

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
Et De La Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple - Un But- Une Foi

UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES  
ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO



U.S.T.T-B



\*\*\*\*\*

Faculté de Pharmacie

Année universitaire : 2024 – 2025

N° .....

THESE

**RECURRENCE DES CAS DE PALUDISME CHEZ LES  
ENFANTS AU MALI : CAS DE KENIEROBA, UNE  
ZONE D'ENDEMIIE DE 2008 A 2011**

Présentée et soutenue publiquement le 31 /03/ 2025 devant le jury de la Faculté de Pharmacie

**Par M. FOUSSEINI N COULIBALY**

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie

**(DIPLOME D'ETAT)**

JURY

Président :	M. ABDOUL AZIZ DIAKITE, Professeur, FMOS
Membre :	M. KARIM TRAORE, Maitre de Conférences, FAPH
Membre :	M. BOURAMA KEITA, Médecin, FMOS
Directeur :	M. SEIDINA AS DIAKITE, Maitre de Conférences, FAPH

**Liste des membres de l'administration et du corps enseignant à la Faculté de Pharmacie  
année universitaire 2024-2025**

**Administration**

**Doyen** : Sékou BAH, Professeur

**Vice-doyen** : Souleymane DAMA, Maitres de Conférences

**Secrétaire principal** : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

**Agent comptable** : Ismaël CISSE, Contrôleur des finances

➤ **PROFESSEURS HONORAIRES**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Bakary Mamadou	CISSÉ	Biochimie
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Abdoulaye	DABO	Malacologie -Biologie animale
5	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
6	Mouctar	DIALLO	Parasitologie-mycologie
7	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
8	Amagana	DOLO	Parasitologie
9	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie humaine
10	Lassana	DOUMBIA	Chimie minérale
11	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
12	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
13	Akory Ag	IKNAME	Santé publique/ nutrition
14	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
15	Alou A.	KEÏTA	Galénique
16	Ousmane	KOÏTA	Biologie moléculaire
17	Mamadou	KONE	Physiologie
18	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
19	Benoit Yaranga	KOUMARE	Chimie analytique/ Bromatologie
20	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
21	Saïbou	MAÏGA	Législation
22	Ababacar I	MAÏGA	Toxicologie
23	Ousmane	TOURE	Santé publique/ Environnementale
24	Mahamadou	TRAORE	Génétique
25	Sékou Fantamadv	TRAORE	Zoologie

➤ **PROFESSEURS DECEDES**

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITE
1	Boubacar Sidiki	CISSÉ	Toxicologie
2	Mahamadou	CISSÉ	Biologie
3	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
4	Moussa	HARAMA	Chimie analytique
5	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
6	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
7	Moussa	SANOGO	Gestion pharmaceutique

➤ **DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MÉDICALES**

**1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Professeur	Hématologie
2	Mahamadou	DIAKITE	Professeur	Immunologie-Génétique
3	Alassane	DICKO	Professeur	Santé Publique
4	Abdoulaye	DJIMDE	Professeur	Parasitologie-Mycologie
5	Aldjouma	GUINDO	Professeur	Hématologie. <b>Chef de DER</b>
6	Kassoum	KAYENTAO	Directeur de recherche	Santé publ./ Bio-statistique
7	Bourèma	KOURIBA	Professeur	Immunologie
8	Issaka	SAGARA	Directeur de recherche	Bio-statistique
9	Boubacar	TRAORE	Professeur	Parasitologie-Mycologie

## 2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Maître de conférences	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Maître de conférences	Immunologie
3	Cheick Amadou	COULIBALY	Maître de recherche	Entomologie/ parasitologie
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Maître de conférences	Biochimie clinique
5	Djénéba Koumba	DABITAO	Maître de conférences	Biologie-moléculaire
6	Souleymane	DAMA	Maître de conférences	Parasitologie - Mycologie
7	Antoine	DARA	Maître de conférences	Biologie-moléculaire
8	Laurent	DEMBELE	Maître de conférences	Biotechnologie- Microbienne
9	Klétigui Casimir	DEMBELE	Maître de conférences	Biochimie Clinique
10	Seydina A.S.	DIAKITE	Maître de conférences	Immunologie
11	Fatou	DIAWARA	Maître de conférences	Epidémiologie
12	Yaya	GOITA	Maître de conférences	Biochimie Clinique
13	Ibrehima	GUINDO	Maître de conférences	Bactériologie Virologie
14	Aminatou	KONE	Maître de conférences	Biologie moléculaire
15	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Maître de recherche	Bactériologie-Virologie
16	Mamoudou	MAÏGA	Maître de conférences	Microbiologie
17	Amadou Birama	NIANGALY	Maître de conférences	Parasitologie – Mycologie
18	Dinkorma	OUOLOGUE M	Maître de conférences	Biologie cellulaire
19	Fanta	SANGO	Maître de conférences	Santé publ/Santé commun.
20	Yéya dit Sadio	SARRO	Maître de conférences	Epidémiologie
21	Mahamadou S.	SISSOKO	Maître de recherche	Bio-statistique

### 3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Maître-Assistant	Biologie clinique
2	Djénéba	COULIBALY	Maître-Assistant	Nutrition/ Diététique
3	Seydou Sassou	COULIBALY	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
4	Dramane	DIALLO	Maître-Assistant	Biologie moléculaire
5	Issa	DIARRA	Chargé de recherch.	Immunologie
6				

### 4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Michel Emmanuel	COULIBALY	Attaché de Rech.	Entomologie/parasitologie
2	Abdallah Amadou	DIALLO	Attaché de Rech.	Entomologie/parasitologie
3	Bakary	FOFANA	Attaché de Rech.	Recherche clinique
4	Merepen dit Agnès	GUINDO	Assistant	Immunologie
5	Moussa Bamba	KANOUTE	Attaché de Rech.	Bioinformatique
6	Falaye	KEITA	Attaché de Rech.	Santé Publique/Santé Environn.
7	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Assistant	Nutrition
8	Oumou	NIARE	Attaché de Rech.	Biologie appliquée
9	Zana Lamissa	SANOGO	Attaché de Rech.	Entomologie/parasitologie
10	Lamine	SOUMAORO	Attaché de Rech.	Entomologie/parasitologie
11	Aliou	TRAORE	Attaché de Rech.	Sciences biologiques appliquée
12	Djakaridia	TRAORE	Assitant	Hématologie

➤ **DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Rokia	SANOGO	Professeur	Pharmacognosie

**2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Maitre de Conférences	Pharmacie hospitalière
2	Issa	COULIBALY	Maitre de Conférences	Gestion
3	Adama	DENOU	Maitre de Conférences	Pharmacognosie/ <b>Chef de DER</b>
4	Mahamane	H Aidara	Maitre de Conférences	Pharmacognosie
5	Adiaratou	TOGOLA	Maitre de Conférences	Pharmacognosie

**3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Bakary Moussa	CISSE	Maitre-Assistant	Galénique
2	Balla Fatogoma	COULIBALY	Maitre-Assistant	Pharmacie hospitalière
3	Sékou	DOUMBIA	Maitre-Assistant	Pharmacognosie
4	Hamma Boubacar	MAÏGA	Maitre-Assistant	Galénique
5	Aboubacar	SANGHO	Maitre-Assistant	Législation
6	Aminata Tiéba	TRAORE	Maitre-Assistante	Pharmacie hospitalière

**4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Assistant	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Assistant	Pharmacognosie
3	Assitan	KALOGA	Assistant	Législation
4	Ahmed	MAÏGA	Assistant	Législation
5	Aichata Ben Adam	MARIKO	Assistant	Galénique
6	Bourama	TRAORE	Assistant	Législation
7	Sylvestre	TRAORE	Assistant	Gestion pharmaceutique
8	Mohamed dit Sarmove	TRAORE	Assistant	Pharmacie hospitalière

➤ **DER : SCIENCES DU MEDICAMENT**

**1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Professeur	Pharmacologie

**2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Maitre de Conférences	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSÉ	Maitre de Conférences	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Maitre de Conférences	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Maitre de Conférences	Toxicologie/ <b>Chef de DER</b>
5	Madani	MARIKO	Maitre de Conférences	Chimie Ana/ Bromatologie
6	Hamadoun Abba	TOURE	Maitre de Conférences	Chimie Ana/ Bromatologie
7	Karim	TRAORE	Maitre de Conférences	Pharmacologie

**3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Maitre-Assistant	Pharmacologie
2	Dalané Bernadette	COULIBALY	Maitre-Assistant	Chimie Ana/ Bromatologie

**4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Blaise	DACKOUO	Assistant	Chimie Ana/ Bromatologie
2	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Assistant	Pharmacologie
3	Mohamed El Béchir	NACO	Assistant	Chimie Ana/ Bromatologie
4	Mohamed	TOURE	Assistant	Pharmacologie

➤ **DER : SCIENCES FONDAMENTALES**

**1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
-	-	-	-	-

**2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Maitre de Conférences	Botanique-Biol. Végét/ <b>Chef de DER</b>
2	Boubacar	YALCOUYE	Maitre de Conférences	Chimie organique

**3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Joseph Sékou B.	DEMBELE	Maître-Assistant	Biologie végétale
2	Modibo	DIALLO	Maître-Assistant	Génétique
3	Boureima	KELLY	Maître-Assistant	Physiologie médicale

**4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Assistant	Chimie organique
2	Moussa	KONE	Assistant	Chimie Organique
3	Massiriba	KONE	Assistant	Biologie Entomologie

➤ **CHARGES DE COURS (VACATAIRES)**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba M	COULIBALY	Droit commercial
5	Moussa I	DIARRA	Biophysique
6	Lassana	DOUMBIA	Chimie minérale
7	Oumar	SAMASSEKOU	Génétique
8	Djibril	SANGARE	Biosécurité
9	Modibo	SANGARE	Anglais

<b>10</b>	Satigui	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
<b>11</b>	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
<b>12</b>	Fana	TANGARA	Mathématiques
<b>13</b>	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
<b>14</b>	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

Bamako, le 10 décembre 2025

P/Le Doyen PO  
Le Secrétaire Principal



**Seydou COULIBALY**  
Administrateur Civil

## **DEDICACES**

Je dédie ce travail :

### **Au tout puissant ALLAH,**

Source de toute science et de toute sagesse, pour m'avoir accordé la vie, la santé, la persévérance nécessaire à l'aboutissement de cette œuvre.

### **A mon père Nigaoué Coulibaly,**

Modèle de courage, de détermination et de dignité, vos conseils et sacrifices ont guidé chacun de mes pas.

Qu'ALLAH vous prête longue vie pieuse et vous accorde une fin honorable.

### **A ma mère Niguécho Diarra,**

Symbole d'amour et d'abnégation, vos prières constantes et vos soutiens inestimable ont été ma force dans les moments difficiles.

Qu'ALLAH vous accorde une longue vie pieuse et vous accorde une fin honorable.

### **A mes frères Porna dit Daouda, Hamidou, Lassina, Abdoulaye, Drissa,**

Merci pour votre solidarité, vos encouragements et votre confiance.

Qu'Allah nous fortifie et consolide notre fraternité.

### **A mes sœurs Mme Kanté Dassouni, Mme Diarra Biré, Mme Sanogo Aminata,**

Les mots ne pourront guère exprimer le respect, la considération et l'amour que j'ai pour vous, merci pour votre affection sincère.

Qu'Allah nous augmente en foi et nous agrée.

### **A ma tendre épouse Aissata Founé Coulibaly,**

Ton accompagnement fidèle tout au long de ce parcours a été d'une aide précieuse, ta présence a été un pilier essentiel. Qu'Allah nous fortifie.

## REMERCIEMENTS

**A mon oncle Zeny Coulibaly et famille à Koutiala**, merci pour le soutien indéfectible.

**A Tonton Samba Koné et Famille à Ouolofobougou Bolibana**, pour votre hospitalité, je ne saurais vous remercier assez, qu'Allah vous prête longue vie.

**A tonton Doucouré et famille au PointG**, vous avez été comme un papa pour nous, merci énormément pour votre générosité.

**A mon beau père Lieutenant-Colonel Boubacar Coulibaly et famille à Kati zirakoro**, votre soutien sans faille a été déterminant dans cette réalisation, ce travail est le vôtre.

**Au Pr Mahamadou Diakité**, merci énormément de m'avoir accueilli bras ouvert dans votre laboratoire, vous êtes un enseignant de référence et de repère, qu'Allah vous accorde longue vie.

**Au Pr Seidina AS Diakité**, vous m'avez fortifié en patience et endurance, merci pour les autres connaissances académiques transmises.

**Au Dr Drissa Konaté**, votre simplicité et votre générosité m'ont beaucoup marqué, votre exigence pour le travail bien fait est une leçon d'or que je garderais toujours en moi.

**Au Dr Bourama Keita**, je vous exprime toute ma gratitude, merci énormément pour l'assistance et les connaissances transmises, j'ai beaucoup appris de vous lors de nos passages dans le cadre SMC.

**A mon mentor Dr Karamoko Tangara**, merci pour les connaissances transmises.

**A Dr Issa Djiré et tous les personnels de Phoenix Pharma**, merci pour les opportunités, vous nous avez ouvert votre grande porte, qu'Allah vous récompense largement.

**A Dr Moumine Sanogo et tous les personnels de la Pharmacie Mariame Raphan Sidibé à Koutiala**, merci pour la formation et les connaissances transmises.

**A Dr Moussa Traoré et tous les personnels de la Pharmacie Ibrastou**, je vous dois mes connaissances pharmaceutiques, vous avez été le pivot de ma formation.

**A Dr Seydou Soumaoro et tous les personnels de la Pharmacie Sabali**, merci énormément pour les conseils, en plus de la camaraderie tu demeures un frère.

**A mes amis et camarades de classe, Dr Lala I Ascofaré, Dr Moussa Niaré Anne Aboubacar, Salia Diallo, Al Assane Samake, Boubacar Kotié Diarra, Aboubacar Irango, Mariam Cissé,** merci d'être toujours là, dans les bons et mauvais moments.

**A toute l'équipe du laboratoire Immunogénétique et hémoglobinopathie du IDMERTC, Pr Mahamadou Diakité, Pr Seidina A.S. Diakité, Dr Drissa Konaté, Dr Agnès Guindo, Pr Karim Traoré, Dr Bourama Keita, Dr Fatoumata Kassé, Dr Larissa Denou, Dr Abdouramane Traoré, Dr Kathrino Mouhamedou, Dr Salimata Kanté, Dr. Karamako Tangara, Dr. Issoufi Y Maiga,** etc. Vous avez tous participé à la réalisation de cette thèse par vos conseils et vos encouragements. Merci pour votre disponibilité. Recevez ici mes sincères reconnaissances

**A tous mes camarades de la 16<sup>ème</sup> promotion du Numerus clausus Promotion feu Dr Mamadou B Coulibaly,** comme on le dit, la promotion est sacrée, qu'Allah fasse de nous des pharmaciens exemplaires.

**A tous les militants de la puissante famille ALLURE,** vous avez été la famille qui m'a accueilli les bras ouverts sans quoi que ce soit en retour, vous m'avez appris le syndicalisme et l'humanisme, recevez ici mes chaleureux remerciements.

**A tous les militants de l'association des étudiants en science ressortissants de la région de Koutiala et sympathisants AESARKS,** vous avez joué un rôle capital dans ce parcours, merci pour les bons moments partagés ensemble.

**A tous mes amis de Koutiala,**

**A toutes les personnes qui m'ont soutenu de loin ou de près,**

Je ne saurais vous remercier assez pour l'assistance, qu'Allah vous bénisse tous

## **Hommages aux membres du Jury**

### **A notre maitre et Président du jury :**

#### **Pr ABDOUL AZIZ DIAKITE**

- Professeur titulaire en pédiatrie
- Spécialiste en hématologie pédiatrique
- Responsable de l'unité de prise en charge des enfants atteints de drépanocytose au CHU Gabriel Touré
- Membre de l'association malienne de pédiatrie, de l'association malienne des pédiatres d'Afrique noire francophone et du collège ouest africain des médecins
- Président en exercice de la société Africaine des déficits immunitaires (ASID)

Cher Maître,

C'est un honneur et un privilège pour nous de vous avoir comme juge, permettez-nous, de vous exprimer notre profonde gratitude et nos sincères remerciements.

**A notre maître et Juge :**

**Pr KARIM TRAORE**

- Docteur en pharmacie
- Enseignant chercheur à la FAPH de l'USTTB
- Maître de conférences en pharmacologie à la FAPH de l'USTTB
- Chercheur au Centre de Recherche et de Formation sur l'Entomologie Médicale et des Maladies Infectieuses (IDMERTC) de l'USTTB

Cher Maître,

Les mots nous manquent pour vous témoigner notre profonde gratitude pour l'intérêt que vous portez à ce travail. Vous avez accepté de siéger dans ce jury avec plaisir, recevez ici, l'expression de notre profond respect et notre reconnaissance.

**A notre maitre et Juge :**

**Dr BOURAMA KEITA**

- Docteur en médecine
- Master en épidémiologie
- Chercheur au Centre de Recherche et de Formation sur l'Entomologie Médicale et des Maladies Infectieuses (IDMERTC) de l'USTTB

Cher Maitre,

Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'encadrement de qualité que vous nous avez offert. Vos qualités humaines et votre constante disponibilité ont été déterminantes dans la réalisation de ce travail. Veuillez agréer l'expression de notre profonde gratitude.

**A notre maitre et Directeur de thèse :**

**Pr SEIDINA AS DIAKITE**

- Docteur en pharmacie
- Maitre de conférences en Immunologie à la faculté de Pharmacie FAPH de l'USTTB
- Chercheur au Centre de Recherche et de Formation sur l'Entomologie Médicale et des Maladies Infectieuses (IDMERTC) de l'USTTB

Cher Maitre,

Vous nous avez fait un immense honneur en acceptant de diriger les travaux de cette thèse malgré vos multiples occupations. Tout au long de ce travail, nous avons bénéficié de votre précieux encadrement, de votre disponibilité et de votre précieux encadrement. Cher maitre veuillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude.

