

Effet de la Chimio-prévention du paludisme saisonnier à la sulfadoxine / pyriméthamine/amodiaquine et de l'azithromycine sur la variabilité des paramètres hématologiques

Koudraogo Bienvenue YAMEOGO¹, Rakiswendé Serge YERBANGA^{1,2}, Seydou Bienvenu OUATTARA¹, Franck A YAO¹, Thierry LEFEVRE^{1,3,4,5}, Issaka ZONGO¹, Frederic NIKIÈMA¹, Yves Daniel COMPAORÉ¹, Halidou TINTO⁶, Daniel CHANDRAMOHAN⁷, Brian GREENWOOD⁷, Adrien M. BELEM⁸, Anna COHUET^{3,4}, Jean Bosco OUÉDRAOGO^{1,2}

Résumé

L'administration prolongée de médicament peut modifier certains paramètres hématologiques. Dans cette étude, nous avons exploré l'effet de l'administration de sulfadoxine / pyriméthamine (SP) et de l'amodiaquine (AQ) et l'ajout de l'Azithromycine (AZ) sur les paramètres hématologiques d'enfants de 24 à 59 mois. Des prélèvements veineux ont été effectués sur un groupe traité à la SPAQ et un groupe traité à la SPAQ+AZ et sur un autre groupe contrôle (non traité). Les paramètres hématologiques ont été mesurés en utilisant l'automate ABX Pentra 60 et la recherche de *Plasmodium* a été réalisée à l'aide de gouttes épaisses et frottis.

Les résultats montrent que le nombre de globules rouges était significativement plus bas dans le groupe non traité ($P = 0,0018$, $F = 3,28$). L'anémie était présente surtout chez les enfants non traités (68,8% vs 37%) comparés aux enfants traités et, il y avait trois fois plus de chances d'être anémié dans le groupe non traité. Aussi, un nombre plus bas de globules blancs a été observé dans les groupes traités.

Ces résultats semblent liés à l'état infectieux du groupe non traité dans lequel la prévalence du paludisme, cause d'anémie était plus élevée (55,9%). Le traitement aurait aussi baissé la prévalence des autres infections ce qui pourrait expliquer le nombre faible de globules blancs observés dans les groupes traités.

Mots clés : sulfadoxine / pyriméthamine, amodiaquine, Azithromycine, variabilité hématologique

Effect of seasonal malaria chemoprevention with sulfadoxine pyrimethamine / amodiaquine and azithromycin on the variability of hematological parameters

Abstract

Prolonged administration of the drug may alter some haematological parameters. Here, we explored the effect of administration of sulfadoxine / pyrimethamine (SP) and amodiaquine (AQ) and the addition of Azithromycin (AZ) on hematologic parameters of children aged 24–59 months. Venous samples were taken from a group treated with SPAQ and a group treated with SPAQ + AZ and from untreated control group. Hematologic parameters were

¹ Institut de Recherche en Sciences de la Santé, 399, Avenue de la liberté, 01 BP 545 Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.

² Institut des Sciences et Techniques (INSTech Bobo), Avenue de Sya, 01BP2779, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.

³ MIVEGEC, University of Montpellier, IRD, CNRS, 911 Avenue Agropolis, BP 64501, Montpellier Cedex 5, France.

⁴ Laboratoire mixte international sur les vecteurs (LAMIVECT), Bobo Dioulasso, Burkina Faso, Email : lamivect@gmail.com

⁵ Centre de Recherche en Écologie et Évolution de la Santé (CREES911Avenue Agropolis BP 64501 34394 Montpellier Cedex 5 - France.

⁶ Institut de Recherche en Sciences de la Santé, Nanoro, Burkina Faso.

⁷ London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK, Keppel Street, London WC1E 7HT

⁸ Université Nazi Boni, BP 1091 Bobo-Dioulasso, Burkina-Faso

Absence d'auteur correspondant : Dr Yerbanga Rakiswendé Serge, Tel. +226 71484866 Email: yrserge@yahoo.fr

measured using the ABX Pentra 60 automated system and the search for *Plasmodium* was performed using thick drops and smears.

The number of red blood cells was significantly lower in the untreated group ($P = 0.0018$, $F = 3.28$). Anemia was present mostly in untreated children (68.8% vs. 37%) compared to treated children, and there were three times the chance of being anemic in the untreated group. Also, a lower number of white blood cells were observed in the treated group regardless of the treatment.

These results seem to be related to the infectious status of the untreated group in which the prevalence of malaria, the cause of anemia was higher (55.9%). The treatment would also have lowered the prevalence of other infections, which explains the low number of white blood cells observed in the treated group.

