

Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako



U.S.T.T-B

Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)



Année universitaire : 2022 - 2023

Thèse N°...../

THESE

Profil épidémiologique de la population d'étude d'un
essai d'innocuité et d'efficacité protectrice d'un
anticorps monoclonal (CIS43LS) contre le paludisme,
essai clinique de phase 2, randomisé à double aveugle,
au Mali (Kalifabougou et Torodo).

Présentée et soutenue publiquement le 01/02/2024

Devant la faculté de médecine et d'odonto- stomatologie

Par :

M. SYLLA Alpha Hama

Pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat).

JURY :

Président : Mr Mahamadou Soumana SISSOKO, Maitre de Recherches

Membre : Mr Sory Ibrahim DIAWARA, Maitre de Recherches

Co-directeur : Mme Aïssata ONGOIBA, Médecin

Directeur : Mr Kassoum KAYENTAO, Directeur de Recherches

DEDICACE ET REMERCIEMENTS

Dédicaces :

Je dédie ce travail

❖ A Dieu

Le tout puissant, le Tout miséricordieux de m'avoir donné la force, le courage et la santé pour réaliser ce travail. Que ta bénédiction soit sur notre Prophète MOHAMED (Paix et Salut sur Lui), sur ses compagnons et sur tous ceux qui le suivent sur le droit chemin.

❖ A mes chères mères CISSE Fatoumata Hamma et GANESSE Bolly

Mes mamans chéries, femmes battantes et courageuses, vous avez toujours investi pour donner à vos enfants l'amour et une bonne éducation. Vos sages conseils et encouragements m'ont permis de réaliser ce travail, sachez que je suis très fier de vous. Je prie Dieu qu'il vous accorde une longue vie et une très bonne santé afin que vous puissiez jouir du fruit de notre travail. Recevez à travers ce travail ma reconnaissance et toute mon affection. Que Dieu vous bénisse !

❖ A mon cher père Karamakan

Papa, je ne saurais jamais te remercier pour ton soutien. Ta rigueur, ton honnêteté, et l'amour que tu as pour tes enfants m'ont fait voir ce jour. Que Dieu te donne une longue vie et une très bonne santé afin que tu puisses jouir du fruit de notre travail. Reçois à travers ce travail ma reconnaissance et toute mon affection. Que Dieu te bénisse !

REMERCIEMENTS

Mes remerciements s'adressent

❖ A mon pays, le Mali

Merci de ton enseignement gratuit, de ton soutien tout au long de mon parcours.

❖ Au corps professoral de la FMOS/FAPH

Merci d'être si encourageants et de faire tout votre possible pour nous garder motivés et soutenus tout au long de notre cursus universitaire. Vos connaissances et votre leadership nous fournissent un modèle inestimable pour nos propres carrières

❖ *A ma femme Hama Issa COULIBALY*

Chère épouse, tu m'as été d'un grand soutien, par ta compréhension, ta patience durant mon cycle à la Faculté de médecine jusqu'à ce jour, merci pour ton amour. Que Dieu bénisse notre mariage !

❖ *A ma fille Rokia Hama*

Ma petite princesse je suis fier d'être ton père et je t'aime beaucoup. Je prie Dieu pour que tu grandisses dans la sagesse et en parfaite santé, et que ta mère et moi soyons toujours là pour toi. Tu as toujours ma bénédiction. Que Dieu te bénisse !

❖ *A mes frères et sœurs* : Abdoulaye, Youssouf balla, Sadio Demba, Hamadi Karia, Oumar Kaba, Ousmane, Cheick Abba, Mamadou Ganesse, Harouna Zébé, N'galy Makan, Ouleymatou, Awa, Mariam Makan,

Vous étiez toujours présents quand j'avais besoin de vous. Vous m'avez accompagné dans cette épreuve, comme vous l'avez fait à chaque étape de ma vie. Après toutes ces années, je réalise ce que signifie d'avoir des frères et sœurs. Recevez par ce travail, la preuve de ma grande affection. Que Dieu vous bénisse !

❖ *A mes cousins et cousines* : Spécialement **GACKO Mohamed.**

Je me garde de citer des noms pour ne pas en oublier. Que l'esprit d'unité qui règne entre nous se maintienne pour toujours !

❖ *A tous mes neveux et nièces* :

Je ne citerais pas de noms au risque d'en oublier. Comptez sur mon soutien et mes conseils.

❖ *A mes chers Tontons KONARE Vieux Balla et DIARRA Mamadou de Kalifabougou et leur Famille respective* :

Merci pour vos soutiens moraux et matériels. Que dieu nous garde unis.

❖ *A tous mes ami(e)s et camarades* :

DIARRA Mahamadou, TRAORE Hamidou, TRAORE Lassina, TRAORE Abdoulaye BAKAYOKO Salif, DIALLO Ousmane, KAMISSOKO Boukary, KOUMA Bekaye, TANGARA Bekaye, SERRY Housseine, DIAKITE Moussa Kankou, TANGARA Nouhoum, GUINDO Youssouf, Alboukary Ag

ABBA, Daouda, DOUMBOA Josaphate, KONARE Simon, TRAORE Souleymane, COULIBALY Diakaridia, KONARE Youssouf.

Merci pour vos encouragements.

❖ ***A mon chef Dr DJIGUIBA Adama :***

Merci pour l'aide que vous m'aviez apporté pour le perfectionnement de ce travail : Que le Seigneur vous le récompense au centuple.

❖ ***A mes aînés et collaborateurs :***

Dr NIANGALY Moussa, Dr TRAORE Hamadi, Dr KEITA Mohamed, Dr SOMBORO André Pascal, Dr OUATTARA Adama, Dr SYLLA Mamadou, Dr DIARRA Djelika, Dr OUOLOGUEM Moussa, Dr DEMBELE Youssouf, Dr TAMBOURA Brahim, Dr COULIBALY Massan, Dr DIABATE Drissa, aux Biologistes DIAKITE Dramane, KONATE Mamoudou, aux internes MAIGA Oumou, TEME Boureima, DAOU Aboubacar Sidiki, KONE Amadou, FOFANA Balla et KONATE Cheick du DATA FAX. A toute l'équipe du CAP/LAB et LIG Bamako. Vos encouragements, soutiens et conseils ont été déterminants au cours de l'élaboration de ce travail. Mes sincères remerciements.

❖ ***Aux chauffeurs,*** Merci à vous pour les sacrifices et les efforts.

❖ ***A nos guides :***

DIARRA Mamadou, KONARE Mamadou, KONARE Bourama, KONARE Bakary et DOUMBIA Famoussa, COULIBALY Sadio, KONARE Yacouba *et* KONARE Yaya. En tant que représentants de l'équipe au sein de la communauté, vous avez assuré votre fonction avec bravoure et amour. Malgré les médisances des personnes de mauvaise foi, vous êtes restés indifférents pour l'intérêt commun. Soyez-en remerciés.

❖ ***A nos cuisinières : KASSOGUE Bintou et COULIBALY Kôtinè ;*** Je vous remercie infiniment pour vos soutiens.

❖ ***A la population de Kalifabougou et Torodo :*** merci pour votre participation à l'étude.

❖ ***A tout le personnel du CSCom de Kalifabougou et Torodo :*** ma profonde gratitude et mes sincères remerciements.

HOMMAGES AUX HONORABLES MEMBRES DU JURY

A notre maître et président du jury ;

Professeur Mahamadou Soumana Sissoko

- MD, MSPH, PhD ;
- Directeur adjoint MRTC-Parasitologie ;
- Maître de recherche en Biostatistiques/Recherche clinique en santé publique.

Cher Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider le jury de cette soutenance malgré votre emploi de temps chargé. Veuillez trouver-ci, l'expression de notre respectueuse reconnaissance. Votre disponibilité et votre rigueur scientifique ont été d'un atout non négligeable pendant tout au long de cette formation.

A notre maître, membre du jury ;

Sory Ibrahim DIAWARA

- MD, MPH, PhD ;
- Maître de recherche à la FMOS ;
- Médecin Chercheur au MRTC.

Cher Maître,

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de juger ce travail. Ceci témoigne de votre constante disponibilité et de votre désir ardent à parfaire la formation des générations futures. Nous sommes très fiers de pouvoir bénéficier de votre apport pour l'amélioration de la qualité de cette thèse. Soyez rassuré cher maître, de notre profonde admiration.

A notre maître, co-directrice de thèse ;

Docteur Aïssata ONGOIBA

- MD, Msc ;
- Assistante en Parasitologie-Mycologie ;
- Médecin Chercheur au MRTC.

Chère Maître,

Nous avons apprécié la sagesse avec laquelle vous avez encadrer ce travail. Votre compétence et votre sens de devoir nous ont énormément marqués et constituent pour nous un exemple que nous nous efforcerons de suivre. Veuillez trouver ici, l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour vos qualités scientifiques et humaines. Puisse Dieu vous accorder une longévité, une santé et une prospérité.

A notre maître et directeur de thèse ;

Professeur Kassoum KAYENTAO

- MD, PhD ;
- Directeur de recherche en Biostatistique/Santé publique ;
- Responsable adjoint de l'unité Paludisme et grossesse ;
- Directeur Scientifique ICER /Mali ;
- Enseignant-Chercheur.

Cher maître,

C'est pour nous un grand honneur et un réel plaisir que vous nous avez fait en nous confiant ce travail malgré vos multiples occupations.

L'accueil que vous nous avez réservé ne nous a pas laissé indifférent.

Votre gentillesse, votre chaleur humaine, votre ardeur et votre rigueur scientifique font de vous un homme aux qualités indéniables. Veuillez trouver ici, cher maître l'expression de notre sincère reconnaissance. Qu'ALLAH vous prête longue vie.

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

AC : Anticorps

ALT : Alanine aminotransférase

AQ : Amodiaquine

CTA : Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine

CIS43LS : Circumsporozoite lien 43 Leucine Serine

CPS : Chimio Prévention Saisonnier

Cr : Créatinine

CSCom : Centre de Santé Communautaire

DEAP : Département d'épidémiologie des maladies parasitaires

DTC : Directeur technique du centre

DDT : dichloro diphényl trichloro-éthane

ECG : Électrocardiogramme

ECG : Électrocardiogramme

FM : Frottis mince

FMOS/FAPH : Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie et la Faculté de Pharmacie

HBV : Virus de l'hépatite B

HCV : Virus de l'hépatite C

IFN γ : Interféron gamma

IP : Indice Plasmodique

IR : Intervalles de Référence

Kg : Kilogramme

LIG : Laboratoire Immuno-Génétique

MRTC : Malaria Research and Training Center

MILD : Moustiquaires Imprégnées d’Insecticides de Longue Durée d’Action

NIAID : Institut national des maladies allergiques et infectieuses

NIH : Institut national de la Santé

NK: Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OHVN : Office de la Haute Vallée du Niger

PCR: Polymérase Chain Réaction

PID : Pulvérisation Intra Domiciliaire

PNLP : Programme national de lutte contre le paludisme

PID : Pulvérisation intra domiciliaire

QBC : Quantitative Buffy Coat

SP : Sulfadoxine pyriméthamine

SNISS : Système national d’Information Sanitaire et Social du Mali

TPI : Traitement Préventif Intermittent

TDR : Tests de Diagnostic Rapide

TPI : Traitement préventif intermittent

UL : microlitre

USTTB : Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako

VIH : Virus Immunodéficience-acquise

VRC : Centre de Recherche sur les Vaccins

Table des matières

1. INTRODUCTION :	1
2. OBJECTIFS :	3
2.1 Objectif général :	3
2.2 Objectifs spécifiques :	3
3. GENERALITES :	4
3.1. Paludisme.....	4
3.1.1 Historique du paludisme :	4
3.1.2 Répartition géographique :	6
3.1.3 Agents pathogènes :	9
3.1.4 Vecteurs :	11
3.1.5 Cycles biologiques :	11
3.1.6 Immunité antipaludique :	13
3.1.7 Physiopathologie :	15
3.1.8 Manifestations cliniques :	16
a. Paludisme simple :	16
b. Le paludisme grave :	16
3.1.9 Diagnostique Biologique :	16
a. Technique de microscopie :	17
b. Tests de Diagnostic Rapide (TDR) :	18
Quantitative Buffy Coat (QBC).....	18
d. Biologie moléculaire :	19
3.1.10 Traitement :	20
a. Prévention :	20
b. Traitement du paludisme simple :	22
b.1 Traitements de paludisme selon les lignes directives nationales :	22
c. Traitement de paludisme grave :	23
4. METHODOLOGIE :	25
4.1 Cadre d'étude :	25
❖ Le choix du site :	26
❖ Historiques :	27
❖ Situation géographique :	28
❖ Démographie/Population :	28

❖	Ressources naturelles :	29
❖	Infrastructures et équipements :	30
❖	Le climat :	34
4.2	Type et période d'étude :	36
4.3	Population d'étude :	37
4.4	Critères d'inclusion :	37
4.5	Critères de non-inclusion :	37
4.6	Taille de l'échantillon :	39
4.7	Procédures de l'étude :	40
4.7.1	Procédure de dépistage :	40
4.7.2	Procédures de l'enrôlement à l'étude :	42
4.7.3	Définitions opérationnelles :	42
4.8	Considérations éthiques :	46
4.9	Collecte, saisie et analyse des données :	47
5.	RESULTATS :	48
6.	COMMENTAIRES ET DISCUSSION :	54
7.	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	61
7.1	Conclusion :	61
7.2	Recommandations :	61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Répartition des volontaires dépistés par site.....	48
Tableau II : Répartition des volontaires dépistés selon les communautés.....	48
Tableau III: Répartition des volontaires dépistés par site en fonction de l'âge moyen.	49
Tableau IV : Répartition des volontaires en âge de procréer.....	49
Tableau V : Eligibilité des volontaires au dépistage initial.	50
Tableau VI : Eligibilité des volontaires redépistés.	50
Tableau VII: Eligibilité globale des volontaires au dépistage.	51
Tableau VIII: Répartition des volontaire enrôlés par site.....	51
Tableau IX : Répartition des volontaires enrôlés par site en fonction du sexe.....	51
Tableau X : Répartition des volontaires enrôlés par site selon l'âge moyen.	51
Tableau XI : Critères d'inéligibilité des volontaires au dépistage.....	52
Tableau XII : Prévalence de l'infection palustre à la ge au moment de l'enrôlement.....	52
Tableau XIII : Fréquence des espèces plasmodiales retrouvées.	53

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Strates épidémiologiques selon le nombre de mois de transmission.....	9
Figure 2: Cycle biologique du paludisme chez l'homme et chez l'anophèle.	13
Figure 3: Carte de l'aire sanitaire de Kalifabougou.....	25
Figure 4: Carte de l'aire sanitaire de Torodo.	26
Figure 5: Courbe de température de Kalifabougou en 2021.....	35
Figure 6: Courbe de température de Torodo en 2021.....	35
Figure 7: Pluviométrie de Kalifabougou en 2021.....	36
Figure 8: Pluviométrie de Torodo en 2021.....	36
Figure 9: Répartition des volontaires dépistés par site en fonction du sexe.	48
Figure 10: Répartition des volontaires selon l'utilisation de la contraception.....	49
Figure 11: Méthodes de contraception utilisées.....	50

1. INTRODUCTION :

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante dû à la présence et à la multiplication dans le sang d'un hématozoaire du genre *Plasmodium* [1]. Il est transmis à l'homme par la piqure infectante d'un moustique du genre *Anophèles*. A ce jour, cinq (5) espèces plasmodiales sont identifiées responsables de cette affection chez l'homme : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium knowlesi*. Une sixième espèce qui est le *Plasmodium cynomolgi* est accidentellement retrouvée chez l'homme[2,3]. Le *P. falciparum* est responsable de la majorité des décès liés au paludisme grave, il est l'espèce la plus répandue en Afrique[4].

Première endémie parasitaire mondiale, le paludisme constitue un sérieux problème de santé publique en Afrique. Ainsi, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en 2022, on estimait à 249 millions le nombre de cas de paludisme dans le monde dont 94% en Afrique. Environ 608 000 cas de décès dus à cette affection ont été enregistrés à la même période, parmi lesquels près de 95 % vivaient en Afrique[5].

Selon le système national d'information sanitaire et social du Mali (SNISS) le paludisme est la première cause de consultation en 2021 avec 34%, le nombre de cas confirmés de paludisme est estimé à 3 204 275 dont 1480 cas de décès[6].

Malgré les moyens de lutte mis en œuvre par l'OMS de 1955 à nos jours tels que : la chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS) chez les enfants de 3 mois à 59 mois, l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides de longue durée d'action (MILD), la pulvérisation intra domiciliaire (PID), le traitement préventif intermittent (TPI) chez les femmes enceintes, le paludisme demeure la principale cause de morbi-mortalité en Afrique au sud du Sahara[7]. Cela en partie est dû à l'émergence et au développement des souches parasitaires de plus en plus résistantes[8]. Ainsi, pour l'éradication du paludisme, le développement d'un vaccin sûr et efficace reste l'objectif primordial. Depuis quelques décennies, diverses institutions de recherches dans le monde s'attèlent à la mise au point d'un vaccin contre le paludisme.

En octobre 2021, l'organisation mondiale de la santé(OMS) a recommandé le RTS,S le premier vaccin antipaludique chez les enfants en Afrique subsaharienne et dans les régions à transmission modérée ou forte du paludisme à *Plasmodium falciparum*[9,10]. Le vaccin R21/Matrix-M vient d'être recommandé par l'OMS en octobre 2023 comme le deuxième vaccin antipaludique chez les

enfants dans la région africaine permettant de réduire à 75 % le nombre de cas symptomatiques au cours des 12 mois dans les zones où la transmission du paludisme saisonnier est forte[11].

- Les anticorps (AC) monoclonaux sont une nouvelle approche thérapeutique récemment utilisés contre les maladies émergentes telles que le VIH, l'Ebola et le Covid-19.

Ces résultats encourageants ont inspiré des chercheurs pour leurs utilisations dans la prévention du paludisme.

Aussi le Centre de Recherche sur les Vaccins (VRC) de l'Institut National des Maladies Allergiques et Infectieuses (NIAID) a mis au point un anticorps Monoclonal humain (Mab) appelé CIS43LS qui pourrait protéger contre l'infection à *P. falciparum* pendant toute une saison de transmission du paludisme. C'est le premier essai monoclonal contre une maladie parasitaire dans le monde. Cet anticorps-monoclonal a fait l'objet d'une évaluation lors d'un essai clinique de phase 1 chez les adultes sains aux Etats-Unis, résultats encourageants qui a conduit à l'essai de phase 2 à Kalifabougou et Torodo, dans le but de tester son innocuité et son efficacité protectrice en 2021, en zone de transmission saisonnière du paludisme au Mali.

Le but de ce présent travail est d'évaluer le profil épidémiologique de la population d'étude au cours de cet essai clinique sur l'innocuité et l'efficacité protectrice du CIS43LS chez les adultes sains de Kalifabougou et Torodo en 2021.

2. OBJECTIFS :

2.1 Objectif général :

Evaluer les caractéristiques épidémiologiques de la population de l'essai clinique d'innocuité et d'efficacité protectrice du CIS43LS contre le paludisme chez les adultes à Kalifabougou et Torodo en 2021.

2.2 Objectifs spécifiques :

Déterminer les caractéristiques socio-démographiques des volontaires dépistés et enrôlés au cours de l'essai clinique de CIS43LS ;

Déterminer la fréquence des critères de non-inclusion des volontaires au dépistage ;

Déterminer la prévalence de l'infection palustre des volontaires enrôlés au cours de l'essai clinique du CIS43LS.

3. GENERALITES :

3.1. Paludisme

3.1.1 Historique du paludisme :

Le paludisme affecte l'être humain depuis la quatrième époque géologique, il y a plus de 50000 ans et il aurait été un agent pathogène depuis le début de l'histoire de notre espèce. Cela fait des milliers de générations que le paludisme est considéré comme l'une des maladies les plus fatales de l'histoire de l'humanité[12]:

- En 1630, découverte du quinquina par les jésuites de Pérou, connu des indiens du Pérou depuis plusieurs siècles[13] ;
- En 1880, Charles Laveran médecin militaire et parasitologue découvre en Algérie le parasite protozoaire responsable du paludisme , à cette occasion il obtient le prix Nobel de la Médecine en 1907[14] ;
- En 1820, Les chimistes Joseph Bienaimé Caventou et Pierre Joseph Pelletier extraient la quinine de la quinquina[15] ;
- En 1834, Maillot en Algérie codifie l'utilisation de la quinine dans le traitement des fièvres[16] ;
- Entre 1885 et 1897, les travaux de Ettore Marchiafava, Angelo Celli, Golgi, Grassi, Welch et Fatelli décrivent les trois premières espèces d'hématozoaires[17] :
 - *Plasmodium falciparum* ;
 - *Plasmodium malariae* ;
 - *Plasmodium vivax*.
- En 1897, ROSS un médecin de l'armée indienne, déclare qu'un moustique est le vecteur du paludisme[13];
- Vers les années 1910, mise au point des premiers essais de vaccination avec les frères Sargent en Algérie et Celli en Italie qui tentèrent sans succès de mettre au point un vaccin efficace à partir des sporozoïtes[18] ;

- En 1922, description du *Plasmodium ovale* par l'Américain John William Watson Stephens[19] ;
- Vers les années 1930, *Plasmodium knowlesi* a été transmis expérimentalement à l'homme[20] ;
- En 1932, description du *Plasmodium knowlesi* chez l'homme de façon expérimentale par injection intraveineuse[21] ;
- En 1939 : découverte des propriétés insecticides du DDT (dichloro diphényl trichloro-éthane) par Paul Hermann Muller[22] ;
- De 1930-1945, découverte des antipaludiques de synthèse (amino-4- quinoléines) ;
- En 1948, SHORTT et GARNHAM décrivent le stade hépatocytaire du parasite[13] ;
- En 1960, premiers cas de chimio-résistance du *P. falciparum* aux amino-4-quinoléines en Colombie puis en Asie du Sud-Est[23] ;
- En 1983, Première tentative de vaccination anti palustre par une molécule synthétique SPf66[12]. Par la suite Manuel Pattaroyo et son équipe en 1987 développent en Colombie la molécule synthétique SPf66 pour prévenir le paludisme à *Plasmodium falciparum*, les résultats montrent que le SPf66 a une très faible immunogénicité[24] ;
- Depuis 2019, près de 2 millions d'enfants ont été vacciné avec le RTS, S/AS01 au Ghana, au Kenya et au Malawi dans le cadre du programme de mise en œuvre du vaccin contre le paludisme. L'introduction du vaccin antipaludique RTS, S dans les 3 pays pilotes a eu un impact considérable, réduisant le nombre d'hospitalisations pédiatriques pour paludisme grave et sauvant des vies. L'innocuité du vaccin a été démontré après l'administration de plus de 4,5 millions de doses à près de 1,7 millions d'enfants dans le cadre des programmes pilotes d'introduction. Le 06 octobre 2021, l'OMS a recommandé le vaccin antipaludique RTS, S/AS01. Un essai plus récent (2017-2020) d'inoculation du vaccin juste avant la haute saison palustre dans les zones où la transmission du paludisme est fortement saisonnière a révélé une efficacité similaire à celle de la chimio prévention du paludisme saisonnier, qui a permis de prévenir environ 75% des cas de paludisme. Il doit être administré selon un schéma à 4 doses aux enfants à partir de l'âge de 5 à 17 mois et une

cinquième dose envisagée dans les régions où il subsiste un risque important de paludisme chez les enfants, un an après la quatrième dose[25] ;

- Le R21/ Matrix-M : Le vaccin R21 est le deuxième vaccin antipaludique récemment recommandé par l’OMS en octobre 2023. Le vaccin à une efficacité élevée lorsqu’il est administré juste avant la saison de haute transmission du paludisme. Il permettrait de réduire de 75 % le nombre de cas symptomatiques au cours des 12 mois suivant l’administration d’une série de trois doses, une quatrième dose administrée un an après la troisième permet de maintenir l’efficacité du vaccin jusqu’à une nouvelle saison de transmission[26].