## LISTES DES ABREVIATIONS

AQ	Amodiaquine
ASS	Afrique Subsaharienne
CD	Cluster de Différenciation
CMH	Complexe Majeur d'Histocomptabilité
CPS	Chimio Prévention du Paludisme Saisonnier
CTA	Thérapie Combinée à base d'Artemisinine
G6PD	Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
Hb	Hémoglobine
HRP	Histidine Rich Protéine
ICAM	Molécule d'Adhésion Intracellulaire
IG	Indice Gaméocytaire
IL	Interleukine
IM	Intramusculaire
INF	Interféron
IP	Indice Plasmodique
IS	Indice Splénique
IV	Intraveineuse
LDH	Lactate Déshydrogénase
MAC	Complexe d'Attaque Membranaire
MILDA	Moustiquaire Imprégnée d'Insecticide
MO	Monocytes
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. malariae</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
<i>P. ovale</i>	<i>Plasmodium ovale</i>
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
PCR	Polymérase Chain Réaction
PfEMP1	Protéine Membranaire Erythrocytaire de <i>P. falciparum</i>
PNLP	Programme National de Lutte contre le Paludisme
SI	Système Immunitaire
SP	Sulfadoxine - Pyriméthamine
TDR	Test de Diagnostic Rapide

TIE	Taux d' Inoculation Entomologique
TNF	Facteur de Nécrose Tumoral
TPI	Traitement Préventif Intermittent chez la femme enceinte

# Table des matières

1. INTRODUCTION.....	23
2. OBJECTIFS .....	3
2.1 Objectif général .....	3
2.2 Objectifs spécifiques .....	3
3. GENERALITES .....	4
3.1. Définition du paludisme .....	4
3.2. Epidémiologie du paludisme .....	4
3.3. Vecteurs du paludisme.....	6
3.4. Agents pathogènes du paludisme .....	7
3.4.1. <i>Plasmodium falciparum</i> .....	7
3.4.2. <i>Plasmodium vivax</i> .....	7
3.4.3. <i>Plasmodium ovale</i> .....	7
3.4.4. <i>Plasmodium malariae</i> .....	8
3.4.5. <i>Plasmodium knowlesi</i> .....	8
3.4.6. <i>Plasmodium cynomolgi</i> .....	8
3.5. Cycle biologique du <i>Plasmodium</i> .....	8
3.5.1 Phase chez l'hôte vertébré (cycle asexuée).....	8
3.5.1.1 Stade pré érythrocytaire (phase hépatique).....	8
3.5.1.2 Stade érythrocytaire .....	9
3.5.1.3 Formation des gamétocytes.....	9
3.5.2 Cycle sporogonique chez le moustique Anophèle .....	9
3.6 Physiopathologie du paludisme .....	11
3.6.1 Paludisme non compliqué .....	11
3.6.2 Paludisme grave .....	11
3.7. Immunité anti palustre .....	12
3.7.1. Les monocytes .....	12

3.7.2. Le système du complément.....	12
3.7.3. Les neutrophiles .....	13
3.7.4. Les cellules tueuses naturelles Naturels Killers NK .....	14
3.7.5. Immunité humorale anti palustre .....	14
3.7.6. Immunité cellulaire anti palustre.....	15
3.8. Diagnostic du paludisme .....	15
3.8.1. Aspects clinique .....	15
3.9. Diagnostic biologique du paludisme .....	18
3.10. Prise en charge médicamenteuse du paludisme.....	19
3.10.1. Traitement curatif.....	19
3.10.1.1. Traitement du paludisme non compliqué.....	19
3.10.1.2. Traitement du paludisme compliqué.....	19
3.10.2. Mesures préventives du paludisme .....	21
3.11. Aperçu sur la récurrence du paludisme .....	22
3.11.1. Rechute du paludisme .....	22
3.11.2. Réinfection .....	23
3.12. Relation entre les variant de l'hémoglobine et le paludisme.....	23
3.12.1. Hémoglobine S, hémoglobine C et le paludisme.....	23
3.12.2. Les mécanismes proposés pour expliquer la protection conférée par les hémoglobinopathies .....	23
3.13. Le déficit en G6PD et paludisme.....	24
4. METHODOLOGIE.....	26
4.1. Cadre et lieu d'étude.....	26
4.1.1. Description du village de Kénieroba.....	26
4.2. Type et période d'étude .....	29
4.3. Population d'étude et échantillonnage.....	29
4.4. Critères d'inclusion.....	29

4.5. Critères de non inclusion .....	29
4.6. Variables mesurées .....	29
4.7. Techniques de laboratoires .....	29
4.7.1. Goutte épaisse .....	29
4.7.2. Détection du déficit en G6PD érythrocytaire par la technique de Polymérase Chain Réaction (PCR nichée : Méthode de digestion) .....	30
4.7.3. Détermination du type d'hémoglobine .....	30
4.8. Gestion des données .....	30
4.9. Définitions opérationnelles .....	30
4.10. Considération éthique .....	30
4.11. Déroulement de l'étude .....	30
5. RESULTATS .....	32
5.1. Résultats globaux .....	32
5.2. Résultats descriptifs .....	32
5.3. Résultats analytiques .....	36
6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION .....	40
7. LIMITES DE L'ETUDE .....	44
8. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS .....	45
8.1 Conclusion .....	45
8.2 Recommandations .....	45
9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	46
10. ANNEXES .....	55
10.1 Annexe 1 : Procédure de la goutte épaisse .....	55
10.2 Annexe 2 : Procédure de détermination du déficit en G6PD par la PCR nichée .....	58
10.3 Annexe 3 : Détermination du type d'hémoglobine avec le D-10 .....	62
11. FICHE SIGNALÉTIQUE .....	64
SERMENT DE GALIEN .....	66

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Critères de gravité du paludisme selon l’OMS. ....	17
Tableau II. Répartition des participants en fonction des tranches d’âge.....	33
Tableau III. Répartition des participants en fonction du quartier de résidence.....	33
Tableau IV. Répartition des participants en fonction du type d’hémoglobine.....	34
Tableau V. Répartition des participants selon le statut en G6PD .....	35
Tableau VI. Répartition des participant selon la survenue de cas de paludisme et la forme clinique au cours de la période de l’étude .....	35
Tableau VII. Répartition des participants selon la récurrence du paludisme.....	36
Tableau VIII. Répartition des participants selon le sexe et la récurrence des cas de paludisme .....	36
Tableau IX. Répartition des participants selon la classe d’âge et la récurrence des cas de paludisme .....	37
Tableau X. Répartition des cas récurrents de paludisme selon la résidence .....	37
Tableau XI. Répartition du type d’hémoglobine en fonction de la récurrence .....	38
Tableau XII. Répartition du profil G6PD en fonction de la récurrence .....	38
Tableau XIII. Répartition de l’usage de la MII selon la récurrence.....	39
Tableau XIV. Préparation du volume final de 40.7L.....	59
Tableau XV. Préparation du MIX .....	60
Tableau XVI. Composition du MIX de digestion .....	61

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. Cycle biologique du <i>Plasmodium</i> . ....	10
Figure 2. Structure chimique artésunate.....	20
Figure 3. Structure chimique de l’artéméther.....	20
Figure 4. Structure chimique de la quinine. ....	21
Figure 5. Carte du Mali avec la situation de Bancoumana.....	28
Figure 6. Plan de masse des trois villages d’étude dans la commune rurale de Bancoumana. ....	28
Figure 7. Répartition des participants selon le sexe .....	32
Figure 8. Usage de la moustiquaire imprégnée d’insecticide la nuit précédente. ....	34
Figure 9. Technique de la goutte épaisse. ....	56
Figure 10. Photographie de gel (résultat) .....	62

## 1. INTRODUCTION

Le paludisme est une parasitose provoquée par des protozoaires du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par la piqûre infectante de moustiques femelles du genre Anophèles (1). Plusieurs espèces de *Plasmodium* sont responsables d'infections chez l'homme, notamment *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale curtisi*, *Plasmodium ovale wallikeri*, *Plasmodium knowlesi* et *Plasmodium cynomolgi* (2). Parmi celles-ci, *P. falciparum* demeure l'espèce la plus virulente et la principale cause de morbidité et de mortalité palustre en Afrique subsaharienne.

Malgré les progrès réalisés ces dernières décennies dans la lutte contre la maladie, le paludisme reste un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale (3). La Région africaine concentre à elle seule environ 94 % des cas et 95 % des décès liés au paludisme. Le Mali contribue de manière significative à ce fardeau mondial. En 2024, le pays représentait environ 3,1 % des cas de paludisme dans le monde, soit près de 8,15 millions de cas, et 2,4 % des décès attribuables à la maladie, correspondant à 14 328 décès (4).

Dans les zones d'endémie palustre comme celles du Mali, les enfants sont exposés très tôt aux piqûres d'anophèles infectés par *Plasmodium falciparum*. Cette exposition répétée entraîne progressivement l'acquisition d'une immunité clinique partielle appelée prémunition antipalustre. Celle-ci se développe généralement après plusieurs années d'exposition, le plus souvent à partir de l'âge de cinq ans. Toutefois, cette immunité n'est pas stérilisante. Elle permet principalement de limiter la sévérité des manifestations cliniques sans empêcher totalement l'infection ni la survenue d'épisodes parasitémiques, qui peuvent être symptomatiques ou asymptomatiques (5).

Malgré cette exposition quasi permanente aux piqûres d'anophèles dans les zones de forte transmission, certains individus continuent de présenter des cas récurrents d'épisodes de paludisme. La récurrence du paludisme se définit comme la survenue de plusieurs épisodes palustres chez un même individu au cours d'une même année (6). Cette situation constitue un défi important pour les programmes de lutte contre le paludisme, car elle contribue au maintien d'une morbidité élevée dans les populations exposées.

La récurrence du paludisme, au-delà des facteurs parasitaires et épidémiologiques, pourrait également refléter des variations interindividuelles dans la capacité de l'hôte à développer une

réponse immunitaire efficace. En effet, l'acquisition de la prémunition antipalustre repose sur des mécanismes immunologiques complexes impliquant plusieurs acteurs du système immunitaire inné et adaptatif. Toute altération de ces mécanismes pourrait compromettre l'établissement d'une immunité protectrice et favoriser la survenue d'épisodes palustres répétés. Dans les pays à ressources limitées, notamment en Afrique subsaharienne, les déficits immunitaires primitifs ou fonctionnels restent largement sous-diagnostiqués et insuffisamment documentés. Au Mali, les données sur ces pathologies demeurent très limitées en raison du manque d'investigations cliniques et biologiques spécifiques. Dans ce contexte, l'étude de la récurrence des épisodes palustres chez l'enfant pourrait constituer une approche pertinente pour identifier des profils de susceptibilité immunologique et ouvrir la voie à l'exploration des déficits immunitaires dans les populations exposées.

Ainsi, l'analyse des épisodes récurrents de paludisme pourrait représenter une porte d'entrée épidémiologique et clinique pour l'étude des variations de la compétence immunitaire chez les enfants vivant en zone d'endémie palustre. C'est dans cette perspective que la présente étude a été initiée dans le village de Kéniéroba, commune de Bancoumana, afin d'analyser la fréquence des épisodes récurrents de paludisme chez les enfants.

## **2. OBJECTIFS**

### **2.1 Objectif général**

Étudier la fréquence des épisodes récurrents de paludisme chez les enfants dans le village de Kéniéroba, commune de Bancoumana de 2008 à 2011

### **2.2 Objectifs spécifiques**

- ✓ Déterminer la fréquence des phénotypes clinique du paludisme chez les enfants à keniéroba,
- ✓ Déterminer la fréquence des épisodes récurrents de paludisme chez les enfants à Kéniéroba ;
- ✓ Déterminer les types d'hémoglobines et G6PD des participants ;
- ✓ Comparer les cas récurrents en fonction des caractéristiques sociodémographiques et génétiques des participants.

### 3. GENERALITES

#### 3.1. Définition du paludisme

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante, due à un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par la pique infectante du moustique femelle du genre Anophèles (7).

#### 3.2. Epidémiologie du paludisme

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre de cas de paludisme est estimé à environ 282 millions avec 610 000 décès en 2024 avec une hausse d'environ 9 millions de cas de plus que l'année 2023. La région Africaine de l'OMS continue de supporter une part importante et disproportionnée de la charge du paludisme (8). Plus de 95% de ces cas et décès sont recensés en Afrique, et particulièrement chez les enfants de moins de 5 ans. Bien qu'un recul de l'incidence du paludisme a été observé à partir des années 2000, mais un ralentissement voire une petite augmentation du nombre de cas du paludisme a été constaté depuis 2015 (9).

Près de la moitié des décès due au paludisme ont été enregistré dans 04 pays : Niger (5,9%), Nigéria (30,9%), République démocratique du Congo (11,3%) et République-Unie de Tanzanie (4,3%) en 2024 (10). Les pays récemment certifié exempt de paludisme sont : l'Egypte, la Géorgie, le Suriname et le Timor-Leste (en octobre 2025) (8).

Le paludisme est répandu dans les régions tropicales et subtropicales, notamment en Afrique subsaharienne, en Pacifique, et en Asie. *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale curtisi*, *P. ovale wallikeri*, *P. malariae*, *P. knowlesi*, *P. cynomolgi* sont les sept espèces responsables de la maladie chez l'homme (11). *P. falciparum* est le parasite provoquant le plus de décès et c'est aussi le plus répandu sur le continent africain. *P. vivax* est l'espèce dominante dans la plupart des pays en dehors de l'Afrique subsaharienne (12).

La distribution du paludisme est extrêmement variable d'une zone géographique à une autre. Elle est sous la dépendance de plusieurs facteurs liés au vecteur, à l'hôte, au parasite et à l'environnement (13). L'indice de stabilité déterminé par Mac Donald permet de classer l'enracinement du paludisme en deux zones :

➤ les zones de paludisme stable ou endémique : la transmission du paludisme est longue et intense entraînant une prémunition permettant de limiter les manifestations cliniques graves chez les jeunes enfants âgés ;

➤ les zones de paludisme instable ou épidémique : la transmission du paludisme est très courte et le paludisme sévit sous forme épidémique. Ce caractère épisodique de la transmission ne permet pas le développement de la prémunition. Tous les individus quel que soit l'âge sont à risque de développer la maladie (14).

Dans une population donnée, les indices paludométriques qui permettent de déterminer l'endémicité du paludisme sont :

❖ l'Indice Splénique (IS) : c'est le pourcentage des enfants âgés de 2-9 ans présentant une rate palpable à l'examen clinique dans une population examinée.

❖ l'Indice Plasmodique (IP) : c'est le pourcentage des enfants âgés de 2-9 ans dont les frottis sanguins relèvent la présence de formes asexués d'hématozoaires du paludisme dans une population examinée.

❖ l'Indice Gamétocytaire (IG) : c'est le pourcentage de personnes dans une population examinée présentant les formes sexuées du *Plasmodium*.

❖ le Taux d'Inoculation Entomologique (TIE) : c'est le nombre de piqûres infectantes que reçoit une personne pendant un intervalle de temps donné. C'est le produit de l'agressivité des moustiques par l'indice sporozoïtique et est directement corrélé à l'intensité de la transmission.

Ces indices permettent de classer les zones en termes d'endémicité du paludisme. Ils ont permis de définir 4 zones selon le niveau de transmission du paludisme (15) :

- Zone hypo endémique : l'IS est compris entre 0 et 10% ou l'IP <25%. Dans cette zone, l'état de prémunition de la population est faible et le risque d'épidémie est élevé selon les conditions climatiques. Le paludisme est instable et toute la population est exposée au même risque du paludisme sévère ou compliqué.

- Zone méso endémique : l'IS est compris entre 11 et 50% ou l'IP entre 26 et 50%. Dans cette zone, l'état de prémunition de la population est faible. Le risque épidémique existe. Des cas d'accès pernicioseux sont observés chez les adultes jeunes.

- Zone hyper endémique : l'IS est compris entre 51 et 75%, l'IP entre 51 et 75%. L'état de prémunition a atteint son maximum. C'est une zone sans risque épidémique. Mais il existe un risque important de paludisme grave et compliqué pour les enfants de moins de 5 ans et les

patients provenant de zones non paludéennes. Le taux de mortalité infantile liée au paludisme reste élevé. Les accès palustres peuvent évoluer en paludisme grave.

- Zone holoendémique : l'IS et l'IP sont tous supérieurs à 75%. Il s'agit des zones de barrages. L'état de prémunition est solide. Le risque épidémique est quasiment nul. Cependant, il existe un risque important de paludisme grave et compliqué pour les patients neufs, la morbidité et la mortalité infantile liée au paludisme restent notoires.

Au Mali, le risque de transmission du paludisme a été faite sur la base du cadre pour l'élimination du paludisme de l'OMS de 2017, les données d'indice ajustée des districts sanitaires et des aires de santé ont été utilisées. L'intensité de transmission du paludisme a ainsi été stratifiée comme suit (16) :

- zone de très faible transmission : l'incidence ajustée aux taux de test diagnostic et de fréquentation inférieure à 100 cas pour 1000 personnes/année ;
- zone de faible transmission : l'incidence ajustée aux taux de test diagnostic et de fréquentation entre 100 et 250 cas pour 1000 personnes/année ;
- zone de transmission modérée : l'incidence ajustée aux taux de test diagnostic et de fréquentation entre 250 et 450 cas pour 1000 personnes/année ;
- zone de forte transmission ; l'incidence ajustée aux taux de test diagnostic et de fréquentation supérieure à 450 cas pour 1000 personnes/année.

### **3.3. Vecteurs du paludisme**

Les vecteurs responsables de la transmission en Afrique sont : *An. gambiae* et *An. funestus* qui sont des moustiques Culicidea du genre Anophèles dont il existe plus de 400 espèces. Seule une cinquantaine est capable de transmettre le paludisme à l'homme (seule la femelle hématophage assure la transmission du parasite). La distribution de ces vecteurs dépend fortement des variations spatiales et temporelles, *An. funestus* étant abondant pendant la saison froide et sèche, *An. gambiae* pendant la saison des pluies (17,18). Au cours de son cycle de vie, *An. gambiae* exploite trois types d'habitats : un milieu aquatique pour les premiers stades de son développement, un milieu aérien où se déroulent la recherche d'hôtes et l'accouplement, et enfin un milieu terrestre où s'effectuent la nutrition et la ponte des œufs (19).

### **3.4. Agents pathogènes du paludisme**

Le *Plasmodium* appartient au Phylum des Apicomplexa, à la Classe des Aconoidasida, à l'Ordre des Haemosporida, à la Famille des Plasmodiidae et au Genre *Plasmodium* (20). Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* touchant diverses espèces animales, mais les plus retrouvées en pathologie humaine sont (21) :

#### **3.4.1. *Plasmodium falciparum***

Il est responsable de plus de 99% des cas de paludisme en Afrique et est responsable des formes cliniques graves potentiellement mortelles (plus largement répandu à travers le monde). *P. falciparum* développe plus fréquemment des résistances aux antipaludiques (9). On n'observe pas de rechutes tardives comme avec les autres espèces (22). Il est responsable de la fièvre tierce maligne (13). Sa transmission se fait pendant toute l'année avec des recrudescences saisonnières.

#### **3.4.2. *Plasmodium vivax***

Largement répandu en Amérique du Sud et en Asie, mais beaucoup plus rarement en Afrique (Afrique de l'est et dans les îles de l'océan Indien), il est la deuxième espèce la plus fréquente après *P. falciparum*. Sa période d'incubation est comprise entre 11 à 15 jours. On peut observer des accès de reviviscence dues au réveil des formes dormantes, les hypnozoïtes pendant 3 à 4 ans. L'infection par *P. vivax* est classiquement considérée comme bénigne (22,23). Il peut également être responsable des accès palustres grave malgré sa faible biomasse parasitaire due à sa particularité à n'infecter que les globules rouges immatures (24).

La négativité du groupe sanguin Duffy chez la majorité des populations d'Afrique Subsaharienne leur confère une protection contre le paludisme à *Plasmodium vivax* (25).

Dans les zones d'endémie, il peut entraîner des répercussions sur l'état de santé des populations comme l'anémie. Des cas de résistance de *P. vivax* commence à s'observer à la chloroquine (22).

#### **3.4.3. *Plasmodium ovale***

Avec une morphologie très semblable à *P. vivax*, il est essentiellement présent en Afrique intertropicale du centre et de l'Ouest, et dans certaines régions du Pacifique Occidental. Son incubation peut aller de 15 jours à 4 ans. Il provoque une fièvre tierce comme *P. vivax*, et ses manifestations cliniques sont généralement modérées. Les méthodes de la biologie moléculaire ont démontré que *P. ovale* se compose de deux sous-espèces bien distinctes : *P. ovale curtisi* et *P. ovale wallikeri* (26).

