'IFCC). Le schéma réactionnel est le suivant :

L- Alanine + 2-Oxoglutarate $\xrightarrow{\text{ALT}}$ Pyruvate + L-Glutamate
Pyruvate + NADH + H⁺ $\xrightarrow{\text{LDH}}$ L-Lactate + NAD⁺

La diminution d'absorbance proportionnelle à l'activité ALT, est mesurée à 340 nm.
L'absence de P₅P contribue à une forte amélioration de la stabilité du réactif reconstitué.

REACTIFS

R1 BUF ENZ ALT	Tampon Enzymes
L-Alanine	700 mmol/L
LDH	≥ 2500 UI/L
EDTA	6 mmol/L
Tampon Tris	135 mmol/L
pH à 30°C	7.50 ± 0.1
Conservateur	
R2 COENZ ALT	Coenzyme
Tampon Tris	20 mmol/L
NADH	≤ 1,4 mmol/L
2-Oxoglutarate	80 mmol/L
Conservateur	

Conformément à la réglementation 1272/2008, ces réactifs ne sont pas classés comme dangereux

PRECAUTIONS

- Consulter la FDS en vigueur disponible sur demande ou sur www.biolabo.fr
- Vérifier l'intégrité des réactifs avant leur utilisation.
- Elimination des déchets : respecter la législation en vigueur.
- Traiter tout spécimen ou réactif d'origine biologique comme potentiellement infectieux. Respecter la législation en vigueur.

Tout incident grave survenu en lien avec le dispositif fait l'objet d'une notification au fabricant et à l'autorité compétente de l'Etat membre dans lequel l'utilisateur et/ou le patient est établi.

PREPARATION DES REACTIFS
Prêt à l'emploi

STABILITE ET CONSERVATION
Stockés à l'abri de la lumière, dans le flacon d'origine bien bouché à 2-8°C, les réactifs sont stables, s'ils sont utilisés et conservés dans les conditions préconisées :
Avant ouverture :
• Jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette du coffret.
Après ouverture,
• Transvaser la quantité nécessaire, bien reboucher et stocker à 2- 8°C. Les réactifs séparés sont stables 6 mois en l'absence de contamination.
• Ne pas utiliser de réactifs troubles ou si le blanc réactif à 340 nm est < 1,000.

PRELEVEMENT ET PREPARATION DU SPECIMEN (2) (7)
Sérums non hémolysés, ne pas utiliser de plasmas héparinés.
L'ALT est stable dans le sérum et le plasma :
• 24 heures à température ambiante.
• 7 jours à 2-8°C.

LIMITES (3) (8)
La LDH contenue dans le réactif permet, pendant la phase de pré incubation, de réduire le pyruvate endogène qui sinon produirait une interférence positive.
Des taux élevés d'ALT peuvent conduire à une déplétion en NADH pendant la phase de pré incubation, conduisant à des résultats erronés par défaut. Dans le cas de spécimens lipémiques ou ictériques, l'augmentation de l'absorbance du mélange réactionnel peut masquer ce phénomène. Il est recommandé de contrôler ces spécimens en les diluants (1 + 4) dans une solution de NaCl 9 g/L.
Young D.S. a publié une liste des substances interférant avec le dosage.

REACTIFS ET MATERIEL COMPLEMENTAIRES
1. Equipement de base du laboratoire d'analyses médicales.
2. Spectrophotomètre ou Analyseur de biochimie clinique

 Fabricant	 Date de péremption	 In vitro diagnostic	 Température de conservation	 Eau déminéralisée	 Risque biologique
 Référence Produit	 Consulter la notice	 Numéro de lot	 Bloquer à l'abri de la lumière	 Suffisant pour	 diluer avec

AL2_DT_220_IFU_LP80507-LP80607_FR_V04_20221003

CALIBRATION

- REF 95015 Multicalibrator traçable sur ERM-AD454k

La fréquence de calibration dépend des performances de l'analyseur et des conditions de conservation du réactif

INTERVALLES DE REFERENCE (2)

	(UI/L) 37°C
Nouveau nés, enfants	13-45
Hommes	10-40
Femmes	7-35

Il est recommandé à chaque laboratoire de définir ses propres intervalles de référence pour la population concernée.