NB : Ces deux vaccins seront disponibles le plutôt possible au Mali, selon le Centre de recherche et de formation sur le paludisme (MRTC)[27].

- Les anticorps monoclonaux : Ce sont des protéines spécifiques qui sont clonées à partir d’une seule cellule B et se lient à un seul épitope sur un agent pathogène. Ils sont actuellement utilisés dans le traitement et/ou la prévention de nombreuses maladies infectieuses, notamment le virus respiratoire syncytial, le virus H5N1, l’anthrax, le VIH et Ebola. Le centre de recherche sur le vaccin, VRC des Etats-Unis a mis au point un anticorps monoclonal pour la première fois dans le monde, comme moyen de prévention du paludisme. A l’étude préclinique, le premier anticorps monoclonal développé à cet effet, appelé CIS43LS a conféré une protection à 100% contre le paludisme chez les souris avec peu d’effets secondaires. Ce résultat impressionnant a permis l’utilisation de ce produit chez les humains ; dans un essai clinique de phase 1 au VRC ou il s’est avéré efficace, protecteur et tolérable, Martin Gaudinski et al[28,29]. Ce qui conduit à un essai de phase 2 au Mali où il s’est avéré efficace à 88,2% pour une dose de 40 mg par kg de CIS43LS[30].

3.1.2 Répartition géographique :

L’épidémiologie du paludisme est extrêmement variable d’une zone géographique à une autre en raison de la distribution des *anophèles*, la capacité vectorielle, des caractéristiques biologiques des différentes espèces de *Plasmodium* , la répartition géographique qui varie d’un lieu à un autre[31].

➤ Europe :

Officiellement, le paludisme a été éradiqué en Europe, y compris aux Açores, aux Canaries, à Chypre, dans les états de l’Europe de l’Est et dans la partie européenne de la Turquie. Il est tout

de même à noter que la France reste un pays d'endémie par le biais des deux départements outre-mer que sont Mayotte et la Guyane[32].

➤ **Amérique :**

Le paludisme a été éradiqué en Amérique du Nord, la transmission se poursuit modérément en Amérique centrale (*P. vivax* essentiellement) mais les Caraïbes sont indemnes, à l'exception de Haïti et d'une partie de la République Dominicaine ; les deux départements français que sont la Martinique et la Guadeloupe sont indemnes du paludisme[31].

➤ **Asie :**

L'OMS a certifié la Chine exempte de paludisme en juin 2021 et a été ajouté au registre officiel des zones étant parvenues à éliminer le paludisme[31]. Toute l'Asie du Sud-Est (Myanmar, à l'exception de la Chine du Sud, Thaïlande, Vietnam, Cambodge, Laos, Malaisie, Indonésie, Philippines) est touchée par une transmission due à *P. falciparum* (avec présence, dans certaines régions, de souches multirésistantes), à *P. vivax* et à *P. knowlesi* (à Bornéo, en Malaisie péninsulaire, aux Philippines à l'île de Palawan, à Singapour, au Myanmar, en Thaïlande, au Cambodge et au Vietnam). Les autres régions et la péninsule indienne sont atteintes par *P. vivax* et *P. falciparum* mais sont moins concernées par le phénomène de multirésistance. A la différence de l'Afrique, où la transmission est beaucoup plus homogène, la transmission en Asie se fait sous forme de foyers disséminés en milieu rural essentiellement, dans les zones de collines boisées. A l'exception de certaines grandes cités (indiennes notamment), les grandes villes asiatiques sont indemnes[33].

➤ **En Océanie :**

La transmission est hétérogène, le paludisme est endémique aux Iles Salomon, au Vanuatu, en Papouasie Nouvelle Guinée[31].

➤ **Proche-Orient et Moyen-Orient :**

Le *P. falciparum* sévit sur la côte ouest de la péninsule arabique et au Yémen. Toutes les villes sont indemnes, ainsi que Bahreïn, Israël, Jordanie, Liban, Koweït, Qatar. Le risque est faible (*P. vivax*) dans les autres États (Syrie, sud-est de la Turquie, Émirats arabes unis et Oman)[34,35].

➤ En Afrique :

Le paludisme est très largement répandu dans toute l'Afrique subsaharienne, où coexistent *P. falciparum* (nettement prédominant), *P. ovale* et, de manière sporadique, *P. malariae*. Le *Plasmodium vivax* peut être retrouvé en Afrique de l'Est. Il existe une transmission faible et intermittente en Afrique du Nord (Algérie), essentiellement due à *P. vivax*, ainsi qu'au Cap-Vert et à l'île Maurice. Dans les îles de l'océan indien, l'île de la Réunion est indemne ; en revanche, la transmission est bien présente aux Comores, dont Mayotte (département français), et à Madagascar où coexistent quatre espèces[31].

Au Mali, il y a une extrême variabilité de la situation épidémiologique qui est fonction des faciès géo climatiques (Dumbo et all., 1989 ; Dumbo 1992), il existe 5 faciès épidémiologiques de transmission du paludisme[36] :

- ✓ Une zone soudano guinéenne à transmission saisonnière longue ≥ 6 mois. Dans cette zone, l'indice plasmodique chez les enfants est $\geq 80\%$. L'état de prémuniton est acquis vers l'âge de 5-6 ans ;
- ✓ Une zone sahélienne à transmission saisonnière courte ≤ 3 mois. Dans cette zone, l'IP se situe entre 50-70%. L'état de prémuniton est rarement atteint avant l'âge de 9-10 ans ;
- ✓ Une zone de transmission sporadique voire épidémique correspondant aux régions du Nord et à certaines localités des régions de Koulikoro et de Kayes (Nara, Nioro, Diéma, Yélimané, Kayes). L'IP est en dessous de 5%. Tous les groupes d'âge sont à risque de paludisme grave. Une précaution particulière doit être prise chaque fois que ces populations migrent vers le Sud du pays.
- ✓ Des zones de transmission bi ou plurimodales comprenant le delta intérieur du fleuve Niger et les zones de barrage et de riziculture : Niono, Sélingué, Manantali et Markala. L'IP se situe entre 40-50%. L'anémie reste un phénotype clinique important ;
- ✓ Des zones peu propices à l'impaludation particulièrement dans les milieux urbains comme Bamako et Mopti où le paludisme est hypo endémique. L'IP est $\leq 10\%$ et les adultes peuvent faire des formes graves et compliquées de paludisme.

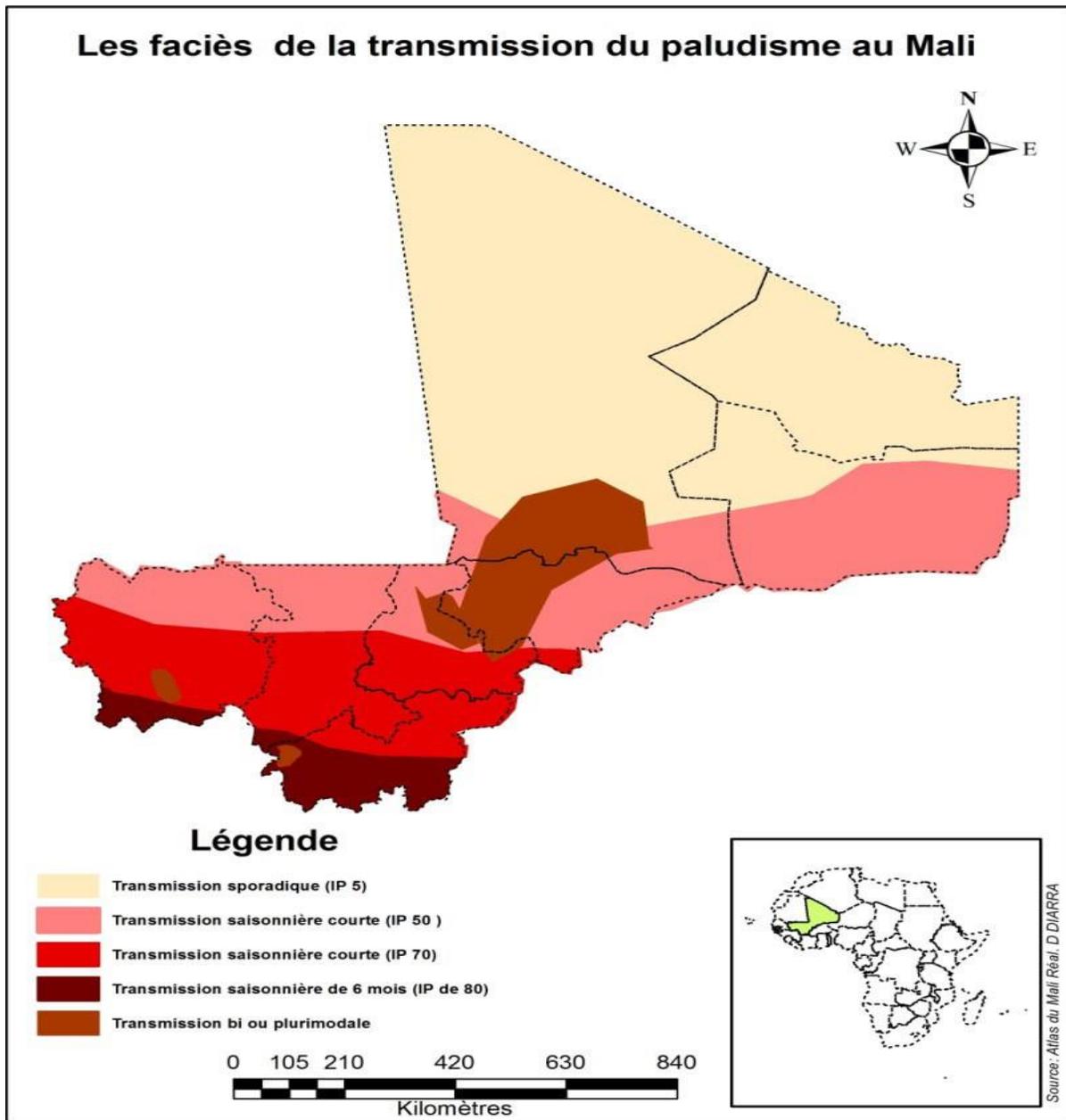


FIGURE 1: STRATES EPIDEMIOLOGIQUES SELON LE NOMBRE DE MOIS DE TRANSMISSION[37].

3.1.3 Agents pathogènes :

Le paludisme ou malaria est déterminé par les protozoaires du genre *Plasmodium*. Sur environ 140 espèces de *Plasmodium* actuellement recensées, seulement 6 sont pathogènes pour l'Homme. Il s'agit de *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi* (à un réservoir principalement simien) et *P. cynomolgi*. Ces 6 espèces diffèrent par des critères biologiques et cliniques, par leur répartition géographique et par leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques [38].

✓ *Plasmodium falciparum* :

C'est l'espèce la plus redoutable car responsable de l'accès palustre perniciosus qui peut entraîner la mort du sujet. Elle est présente dans les régions chaudes où les températures supérieures à 18°C sont indispensables pour assurer le cycle du parasite chez le moustique. Cela explique son absence au-delà de 1500 m d'altitude en Afrique et de 2500 m en Amérique ou en Asie, ainsi que dans les régions tempérées. Elle a aussi développé des résistances aux antipaludiques. C'est l'espèce la plus retrouvée en Afrique subsaharienne[31]. En Afrique, la transmission est assurée dans 90% par *A. gambiae* et *A. funestus*.

✓ *Plasmodium vivax* :

Responsable d'une fièvre bénigne rythmée dite tierce (du fait d'un cycle érythrocytaire de 48 heures) ; le *Plasmodium vivax* est la deuxième cause la plus répandue de paludisme dans le monde et la principale cause de paludisme en dehors de l'Afrique. Bien que les infections soient rarement mortelles, les maladies cliniques peuvent être débilitantes et avoir des répercussions sanitaires et économiques importantes sur les populations touchées[39]. En raison de sa phase hépatique dormante, le *P. vivax* peut survivre dans des climats plus froids que d'autres espèces de paludisme, ce qui lui donne une aire de répartition géographique plus large, y compris les climats tropicaux, subtropicaux et tempérés. La prévalence la plus élevée se trouve en Amérique latine et en Asie du Sud-Est[40].

✓ *Plasmodium malariae* :

Responsable de fièvre quarte bénigne ; il est répandu dans toute l'Afrique Subsaharienne, une grande partie de l'Asie du Sud-Est, en Indonésie, sur de nombreuses îles du Pacifique occidental et dans certaines régions du bassin amazonien d'Amérique du Sud[41]. Il se différencie des autres espèces par une incubation plus longue (15 à 21 jours) et, surtout par sa capacité à entraîner en l'absence de traitement initial, des recrudescences très tardives (jusqu'à 20 ans après le retour de la zone d'endémie)[31].

✓ *Plasmodium ovale* :

Responsable des accès de fièvre bénigne, il peut être à l'origine d'une fièvre rythmée tierce. Son incubation est de 15 jours au minimum. Il sévit en Afrique intertropicale du centre et de l'ouest. L'évolution est bénigne mais avec des rechutes tardives (5 ans)[31].

✓ *Plasmodium knowlesi* :

Présent en Asie du Sud-Est, en zone forestière. Il est la seule espèce caractérisée par un développement sanguin asexué quotidien[20].

✓ *Plasmodium cynomolgi* : Une espèce exclusivement animale qui a été récemment décrite dans les pathologies humaines[3].

La formule parasitaire se caractérise au Mali, par 80 à 85% de *P. falciparum*, 10 à 15% de *P. malariae*, 1% de *P. ovale*.

3.1.4 Vecteurs :

Le paludisme est transmis à l'homme par la pique infestante d'un moustique culicidé du genre *Anophèles* au moment d'un repas sanguin. Seule la femelle hématophage transmet la maladie.

Il existe environ 500 espèces d'anophèles, avec une cinquantaine capable de transmettre le paludisme à l'homme. Le principal vecteur en Afrique est *Anophèles gambiae*, qui cohabite avec *Anophèles funestus* et *Anophèles arabiens*[42].

Au Mali les espèces vectrices sont *Anophèles gambiae*, *Anophèles arabiensis* et le complexe *Anophèles Funestus*[43].

3.1.5 Cycles biologiques :

Le cycle se déroule successivement chez l'Homme (phase asexuée chez l'hôte intermédiaire) et chez l'*anophèle* (phase sexuée chez l'hôte définitif)[44]

➤ **Chez l'*Anophèle* :**

Les gamétocytes, ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté, se transforment en gamètes mâles et femelles qui fusionnent en un œuf libre et mobile, nommé ookinète. Cet ookinète quitte la lumière du tube digestif, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac de l'*anophèle* et se transforme en oocyste. Les cellules parasites se multiplient à l'intérieur de cet oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. Ces sporozoïtes sont les formes infectantes, prêtes à être inoculées avec la salive du moustique lors d'un repas sanguin sur un hôte vertébré. La durée du développement sporogonique des *Plasmodium* varie en fonction des conditions climatiques : entre 9 et 20 jours pour *P. falciparum* (entre, respectivement, 30 °C et 20 °C), un peu plus rapide

pour *P. vivax* à températures équivalentes (l'espèce tolère aussi des températures plus basses : 18 °C), et environ 21 jours pour *P. malariae*[32,46].

➤ **Chez l'homme :**

✓ **Schizogonie pré érythrocytaire :**

Lorsqu'une femelle d'anophèle infectée pique un être humain, elle injecte des sporozoïtes avec sa salive, qui sert d'anticoagulant. Cet anticoagulant évite la formation de caillots de sang dans la trompe et les pièces buccales tubulaires très fines du moustique[45]. Parvenus dans l'organisme humain, les sporozoïdes rejoignent très rapidement le sang puis le foie et pénètrent à l'intérieur des hépatocytes[46]. Dans les hépatocytes infectés, les sporozoïdes se divisent et donnent des schizontes hépatique. Celui-ci finit par éclater et libérer dans la circulation sanguine des milliers de mérozoïtes qui adhèrent rapidement aux globules rouges (hématies) et y pénètrent initiant la phase sanguine. La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes[47]. Cette brève description de la phase hépatique s'applique à trois des espèces du paludisme infectant l'homme : *P. falciparum*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. Les deux autres espèces, *P. vivax* et *P. ovale*, ont un cycle légèrement différent : un certain nombre des parasites qui pénètrent initialement dans le foie ne se transforment pas immédiatement en schizontes hépatiques et passent par une sorte de phase dormante (phase hypnozoïtes) pendant des mois, voire même des années responsable des rechutes[45,47].

✓ **Schizogonie érythrocytaire[48] :**

Très rapidement, les mérozoïtes pénètrent dans les globules rouges. La pénétration du mérozoïte dans l'érythrocyte, sa maturation en trophozoïte puis en schizonte mature prend 24 à 72 heures (en fonction de l'espèce) et conduit à l'éclatement du globule rouge de l'hôte et à la libération de 4 à 32 nouveaux mérozoïtes. Ces mérozoïtes pénètrent dans de nouveaux globules rouges et débutent un nouveau cycle de réplication. Cette partie du cycle correspond à la phase clinique ; la parasitémie s'élève et le sujet devient fébrile : c'est l'accès palustre. Dans l'accès de primo-invasion, le développement des parasites est asynchrone ; tous les schizontes hépatiques n'arrivent pas à maturité au même moment ; et la fièvre est souvent continue, anarchique ou irrégulière. Après plusieurs jours d'évolution et en l'absence de traitement, on observe une synchronisation des parasites : tous les schizontes érythrocytaires arrivent à maturation au même moment, entraînant la destruction d'un grand nombre de globules rouges de manière périodique, toutes les 24 heures (fièvre quotidienne à *P. knowlesi*), 48 heures (fièvre tierce de *P. falciparum*, *P. vivax* ou

P. ovale) ou toutes les 72 heures (fièvre quarte de *P. malariae*). En pratique, au moment du diagnostic, la fièvre due au *Plasmodium falciparum* est synchrone donc rarement tierce. Après un certain nombre de cycles érythrocytaires, certains trophozoïtes subissent une maturation d'une dizaine de jours accompagnée d'une différenciation sexuée : ils se transforment en gamétocytes à potentiel mâle ou femelle. Les gamétocytes matures vont ensuite rester en circulation dans le sang pendant quelques semaines.

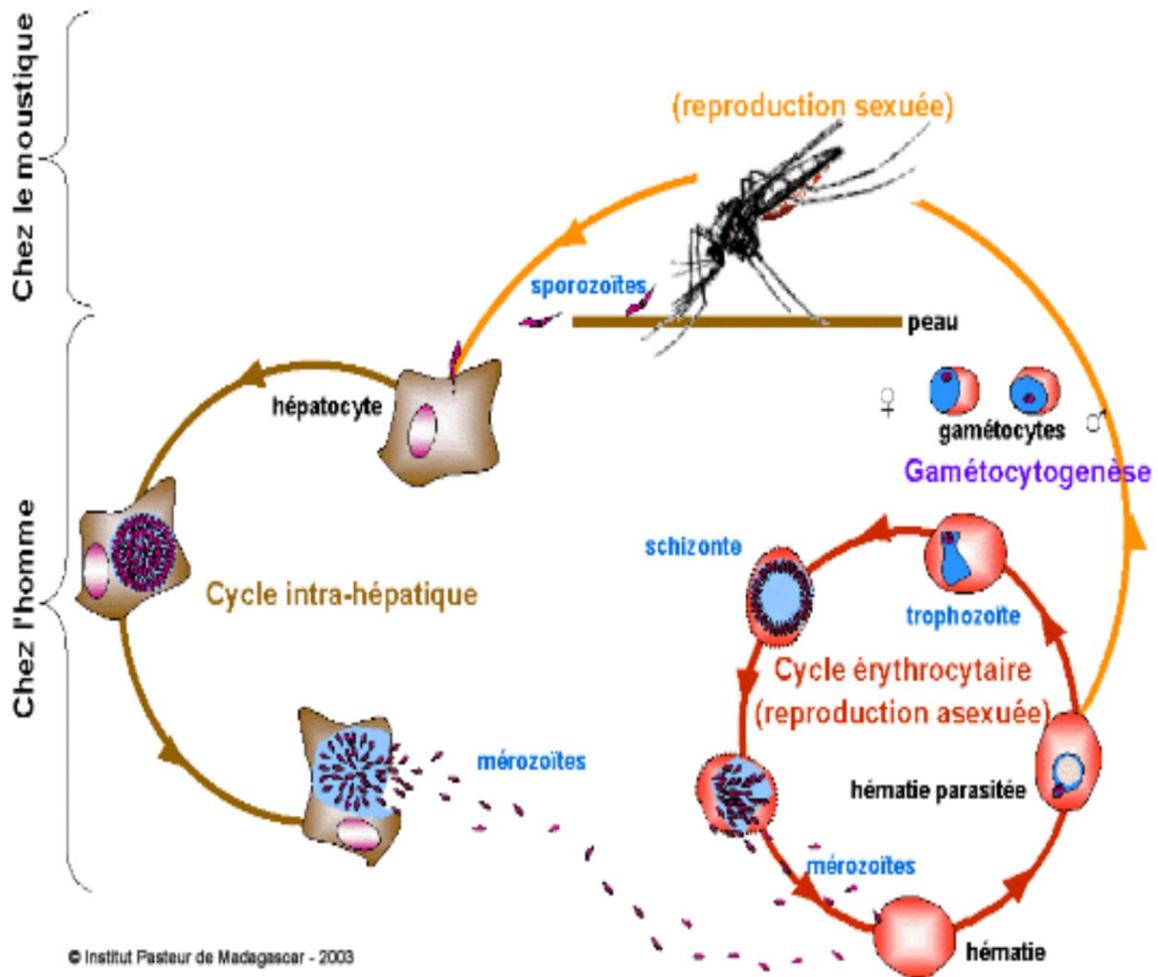


FIGURE 2: CYCLE BIOLOGIQUE DU PALUDISME CHEZ L'HOMME ET CHEZ L'ANOPHELE[18].