#### **3.4.4. *Plasmodium malariae***

Cette espèce sévit dans les pays tropicaux de manière beaucoup plus sporadique. Il se différencie des autres espèces par sa période d'incubation plus longue allant de 15 à 21 jours et des rechutes très tardives jusqu'à 20 ans dont les mécanismes physiopathologiques ne sont pas totalement clairs mais certains évoquent la présence de mérozoïtes latents dans les voies lymphatiques. L'infection par *P. malariae* est bénigne mais il peut parfois entraîner des complications rénales (27).

#### **3.4.5. *Plasmodium knowlesi***

Morphologiquement proche de *P. malariae*, cette espèce sévit en Asie du Sud-est particulièrement en Malaisie, à Bornéo, en zone forestière car il est étroitement lié à la répartition des singes macaques, son hôte habituel, et de son vecteur piquant l'homme et le singe. Il se différencie des autres espèces par un cycle érythrocytaire de 24 heures responsable d'une fièvre quotidienne. Il existe de rares formes graves, voire mortelles, avec de forte parasitémie. A ce jour, aucune chimiorésistance n'a été observée avec cette espèce (22).

#### **3.4.6. *Plasmodium cynomolgi***

*P. cynomolgi* fait partie des espèces plasmodiales infectant les singes macaques comme *P. knowlesi* et est principalement rencontré en Asie du Sud-Est. Il possède des caractéristiques biologiques et génétiques proches de *P. vivax* (28). Récemment, un cas de paludisme causé par *P. cynomolgi* a été signalé à l'est de la Malaisie (29).

### **3.5. Cycle biologique du *Plasmodium* (30)**

Le cycle de vie de *Plasmodium* est complexe et implique deux hôtes : un moustique du genre Anophèles (vecteur) et un hôte vertébré. Il comprend deux grands cycles : le cycle chez l'hôte vertébré (phase asexuée) et le cycle chez le moustique (phase sexuée).

#### **3.5.1 Phase chez l'hôte vertébré (cycle asexuée)**

Dans l'organisme humain, le cycle présente deux phases distinctes de multiplication asexuée :

Le stade pré ou exo-érythrocytaire (phase hépatique) et le stade érythrocytaire.

##### **3.5.1.1 Stade pré érythrocytaire (phase hépatique)**

Le cycle débute lorsqu'une femelle Anophèle infectée inocule des sporozoïtes dans le derme lors d'un repas sanguin.

Les sporozoïtes pénètrent rapidement dans la circulation sanguine et migrent vers le foie, où ils envahissent les hépatocytes.

À l'intérieur de ces cellules, ils se multiplient par schizogonie hépatique pour former des schizontes hépatiques. Chez certaines espèces, notamment *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, une fraction des parasites demeure quiescente dans le foie sous forme d'hypnozoïtes, responsables des rechutes ultérieures.

Après maturation, les schizontes hépatiques se rompent et libèrent des mérozoïtes dans la circulation sanguine.

### **3.5.1.2 Stade érythrocytaire**

Les mérozoïtes libérés envahissent les globules rouges. À l'intérieur de ces cellules, ils évoluent successivement à travers plusieurs stades morphologiques : forme annulaire, trophozoïte mur et schizonte sanguin.

À la rupture des schizontes, de nouveaux mérozoïtes sont relâchés et infectent d'autres hématies, perpétuant ainsi le cycle érythrocytaire. Cette multiplication asexuée, appelé cycle de développement intra-érythrocytaire, entraîne une augmentation du nombre de parasite d'un facteur de 10 à 30 toutes les 24 à 72h selon l'espèce.

C'est cette phase qui est responsable de la symptomatologie clinique du paludisme.

### **3.5.1.3 Formation des gamétocytes**

Une fraction des formes asexuées se différencie en gamétocytes mâles (micro gamétocytes) et femelles (macro gamétocytes), qui constituent les formes sexuées du parasite.

Ces gamétocytes circulent dans le sang périphérique et sont ingérés par un moustique femelle lors d'un nouveau repas sanguin.

## **3.5.2 Cycle sporogonique chez le moustique Anophèle**

Dans l'intestin moyen du moustique, la fécondation entre les deux gamètes donne naissance à un zygote diploïde qui s'allonge pour devenir un ookinète mobile. L'ookinète traverse la paroi de l'intestin et s'encyste sous la membrane basale, formant un oocyste.

Au sein de l'oocyste, se produit une sporogonie aboutissant à la formation de milliers de sporozoïtes qui migrent vers les glandes salivaires du moustique. Lors d'un repas sanguin

ultérieur, ces sporozoites sont inoculés dans la peau d'un nouvel hôte, initiant un nouveau cycle infectieux.

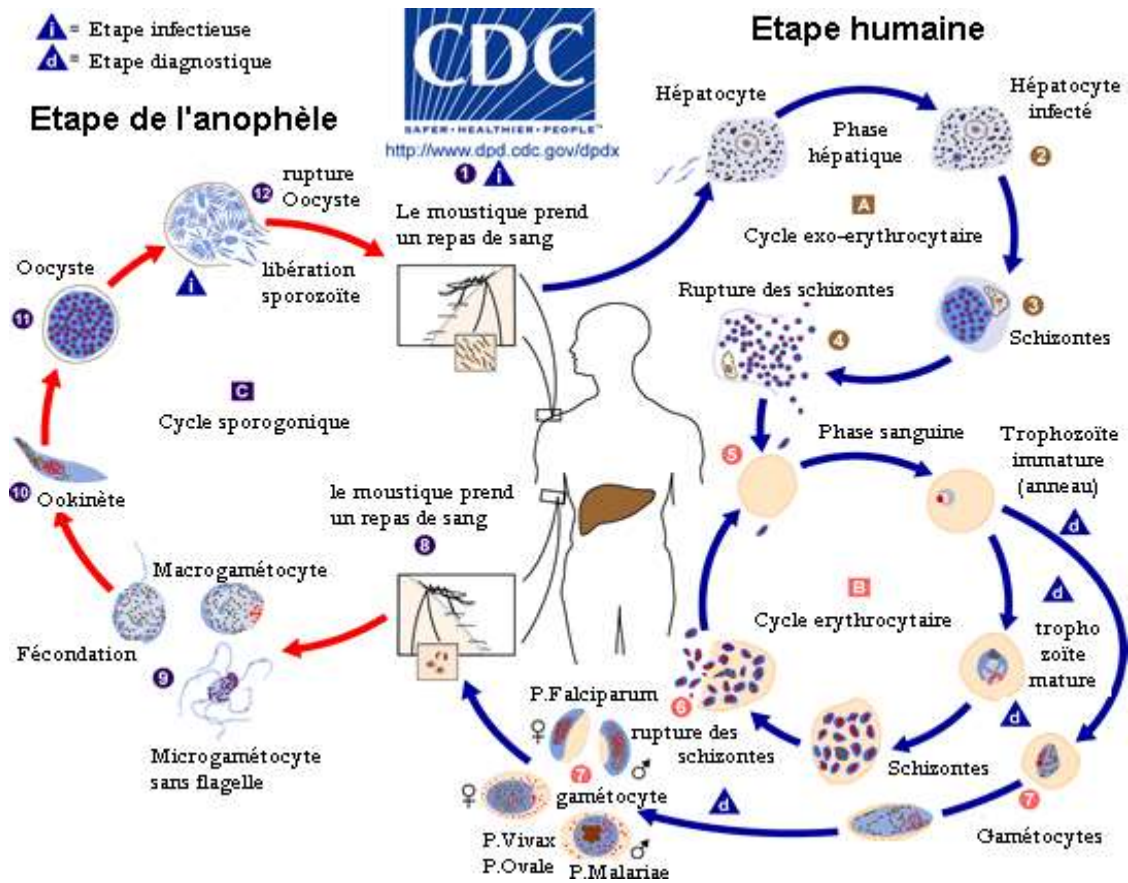


Figure 1. Cycle biologique du *Plasmodium* (31).

## 3.6 Physiopathologie du paludisme

### 3.6.1 Paludisme non compliqué

Le stade hépatique du paludisme dure environ 7 à 10 jours. Cette phase est cliniquement silencieuse car elle ne provoque aucun symptôme.

Au stade sanguin, la lyse des érythrocytes entraîne une libération massive de mérozoïtes. La phagocytose des mérozoïtes et des débris érythrocytaires par les macrophages déclenche la sécrétion de facteur de nécrose tumorale alpha TNF- $\alpha$ . Le TNF- $\alpha$  stimule à son tour la production d'interleukine 10 IL-10 et d'interféron gamma INF- $\gamma$ , entraînant une cascade inflammatoire responsable de la fièvre, caractéristique de l'accès palustre simple (31).

### 3.6.2 Paludisme compliqué

La cytoadhérence, correspondant à la fixation des érythrocytes matures infectés par *P. falciparum* aux cellules endothéliales de l'hôte, constitue le mécanisme central dans la physiopathologie du paludisme grave. Ce phénomène contribue à la séquestration des hématies parasitées dans la microcirculation, entraînant des altérations hémodynamiques locales et une hypoxie tissulaire (32).

La virulence particulière de *P. falciparum*, comparée à celle des autres espèces du genre *Plasmodium*, s'explique en grande partie par l'expression différentielle de gènes codant pour des protéines impliquées dans la cytoadhérence et l'évasion de la réponse immunitaire. Parmi ces protéines, la protéine membranaire érythrocytaire-1 de *P. falciparum* PfEMP1, est la mieux caractérisée. PfEMP1 est exprimée à la surface des érythrocytes infectés, ou elle interagit spécifiquement avec divers récepteurs endothéliaux. Plusieurs molécules hôtes ont été identifiées comme récepteurs de liaison des érythrocytes infectés, notamment le cluster de différenciation CD36, la molécule d'adhésion intercellulaire ICAM1, la thrombospondine TSP, le sulfate de chondroïtine A CSA et le récepteur de la protéine C EPCR (32).

En outre, les érythrocytes infectés peuvent s'associer à des érythrocytes non infectés pour former des structures en rosettes, un phénomène contribuant à l'obstruction micro vasculaire et à l'hypoxie tissulaire. Les antigènes des groupes sanguins A et B, ainsi que des molécules telles que CD36 et le récepteur 1 de complément CR1, ont été identifiés comme récepteurs érythrocytaires impliqués dans la formation des rosettes (32).

### **3.7. Immunité anti palustre**

L'immunité contre le paludisme présente une grande complexité et demeure un sujet de nombreuses interrogations. L'infection palustre induit à la fois une réponse de l'immunité innée et de l'immunité adaptative. Il s'agit d'un état d'immunité relative appelé prémunition, correspondant à un équilibre dynamique entre l'hôte et le parasite. Cette prémunition s'acquiert progressivement après plusieurs années d'exposition continue dans les zones de transmission stable, généralement au cours d'une période de 5 à 10 ans, mais au prix d'une mortalité infantile élevée. Cette immunité demeure instable et transitoire car elle tend à s'estomper en l'absence de réexposition, notamment dans les 12 à 24 mois suivant le départ d'un sujet immunisé d'une zone d'endémie et s'altère également chez la femme enceinte (9).

Les cellules de l'immunité impliquées dans le mécanisme du paludisme :

#### **3.7.1. Les monocytes**

Les monocytes constituent les cellules clés du SI innée, jouant un rôle fondamental dans la protection de l'hôte contre l'infection palustre. Une fois activés, ils participent au contrôle de la parasitémie par divers mécanismes, notamment la phagocytose des hématies infectées, la sécrétion de médiateurs inflammatoires tels que les cytokines, ainsi que la présentation d'antigènes, favorisant ainsi l'activation des réponses immunitaires adaptatives (33).

Chez les individus infectés par Pf, les MO représentent une source majeure de cytokines, certaines de ces molécules, telles que l'interleukine-12 IL-12, jouent un rôle crucial dans l'induction de réponse protectrice et l'élimination du parasite, le facteur de nécrose tumorale TNF peut contribuer à la pathogénie du paludisme en favorisant les processus inflammatoires délétères (33).

Les MO reconnaissent les produits parasitaires de *Plasmodium* ainsi que les érythrocytes infectés via l'interaction de récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires PRR (Pattern Recognition Receptors) (33).

#### **3.7.2. Le système du complément**

Le système du complément constitue un ensemble de protéines plasmatiques jouant un rôle essentiel dans l'immunité innée et adaptative. Il peut être activé par trois voies distinctes : la voie classique, déclenchée par la fixation d'anticorps aux antigènes ; la voie des lectines, initiée

par la reconnaissance des résidus mannose présents à la surface des pathogènes ; et la voie alternative, activé directement par la surface des agents infectieux.

Quelle que soit la voie empruntée, l'activation du complément aboutit à la formation d'une C3 convertase, enzyme clé qui clive la molécule C3 en deux fragments actifs C3a et C3b. Le fragment C3b participe ensuite à la formation de la C5 convertase, responsable du clivage de C5 en C5a et C5b. Le fragment C5b s'associe successivement aux composants C6, C7, C8 et à plusieurs unités de C9 pour constituer le complexe d'attaque membranaire MAC. Ce complexe se fixe sur la membrane de la cellule cible, induisant la formation de pores et entraînant la lyse cellulaire.

- C1q favorise la neutralisation des sporozoïtes et des mérozoïtes en potentialisant l'action des anticorps,
- C3b intervient dans la phagocytose opsonique, constituant ainsi un mécanisme effecteur majeur contre les stades sanguins du parasite,
- C5a, aux propriétés fortement pro-inflammatoires, active les cellules immunitaires,
- La formation de MAC peut induire la lyse des sporozoïtes, des mérozoïtes et des gamètes, contribuant à la limitation de la propagation du parasite (34).

### **3.7.3. Les neutrophiles**

Les neutrophiles représentent la population la plus abondante de leucocytes circulants et constituent un élément central de la réponse immunitaire innée.

Dans le contexte du paludisme, ils participent à la défense de l'hôte en phagocytant les formes sanguines du parasite après opsonisation par des anticorps et, éventuellement par des composant du complément.

Lorsqu'ils sont exposés à des mérozoïtes opsonisés par des anticorps spécifiques, les neutrophiles activent un mécanisme oxydatif conduisant à la production d'espèces réactives de l'oxygène ROS. Ces molécules cytotoxiques peuvent inhiber la croissance du parasite à l'intérieur des érythrocytes infectés.

Par ailleurs, divers signaux inflammatoires associés à l'infection palustre, notamment les cytokines telles que le TNF et l'IL-8 sécrétées par les leucocytes, ainsi que l'acide urique cristallin libéré lors de la lyse des GR infectés iRBC peuvent stimuler les neutrophiles à libérer des filets extracellulaires neutrophiliques. Ces structures composées d'ADN et de protéines

antimicrobiennes, contribuent à la capture et à la neutralisation des formes parasitaires, limitant ainsi la propagation de l'infection (35).

#### **3.7.4. Les cellules tueuses naturelles Naturels Killers NK**

Les cellules tueuses naturelles NK constituent des effecteurs clés de l'immunité innée, capables de reconnaître et d'éliminer les cellules cibles infectées. Leur activation peut être médiée par l'interaction du fragment cristallisable FC des anticorps avec les récepteurs FCγRIII (CD16) présents à leur surface.

Dans le cas du paludisme, une étude a montré que les cellules NK peuvent être activées par les mérozoïtes de Pf opsonisés par des anticorps spécifiques. Cette interaction déclenche leur dégranulation et la libération de médiateurs cytotoxiques tels que la granzyme B, ainsi que la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, notamment INF-γ. Des concentrations plasmatiques élevées d'INF-γ et de granzyme B ont été corrélées à une parasitémie réduite.

L'activité NK dépendante des anticorps présente une réactivité croisée vis-à-vis de différentes souches de Pf, contribuant ainsi à l'inhibition de l'invasion (36).

Une autre étude a montré le rôle des NK au cours de la phase hépatique de l'infection palustre. Les NK participent activement à la réponse immunitaire précoce. Sous l'effet de la stimulation par l'IL-2, elles peuvent être activées et produire de l'INF-γ. Cette production d'INF-γ favorise l'activation des macrophages et des lymphocytes T cytotoxiques, renforçant ainsi la réponse immunitaire cellulaire dirigée contre les hépatocytes (37).

#### **3.7.5. Immunité humorale anti palustre (38,39)**

Les réponses immunitaires humorales sont déclenchées lorsque les lymphocytes B naïfs, localisés dans les organes lymphoïdes secondaires tels que la rate et les ganglions lymphatiques, sont activés à la suite de la liaison, de l'internalisation et du traitement de l'antigène.

La reconnaissance antigénique par le récepteur des cellules B BCR induit une cascade complexe de signalisation intracellulaires, aboutissant à des modifications transcriptionnelles qui régulent le trafic cellulaire, la présentation de l'antigène et les interactions coopératives avec les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> auxiliaires.

Au cours de cette coopération T-B, la stimulation via les molécules Co-stimulatrices (CD40-CD40L) et les cytokines sécrétées par les cellules T axillaires oriente les lymphocytes B activés vers deux trajectoires différentielles :

- a) Les plasmocytes à courte durée de vie, spécialisées dans la sécrétion rapides d'anticorps neutralisants,
- b) Les cellules B du centre germinatif, qui subissent des processus de maturation d'affinité du BCR et de commutation isotypique, donnant ultérieurement naissance à des plasmocytes à longue durée de vie et à des cellules B mémoires.

Les anticorps induits par une infection naturelle ou par la vaccination exercent plusieurs fonctions effectrices :

- Ils peuvent neutraliser ou immobiliser les sporozoïtes au site d'inoculation dermique lors de la pique du moustique vecteur,
- Oponiser les formes sanguines telles que les mérozoïtes pour faciliter leur phagocytose,
- Et activer la voie classique du complément, entraînant la lyse des érythrocytes infectés et la réduction de la parasitémie.

### **3.7.6. Immunité cellulaire anti palustre**

Les lymphocytes T CD8+ jouent un rôle déterminant dans l'immunité dirigée contre les stades pré- érythrocytaires de l'infection palustre. Leur activation est assurée par les lymphocytes T auxiliaires TH1, qui sécrètent des cytokines pro-inflammatoires favorisant leur différenciation en cellules cytotoxiques. Ces lymphocytes T CD8+ reconnaissent les antigènes du parasite plasmodium présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I CMH1 à la surface des hépatocytes infectés. Les mécanismes effecteurs impliqués dans la destruction des parasites intra-hépatiques reposent principalement sur la sécrétion de médiateurs cytotoxiques, tels que l'INF- $\gamma$ , TNF-alpha et la perforine (40,41).

Parallèlement, les lymphocytes T CD4+ exercent un rôle central dans la régulation de la réponse immunitaire en stimulant d'autres cellules effectrices par la sécrétion de lymphokines telles que l'IL-2 et INF- $\gamma$ , renforçant ainsi la réponse immune cellulaire antipalustre (42)

## **3.8. Diagnostic du paludisme**

### **3.8.1. Aspects clinique**

- Accès palustre simple : (9)

Le paludisme non compliqué se manifeste cliniquement par une fièvre élevée dépassant généralement 39°C, souvent associée à des frissons intenses, une sudation profuse, des céphalées, des myalgies, une asthénie marquée et une anorexie.

Les accès fébriles récurrents, résultant des cycles schizogoniques intra érythrocytaires successifs, peuvent entraîner une splénomégalie progressive. Cette dernière constitue un indicateur épidémiologique important du degré d'endémicité palustre au sein d'une population exposée.