PERFORMANCES

Sur analyseur Kenza 240TX, 37°C, 340 nm

Domaine de mesure : entre 10 et 390 UI/L

Limite de détection : environ 9 UI/L

Précision :

Intra-série N = 20	Taux bas	Taux moyen	Taux élevé	Inter-série N = 20	Taux bas	Taux moyen	Taux élevé
Moy (UI/L)	19,9	55,6	185,7	Moy (UI/L)	19,7	55,6	185,0
S.D. UI/L	0,9	2,0	2,5	S.D. UI/L	1,0	2,5	5,9
C.V.%	4,3	3,6	1,4	C.V.%	4,9	4,6	2,7

Sensibilité analytique : approx. 0,0066 abs/min pour 10 UI/L

Interférences :

Bilirubine totale	Interférence négative à partir de 219 µmol/L
Bilirubine directe	Pas d'interférence jusqu'à 420 µmol/L
Acide ascorbique	Pas d'interférence jusqu'à 25 g/L
Glucose	Pas d'interférence jusqu'à 10,6 g/L
Turbidité	Interférence positive à partir de 0,152 abs
Hémoglobine	Interférence positive à partir de 128 µmol/L

D'autres substances sont susceptibles d'interférer (voir § Limites)

Comparaison avec réactif du commerce :

Etude réalisée sur sérums humains (n=100) entre 5 et 400 UI/L

$$y = 0,9900x + 0,2592 \quad r = 0,9985$$

Stabilité à bords : les réactifs séparés sont stable 30 jours

Stabilité de la calibration : 30 jours

Effectuer une nouvelle calibration en cas de changement de lot de réactif, si les résultats des contrôles sont hors de l'intervalle établi, et après opération de maintenance.

CONTRÔLE DE QUALITE

- REF 95010 EXATROL-N Taux I

- REF 95011 EXATROL-P Taux II

- Programme externe de contrôle de la qualité.

Il est recommandé de contrôler dans les cas suivants :

- Au moins un contrôle par série
 - Au moins un contrôle par 24 heures
 - Changement de flacon de réactif
 - Après opérations de maintenance sur l'analyseur
- Lorsqu'une valeur de contrôle se trouve en dehors des limites de confiance, appliquer les actions suivantes :
1. Préparer un sérum de contrôle frais et répéter le test.
 2. Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, utiliser un flacon de calibrant frais.
 3. Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, répéter le test en utilisant un autre flacon de réactif.

Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, contacter le service technique BICLABO ou le revendeur local.

MODE OPÉRATOIRE

Méthode manuelle :

Ramener les réactifs et spécimens à température ambiante.

Introduire dans une cuve de lecture de 1 cm de trajet optique (thermostatisée à 37°C) :	
Réactif 1	800 µL
Réactif 2	200 µL
Laisser la température s'équilibrer à 37°C puis ajouter :	
Calibrateur, contrôle ou Spécimen	100 µL
Mélanger. Après 60 sec, lire l'absorbance : initiale à 340 nm puis toutes les 60 sec pendant 180 sec.	
Mesurer la moyenne des variations d'absorbance par minute (ΔAbs/min).	

1. Les performances en technique manuelle devront être établies par l'utilisateur.
2. Les applications Kenza et d'autres propositions d'applications sont disponibles sur demande.

CALCUL

Avec multicalibrateur sérique :

$$\text{Activité ALT} = \frac{(\Delta\text{Abs/min}) \text{ Dosage}}{(\Delta\text{Abs/min}) \text{ Calibrant}} \times \text{Activité du Calibrant}$$

Avec facteur théorique :

$$\text{Activité en UI/L} = \Delta\text{Abs/min} \times \text{Facteur}$$

$$\text{Facteur} = \frac{\text{VR} \times 1000}{6,3 \times \text{VE} \times \text{P}}$$

Où :
 VR = Volume réactionnel total en mL
 VE = Volume Echantillon en mL
 6,3 = Coefficient d'extinction molaire du NADH à 340nm
 P = Trajet optique en cm.

Exemple en technique manuelle.