3.1.6 Immunité antipaludique :

➤ Immunité naturelle :

L'immunité innée est la première ligne de défense face aux agents infectieux et pathogènes. Elle ne tient pas compte du type d'infection qu'elle combat[49]. Il existe des facteurs génétiques

conférant à certaines personnes une immunité naturelle ou au moins partielle même si cette immunité est mal élucidée. On évoque :

- Des facteurs érythrocytaires : trait drépanocytaire (sujet hétérozygote AS), groupe sanguin Duffy négatif ;
- Des facteurs non érythrocytaires : groupe HLA, polymorphisme de la réponse immune[50].

La réponse immunitaire dirigée contre *Plasmodium falciparum* (Pf), agent responsable du paludisme chez l'homme, est le résultat de plusieurs milliers d'années de coévolution entre le parasite et son hôte. La production d'interféron gamma (IFN γ) est important pour le pronostic évolutif de la pathologie.

Des études récentes montrent que les cellules Natural Killer (NK) pourraient être des sources de cette production précoce d'IFN γ . Connues pour leur rôle contre les tumeurs et les virus, elles seraient également capables de reconnaître directement des hématies infectées par *Plasmodium falciparum*[50].

➤ **Immunité acquise :**

Elle joue un rôle essentiel dans le paludisme. Elle est responsable de la production des anticorps. Cette immunité s'acquiert lentement en situation d'exposition continue. Elle n'empêche pas d'être de nouveau contaminé et ne permet pas de se débarrasser totalement du parasite. Cependant elle diminue la survenue de formes cliniques graves. Cela explique qu'en zone de transmission intense du paludisme, les jeunes enfants payent le plus lourd tribut à la maladie à partir de l'âge de 4 à 6 mois lorsque la protection maternelle devient moins importante et jusqu'à l'âge de 5 ans en moyenne. A partir de cet âge l'acquisition progressive d'un état de prémunition fait diminuer le risque d'accès grave. Progressivement le risque d'accès grave diminue alors que le sujet tolère des parasitémies de plus en plus importantes tout en restant cliniquement asymptomatique. En zone de transmission intense, il est exceptionnel qu'un sujet adulte fasse un accès grave. Cette immunité est donc << non-stérilisante >>, on parle alors de prémunition, en fonction de l'espèce et ne se développe qu'après une longue période d'exposition ininterrompue. Au cours de la grossesse les anticorps maternels peuvent passer chez les nouveaux nés de mères prémunies, les conférant ainsi une immunité dite passive qui les protège normalement durant les six premiers mois de leurs vies. En revanche elle n'est jamais totale et jamais définitive. Un sujet en zone tempérée pendant 2 ou

3 ans perd progressivement sa protection. Ainsi lorsqu' il retourne dans son pays, il est devenu vulnérable, au même titre qu'un sujet neuf récemment arrivé en zone d'endémie[51].

3.1.7 Physiopathologie [15,43,52]:

La physiopathologie du paludisme est mal élucidée mais la répercussion de l'infection sur certains organes a été décrite.

✓ Le sang :

La phase de schizogonie érythrocytaire entraîne une hémolyse puis la libération de l'hémoglobine responsable d'une anémie d'installation progressive. L'hémoglobine libérée par l'hémolyse provoque une surcharge rénale dont l'excès est éliminé dans les urines entraînant une hémoglobinurie. D'autre part l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite amène la précipitation dans son cytoplasme de granules de pigment (hémozoïne), dont la libération lors de l'éclatement du globule rouge est en partie responsable de la fièvre. Le pigment, accumulé dans le cytoplasme du schizonte, est rejeté dans le plasma lors de la libération des mérozoïtes. Il est alors phagocyté par les monocytes-macrophages et les polynucléaires neutrophiles. Les plaquettes sont isolées par des mécanismes mal précisés et la conséquence est une thrombopénie, vite observée lors de l'accès palustre.

✓ La rate :

La rate est hypertrophique, molle et congestive. Sa couleur caractéristique, rouge foncé, parfois brune est due à l'accumulation du pigment provoquée par les phagocytes. L'augmentation de volume est provoquée par l'hypertrophie de la pulpe blanche.

✓ Le foie :

La schizogonie pré-érythrocytaire ne produit aucune lésion inflammatoire. La destruction par les schizontes d'un certain nombre de cellules parenchymateuses passe inaperçue. On observe une hyperplasie des cellules de Küpffer chargées de la phagocytose des débris cellulaires et de l'hémozoïne, associée à des dépôts d'hemosidérine. Ultérieurement les dépôts de pigment envahissent les espaces portes au sein d'infiltrats lympho-histiocytaires.

3.1.8 Manifestations cliniques :

a. Paludisme simple :

Après une phase d'incubation silencieuse, l'invasion est marquée par une fièvre progressivement croissante atteignant 39°C à 40°C. Le tableau clinique est fait de céphalées, de myalgies et des signes gastro-abdominaux (anorexie, douleurs abdominales, nausées et parfois des vomissements) lors de la phase de primo infection[44]. Les accès palustres sont caractérisés par la succession de trois stades à rythme particulier[53]:

- Un stade de frissons : frissons violents avec sensation de froid intense et une fièvre à 39°C.
- Un stade de chaleur : sans frissons avec une fièvre à 40-41°C.
- Un stade de sueurs : des sueurs abondantes et une température à 37°C.

Le rythme des accès est variable selon l'espèce plasmodiale. Ils surviennent tous les 2 jours et donne une fièvre tierce (*P. vivax*, *P. ovale* et *P. falciparum*), ou bien tous les 3 jours pour donner une fièvre quarte (*P. malariae*). Non ou mal traité le paludisme simple peut évoluer vers un paludisme grave[31].

b. Le paludisme grave [31] :

Le paludisme à *P. falciparum* du sujet non immun (jeune enfant de moins de 5 ans en zone d'endémie, femme enceinte, expatrié, voyageur) est potentiellement mortel. Il est donc absolument fondamental de connaître les critères de gravité du paludisme à *P. falciparum* pour identifier les patients qui justifient une hospitalisation en urgence, le plus souvent dans une unité de soins intensifs. Seule l'instauration rapide d'une réanimation adaptée peut alors sauver le malade. Aussi le décès, quand il survient, est secondaire à la défaillance aiguë d'une ou de plusieurs grandes fonctions. Un paludisme grave peut donc prendre différentes formes cliniques dont la plus importante est l'atteinte cérébrale.

❖ **Le neuropaludisme** : On regroupe sous le terme de neuropaludisme toutes les manifestations neurologiques consécutives à l'atteinte cérébrale au cours de l'accès palustre : troubles de la conscience, prostration et convulsions. Le début peut être progressif ou brutal.

3.1.9 Diagnostique Biologique :

Dans le cadre du diagnostic biologique du paludisme, nous disposons actuellement de plusieurs outils. L'OMS recommande que, chez tous les cas présumés, le paludisme soit confirmé par

un diagnostic basé sur la recherche des plasmodies par microscopie (Goutte Épaisse et Frottis Mince) ou le test de diagnostic rapide(TDR) avant d'administrer un traitement[48].

a. Technique de microscopie :

✓ **Goutte épaisse**[54,55] :

C'est l'examen de référence de l'OMS utilisé pour le diagnostic de routine. C'est la technique de détection des parasites par microscopie optique. Elle permet de poser le diagnostic du paludisme et de quantifier la parasitémie. La Goutte Epaisse détecte une parasitémie de 10 à 20 parasites par microlitre de sang. Une goutte de sang (environ 3-5 μ l de sang) est déposée au milieu d'une lame appelée porte objet et avec le bout d'une autre lame la goutte de sang est étalée sur la lame en faisant des mouvements en spirale et de façon centrifuge, formant un cercle transparent d'environ 1 cm de diamètre. Ensuite la goutte est séchée à la température ambiante ou à l'aide d'un séchoir avant d'être trempée dans une solution diluée de May-Grunwald-Giemsa à 5-20%. Le temps d'immersion dépend de la concentration de la solution de Giemsa. L'Hémoglobine est dissoute et seuls restent visibles au microscope les parasites, les globules blancs et les plaquettes. La solution de Giemsa colore le cytoplasme des plasmodies en bleu alors que la chromatine, composante du noyau est colorée en rouge intense. La lecture au microscope se fait avec l'objectif 100 en utilisant l'huile d'immersion, au cours de laquelle les différentes observations sont possibles pour le *Plasmodium falciparum* :

- Trophozoïtes (formes en anneau) bague en chaton fin et fragile ;
- Poly parasitisme fréquent ;
- Certains trophozoïtes peuvent avoir deux grains de chromatine ;
- Formes marginales ou appliquées ;
- Schizontes (rosaces) rares dans le sang périphérique ;
- Gamétocytes en formes de croissant ou banane, mâles (cytoplasme bleu mêlé de rouge, extrémités arrondies) et femelles (cytoplasme bleu, extrémités pointues) ;
- Des tâches de Maurer peuvent être présentes ;
- Et permettant la quantification de la parasitémie.

✓ **Frottis mince** [55]:

Il permet l'étude morphologique des hématozoaires et le diagnostic différentiel entre les espèces plasmodiales. Comme la goutte épaisse, il s'agit de mettre en évidence les parasites par la

microscopie optique. La densité parasitaire est estimée par le pourcentage d'hématies parasitées. La goutte de sang doit être la moitié que celle utilisée pour la goutte épaisse. Appliquer le tranchant d'une autre lame de verre sur la goutte de sang déposée sur la lame porte-objet à un angle de 45° ; laisser le sang s'étaler par capillarité tout au long du tranchant de la lame. Pousser la lame en avant tout en la gardant au même angle. Il est essentiel de pousser la lame d'un coup et sans s'arrêter, ni se reprendre ; le sang doit suivre la lame et ne doit pas être poussé par elle. La goutte étalée sera faite de trois (3) composantes : la tête, le corps et la queue. La lame après séchage, fixation au méthanol et coloration au GIEMSA sera lue au niveau de la queue, et les mêmes éléments peuvent être observés avec une plus grande spécificité pour l'identification de l'espèce. Les parasites, noyaux colorés en rouge et cytoplasme en bleu, sont retrouvés à l'intérieur des globules rouges (pas d'hémolyse dans cette technique). La sensibilité théorique est dix à vingt fois moindre qu'avec la goutte épaisse. La parasitémie en pourcentage d'hématies parasitées doit être mesurée. Le seuil de détection de la technique est de 100 à 200 parasites par microlitre (environ 0,002 à 0,004 %).

b. Tests de Diagnostic Rapide (TDR)[56]:

Le principe de ces tests est la détection de protéines spécifiques de *Plasmodium* (antigènes HRP-2, enzymes parasitaires, LDH ou aldolase) en chromatographie sur un support solide. Certains de ces tests permettent d'affirmer un diagnostic de genre (présence de *Plasmodium*) pour les quatre espèces les plus communes, le *Plasmodium knowlesi* est mal mis en évidence par les tests actuels. Les tests rapides, très simples à utiliser et conditionnés, ont une excellente spécificité pour toutes les espèces et une bonne sensibilité pour *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax*, moins bonne pour *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae* (antigène commun). Aucun de ces tests ne permet de mesurer la parasitémie ; l'antigène HRP-2 reste détectable plusieurs jours à plusieurs semaines après la disparition de *P. falciparum*. En zone d'endémie, l'utilisation de ces tests rapides comme seul outil diagnostique dans les prises en charge du paludisme est recommandé par l'OMS lorsque l'examen microscopique n'est pas possible.

Quantitative Buffy Coat (QBC) :

Le principe de cette technique microscopique de fluorescence repose sur l'utilisation d'un fluorochrome (l'acridine orange) capable de se fixer sur le noyau du parasite. La recherche du *Plasmodium* se fait dans 50µl de sang recueillis dans un tube à hématocrite, après concentration par centrifugation et lecture au microscope à fluorescence[57].

La sensibilité de cette technique serait comparable à celle de la GE pour des infections supérieures à 100 parasites/ μ l. Elle varie de 41% à 93% pour des parasitémies inférieures à 100 parasites/ μ l[58]. La spécificité pour *P. falciparum* est élevée (93-98%) mais chute à environ 50% pour les infections causées par les autres espèces[55]. Le QBC Malaria test est d'apprentissage facile et de réalisation rapide ; il constitue actuellement le meilleur test de dépistage pour des biologistes non spécialisés et pour les structures traitant un grand nombre de recherche de Plasmodium. Malheureusement, son emploi nécessite un matériel coûteux[57].

d. Biologie moléculaire :

Des techniques de biologie moléculaire ont été développées pour le diagnostic du paludisme. Leur sensibilité est excellente et elles permettent un diagnostic d'espèces ; leur temps de réalisation et leur coût ne sont pas encore compatibles pour une utilisation en routine[62].

➤ Polymérase Chain Réaction (PCR) :

Les tests de réaction en chaîne par polymérase (PCR) sont la méthode la plus sensible et la plus spécifique pour détecter les parasites du paludisme, cependant, le délai entre le prélèvement, le transport et le traitement des échantillons et la diffusion des résultats au médecin limite l'utilité de la PCR dans la pratique clinique courante[60]. C'est la technique la plus sensible qui permet de détecter de très faibles parasitémies de l'ordre de 0.3 parasite/ μ l de sang avec une possibilité de quantification de l'ADN plasmodial en utilisant la PCR quantitative[55]. La PCR est essentiellement indiquée pour la détection des faibles parasitémies en cas de forte suspicion et de difficulté de confirmation microscopique notamment chez les voyageurs sous chimioprophylaxie[61]. Elle est également d'un apport appréciable dans l'identification des espèces plasmodiales, le suivi post-thérapeutique et l'étude des gènes impliqués dans la résistance aux antipaludiques[55]. Ses exigences en matériel et son coût font qu'elle soit encore réservée aux laboratoires spécialisés.

➤ Détection des anticorps antipalustres [55]:

La sérologie n'a pas de place dans le diagnostic des accès palustres aigus en raison de l'apparition tardive des anticorps (AC) antipalustres par rapport à l'émergence des parasites dans le sang. Le diagnostic sérologique se heurte également à des difficultés d'interprétation. En effet, la présence d'AC spécifiques peut témoigner soit d'une infection palustre évolutive soit d'un paludisme antérieur dans la mesure où les AC peuvent persister 2 à 3 ans après l'infection. Le diagnostic

immunologique est indiqué dans certaines formes cliniques chroniques tel le paludisme viscéral évolutif et la splénomégalie palustre hyperimmune au cours desquelles les AC sont à des taux élevés alors que les recherches parasitologiques sont le plus souvent négatives. La sérologie est aussi utile en rétrospectif en cas de traitement présomptif ou d'automédication. Elle reste par ailleurs, très utilisée dans le dépistage des donneurs de sang dans le cadre de la prévention du paludisme post-transfusionnel et dans les enquêtes épidémiologiques.

3.1.10 Traitement :

a. Prévention [62,63] :

➤ Prévention individuelle :

• Lutte contre les piqûres de moustiques :

Aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale. Pour être efficace, il convient donc d'insister sur la nécessité de l'observance simultanée d'une protection contre les piqûres de moustiques associés à la chimioprophylaxie médicamenteuse. La lutte contre les piqûres de moustiques à partir du coucher du soleil, c'est la première ligne de défense vis-à-vis du paludisme :

- A l'extérieur des habitations : porter des vêtements longs le soir, mettre des répulsifs sur les parties découvertes, utiliser des tortillons fumigènes ;
- A l'intérieur des habitations : installer des moustiquaires aux portes et aux fenêtres, et/ou dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticides, à défaut de moustiquaire de lit, associer climatisation et insecticides.

➤ Chimioprophylaxie médicamenteuse : Il n'existe pas de schéma prophylactique idéal. Le choix de la chimioprophylaxie doit être discuté et adapté à chaque voyageur. Il dépend de la zone visitée, du sujet concerné, de la saison, des conditions de séjour, du type d'activité et du budget du voyageur.

➤ Prévention collective :

La lutte antipaludique repose actuellement sur plusieurs axes :

- Une prévention de la transmission par l'utilisation généralisée de moustiquaires imprégnées pour toute la population, prioritairement chez les plus exposés (enfants et femmes enceintes) ;

- Le développement de nouvelles molécules et surtout le développement de combinaisons thérapeutiques reposant sur l'association d'un dérivé de l'artémisinine avec une ou plusieurs autres molécules, introduit par le PNLN en 2004 pour le traitement de paludisme simple[36].
- La chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS) recommandée par l'OMS en mars 2012 dans les zones de forte transmission saisonnière du paludisme et dans toute la sous-région du sahel ; elle consiste à l'administration de 4 à 3 doses mensuelles durant les quatre mois de transmission intense, de sulfadoxine-pyriméthamine (SP) plus amodiaquine (AQ) en commençant dès le début de la saison de transmission, chez les enfants âgés de 3 à 59 mois. La posologie recommandée en fonction de l'âge est la suivante[64] :
 - Nourrissons < 12 mois : AQ (moitié d'un comprimé à 153mg) une fois par jour pendant trois jours et une dose unique de SP (moitié d'un comprimé à 500/25 mg).
 - Enfants 12 – 59 mois : AQ (153 mg) une fois par jour pendant trois jours et une dose unique de SP (500/25 mg).
- Le Traitement Préventif Intermittent (TPIp) à la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) chez la femme enceinte est recommandé lors de chaque consultation prénatale prévue. L'OMS recommande un programme de quatre consultations prénatales, en commençant dès que possible au cours du deuxième trimestre. L'objectif est d'administrer au moins trois doses[65].
- La poursuite de la lutte antivectorielle au niveau des pays : contrôle des gîtes à moustiques, pulvérisation intra domiciliaire avec un insecticide ;
- **Les vaccins anti paludiques** : En matière de prévention du paludisme deux vaccins viennent d'être récemment recommandés par l'OMS :
 - Le RTS, S (Mosquirix)
C'est un vaccin antipaludique (antisporozoïte) qui a été recommandé pour la première fois par l'OMS pour prévenir le paludisme chez les enfants en octobre 2021[25].
 - Le R21/Matrix M est le deuxième vaccin antipaludique (antisporozoïte) récemment recommandé en octobre 2023 par l'OMS[11].

b. Traitement du paludisme simple [31]:

L'objectif du traitement est d'éliminer tous les parasites de l'organisme le plus rapidement possible et de prévenir l'évolution vers une forme grave de la maladie. En matière de santé publique, le traitement a pour objectif de prévenir la transmission ultérieure de l'infection à d'autres personnes, et d'éviter l'apparition et la propagation d'une résistance aux antipaludiques.

De nombreux traitements médicamenteux sont disponibles mais leur efficacité reste limitée par l'émergence et la progression des résistances médicamenteuses[66]. Les schémas directeurs actuels mettent en avant de préférence les CTA :

- **Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) :** il s'agit de combinaisons suivantes d'artémisinine ou l'un de ses dérivés et de première intention approuvées par l'OMS :
 - Artéméther + luméfantrine ;
 - Artésunate + amodiaquine ;
 - Artésunate + méfloquine ;
 - Dihydroartémisinine + pipéraquline ;
 - Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine (SP).
- **La durée du traitement :** Un traitement de 3 jours avec la composante artémisinine des CTA couvre deux cycles asexués, de façon que le médicament associé n'ait plus à éliminer qu'une petite partie des parasites, ce qui contribue à réduire le risque d'apparition d'une résistance vis-à-vis de ce dernier.

b.1 Traitements de paludisme selon les lignes directives nationales[67] :

- **Traitement du paludisme simple :**
 - Présentation et Posologie de l'Artemether 20 mg - Lumefantrine 120mg, comprimé pendant 3 jours (matin et soir) :
 - De 5 à <15kg : artéméther + luméfantrine 20/120mg ;
 - De 15 a <25kg : artéméther + luméfantrine 40/240mg ;
 - De 25 a <35kg : artéméther + luméfantrine 60/360mg ;

– $\geq 35\text{kg}$: artéméther + luméfantrine 80/480mg.