- Accès palustre grave :

Le paludisme grave constitue une urgence médicale majeure en raison de son évolution potentiellement létale. Il est défini par la mise en évidence, à l'examen microscopique, d'une parasitémie asexuée à *Plasmodium falciparum*, associée à au moins un critère de gravité conformément à la classification de l'organisation mondiale de la santé (43).

**Tableau I.** Critères de gravité du paludisme selon l’OMS (43).

<b>Principaux critères cliniques et biologiques de gravité du paludisme</b>
<b>Altération de la conscience:</b> score de Glasgow 9-14 ou score de Blantyre 3-4 chez les enfants de moins de 5ans;
<b>Détresse respiratoire:</b> liée à une acidose métabolique ou à un œdème pulmonaire;
<b>Convulsion multiples:</b> plus d'une crise en 24h;
<b>Prostration:</b> faiblesse généralisée de sorte que le patient est incapable de s'asseoir ou marcher sans assistance;
<b>Choc hémodynamique:</b> pression artérielle systolique < 70 mm Hg chez les enfants et < 80mmHg chez l'adulte;
<b>Œdème pulmonaire aigu :</b> confirmé radiologiquement;
<b>Troubles hémorragiques</b> ou signes de coagulopathie;
<b>Ictère clinique</b> avec bilirubinémie > 3mg/dl associé à une parasitemie élevée;
<b>Anémie sévère:</b> définit par un taux d'hémoglobine Hb < 5g/dl chez l'enfant < 12ans ou < 7g/dl chez l'adulte;
<b>Hypoglycémie</b> ( glycémie < 2,2mmol/l;
<b>hyperparasitémie</b> , correspondant à une densité parasitaire > 10% des hématies parasités;
<b>Hyperlactatémie</b> ( lactatemie > 5mmol/l;
<b>Insuffisance rénale</b> aiguë, caractérisée par une créatinémie > 3mg/dl

### 3.9. Diagnostic biologique du paludisme

Le diagnostic du paludisme repose sur la détection directe des parasites du genre *Plasmodium* ou de leurs antigènes circulants dans le sang de l'hôte (44)

Le diagnostic du paludisme constitue une étape essentielle dans la prise en charge efficace de la maladie. En effet, un diagnostic erroné de l'infection peut entraîner des conséquences majeures sur le choix thérapeutique, les stratégies de prévention et, à plus long terme, compromettre les efforts d'élimination du paludisme tandis qu'un diagnostic précis et rapide permet d'administrer un traitement antipaludique approprié, limitant ainsi la progression vers des formes graves.

Les principales méthodes diagnostiques actuellement utilisées incluent :

- La microscopie optique, reposant sur l'examen de la goutte épaisse (pour la détection de la parasitémie) et du frottis mince (pour l'identification de l'espèce de *Plasmodium*) ;
- Les tests de diagnostic rapide TDR, basées sur la détection d'antigènes parasitaires spécifiques, tels que la protéine HRP2 ou la pLDH ;
- La réaction en chaîne par polymérase PCR, méthode de référence en biologie moléculaire, offrant une sensibilité et une spécificité élevée pour la détection et la différenciation des espèces de *Plasmodium*.
- L'amplification isotherme à médiation par boucle LAMP, c'est une technique moléculaire sensible permettant la détection du génome parasitaire.

Chaque méthode de diagnostic présente des avantages spécifiques ainsi que certaines limites.

La goutte épaisse demeure la méthode de référence pour la détection du paludisme, en raison de sa capacité élevée et de sa capacité à quantifier la parasitémie.

Les TDR sont largement utilisés dans les contextes à ressources limitées en raison de leur simplicité, de leur rapidité d'action et de l'absence de besoin en matériel sophistiqué. Toutefois, leurs performances peuvent être compromises par des facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité, ainsi que par la variabilité antigénique des souches parasitaires (délétion du gène *hrp2* chez *P. falciparum*).

La PCR offre une sensibilité jusqu'à 100fois supérieure à celle de la microscopie conventionnelle et permet une identification précise des espèces de *Plasmodium*, cependant,

leur utilisation reste limitée en raison de la complexité technique, du cout élevé ainsi que du temps d'exécution prolongé (44).

### **3.10. Prise en charge médicamenteuse du paludisme**

#### **3.10.1. Traitement curatif**

Le traitement curatif du paludisme vise à éliminer complètement les parasites du genre *Plasmodium* présents dans l'organisme d'un patient infecté, afin de guérir l'infection et éviter les complications graves ou la transmission.

##### **3.10.1.1. Traitement du paludisme non compliqué (45)**

Selon les recommandations du Programme National de Lutte contre le Paludisme, tout cas suspect de paludisme doit faire l'objet d'une confirmation parasitologie obligatoire, soit par un test de diagnostic rapide TDR, soit par un examen microscopique avant l'instauration de tout traitement antipaludique orale.

Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine CTA représentent actuellement le schéma thérapeutique de première intention, recommandée par l'OMS et le PNLP, en raison de leur efficacité élevée et de leur tolérance favorable. Ces associations permettent généralement une guérison clinique et parasitologique complète en trois jours de traitement.

Quelques exemples de CTA : Artemether-Lumefantrine, Dihydroartémisinine-Piperaquine...

##### **3.10.1.2. Traitement du paludisme compliqué (45)**

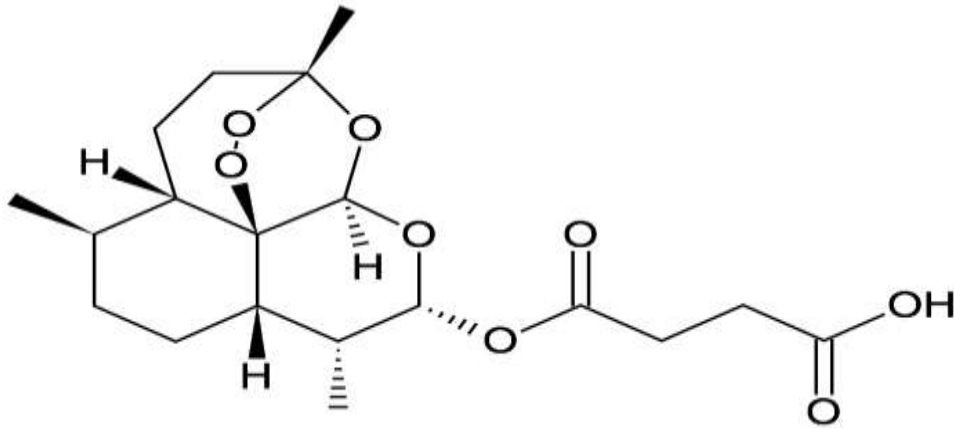
Le traitement du paludisme grave repose sur l'administration parentérale d'antipaludiques à action rapide. Les médicaments recommandés sont : artésunate injectable (IV ou IM), l'artémether injectable (IM) et la quinine injectable. Dès que l'état clinique du patient le permet et que la voie orale est à nouveau possible, il est impératif de relayer le traitement parentéral par une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine CTA administrée par voie orale, afin d'assurer la guérison parasitologique complète et de prévenir les rechutes.

- ✓ Artésunate injectable : constitue le médicament de première intention pour le traitement du paludisme grave à *P. falciparum*

Posologie :

- Chez les patients  $\geq 20$ kg : 2,4 mg/kg de poids corporel administrés à l'admission (H0), puis à H12 et H24, et ensuite une fois par jour jusqu'à ce que le patient soit en mesure de recevoir un traitement oral (sans dépasser 7 jours).

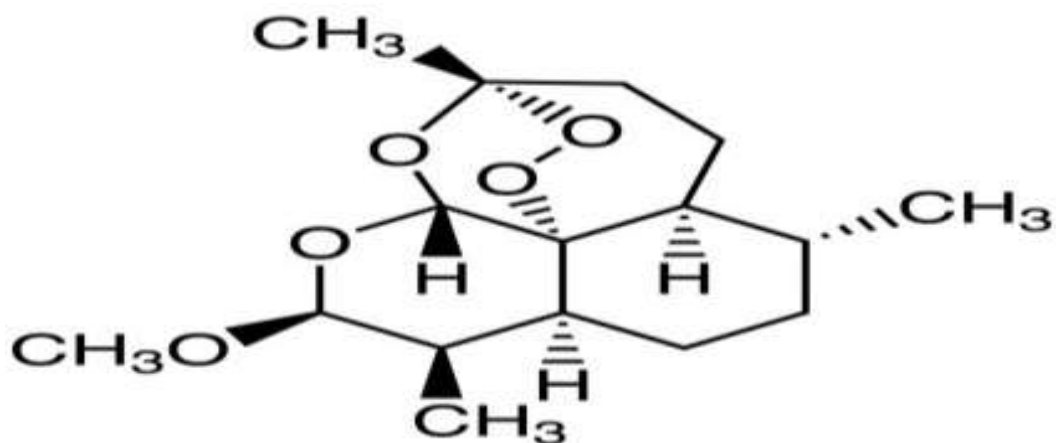
- Chez les enfants < 20 kg : 3mg/kg de poids corporel, selon le même schéma posologique.



**Figure 2.** Structure chimique artésunate (46).

- ✓ Artéméther injectable : constitue une alternative thérapeutique lorsque l'artésunate n'est pas disponible, administré par voie intramusculaire IM uniquement.

Posologie : 3,2mg/kg de poids corporel à l'admission, suivis de 1,6mg/kg en une injection quotidienne pendant les quatre jours suivants (durée total de traitement 5 jours).



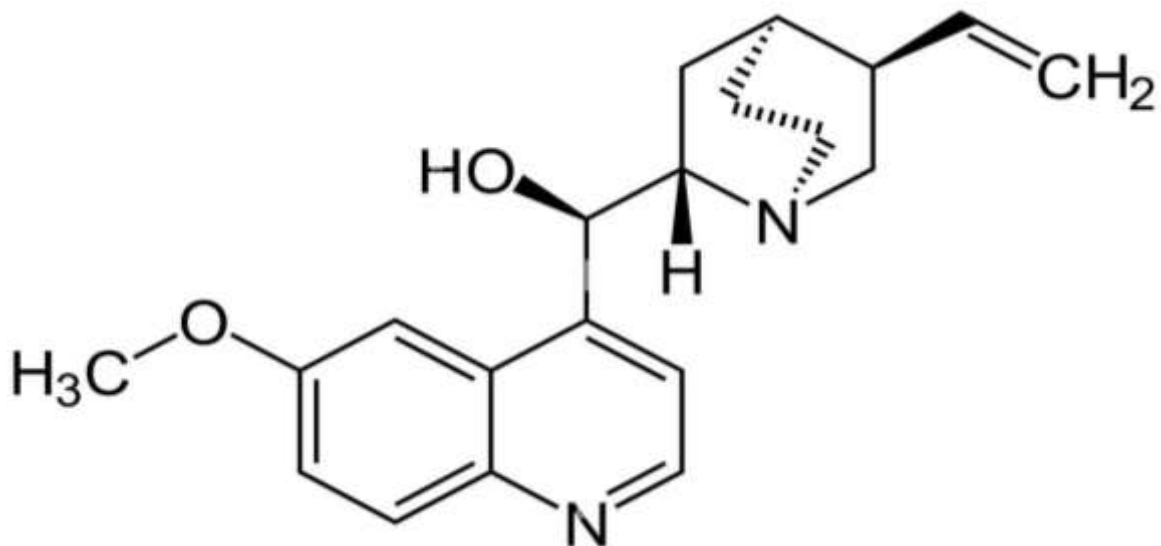
**Figure 3.** Structure chimique de l'artéméther (47).

✓ Quinine injectable :

La quinine représente une option de recours lorsque les dérivés de l'artémisinine ne sont pas disponibles. Elle est administrée par perfusion intraveineuse lente ou à défaut, injection intramusculaire.

Posologie :

- Dose de charge : 20mg/kg de sel de quinine à l'admission, administrés sur 4h chez l'adulte comme chez l'enfant.
- Cette dose de charge n'est administrée que si le patient n'a reçu de quinine dans les 24h précédentes, ni de méfloquine dans les 7 jours antérieurs.
- Dose d'entretien : 10mg/kg toutes les 8h, jusqu'à ce que le relais par traitement oral soit possible.



**Figure 4.** Structure chimique de la quinine (48).

### 3.10.2. Mesures préventives du paludisme (16,49)

Au Mali, les principales interventions de prévention du paludisme reposent sur une approche intégrée de lutte anti vectorielle et de chimio prévention.

- ✓ La lutte anti vectorielle comprend la distribution massive de moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action (MILDA), visant à réduire le contact homme-vecteur, ainsi que la pulvérisation intra domiciliaire à effet rémanent, destinée à diminuer la densité vectorielle.

- ✓ La chimio prévention saisonnière du paludisme CPS, recommandée pour les enfants de moins de 5ans durant la saison de haute transmission (période juillet à octobre), consiste en l'administration mensuelle d'une association de sulfadoxine-pyriméthamine SP et amodiaquine AQ. La posologie recommandée est de 25mg/kg de sulfadoxine et 1,5mg/kg de pyriméthamine administré en une dose unique le premier jour, associées à 10mg/kg/j d'amodiquine pendant trois jours consécutifs.
- ✓ Le traitement préventif intermittent pendant la grossesse TPIg repose sur l'administration de SP (500mg de sulfadoxine et 25mg de pyrimethamine) à intervalles réguliers, à partir de la 13<sup>ème</sup> semaine de gestation, dans le but de prévenir les infections palustres maternelles, la parasitémie placentaire et les complications obstétricales associées.

### **3.11. Aperçu sur la récurrence du paludisme**

La récurrence du paludisme peut être défini comme la réapparition d'une parasitemie après un épisode palustre initialement traité et guéri. L'infection palustre récurrente peut être considérée comme une rechute ou une réinfection. On fait la différence entre rechute et réinfection par le génotypage parasitaire. Il consiste à faire l'étude des gènes des parasites responsables des infections initiales et secondaires, si les parasites ont les mêmes gènes, cela pourrait être due à une rechute (recrudescence ou cas d'activation des hypnozoïtes), et si les gènes ne sont pas identiques, c'est probablement une réinfection par de nouveaux parasites.

#### **3.11.1. Rechute du paludisme**

La rechute du paludisme se définit comme la réapparition d'une parasitémie asexuée après une période d'apparent rétablissement clinique et parasitologique consécutive à un traitement antipaludique efficace. Cette réémergence parasitaire, constatée après une phase de négativité confirmée, résulte de multiples facteurs étiologiques. Selon la littérature scientifique, elle peut être liée à une mauvaise observance thérapeutique, à l'utilisation des schémas thérapeutiques ne ciblant pas les formes tissulaires dormantes du parasite, à la résistance du *Plasmodium* aux antipaludiques ou encore à la réactivation d'hypnozoïtes hépatocytaires, notamment dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*.

La rechute constitue un indicateur épidémiologique majeur de l'efficacité des interventions antipaludiques. Son incidence permet d'évaluer la dynamique de résistance parasitaire, de juger de la performance des protocoles thérapeutique en vigueur et d'orienter les stratégies nationales de lutte et les politiques pharmaceutiques en matière de santé publique (50).

### **3.11.2. Réinfection**

La réinfection est due à une nouvelle piqure d'un moustique infecté par le *Plasmodium*. Elle concerne toutes les espèces de *Plasmodium* et survient très souvent dans les zones de forte transmission (51).

### **3.12. Relation entre les variant de l'hémoglobine et le paludisme**

#### **3.12.1. Hémoglobine S, hémoglobine C et le paludisme**

Le trait drépanocytaire est une maladie génétique due à une mutation ponctuelle au niveau de la position 6 du gène codant pour la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine (gène porté par le chromosome 11). Cette anomalie se caractérise par une substitution de la glutamine par la valine, entraînant ainsi le remplacement de l'hémoglobine A par l'hémoglobine S et des modifications morphologiques des globules rouges. Pour l'hémoglobine C, cette substitution de la glutamine se fait par la lysine à la même position. Lorsque les 02 allèles sont mutés (HbSS ou HBCC), les variants HbS ou HbC provoque l'anémie falciforme. Dans le cas de la drépanocytose HbAS, un allèle variant HbS est hérité d'un parent et un allèle normal HbA de l'autre parent (52,53).

Beet a été le premier à observer en Rhodésie du nord le lien entre le paludisme et la drépanocytose, car ses observations montraient que les parasites du paludisme étaient moins fréquents dans le sang des sujets ayant le trait drépanocytaire (54). De nombreuses études ont montré que le trait drépanocytaire confère une protection contre la forme compliquée du paludisme (52,54,55). Le lien entre le paludisme et la drépanocytose a été décrit pour la première fois au Mali chez les Dogons, une population caractérisée par une forte prévalence d'HbC. En effet, il a été démontré que dans cette population que les sujets porteurs d'HbC présentaient 29% de moins de risque de faire un neuropaludisme que les sujets normaux HbAA (56).

#### **3.12.2. Les mécanismes proposés pour expliquer la protection conférée par les hémoglobinopathies**

Le mécanisme exact par lequel les variants hémoglobiniques S et C confèrent une protection contre les formes cliniques du paludisme à *P. falciparum* demeure imparfaitement élucidé. Parmi les hypothèses mécanistiques les plus étayées figure l'altération de l'expression et ou de la distribution de la protéine parasitaire de *P. falciparum* érythrocytaire membrane protéine 1 (PfEMP1), une famille de ligands variant antigénique, exprimés à la surface des érythrocytes

infectés et impliqués dans les interactions d'adhérence avec les récepteurs endothéliaux de l'hôte.

Les érythrocytes parasités issus d'individus porteurs des hémoglobines S et C présentent des modifications structurales et fonctionnelles de leur membrane et une diminution de l'exposition fonctionnelle de PfEMP1. Ces altérations se traduisent par une réduction significative de l'adhérence aux récepteurs endothéliaux tels que CD36 et ICAM-1. En conséquence, la cytoadhérence et la séquestration microvasculaire des hématies infectées sont atténués, ce qui pourrait limiter à la fois l'obstruction vasculaires et les mécanismes d'échappement immunitaire du parasite (57).

### **3.13. Le déficit en G6PD et paludisme**

La glucose-6- Phosphate Déshydrogénase constitue une enzyme clé du métabolisme cellulaire, jouant un rôle central dans le maintien de l'homéostasie redox, en particulier au sein des érythrocytes. Elle catalyse la première étape de la voie des pentoses phosphates, conduisant à la production de nicotinamide adénine nucléotide phosphate réduit, cofacteur indispensable à la régénération du glutathion réduit. Ce dernier assure la détoxification des espèces réactives de l'oxygène, conférant ainsi aux globules rouges une protection essentielle contre le stress oxydatif (58).

Le déficit en G6PD est une affection enzymatique héréditaires à transmission liée au chromosome X, résultant de mutations du gène G6PD localisé en Xq28. Ce mode de transmission implique une expression phénotypique complète chez les individus de sexe masculin hémizygote et chez les femmes homozygotes mutées. En revanche les femmes hétérozygotes présentent deux groupes de globules rouges, l'un avec une activité G6PD normal et l'autre avec un déficit (58).