Key words: sulfadoxine / pyrimethamine, amodiaquine, azithromycin, hematological variability

Introduction

Le paludisme, infection parasitaire connue depuis l'Antiquité, demeure la principale cause de morbidité et de mortalité malgré tous les efforts déployés pour lutter contre la maladie. L'Afrique avec 602000 cas de décès en 2020 est la partie du monde la plus touchée par cette maladie ; les enfants de moins de 5 ans constituant l'une des cibles principales (1). En 2012 l'organisation mondiale de la santé (OMS) a recommandé la chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS) comme stratégie complémentaire visant à prévenir la maladie dans cette tranche de la population. Cette stratégie déployée dans 13 pays d'Afrique en 2020 implique l'administration d'un traitement complet du paludisme avec des antipaludiques, la sulfadoxine / pyriméthamine (SP) et l'amodiaquine (AQ) aux enfants de 3-59 mois à un mois d'intervalle pendant la période de forte transmission du paludisme (1,2).

Dans les pays où la CPS est recommandée, pour la plupart situés dans la ceinture méningitique qui va d'est en ouest de l'Éthiopie au Sénégal, représente une population à risque de plus de 400 millions d'habitants aux infections bactériennes pouvant coexister avec le paludisme (3,4). L'ajout d'antibiotiques aux antipaludiques pourrait ainsi contribuer à faire baisser significativement la mortalité infantile. L'azithromycine (AZ), médicament antimicrobien de la classe des macrolides, est utilisé dans le traitement et la gestion des infections bactériennes, y compris la pneumonie communautaire et les infections transmissibles. Très efficace dans le traitement de masse contre le trachome (MDA en anglais), l'administration de l'AZ a été associée à une baisse significative de la mortalité infantile en Afrique suscitant une attention particulière sur son utilisation dans le cadre de la MDA (5).

L'administration de l'AZ en association à la CPS a montré une réduction de l'incidence de plusieurs maladies infectieuses dont les gastro entérites, les infections des voies respiratoires supérieures et des fièvres non paludéennes, mais sans pour autant réduire l'incidence des décès ou des hospitalisations (4). De plus, l'AZ associée à la CPS semble favoriser la transmission du paludisme par l'augmentation de l'infectivité des gamétocytes(6).

Dans le cas de l'utilisation de médicaments pour la prophylaxie, le traitement doit être bien toléré. Cela est particulièrement vrai pour les receveurs (porteurs) sains de la prophylaxie, pour qui le rapport risque-bénéfice exige à la fois des régimes sûrs et facilement tolérables et surtout lorsque les médicaments sont administrés sur une longue durée. La présente étude a pour objectif principal l'évaluation de l'effet de l'administration répétée de SPAQ et SPAQ+AZ sur les paramètres hématologiques dans une population d'enfants de moins de 5 ans au Burkina Faso.

I. Méthodes

1.1. Site de l'étude

Notre étude a été menée dans le district sanitaire de Houndé, ville située à l'Ouest du Burkina-Faso. Cette localité qui couvre une superficie de 5622 Km² est constituée de 97 villages répartis

dans 7 communes rurales. La population du district était estimée à 335 173 habitants en 2018 et est à majorité rurale. Les enfants de moins de 5 ans représentent 16% de la population et sont fréquemment exposés aux maladies telles le paludisme, la pneumonie et les gastro-entérites. L'incidence du paludisme était de 2,34% au niveau des enfants de moins de 5ans avec un taux de létalité de 1,58%. La transmission du paludisme est saisonnière et a lieu pendant la saison pluvieuse de Juillet à Octobre. La prise en charge des cas de paludisme simple est faite par les combinaisons à base d'artémisinine (CTA). La lutte anti-vectorielle est assurée par la distribution des moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action. (4).



Figure 1 : carte du district sanitaire de Houndé

1.2. Population et échantillonnage de l'étude

La population d'étude était des enfants de 24 à 59 mois incluse dans l'essai clinique randomisé en double aveugle SPAQ vs SPAQ+AZ (4). L'essai clinique qui s'est déroulé entre 2014 et 2016 a évalué l'impact de l'ajout de l'azithromycine (AZ) à la CPS sur la morbidité et la mortalité des enfants. Chaque année, les enfants de l'étude recevaient 4 traitements en 4 mois (Août - Novembre) de SPAQ soit avec de l'AZ, soit avec un placebo. La couverture de la chimio-prévention était assurée par le personnel de l'étude et plus de 80 % des enfants inclus dans l'essai ont reçus chaque année au moins 3 des 4 traitements (4,6).