- Présentation et Posologie de Dihydroartémisinine-Pipéraquine pendant 3 jours :

Intervalle poids	Présentation	1er jour de traitement	2ème jour de traitement	3ème jour de traitement
5 à <7kg	20/160 mg plaquette de 3 cp	1/2 comprimé	1/2 comprimé	1/2 comprimé
7 à <13kg	20mg/160mg plaquette de 3 cp	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé
13 à <24kg	40mg/320 mg plaquette de 3 cp	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé
24 à <36kg	40mg/320 mg plaquette de 6 cp	2 comprimés	2 comprimés	2 comprimés
36 à <75kg	40mg/320 mg plaquette de 9 cp	3 comprimés	3 comprimés	3 comprimés
≥ 75 kg	40mg/320 mg plaquette de 12 cp	4 comprimés	4 comprimés	4 comprimés

NB : S'il vomit entre 30-60 minutes après l'administration de la première dose de la Dihydroartémisinine-Pipéraquine, il doit recevoir une demi-dose de remplacement.

c. Traitement de paludisme grave :

- **Par l'artésunate :** artésunate 2,4 mg/kg de poids corporel administrés par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) à l'admission (H = 0), puis à 12 heure après la première dose et 24 heures plus tard et, par la suite, une fois par jour sans dépasser 7 jours, pour les patients de 20 kg et plus. Pour les enfants de moins de 20kg : artésunate 3mg/kg de poids corporel conformément aux temps indiqués précédemment.

NB : Passer à la voie orale dès que possible.

- **Par l'artéméther :** traitement sur 5 jours par voie intramusculaire, la posologie est de 3,2 mg/kg de poids corporel en une injection à l'admission du malade suivi de 1,6 mg/kg en une injection par jour pendant 4 jours

- **Par les sels de quinine :** La quinine administrée par perfusion en intraveineuse ; la dose de charge est de 20 mg/kg de sel de quinine à l'admission chez l'adulte et l'enfant. La dose d'entretien chez l'enfant est de 10 mg/kg de sels de chlorhydrate de quinine et chez l'adulte est de 15 mg/kg de sels de chlorhydrate de quinine dilués dans 10 ml/kg de sérum glucosé à 10 %.

NB : la durée de la perfusion est de 2 – 4 heures et l'intervalle entre le début des perfusions est de 8 heures chez l'enfant. L'intervalle entre les débuts de perfusions est de 8 heures et la durée de la perfusion est de 4 heures chez l'adulte.

4. METHODOLOGIE :

4.1 Cadre d'étude :

Notre étude s'est déroulée dans les communes rurales de Kalifabougou et Torodo dans le cercle de Kati, région de Koulikoro au Mali. Le village de Kalifabougou est situé à 46 km du laboratoire du MRTC de Bamako. Torodo est situé à 12 km au nord de Kalifabougou. Kalifabougou et Torodo sont similaires en termes de caractéristiques géographiques, sociologiques et épidémiologiques, et tous les deux connaissent une transmission saisonnière intense de paludisme de juillet à décembre de chaque année. D'après les données recueillies à Kalifabougou de 2011 à 2018, 68% à 90% des adultes qui n'étaient pas infectés avant la saison de transmission du paludisme était infectés par le *Plasmodium falciparum* pendant les 6 mois de la saison de transmission du paludisme suivante[30]. Kalifabougou est notre site principal et Torodo un site additionnel.

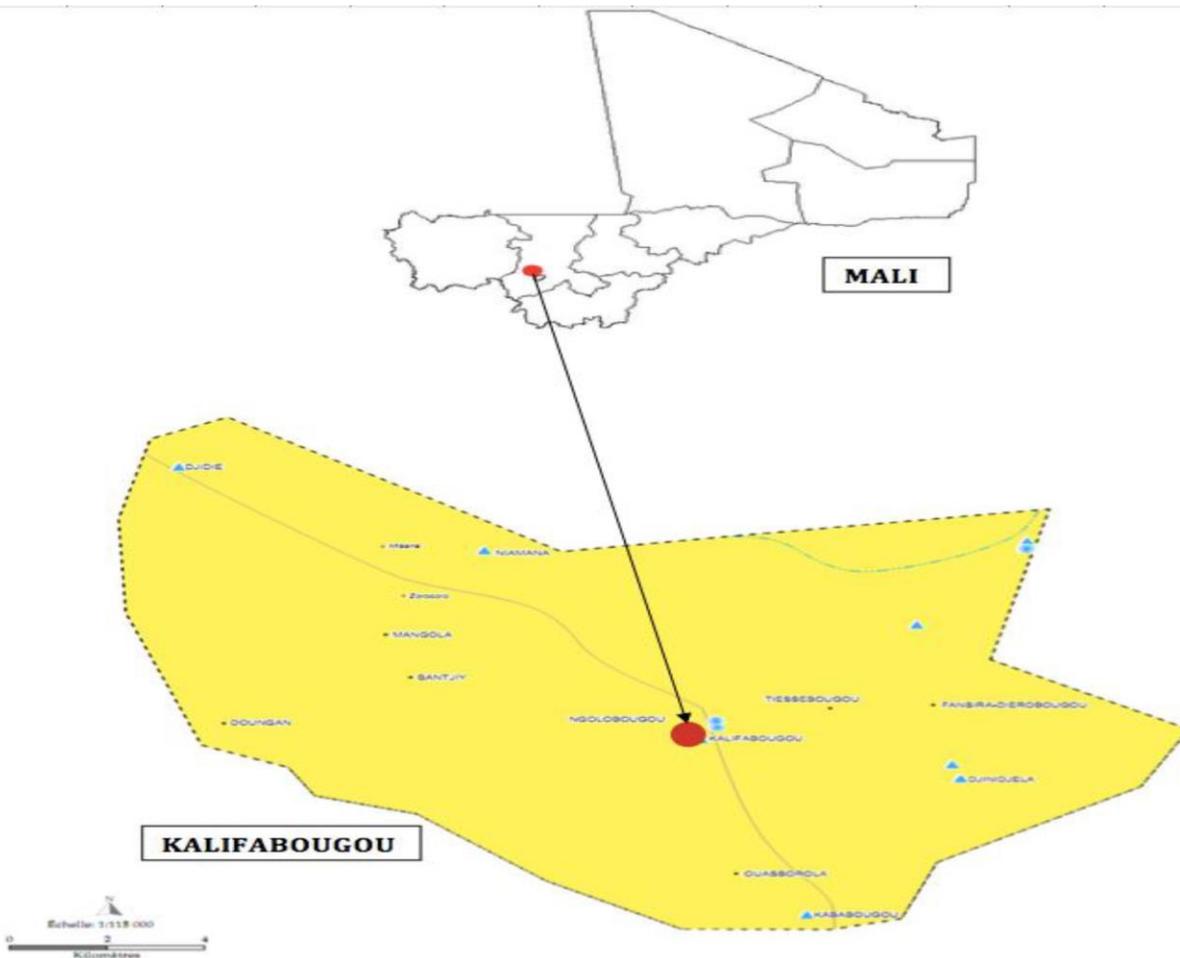


FIGURE 3: CARTE DE L'AIRESANITAIRE DE KALIFABOUGOU (SOURCE GIS DEAP/FMPOS, MAIRIE DE LA COMMUNE RURALE DE KALIFABOUGOU)[18].

- Absence d'études antérieures.
- **Torodo** : le village de Torodo, a été choisi comme site additionnel pour augmenter la base de recrutement de la population d'étude. Son choix porte sur les critères suivants :
 - Transmission saisonnière similaire à celle de Kalifabougou ;
 - Caractéristiques de la population cultures similaires ;
 - Accessibilité et proximité de Kalifabougou (20-30 minutes du CSCom en toutes saisons) ;
 - Intérêt de la population pour l'adhésion à la recherche ;
 - Stabilité de sa population ;
 - Existence d'un centre de santé communautaire disposant d'un dépôt de médicaments ;
 - Absence d'études antérieures.

❖ **Historiques :**

➤ **Historique du village de Kalifabougou :**

La commune rurale de Kalifabougou a pris le nom de son chef-lieu de commune. Le nom Kalifabougou vient du mot bambara « Kalifa » qui veut dire « confier », c'est-à-dire qu'il y a plusieurs centaines d'années que les familles Konaré et Diarra sont venues se confier aux esprits du site et s'y sont installées. On y rencontre d'autres noms de famille comme les Traoré, les Doumbia, les Coulibaly etc. L'ethnie prédominante est le Bambara qui cohabite avec les peulhs et les Sarakolés. La commune de Kalifabougou a été érigée en commune rurale par la loi n° 96-059 du 04 Novembre 1996 portant création des 682 communes en République du Mali, précisant les villages, quartiers et/ou fractions les composants, ainsi que leur chef-lieu ; elle appartient à l'arrondissement central du cercle de Kati, région de Koulikoro.

➤ **Historique du village de Torodo :**

La commune rurale de Torodo a été créée par cette même loi 96-059 portant création des 682 communes sur le territoire de la République du Mali et précisant les villages, quartiers et/ou fractions les composant ainsi que leur chef-lieu. Son sol est en gravillon, le village chef est Torodo

qui fut fondé par les Konaré (Tiessolo Koro Konaré). Elle appartient également au cercle de Kati, région de Koulikoro.

❖ **Situation géographique :**

➤ **Situation géographique de Kalifabougou :**

La commune de Kalifabougou est située au nord-ouest du cercle de Kati, à environ 35 km de la ville de Kati. Ces limites sont :

- A l'Est, la commune rurale de Yelekebougou ;
- Au Sud-est, la commune rurale de Kambila ;
- Au Sud, la commune rurale de Diago ;
- Au Sud-ouest, la commune rurale de Dio-gare ;
- A l'Ouest, la commune rurale de Bossofala ;
- Au Nord-ouest, la commune rurale de Tjiba ;
- Au Nord, la commune rurale de Dièdougou Torodo.

➤ **Situation géographique de Torodo :**

La commune rurale de Dièdougou Torodo est située à 45km au nord-ouest de kati, elle couvre une superficie de 627km². Ces limites sont :

- Au Nord, la commune rurale de N'tjiba-Faladjè ;
- Au Sud, celle de Kalifabougou ;
- A l'Ouest, la commune de Bossofala ;
- A l'Est, la commune rurale de Yélékebougou.

❖ **Démographie/Population :**

➤ **Démographie /Population de Kalifabougou :**

La commune rurale de Kalifabougou comptait une population de 16451 habitants selon le dernier recensement de la mairie de Kalifabougou en 2020. La population est très jeune, plus de 45 % ont moins de 15 ans. La religion dominante est l'islam avec 95% de la population que côtoient les religions chrétiennes et des animistes avec 5%.

➤ **Démographie /Population Torodo :**

La commune rurale de Torodo comptait une population de 16351 habitants en 2021 selon la mairie de Torodo. Sa population est jeune ayant une espérance de vie de plus ou moins 52 ans. La jeunesse de la commune effectue une migration partielle vers les zones d'orpaillage. Le taux de croissance annuel moyen de la commune est de 0,8%. La religion dominante est l'islam.

❖ **Ressources naturelles :**

➤ **Ressources naturelles de Kalifabougou :**

- Sol : il a une superficie de 241,29 km² avec 8000 ha de terres cultivables, dont 4000 ha exploités.
- Eau : la commune compte quelques marigots et mares constituant des gîtes larvaires qui tarissent très tôt après l'hivernage.
- Forêt et faune : la végétation est en perpétuelle dégradation par suite des coupes abusives et aux feux de brousse incontrôlés. Cependant, on y rencontre quelques arbres : << karité, néré (Parkia biglobosa), zaban (Saba senegalensis), pékou (Lannea microcarpa) ou le raisin africain, baobab, caïlcédrat etc. Les animaux sauvages se font très rares dans la zone, on y rencontre quelques lapins, pintades et perdrix etc....
- Carrière : la commune possède une carrière semi-industrielle dans le village de Wassorola qui est exploitée pour l'entretien de la piste principale Kati-Faladié (N'Tjiba) et pour les chantiers de Kati et Bamako.

➤ **Ressources naturelles de Torodo :**

La commune est riche en ressources naturelles.

- Sol : Les superficies cultivables deviennent de plus en plus rares à cause de la pauvreté des terres et l'explosion démographique.
- L'eau : la commune est traversée par plusieurs cours d'eaux qui tarissent dès le mois d'avril pendant les années de mauvaise pluviométrie.
- Forêt et faune : La forêt est dégradée par suite des coupes abusives et aux feux de brousse incontrôlés en revanche on peut citer quelques cueillettes comme : la mangue, les noix de karité et de rônier, les fruits de néré, de tamarin, de zaban (*Saba senegalensis*), de ditax (*Tabacoumba*), de jujube, de pékou (*Lennea microcarpa*), de baobab.
- Sous-sol : du dihydrogène naturel à Bourakèbougou (Entreprise PETROMA).
- Carrière : une carrière semi-industrielle est en prospection.

Cependant, les populations commencent à prendre conscience des effets des dégâts causés aux forêts. Par conséquent on constate un début de prise de dispositions par la création des brigades locale de protection de la nature pour la lutte contre la déforestation.

❖ **Infrastructures et équipements :**

➤ **Infrastructures et équipements de Kalifabougou :**

- **Sanitaires :** La commune dispose :
 - Un CSCom à Kalifabougou,
 - Des maternités à Niamana, Dougan, Mangola, Kababougou, Djiniédiéla et à Tiécorobougou.
 - En plus, le village de Niamana dispose également d'un dispensaire.
- ✓ Le centre de santé de Kalifabougou comprend :
 - Une salle de consultation générale,
 - Deux salles d'observations,
 - Une salle de garde ;

- Une salle de chaîne de froid ;
 - Deux salles pour magasin ;
 - Une salle de soins ;
 - Une maternité constitué d'une salle de consultation, une salle d'accouchement et une salle de suite de couche ;
 - Un château d'eau ;
 - Une salle pour un dépôt de médicaments ;
 - Huit toilettes ;
 - Un bâtiment comportant 10 salles construites par le laboratoire Immuno-Génétique (LIG) qui y effectue ses activités de recherche.
- ✓ Le personnel du centre se compose de :
- Deux infirmiers dont l'un Directeur Technique de centre ;
 - Une sage-femme ;
 - Deux matrones ;
 - Un aide-soignant ;
 - Un gérant de dépôt des médicaments ;
 - Un gardien.
- ✓ L'équipe de recherche du MRTC se compose de :
- Neuf investigateurs cliniques ;
 - Six investigateurs de laboratoire ;
 - Un infirmier d'Etat ;
 - Six internes ;
 - Cinq guides ;

- Deux gestionnaires de données.
- **Scolaires** : se composent de :
 - Trois écoles publiques ;
 - Cinq (5) écoles communautaires ;
 - Un Lycée privé ;
 - Une école professionnelle privée.
- **Hydraulique** : il existe 35 puits à grand diamètre, 24 puits améliorés et 38 forages.
- **Administration** : le siège de l'administration est la mairie. Kalifabougou dispose aussi de deux bureaux OHVN (Office de la Haute Vallée du Niger) et d'un magasin OHVN.
- **Infrastructures et équipements de Torodo** :

Comme infrastructures et équipements la commune dispose de :

- **Sur le plan sanitaire** :
 - Un CSCom à Torodo ;
 - Des maternités à Ouarala, à Tamani-Soba et à Dourako.
- ✓ Le centre de santé communautaire de Torodo dispose de :
 - Une salle de consultation ;
 - Une salle de consultation prénatale ;
 - Une salle d'accouchement ;
 - Deux salles d'observations ;
 - Une salle de garde ;
 - Une salle de dépistage VIH/SIDA non fonctionnelle ;
 - Deux salles de soins ;
 - Une salle pour magasin ;

- Une salle pour un dépôt de médicaments ;
- Une salle de chaîne de froid ;
- Un forage ;
- Trois toilettes ;
- Deux boxes de consultation pour l'équipe de recherche du laboratoire Immuno- Génétique (LIG), installés sur la terrasse ;
- Une salle qui sert de Laboratoire pour l'équipe du LIG/MRTC ;
- Un conteneur aménagé faisant office de 3 bureaux/MRTC.

✓ Le personnel du centre se compose de :

- Deux infirmiers d'état dont un fait office de Directeur Technique, responsable du centre ;
- Une infirmière obstétricienne ;
- Une sage-femme ;
- Deux matrones ;
- Un aide-soignant ;
- Une gérante du dépôt de médicaments ;
- Un gardien.

✓ L'équipe de recherche du LIG/MRTC se compose de :

- Une coordinatrice clinique ;
- Deux investigateurs cliniques ;
- Un investigateur de laboratoire ;
- Trois guides locaux.

- **Sur le plan hydraulique** : 65 puits, 20 forages dont 16 manuels et 4 modernes.

NB : Torodo étant un site satellite est coordonné par la même coordinatrice et renforcé par les investigateurs du site principal au besoin.

❖ **Activités socio-économiques et culturelles :**

Kalifabougou et Torodo ont des activités socio-économiques et culturelles similaires.

- **Agriculture :** elle est pratiquée par la quasi-totalité de la population, cette agriculture est de 2 ordres :
 - Une agriculture sèche : mil, sorgho, maïs et les cultures de rente (coton, arachide etc.) ;
 - Le maraichage : il s'agit surtout de la pomme de terre, des patates, des choux, des tomates, des aubergines etc.
- **Elevage :** il y est peu développé et c'est essentiellement un élevage de subsistance.
- **Foresterie :** une partie des revenus financiers et de l'alimentation provient de l'exploitation des produits forestiers par les femmes (Zaban, néré, karité). On produit beaucoup de bois et charbon dont une partie pour la consommation domestique et l'autre partie vendue sur place aux grossistes.

❖ **Le climat :**

Le climat de Kalifabougou et celui de Torodo sont similaires.

Kalifabougou et Torodo ont un climat tropical avec une pluviométrie répartie entre deux saisons ; la saison sèche et la saison pluvieuse qui durent chacune environ six mois. La pluviométrie est généralement plus intense au mois d'août à Kalifabougou avec une moyenne de 238 mm, au mois de septembre à Torodo avec une moyenne de 255 mm et nulle en janvier qui est le mois le plus froid dans les deux communes. Le mois d'avril est le mois le plus chaud. Les figures suivantes font état de la courbe de température ainsi que la pluviométrie à Kalifabougou et Torodo.

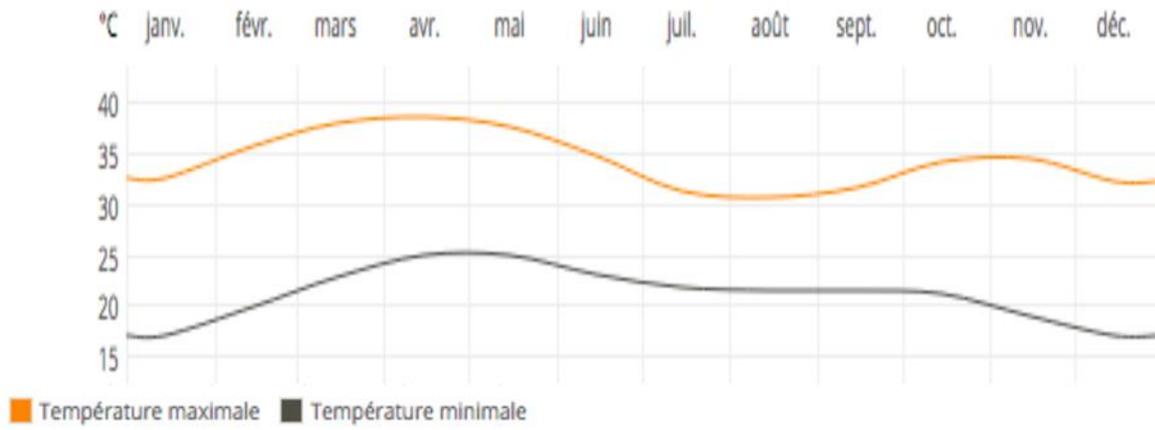


FIGURE 5: COURBE DE TEMPERATURE DE KALIFABOUGOU EN 2021[1]