Les mutations du gènes G6PD entraînent la synthèse de variant enzymatiques dont les propriétés cinétiques et la stabilité structurale sont altérées à des degrés variable, se traduisant par une réduction de l'activité enzymatique. Ainsi, le variant enzymatique de référence de la G6PD est désigné sous l'appellation G6PD (B+), caractérisé par une activité enzymatique considérée comme normale (~100%) et une fréquence estimée entre 60 et 80% dans la population générale. Le variant G6PD (A+) se distingue de (B+) par une substitution nucléotidique ponctuelle en position 376 du gène, correspondant à une transition de l'adénine en guanine. Cette mutation entraîne une modification structurale mineure de l'enzyme sans altération significative de son activité fonctionnelle, et n'est pas associée à un effet protecteur

vis-à-vis du paludisme. En revanche le variant G6PD (A-), fréquemment observé dans les populations d'Afrique subsaharienne, résulte de la substitution de la guanine par l'adénine en position 202 de (A+), conduisant à une instabilité accrue de l'enzyme. Cette forme est associée à une diminution marquée de l'activité enzymatique (12%). Sur le plan épidémiologique, ce variant a été corrélé à une réduction du risque de formes graves de paludisme, en particulier chez les individus hémizygotés et les femmes hétérozygotes (53).

## 4. METHODOLOGIE

### 4.1. Cadre et lieu d'étude

Cette étude s'inscrit dans le cadre de la thèse d'exercice en pharmacie sur les données d'un projet de recherche sur le paludisme au Mali entre l'Université des Sciences, des Techniques et des technologies de Bamako (USTTB) et les instituts nationaux de la santé des Etats-Unis d'Amérique (NIAID/NIH).

Les données ont été collectées à Kénieroba (Kenieroba, Bozokin et Fourda), un village situé à 55km à l'Ouest de Bamako dans la commune rurale de Bancoumana (cercle de Kati) sur la route nationale 15 RN15.

#### 4.1.1. Description du village de Kénieroba (59)

Le village de Kénieroba est situé le long du fleuve Niger (ou fleuve Djoliba) qui constitue le principal réseau hydrographique. La couverture végétale originale rencontrée sous un climat soudano-guinéen marque la transition entre la savane arborée et la forêt guinéenne. Ce type de végétation existe encore à l'état actuel au niveau des bois sacrés et le long du fleuve Niger.

La savane arborée constitue la principale formation végétale avec quelques galeries forestières. On distingue :

- Une strate arborée avec les espèces telles que *Bombax costatum* (Kapotier), *Vitellaria paradoxa* C.F. Gaertn. (Karité), *Parkia biglobosa* Jacq. (Néré), *Tamarindus indica* L. (Tamarinier), *Mangifera indica* L. (Manguier) ;
- Une strate arbustive composée de *Combretum micranthum* G.Don (kinkeliba), *Guieras senegalensis* J.F. Gmel (kundièn bambara), *Cassia sieberiana* DC (case de sieber, Sindja)
- Une strate herbacée ou savane de graminées dont *Cymbopogon giganteus*, Chiov. (Tièkala), *Pennisetum pedicellatum* Trin et *Andropogon* sp (Ouaga) ;
- Une galerie forestière caractéristique de la savane guinéenne se forme le long du fleuve Niger.

Le village se situe dans une zone climatique soudano-guinéenne où deux grandes saisons se succèdent : la saison des pluies de juin à octobre et la saison sèche de novembre à mai. Une courte saison de transition s'étalant de novembre à janvier que les communautés rurales désignent sous l'appellation vernaculaire de fobonda qui se caractérise par un adoucissement

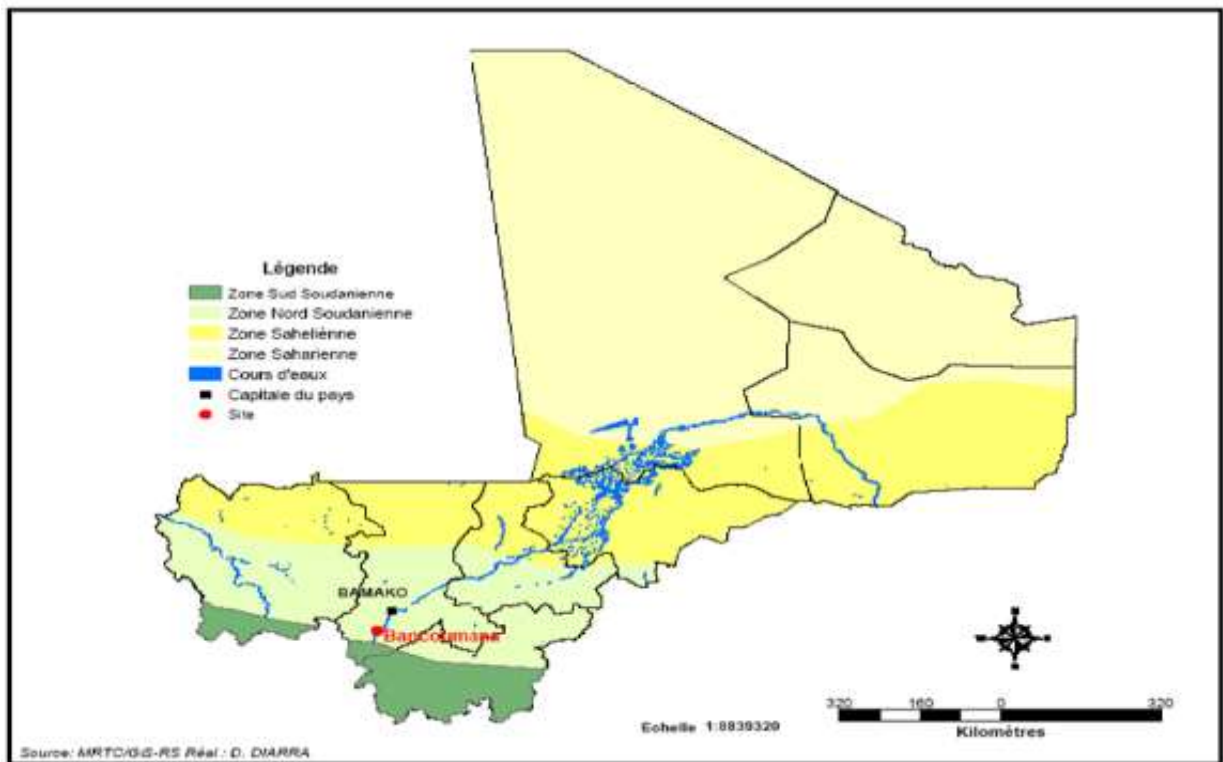
voire un rafraîchissement des températures par l'arrivée des vents de l'harmattan des côtes atlantiques.

L'habitat de type traditionnel est constitué de cases rondes et rectangulaires en terre battue et aux toitures en chaumes coniques, mais quelques maisons ont des toitures en tôle. Ces différents types de maisons, propices au repos des moustiques, favorisent le contact fréquent entre les moustiques et les hommes responsables de l'agressivité anophélienne élevée.

L'environnement physique des villages est propice à la prolifération des moustiques maintenant ainsi la transmission du paludisme. Le village est situé dans une grande plaine qui s'étend jusqu'au fleuve Niger. La plaine présente de nombreuses retenues d'eau pendant la saison des pluies. C'est une plaine de riziculture. Les retenues d'eau avec des crevasses naturelles du sol peuvent être des gîtes larvaires potentiels. Pendant la saison des pluies, il existe des cultures intra-domiciliaires et une prolifération d'herbes sauvages dans le village, contribuant ainsi à augmenter la densité et l'agressivité des moustiques.

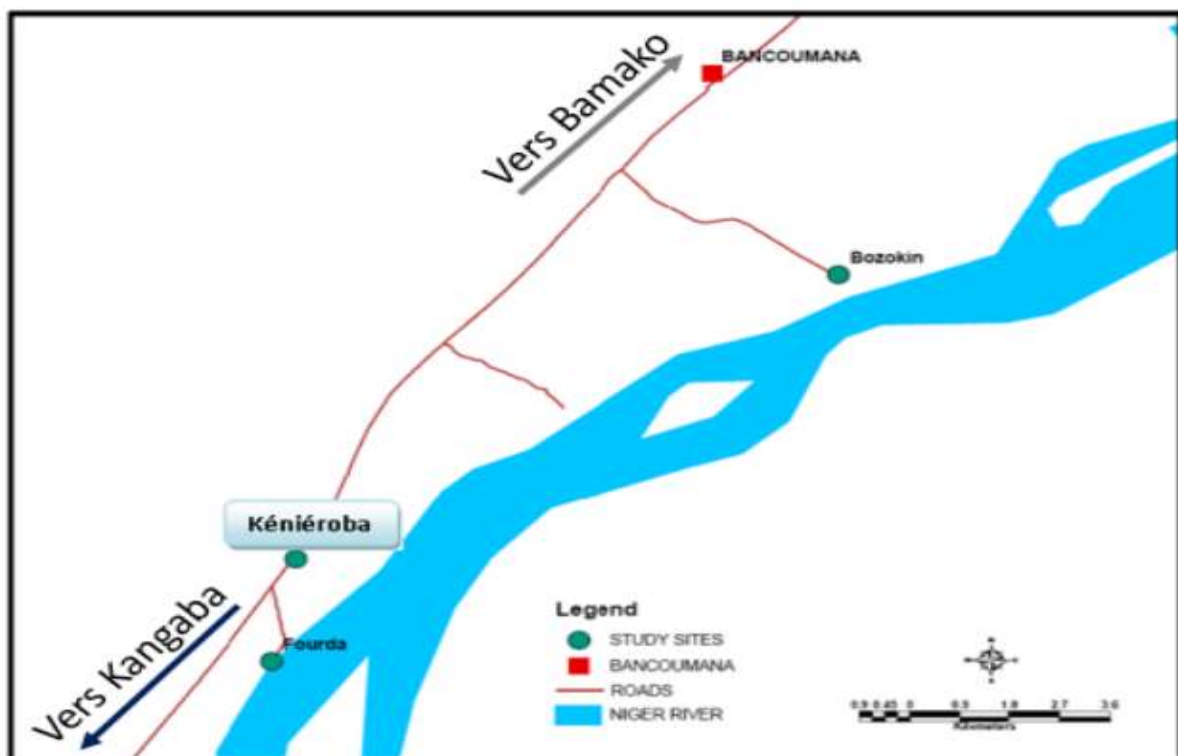
La température la plus élevée se situe à ~40°C au mois de mai et la plus basse est voisine de 18°C aux mois de décembre – janvier. La température moyenne annuelle est autour de 23°C. D'une manière générale, le climat y est assez agréable et la végétation est luxuriante.

La faune entomologique est constituée d'invertébrés et d'arthropodes. Anophèles *gambiae* et *An. Funestus* abondent dans le village où ils assurent la transmission du paludisme et de la filariose de Bancrofti surtout en saison des pluies. *Anopheles gambiae* est le vecteur majeur du paludisme rencontré dans la zone.



**Figure 5.** Carte du Mali avec la situation de Bancoumana

Source : Unité GIS MRTC/FMPOS



**Figure 6.** Plan de masse des trois villages d'étude dans la commune rurale de Bancoumana.

## **4.2. Type et période d'étude**

Nous avons effectué une analyse secondaire des données collectées au cours d'une étude de cohorte menée chez les enfants de mai 2008 à janvier 2011.

## **4.3. Population d'étude**

La population d'étude était constituée par tous les enfants de la grande cohorte dont le suivi a commencé en 2008. Une sélection des enfants de 3 à 17 ans a été faite pour constituer notre échantillon (n= 841).

## **4.4. Critères d'inclusion**

- Avoir des données complètes dans la base ;
- Avoir un âge compris entre 3 et 17 ans.

## **4.5. Critères de non inclusion**

- Données aberrantes ou incohérentes ;
- Avoir moins de 3 ans.

## **4.6. Variables mesurées**

Les variables mesurées étaient :

- Sociodémographiques : l'âge, le sexe, la résidence,
- Biologiques : la parasitémie (positive ou négative),
- Génétique : le profil du G6PD, le type d'hémoglobine,
- Clinique : nombre d'épisode palustre, le phénotype clinique du paludisme.

## **4.7. Techniques de laboratoires**

Au cours de l'étude mère, les techniques de laboratoires suivantes ont été pratiquées :

### **4.7.1. Goutte épaisse**

La GE a été utilisée pour faire le diagnostic biologique du paludisme (recherche de l'hématozoaire du paludisme).

#### **4.7.2. Détection du déficit en G6PD érythrocytaire par la technique de Polymérase Chain Réaction (PCR nichée : Méthode de digestion)**

La détection du déficit en G6PD a été faite par le génotypage avec la technique d'analyse du polymorphisme de restriction basé sur la longueur des fragments sur les produits d'ADN simplifiés par la PCR. Cette technique a permis d'identifier les enfants sans délétion (A+), ceux ayant la forme hétérozygote et la forme hémizyote.

#### **4.7.3. Détermination du type d'hémoglobine**

L'appareil D-10 de Bio-Rad dont le principe est basé sur la chromatographie liquide haute performance a été utilisé pour déterminer le type d'Hb

#### **4.8. Gestion des données**

Les données ont été extraites de la base de données de la cohorte d'étude originale puis exportées sur Microsoft Excel 2013 et analysées avec le logiciel SPSS version 25.0. Les résultats ont été présentés sous forme de tableaux et de figures. Le test de Khi2 de Pearson a été utilisé pour comparer les variables catégorielles. Le seuil de significativité statistique a été fixé à 5%.

#### **4.9. Définitions opérationnelles**

- Cas récurrent : tout enfant ayant fait plus de 06 épisodes palustres au cours de la période d'étude.

#### **4.10. Considération éthique**

Cette étude découle de la grande cohorte dont le protocole a été approuvée par le comité d'éthique de l'université de Bamako (N° 0840/FMPOS). Un consentement libre et éclairé a été obtenu auprès des parents ou tuteurs de chaque participant avant l'inclusion à l'étude. Sur le terrain, les autorités administratives et coutumières ont été informée de tous les aspects de l'étude avant le début.

#### **4.11. Déroulement de l'étude**

La présente étude a consisté en une analyse secondaire des données issues d'une étude de cohorte menée chez les enfants de 0 à 17ans à Kenieroba.

L'étude de cohorte initiale avait débuté en 2008, avec un suivi des participants et la présente analyse secondaire a été réalisée en janvier 2026.

Notre population d'étude était constituée de tous les enfants ayant au moins 3 ans inclus dans la cohorte initiale et les données utilisées provenaient exclusivement de la base de données existante de la cohorte.

Les enfants de moins de 6 mois pourraient avoir un taux d'hb fœtal élevé influençant sur le type d'hémoglobine.

Les enfants de moins de 3 ans ont été exclus car les anticorps maternels pourraient conférer une protection lors de la survenue de paludisme.

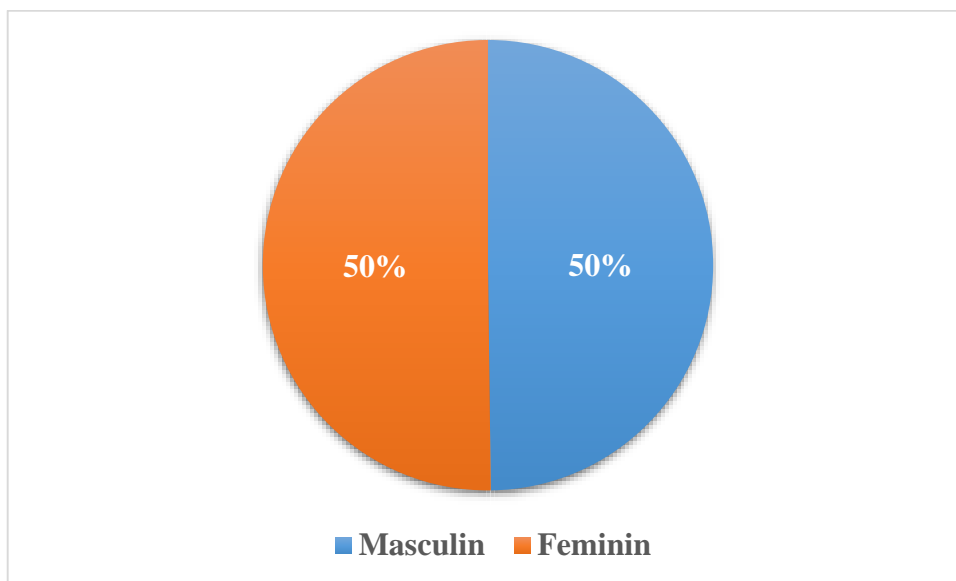
Les paramètres analysés dans le cadre de cette étude comprenaient : l'âge, le sexe, la résidence, la parasitemie, le profil enzymatique G6PD, le type d'hémoglobine, la fréquence des épisodes palustres et le phénotype clinique du paludisme.

## 5. RESULTATS

### 5.1. Résultats globaux

Au total, 841 enfants ont été inclus dans notre étude. Le sexe était équitablement réparti dans notre population d'étude. La tranche d'âge de 6 à 10 ans était la plus représentée avec 40%. L'usage de la MII a été rapporté chez 73,4% des participants la nuit précédente et le paludisme a été manifesté par 87,9%. La récurrence a été observée chez 16,3% de nos participants et cette récurrence plus élevée dans la tranche d'âge de 3 à 5 ans.

### 5.2. Résultats descriptifs



**Figure 7.** Répartition des participants selon le sexe

Dans notre étude, la répartition de sexe était pratiquement égale (50% chacune).

**Tableau II.** Répartition des participants en fonction des tranches d'âge

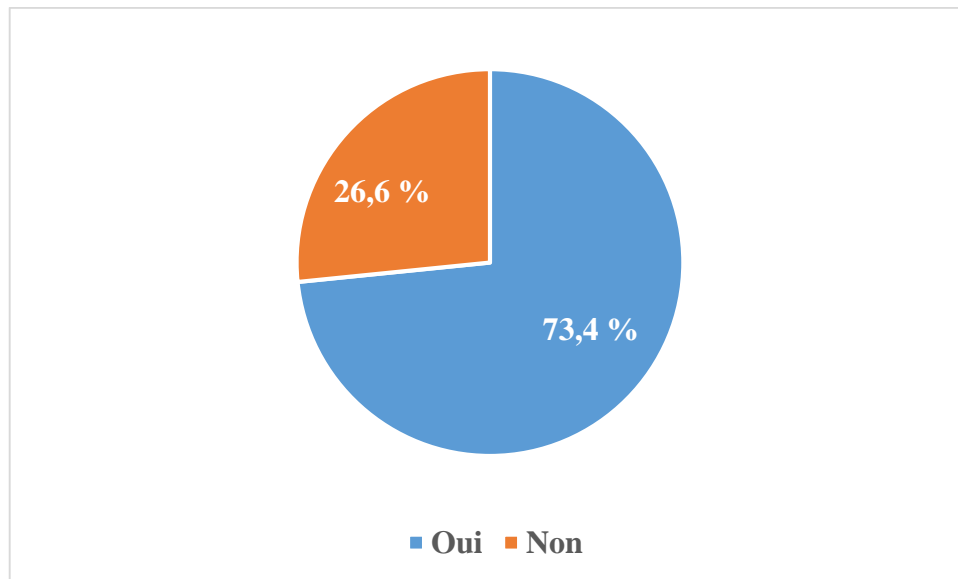
<b>Age (année)</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
3-5	265	31,5
6-10	336	<b>40</b>
11-17	240	28,5
<b>Total</b>	<b>841</b>	<b>100</b>

Les sujets d'âge compris entre 6 à 10ans étaient le plus représenté avec 40% des participants à l'étude.

**Tableau III.** Répartition des participants en fonction du quartier de résidence

<b>Résidence</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
Bozokin	89	10,6
Fourda	92	10,9
Kenieroba	660	<b>78,5</b>
<b>Total</b>	<b>841</b>	<b>100</b>

Plus de 2/3 de nos participants résidait dans le quartier de Kenieroba soit 78%.