(1 cm de trajet optique, à 37°C, 340 nm) :

$$\text{UI/L} = (\Delta\text{Abs/min}) \times 1746$$

$$\mu\text{Kat/L} = \frac{\text{UI/L}}{60}$$

2/3

REFERENCES

- (1) TIETZ N.W. Textbook of clinical chemistry, 3^e Ed. C.A. Burts, E.R. Ashwood, W.B. Saunders (1999) p. 652-657
- (2) Clinical Guide to Laboratory Test, 4^e Ed., N.W. Tietz (2006) p. 64-67
- (3) YOUNG D.S., Effect of Drugs on Clinical laboratory Tests, 4^e Ed. (1995) p. 3-6 à 3-16.
- (4) HENRY R. J. et al., Am J clin Path (1963), 34, 398
- (5) Bergmeyer HU., et al. Clin. Chem. (1978), 24, p.58-73
- (6) IFCC Method for L-Alanine aminotransferase. J. Clin. Chem., Clin. Biochem. (1986), 24, p.481-495.

AL2_DT_220_IFU_LP80507-LP80607_FR_V04_20221003

Annexe 8 : Fiche technique de dosage de l'ASAT



BIOLABO
www.biolabo.fr
FABRICANT :
BIOLABO SAS,
Les Hautes Rives
02160, Maizy, France

AST TGO (IFCC)
Réactif pour le dosage quantitatif de l'activité aspartate amino transférase (AST) [EC 2.6.1.1] dans le sérum et le plasma humains

REF LP80505	R1 4 x 30 mL	R2 1 x 30 mL
REF LP80605	R1 4 x 100 mL	R2 1 x 100 mL

SUPPORT TECHNIQUE ET COMMANDES
Tel : (33) 03 23 25 15 50
support@biolabo.fr
Dernière révision : www.biolabo.fr

CE

IVD
Made In France

I : correspond aux modifications significatives

USAGE PREVU

Ce réactif est réservé pour un usage professionnel en laboratoire (méthode manuelle ou automatisée).
Il permet la détermination quantitative de l'aspartate amino transférase (AST) [EC 2.6.1.1] pour évaluer son activité dans le sérum humain et le plasma humains.

GENERALITES (1) (2)

L'AST est répandue dans tous les tissus du corps, mais la plus forte activité est mesurée dans le foie, le cœur, les muscles squelettiques et dans les érythrocytes. Dans la peau, les reins et le pancréas, on mesure une activité plus faible. Bien que l'activité de l'AST et de l'ALT dans le sérum soient augmentées dans tous les cas où l'intégrité des cellules hépatiques est atteinte (hépatite virale, nécrose hépatique, cirrhose), une augmentation de l'activité AST dans le sérum ou le plasma apparaît après un infarctus du myocarde dans 97% des cas. Une activité AST élevée (et occasionnellement ALT) peut être rencontrée dans des cas de dystrophie musculaire progressive, embolie pulmonaire, pancréatite aiguë...

PRINCIPE (4) (5)

Méthode développée par Karmen et Al., et optimisée par Henry et Al. (Conforme aux recommandations de l'IFCC).
Le schéma réactionnel est le suivant :

$$\text{L-Aspartate} + 2\text{-Oxoglutarate} \xrightleftharpoons{\text{AST}} \text{Oxaloacétate} + \text{L-Glutamate}$$
$$\text{Oxaloacétate} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightleftharpoons{\text{MDH}} \text{L-Malate} + \text{NAD}^+$$

La diminution de l'absorbance proportionnelle à l'activité AST dans le spécimen, est mesurée à 340 nm.
L'absence de P₅₀P contribue à une forte amélioration de la stabilité du réactif reconstitué.

REACTIFS

R1 BUF ENZ AST	Tampon Enzymes
L-Aspartate	275 mmol/L
MDH	≥1000 U/L
LDH	≥ 500 U/L
EDTA	6 mmol/L
Tampon Tris	105 mmol/L
pH à 30°C	7.80 ± 0.1
Conservateur	
R2 COENZ AST	Coenzyme
Tampon Tris	20 mmol/L
NADH	≤ 1,4 mmol/L
2-Oxoglutarate	80 mmol/L
Conservateur	

Conformément à la réglementation 1272/2008, ces réactifs ne sont pas classés comme dangereux.