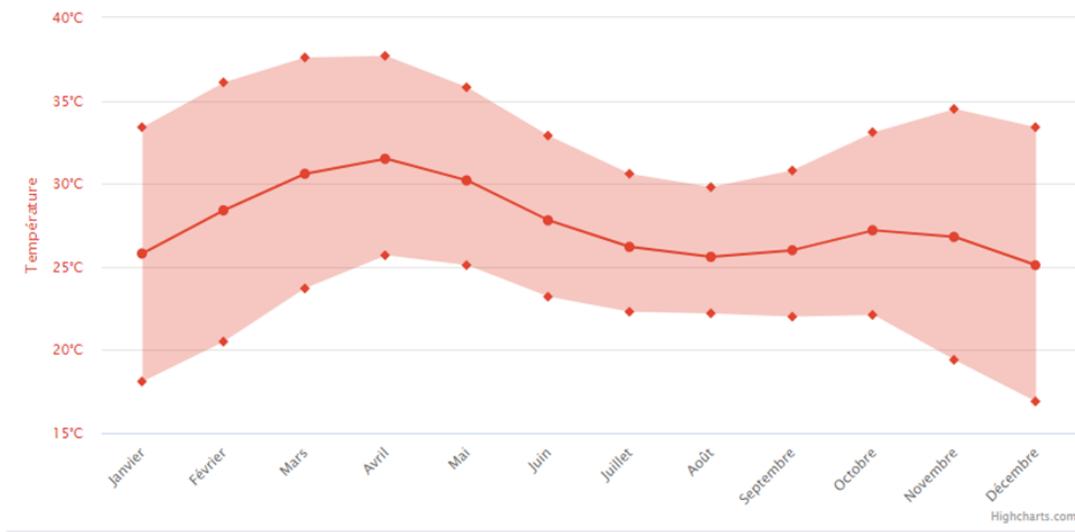


FIGURE 6: COURBE DE TEMPERATURE DE TORODO EN 2021

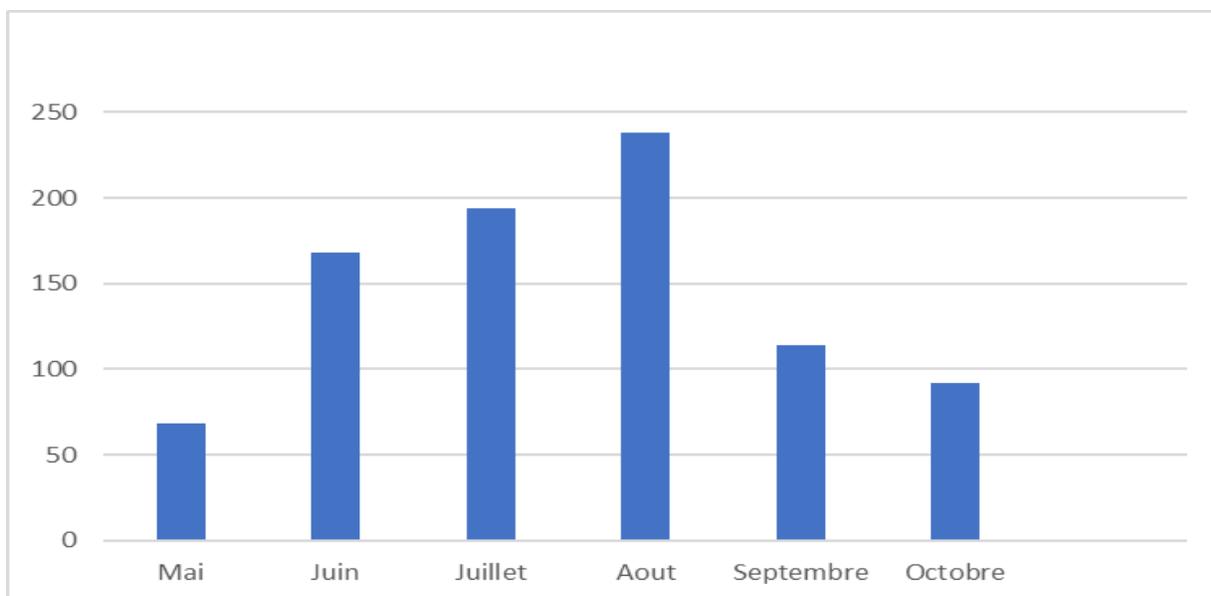


FIGURE 7: PLUVIOMETRIE DE KALIFABOUGOU EN 2021

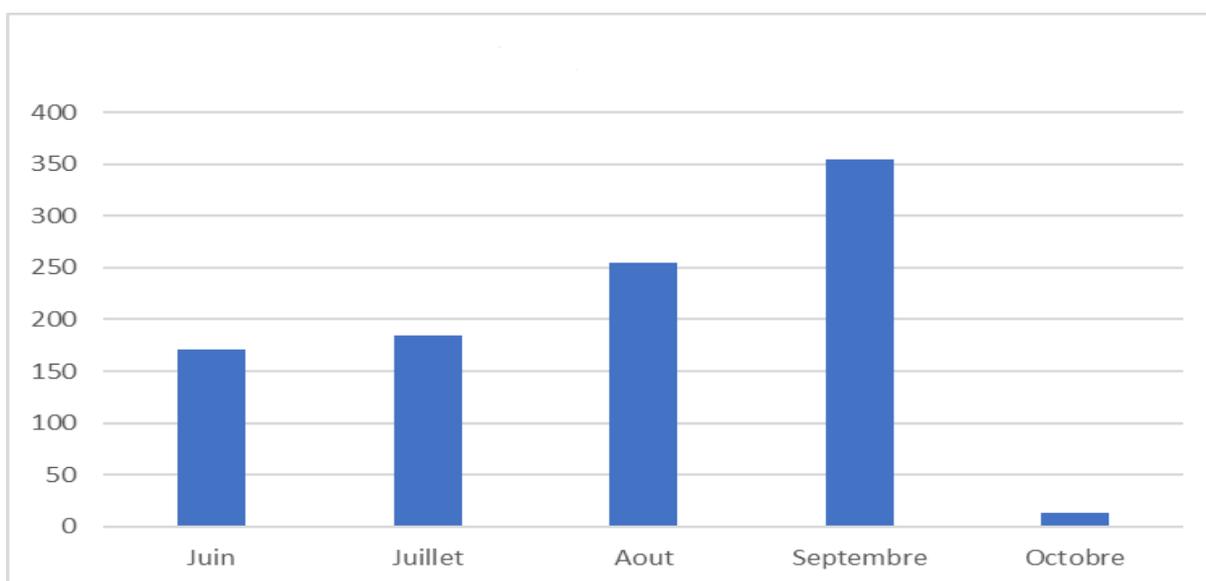


FIGURE 8: PLUVIOMETRIE DE TORODO EN 2021

4.2 Type et période d'étude :

Il s'agissait d'un essai clinique de phase 2 randomisé à double aveugle, évaluant l'innocuité et la tolérance de l'administration ponctuelle de CIS43LS, ainsi que de son efficacité protectrice contre l'infection naturelle à *Plasmodium falciparum* pendant une saison de transmission de paludisme de 6 mois à Kalifabougou et Torodo de février 2021 à janvier 2022.

4.3 Population d'étude :

Notre population d'étude était composée de participants masculins et féminins âgés de 18 ans à 55 ans recrutés sur une base de volontariat.

4.4 Critères d'inclusion :

Les critères d'éligibilité pour pouvoir participer à l'étude étaient les suivants :

- Être volontaire.
- Résider dans les aires sanitaires de Kalifabougou ou Torodo.
- Avoir un âge ≥ 18 ans et ≤ 55 ans.
- Être capable de fournir une preuve d'identité au processus d'inscription.
- Être en bonne santé générale et sans antécédents médicaux cliniquement significatifs.
- Être capable de donner un consentement éclairé.
- Accepter le prélèvement de sang ainsi que le stockage des données pour des recherches futures.
- Être disponible pour la durée de l'étude.
- Les femmes en âge de procréer doivent être prêtes à utiliser une méthode contraceptive fiable, 21 jours avant l'administration du produit de l'étude.

4.5 Critères de non-inclusion :

Les personnes présentant l'un des critères suivants étaient exclus de la participation à l'étude :

- Grossesse, déterminée par un test positif à l'hormone bêta-chorio-gonadotrophique humaine (β - hCG) dans les urines ou le sérum chez les femmes.
- Allaitement en cours d'un enfant de moins d'un an.
- Maladie comportementale, cognitive ou psychiatrique qui, de l'avis du chercheur, affecte la capacité du sujet à comprendre le protocole de l'étude et à s'y conformer.
- Test de compréhension de l'étude avec un score inférieur à 80%.

- Taux d'hémoglobine, de globules blancs, de neutrophiles absolus ou nombre de plaquettes hors des limites de la normale définies par le laboratoire. (Les sujets peuvent être inclus à la discrétion de l'investigateur pour les valeurs « non cliniquement significatives ».)
- Taux d'alanine transaminase (ALT) ou taux de créatinine (Cr) supérieurs à la limite normale définie par le laboratoire. (Les sujets peuvent être inclus à la discrétion de l'investigateur pour les valeurs « non cliniquement significatives ».)
- Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (HIV), le virus de l'hépatite C (HCV) ou le virus de l'hépatite B (HBV).
- Antécédents de drépanocytose connus ou documentés.
- Électrocardiogramme anormal cliniquement significatif (ECG ; QTc > 460 ou autres anomalies significatives, y compris tachycardie ou bradycardie inexplicée).
- Preuve d'une maladie neurologique, cardiaque, pulmonaire, hépatique, endocrinienne, rhumatologique, auto-immune, hématologique, oncologique ou rénale cliniquement significative par des antécédents, un examen physique et / ou des études de laboratoire incluant une analyse d'urine.
- Réception de tout produit expérimental dans les 30 derniers jours.
- Participation en cours ou participation prévue à un essai interventionnel avec un produit expérimental jusqu'à la dernière visite de protocole requise. (Note : La participation passée, en cours, ou prévue dans les études d'observation n'est pas un critère d'exclusion.)
- Problèmes médicaux, professionnels ou familiaux liés à la consommation d'alcool ou de drogues illicites au cours des 12 derniers mois.
- Antécédents de réaction allergique grave ou d'anaphylaxie.
- Asthme sévère (défini comme un asthme instable ou nécessitant des soins d'urgence, une urgence, une hospitalisation ou une intubation au cours des 2 dernières années, ou ayant nécessité l'utilisation de corticostéroïdes oraux ou parentéraux à un moment quelconque au cours des 2 dernières années).

- Maladies préexistantes auto-immunes ou à médiation anticorps, y compris mais sans s'y limiter : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques, syndrome de Sjögren ou thrombocytopénie auto-immune.
- Syndrome d'immunodéficience connue.
- Asplénie connue ou asplénie fonctionnelle.
- Utilisation chronique de corticostéroïdes (14 jours) par voie orale ou intraveineuse (à l'exclusion des corticostéroïdes topiques ou nasaux) à des doses immunosuppressives (p. ex., prednisone >10 mg/jour) ou de médicaments immunosuppresseurs dans les 30 jours avant le jour 0.
- Réception d'un vaccin vivant au cours des 4 dernières semaines ou d'un vaccin tué au cours des 2 semaines précédant l'administration du produit à l'étude.
- Réception d'immunoglobulines et / ou de produits sanguins au cours des 6 derniers mois.
- Réception d'un vaccin expérimental contre le paludisme au cours des 5 dernières années.
- Allergies connues ou contre-indications à l'artéméther - luméfantrine.
- Autre (s) condition (s) qui, de l'avis de chercheur ou l'enquêteur, mettrait en péril la sécurité ou les droits du sujet participant à l'essai, entraverait l'évaluation des objectifs de l'étude ou le rendrait incapable de se conformer au protocole.

4.6 Taille de l'échantillon :

➤ Détermination de la taille de l'étude d'escalade de doses (sécurité) :

La capacité de l'étude à déterminer les événements liés à la sécurité peut être exprimée en fonction de la probabilité d'observer un ou plusieurs événements d'intérêt dans chacune des trois groupes. En effet pour déterminer le nombre de volontaires par groupe, plusieurs probabilités d'observer des événements indésirables pour différents scénarii de sureté du produit ont été déterminés.

- Ainsi avec une taille minimale de 6 volontaires par groupe, il y a plus de 90 % de chance d'observer au moins 1 évènement indésirable si le taux réel des évènements indésirables est d'au

moins 0,319 et plus de 90 % de chance d'observer aucun évènement indésirable si le taux réel des évènements indésirables n'est pas supérieur à 0,017.

- Avec une taille de 18 volontaires pour les trois groupes de dose, il y a plus de 90 % de chance d'observer au moins 1 évènement indésirable si le taux réel des évènements indésirables n'est pas inférieur à 0,121 et plus de 90 % de chance d'observer aucun évènement indésirable si le taux réel des évènements indésirables n'est pas supérieur à 0,05.

➤ **Détermination de la taille de l'étude d'efficacité du produit (randomisation 1 :1 :1)**

L'étude d'efficacité est conçue pour évaluer l'efficacité protectrice (EP) en testant l'hypothèse nulle ($H_0 : EP \leq 0\%$) par rapport à l'hypothèse alternative ($H_1 : EP > 0\%$), Où l'efficacité protectrice est 1 moins le rapport entre le taux d'infection sous le produit d'investigation, CIS43LS et le taux d'infection sous placebo. Les considérations relatives à la taille de l'échantillon sont fondées sur le pouvoir de rejeter l'hypothèse nulle dans une gamme d'effets protecteurs possibles et de taux d'infection sous placebo. Un total de 110 sujets doit être enrôlés dans chaque groupe (330 pour les trois groupes). Cette taille est obtenue en supposant :

- Un taux d'abandon de 10 % ;
- Une puissance d'au moins de 80% dans chaque comparaison ;
- Une efficacité sous-jacente du produit supérieure ou égale à 0,5 ;
- D'un taux d'infection sous placebo de plus de 0,4.

Au total, 348 sujets (phase d'escalade + phase d'efficacité) devaient être enrôlés et bénéficiés soit du produit d'investigation ou du placebo.

4.7 Procédures de l'étude :

4.7.1 Procédures de dépistage :

Le dépistage a été effectué uniquement sur le site d'étude de Kalifabougou. Les procédures du dépistage ont été effectuées dans les 56 à 7 jours avant l'administration du produit d'investigation. Ce dépistage pouvait avoir lieu après plusieurs visites si nécessaire. Ses étapes étaient les suivantes :

La permission communautaire avait été préalablement obtenu auprès des autorités locales et administratives des deux localités (chefs de village, leaders villageois, comite de gestion des Cscm, mairies) avant le début de l'étude.

- Confirmation de l'identité du volontaire (nom et prénom, âge, sexe et résidence).
- Le consentement éclairé individuel et volontaire a été obtenu auprès de chaque participant.
- Test de compréhension : le clinicien, pour s'assurer que le volontaire a bien compris le protocole, lui pose 20 questions portant sur les informations clés de l'étude. Si le volontaire donne 16 bonnes réponses ou plus ($\geq 80\%$) alors, il valide le test et l'investigateur passe à l'étape suivante. Dans le cas contraire les parties non comprises sont réexpliquées jusqu'à ce qu'il comprenne. Cette étape est suivie de l'évaluation clinique.
- Evaluation ou examen clinique :
 - Elle commence avec la prise de la taille et du poids.
 - Interrogatoire : basé sur la recherche des antécédents médico-chirurgicaux.
 - Examen physique : un examen physique complet des volontaires est effectué avec la prise systématique des paramètres vitaux (température, tension artérielle, fréquence cardiaque et fréquence respiratoire).
- Evaluations Paracliniques : elles comportaient
 - Un électrocardiogramme (ECG) 12 dérivation à la recherche des anomalies rythmiques et ischémiques du cœur. Si l'ECG est normal, le volontaire est adressé au laboratoire pour les prélèvements d'usage. Cependant si l'ECG montre des anomalies alors le volontaire est exclu de l'étude.
 - La collecte d'urines à la recherche d'infections urinaires (bandelettes ou analyse d'urine formelle).
 - Collecte de sang par ponction veineuse pour les évaluations suivantes :
 - Numération complète de la formule sanguine (NFS) à l'aide de la machine DXH520.

- Dosage des taux sériques de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et de l'alanine aminotransférase (ALAT) par l'appareil PENTRA C200.
- Sérologies des hépatites B, C par ELISA.
- Dépistage du VIH : on réalise 2 tests de diagnostic rapide (TDR) le résultat n'est valable que lorsque tous les deux tests sont négatifs ou encore positifs. En cas de discordance des deux résultats, un test à l'ELISA est réalisé qui est notre test de référence.

Après l'étape de l'évaluation de laboratoire, le volontaire est revu à nouveau par l'investigateur clinique qui le remercie de sa participation tout en lui fixant un rendez-vous pour communication sur son éligibilité. Les résultats des examens paracliniques étaient disponibles 48h à 72h après le dépistage. Dès l'instant que le volontaire a franchi l'étape du consentement, il reçoit une compensation en espèces pour le temps perdu.

4.7.2 Procédures de l'enrôlement à l'étude :

Au moment de l'enrôlement une prise de poids des volontaires a été effectuée à l'accueil et vérifiée au moment de l'examen (cliniques et physiques) par l'investigateur. Ainsi le volontaire est dirigé au laboratoire pour les prélèvements de sang pour échantillonnage (destiné à envoyer au LIG à Bamako), un prélèvement pour la goutte épaisse et tache de sang séché sur confettis pour *P. falciparum* RT-PCR et un test de grossesse pour les femmes. Après le passage au laboratoire, les volontaires vont recevoir leurs premières doses de l'artéméther-luméfantrine ; en ce moment, le participant se verra attribuer un numéro d'identification d'étude unique dans la base de données clinique. Un clinicien discutera des dates programmées et du moment de l'administration du produit à l'étude. Le numéro d'identification reliera les échantillons de participants et les données collectées tout au long de l'étude. Les 5 doses suivantes de l'artéméther-luméfantrine ont été administrées pendant 3 jours, par des guides au domicile des volontaires.

4.7.3 Définitions opérationnelles [30]:

➤ La goutte épaisse (GE) :

La lecture de la goutte épaisse était rapportée sur 500 leucocytes et elle était considérée comme positive lorsqu'il y avait présence d'au moins 2 parasites asexués par lame confirmés par un deuxième lecteur.

➤ **Le taux d'hémoglobine :**

Il permet de déterminer la quantité de l'hémoglobine dans le sang ; au cours de cette étude, il a été évalué grâce à l'appareil DxH520. Sa valeur normale étaient de 9,1-13,8 gm/dL chez la femme et de 10,8-15,8 chez l'homme[30]. Les valeurs de 8-9 gm/dL chez la femme et de 9,5-10,3 gm/dL chez l'homme c'est-à-dire le grade I, ont été inclus à la discrétion de l'investigateur s'il n'y avait pas des signes cliniques ou symptômes liés à cette anomalie biologique selon le protocole.

➤ **Les globules blancs :**

Les globules blancs jouent le rôle de défense de l'organisme. Le comptage des globules blancs s'est fait sur le même prélèvement que les globules rouges et par le même appareil qui est le DxH520. Sa valeur normale étaient de $3,6-9.10^3/\mu\text{L}$ [30]. Les ne valeurs élevées de 11,5 à $15.10^3/\mu\text{L}$ ainsi que les valeurs basses de 2,5 à $3,3.10^3/\mu\text{L}$ c'est-à-dire de grade I ont été inclus à la discrétion de l'investigateur s'il n'y avait pas de(s) signes clinique ou symptômes liés à cette anomalie biologique.

➤ **Les polynucléaires neutrophiles :**

Ils représentent la première ligne de défense de l'organisme. Leurs valeurs normales étaient de 1,3 à 4,4. $10^3/\mu\text{L}$ [30]. Les neutropénies de grade I [$0,80-1. 10^3/\mu\text{L}$] considérées comme non cliniquement significatives ont été incluses à la discrétion de l'investigateur. Les neutrophilies n'ont pas constituées de critère de non-inclusion.

➤ **Les plaquettes :**

Les plaquettes sont les principaux acteurs de l'hémostase primaire. Leurs valeurs normales varient de 144-413. $10^3/\mu\text{L}$ chez la femme et de 114-335. $10^3/\mu\text{L}$ chez l'homme[30]. Les thrombocytopénies de grade I [$100-110. 10^3/\mu\text{L}$] ont été considérées comme non cliniquement significatives et inclus à la discrétion de l'investigateur s'il n'y avait pas de(s) signe(s) clinique associé. Les thrombocytoses n'ont pas constituées de critère de non-inclusion.

➤ **L'alanine aminotransférase (ALT) :**

L'alanine transférase représente l'enzyme hépatique. Les concentrations de l'ALAT ont été déterminée à l'aide d'un automate HORIBA PENTRA C 200 dans le sérum. Leurs valeurs normales étaient $< 41 \text{ U/L}$ [30]. Les valeurs de grade I c'est-à-dire comprises entre 75.0 – 150.9 U/L ont été inclus à la discrétion de l'investigateur s'il n'y avait pas de(s) signe(s) clinique associé.

➤ **La Créatinine : (créatininémie)[69]**

La créatinine est le marqueur de la fonction rénale, sa valeur a été déterminée par le même automate HORIBA PENTRA C 200. Les valeurs normales sont $< 72 \mu\text{mol/L}$ chez la femme et compris entre $48\text{-}98 \mu\text{mol/L}$ chez l'homme. Les valeurs supérieures à la normale jusqu'à $90 \mu\text{mol/L}$ chez la femme et $110 \mu\text{mol/L}$ chez l'homme étaient considérées comme non cliniquement significatives, ont été inclus à la discrétion de l'investigateur s'il n'y avait pas de(s) signe(s) clinique associé.

➤ **Hématurie microscopique [70]:**

L'hématurie microscopique est définie par la présence d'hématies dans les urines détectée grâce à la bandelette urinaire. Les hématuries de 10 hématies/UI(une croix) étaient considérées comme non cliniquement significatives et ont été incluses à la discrétion de l'investigateur s'il n'y avait pas de(s) signe(s) clinique ou symptômes associés.

➤ **Protéinurie[71]**

La présence de protéines dans les urines témoigne la présence soit des troubles rénaux, glomérulaires, de l'infection urinaire. La recherche de la protéinurie a été effectuée par des bandelettes réactives urinaires, qui est une méthode colorimétrique qui donne une évaluation semi-quantitative. La bandelette est dite positive avec traces de la protéine dans l'urine et négative sans traces. Les cas de protéinurie même d'une valeur de 30 mg/dl (une croix) n'ont pas été inclus dans notre étude.

➤ **Test de grossesse à l'Hormone Gonadotrophique Chorionique (HCG)[72] :**

L'HCG dans le sérum ou les urines témoigne de la présence du fœtus dans l'utérus. Les tests de grossesse pendant le dépistage ont été effectué uniquement sur le sérum mais sur les urines à l'enrôlement. Un test de βHCG positif était un critère de non-inclusion.

➤ **Test de VIH [73]:**

La recherche d'anticorps anti-VIH a été faite par deux tests rapides « SD Bioline ; Determine HIV-1/2 » ; l'ELISA a été réalisé lorsque les TDR étaient discordants.

➤ **La détection de l'Ag HBs et HCV [73] :**

Elle a été réalisée par la technique immuno-enzymatique (ELISA) selon le Kit MONOLISA AgHBs ULTRA qui est un test qualitatif. C'est une technique immuno-enzymatique pour la détermination qualitative des capsides d'antigènes du virus VHC (virus de l'hépatite C) et le virus de l'hépatite B dans le sérum des volontaires.

➤ **Electrocardiogramme (ECG)[74] :**

Le QT s'allonge en cas d'anomalie de conduction intraventriculaire. Les QTc > 460 ou autres anomalies significatives de l'ECG, ainsi que les tachycardies ou bradycardies inexpliquées n'ont pas été incluses.

Remarque :

- ❖ **Cliniquement significatives :** les valeurs de laboratoire anormales de grade 1 à plus accompagnées de signes ou symptômes cliniquement anormaux qui sont probablement liés à l'anomalie de laboratoire.
- ❖ **Cliniquement non significatives :** les valeurs de laboratoire anormales de grade 1 et 2 non accompagnées de signes ou symptômes cliniquement anormaux qui ne sont pas liés à l'anomalie de laboratoire.