**Figure 8.** Usage de la moustiquaire imprégnée d'insecticide la nuit précédente.

73,4% des participants ont déclaré avoir dormi sous MII la nuit précédente au cours de la consultation.

**Tableau IV.** Répartition des participants en fonction du type d'hémoglobine.

Type d'hémoglobine	Effectifs	Pourcentage
AA	667	79,3
AC	55	6,5
AS	115	<b>13,7</b>
SC	4	0,5
<b>Total</b>	<b>841</b>	<b>100</b>

Le trait drépanocytaire a été observé chez 13,7% de nos participants.

**Tableau V.** Répartition des participants selon le statut en G6PD

<b>Statut G6PD</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
Hemizygote	43	5,1
Hétérozygote	78	9,3
Homozygote	6	0,7
Normale	714	84,9
<b>Total</b>	<b>841</b>	<b>100</b>

Le déficit en G6PD a retrouvé chez 14,4% des enfants dont 9,3% pour la forme hétérozygote et 5,1% pour la forme hemizygote.

**Tableau VI.** Répartition des participant selon la survenue de cas de paludisme et la forme clinique au cours de la période de l'étude

<b>Paludisme</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
Non	102	12,1
Oui	739	<b>87,9</b>
<b>Forme clinique</b>		
Simple	716	85,1
Grave	<b>23</b>	<b>2,7</b>

Au cours des 3 années de l'étude, 87,9% des participants ont présenté le paludisme. Parmi eux, 23 ont manifesté des cas graves de paludisme soit 2,7%.

**Tableau VII.** Répartition des participants selon la récurrence du paludisme

Récurrence	Effectifs	Pourcentage
Non	704	83,7
Oui	137	<b>16,3</b>
<b>Total</b>	<b>841</b>	<b>100</b>

Au cours des 3 années d'étude, le paludisme a été observé de façon récurrente chez 16,3% de nos participants.

### 5.3. Résultats analytiques

**Tableau VIII.** Répartition des participants selon le sexe et la récurrence des cas de paludisme

Sexe	Récurrence		Total	p
	Non	Oui		
	n			
	(%)			
Masculin	358 (85,5)	<b>61 (14,5)</b>	419 (100)	0,1
Féminin	346 (91)	<b>76 (9,0)</b>	422 (100)	

Les cas récurrents étaient de 14,5% chez les participants de sexe masculin contre 9% chez les participants de sexe féminin cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p= 0,1$ )

**Tableau IX.** Répartition des participants selon la classe d'âge et la récurrence des cas de paludisme

Classe d'âge	Récurrence		Total	p
	Non	oui		
n (%)				
3-5 ans	179 (67,5)	86 ( <b>32,5</b> )	265 (100)	
6-10 ans	292 (86,9)	44 ( <b>13,1</b> )	336 (100)	0,01
11-17 ans	233 (97,1)	<b>7 (2,9)</b>	240 (100)	

Une variation statistiquement significative avait été observé entre la récurrence et les tranche d'âge, 32,5% des cas récurrents chez les participants âgés de 3 à 5 ans, 13,1% et 2,9% respectivement chez les 6 à 10 ans et les 11 à 17ans

**Tableau X.** Répartition des cas récurrents de paludisme selon la résidence

Résidence	Récurrence		Total	p
	Non	Oui		
n (%)				
Bozokin	73 (82,0)	16 (18,0)	89 (100,0)	0,9
Fourda	77 (83,7)	15 (16,3)	92 (100,0)	
Kenieroba	554 (83,9)	106 (16,1)	660 (100,0)	

Les proportions de cas récurrents étaient comparables entre les différentes localités avec respectivement 18%, 16,3% et 16,1% pour Bozokin, Fourda et Kenieroba.

**Tableau XI.** Répartition du type d'hémoglobine en fonction de la récurrence

Type d'hémoglobine	Récurrence		Total	p
	Non	Oui		
n (%)				
Normal	551 (82,6)	116 (17,4)	667 (100)	0,09
Anormal	153 (87,9)	21 (12,1)	174 (100)	

La proportion de récurrence était de 12,1% chez les enfants porteurs d'hémoglobine anormales et de 17,4% à ceux ayant une hémoglobine normale. Cette différence n'était pas statistiquement significative.

**Tableau XII.** Répartition du profil G6PD en fonction de la récurrence

Type G6PD	Récurrence		Total	p
	Non	Oui		
n (%)				
Normal	605 (84,7)	109 (15,3)	714 (100)	0,06
Anormal	99 (78)	28 (22)	127 (100)	

Une proportion comparable de récurrence a été observée chez les enfants présentant un déficit en G6PD (22%) comparativement à ceux ayant un profil normal (15,3%).

**Tableau XIII.** Répartition de l'usage de la MII selon la récurrence

usage MII	Récurrence		Total	p
	Non	Oui		
	n (%)			
Non	199 (88,8)	25 (11,2)	224 (100)	0,01
Oui	505 (81,8)	112 (18,2)	617 (100)	

Une association statistiquement significative a été observée entre l'utilisation de moustiquaires et la récurrence de paludisme  $p= 0,01$ , avec une proportion plus élevée de cas récurrents chez les enfants utilisant une moustiquaire soit 18,2% comparativement à ceux n'en utilisant pas 11,2%.

## 6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Nous avons mené une analyse secondaire sur des données collectées dans le cadre d'un projet de recherche sur les indicateurs du paludisme, mené en collaboration entre USTTB et NIAID/NIH.

Le site de l'étude était le village de Kénieroba, localité reconnue comme une zone de forte endémie palustre. Le choix de ce site se justifie non seulement par la transmission intense et persistante du paludisme, mais également par la riche expérience de la communauté de Kénieroba dans la participation à des études de recherche biomédicale. Cette étude avait pour but d'évaluer la fréquence des cas récurrents de paludisme chez les enfants, afin de mieux comprendre l'ampleur du phénomène de récurrence.

### ➤ Résultats descriptifs

La proportion de sexe était pratiquement égale entre masculin et féminin (50% chacune) (figure 3). La prédominance masculine a été observée chez Naman Keita (60) qui avait trouvé 56,7% pour le sexe masculin avec un sex-ratio de 1,3. Le même constat a été fait dans l'étude de Kadia Dembélé sur la prise en charge du paludisme chez les enfants de 0 à 14ans mené à Bamako qui avait trouvé 52,4% (61). Dans ces études le sexe n'a eu aucune influence sur la survenue du paludisme.

La tranche d'âge de 6 à 10 ans était la plus représentée avec 40% (Tableau II). Ce résultat diffère de celui de Kadia Dembélé (61) qui avait trouvé 48,3% chez les moins de 4ans. Cette remarque pourrait s'expliquer par le fait que notre population d'étude n'incluait pas les enfants de moins de 3ans en raison de leur protection par l'anticorps maternels, tandis que cette population était la cible clé de leur étude.

La plupart des patients résidait à Kenieroba soit un pourcentage de 78% (Tableau III). Ce résultat est similaire à celui de Drissa Konaté à Bancoumana qui avait trouvé 78,5%. Cette similitude pourrait s'expliquer par le fait que l'équipe de recherche était basée à Kenieroba, et par conséquent l'accès y était facile.

Le moyen de prévention utilisé était l'utilisation de la moustiquaire imprégnée d'insecticide, il était de savoir si les participants ont dormi sous la MMI la nuit précédente, l'utilisation de la MII était rapportée chez 73,4% des participants, (Figure 4). Ce résultat est similaire à celui de Mariam Traoré au Mali en 2022 (45) qui avait trouvé 74,8%, cela pourrait traduire une bonne couverture des stratégies nationales de lutte contre le paludisme, mais la persistance d'un taux

élevé de paludisme et de récurrence malgré cette couverture suggère : soit une utilisation irrégulière ou incorrecte des moustiquaires, soit une exposition résiduelle aux piqûres (en dehors des heures de couchages). Par ailleurs Bakary Sylla avait trouvé dans son étude que seulement 43,9% des enfants dormaient sous la MII. (62)

Malgré cette méthode de prévention largement utilisée par la population, le paludisme a été manifesté par 87,9%. Ce résultat est supérieur à celui de Aissata Oureiba à Kalifabougou (63) qui avait trouvé 54,6%. Carlucci et col ont rapporté aussi 67% de cas de TDR positif, confirmant ainsi le paludisme dans leur étude au Mozambique (64). Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que notre étude s'est déroulée dans une zone de forte endémie palustre et la précision de notre technique de détection de parasite qui était la goutte épaisse.

Dans notre étude 2,7% des participants ont manifesté la forme clinique grave (Tableau VI). Ce résultat est inférieur à celui de Lendongo Wombo et col (43) au Gabon qui avait trouvé 18,8% de cas grave de paludisme. Chiabi et col (65) au Cameroun avait aussi rapporté 26,10% quant à la prévalence du paludisme grave. Notre résultat nettement inférieur à ces données pourrait s'expliquer par le fait de la nature de notre étude originale, une étude de cohorte où les enfants étaient suivis car la prise en charge rapide et efficace du paludisme empêche l'évolution vers la forme clinique grave et aussi la proportion élevée de nos participants se situait entre 6 à 10ans, dans une zone d'endémie les enfants de cette tranche d'âge pourraient déjà acquérir la prémunition qui les protège de la forme grave du paludisme.

Le trait drépanocytaire a été observé chez 20,2% des participants (Tableau IV), ce résultat est différent à celui de Dramane Sogodogo à Kenieroba (54) qui avait observé le trait drépanocytaire chez 31,3% des participants de son étude. Cette remarque pourrait s'expliquer par des différences méthodologiques en termes de populations étudiées, de critères d'inclusion et de la sensibilité des techniques diagnostiques utilisées.

Le déficit en G6PD a été observé chez 14,4 de nos participants (Tableau V). Notre résultat est nettement supérieur à celui de Marasini et col qui avaient trouvé 3,5% (66). Cette différence pourrait s'expliquer par la variation de la prévalence des polymorphismes d'une zone à une autre, mais aussi par la sensibilité et la spécificité des tests de diagnostics. Une étude menée en Tanzanie par Manjurano et col (67) a rapporté un résultat similaire au notre avec 16,4% de déficit en G6PD.

## ➤ Résultats analytiques

La répartition selon la récurrence montre une proportion de 14,5% de cas récurrents chez les garçons comparativement aux filles 9% cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p=0,1$ ) (Tableau VIII), ce résultat est différent à celui de Lawpoolsri et collaborateurs en Thaïlande (68) qui avait identifié le sexe comme un facteur associé aux infections palustre multiples avec 1,1% en faveur du sexe masculin contre 0,6 de sexe féminin. Cette remarque pourrait s'expliquer par le fait que la majorité des participants de notre étude était des enfants (de 3 à 17 ans). Car dans une population équitablement répartie (enfant et adulte), d'une zone d'endémie, la profession exercée par le sexe masculin ou féminin peut faire pencher la tendance de la récurrence vers un genre déterminé, en augmentant ou en diminuant le risque d'exposition.

Nous avons observé une variation statistiquement significative entre la récurrence et les tranches d'âge, les enfants âgés de 3 à 5ans présentaient la proportion la plus élevée 32,5% et ceux de 11 à 17 ans avait la proportion la plus faible 2,9% ( $p=0,01$ ) (Tableau IX), ce résultat est différent à celui de Amugongo et collaborateurs au Kenya (69) qui avaient trouvé que l'âge n'était pas significativement associé à la récurrence du paludisme ( $p=0,28$ ) avec 55% des cas récurrent chez les enfants de 2 à 5ans et 28% chez les enfants supérieur ou égale à 5ans, cette différence pourrait s'expliquer par des variations dans l'intensité de la transmission du paludisme, la structure d'âges des populations étudiées et par des divergences méthodologiques notamment la définition des cas récurrents. Une étude menée au Brésil par Daher et col sur la récurrence a rapporté que le sexe masculin augmentait le risque de récurrence de *P. Vivax* (70).

Notre étude a révélé une proportion plus élevée de cas récurrents chez les enfants dormant sous une moustiquaire soit 18,2% comparativement à ceux n'en utilisant pas 11,2% (tableau XIV). Cette valeur était significativement représentative  $p=0,01$ . Une étude menée sur la récurrence au Mali par Fadjiné Diarra (6) a apporté que l'absence d'utilisation du MII était associée à un nombre d'épisodes de paludisme élevé au cours d'une même année, la probabilité de faire un seul et unique épisode au cours d'une année était plus élevé chez les utilisateurs de MII. Parallèlement la probabilité de faire 2 épisodes, 3 épisodes et plus était moins élevé chez les utilisateurs comparés aux non-utilisateurs de MII. Cela réfute notre hypothèse. Cette situation pourrait s'expliquer par le fait que les enfants passent plus de temps au dehors avant l'heure de couchage, mais aussi la nature de la question posée qui était de savoir si les participants dormaient sous la MII la nuit précédente.

Les cas récurrents présentant un trait drépanocytaire étaient de 17,4% contre 12, % (Tableau XI)

Cette tendance pourrait refléter l'effet protecteur partiel de certaines hémoglobinopathies, notamment le trait drépanocytaire tel que décrit dans la littérature. La protection conférée par ces anomalies concerne davantage la sévérité du paludisme que sa fréquence, d'où l'absence de significativité  $p=0,09$

Cette distribution est conforme aux données de plusieurs études où les traits drépanocytaires confèreraient une protection partielle contre les formes sévères et répétées du paludisme.

Dans notre étude, les cas récurrents déficitaires en G6PD étaient de 22% contre 15,3% (Tableau XII). On n'a pas remarqué de significativité entre le déficit en G6PD et la récurrence du paludisme  $p=0,06$ . Par ailleurs le déficit en G6PD est connu pour conférer une protection partielle contre les formes graves du paludisme, ce qui pourrait contribuer à la proportion relativement faible des formes graves du paludisme.

De façon générale, la récurrence concernait 16,3% des enfants contre 83,7% de non récurrents. Bien que minoritaire, cette proportion reste cliniquement et épidémiologiquement significative dans une zone d'endémie.

Elle était plus marquée chez les enfants de moins de 5 ans, ce qui confirme le rôle combiné de l'âge et de l'immunité dans la dynamique du paludisme récurrent.

## **7. LIMITES DE L'ETUDE**

Nous avons mené une analyse secondaire des données d'une étude de cohorte dans une seule zone d'endémie, cela limite la généralisation des résultats. L'absence de génotypage n'a pas permis de distinguer avec certitude les réinfections des recrudescences. La non prise en compte de certains facteurs environnementaux, sociodémographiques et immunologiques constituent également des limites à l'interprétation des résultats.

## **8. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

### **8.1 Conclusion**

Au terme de notre étude, il ressort que la récurrence des cas de paludisme chez les enfants à Kénieroba demeure fréquente, confirmant la persistance d'une transmission intense dans cette zone d'endémie. La proportion non négligeable d'épisodes palustre récurrents observée chez les enfants souligne la vulnérabilité particulière de cette population, malgré les stratégies de prévention et de prise en charge.

### **8.2 Recommandations**

Au terme de notre étude et au regard de nos résultats, nous pouvons formuler les recommandations suivantes :

#### **Aux autorités sanitaires et politiques**

- Renforcer l'étude sur l'utilisation des MII ;

#### **Aux chercheurs**

- Mettre en place des cohortes avec un suivi prolongé afin de mieux comprendre les facteurs associés à la récurrence ;
- Intégrer le génotypage parasitaire.

#### **A la population**

- Adhérer aux mesures de lutte et de prévention recommandée par le programme national de lutte contre le paludisme.

## 9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Philippe CM, Odile NN, Numbi OL. Problématique de l'utilisation des Moustiquaires Imprégnées d'insecticide à Longue Durée (MILD) chez les enfants de moins de 5 ans en République Démocratique du Congo. *Pan Afr Med J.* 16 mars 2016;23:101. doi:10.11604/pamj.2016.23.101.7050 PubMed PMID: 27222690; PubMed Central PMCID: PMC4867187.
2. Singh B, Daneshvar C. Human Infections and Detection of Plasmodium knowlesi. *Clin Microbiol Rev.* avr 2013;26(2):165-84. doi:10.1128/CMR.00079-12 PubMed PMID: 23554413; PubMed Central PMCID: PMC3623376.
3. Shretta R, Liu J, Cotter C, Cohen J, Dolenz C, Makomva K, et al. Malaria Elimination and Eradication. In: *Major Infectious Diseases*. 3rd edition. The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 [cité 11 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525190/> doi:10.1596/978-1-4648-0524-0\_ch12 PubMed PMID: 30212099.
4. Diallo A. Paludisme au Mali : quand les communautés deviennent les premières alliées du vaccin. 2025. [cité 12 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.gavi.org/fr/vaccineswork/paludisme-mali-quand-communautes-deviennent-premieres-alliees-vaccin>
5. Doolan DL, Dobaño C, Baird JK. Acquired Immunity to Malaria. *Clin Microbiol Rev.* janv 2009;22(1):13-36. doi:10.1128/CMR.00025-08 PubMed PMID: 19136431; PubMed Central PMCID: PMC2620631.
6. Diarra F. Profil épidémiologique des épisodes de paludisme récurrent dans la cohorte d'étude du projet ICERM dans le village de Dangassa de 2013 à 2016. Master santé publique. 2021. [cité 29 août 2025]. Disponible sur: <https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/6242/M%c3%a9moire%20Master%20Dr%20Fadjin%c3%a9%20Diarra.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
7. Importance médicale du paludisme. 27 juin 2025 [cité 11 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.clicours.com/importance-medicale-du-paludisme/>

8. OMS. Rapport 2025 sur le paludisme dans le monde . [cité 11 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2025>
9. Aubry P. Généralités sur la Médecine Tropicale. 2022.
10. OMS. Rapport 2024 sur le paludisme dans le monde. [cité 28 août 2025]. Disponible sur: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/world-malaria-report-2024-global-briefing-kit-fre.pdf?sfvrsn=affbbec7\\_4](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/world-malaria-report-2024-global-briefing-kit-fre.pdf?sfvrsn=affbbec7_4)
11. OMS. Rapport 2021 sur le paludisme dans le monde, Principaux messages. 2021.
12. OMS. Rapport 2023 sur le paludisme dans le monde . [cité 11 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023>
13. Noguer A. Les facteurs influençant la distribution géographique du paludisme dans le monde . 1979. doi:10.3406/globe.1979.1123
14. Macdonald G. Epidemiological basis of malaria control. Bull World Health Organ. 1956;15(3-5):613-26. PubMed PMID: 13404439; PubMed Central PMCID: PMC2538278.
15. Autino B, Noris A, Russo R, Castelli F. Epidemiology of malaria in endemic areas. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2012;4(1):e2012060. doi:10.4084/MJHID.2012.060 PubMed PMID: 23170189; PubMed Central PMCID: PMC3499992.
16. Cissoko M, Magassa M, Sanogo V, Ouologuem A, Sangaré L, Diarra M, et al. Stratification at the health district level for targeting malaria control interventions in Mali. Sci Rep. 18 mai 2022;12:8271. doi:10.1038/s41598-022-11974-3 PubMed PMID: 35585101; PubMed Central PMCID: PMC9117674.
17. Coetzee M, Koekemoer LL. Molecular systematics and insecticide resistance in the major African malaria vector *Anopheles funestus*. Annu Rev Entomol. 2013;58:393-412. doi:10.1146/annurev-ento-120811-153628 PubMed PMID: 23317045.
18. Touré YT, Petrarca V, Traoré SF, Coulibaly A, Maïga HM, Sankaré O, et al. Ecological genetic studies in the chromosomal form Mopti of *Anopheles gambiae* s.str. in Mali, west Africa. Genetica. 1994;94(2-3):213-23. doi:10.1007/BF01443435 PubMed PMID: 7896141.