D'autre part un groupe contrôle d'enfants non impliqués dans l'essai clinique ont été inclus dans notre étude. Cette population d'enfants a été recrutée au cours de recensements dans le village de Pè, localité située à 30 km de la ville de Houndé. Dans ce village, la CPS n'était pas encore implémentée pendant la période de notre étude (6), les enfants du village de Pè étaient exposés au même risque infectieux que ceux de l'essai CPS+AZ car partageant les mêmes faciès épidémiologiques du paludisme.

Les critères d'inclusion étaient (i) âge compris entre 24 et 59 mois, (ii) signature d'un consentement éclairé des parents ou de tuteurs légaux, participants asymptomatiques.

Pour l'année 2015 et celle de 2016, 550 participants ont été sélectionnés de manière aléatoire dont 77 dans le groupe contrôle, 183 pour le groupe SPAQ, et 190 pour le groupe SPAQ+AZ. L'âge moyen était de 36 mois avec une prédominance du sexe féminin qui représentait 56% contre 44% pour le sexe masculin.

1.3. Analyses biologiques

La collecte des échantillons de sang a été effectuée au pli du coude entre le 14^{ème} et le 21^{ème} jours après le début de chaque cycle d'administration des médicaments. Le sang a été recueilli dans des tubes avec l'anticoagulant acide éthylène diamine tétra acétique (EDTA) et dans des tubes

héparine, respectivement pour les analyses hématologiques et pour la réalisation des gouttes épaisses. Le nombre de globules rouges, le taux d'hémoglobine, le nombre de globules blancs, le pourcentage (%) des éosinophiles, des neutrophiles et des monocytes ainsi que le nombre plaquettes sont les paramètres hématologiques qui ont été mesurés en utilisant l'automate ABX PENTRA 60.

Lors de chaque campagne de prélèvement, des collectes étaient effectuées en parallèle dans le groupe non traité.

Le diagnostic du paludisme a été réalisé par l'observation du parasite sur la goutte épaisse et le frottis sanguin colorés au Giemsa 10% pendant 10 minutes. La parasitémie asexuée a été estimée sur 500 leucocytes, en considérant un nombre moyen de 8000 leucocytes par microlitre de sang chez un sujet. La parasitémie sexuée (gamétocytémie) a été estimée par le comptage du nombre de gamétocytes pour 1000 leucocytes en considérant un nombre de 8000 leucocytes par microlitre de sang. Les lames ont été déclarées négatives après lecture des gouttes épaisses sur 100 champs sans parasites.

1.4. Considérations éthiques

L'étude a été approuvée par le Comité national d'éthique de la recherche du Burkina Faso sous le numéro d'enregistrement 2015-5-56.

1.5. Analyses statistiques

Les données ont été saisies avec le logiciel Excel 2007 et les analyses faites avec les logiciels R (version 2.15.3). Des modèles linéaires généralisés à effets mixtes (GLMM) avec une distribution Gaussienne ont été utilisés pour tester l'effet du traitement (SPAQ, SPAQ-AZ, contrôle), du statut d'infection (sains, infectés par des stades asexués, infectés par des stades sexués), de l'âge et du sexe des enfants sur chacun des paramètres hématologiques (7). Une transformation logarithmique des paramètres hématologiques a été effectuée avant analyse pour les paramètres ne suivant pas une distribution Gaussienne. Chaque modèle comprenait le traitement, la parasitémie, l'âge des enfants et leur sexe comme effets fixes, et l'identité des enfants comme effet aléatoire. Un GLMM Gaussien a également été utilisé afin de tester l'effet de la parasitémie (nombre de parasites par microlitre de sang) sur chaque paramètre hématologique. La significativité des variables explicatives a été établie à l'aide d'un test du rapport de vraisemblance (LRT), qui est distribuée approximativement comme une distribution khi-deux (χ^2) (8). Les paramètres parasitologiques ainsi que les moyennes géométriques des paramètres hématologiques ont été déterminés au seuil de significativité de 5%.

II. Résultats

2.1. Résultats parasitologiques

La proportion des gouttes épaisses positives était de 18,7 % (103/550) avec *P. falciparum* comme espèce parasitaire majoritaire (97%). Dans le groupe témoin, 54,23% (96/177) de gouttes épaisses positives ont été trouvées ; elle était de 2,19% (4/183) pour le groupe SPAQ et de 1,58% (3/190) pour le groupe SPAQ+AZ (6).

2.2. Effet de SPAQ+AZ sur les paramètres hématologiques

Le taux d'hémoglobine, ainsi que le nombre de globules rouges étaient significativement inférieurs chez les enfants du groupe contrôle comparés aux enfants des groupes SPAQ et SPAQ+AZ avec respectivement un p-value de 0,0018, et de 0,04 (figure 2A, 2B).