Echelle d'évaluation des évènements adverses du Mali [30]

Evaluation	Faible (Grade 1)	Modéré (Grade 2)	Sévère (Grade 3)	Mettant la vie en danger (Grade 4)
Hémoglobine (Femme) – gm/dL	8.0 – 9.0	7.0 – 7.9	6.0 – 6.9	< 6 et /ou transfusion demandée
Hémoglobine (Homme) – gm/dL	9.5 – 10.3	8.0 – 9.4	6.5 – 7.9	< 6.5 et /ou transfusion demandée
Globule blanc élevé – 103 /μL	11.5 – 15.0	15.1 – 20.0	20.1 – 25.0	> 25.0

Globule blanc bas – 103 / μ L	2.5 – 3.3	1.5 – 2.4	1.0 – 1.4	< 1.0 avec fièvre
Neutrophile/Granulocyte bas 3 – 103 / μ L	0.80 – 1.00	0.50 – 0.79	< 0.50	< 0.50 avec fièvre
Plaquette bas – 103 / μ L	100 – 110	70 – 99	25 – 69	< 25
Créatinine (Homme) – μ mol/L	124.00 – 150.99	151.00 – 176.99	177.00 – 221.00	> 221.00 et demande la dialyse
Créatinine (Femme) – μ mol/L	107.00 – 132.99	133.00 – 159.99	160.00 – 215.99	> 216.00 et demande la dialyse
Tests de fonction hépatique /ALT – U/L	75.0 – 150.9	151.0 – 300.9	301.0 – 600.0	> 600.0

4.8 Considérations éthiques :

Le protocole de recherche a été approuvé par le comité d'éthique institutionnel de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie et la Faculté de Pharmacie (FMOS/FAPH) du Mali sous le numéro d'approbation 2020/32/CE/FMOS/FAPH et celui du National Institutes of Health (NIH/NIAID).

Après l'approbation du protocole par le comité d'éthique, nous avons reçu la permission des autorités communautaires (des chefs et conseillers traditionnels du village), administratives.

Pour cela, nous leur avons expliqué le but de l'étude, la méthodologie, les contraintes liées à l'étude ainsi que les résultats attendus. L'adhésion à la participation de l'étude est libre et volontaire.

Tous les dossiers sont gardés confidentiels dans une armoire fermée à clé.

4.9 Collecte, saisie et analyse des données :

Les données ont été collectées directement auprès des volontaires ou extraits des rapports d'ECG, de laboratoire puis reportées dans des formulaires de rapport de cas (ou CRF). Ces données ont été enregistrées sur le logiciel DATA FAX, version 4.

Analysées à partir du logiciel SPSS 22.0. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et pourcentage, les variables quantitatives en moyennes.

5. RESULTATS :

❖ Caractéristiques socio-démographiques des volontaires :

1. Au dépistage

TABLEAU I : REPARTITION DES VOLONTAIRES DEPISTES PAR SITE.

Sites	Effectifs (n)	Pourcentages (%)
Kalifabougou	413	55,7
Torodo	329	44,3
Total	742	100

Au total 55,7% soit 413 de nos volontaires dépistés venaient de Kalifabougou et 44,3% soit 329 volontaires étaient de Torodo.

TABLEAU II : REPARTITION DES VOLONTAIRES DEPISTES SELON LES COMMUNAUTES.

	Effectifs (n)	Pourcentages (%)
Bambara	714	96,2
Sarakolé	10	1,4
Peulh	12	1,6
Autres	6	0,8
Total	742	100

La communauté Bambara était majoritairement représentée au cours du dépistage avec 96,2% suivie des peulhs (1,6%) et les sarakolés (1,4%).

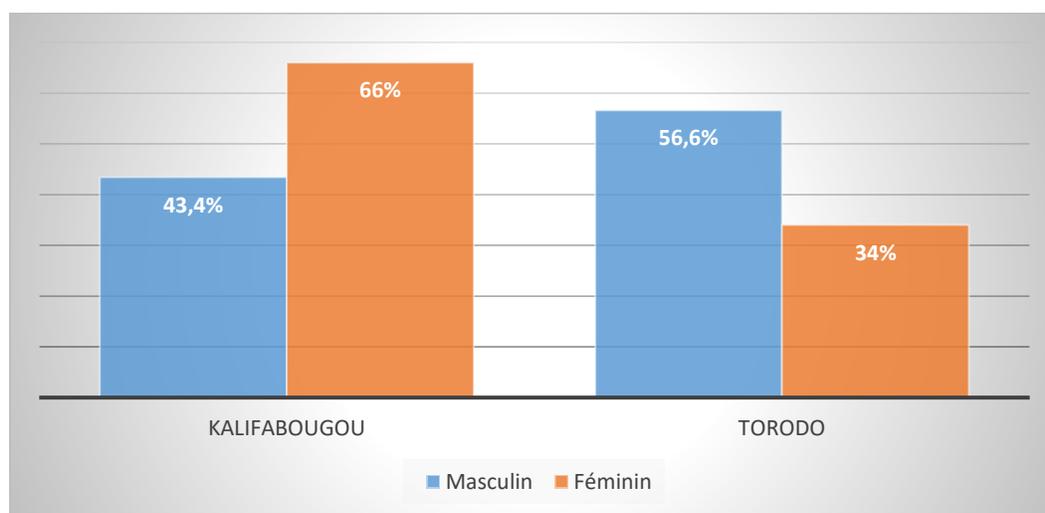


FIGURE 9: REPARTITION DES VOLONTAIRES DEPISTES PAR SITE EN FONCTION DU SEXE.

Le sexe féminin était de 66% des 413 volontaires dépistés à Kalifabougou et les hommes représentaient 56,6% des 329 volontaires dépistés à Torodo.

TABLEAU III: REPARTITION DES VOLONTAIRES DEPISTES PAR SITE EN FONCTION DE L'AGE MOYEN.

	Effectifs (n)	Age moyen en années	Écart-type
Kalifabougou	413	35,78	9,888
Torodo	329	33,92	8,250
Total	742	34,96	9,238

L'âge moyen de notre population générale au dépistage était de $34,96 \pm 9,23$ ans. Il était de $35,78 \pm 9,88$ ans à Kalifabougou et $33,92 \pm 8,25$ ans à Torodo, avec des extrêmes de 18-55 ans.

TABLEAU IV : REPARTITION DES VOLONTAIRES EN AGE DE PROCREER.

Age de procréer	Effectifs (n)	Pourcentages (%)
Oui	341	84,6
Non	62	15,4
Total	403	100

Au total 84,6% soit 341 des volontaires féminins étaient en âge de procréer et 62 femmes soit 15,4% étaient en ménopause.

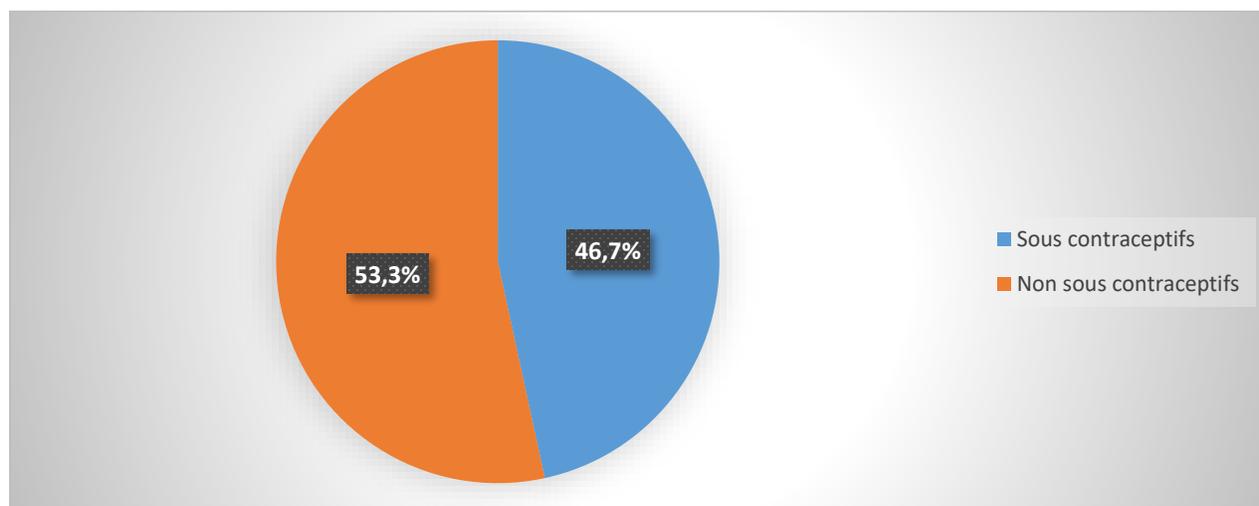


FIGURE 10: REPARTITION DES VOLONTAIRES SELON L'UTILISATION DE LA CONTRACEPTION.

Au dépistage, 46,7% des femmes en âge de procréer étaient sous contraception.

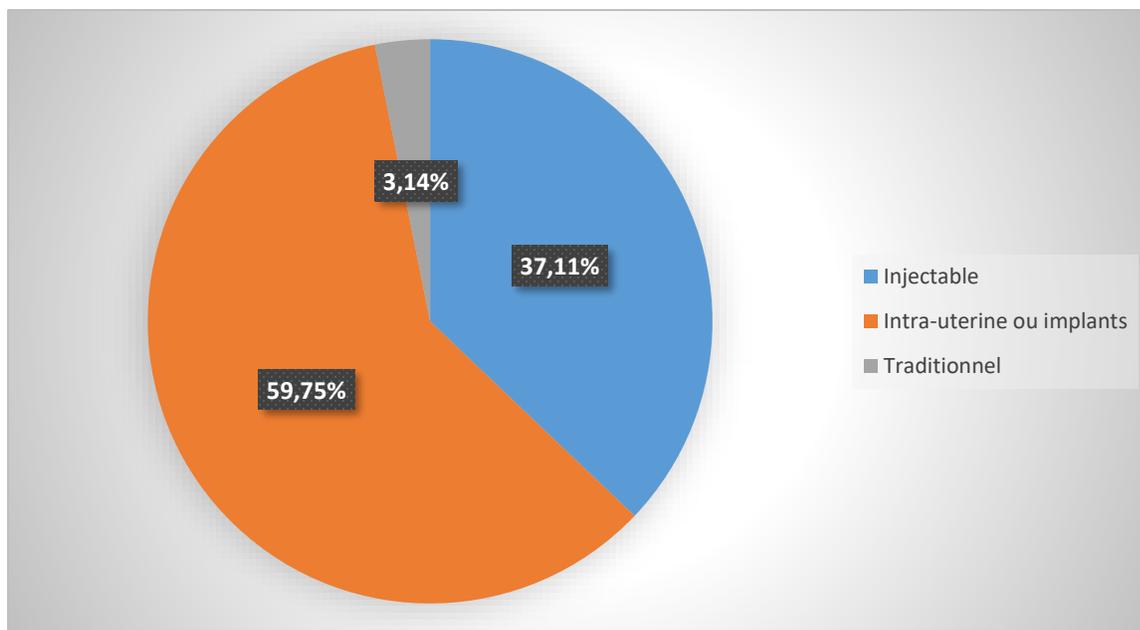


FIGURE 11: METHODES DE CONTRACEPTION UTILISEES.

Les moyens de contraception intra-utérine ou implants étaient les plus utilisés par les femmes avec 59,75%, et seulement 3,14% utilisaient les méthodes traditionnelles.

Eligibilité des volontaires dépistés :

TABLEAU V : ELIGIBILITE DES VOLONTAIRES AU DEPISTAGE INITIAL.

Résultats	Effectifs (n)	Pourcentages (%)
Eligibles	344	46,4
Redépistés	132	17,8
Non éligibles	266	35,8
Total	742	100

Au total 46,4% soit 344 volontaires étaient éligibles au premier tour de dépistage, 132 redépistés soit 17,8% et 266 non éligible soit 35,8%.

TABLEAU VI : ELIGIBILITE DES VOLONTAIRES REDEPISTES.

	Effectifs (n)	Pourcentages (%)
Eligible	83	65,40
Non éligible	44	34,60
Total	127 *	100

Les 65,40% soit 83 des volontaires redépistés étaient éligibles.

* Sur les 132 volontaires à redépister, 127 l'ont été.

TABLEAU VII: ELIGIBILITE GLOBALE DES VOLONTAIRES AU DEPISTAGE.

	Effectifs (n)	Pourcentages (%)
Eligible	427	57,55
Non éligible	315	42,45
Total	742	100

Au terme du dépistage, 57,55% des volontaires étaient éligibles et 42,45% étaient non éligibles.

2. A l'enrôlement :

TABLEAU VIII: REPARTITION DES VOLONTAIRE ENROLES PAR SITE.

Sites	Effectifs (n)	Pourcentages (%)
Kalifabougou	241	63,6
Torodo	138	36,4
Total	379	100

Les 63,6% soit 241 de nos volontaires enrôlés étaient de Kalifabougou et 36,4% soit 138 des volontaires étaient de Torodo.

TABLEAU IX : REPARTITION DES VOLONTAIRES ENROLES PAR SITE EN FONCTION DU SEXE.

	Masculin n (%)	Féminin n (%)
Kalifabougou	109 (28,8)	132 (34,8)
Torodo	103 (27,2)	35 (9,2)
Total	212 (55,9)	167 (44,1)

Au total, 55,9 % des 379 volontaires enrôlés étaient des hommes et 44,1% étaient des femmes.

TABLEAU X : REPARTITION DES VOLONTAIRES ENROLES PAR SITE SELON L'AGE MOYEN.

Sites	Effectifs (n)	Age moyen en années	Écart-type
Kalifabougou	241	34,98	10,199
Torodo	138	32,86	8,182
Total	379	34,21	9,558

L'âge moyen des volontaires enrôlés était de $34,21 \pm 9,55$ ans avec une moyenne d'âge de $34,98 \pm 10,19$ ans pour les volontaires de Kalifabougou et de $32,86 \pm 8,18$ ans pour ceux de Torodo.

❖ **La fréquence des critères de non-inclusion au dépistage :**

TABLEAU XI : LES CRITERES D'INELIGIBILITE DES VOLONTAIRES AU DEPISTAGE.

	Effectifs (n)	Pourcentages (%)
ECG	41	13,01
Hématurie microscopique	41	13,01
Anomalie NFS	56	17,77
Créatinine	6	1,90
ALT	3	0,95
VIH	14	4,44
Hépatite C	12	3,80
Hépatite B	38	12,06
Protéïnurie	5	1,60
Test de grossesse positif	12	3,85
Anomalies cliniques	3	0,95
Autres	84	26,66
Total	315	100

Parmi les critères de non-inclusion les anomalies de la NFS étaient les plus fréquentes avec 17,77% soit 56 cas suivies d'hématurie microscopique et des anomalies de l'ECG avec 13,01% chacune soit 41 cas.

Autres : le refus de la contraception, l'avis de l'investigateurs et l'examen de compréhension

❖ **La prévalence du paludisme à l'enrôlement :**

TABLEAU XII : PREVALENCE DE L'INFECTION PALUSTRE A LA GE AU MOMENT DE L'ENROLEMENT.

Goutte épaisse	Fréquences (n)	Pourcentages (%)
Positif	39	10,30
Négatif	340	89,70
Total	379	100

La prévalence de l'infection palustre était de 10,3% à l'enrôlement soit 39 cas de gouttes épaisses positives.

TABLEAU XIII : FREQUENCE DES ESPECES PLASMODIALES RETROUVEES.

Espèces	Effectifs (n)	Pourcentages (%)
<i>P. falciparum</i>	36	92,30
<i>P. malaria</i>	2	5,1
<i>P. ovalé</i>	1	2,6
Total	39	100

Le *Plasmodium falciparum* représentait 92,30% de l'ensemble des espèces retrouvées à l'enrôlement.

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

L'objectif principal de ce présent travail consistait à évaluer les caractéristiques socio-épidémiologiques et démographiques de la population dépistée et enrôlée ainsi que la prévalence de l'infection palustre à l'enrôlement de l'essai clinique de phase 2 sur l'étude d'innocuité et d'efficacité d'un anticorps monoclonal (CIS45LS) contre le paludisme au Mali, étude réalisée dans les villages de Kalifabougou et Torodo dans le cercle de Kati de février à décembre 2021.

➤ Les caractéristiques socio-démographiques des volontaires :

1. Au dépistage

Résidence :

Nous avons dépisté au total 742 volontaires hommes et femmes âgés de 18 à 55 ans. Une part importante des volontaires, 413 soit 55,7% étaient originaires du village de Kalifabougou qui a constitué notre site principal. Quant à Torodo qui représentait notre site secondaire, 329 soit 44,3% des volontaires dépistés y ont été recrutés.

Communautés :

Dans notre étude, 96,2% des volontaires dépistés étaient des Bambaras aussi bien à Kalifabougou qu'à Torodo. Ce résultat était similaire à ceux de S KODIO en 2021 à Torodo[75], de D DIARRA dans la même localité en 2020[76] ainsi que de A BANGOURA en 2013 à Kalifabougou qui avaient respectivement trouvé 96,4%, 94,9% et 90,9% [18]. Notre taux est supérieur à celui de S DIA à Kambila en 2011 qui avait trouvé 59,5% de Bambara[77]. En revanche B TRAORE à Doneguebougou et Sirababougou en 2021 avaient trouvé 50% de Sarakolé suivi par les Bambaras avec 45%[78] ; également, D SOGODOGO en 2023 à Bancoumana avait trouvé une prédominance Malinké à 94,3%[79]. Ces différents résultats pourraient s'expliquer par la communauté majoritaire constituant chaque site d'étude.

Sexe :

Dans notre population dépistée, Au total, 54,3 % des 742 volontaires dépistés étaient de sexe féminin et 45,7% étaient des hommes. Le sex-ratio était de 0,84 en faveur des femmes. Les femmes à Kalifabougou étaient plus représentées avec 66% soit 266 volontaires et les hommes à Torodo avec 56,6% soit 192 volontaires. Ce résultat global était comparable à ceux de O POUDIOUGO à Doneguebougou en 2021[80], de S DIARRA à Ouelessebougou en 2022[81] et de B TOGO à

Bancoumana en 2022[82] qui avaient respectivement trouvé dans leur étude une prédominance féminine de 51% , 54% et 52,5%. En revanche, S SANKARE en 2019 à Bancoumana[83], S MAGUIRAGA en 2021 à Ouelessebougou[84] et A DJIGUIBA à Bancoumana en 2022[85] avaient respectivement trouvé une prédominance masculine de 67,5%, 64,8% et 67,08%. Cette inégalité de répartition de sexe entre les différentes études pourrait s'expliquer par les critères d'éligibilité notamment l'âge, la disponibilité du genre de chaque localité et le choix aléatoire des volontaires.

Age :

L'âge moyen de nos volontaires au dépistage était de 34,96 ans avec des extrêmes [18-55ans] dans la population générale avec une moyenne légèrement plus élevée à Kalifabougou à 35,78 ans qu'à Torodo à 33,92 ans. Notre résultat était globalement similaire à ceux de S SANKARE en 2019[83] et de A DJIGUIBA en 2022[85] à Bancoumana qui avaient respectivement trouvé 35,02 ans et 34,51 ans. Notre résultat était en revanche supérieur à ceux de KASSIMU et al en Tanzanie en 2022[86] et de S FOFANA en 2021[87] qui avaient trouvé 26,3 ans et 23,9 ans. Cette différence d'âge moyen entre les différentes études pourrait s'expliquer par l'âge des critères d'inclusion définis par chaque protocole.

Contraception :

Les femmes qui désiraient participer à cette étude devaient opter pour une méthode de contraception sûre, 21 jours avant la date de vaccination. Aussi, sur un total de 403 femmes, 84,6% des femmes étaient en âge de procréer et 15,4% des femmes étaient en ménopause. Parmi les femmes en âge de procréer 46,7% soit 159 femmes étaient déjà sous contraceptifs et 53,3% soit 182 femmes n'utilisaient aucune méthode contraceptive. Notre taux des femmes sous contraception est comparable à celui de M KONE à l'hôpital universitaire de Kati (CHU-Kati) en 2023[88] qui était de 47,13% et largement supérieur à ceux de T DOUMBIA de 2010 à 2018 qui étaient de 2,9% à 9,6%[89]. Une explication possible à ces résultats serait un accroissement du taux d'utilisation des méthodes de contraception par les femmes qui selon l'EDSM VI passeraient de 10% à 16% de 2012-2013 à 2018 [90].

La méthode de contraception la plus utilisée était la méthode intra-utérine ou implant avec 59,75%. Notre résultat était proche de celui de M KEITA en 2018 à Bamako[91] qui avait trouvé 52%. Cependant, il était nettement supérieur à celui de l'EDS-M en 2018[90] avec 25,45% et inférieur à ceux de M KONE au CHU-Kati en 2023[88] et de M KOUREKAMA en 2023 au centre de santé

et de référence (CSRéf) de la commune V de Bamako[92] qui avaient respectivement trouvé 78,38% et 73%. L'utilisation massive de cette méthode pourrait s'expliquer par son efficacité selon les utilisateurs, sa discrétion et sa longue durée d'action. M BAGAYOKO en 2019 avait trouvé que 0,5% et 0% des femmes successivement sous la méthode intra-utérine et sous implant ont présenté une grossesse[93].

Eligibilité des volontaires :

Le dépistage de l'ensemble des volontaires a été effectué à Kalifabougou uniquement, notre site principal. Sur l'ensemble des volontaires dépistés, seulement 46,4% soit 344 volontaires étaient éligibles au dépistage initial ; 132 volontaires soit 17,8% étaient éligibles pour une visite de redépistage. Parmi ceux-ci, 127 ont été redépistés et 83 volontaires additionnels étaient éligibles. Cela nous a permis d'obtenir un taux d'éligibilité total de 57,55% soit 427 volontaires. Notre taux d'éligibilité était supérieur à ceux de B NIARE à Donéguébougou en 2008[94], de A NIANGALY à Bandiagara en 2006[95] et de S MAGUIRAGA à Ouelessebougou en 2021[84] qui avaient trouvé un taux d'éligibilité respectif de 46,75%, 37,03% et 43,84%. Cette différence pourrait s'expliquer par le choix des critères d'éligibilité tel que l'âge et la présence ou l'absence des affections aiguës. En revanche, notre taux d'éligibilité était inférieur à ceux de O N'DIAYE à Ouelessebougou en 2021[96] et de SIRIMA et al en France et Burkina Fasso en 2020[97] qui avaient trouvé de façon respective un taux d'éligibilité de 73,71% et 67,32%. Cette différence pourrait s'expliquer par les critères d'inclusion prédéfinis par chaque étude, la prévalence des affections chroniques rencontrées dans chaque communauté.