19. Takken W, Charlwood D, Lindsay SW. The behaviour of adult *Anopheles gambiae*, sub-Saharan Africa's principal malaria vector, and its relevance to malaria control: a review. *Malar J.* 23 mai 2024;23:161. doi:10.1186/s12936-024-04982-3 PubMed PMID: 38783348; PubMed Central PMCID: PMC11112813.
20. Maier AG, Matuschewski K, Zhang M, Rug M. *Plasmodium falciparum*. *Trends Parasitol.* juin 2019;35(6):481-2. doi:10.1016/j.pt.2018.11.010 PubMed PMID: 30595467.
21. Sato S. *Plasmodium*-a brief introduction to the parasites causing human malaria and their basic biology. *J Physiol Anthropol.* 7 janv 2021;40(1):1. doi:10.1186/s40101-020-00251-9 PubMed PMID: 33413683; PubMed Central PMCID: PMC7792015.
22. ANOFEL Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie.Paludisme. [cité 11 mars 2026]. Disponible sur: <https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2015/UNF3Smiroir/campus-numeriques/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf>
23. Twohig KA, Pfeffer DA, Baird JK, Price RN, Zimmerman PA, Hay SI, et al. Growing evidence of *Plasmodium vivax* across malaria-endemic Africa. *PLoS Negl Trop Dis.* janv 2019;13(1):e0007140. doi:10.1371/journal.pntd.0007140 PubMed PMID: 30703083; PubMed Central PMCID: PMC6372205.
24. Dayanand KK, Achur RN, Gowda DC. Epidemiology, Drug Resistance, and Pathophysiology of *Plasmodium vivax* Malaria. *J Vector Borne Dis.* 2018;55(1):1-8. doi:10.4103/0972-9062.234620 PubMed PMID: 29916441; PubMed Central PMCID: PMC6996296.
25. Baird JK. African *Plasmodium vivax* malaria improbably rare or benign. *Trends Parasitol.* août 2022;38(8):683-96. doi:10.1016/j.pt.2022.05.006 PubMed PMID: 35667992.
26. Diallo MA, Diongue K, Diagne G, Seck MC, Ndiaye M, Dièye B, et al. [*Plasmodium ovale wallikeri* and *Plasmodium ovale curtisi* Malaria in Senegal in 2016]. *Bull Soc Pathol Exot.* déc 2017;110(5):286-90. doi:10.1007/s13149-017-0578-6 PubMed PMID: 29127650.
27. Naqvi R, Ahmad E, Akhtar F, Naqvi A, Rizvi A. Outcome in severe acute renal failure associated with malaria. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* sept 2003;18(9):1820-3. doi:10.1093/ndt/gfg260 PubMed PMID: 12937230.

28. Faust C, Dobson AP. Primate malarias: Diversity, distribution and insights for zoonotic *Plasmodium*. *One Health*. déc 2015;1:66-75. doi:10.1016/j.onehlt.2015.10.001 PubMed PMID: 28616467; PubMed Central PMCID: PMC5441356.
29. Ta TH, Hisam S, Lanza M, Jiram AI, Ismail N, Rubio JM. First case of a naturally acquired human infection with *Plasmodium cynomolgi*. *Malar J*. 24 févr 2014;13:68. doi:10.1186/1475-2875-13-68 PubMed PMID: 24564912; PubMed Central PMCID: PMC3937822.
30. Tebben K, Bradwell K, Serre D. Variation in selective constraints along the *Plasmodium* life cycle. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. août 2021;92:104908. doi:10.1016/j.meegid.2021.104908 PubMed PMID: 33975022; PubMed Central PMCID: PMC8205998.
31. Li J, Docile HJ, Fisher D, Pronyuk K, Zhao L. Current Status of Malaria Control and Elimination in Africa: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, Progress and Challenges. *J Epidemiol Glob Health*. 24 avr 2024;14(3):561-79. doi:10.1007/s44197-024-00228-2 PubMed PMID: 38656731; PubMed Central PMCID: PMC11442732.
32. Fikadu M, Ashenafi E. Malaria: An Overview. *Infect Drug Resist*. 29 mai 2023;16:3339-47. doi:10.2147/IDR.S405668 PubMed PMID: 37274361; PubMed Central PMCID: PMC10237628.
33. Dobbs KR, Crabtree JN, Dent AE. Innate Immunity to Malaria, The Role of Monocytes. *Immunol Rev*. janv 2020;293(1):8-24. doi:10.1111/imr.12830 PubMed PMID: 31840836; PubMed Central PMCID: PMC6986449.
34. Kurtovic L, Boyle MJ, Opi DH, Kennedy AT, Tham W, Reiling L, et al. Complement in malaria immunity and vaccines. *Immunol Rev*. janv 2020;293(1):38-56. doi:10.1111/imr.12802 PubMed PMID: 31556468; PubMed Central PMCID: PMC6972673.
35. Aitken EH, Alemu A, Rogerson SJ. Neutrophils and Malaria. *Front Immunol*. 19 déc 2018;9:3005. doi:10.3389/fimmu.2018.03005 PubMed PMID: 30619354; PubMed Central PMCID: PMC6306064.
36. Odera DO, Tuju J, Mwai K, Nkumama IN, Fürle K, Chege T, et al. Anti-merozoite antibodies induce natural killer cell effector function and are associated with immunity against malaria. *Sci Transl Med*. 8 févr 2023;15(682):eabn5993. doi:10.1126/scitranslmed.abn5993 PubMed PMID: 36753561; PubMed Central PMCID: PMC7616656.

37. Burrack KS, Hart GT, Hamilton SE. Contributions of natural killer cells to the immune response against *Plasmodium*. *Malar J*. 18 sept 2019;18:321. doi:10.1186/s12936-019-2953-1 PubMed PMID: 31533835; PubMed Central PMCID: PMC6751859.
38. Rogers KJ, Vijay R, Butler NS. Anti-malarial humoral immunity: the long and short of it. *Microbes Infect*. 2021;23(4-5):104807. doi:10.1016/j.micinf.2021.104807 PubMed PMID: 33684519; PubMed Central PMCID: PMC8292161.
39. Ouédraogo O, Al E. Association entre l'infection palustre et la réponse en anticorps chez des enfants vivant en zone endémique du paludisme au Burkina Faso. *Rev Malienne Infect Microbiol*. 2021;16(3):65-72. doi:10.53597/remim.v16i3.2034
40. Akbari M, Kimura K, Bayarsaikhan G, Kimura D, Miyakoda M, Juriasingani S, et al. Nonspecific CD8+ T Cells and Dendritic Cells/Macrophages Participate in Formation of CD8+ T Cell-Mediated Clusters against Malaria Liver-Stage Infection. *Infect Immun*. 22 mars 2018;86(4):e00717-17. doi:10.1128/IAI.00717-17 PubMed PMID: 29426043; PubMed Central PMCID: PMC5865025.
41. Kelemen RK, Rajakaruna H, Cockburn IA, Ganusov VV. Clustering of Activated CD8 T Cells Around Malaria-Infected Hepatocytes Is Rapid and Is Driven by Antigen-Specific Cells. *Front Immunol*. 20 sept 2019;10:2153. doi:10.3389/fimmu.2019.02153 PubMed PMID: 31616407; PubMed Central PMCID: PMC6764016.
42. M. Simballa 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 (thèse pharmacie) . 2021. [cité 26 oct 2025]. Disponible sur: <https://content.gispe.summview.com/file/DIWbOIQBn4cKPdLNa0Xs.pdf>
43. Lendongo Wombo JB, Ibinga E, Oyegue-Liabagui SL, Imboumy Limoukou RK, Okouga AP, Mounioko F, et al. Severe malaria in children and adolescents in Southeast Gabon. *BMC Infect Dis*. 6 avr 2023;23:207. doi:10.1186/s12879-023-08133-y PubMed PMID: 37024834; PubMed Central PMCID: PMC10080735.
44. Oyegoke OO, Maharaj L, Akoniyan OP, Kwoji I, Roux AT, Adewumi TS, et al. Malaria diagnostic methods with the elimination goal in view. *Parasitol Res*. 2022;121(7):1867-85. doi:10.1007/s00436-022-07512-9 PubMed PMID: 35460369; PubMed Central PMCID: PMC9033523.

45. Traore M. Evaluation de la prise en charge du paludisme chez les enfants de 0 à 59 mois dans la commune rurale de Kalaban Coro. Thèse de Doctorat en Pharmacie. 2022.
46. Stabilis. Monographie artesunate . [cité 6 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=880>
47. Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. structure Artemether . [cité 6 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.tcichemicals.com/JP/en/p/A2190>
48. Limited A. Alamy. Formule squelettique de quinine. [cité 6 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.alamyimages.fr/formule-squelettique-de-quinine-molecule-chimique-de-medicament-image386238273.html>
49. Diawara SI, Konaté D, Kayentao K, Mihigo J, Shaffer JG, Sangare M, et al. Effect of seasonal malaria chemoprevention in children between 5 and 9 years old in Kita and Bafoulabe districts, Mali. *Parasite Epidemiol Control*. 22 juin 2022;18:e00258. doi:10.1016/j.parepi.2022.e00258 PubMed PMID: 35789762; PubMed Central PMCID: PMC9249800.
50. do Nascimento TL, Vasconcelos SP, Peres Y, de Oliveira MJS, Taminato M, de Souza KMJ. Prevalence of malaria relapse: systematic review with meta-analysis. *Rev Lat Am Enfermagem*. 18 mars 2019;27:e3111. doi:10.1590/1518-8345.2619.3111 PubMed PMID: 30916225; PubMed Central PMCID: PMC6432993.
51. Lin FC, Li Q, Lin JT. Relapse or reinfection: Classification of malaria infection using transition likelihoods. *Biometrics*. déc 2020;76(4):1351-63. doi:10.1111/biom.13226 PubMed PMID: 32022247; PubMed Central PMCID: PMC8711853.
52. Oxendine Harp K, Bashi A, Botchway F, Addo-Gyan D, Tetteh-Tsifoanya M, Lamptey A, et al. Sick Cell Hemoglobin Genotypes Affect Malaria Parasite Growth and Correlate with Exosomal miR-451a and let-7i-5p Levels. *Int J Mol Sci*. 19 avr 2023;24(8):7546. doi:10.3390/ijms24087546 PubMed PMID: 37108709; PubMed Central PMCID: PMC10141851.
53. Konaté D. Association entre les polymorphismes du globule rouge et les indicateurs palustres chez les enfants de 6 mois à 17 ans dans la commune rurale de Bancoumana au Mali. Mémoire de Santé publique. 2017. [cité 9 févr 2026]. Disponible sur: <https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/6091/M%C3%A9moire%20Master%20Dr%20Drissa%20Konat%C3%A9.pdf?sequence=1>

54. Sogodogo D. Paludisme et protection par le trait drépanocytaire et les anticorps anti-PfEMP1/VarO dans une cohorte d'enfants à Kenieroba, commune rurale de Bancoumana, Mali. Thèse de pharmacie. 2023 . [cité 8 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/6614/23P32.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
55. Gonçalves BP, Sagara I, Coulibaly M, Wu Y, Assadou MH, Guindo A, et al. Hemoglobin variants shape the distribution of malaria parasites in human populations and their transmission potential. *Sci Rep.* 27 oct 2017;7(1):14267. doi:10.1038/s41598-017-14627-y PubMed PMID: 29079846; PubMed Central PMCID: PMC5660173.
56. Agarwal A, Guindo A, Cissoko Y, Taylor JG, Coulibaly D, Koné A, et al. Hemoglobin C associated with protection from severe malaria in the Dogon of Mali, a West African population with a low prevalence of hemoglobin S. *Blood.* 1 oct 2000;96(7):2358-63. PubMed PMID: 11001883.
57. Travassos MA, Coulibaly D, Laurens MB, Dembélé A, Tolo Y, Koné AK, et al. Hemoglobin C Trait Provides Protection From Clinical *Falciparum* Malaria in Malian Children. *J Infect Dis.* 1 déc 2015;212(11):1778-86. doi:10.1093/infdis/jiv308 PubMed PMID: 26019283; PubMed Central PMCID: PMC4633765.
58. Shenkutie TT, Nega D, Hailu A, Kepple D, Witherspoon L, Lo E, et al. Prevalence of G6PD deficiency and distribution of its genetic variants among malaria-suspected patients visiting Metehara health centre, Eastern Ethiopia. *Malar J.* 8 sept 2022;21:260. doi:10.1186/s12936-022-04269-5 PubMed PMID: 36076204; PubMed Central PMCID: PMC9461287.
59. Diarra B. Profil de rétention splénique ex-vivo des globules rouges parasités par *P. falciparum* chez les patients atteints de paludisme à Kéniéroba . Thèse de pharmacie. 2021 [cité 9 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/4255/21P06.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
60. Keita N. Etude de la saisonnalité du paludisme chez les enfants de 0 à 15 ans à l'hôpital de district de la commune 4 de Bamako. Thèse médecine. 2023 . [cité 19 mars 2026]. Disponible sur:

<https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/12994/24M78.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

61. Dembele K. Prise en charge du paludisme chez les enfants de 0 à 15 ans à l'Hopital du district de la commune 4 de Bamako. Thèse de médecine. 2024 . [cité 19 mars 2026]. Disponible sur:

<https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/13616/24M204.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

62. Sylla B. Phénotypes Cliniques du Paludisme chez les Enfants de 3 mois à 15 ans au Service de Pédiatrie à l'Hôpital de District de la Commune IV de Bamako. Thèse médecine. 2023. [cité 19 mars 2026]. Disponible sur:

<https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/12751/23M495.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

63. Oureiba A. Evaluation du paludisme chez les enfants de 0 a 5 ans au Cscm de Kalifabougou (Kati) Mali. Thèse médecine.2021. [cité 20 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/4611/21M63.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

64. Carlucci JG, Blevins Peratikos M, Cherry CB, Lopez ML, Green AF, González-Calvo L, et al. Prevalence and determinants of malaria among children in Zambézia Province, Mozambique. *Malar J.* 9 mars 2017;16:108. doi:10.1186/s12936-017-1741-z PubMed PMID: 28274257; PubMed Central PMCID: PMC5343407.

65. Chiabi A, Djimafo ANM, Nguefack S, Mah E, Nguefack Dongmo F, Angwafo F. Severe malaria in Cameroon: Pattern of disease in children at the Yaounde Gynaeco-Obstetric and Pediatric hospital. *J Infect Public Health.* oct 2020;13(10):1469-72. doi:10.1016/j.jiph.2020.02.038 PubMed PMID: 32360023.

66. Marasini B, Lal BK, Thapa S, Awasthi KR, Bajracharya B, Khanal P, et al. G6PD deficiency in malaria endemic areas of Nepal. *Malar J.* 12 août 2020;19:287. doi:10.1186/s12936-020-03359-6 PubMed PMID: 32787970; PubMed Central PMCID: PMC7425560.

67. Manjurano A, Lyimo E, Kishamawe C, Omolo J, Mosha J, Donald M, et al. Prevalence of G6PD deficiency and submicroscopic malaria parasites carriage in malaria hotspot area in

Northwest, Tanzania. *Malar J.* 7 déc 2023;22:372. doi:10.1186/s12936-023-04801-1 PubMed PMID: 38062464; PubMed Central PMCID: PMC10704740.

68. Lawpoolsri S, Sattabongkot J, Sirichaisinthop J, Cui L, Kiattibutr K, Rachaphaew N, et al. Epidemiological profiles of recurrent malaria episodes in an endemic area along the Thailand-Myanmar border: a prospective cohort study. *Malar J.* 8 avr 2019;18:124. doi:10.1186/s12936-019-2763-5 PubMed PMID: 30961583; PubMed Central PMCID: PMC6454765.

69. Amugongo JS, LaBeaud AD, Bosire C, Bisanzio D, Nzaro M, Ngari M, et al. Sociodemographic and ecological factors associated with malaria and malaria recurrence risk in children in Msambweni, Kwale County, Kenya. *Malar J.* 28 nov 2025;24:433. doi:10.1186/s12936-025-05657-3 PubMed PMID: 41316226; PubMed Central PMCID: PMC12664165.

70. Daher A, Silva JCAL, Stevens A, Marchesini P, Fontes CJ, Ter Kuile FO, et al. Evaluation of *Plasmodium vivax* malaria recurrence in Brazil. *Malar J.* 22 janv 2019;18:18. doi:10.1186/s12936-019-2644-y PubMed PMID: 30670020; PubMed Central PMCID: PMC6343355.

## 10. ANNEXES

### 10.1 Annexe 1 : Procédure de la goutte épaisse

- **Principe** : c'est une technique de concentration permettant un repérage rapide des parasites dans le sang et l'identification des différentes espèces (frottis sanguin).
- **Matériels**
  - Deux (2) lames porte-objet propres et bien dégraissées ;
  - Vaccinostyle stérile, alcool 70°, colorant de giemsa pur, coton hydrophile sec, eau tamponnée (PH=7,2), boîte à lames, chiffon de coton propre, crayon noir à mine grasse ou marqueur indélébile, stylo à bille, bacs de coloration, éprouvette graduées, râtelier, chronomètre, huile d'immersion, registre ou formulaire de notification, un compteur manuel et gant.
- **Lieu du prélèvement**

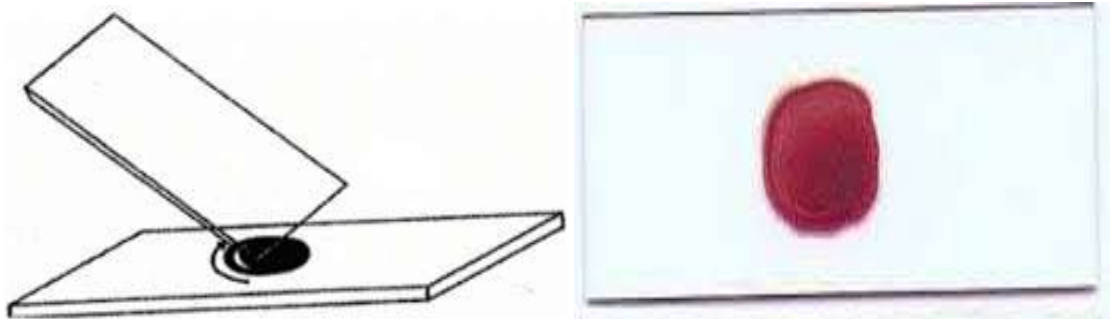
Face latérale à l'extrémité d'un doigt (en général gauche, 3e doigt après le pouce), sur le lobe de l'oreille après avoir réchauffé avec les doigts, au niveau du talon ou gros orteil chez le nourrisson.