PRECAUTIONS

- Consulter la FDS en vigueur disponible sur demande ou sur www.biolabo.fr
- Vérifier l'intégrité des réactifs avant leur utilisation.
- Elimination des déchets : respecter la législation en vigueur.
- Traiter tout spécimen ou réactif d'origine biologique comme potentiellement infectieux. Respecter la législation en vigueur.

Tout incident grave survenu en lien avec le dispositif fait l'objet d'une notification au fabricant et à l'autorité compétente de l'Etat membre dans lequel l'utilisateur et/ou le patient est établi.

PREPARATION DES REACTIFS

Prêt à l'emploi

STABILITE ET CONSERVATION

Stockés à l'abri de la lumière, dans le flacon d'origine bien bouché à 2-8°C, les réactifs sont stables, s'ils sont utilisés et conservés dans les conditions préconisées :

Avant ouverture :

- jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette du coffret.

Après ouverture :

- transvaser la quantité nécessaire, bien boucher et stocker à 2-8°C.
- Les réactifs séparés sont stables 6 mois en l'absence de contamination.
- Ne pas utiliser les réactifs troubles ou si le blanc réactif à 340 nm est < 1,000.

PRELEVEMENT ET PREPARATION DU SPECIMEN (2)

Sérum non hémolysé. Ne pas utiliser de plasmas héparinés
L'AST est stable dans le sérum ou le plasma :

- 24 heures à température ambiante
- 28 jours à 2-8°C
- au moins un an à -20°C.

L'ajout de pyridoxal phosphate (0,1 mM) permet de porter à 7 jours la stabilité à température ambiante.

LIMITES (3) (6)

La LDH contenue dans le réactif permet, pendant la phase de préincubation, de réduire le pyruvate endogène qui sinon produirait une interférence positive.

De même, l'oxaloacétate, produit de la réaction, peut être décarboxylé pour former du pyruvate. Celui-ci sera lui aussi consommé par la LDH présente dans le réactif et n'interférera pas avec le dosage.

Young D.S. a publié une liste des substances interférant avec le dosage.

REACTIFS ET MATERIEL COMPLEMENTAIRES

1. Equipement de base du laboratoire d'analyses médicales.
2. Spectrophotomètre ou Analyseur de biochimie clinique

Fabricant	Date de péremption	In vitro diagnostic	Température de conservation	Eau déminéralisée	Risque biologique
REF	1	LOI			
Référence Produit	Consulter la notice	Numéro de lot	Stocké à l'abri de la lumière	Suffisant pour	Travailler avec

AS2_DT_220_FU_LP80505-LP80605_FR_V04_20221003

CONTRÔLE DE QUALITÉ

- REF 95010 EXATROL-N Taux I
- REF 95011 EXATROL-P Taux II

Programme externe de contrôle de la qualité.

Il est recommandé de contrôler dans les cas suivants :

- Au moins un contrôle par série
- Au moins un contrôle par 24 heures
- Changement de flacon de réactif
- Après opérations de maintenance sur l'analyseur

Lorsqu'une valeur de contrôle se trouve en dehors des limites de confiance, appliquer les actions suivantes :

1. Préparer un sérum de contrôle frais et répéter le test.
2. Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, utiliser un flacon de calibrant frais.
3. Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, répéter le test en utilisant un autre flacon de réactif.

Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, contacter le service technique BIOLABO ou le revendeur local.

INTERVALLES DE REFERENCE (1) (2)

	(U/L) à 37°C
Nouveau-né	39-117
Enfant	23-94
Adulte	13-31

Il est recommandé à chaque laboratoire de définir ses propres valeurs de référence pour la population concernée.

PERFORMANCES

Sur analyseur KENZA 240TX, 37°C, 340 nm

Domaine de mesure : entre 9 et 500 U/L

Limite de détection : environ 5 U/L

Précision :

Intra-série N = 20	Taux normal	Taux moyen	Taux élevé	Inter-série N = 20	Taux normal	Taux moyen	Taux élevé
Moyenne U/L	23,6	45,9	162,8	Moyenne U/L	23,8	45,7	170,5
S.D. U/L	1,0	1,6	2,6	S.D. U/L	1,3	2,1	4,1
C.V. %	4,2	3,5	1,6	C.V. %	5,4	4,6	2,4

Sensibilité analytique : approx. 0,0063 abs/min pour 10 U/L

Interférences :