A l'inverse, le nombre de globules blancs (GB) ($p = 0,0004$), le pourcentage de neutrophiles ($p = 0,002$), le pourcentage de monocytes ($p = 0,016$) et le nombre de plaquettes ($p = 0,0040$) étaient significativement supérieurs chez les enfants du groupe contrôle comparés à ceux des enfants des groupes traités (figure 2C, 2D, 2E, 2F).

Dans le groupe SPAQ+AZ le nombre de GB était significativement inférieur à celui des autres groupes (contrôle vs SPAQ+AZ, $p = 0,0013$) et (SPAQ vs SPAQ + AZ, $p < 0,013$). Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée sur les lymphocytes ($p = 0,08$) ; les éosinophiles ($p = 0,14$) ainsi que sur les basophiles ($p = 0,88$)

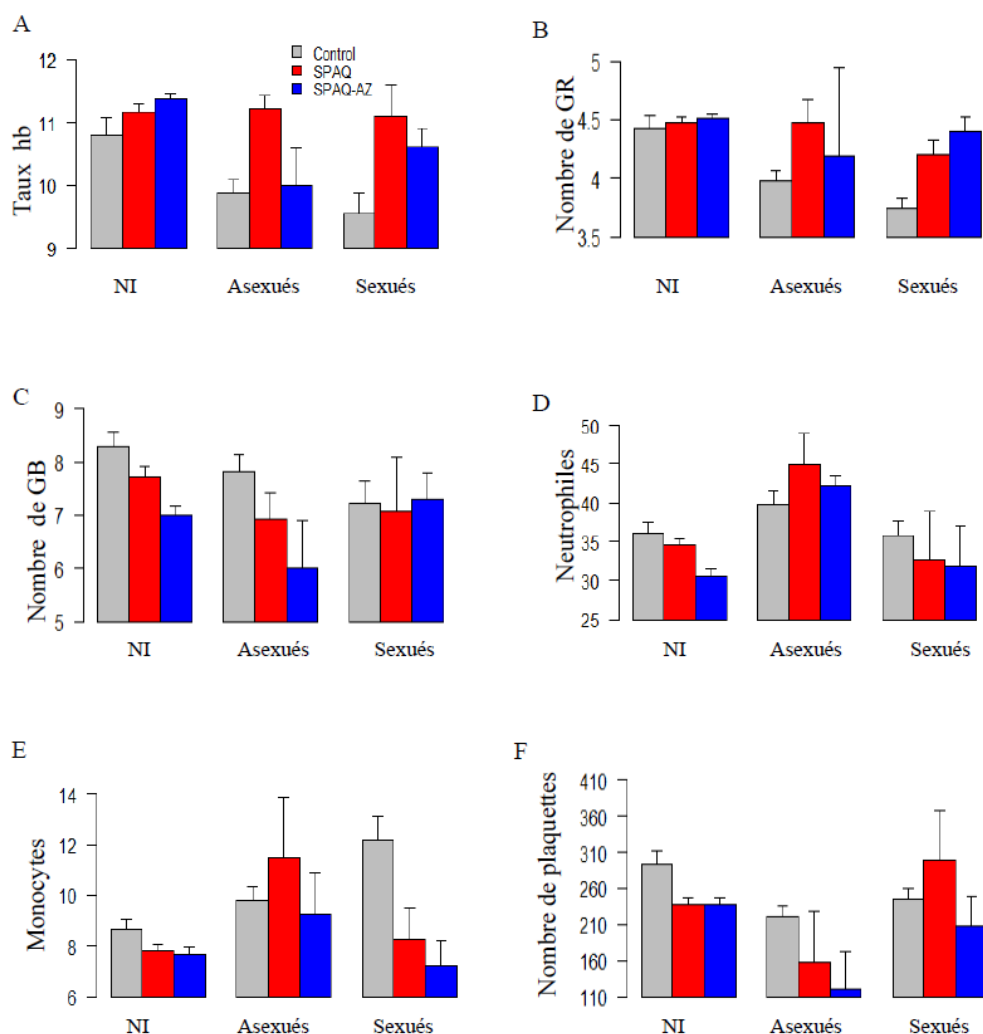


Figure 2 : Effet de la CPS+AZ et de l'incidence du paludisme sur les paramètres hématologiques : (A) sur le taux d'hémoglobine, (B) sur le nombre de globules rouges, (C) sur le nombre de globules blancs, (D) sur le pourcentage de neutrophiles, (E) sur le pourcentage monocytes, (F) sur le nombre de plaquettes

NI : non infectés, enfants avec des gouttes épaisses négatives pour *Plasmodium* quelque soit le stade parasitaire.