- **Technique de la goutte épaisse**

Après avoir noté les renseignements relatifs sur le formulaire ou le registre approprié, ainsi que l'identité du patient sur la lame, réaliser la goutte comme suite :

- En tenant la main gauche du malade la paume tournée vers le haut, choisir le troisième doigt après le pouce (le gros orteil peut être utilisé chez les nourrissons. Le pouce ne doit jamais être utilisé chez les adultes ou les enfants) ;
- Avec un tampon de coton légèrement imbibé d'alcool, nettoyer le doigt en appuyant fermement pour enlever la saleté et la graisse du bout du doigt ;
- Avec le chiffon de coton propre, essuyer le doigt en appuyant fermement pour stimuler la circulation du sang ;
- Avec un vaccinostyle stérile, piquer le bout du doigt d'un seul geste ;
- Essuyer la première goutte de sang avec du coton sec. S'assurer qu'il ne reste pas de fibres de coton sur le doigt, qui pourraient se mélanger au sang ;
- Appuyer doucement sur le doigt et recueillir une petite goutte de sang au milieu de la lame ;
- Essuyer le sang restant sur le bout du doigt avec un tampon de coton ;

- Tenir la lame supérieure par les bords ;
- Placer le coin de l'autre lame au centre de la goutte de sang ;
- Étendre légèrement la surface de la goutte par des mouvements spiralés appuyés de la lame ;
- Assurer cette défibrination mécanique pendant quelques secondes et étendre la goutte sur environ 1 cm de diamètre ;
- Laisser la préparation à plat, à l'abri de la poussière, de la chaleur et des mouches pendant deux heures en zone sahélienne. Respecter ce long temps de séchage sinon il y a risque de décollement de la préparation lors de la coloration.



**Figure 9. Technique de la goutte épaisse.**

➤ **Technique de coloration de Giemsa**

C'est une méthode de coloration classique employée en routine pour la coloration des étalements sanguins et pour le diagnostic du paludisme.

Toujours maintenir la bouteille bien fermée dans un endroit frais, à l'abri de la lumière solaire directe. Les bouteilles en verre blanc peuvent être recouvertes d'une enveloppe de papier noir épais pour les protéger de la lumière.

- Fixer le frottis mince en le tapotant doucement avec un tampon de coton imbibé de méthanol, ou en le trempant dans un récipient de méthanol pendant quelques secondes.
- Préparer la solution de Giemsa à 3 ou 5 dans l'eau tamponnée (PH 7,2) et bien mélanger le colorant ;
- Verser doucement le colorant dans la bague jusqu'à ce que la lame soit entièrement recouverte ;

- Laisser colorer pendant 30 à 45 mn pour 30 (15mn pour 10), à l'abri de la lumière solaire et de la poussière ;
- Les lames sont ensuite rincées et séchées sur un râtelier.

➤ **Aspects**

La lecture se fait au microscope à l'objectif 100 à l'huile d'immersion

- Le fond doit être propre, exempt de débris, coloré en bleu ;
- Les noyaux des leucocytes sont en violet foncé ;
- Les parasites du paludisme sont bien définis, avec une chromatine rouge foncée et un cytoplasme bleu pale. Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, on peut voir un semis de granulations de Schuffner dans le fantôme de l'érythrocyte hôte, en particulier sur les bords du frottis.

➤ **Méthodes de numération des parasites du paludisme dans les gouttes épaisses**  
**Parasites par  $\mu\text{l}$  (=  $\text{mm}^3$ )**

On trouvera ci-dessous une méthode pratique de précision suffisante. Elle consiste à dénombrer les parasites par  $\mu\text{l}$  de sang dans un frottis épais, par rapport à un nombre prédéterminé de leucocytes. On prend comme norme une moyenne de 7 500 leucocytes par  $\mu\text{l}$ . Malgré l'imprécision due aux variations du nombre de leucocytes parmi des personnes en bonne santé et aux variations encore plus grandes observées chez les malades, cette valeur permet des comparaisons valables. Avant de commencer à compter, on examinera l'équivalent de 0,25 $\mu\text{l}$  de sang (environ 100 champs, avec un oculaire 7 X (ou 10X) et un objectif à immersion dans l'huile 100X) dans le frottis épais pour déterminer l'espèce de parasite et les stades présents. Ensuite, on appliquera la méthode suivante qui convient pour les frottis positifs :

1. Un compteur manuel à 4 chiffres nécessaire pour dénombrer séparément les parasites et les leucocytes.
2. a) Si, après avoir compté 300 leucocytes, on a identifié 10 parasites ou plus, noter les résultats sur le formulaire de notification, en indiquant le nombre de parasites par 300 leucocytes.  
b) Si, après avoir compté 300 leucocytes, on a identifié neuf parasites ou moins, continuer de compter jusqu'à 500 leucocytes et noter le nombre de parasites par 500 leucocytes.
3. Dans chaque cas, le nombre de parasites par rapport au nombre de leucocytes peut être converti en nombre de parasites par  $\mu\text{l}$  par la simple formule mathématique suivante :

Nombre de parasites X 7 500

----- = parasites par  $\mu\text{l}$

Nombre de leucocytes

## 10.2 Annexe 2 : Procédure de détermination du déficit en G6PD par la PCR nichée

### ➤ Principe

Le principe consiste à faire le diagnostic de la mutation ponctuelle au niveau du gène de la G6PD par une PCR nichée. Au cours de cette technique, le produit issu d'une première PCR est de nouveau amplifié à l'aide d'un second couple d'amorce, qui s'hybride à une partie interne (nichée) de la séquence amplifiée.

En mélangeant le couple d'amorce avec l'ADN de l'homme dans des conditions d'hybridation, elles se positionnent en face de leurs séquences complémentaires respectives. Puis en faisant agir une ADN polymérase (Taq polymerase), chaque amorce est allongée dans le sens 5'=>3' d'une séquence exactement complémentaire du brin recopié.

### ➤ Matériel technique

- Ciseaux, gants stériles
- Tubes de 0.5ml, 1.5ml, 15ml et 50ml
- Pipettes de 2 $\mu\text{l}$ , 10  $\mu\text{l}$ , 20  $\mu\text{l}$ , 200  $\mu\text{l}$ , 1000  $\mu\text{l}$
- Embouts de 2 $\mu\text{l}$ , 10  $\mu\text{l}$ , 20  $\mu\text{l}$ , 200  $\mu\text{l}$ , 1000  $\mu\text{l}$
- Agitateur, chronomètre, congélateur, four
- Box de conservation Marqueur indélébile Cuve pour migration Cuve pour gel
- Peignes pour gel Chambre à PCR Scotch pour papier Bics
- Balance pèse produit
- Erlenmeyer, paraffine, mouchoir
- Racks pour les tubes Thermocycler Appareil photo UV Film polaroid Centrifugeuse.

### ➤ Matériel biologique

Confettis logés dans des enveloppes et conservés dans de tiroir à la température ambiante du laboratoire.

### ➤ Réactifs

Agarose ultra-pure GIBCO BRL Bromure d'Ethidium (Sodium) Amorces :

- Première amplification : A2 : GTCTTCTGGGTCAGGGAT B2 : GGAGAAAGCTCTCTCTCC ;
- Deuxième amplification : NA4 : CCTGTTCCCTCTGCCACA NB4 : GGGGGTCTCAAGAAGTAC ;
- dNTP : desoxy Nucléotide Tri Phosphate ;
- 10 X PCR-Buffer ;
- 50 mM Chlorure de magnésium ;
- Taq polymérase ;
- Eau dé-ionisée.

Préalable : porter des gants stériles et nettoyer l'aire de travail ainsi que les pipettes avec de l'alcool à 70%.

➤ Mode opératoire

✓ Première amplification :

- Identifier les tubes nécessaires pour la réaction PCR envisagée ;
- Ensuite, préparer la mixture (mélange réactionnel) en fonction du nombre total d'échantillon à traiter.

Préparation du MIX (mélange réactionnel) de la première amplification

**Tableau XIV.** Préparation du volume final de 40.7L

Composants	Concentrations finales	Volume/réaction en l
H2O		31,5
10X PCR Buffer		5
50mM MgCl <sub>2</sub>		1,5
100mM dNTP	10mM	1
Amorces ( A2+B2)		1
Tag polymerase		0,2
Total		40,7

- Repartir dans chaque tube 40,7 l de MIX :
- Ajouter 2,5 l d'ADN dans chaque tube correspondant au numéro d'ADN ;
- Placer les tubes bien fermés dans le thermocycler pour la première amplification en utilisant le programme ci-dessous :

Dénaturation initiale à 94oc pendant 2 minutes, puis 45 cycles de :

- Dénaturation à 94oc pendant 30 secondes ;

- Hybridation à 60°C pendant 30 secondes ;
- Extension à 72°C pendant 1 minute ;
- Extension finale à 72°C pendant 4 minutes ;
- Conservation à + 4°C pendant un temps indéterminé ;
- Sortir les tubes et les garder au réfrigérateur à 4°C.
- ✓ Deuxième amplification
- Identifier les tubes pour la deuxième amplification en reportant les numéros précédents ;
- Préparer le MIX pour la deuxième amplification en fonction du nombre d'échantillons à traiter :

**Tableau XV.** Préparation du MIX

Composants	Concentrations finales	Volume/réaction en l
H <sub>2</sub> O		31,5
10X PCR Buffer		5
50mM MgCl <sub>2</sub>		1,5
100mM dNTP	10mM	1
Amorces ( NA4/NB4)		1
Tag polymerase		0,2
Total		40,7

Repartir dans chaque tube 40,7 l de MIX :

- Ajouter 1 µl du produit de la première amplification dans chaque tube correspondant ;
- Placer les tubes dans le thermocycler pour la 2<sup>ème</sup> amplification suivant le programme ci-après :

Dénaturation initiale à 94°C pendant 3 minutes, puis 35 cycles de :

- Dénaturation à 94°C pendant 30 secondes ;
- Hybridation à 60°C pendant 30 secondes ;
- Extension à 74°C pendant 45 secondes ;
- Extension finale à 74°C pendant 5 minutes ;
- Conservation à 4°C pendant une durée illimitée.
- Révélation
- Préparer le moule à gel contenant les peignes en fonction du nombre d'échantillons à traiter ;

- Préparer un gel d'agarose à 2% comme suit : dissoudre 2 g d'agarose dans 100 ml de TBE à 0,5X, faire bouillir ce mélange dans un four à micro-onde pendant 3mn, ajouter 3L de Bromure d'Ethidium à 10mg/ml dans l'agarose bouillie ;
  - Couler le gel dans le moule et attendre sa solidification ;
  - Enlever les peignes et placer le gel avec moule dans la cuve de migration contenant le TBE à 0,5X. Le gel doit être entièrement immergé ;
  - Découper le papier parafilm ;
  - Placer sur le parafilm 1µl de Dye pour chaque échantillon à migrer ;
  - Placer 5µl du marqueur de poids moléculaire dans le premier puits ;
  - Mélanger 10µl de chaque échantillon au Dye puis loger dans les puits les échantillons ;
  - Faire migrer à 188 volts, 500 ampères pendant 20-30 minutes ;
  - Sortir le gel du moule et le placer sur l'appareil à UV pour la photographie ;
  - Annoter la photo en marquant devant chaque puits le numéro de l'échantillon correspondant.
- Interprétation de la photographie

Une bonne réaction se traduit par la présence de bandes. Dans ce cas, il faut apprécier la conformité de la taille du produit attendu ainsi que les témoins négatifs et positifs.

- Digestion des produits d'amplification
- Identifier les tubes avec numéros correspondants ;
- Préparer le MIX pour la digestion (le volume dépend du nombre de réactions).

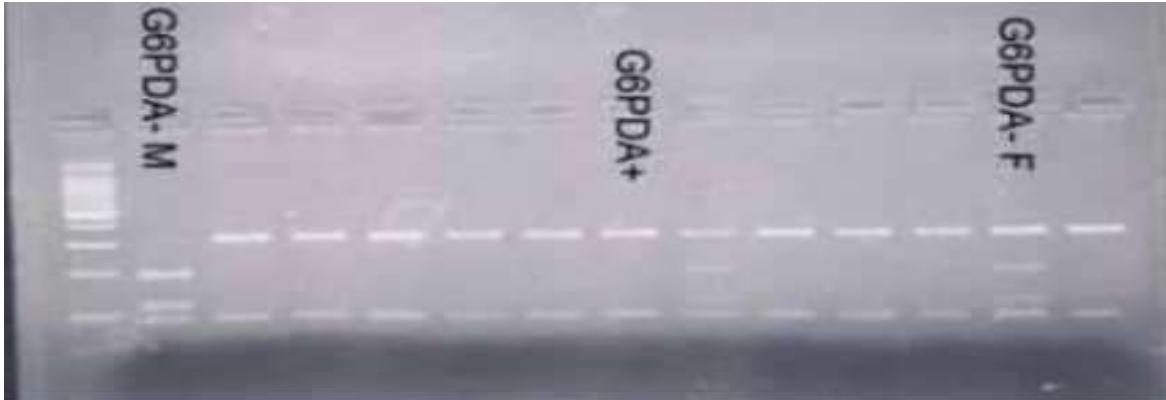
**Tableau XVI.** Composition du MIX de digestion

REACTIFS	VOLUME PAR REACTION
10X Buffer K	3 l
10X BSA	3 l
HSP92II ou NLAI	1 l
H2O	13 l
Total	20 l

- Mettre dans chaque tube 20µl de MIX ;
- Ajouter 10µl du produit de la 2ème amplification dans les tubes correspondants ;
- Mettre les tubes bien fermés dans le bain-marie à 37°C pendant 1 à 2 heures de temps ;
- Enlever les tubes dans le bain-marie et les placer à +4°C dans le réfrigérateur ;
- Faire migrer à 188 volts, 500 ampères pendant 20-30 minutes et photographier.

➤ Interprétation de la photographie

L'interprétation se fait de manière comparative, ainsi les échantillons avec des bandes de même taille que le témoin déficitaire correspondent aux sujets déficients en G6PD et ceux 25 avec des bandes de même taille que le témoin normal correspondent aux sujets normaux pour la G6PD du type.



**Figure 10.** Photographie de gel (résultat)

### 10.3 Annexe 3 : Détermination du type d'hémoglobine avec le D-10

➤ Principe de la procédure du D-10

La technique de D-10 Dual Program repose sur le principe de la séparation des analyses par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) par échange d'ions. Les échantillons sont automatiquement dilués dans le système D-10 puis injectés dans la cartouche analytique. Le système D-10 envoie un gradient programmé de tampon de force ionique croissante (il existe 2 solutions de réactif de force ionique différentes, l'une hyper concentrée en ion et l'autre peu concentrée en ion. La machine mélange de façon automatique au fil du temps ces solutions pour obtenir une solution finale de concentration croissante) dans la cartouche, les molécules d'hémoglobine sont alors séparées en fonction de leur interaction ionique avec le matériau contenu dans la cartouche. Les molécules d'hémoglobine séparées traversent ensuite la cellule à circulation du photomètre filtre où sont mesurés les changements d'absorbance à 415 nm.

Le logiciel D-10 intègre les données brutes recueillies lors de chaque analyse. Un étalonnage à deux niveaux est employé pour déterminer les concentrations des différents types d'hémoglobine recherchés. Un compte-rendu d'analyse et un chromatogramme sont générés pour chaque échantillon. La surface de l'A1c est calculée à l'aide d'un algorithme gaussien exponentiellement modifié (EMG) qui permet d'exclure la surface des pics dus à l'A1c labile et à l'hémoglobine carbamylée de la surface du pic A1c.

➤ Précautions relatives au prélèvement des échantillons

Comme toute substance d'origine humaine les échantillons de sang doivent être manipulés en appliquant les procédures de biosécurité d'usage. Les échantillons de sang total doivent être recueillis dans un tube sous vide contenant de l'EDTA ou un cryotube.

➤ Conservation des échantillons Les échantillons de sang total peuvent être conservés jusqu'à 4 jours entre 2 et 8 °C, et à -4°C si l'échantillon ne peut être traité avant une semaine.

➤ Préparation des échantillons

Porter les tubes d'échantillons à température ambiante (entre 15 et 30 °C) avant l'essai. Les échantillons sont stables à température ambiante pendant 1 jour. Aucune préparation particulière des échantillons n'est nécessaire. Il n'est pas nécessaire d'agiter les tubes avant le chargement. Les tubes d'échantillons sont placés dans le portoir à échantillons du D-10 puis mis dans le système D-10.

S'assurer que les codes-barres sur les échantillons sont tournés vers l'arrière de l'appareil. Utiliser des adaptateurs spéciaux pour les tubes de 12, 13 et 14 mm de diamètre. Retirer tous les adaptateurs pour les tubes de 16 mm de diamètre. Les tubes dont la hauteur est comprise entre 75 mm et 100 mm peuvent être utilisés. Si l'échantillon se trouve dans un tube de taille ou de type anormal ou si le tube contient moins de 2,0mL d'échantillon, une prédilution est nécessaire. Pour prédiluer, pipeter 1,5mL de solution de lavage/dilution dans un microtube de 1,5mL étiqueté puis ajouter  $\mu$ L5 d el'échantillon de sang total. Fermer le tube et bien mélanger. Utiliser un adaptateur pour les microtubes de 1,5 mL .

## 11. FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : Coulibaly

Prénom : Fousseini N

Téléphone : (+223) 91 30 01 02

Email : [fousseinincoulibaly@gmail.com](mailto:fousseinincoulibaly@gmail.com)

Faculté et Pays d'origine : Faculté de Pharmacie de l'USTTB, Bamako, Mali

Année universitaire : 2024-2025

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FMOS/FAPH de Bamako

Titre de la thèse : Récurrence des cas de paludisme chez les enfants au Mali, cas de Kenieroba, une zone d'endémie

Domaine d'intérêt : Parasitologie, santé publique et immunologie.

Résumé :

La récurrence du paludisme est un phénomène connu dans les zones d'endémie palustre. La compréhension des facteurs associés à cette récurrence pourrait considérablement atténuer ce phénomène. Au cours de cette étude, nous avons établi l'hypothèse de savoir si un éventuel déficit immunitaire influençait la survenue de multiples épisodes palustres, bien que le rôle de l'immunité soit connue dans le contrôle du paludisme grave. Cette immunité appelée prémunition s'établit très généralement après 5 ans dans les zones de forte transmission.

Notre étude a révélé que la récurrence était plus marquée dans la tranche d'âge de 3 à 5 ans avec 32,5%, traduisant une relation entre l'âge et la récurrence. La vulnérabilité des enfants de cet âge leur expose à un risque élevé de faire multiple épisode de paludisme en raison de leur système immunitaire immature. Si cette immaturité du système immunitaire est associée à la survenue de multiples épisodes palustres, un déficit immunitaire aussi pourrait éventuellement influencer ce phénomène.

D'autres facteurs tel que le sexe, le trait drépanocytaire et le déficit en G6PD n'ont eu aucune influence sur la survenue de multiples épisodes palustres.

Mots clés : Paludisme, Zone d'endémie, Récurrence, Système immunitaire, Enfants.

## Summary

Recurrence of malaria is a known phenomenon in malaria-endemic areas. Understanding the factors associated with this recurrence could significantly mitigate this phenomenon. In this study, we hypothesized whether a possible immune deficiency influences the occurrence of multiple malaria episodes, although the role of immunity is known in the control of severe malaria. This immunity, called premonition, is generally established after 5 years in areas of high transmission.

Our study revealed that recurrence was more pronounced in the 3-5 year age group at 32.5%, reflecting a relationship between age and recurrence. The vulnerability of children of this age exposes them to a high risk of experiencing multiple episodes of malaria due to their developing immune system. While this immaturity of immune system is associated with the recurrence of multiple malaria episodes, an immunodeficiency could also potentially influence this phenomenon.

Other factors such as sex, sickle cell trait and G6PD deficiency had no influence on the occurrence of multiple malaria episodes.

Key words : malaria, endemic area, recurrence, immune system, children.

## **SERMENT DE GALIEN**

Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples ;

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

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 !