2. A l'enrôlement

Résidence :

Nous avons enrôlé au total 379 volontaires hommes et femmes âgés de 18 à 55 ans allant du 5 mai au 31 juillet 2021. Une part importante des volontaires, 241 soit 63,6% étaient originaires du village de Kalifabougou qui a constitué notre site principal. Quant à Torodo qui représentait notre site secondaire, 138 soit 36,4% des volontaires y ont été enrôlés.

Sexe :

Au total, 55,9% des 379 volontaires enrôlés étaient des hommes et 44,1% étaient des femmes. Le sex-ratio était de 1,26 en faveur des hommes. Ce résultat était comparable à celui de M DIASSANA en 2022[98] qui avait trouvé 65% d'hommes. En revanche B NIARE à

Doneguebougou en 2008[94] qui avait trouvé une prédominance des femmes avec 52,8%. Cette différence du sexe ratio du dépistage à l'enrôlement en faveur des hommes s'expliquerait par une plus grande éligibilité hommes au dépistage qui elle-même pourrait se justifier en partie par une plus grande accessibilité aux soins de ceux-ci comparés aux femmes en milieu rural[99].

L'âge :

L'âge moyen des volontaires enrôlés était de 34,21 ans avec des extrêmes [18-55ans] proches de celui de la population dépistée. Ce résultat était supérieur à celui de M THERA à Bandiagara en 2015 qui avait trouvé 30,1 ans. Notre âge moyen était largement au-dessus de celui de S MAGUIRAGA en 2021 à Ouelessebougou[84] qui avait une moyenne d'âge de 23 ans. Cependant, il était inférieur à celui de A NIANGALY à Bandiagara[95] qui avait trouvé 42 ans. Cette différence d'âge moyen pourrait s'expliquer par les deux extrêmes d'âge limite préalablement définis pour chaque étude.

➤ La fréquence des critères d'inéligibilité :

Lors du dépistage, les principaux critères de non-inclusion étaient majoritairement paracliniques que cliniques.

Critères paracliniques :

Parmi, les critères d'inéligibilité, les infections virales étaient les plus représentés avec 20,30% des cas soit 4,44% de VIH, 12,06% d'hépatite B et 3,80% d'hépatite C ; suivis par les anomalies de la NFS avec 17,77% et puis par l'hématurie microscopique (infection urinaire) et les anomalies de l'ECG avec un taux de 13,01% chacun. Ce résultat était similaire à celui de S SANKARE à Bancoumana en 2019[83] qui avait trouvé comme critère de non-inclusion une codominance entre la sérologie et la NFS avec 20,9% mais différent de celui de O POUDIOUGOU en 2021[80] qui avait trouvé une prédominance d'hématurie avec 16,8%.

Sérologie :

La prévalence de l'infection à VIH était de 4,44% dans notre population dépistée. Ce taux était similaire à celui de S KONE chez les donneurs de sang au centre de santé de référence (CSRéf) de Yanfolila de 2015 à 2019[100] qui était de 4,3%. Par contre il était supérieur à ceux de l'EDS-M en 2018[90] et de I MAIGA chez les donneurs de sang à Gao en 2022[101] qui avaient respectivement trouvé 1,3% et 0,33%. Cela pourrait s'expliquer par la mobilité de notre population

d'étude vers les zones d'orpillage et leurs résidences où ils peuvent contracter et transmettre l'infection au sein de leur population de résidence.

Dans notre étude la prévalence de l'infection à hépatite B était de 12,06%. Ceci était comparable à celui trouvé par R DEMBELE dans le district de Bamako et Kati entre 2009 et 2010 qui était de 13,97%[102]. Par contre il était inférieur à celui de M BOURI à l'institut national de santé publique de Bamako en 2020[103] qui avait trouvé 18,14%. Cette différence pourrait s'expliquer par une différence d'exposition entre milieu urbain et rural.

La fréquence de l'infection à l'hépatite C quant à elle était de 3,80% dans notre étude. Notre taux était légèrement inférieur à ceux de P BALLO au CNTS de Bamako en 2016[104] et de M BERE en 2011 chez les donneurs de sang au CSRéf commune V qui avaient respectivement trouvé 4% et 4,6%. Cependant il était supérieur à celui de S AMINATA à l'hôpital de Gao en 2021[105] qui avait trouvé 0,04%. Ce qui corrobore avec les statistiques nationales quant à la répartition de la fréquence des infections virales sur le territoire national[90].

Paramètres biochimiques :

Les anomalies de la créatinine étaient le paramètre biochimique le plus souvent anormal au sein de notre population d'étude avec 1,90% soit 6 cas. Notre résultat était comparable à celui de M THERA et al à Bandiagara en 2006 qui était de 1,8%[106]. En revanche il était inférieur à celui de O POUDIOUGOU en 2021 qui était de 6,8%[80]. Cette différence pourrait s'expliquer par l'âge des populations d'étude mais aussi par leurs habitudes alimentaires.

La prévalence de l'enzyme hépatique l'alanine aminotransférase (ALT) dans notre étude était faible mais non négligeable avec 0,95% soit 3 cas. Ce résultat était inférieur à celui trouvé par MARK et al au Kenya en 2009[107] qui était de 3,40%. Cependant, il était supérieur à celui trouvé par O POUDIOUGOU en 2021 avec 0,2% [80]. Cette différence peut se justifier par la différence entre les populations d'étude mais aussi les limites choisies pour les valeurs référentielles.

Paramètres hématologiques :

Les anomalies de la NFS représentaient 17,77% de nos critères de non-inclusion. Ce résultat était comparable à celui trouvé par M KEITA en 2002[108] qui était de 16,25% mais inférieur à ceux obtenus par S SIBY au CNTS de Bamako en 2008[109] qui était de 30%. Nous pouvons expliquer ces différences par les différentes valeurs de référence utilisées, les méthodes utilisées ou même les performances des appareils.

Hématurie microscopique /Infection urinaire :

La prévalence de l'hématurie microscopique représentait 13,01% soit 41 volontaires. Ce résultat était inférieur à ceux trouvés par O KEITA au CSRéf de la commune IV de Bamako sur une période allant de 2016 à 2019 qui était de 18,70% avec un échantillon de 535 cas[110] et de O POUDIOUGOU en 2021 qui était de 16,8% avec un échantillon de 1560 cas[80]. Ces différences peuvent être expliquées par la taille des échantillons mais aussi par l'environnement d'étude et le comportement des volontaires.

Le test de grossesse était positif chez 3,85% soit 12 cas. Notre résultat était comparable à ceux de S SANKARE en 2013[83] et A NIANGALY à Bandiagara en 2006[95] qui avaient respectivement trouvé 3,6% et 4,6%. Cependant, il était supérieur à celui de O POUDIOUGOU en 2021[80] avec 0,43%. Ces différences pourraient s'expliquer par les niveaux de connaissance des femmes sur la grossesse mais aussi le milieu rural ou urbain.

Les anomalies de l'électrocardiogramme :

La fréquence de volontaires exclus pour anomalies de l'électrocardiogramme (ECG) dans notre étude était de 13,01% soit 41 cas. Notre résultat était supérieur à celui trouvé par SEIF et al à Tanzanie en 2014 qui était de 4,76%[111] et à celui de S TOGOLA au cours du recrutement militaires au Mali en 2019 qui était de 4,7%[112]. Cette différence pourrait s'expliquer par la limite d'âge supérieure relativement élevée de 55ans quand on sait que plus l'âge avance plus les anomalies du cœur sont nombreuses[113].

Critères cliniques :

Seulement 3 volontaires soit 0,95% ont été exclus sur la base uniquement des critères cliniques. Ce résultat est inférieur à ceux de B NIARE à Doneguebougou en 2008[114] et de MENSAH au Sénégal en 2016[115] qui avaient respectivement trouvé 31,70% et 25,49%. Une explication possible serait la bonne compréhension des critères d'adhésion par la population cible depuis la permission communautaire.

➤ La prévalence du paludisme à l'enrôlement :

La prévalence de l'infection palustre à la goutte épaisse à l'enrôlement était de 10,3%. Bien que l'enrôlement se soit déroulé progressivement en début de la saison de transmission de juillet à aout, ce taux semble faible comparativement aux résultats antérieurs à Kalifabougou et environ. Notre résultat était inférieur à celles que trouvent respectivement O GUINDO en 2001 à Mandela[116] soit 64,1% en mai et de 72,3% en octobre. Aussi, notre prévalence est inférieure à celui de l'EDSM en 2018 au Mali[90] chez les enfants de 0-59 mois et de A BANGOURA à Kalifabougou en 2013[18] qui avait trouvé respectivement 19% et 21%. Cette régression de prévalence dans notre étude pourrait s'expliquer par l'impact des mesures préventives contre le paludisme telles que l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides. Une autre raison pourrait être l'âge de nos volontaires qui avaient entre 18 à 55 ans, ce qui leur permettrait d'avoir une prémunition ; sachant qu'en milieu de transmission endémique du paludisme où l'exposition est permanente, l'immunité anti palustre s'acquiert au fil des années selon Crompton et al [117]. D'autant plus qu'il s'agit de la fréquence a la goutte épaisse avec une sensibilité limitée, une seuil de détection de 10 à 20 parasites par microlitre de sang[118].

La formule parasitaire à l'enrôlement était la suivante : 92,30% de *P. falciparum*, 5,1% de *P. malaria* et 2,6% de *P. ovalé*. Cette fréquence de *P. falciparum* est similaire à celle de M H ASSADOU et al à Bancoumana et de B TOGO en 2019 et 2020[82] dans la même localité qui avaient respectivement trouvé 97.8%, 94,2% et 93,4% [119]. Elle corrobore la revue de la littérature sur les espèces retrouvées au Mali selon O DOUMBO et al[120] avec 85% de *P. falciparum*, au Sénégal selon BDIANE [121] avec 90,2% *P. falciparum* et selon BIOGARAN il est responsable de 99,7% des cas de paludisme en Afrique[122].

7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7.1 Conclusion :

Au cours de notre étude la majorité des volontaires dépistés était Bambara et seulement la moitié était éligible après le dépistage. Les infections virales notamment le VIH, les hépatites B et C ont représenté une part importante d'inéligibilité. Le sexe féminin était le plus représenté au dépistage et près de la moitié des femmes étaient déjà sous contraceptif, cependant le sexe masculin était le plus représenté à l'enrôlement. Quelques cas de goutte épaisse positive ont été noté et la majorité était due au *P. falciparum*.

7.2 Recommandations :

Aux autorités nationales :

- ❖ De sensibiliser la population davantage sur l'intérêt des soins de santé ;
- ❖ Améliorer le plateau technique des CSComs ruraux pour une meilleure prise en charge de la population ;
- ❖ Promouvoir davantage les campagnes de dépistage et de prévention des maladies virales telles que le HIV et les hépatites en milieu rural ;
- ❖ Encourager la population à participer aux essais cliniques en particulier ;
- ❖ Encourager la population à aller dans les centres de santé pour une meilleure prise en charge.

Aux chercheurs :

- ❖ D'établir des normes cliniques et biologiques nationales voir locales pour réduire les cas d'inéligibilité des volontaires en bonne santé ;
- ❖ Définir les critères de non-inclusion en tenant compte des caractéristiques socio-démographiques de la population d'étude.

À la population de Kalifabougou et Torodo :

- ❖ Mieux prendre soins de leur état de santé par une meilleure fréquentation des structures sanitaires ;
- ❖ Acceptez les conseils et recommandations des agents de santé après le dépistage.

REFERENCES

1. A OUREÏBA. Evaluation du paludisme chez les enfants de 0 a 5 ans au cscom de kalifabougou(kati)Mali. [thèse]. Bamako Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/4611/21M63.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
2. K FOKO et al. Plasmodium cynomolgi in humans: current knowledge and future directions of an emerging zoonotic malaria parasite. Infection [Internet]. 19 nov 2022 [cité 30 mars 2023]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01952-2>
3. A BYKERSMA et al. The New Zoonotic Malaria: Plasmodium cynomolgi. Trop Med Infect Dis. 5 avr 2021;6(2):46. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33916448/>
4. Severe Malaria Observatory. Qu'est-ce que le paludisme? [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.severemalaria.org/fr/paludisme-grave/qu%E2%80%99est-ce-que-le-paludisme>
5. OMS. Rapport 2023 sur le paludisme dans le monde. [cité 1 janv 2024]. Disponible sur: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/wmr2023-global-briefing-kit-fre.pdf?sfvrsn=75d033f8_9&download=true
6. SYSTEME NATIONAL D'INFORMATION SANITAIRE ET SOCIAL 2021 (SNISS)[Internet]. [cité 21 nov 2023]. Disponible sur: http://www.sante.gov.ml/docs/AnnuaireSNISS_2021.pdf
7. OMS, Organisation mondiale de la Santé. Document d'orientation pour les pays préparant des demandes de financement pour la lutte antipaludique auprès du Fonds mondial (2020-2022) [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2020 [cité 31 mars 2023]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331761>
8. D Ménard et al. Étude de la résistance de Plasmodium falciparum aux antipaludiques au sein du réseau international des Instituts Pasteur (RIIP-Palu). médecine/sciences [Internet]. 1 juin 2013 [cité 16 nov 2023];29(6-7):647-55. Disponible sur: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2013/08/medsci2013296-7p647/medsci2013296-7p647.html>

9. OMS, Organisation mondiale de la Santé. Recommande l'utilisation d'un vaccin antipaludique novateur destiné aux enfants exposés au risque de contracter la maladie [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk>
10. OMS, Organisation mondiale de la Santé. Vaccin pilote RTS,S : une réduction de 13 % de la mortalité alimentaire l'espoir d'un contrôle du paludisme, the Vaccine Alliance [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.gavi.org/fr/vaccineswork/vaccin-pilote-rtss-reduction-mortalite-alimente-espoir-controle-paludisme>
11. OMS, Organisation mondiale de la Santé. Conseils actualisés en matière de vaccination, l'OMS recommande le vaccin R21/Matrix-M pour prévenir le paludisme [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/02-10-2023-who-recommends-r21-matrix-m-vaccine-for-malaria-prevention-in-updated-advice-on-immunization>
12. Wikipédia: Paludisme. [Internet]. [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme>
13. Danis et al. Paludisme, 1991. [Internet]. [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: https://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/2021-05/40497.pdf#page=139
14. A LAVERAN (1845–1922): Discoverer of the Malarial Parasite and Nobel Laureate, 1907. *J Med Biogr* [Internet]. 1 mai 2002 [cité 1 avr 2023];10(2):81-7. Disponible sur: <https://doi.org/10.1177/096777200201000205>
15. PALUDISME ou MALARIA, Traitement et prophylaxie - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 31 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/paludisme-malaria/4-traitement-et-prophylaxie/>
16. F MAILLOT et al. Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 31 mars 2023]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fran%C3%A7ois_Maillot_\(m%C3%A9decin\)&oldid=200849282](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fran%C3%A7ois_Maillot_(m%C3%A9decin)&oldid=200849282)
17. E MARCHIAFAVA. Un dictionnaire d'éponymes médicaux [Internet]. [cité 31 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/2478.html>

18. A BANGOURA, Epidemiologie du paludisme en saison seche a kalifabougou, cercle de Kati, MALI en 2013[Internet]. [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: <https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/1823/13M97.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
19. S P JAMES et al. Plasmodium ovale Stephens 1922. Parasitology [Internet]. févr 1933 [cité 1 avr 2023];25(1):87-95. Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/journals/parasitology/article/abs/plasmodium-ovale-stephens-1922/D576724889333C000CB5E333C3E9F5A4>
20. P CHIODINI et al. Plasmodium knowlesi. Am J Hematol [Internet]. 2017 [cité 1 avr 2023];92(7):716-716. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.24697>
21. BOUREE ET PAUGAM. Paludisme à Plasmodium knowlesi un nouveau dange.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/21888.pdf>
22. Paludisme. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Paludisme&oldid=201854466#Histoire>
23. J P NOZAIS et al. Résistance du P. falciparum, aux amino-4-quinoléines. Conséquences épidémiologiques. Médecine Mal Infect [Internet]. mai 1981 [cité 25 janv 2024];11(5):280-4. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X81801357>
24. T LOPERA et al. Humoral Immune Response to the Anti-malaria Vaccine SPf66 in the Colombian Atrato River Region. Mem Inst Oswaldo Cruz [Internet]. juill 1998 [cité 2 avr 2023];93(4):495-500. Disponible sur: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02761998000400015&lng=en&tlng=en
25. OMS, Organisation mondiale de la Santé. Questions-réponses sur le vaccin antipaludique RTS,S [Internet]. [cité 31 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/q-a-on-rt-s-s-malaria-vaccine>

26. OMS, Organisation mondiale de la Santé . Recommends R21/Matrix-M vaccine for malaria prevention in updated advice on immunization [Internet]. [cité 26 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/news/item/02-10-2023-who-recommends-r21-matrix-m-vaccine-for-malaria-prevention-in-updated-advice-on-immunization>
27. M SINDEBOU. Paludisme au Mali : deux vaccins seront disponibles le plutôt possible, selon MRTC [Internet]. Studio Tamani - Informations, débats, magazines : toute l'actualité du Mali, en 5 langues. 2023 [cité 1 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.studiotamani.org/132908-paludisme-au-mali-deux-vaccins-seront-disponibles-le-plutot-possible-selon-mrtc>
28. C N KAKISINGI et al. Profil épidémiologique et séroprévalence des donneurs de sang aux cliniques universitaires de Lubumbashi, République Démocratique du Congo. Pan Afr Med J [Internet]. 13 avr 2016 [cité 28 déc 2023];23(175). Disponible sur: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/23/175/full>
29. GAUDINSKI et al. A Monoclonal Antibody for Malaria Prevention en 2021[Internet]. [cité 26 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8579034/pdf/nihms-1751179.pdf>
30. K KAYENTAO et al. Safety and Efficacy of a Monoclonal Antibody against Malaria in Mali. N Engl J Med [Internet]. 17 nov 2022 [cité 4 févr 2024];387(20):1833-42. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2206966>
31. Campus de Parasitologie-Mycologie - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie: Cours [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2014/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/1.html#14>
32. DOUMBO et al. REPARTITION GEOGRAPHIQUE DU PALUDISME DANS LE MOND.pdf [Internet]. [cité 31 mars 2023]. Disponible sur: https://lms.fun-mooc.fr/c4x/amu/38004/asset/Re_partition_ge_ographique_du_paludisme.pdf
33. O. BOUCHAUD et al. Fiches maladies en 2019- PMC [Internet]. [cité 18 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151861/>

34. D TRAORE. Le Paludisme[Internet]. [cité 21 nov 2023]. Disponible sur: http://elearning.univ-djelfa.dz/pluginfile.php/26573/mod_resource/content/2/Paludisme.pdf
35. COURS [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2014/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/1.html#14>
36. PSLP, Plan Stratégique de Lutte contre le Paludisme 2007.[Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: https://pnlp.ml/wp-content/uploads/2021/08/mali_malaria_2007-2011_fr.pdf
37. PNLP, Programme National de Lutte contre le Paludisme. Mali malaria PStrag 2013-17_0.[Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: https://www.severemalaria.org/sites/mmv-smo/files/content/attachments/2017-07-25/Mali%20malaria%20PStrag%202013-17PNLP_0.pdf
38. C GAUBERT. Paludisme : l'artémisia, une phytothérapie controversée [Internet]. Sciences et Avenir. 2019 [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/paludisme-l-artemisia-une-phytotherapie-controversee_131803
39. J H ADAMS et al. The Biology of Plasmodium vivax. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 9 janv 2017 [cité 2 avr 2023];7(9):a025585. Disponible sur: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/7/9/a025585>
40. L SMITH et al. Plasmodium Vivax Malaria. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538333/>
41. M SEBASTIAN et al. Epidemiology of malaria in the Amazon basin of Ecuador. Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Health. janv 2000;7(1):24-8. PubMed entry [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10715970>
42. ROBERT ET CARNEVALE. Les vecteurs des paludismes en Afrique subsaharien.pdf [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: https://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/pleins_textes_5/b_fdi_12-13/15173.pdf

43. THERA et al. EPIDÉMIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE, CLINIQUE, DIAGNOS.pdf [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: https://fmos.usttb.edu.ml/cours/pluginfile.php/19783/mod_resource/content/1/Paludisme_19-20Oct20.pdf
44. YOMBI ET OLINGA. LA MALARIA ASPECT CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE.pdf [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/yombijc_0.pdf
45. PNLP, Programme National de Lutte contre le Paludisme. Guide national de diagnostic biologique du paludisme en 2015[Internet]. [cité 2 avr 2023].Disponible sur: <http://www.pnlp.sn/wp-content/uploads/2018/02/GUIDE-NATIONAL-DE-DIAGNOSTIC-BIOLOGIQUE-DU-PALUDISME.pdf>
46. J GATHANY. Le cycle de vie de Plasmodium falciparum en 2019[Internet]. Planet-Vie. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/eucaryotes-unicellulaires/le-cycle-de-vie-de-plasmodium-falciparum>
47. M SCHELEA et al. Paludisme en 2022, Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/protozoaires-extra-intestinaux/paludisme>
48. Larevuedupraticien. Paludisme [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/paludisme>
49. T SIMON. Optimisation de la production de cellules dendritiques pour leur utilisation en immunothérapie anti-tumorale [Internet] [These de doctorat]. Nantes; 2009 [cité 2 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2009NANT45VS>
50. S ROETYNCK et al. Cellules natural killer et immunité innée contre le paludisme. MS Médecine Sci [Internet]. 2006 [cité 2 avr 2023];22(8-9):739-44. Disponible sur: <https://www.erudit.org/en/journals/ms/2003-v19-n1-ms1423/013785ar/>