Asexués : enfants avec des gouttes épaisses positives pour des stades asexués de *Plasmodium*.

Sexués : enfants avec une goutte épaisse positive pour des stades sexués de *Plasmodium* avec la présence ou non de stades asexués.

Les anomalies hématologiques qui ont été pris en compte pour cette étude ont concerné les paramètres suivants : le taux d'hémoglobine, le nombre de GB, le nombre de plaquettes, le pourcentage de monocytes et de lymphocytes. Les pourcentages et les odd ratio (OR) des pathologies liées aux paramètres hématologiques sont présentés respectivement dans les tableaux I et II selon des valeurs de références (9). Nous observons que les OR ont été significatifs sur les cas d'anémie, de leucopénie et de monocytose.

Tableau I : Pourcentage [\pm 95% IC] de cas d'anomalies hématologiques dans les trois groupes

Paramètres	Ctrl [95% IC]	SPAQ [95% IC]	SPAS+AZ [95% IC]
Hb <11g/dl	68,8 [61-75]	40 [33-47]	34 [28-42]
PLT10 ($10^3/\text{mm}^3$)			
<150	22 [16,4-28,7]	28 [21,7-35]	30 [23,8-37,1]
> 400	8 [4,8-13,2]	11,4 [7,4-17]	10,6 [6,8-16]
GB ($10^3/\text{mm}^3$)			
< 5	9,2[5,7-14,6]	8,4 [5,1-13,6]	17,6 [12,7-23,8]
> 11	9,2 [5,7-14,5]	7,3 [4,3-12,2]	3,8 [1,8-7,8]
Lymp (%)			
<10	0,58 [0,08-3]	3,3 [1,5-7,3]	2,7 [1,1-6,4]
> 40	78,6 [71,9-84,1]	83,1[76,8-87,9]	84,6 [78,6-89,2]
Mon (%)			
< 2	0,057[0,08-3,9]	2,2 [0,08-5,9]	3,2 [1,14-7,1]
> 11	35,3 [28,5-42,7]	23,9 [18,1-30,7]	23,1 [17,5-29,8]

En considérant l'anémie pour un taux d'hémoglobine < 11g/dl, nos résultats ont montrés qu'il y avait plus d'enfants anémiés dans le groupe contrôle (68,8%) par rapport aux groupes SPAQ (40%), et SPAQ + AZ (34%) (tableau I). De plus, la prise de médicament a eu un effet sur la probabilité de survenue de l'anémie (Ctrl/ SPAQ, OR= 3,34, $p < 0,001$ et Ctrl/ SPAQ+AZ odd= 4,13 $p < 0,001$, tableau II). Les enfants du groupe contrôle avaient 3 fois plus de chance d'être anémiés que ceux des groupes SPAQ et SPAQ+AZ. La prise du médicament est ici associée à un nombre réduit d'enfants anémiés par rapport au groupe contrôle.

Nous avons considéré la leucopénie présente lorsque le nombre de GB était inférieur à $5000/\text{mm}^3$. Dans le groupe SPAQ+AZ, les enfants avec une leucopénie (17,6 %) étaient environ deux fois plus nombreux que ceux du groupe contrôle et du groupe SPAQ soit 9,2% et 8,4% respectivement (tableau I). La probabilité d'avoir une leucopénie était plus élevée chez les enfants du groupe SPAQ+AZ comparativement aux enfants du groupe SPAQ (SPAQ/SPAQ+AZ, OR= 0,43, $p = 0,03$, tableau II) et à ceux du groupe contrôle (Ctrl/ SPAQ+AZ, OR= 0,48, $P = 0,06$).

Les cas de monocytoses (définis comme un pourcentage > 11%) étaient de 35,3% dans le groupe contrôle contre 23,9% dans le groupe SPAQ et 23,1% dans le groupe SPAQ+AZ (tableau II). La probabilité de survenue d'une monocytose était inférieure chez les enfants ayant reçu les médicaments comparés à ceux du groupe contrôle et ce risque était significatif pour le groupe SPAQ+AZ (Ctrl/ SPAQ, OR= 1,73, $p = 0,053$, Ctrl/ SPAQ+AZ OR= 1,82 $p = 0,03$, SPAQ/SPAQ+AZ, OR= 1,04 $p = 0,98$ tableau II).

Tableau II : odd ratio (OR) des groupes sur les anomalies hématologiques

variables	Groupe	OR	P value
Hb < 11 g/dl	Ctrl/SPAQ	3,34	<0,001
	Ctrl/SPAQ+AZ	4,13	<0,001
	SPAQ/SPAQ+AZ	1,24	0,6
PIT < 150 000	Ctrl/SPAQ	0,74	0,41
	Ctrl/SPAQ+AZ	0,65	0,20
	SPAQ/SPAQ+AZ	0,9	0,9
PIT > 400. 000	Ctrl/SPAQ	0,69	0,56
	Ctrl/SPAQ+AZ	0,47	0,70
	SPAQ/SPAQ+AZ	1,086	0,97
GB < 5. 10 ³ /mm ³	Ctrl/SPAQ	1,1	0,96
	Ctrl/SPAQ+AZ	0,48	0,06
	SPAQ/SPAQ+AZ	0,43	0,03
GB > 11. 10 ³ /mm ³	Ctrl/SPAQ	1,30	0,79
	Ctrl/SPAQ+AZ	2,55	0,11
	SPAQ/SPAQ+AZ	1,98	0,33
Lymp < 10 %	Ctrl/SPAQ	0,67	0,22
	Ctrl/SPAQ+AZ	0,20	0,32
	SPAQ/SPAQ+AZ	1,24	0,93
Lymp > 40 %	Ctrl/SPAQ	0,75	0,54
	Ctrl/SPAQ+AZ	0,668	0,31
	SPAQ/SPAQ+AZ	0,90	0,91
Mon < 2%	Ctrl/SPAQ	0,25	0,43
	Ctrl/SPAQ+AZ	0,17	0,23
	SPAQ/SPAQ+AZ	0,682	0,82
Mon > 11% (Monocytose)	Ctrl/SPAQ	1,73	0,053
	Ctrl/SPAQ+AZ	1,82	0,03
	SPAQ/SPAQ+AZ	1,04	0,98

2.3. Effet de l'infection palustre sur les paramètres hématologiques

Le taux d'hémoglobine, le nombre de globules rouges, le pourcentage de monocytes et le nombre de plaquettes étaient significativement plus bas chez les enfants infectés par les stades sexués ou asexués de *Plasmodium* avec respectivement $p = 0,0006$, $p < 0,0001$, $p = 0,009$, et $p = 0,005$ (Figure 2A, 2B, 2E, 2F).

Par contre, le pourcentage de neutrophiles était plus élevé chez les enfants infectés par les stades sexués ou asexués de *Plasmodium* ($p = 0,038$, Figure 2D).

L'infection palustre n'a pas eu d'effet sur le nombre de GB, sur le pourcentage de lymphocytes et d'éosinophiles ($p > 0,05$).

Chez les personnes ayant une goutte épaisse positive, on a obtenu un effet significatif de la densité parasitaire sur le nombre de GB ($p = 0,016$), sur le pourcentage de lymphocytes ($p = 0,08$) et le pourcentage de monocytes ($p = 0,043$).

2.4. Effet de l'âge et du sexe sur les paramètres hématologiques

Le taux d'Hb, le pourcentage d'éosinophiles ont augmenté significativement avec l'âge avec respectivement $p < 0,0001$ et $p = 0,032$. A l'opposé, le nombre de GB diminuait avec l'âge ($p < 0,0001$)

Le taux d'Hb, était significativement plus bas chez les garçons que chez les filles avec un $p = 0,04$

Par contre, les filles avaient un nombre d'éosinophiles significativement plus bas que les garçons ($p = 0,016$).

Le nombre de lymphocytes a varié significativement avec le sexe, et était plus élevé chez les filles que chez les garçons ($p = 0,023$).

III. Discussion

Chez les enfants ayant reçu SPAQ ou SPAQ +AZ, le taux d'hémoglobine ainsi que le nombre de globules rouges étaient supérieurs à ceux des enfants du groupe contrôle, suggérant que la CPS +AZ influence ces paramètres. Les enfants du groupe contrôle avaient 3 fois plus de chances d'être anémiés que ceux des groupes SPAQ et SPAQ+AZ. De plus, l'anémie était présente chez environ 69% des enfants du groupe contrôle, contre 40% pour ceux traités à la SPAQ et 34% pour le groupe SPAQ+AZ. Les médicaments tout en réduisant l'incidence du paludisme dans les groupes traités (4,6) contribueraient également à réduire le risque de survenue de l'anémie. En effet, pour les mêmes paramètres, les enfants avec une goutte épaisse positive présentaient des taux d'Hb plus bas. Plusieurs études ont montré que l'infection palustre à *P.falciparum* était une des causes de variation hématologique dont l'anémie, une des anomalies hématologiques la plus fréquente. La baisse du taux d'hémoglobine au cours du paludisme est multifactorielle et incomplètement comprise ; des facteurs tels que la destruction mécanique des globules rouges parasités, la réduction de la production de globules rouges dans la moelle osseuse et la phagocytose des globules rouges infectés par le parasite figurent parmi les mécanismes impliqués (10,11). Cependant, bien que les changements hématologiques associés à l'infection palustre soient bien connus, il faut noter que la baisse du taux d'Hb peut être également due à d'autres causes. Les causes nutritionnelles par carence de fer, telle que la malnutrition (protéino-énergétique et vitaminique) occupent une place importante dans la survenue de l'anémie en Afrique (12). Les autres parasitoses intestinales notamment les helminthiases ou des nématodoses favorisent des saignements intestinaux contribuant ainsi à baisser le taux d'Hb et le nombre de globules rouges (12,13).

Le nombre de GB élevé, principalement les neutrophiles et les monocytes dans le groupe contrôle comparé au groupe traité, pourrait être associé à une réponse immunitaire face aux infections. En effet, la situation sanitaire du Burkina Faso est caractérisée par une multitude de pathologies liées à l'environnement et dominée notamment par les maladies infectieuses. Les infections respiratoires et les maladies diarrhéiques outre que le paludisme peuvent être à l'origine d'une production accrue de GB (14). L'administration de SPAQ+AZ dans notre étude a réduit l'incidence du paludisme et celles des autres maladies infectieuses grâce à l'AZ (5). Une autre explication possible est le fait que les médicaments administrés aux groupes traités ont réduit le

nombre de globules blancs. Cette réduction bien que peu probable serait un effet secondaire bien connu de l'amodiaquine et de la SP sur les granulocytes comme précédemment décrit dans plusieurs études (15,16).

De plus, la probabilité de faire une monocytose était plus élevée dans le groupe contrôle comparé aux groupes SPAQ et SPAQ+AZ. Les neutrophiles et les monocytes sont considérés respectivement comme la première ligne de défense du système immunitaire et sont essentiels à la protection de l'hôte contre l'infection. Ils capturent et détruisent les micro-organismes envahisseurs, par phagocytose et dégradation intracellulaire, libération de granules et formation de pièges extracellulaires neutrophiles après détection des agents pathogènes (17). Olliaro et al. ont estimé que le nombre de neutrophiles dans le sang périphérique augmentait d'environ 43 % (IC à 95 % 26 à 35 %) pendant le paludisme aigu non compliqué, la phagocytose étant l'un des mécanismes immunitaires sollicités(18).

La numération plaquettaire moyenne était significativement plus faible dans le groupe infecté par *Plasmodium* par rapport au groupe contrôle. Ces résultats corroborent des travaux précédents(19–21) qui ont montré que le nombre de plaquettes chez les enfants atteints de paludisme était inférieur à celui des enfants non infectés par le paludisme. Plusieurs facteurs semblent expliquer la réduction du nombre de plaquettes en cas de paludisme. Les données expérimentales et les études cliniques ont successivement souligné le rôle des facteurs immunitaires et la destruction ou la séquestration des plaquettes (19,21).

Dans notre étude, le nombre de monocytes était positivement associé à la densité parasitaire, en adéquation avec de précédentes études qui montraient un nombre élevé de monocytes chez des enfants atteints de paludisme simple (19,20).

Une relation inverse significative entre les lymphocytes et la parasitémie à *P. falciparum* a été mise en évidence dans notre étude, le nombre de lymphocytes étant plus faible lorsque la densité parasitaire augmente et quel que soit le groupe. Nos résultats corroborent des résultats antérieurs montrant que les personnes les plus parasitées à *Plasmodium* présentaient moins de lymphocytes (19,21,22). Deux mécanismes possibles pourraient expliquer ce résultat : d'une part la déplétion de lymphocytes du sang chez les enfants atteints de paludisme aigu à *P. falciparum* la séquestration des lymphocytes par piégeage dans les ganglions lymphatiques et d'autre part la mort anormale des cellules par apoptose (10,23).

Conclusion

Cette étude montre ainsi que la prise de SPAQ ou SPAQ+AZ dans un cadre prophylactique a un effet bénéfique sur le taux d'hémoglobine, ainsi que sur le risque de survenue de l'anémie. Le nombre relativement bas observé au niveau des GB après traitement pourrait être lié à une réponse immunitaire face aux pathogènes. Les molécules agiraient probablement de façon indirecte sur les paramètres hématologiques en réduisant l'incidence du paludisme et les autres maladies infectieuses.

Références bibliographiques

1. **OMS. Rapport mondial sur le paludisme 2021.** Vol. 13. Genève; 2021.
2. **OMS. Recommandation de l'OMS : Chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS) pour la lutte contre le paludisme à Plasmodium falciparum dans les zones de haute transmission saisonnière de la sous-région du Sahel en Afrique [Internet].** Vol. 2011. Genève; 2012. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337978>
3. **Ministère de la santé du Burkina-Faso. Annuaire statistique 2020.** Ouagadougou; 2021.

4. **Chandramohan D, Dicko A, Zongo I, Sagara I, Cairns M, Kuepfer I, et al.** Effect of adding azithromycin to seasonal malaria chemoprevention. *N Engl J Med.* 2019;380(23):1–10.
5. **Keenan JD, Ayele B, Gebre T, Zerihun M, Zhou Z, House JI, et al.** Childhood Mortality in a Cohort Treated With Mass Azithromycin for Trachoma. *Clin Infect Dis.* 2011;52:883–8.
6. **Yaméogo KB, Yerbanga RS, Ouattara SB, Yao FA, Lefèvre T, Zongo I, et al.** Effect of seasonal malaria chemoprevention plus azithromycin on *Plasmodium falciparum* transmission : gametocyte infectivity and mosquito fitness. *Malaria J* [Internet]. 2021;20:326:1-12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12936-021-03855-3>
7. **Bates D, Mächler M, Bolker BM, Walker SC.** Fitting linear mixed-effects models using lme4. *J Stat Soft.* 2015;67(1).
8. **Crawley MJ.** The R Book. John Wiley. London; 2007. 1–933 p.
9. **ANAES.** Lecture critique de l'hémogramme : valeurs seuils à reconnaître comme probablement pathologiques et principales variations non pathologiques. 1997;37.
10. **Awoke N, Amsalu A.** Profiles of hematological parameters in *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria patients attending Tercha General. *Infect Drug Resist.* 2019;12:521–7.
11. **White NJ.** Anaemia and malaria. *Malaria J* [Internet]. 2018;17:371:1–17. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2509-9>
12. **Diouf S, Folquet M, Mbofung K, Ndiaye O, Brou K, Dupont C, et al.** Prévalence et déterminants de l'anémie chez le jeune enfant en Afrique francophone Implication de la carence en fer. *Arch Pediatr.* 2015;22:1188–97.
13. **Uwah A, Ndem J, Peter A.** Splenic size and haematological indices of plasmodium berghi berghi infected mice treated with artesunate-amodiaquine and ciprofloxacin combination. *Acad J Sci Res.* 2015;3(January):15–25.
14. **CMTI.** Maladies infectieuses et tropicale. Alinéa Plu. Paris; 2016. 976 p.
15. **Rhodes EGH, Ball J, Franklin IM.** Amodiaquine induced agranulocytosis: inhibition of colony growth in bone marrow by antimalarial agents. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;292(6522):717–8.
16. **Saka WA, Akhigbe RE, Akinola AO, Azeez OM.** Hematotoxicity of amodiaquine in Sprague-Dawley Rats. *Toxicol Int.* 2012;19(2):112–4.
17. **Rosales C.** Neutrophil : A cell with many roles in inflammation or several cell types ? *Front Physiol.* 2018;9:113:1–17.
18. **Olliaro P, Nevill C, Lebras J.** Systematic review of amodiaquine treatment in uncomplicated malaria. *Lancet.* 1996;348(9036):1196–202.
19. **Gansane A, Ouedraogo IN, Henry NB, Soulama I, Ouedraogo E, Yaro J, et al.** Variation in haematological parameters in children less than five years of age with asymptomatic *Plasmodium* infection : implication for malaria field studies. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2013;108:644–50.
20. **Maina RN, Walsh D, Gaddy C, Hongo G, Waitumbi J, Otieno L, et al.** Impact of *Plasmodium falciparum* infection on haematological parameters in children living in Western Kenya. *Malaria J.* 2010;9(Suppl 3):1–11.
21. **Moulin F, Lesage F, Legros A-H, Maroga C, Moussavou A, Guyon P, et al.** Thrombocytopenia and *Plasmodium falciparum* malaria in children with different exposures. *Arch Dis Child* 2003. 2003;88:540–1.

22. Sanou GS, Tiendrebeogo RW, Ouédraogo AL, Diarra A, Ouédraogo A, Yaro J, et al. Haematological parameters , natural regulatory CD4 + CD25 + FOXP3 + T cells and $\gamma\delta$ T cells among two sympatric ethnic groups having different susceptibility to malaria in Burkina Faso. BMC Res Notes. 2012;5(76).

23. Kassa D, Petros B, Mesele T, Hailu E, Wolday D. Characterization of Peripheral Blood Lymphocyte Subsets in Patients with Acute *Plasmodium falciparum* and *P . vivax* Malaria Infections at Wonji Sugar Estate , Ethiopia. Clin Vaccine Immunol. 2006;13(3):376–9.