Bilirubine totale	Interférence négative à partir de 418 µmol/L
Bilirubine directe	Pas d'interférence jusqu'à 420 µmol/L
Acide ascorbique	Pas d'interférence jusqu'à 25 g/L
Glucose	Pas d'interférence jusqu'à 10,6 g/L
Turbidité	Interférence positive à partir de 0,133 abs
Hémoglobine	Interférence positive à partir de 133 µmol/L

D'autres substances sont susceptibles d'interférer (voir § Limites)

Comparaison avec réactif du commerce :

Etude réalisée sur sérums humains (n=100) entre 10 et 350 U/L

$$y = 0,9527x + 1,6243 \quad r = 0,9985$$

Stabilité à bords : les réactifs séparés sont stables 60 jours

Fréquence de calibration : 14 jours

Effectuer une nouvelle calibration en cas de changement de lot de réactif, si les résultats des contrôles sont hors de l'intervalle établi et après opération de maintenance.

CALIBRATION

- REF 95015 Multicalibrator traçable sur ERM-AD457/IFCC

La fréquence de calibration dépend des performances de l'analyseur et des conditions de conservation du réactif

MODE OPÉRATOIRE

Méthode manuelle :

Ramener les réactifs et spécimens à température ambiante.

Introduire dans une cuve de lecture de 1 cm de trajet optique (thermostatée à 37°C) :	
Réactif 1	800 µL
Réactif 2	200 µL
Laisser la température s'équilibrer à 37°C puis ajouter :	
Calibrateur, contrôle ou Spécimen	100 µL
Mélanger. Après 60 sec, lire l'absorbance initiale à 340 nm puis toutes les 60 sec pendant 180 sec.	
Mesurer la moyenne des variations d'absorbance par minute (ΔAbs/min).	

1. Les performances en technique manuelle devront être établies par l'utilisateur.
2. Les applications KENZA et d'autres propositions d'applications sont disponibles sur demande.

CALCUL

Avec Multicalibrateur sérique :

$$\text{Activité AST} = \frac{(\Delta\text{Abs/min}) \text{ Dosage}}{(\Delta\text{Abs/min}) \text{ Calibrant}} \times \text{Activité du Calibrant}$$

Avec facteur théorique :

$$\text{Activité en U/L} = \Delta\text{Abs/min} \times \text{Facteur}$$

$$\text{Facteur} = \frac{\text{VR} \times 1000}{6,3 \times \text{VE} \times \text{P}}$$

Où :

VR = Volume réactionnel total en mL

VE = Volume Echantillon en mL

6,3 = Coefficient d'extinction molaire du NADH à 340nm

P = Trajet optique en cm.

Exemple en technique manuelle,

(1 cm de trajet optique, à 37°C, 340 nm):

$$\text{U/L} = (\Delta\text{Abs/min}) \times 1746$$

$$\mu\text{Kat/L} = \frac{\text{U/L}}{60}$$

REFERENCES

- (1) TIETZ N.W. Textbook of clinical chemistry, 3^e Ed. C.A. Burts, E.R. Ashwood, W.B. Saunders (1999) p. 652-656
- (2) Clinical Guide to Laboratory Test, 4^e Ed., N.W. TIETZ (2006) p. 154-159
- (3) YOUNG D.S. Effect of Drugs on Clinical laboratory Tests, 4^e Ed. (1995) p. 3-68 to 3-79
- (4) HENRY R. J. et al., Am J Clin Path (1960), 34, 381-398
- (5) IFCC Method for L-Aspartate aminotransferase. J Clin Chem Clin Biochem. (1986) 24, p.497-510.
- (6) M. MATHIEU et col. SFBC. Comité de Standardisation. Recommandations pour la mesure de l'activité catalytique de l'Aspartate aminotransférase dans le sérum à 30°C. Ann. Biol. Clin. 1976, 34, 291-297

Annexe 9 : Fiche technique de dosage de la PAL



BIOLABO
www.biolabo.fr
FABRICANT :
BIOLABO SAS,
Les Hautes Rives
02160, Maizy, France

PHOSPHATASE ALCALINE

Méthode colorimétrique

Réactif pour le dosage quantitatif de l'activité phosphatase alcaline
[EC 3.1.3.1] dans le sérum et le plasma humains.

REF 80014

R1 2 x 56 mL R2 1 x 2,5 mL
R3 1 x 27 mL R4 1 x 27 mL

SUPPORT TECHNIQUE ET COMMANDES

Tel : (33) 03 23 25 15 50

support@biolabo.fr

Dernière révision : www.biolabo.fr

IVD

Made In France

I : correspond aux modifications significatives

I USAGE PREVU

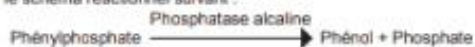
Ce réactif est réservé pour un usage professionnel en laboratoire (méthode manuelle ou automatisée).
Il permet le dosage quantitatif de l'activité phosphatase alcaline dans le sérum ou le plasma humain pour en connaître le niveau d'activité.

I GENERALITES (1)

Les phosphatases alcalines (PAL) sont présentes dans de nombreux tissus, dont les os, le foie, les intestins, les reins et le placenta. La détermination des PAL dans le sérum présente un intérêt particulier pour le diagnostic des maladies hépatobiliaires ou de maladies osseuses associées à une augmentation de l'activité ostéoblastique. La détermination des PAL ne permet pas de différencier la source de l'isoenzyme. Aussi le clinicien devra prendre en considération d'autres paramètres tel que la fonction hépatique ou d'autres organes, ou une détermination plus spécifique des PAL pour connaître l'origine de l'élévation de l'activité de l'enzyme dans le sérum.

PRINCIPE (4) (5)

Détermination colorimétrique de l'activité Phosphatase alcaline selon le schéma réactionnel suivant :



Le phénol libéré par hydrolyse du substrat forme ensuite en présence d' amino-4-antipyrine et de ferricyanure de potassium un complexe rouge dont l'absorbance mesurée à 510 nm est directement proportionnelle à l'activité PAL dans le spécimen.

REACTIFS

R1	PHOSPHATASE ALCALINE	Tampon Substrat
	Phényl phosphate disodique	5 mmol/L
	Tampon carbonate-bicarbonate pH 10	50 mmol/L
	Conservateur	
R2	PHOSPHATASE ALCALINE	Etalon
	Phénol correspondant à 20 U King et Kind	
R3	PHOSPHATASE ALCALINE	Réactif de blocage
	Amino-4-antipyrine	60 mmol/L
	Arséniate de sodium	240 mmol/L

DANGER : Acute Tox. 4: H302 - Nocif en cas d'ingestion.
Aquatic Chronic 2: H411 - Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.
Carc. 1A: H350 - Peut provoquer le cancer.
P264: Se laver soigneusement après manipulation. P273: Éviter le rejet dans l'environnement. P280: Porter des gants de protection/un équipement de protection du visage/des vêtements de protection/protection respiratoire/chaussures de protection.
P308+P313: EN CAS d'exposition prouvée ou suspectée: consulter un médecin. P501: Éliminer le contenu et / ou les contenants conformément à la réglementation sur les déchets dangereux ou les emballages et déchets d'emballages. Substance à l'origine de la classification : Arséniate de sodium 2,5 - < 10%. Pour plus de détail, consulter la Fiche de données de Sécurité (FDS)

R4	PHOSPHATASE ALCALINE	Réactif colorant
	Ferricyanure de potassium	150 mmol/L

R1, R2, R4 : Ces réactifs ne sont pas classés comme dangereux selon le règlement (CE) N°1272/2008

I PRECAUTIONS

- Consulter la FDS en vigueur disponible sur demande ou sur www.biolabo.fr
 - Vérifier l'intégrité des réactifs avant leur utilisation.
 - Élimination des déchets : respecter la législation en vigueur.
 - Traiter tout spécimen ou réactif d'origine biologique comme potentiellement infectieux. Respecter la législation en vigueur.
- Tout incident grave survenu en lien avec le dispositif fait l'objet d'une notification au fabricant et à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel l'utilisateur et/ou le patient est établi.

PREPARATION DES REACTIFS

Les réactifs sont prêts à l'emploi.

STABILITE ET CONSERVATION

Stocker à 2-8°C et à l'abri de la lumière.

- Avant ouverture :
Les réactifs sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
- Après ouverture :
Les réactifs sont stables au moins 3 mois en l'absence de contamination.

PRELEVEMENT ET PREPARATION DU SPECIMEN (2)

Sérum non hémolysé ou plasma hépariné immédiatement réfrigéré.

L'activité PAL est stable dans le spécimen :

- 2 à 3 jours à 2-8°C.
- 1 mois à -25°C.

LIMITES (3)

Les sérums hémolysés sont à proscrire.

Young D.S. a publié une liste des substances interférant avec le dosage.

REACTIFS ET MATERIEL COMPLEMENTAIRES

1. Équipement de base du laboratoire d'analyses médicales.
2. Spectrophotomètre et Bain Marie thermostaté à 37°C.

ALP_DT_220_IFU_80014_FR_V02_20220707

CONTRÔLE DE QUALITE

- Programme externe de contrôle de la qualité
- Il est recommandé de contrôler dans les cas suivants :
 - Au moins un contrôle par série
 - Au moins un contrôle par 24 heures
 - Changement de flacon de réactif
 - Après opérations de maintenance sur l'analyseur

Lorsqu'une valeur de contrôle se trouve en dehors des limites, appliquer les actions suivantes :

1. Préparer un contrôle frais et répéter le test.
 2. Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, utiliser un calibrateur frais.
 3. Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, répéter le test en utilisant un autre flacon de réactif.
- Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, contacter le service technique BIOLABO ou le revendeur local.

INTERVALLES DE REFERENCE (2)

	Unités Kind et King / 100mL	IUL (37°C)
Nouveau Né	5-15	[36-107]
Prématuré	(1.5 to 2 x valeur adulte)	
1 mois	10-30	[71-213]
3 ans	10-20	[71-142]
10 ans	15-30	[107-213]
Adultes	4.5-13	[32-92]

Enfants : Les valeurs peuvent être augmentées (jusqu'à 3 fois pendant la puberté).

Il est recommandé à chaque laboratoire d'établir ses propres intervalles de référence pour la population concernée.

CALIBRATION

- Etalon du coffret (flacon R2)

PROCEDURE

Méthode manuelle

Porter les réactifs et les spécimens à température ambiante.

Préparer les tubes suivants :	Blanc Réactif	Blanc Spécimen	Etalon	Essai
Réactif R1	2 mL	2 mL	2 mL	2 mL
Incuber 5 minutes à 37°C.				
Spécimen				50 µL
Réactif R2 (Etalon)			50 µL	
Incuber exactement 15 minutes à 37°C.				
Réactif R3	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL
Bien mélanger.				
Réactif R4	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL
Spécimen		50 µL		
Eau déminéralisée	50 µL			
Mélanger. Incuber 10 minutes à température ambiante et à l'abri de la lumière. Lire les absorbances des Blanc Spécimens, de l'Etalon et des Essais à 510 nm contre le Blanc Réactif. La coloration obtenue est stable 45 minutes à l'abri de la lumière.				

Remarques :

1. Les performances en technique manuelle devront être établies par l'utilisateur.

CALCUL

- 1) Résultats (unité Kind et King) :

Quantité d'enzyme qui, dans les conditions de la réaction, libère 1 mg de phénol en 15 minutes à 37°C.

$$\text{Activité PAL (unités Kind et King / 100 mL)} = \frac{\text{Abs Essai} - \text{Abs Blanc Spécimen}}{\text{Abs Etalon}} \times 20$$

- 2) Résultat (IUL) = Résultat en Unités Kind et King / 100 mL x 7.09

REFERENCES

- (1) TIETZ N.W. Text book of clinical chemistry, 3^e Ed. C.A. Burtis, E.R. Ashwood, W.B. Saunders (1999) p. 684-678 et p. 1429-1431.
- (2) Clinical Guide to Laboratory Test, 3^e Ed., N.W. TIETZ (1995) p. 30-33.
- (3) YOUNG D.S., Effect of Drugs on Clinical laboratory Tests, 4^e Ed. (1995) P.3-26 à 3-35
- (4) Kind P, R. N., King E. J., Estimation of plasma Phosphatase by determination of hydrolysed phenol with amino-anti-antipyrine, J. Clin. Path. (1954), 7, p.322-326
- (5) Belfield A, Goldberg D. M., Revised assay for serum phenylphosphatase activity using 4-amino-antipyrine, Enzyme (1971), 12, p.561-57

Annexe 10 : Variation des paramètres hépatiques en fonction du statut de l'infection et de la parasitémie

Statut de l'infection				
Paramètres		Mono-infection Paludisme (n=73)	Co-infection Paludisme/F. Typhoïde (n=56)	Mono-infection F. Typhoïde (n=50)
ALAT (UI/L)	25% Quartile	78,85	267,00	40,10
	Médiane	167,60*	468,30	119,10*
	75% Quartile	462,80	716,00	246,7
ASAT (UI/L)	25% Quartile	64,53	275,60	43,61
	Médiane	172,90*	449,50	103,40*
	75% Quartile	451,00	789,80	258,90
PAL (UI/L)	25% Quartile	210,00	527,60	206,80
	Médiane	356,00*	717,80	372,00*
	75% Quartile	622,90	865,00	614,00
Parasitémie (Nombre de trophozoïtes/mL de sang)				
Paramètres		< 500 (n=43)	[500 - 2500] (n=63)	> 2500 (n=23)
ALAT (UI/L)	25% Quartile	190,3	83,0	250,0
	Médiane	313,8	179,1^{ns}	510,0^Δ
	75% Quartile	522,4	567,6	749,0
ASAT (UI/L)	25% Quartile	220,0	78,02	310,0
	Médiane	345,7	200,8^{ns}	490,0^Δ
	75% Quartile	546,7	587,3	826,6
PAL (UI/L)	25% Quartile	328,9	212,0	413,2
	Médiane	592,6	409,0^{ns}	659,0^{ns}
	75% Quartile	728,0	803,0	937,8

Les valeurs sont exprimées en médiane et intervalles interquartiles. * Valeur médiane significativement différente lorsque comparée aux patients coinfectées ($P < 0,05$). ^Δ Valeur médiane significativement différente lorsque comparée aux patients ayant une parasitémie inférieure à 500 trophozoïtes/mL de sang ($P < 0,05$). ^{ns} Valeur médiane non-significativement différente lorsque comparée aux patients ayant une parasitémie inférieure à 500 trophozoïtes/mL de sang ($P > 0,05$).

Annexe 11 : Variation des paramètres hépatiques en fonction temps mis depuis l'apparition des premiers symptômes avant consultation et de la prise en charge

Temps mis depuis l'apparition des premiers symptômes avant consultation				
Paramètres		< 3 jours (n=75)	[3 - 7] jours (n=91)	> 7 jours (n=13)
ALAT (UI/L)	25% Quartile	81,03	80,30	350,40
	Médiane	179,10	259,40^a	702,00*
	75% Quartile	431,40	544,00	825,90
ASAT (UI/L)	25% Quartile	59,19	82,90	256,40
	Médiane	229,30	262,00^a	681,10*
	75% Quartile	410,30	587,30	902,2
PAL (UI/L)	25% Quartile	212,00	278,00	477,70
	Médiane	371,00	490,30*	814,20*
	75% Quartile	624,10	782,30	1028,00
Lieu de prise en charge de l'infection				
Paramètres		Formation hospitalière (n=95)	Auto-médication (n=73)	Herbosterie (n=11)
ALAT (UI/L)	25% Quartile	64,60	122,00	40,43
	Médiane	178,00	282,00^b	303,00^b
	75% Quartile	482,00	527,00	720,80
ASAT (UI/L)	25% Quartile	61,10	134,50	72,00
	Médiane	237,10	268,90^b	326,40^b
	75% Quartile	429,00	622,90	644,40
PAL (UI/L)	25% Quartile	227,10	262,00	350,0
	Médiane	413,20	523,30^b	526,30^b
	75% Quartile	683,2	788,50	836,00

Les valeurs sont exprimées en médiane et intervalles interquartiles. * Valeur médiane significativement différente lorsque comparée aux patients ayant un temps de consultation < 3 jours ($P < 0,05$). ^a Valeur médiane non-significativement différente lorsque comparée aux patients ayant un temps de consultation < 3 jours ($P > 0,05$). ^b Valeur médiane non-significativement différente lorsque comparée aux patients consultant dans une formation hospitalière ($P > 0,05$). n: effectif. n: effectif.