51. M DANIS. Le paludisme aujourd'hui. Médecine Trop Santé Int [Internet]. 15 mai 2023 [cité 24 janv 2024];3(2):mtsi.v3i2.2023.375. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10387315/>
52. M DOMINIQUE et al. Paludisme Une maladie parasitaire essentiellement transmise par le moustique. Inserm. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/paludisme/>
53. J ROBERT. Accès palustre: symptômes, traitement, définition [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.docteurcliv.com/maladie/acces-palustre.aspx>
54. A M KONATE. Dynamique de l'infection palustre dans une étude de cohorte d'enfant à Bandiagara, Mali. Diagnostic biologique - Diagnostic du paludisme [Internet]. [cité 3 avr 2023]. Disponible sur: <https://123dok.net/article/diagnostic-biologique-diagnostic-du-paludisme.y4w8g7nk>
55. SIALA et al. ACTUALITES DU DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME C.pdf [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/revues/1-2010/actualite_paludisme.pdf
56. OMS, Organisation Mondiale de la Santé. Programme mondial de lutte contre le paludisme, les tests de diagnostic rapide. [cité 3 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/teams/global-malaria-programme/case-management/diagnosis/rapid-diagnostic-tests>
57. M A ARNOTT et al. Pentamidine in blood, trans R Soc Trop Med Hyg [Internet]. 1 juill 1992 [cité 3 avr 2023];86(4):460. Disponible sur: [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(92\)90274-G](https://doi.org/10.1016/0035-9203(92)90274-G)
58. G O ADEOYE et al. Comparison of Quantitative Buffy Coat technique (QBC) with Giemsa-stained thick film (GTF) for diagnosis of malaria. Parasitol Int [Internet]. 1 déc 2007 [cité 3 avr 2023];56(4):308-12. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383576907000943>

59. J PINA et al. Diagnostic du paludisme d'importation en France, médecine Mal Infect [Internet]. nov 2007 [cité 3 avr 2023];37(11):710-5. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X07002582>
60. T HÄNSCHEID et al. How useful is PCR in the diagnosis of malaria? Trends Parasitol [Internet]. 1 sept 2002 [cité 3 avr 2023];18(9):395-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471492202023486>
61. L CICERON et al. Development of a *Plasmodium* PCR for Monitoring Efficacy of Antimalarial Treatment. J Clin Microbiol [Internet]. janv 1999 [cité 3 avr 2023];37(1):35-8. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.37.1.35-38.1999>
62. F DARRIET et al. Impact de la résistance aux pyréthrinoïdes sur l'efficacité des moustiquaires imprégnées dans la prévention du paludisme : résultats des essais en cases expérimentales avec la deltaméthrine SC. Bull Société Pathol Exot. 1 janv 2000;93. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/282170263_Impact_de_la_resistance_aux_pyrethrinoides_sur_l'efficacite_des_moustiquaires_impregnees_dans_la_prevention_du_paludisme_resultats_des_essais_en_cases_experimentales_avec_la_deltamethrine_SC
63. P. Chippaux et al. Limites et faiblesses du traitement intermittent dans la prévention du paludisme. Disponible sur: http://www.cnom.sante.gov.ml/docs/Directives_PEC_Palu_2020.
64. OMS, Organisation Mondiale de la Santé. Chimio-prévention du paludisme saisonnier par administration de sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine aux enfants ; 2013 [cité 3 avr 2023]. 45 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85727>
65. OMS. La prévention et le traitement du paludisme pendant la grossesse. [cité 1 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.mchip.net/sites/default/files/03.%20Directives%20de%20E2%80%99OMS%20pour%20le%20PPG.pdf>
66. OMS, Organisation Mondiale de la Santé. Rapport 2022 sur le paludisme dans le monde [Internet]. [cité 30 mars 2023]. Disponible sur:

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/wmr2022-regional-briefing-kit-fre.pdf?sfvrsn=7cb400ed_6&download=true

67. PNLP. Directives nationales de prise en charge des cas de paludisme au mali en 2020. [cité 28 oct 2023]. Disponible sur: http://www.cnom.sante.gov.ml/docs/Directives_PEC_Palu_2020.pdf
68. M COULIBALY. Incidence du paludisme et état nutritionnel chez les enfants de moins de 5 ans au sein d'une cohorte à Kalifabougou, Cercle de Kati.[cité 21 fev 2024]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/4611/23M63.pdf>
69. ELSAN. Créatinine: que signifie un taux élevé ou bas ? [Internet]. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/biologie-medicale/creatinine-definition-resultats-niveaux>
70. M VARCHER et al. Hôpitaux Universitaire de Genève en 2013: Hématurie microscopique. P12. [consulté 22 fév. 2024]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/hematurie_microscopique_arce_2013.pdf
- 71.G Maddukuri et al. Protéinurie en 2022. [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9nitaires/urinaires/sympt%C3%B4mes-des-troubles-g%C3%A9nitaires/prot%C3%A9inurie>
72. C GNOTH et al .Strips of Hope: Accuracy of Home Pregnancy Tests and New Developments , Geburtshilfe Frauenheilkd, vol. 74, n° 7, juillet 2014, p. 661669. Disponible sur: <https://naitreetgrandir.com/fr/grossesse/trimestre1/tests-grossesse/>
- 73.S BOUARE. Prévalence des infections par les virus de l'hépatite B, C et de l'immunodéficience humaine lors de l'essai de l'anticorps monoclonal « CIS43LS » à Kalifabougou [cité 22 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/12231/23P69.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
74. P Taboulet. Intervalle QT. 2. QT corrigé (QTc) [Internet]. e-cardiogram. 2019 [cité 7 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cardiogram.com/intervalle-qt-3a-qt-corrige-qt/>

75. S KODIO. Etude du paludisme à Plasmodium falciparum au sein d'une cohorte des enfants de 2-16 ans vivant à Torodo, Cercle de Kati au Mali en 2022. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur:
<https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/12677/23M519.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
76. D Diarra. Prévalence de l'infection palustre et signes associés dans l'aire du centre de santé communautaire de Torodo, Kati, 2020. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur:
<https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/5406/22M52.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
77. S DIA. Epidémiologie du paludisme dans une zone soudano guinéenne du Mali, Kambila cercle de Kati, 2011. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur:
<https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/1244/11M93.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
78. B TRAORE. Evaluation de la sécurité et de la reactogenicite du vaccin pfs230d1m-epa/as01, chez les 5 ans et plus a Donéguébougou et Sirababougou, MALI en 2021. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur:
<https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/5678/21M362.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
79. D SOGODOGO. Paludisme et protection par le trait drépanocytaire et les anticorps anti-PfEMP-1/VarO dans une cohorte d'enfants à Kéniéroba, Commune rurale de Bancoumana, Mali en 2023. [cité 2 févr 2024]. Disponible sur:
<https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/6614/23P32.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
80. O POUDIOUGO. Etude de la morbidité dans un site d'essai communautaire de vaccin bloquant la transmission du paludisme, Donéguébougou, MALI en 2021. [cité 2 janv 2023]. Disponible sur:
<https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/5676/21M350.pdf?sequence=1>
81. S Diarra. Infection palustre et portage de gamétocytes chez les enfants de 5ans et plus et les adultes à OUELESSEBOUGOU, MALI en 2022. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur:

<https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/5647/22M229.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

82. B TOGO. Etude de la morbidité palustre dans la population de 6 mois à 65 ans de février 2018 à janvier 2020 dans un site d'essai clinique de vaccin antipaludique, Bancoumana, Mali. [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/5213/22M11.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
83. S SANKARE. Etude de la morbidité et des désordres biologiques chez les adultes âgés de 18 à 50 ans dans un site d'essai clinique de vaccin contre le paludisme en 2013, 2015, et 2017, Bancoumana, Mali. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/2082>
84. S Maguiraga. Tolérance de la primo- vaccination avec le candidat vaccin à base de sporozoïtes de *Plasmodium falciparum* NF54 atténués par irradiation (vaccin PfSPZ) chez les adultes âgés de 18 à 35 ans à Ouelessebouyou, MALI en 2021. [cité 08 dec 2023]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4786>
85. A Djiguiba. Etude de la tolérance du candidat vaccin antipaludique PfSPZ – en vaccination Chimio prophylactique avec la Pyriméthamine chez les adultes à Bancoumana et environnant, Mali en 2022. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: <https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/5926/22M67.pdf?sequence=1>
86. K R KASSIMU et al. Motivations and barriers for healthy participants to participate in herbal remedy clinical trial in Tanzania: A qualitative study based on the theory of planned behaviour. PLoS ONE [Internet]. 21 juill 2022 [cité 22 déc 2023];17(7):e0271828. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9302811/>
87. S FOFANA. Effet de la vaccination de rappel avec le vaccin de sporozoïtes de *Plasmodium falciparum* NF54 atténués par irradiation (PfSPZ) sur les sous populations des lymphocytes T mémoires chez les adultes à Ouelessebouyou, Mali en 2021. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/4818/21P78.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

88. M Koné. Connaissances, attitudes et pratiques des femmes en age de procréer face aux méthodes de contraceptions modernes au CHU de kati en 2023[cité 25 janv 2024]. Disponible sur:<https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/6649/23M128.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
89. T DOUMBIA. Connaissances, attitudes et pratiques en matière de la planification familiale dans le district sanitaire de Kolondieba en 2020[cité 20 avril 2024]. Disponible sur: https://bibliosante.ml/handle/123456789/1/browse?rpp=20&offset=2097&etal=-1&sort_by=1&type=title&starts_with=T&order=ASC&locale-attribute=en
90. EDSM. Institut National de la Statistique, Enquête Démographique et de Santé du Mali en 2018 [Internet]. [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: http://www.sante.gov.ml/docs/EDSM_VI.pdf
91. M KEITA et al. L'Utilisation des Méthodes Contraceptives Modernes au Centre de Santé de Référence de la Commune VI du District de Bamako. Health Sci Dis [Internet]. 3 oct 2020 [cité 4 janv 2024];21(10). Disponible sur: <https://www.hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/2344>
92. M KOUREKAMA. Connaissances et attitudes pratiques des utilisatr.pdf [thèse]. [cité 2 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/12516/23M450.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
93. M BAGAYOKO. Présentée et soutenue publiquement le 1203 2019 .pdf [Internet]. [cité 24 janv 2024]. Disponible sur: <https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/2085/19M130.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
94. B NIARE. Essai de Phase I d'un candidat vaccin AMA1C1/Alhydrogel® contre le Plasmodium falciparum chez les enfants de 2 à 3 ans à Donéguébougou/Mali en 2018. [thèse]. Disponible sur <https://bibliosante.ml/handle/123456789/8275?show=full&locale-attribute=en>

95. A B NIANGALY. Evaluation de la tolérance et de l'immunogénicité d'un candidat vaccin antipaludique dérivé de la MSP1 (FMP1) associé à l'adjuvant AS02A dans une population adulte semi-immune à Bandiagara, Mali en 2006. Disponible sur: <https://bibliosante.ml/handle/123456789/6901>
96. O N'DIAYE. Tolérance du vaccin a plasmodium falciparum nf54 sporozoïtes atténue par le radiation (vaccin PfSPZ) chez les femmes en age de procréer a ouelessebougou, MALI en 2021. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: <https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/5691/22M198.pdf?sequence=1>
97. S B Sirima et al. PRIMVAC vaccine adjuvanted with Alhydrogel or GLA-SE to prevent placental malaria: a first-in-human, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet Infect Dis [Internet]. 1 mai 2020 [cité 28 déc 2023];20(5):585-97. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(19\)30739-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(19)30739-X/fulltext)
98. M DIASSANA. Etude du profil vaccinal des patients pris en charge à l'unité covid-19 de l'hôpital du Mali en 2022. [cité 1 mars 2023]. Disponible sur: <https://bibliosante.ml/handle/123456789/5372>
99. D MATA. Accès aux soins de santé des femmes en 2023. Fem'Action. 2023 [cité 5 févr 2024]. Disponible sur: <https://femaction.net/acces-soins-sante-femmes-rurales-mali/>
100. S KONE. Séroprévalence des marqueurs infectieux chez les donneurs de sang au CSRéf Yanfolila. [cité 21 Fev 2024]. Disponible sur: bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/12650/23M599.pdf?sequence=1
101. A I MAIGA. Prevalence du VIH, de la syphilis et des hépatites virales b et c chez les donneurs de sang de janvier à décembre 2018 a l'hôpital hangadoumbo moulaye toure de Gao. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/5209/22M03.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
102. R DEMBELE. Profil épidémiologique et sérologique du virus de l'hépatite b dans un milieu urbain Bamako en 2011. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur:

<https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/1147/11M225.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

103. M BOURI. Etude du portage de l'antigène HBs chez les personnes dépistées en routine à l'institut national de santé publique de Bamako, de janvier 2017 à juin 2019. [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: <https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/4012/20M220.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
104. P BALLO. Caractéristiques des donneurs de sang et séroprévalence des hépatites B et C au CNTS de Bamako en 2017.[cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/2007>
105. A SERIBARA. Séroprévalence des hépatites virales b et c à l'hôpital hangadoumbo moulaye toure de Gao EN 2021. [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: <https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/4363/21M27.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
106. MA THERA et al. Safety and Allele-Specific Immunogenicity of a Malaria Vaccine in Malian Adults: Results of a Phase I Randomized Trial. PLoS Clin Trials [Internet]. 24 nov 2006 [cité 17 janv 2024];1(7):e34. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1851722/>
107. M E POLHEMUS et al. Evaluation of RTS,S/AS02A and RTS,S/AS01B in Adults in a High Malaria Transmission Area. PLoS ONE [Internet]. 31 juill 2009 [cité 19 janv 2024];4(7):e6465. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2714466/>
108. M KEITA. Etude de quelques paramètres hématologiques et biologiques a Donéguébougou :l'expérience d'introduction des bonnes pratiques de laboratoire au MRTC/DEAP/FMPOS en 2003. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/6774/03P53.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

109. S SIBY. Etude de la variation des paramètres biochimiques et hématologiques dans le district de Bamako en 2008. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: <https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/8365/08M234.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
110. O KEITA. Etude des infections urinaires en consultation de médecine au CSRef de la commune iv du district de Bamako en 2023. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/5964/23M74.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
111. S SHEKALAGHE et al. Controlled Human Malaria Infection of Tanzanians by Intradermal Injection of Aseptic, Purified, Cryopreserved Plasmodium falciparum Sporozoites. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 3 sept 2014 [cité 19 janv 2024];91(3):471-80. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4155546/>
112. Z S TOGOLA. Les aspects électrocardiographiques au cours du recrutement militaire 2019. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: <https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/5210/22M04.pdf?sequence=1>
113. E EMILY et al. Mechanisms of Exercise-Induced Cardiac Remodeling Differ Between Young and Aged Hearts en 2022. 1 juill 2022;50(3):137-44. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9203913/#:~:text=Exercise%2Dinduced%20cardiac%20remodeling%20differs,in%20systolic%20and%20diastolic%20function.>
114. B NIARE. Essai de Phase I d'un candidat vaccin AMA1C1/Alhydrogel® contre le Plasmodium falciparum chez les enfants de 2 à 3 ans à Donéguébougou/Mali en 2008. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://bibliosante.ml/handle/123456789/8275?show=full&locale-attribute=en>
115. V A MENSAH et al. Safety, Immunogenicity and Efficacy of Prime-Boost Vaccination with ChAd63 and MVA Encoding ME-TRAP against Plasmodium falciparum Infection in Adults in Senegal. *PLoS ONE* [Internet]. 15 déc 2016 [cité 24 janv 2024];11(12):e0167951. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5158312/>

116. O GUINDO. Epidémiologie du paludisme dans la Région de Sikasso : Formes graves et compliquées à l'Hôpital Régional de Sikasso ; étude CAP et saisonnalité dans un village rural en 2002. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: <https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/7490/02M104.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
117. P D CROMPTON et al. Sickle Cell Trait is Associated with a Delayed Onset of Malaria: Implications for Time to Event Analysis in Clinical Studies of Malaria. *J Infect Dis* [Internet]. 1 nov 2008 [cité 16 janv 2024];198(9):1265-75. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2574881/>
118. E SIALA et al. Actualités du diagnostic biologique du paludisme current biological diagnosis of malaria. 2010. Disponible sur: https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/revues/1-2010/actualite_paludisme.pdf
119. M H ASSADOU et al. Malaria Infection and Gametocyte Carriage Rates in Preparation for Transmission Blocking Vaccine Trials in Bancoumana, Mali en 2017. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5508881/pdf/tpmd150845.pdf>
120. O DOUMBO et al. Les aspects parasitologiques de l'épidémiologie du paludisme dans le Sahara malien. [cité 10 juin 2023]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/32978278_Les_aspects_parasitologiques_de_l'e_pidemiologie_du_paludisme_dans_le_Sahara_malien
121. A S BADIANE et al. High prevalence of asymptomatic Plasmodium infection in Bandafassi, South-East Senegal en 2021 12 mai 2021;20(1):218. Disponible sur: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-021-03746-7>
122. BIOGARAN AFRIQUE, Tout savoir sur le paludisme en 2023. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: <https://africa.biogaran.com/dossiers-sante/tout-savoir-sur-le-paludisme-en-afrique/>

FICHE SIGNALÉTIQUE EN FRANÇAIS ET EN ANGLAIS

Nom : SYLLA

Ville de soutenance : Bamako

Prénom : ALPHA HAMA

Section : MEDECINE

Courriel : Syllaapha584@gmail.com

Téléphone : 00223 90796721

Nationalité : Malienne

Année universitaire : 2022-2023

Secteur d'intérêt : Santé publique, Epidémiologie et Parasitologie

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie et de la Faculté de Pharmacie, Bamako, Mali.

Titre du thème : Profil épidémiologique de la population d'étude d'un essai d'innocuité et d'efficacité protectrice d'un anticorps monoclonal (CIS43LS) contre le paludisme, essai clinique de phase 2, randomisé à double aveugle, au Mali (Kalifabougou et Torodo).

Résumé :

Notre étude s'est déroulée à Kalifabougou et Torodo sous la direction du laboratoire d'immunogénétique (LIG) du centre de recherche et de formation sur le paludisme à Bamako et a porté sur 472 volontaires dépistés pour leurs éligibilités à un essai clinique, sur lesquels on effectuait des investigations cliniques et laboratoires.

Ce travail avait pour objectif d'évaluer les caractéristiques épidémiologiques de la population de l'essai clinique d'innocuité et d'efficacité protectrice du CIS43LS contre le paludisme chez les adultes en 2021.

Notre population de 18 ans à 55 ans avait un âge moyen de 34,96 ans au dépistage. Le sexe féminin était prédominant avec une sex-ratio de 0,84 en faveur des femmes. La communauté Bambara était prédominante avec 96,2% des volontaires dépistés. Notre taux d'éligibilité total était de 57,55% soit 427 volontaires. Lors du dépistage nos principaux critères de non-inclusion paracliniques étaient : les infections virales avec 20,30%, les anomalies de la NFS avec 17,77%, d'hématurie et les anomalies de l'ECG avec chacun 13,01%. Sur un total de 403 femmes, 84,6% était en âge de

procréer et 46,7% soit 159 femmes étaient déjà sous contraceptifs, les méthodes de contraception les plus utilisées étaient le dispositif intra-utérin (DIU) ou les implants avec 59,75%. L'âge moyen des volontaires enrôlés était de 34,21 ans. La prévalence de l'infection palustre à la goutte épaisse à l'enrôlement était de 10,3% et la formule parasitaire à l'enrôlement était la suivante : 92,30% de *P. falciparum*, 5,1% de *P. malaria* et 2,6% de *P. ovalé*.

Lors du dépistage, les principaux critères de non-inclusion étaient majoritairement paracliniques que cliniques.

MOTS-CLÉS : paludisme, anticorps monoclonal, profil épidémiologique, Kalifabougou et Torodo.

Name : SYLLA

City of defense: Bamako

First Name : ALPHA HAMA

Section : MEDICINE

Courriel : Syllaapha584@gmail.com

Telephone : 00223 90796721

Nationality : Malian

Academic year : 2022-2023

Area of interest : Public Health, Epidemiology and Parasitology

Place of deposit : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie et de la Faculté de Pharmacie, Bamako, Mali.

Topic title: Epidemiological profile of the study population of a Phase 2 randomized double-blind clinical trial of the safety and protective efficacy of a monoclonal antibody (CIS43LS) against malaria in Mali (Kalifabougou and Torodo).

Summary:

Our study took place in Kalifabougou and Torodo under the direction of the immunogenetics laboratory (LIG) of the malaria research and training center in Bamako and involved 472 volunteers screened for their eligibility for a clinical trial, on whom clinical and laboratory investigations were conducted.

This work aimed to evaluate the epidemiological characteristics of the clinical trial population of safety and protective efficacy of CIS43LS against malaria in adults in 2021.

Our population aged 18 to 55 had a mean age of 34.96 years at screening. The female gender was predominant with a sex ratio of 0.84 in favor of women. The Bambara community was predominant with 96.2% of volunteers screened. Our total eligibility rate was 57.55% or 427 volunteers. During screening, our main paraclinical non-inclusion criteria were viral infections with 20.30%, CBC abnormalities with 17.77%, hematuria and ECG abnormalities with each 13.01%. Of a total of 403 women, 84.6% were of childbearing age and 46.7% or 159 women were already on contraceptives, the most used method of contraception was the intrauterine device (IUD) or implants with fifty-nine .75%. The average age of the volunteers enrolled was 34.21

years. The prevalence of thick smear malaria infection at enrollment was 10.3% and the parasitic formula at enrollment was as follows: 92.30% *P. falciparum*, 5.1% *P. malaria* and 2.6% *P. ovale*.

We observed a correlation between the socio-demographic characteristics of the study populations in a clinical trial and the previously defined inclusion criteria. During screening, the main non-inclusion criteria were paraclinical rather than clinical.

KEYWORDS : malaria, monoclonal antibody, epidemiological profile, Kalifabougou and Torodo.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté et de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

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

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

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

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !