

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE.

REPUBLIQUE DU MALI.

Un Peuple-Un But-Une Foi

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO
FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE.

ANNEE ACADEMIQUE 2017-2018

THESE N° _____

TITRE

**LES INDICATEURS PALUDOMETRIQUES DE L'INFECTION PALUSTRE CHEZ
LES ADULTES ET LES ENFANTS DE SEXE MASCULIN AGES DE 5 A 50 ANS A
OUELESSEBOUGOU, MALI**

THESE

Présentée et soutenue publiquement devant la faculté de médecine et d'odontostomatologie
(FMOS) le par Monsieur

Mahamadou Almahamoudou Maïga

Pour obtenir le grade de docteur en médecine

(Diplôme d'Etat).

JURY

<u>PRESIDENT</u> :	PROF. SEKOU F. TRAORE
<u>MEMBRE DU JURY</u> :	DR. MAHAMADOU SOUMANA SISSOKO
<u>CO-DIRECTRICE</u> :	DR. TRAORE HALIMATOU DIAWARA
<u>DIRECTEUR DE THESE</u> :	PROF. ALASSANE DICKO

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

DEDICACES

A mon défunt père

Merci pour les bénédictions, j'espère que tu es fier de ton fils.

A Ma mère

Merci chère mère ; tes bénédictions ont porté fruits.

A ma Sœur AMINATA MAÏGA

Trouve ici chère sœur l'expression de ma profonde reconnaissance pour toute l'affection, la tendresse et le soutien à mon égard. J'espère te rendre fière Aminata par ce travail.

A MON COUSIN HAMIDOU MAÏGA

Mon admiration pour toi est sans limite. Merci pour tout l'effort. Ce travail est le fruit de ton dévouement.

A mon Oncle ALMOUNER TALFI MAÏGA

J'ai vu clairement en toi, par l'exemple, qu'on peut n'être point rude en éduquant. J'ai appris qu'on peut faire d'une famille, une université en y cultivant l'amour du savoir, des vertus et la liberté de pensée. Merci du fond du cœur.

REMERCIEMENTS

Je tiens à adresser mes sincères remerciements :

Au Professeur Alassane DICKO et au Dr Halimatou DIAWARA qui ont bien voulu m'accepter dans leur équipe de recherche et de m'avoir proposé et dirigé ce travail.

A tous mes enseignants du primaire au secondaire

A tout le corps professoral de la faculté de médecine et d'odontostomatologie (FMOS).

A mes Tantes et Oncles

Dr Yacouba Aliou Toure, Zaouder, Zoubeirou Touré, Mariam Dicko, Hawa, Dija, Sohoye, Haddy, Fatty, Mariama Bilinga, Merci pour vos soutiens et bénédictions.

A tous mes frères, sœurs et cousins

Dr Halimatou Touré, Aoudou, Dr Seydou Alassane, Djelika, Safi, Pappa , Ibrahim Kinkoumana, Dr Diawara, Dr Sadou, Taouzi, Mohamed Keita, Fadima, Hadda, Fatoumata Diawara, Salley, Madina, Lampard, Van de Nara, Kebe, Souffo, Mamma de Zoubba, Mahamane, Tata, Hawa Mandé, Oumar, Douma, Souma, Dissa, Alios Dollaros, Zeouza ,Aissata Zaouder Maiga, Agaicha, Alios Zeddos, Inna ,Tima, Ibrahim Almahamoudou, Wologo,Ahmadou, Lalaycha, Layla Dicko, Balkissa, Madina Issouffa. Merci beaucoup, Puisse le lien qui nous unis se raffermir encore plus.

A mes amis et à mes camarades des promotions

Aliou Hamadou, Baneye, Cheick, You, Alpha Saidou Cisse, Stapha Diarra, Amadou Cisse , Abdoulaye Kone, ,Ali Bahachimi, Ali Housmane, Abdouljabbar, Salamata Sidibe, Salimata Mallé,Maitre Manou, Baba Alpha Oumar Wangara, Kouttoun Wangara, Samber, Hamane.

Au Dr Djibrilla Issiaka Toure

Votre rigueur scientifique, votre disponibilité, et votre souci du travail bien fait ont été d'un grand apport dans la réalisation de ce travail. Je vous remercie du fond du cœur pour la marque de confiance que vous avez place en moi.

Au Dr Modibo Diarra

Votre simplicité, votre abord facile, votre esprit critique, votre humanisme, votre pragmatisme et votre sourire constant font de vous un maître exemplaire. Trouvez ici cher maître l'expression de ma profonde gratitude.

Au Dr Seydou Goro

Tu as toute ma reconnaissance et mes remerciements mon ami.

A toute l'équipe MRTC de Bougouni

Hady Togora, Ibrahima Bla Cissoko, Boubacar Fofana, Balla Fofana, Mohamed Koné et Daouda Diakité, Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A toute l'équipe MRTC de Ouelessebougou

Merci pour tout.

A Assitan Diallo

Ta présence était un véritable moteur pendant ce travail. Merci Tesh.

HOMMAGES AU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

PROFESSEUR SÉKOU F. TRAORE

- **Professeur titulaire en entomologie médicale**
- **Responsable des cours en biologie à la Faculté de Médecine et d’Odontostomatologie (FMOS) et à la Faculté de Pharmacie (FAPH)**
- **Co-directeur du Malaria Research and Training Center (MRTC)**

Permettez-nous de vous remercier cher maître de la confiance que vous nous avez faite en acceptant de présider ce jury.

Nous avons beaucoup admiré vos immenses qualités humaines, sociales et scientifiques tout au long de ce travail.

Trouvez ici, cher maître l’expression de notre profonde gratitude et de notre indéfectible disponibilité.

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY

DOCTEUR MAHAMADOU SOUMANA SISSOKO

- **Médecin chercheur au MRTC**
- **Master biostatistique**
- **PhD en recherche clinique.**
- **Charge de recherche à la Faculté de Médecine et d’Odontostomatologie (FMOS) et à la Faculté de Pharmacie (FAPH)**

Cher maitre,

Merci pour votre soutien et les conseils que vous nous avez prodigués. Permettez-moi cher maitre de vous adresser l’expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTRICE DE THESE

DOCTEUR TRAORE HALIMATOU DIAWARA

- **Médecin chercheur au MRTC**
- **Master en économie de la sante**

Cher maitre,

Vos critiques et suggestions ont été d’un apport inestimable pour la réalisation de ce document. Nous avons apprécié vos qualités humaines et scientifiques tout au long de ce travail. Votre sens

élevé du travail bien fait, votre disponibilité constante et surtout votre patience font de vous un maître respectable et admiré. Trouvez ici toute notre admiration ainsi que notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

PROFESSEUR ALASSANE DICKO

- **Professeur titulaire en épidémiologie et santé publique,**
- **Responsable du centre de recherche de Ouelessebougou**
- **Chef de l'Unité d'épidémiologie, Bio-statistique et gestion des données au Malaria research and training Center, Faculté de pharmacie, Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie,**
- **Directeur de programme de recherche à la Faculté de pharmacie et à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie.**

Cher maître,

Vous nous avez fait un immense honneur en nous acceptant dans votre équipe de recherche médicale.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez placée en nous proposant ce travail. Tout au long de ce travail nous avons apprécié vos grandes qualités scientifiques et humaines, vos enseignements et surtout votre sens élevé de la responsabilité et de la rigueur dans le travail. Vous nous avez cultivé l'esprit d'équipe, l'endurance, la persévérance, le travail bien fait et surtout la patience.

Que ce travail soit pour nous le moyen de vous exprimer une fois de plus notre haute considération.

Table des matières

1. INTRODUCTION	15
2. OBJECTIFS	17
2.1 Objectif général :	17
2.2 Objectifs spécifiques :	17
3. GENERALITES	18
3.1 Définition	18
3.2 Épidémiologie	18
3.2.1 Les vecteurs :	19
3.2.2 Les parasites	20
3.2.3 Indices épidémiologiques	20
3.2.3.1 Indices chez l'homme	20
3.2.3.2 Indices chez le vecteur	21
3.3 Cycle biologique	21
3.3.1 La sporogonie ou cycle sexué chez l'Anophèle femelle	21
3.3.2 La schizogonie ou multiplication asexuée chez l'homme	22
3.4 La gametocytogénèse et les gamétocytes	22
3.5 Physiopathologie du paludisme	23
3.5.1 Accès palustre simple	23
3.5.2 Paludisme grave	24
3.5.3 Paludisme et immunité	25
3.5.3.1 Immunité naturelle	25
3.5.3.2 Immunité acquise	25
3.6 Diagnostic du paludisme	26
3.6.1 Diagnostic clinique	26
3.6.1.1 Paludisme simple ou paludisme non compliqué (PNC)	26
3.6.1.2 Le paludisme grave	28
3.6.1.3 Autres formes cliniques	28
3.6.2 Diagnostic biologique	32
3.6.2.1 Diagnostic direct	32
3.6.2.2 Diagnostic indirect	34

3.6.3 Diagnostic différentiel.....	35
3.7 Lutte antipaludique	35
4. METHODOLOGIE	43
4.1 Site de l'étude	43
4.1.1 Situation	43
4.1.2 Population.....	43
4.2 Type d'étude :.....	46
4.3 Période d'étude :	46
4.4 Population d'étude :.....	46
4.5 Critères d'inclusion.....	46
4.6 Critères de non-inclusion.....	47
4.7 Procédure de l'étude	47
4.8 Organisation du travail	47
4.8.1 Poste clinique.....	47
4.8.2 Poste de prélèvement	48
4.9 Récolte, Gestion et analyse des données.....	49
4.10 Considérations éthiques.....	50
5. RESULTATS.....	51
5.1 Caractéristiques sociodémographiques.....	51
5.2 Indicateurs paludométriques	52
6. DISCUSSION ET COMMENTAIRES.....	58
6.1 Concernant la méthodologie	58
6.1.1 Limites de l'étude :.....	58
6.1.2 La période de dépistage :.....	58
6.2 Concernant les caractéristiques sociodémographiques	59
6.2.1 La résidence :.....	59
6.2.2 La tranche d'âge :	59
6.3 Concernant les indicateurs paludométriques	59
6.3.1 Concernant la prévalence de l'infection palustre.....	59
6.3.2 Concernant la prévalence de l'infection palustre à <i>P.P. falciparum</i>	60
6.3.3 Concernant la prévalence de la gamétocytemie à <i>P. falciparum</i> A.....	60
6.3.4 Concernant la densité moyenne des gamétocytes et de formes asexuées de <i>P.falciparum</i>	61

6.3.5 Concernant la formule parasitaire l'infection palustre.....	62
7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :.....	63
7.1 Conclusion	63
7.2 Recommandations.....	63
8. ANNEXES	64
9. REFERENCES.....	65

LISTE DES FIGURES, DES TABLEAUX ET DES ABREVIATIONS

Liste des figures

Figure 1: cycle parasitaire des Plasmodies pathogènes pour l'homme.....	23
Figure 2: Carte du Mali montrant Ouélessébougou.....	46
Figure 3: Prévalence de l'infection palustre en 2016.....	52
Figure 4 : Prévalence de l'infection palustre à <i>P.falciparum</i> selon le mois	54
Figure 5 : Prévalence de la gametocytemie de <i>P.falciparum</i>	54
Figure 6 : Prévalence de la gametocytemie <i>P.falciparum</i> en fonction du mois.....	55
Figure 7 : Formule parasitaire de l'infection palustre.	57
Figure 8: Formule parasitaire de l'infection palustre mixte	57

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification des antipaludiques.....	38
Tableau 2: Répartition des participants selon la résidence.....	51
Tableau 3: Répartition des sujets selon la tranche d'âge	51
Tableau 4: Répartition des sujets selon la tranche d'âge	52
Tableau 5: Prévalence de l'infection à <i>P.falciparum</i>	53
Tableau 6: Prévalence de l'infection palustre à <i>P.falciparum</i> en fonction de l'âge.....	53
Tableau 7: Prévalence de la gametocytemie de <i>P.falciparum</i> en fonction l'âge.....	55
Tableau 8: Densité moyenne des gamétocytes et de formes asexuées de <i>P.falciparum</i> selon le mois.....	56
Tableau 9: Densité moyenne des gamétocytes et des formes asexuées de <i>P.falciparum</i> selon l'âge.....	56

Liste des abréviations

AQ	Amodiaquine
BNDA	Banque Nationale de Développement Agricole du Mali
BM	Bleu de méthylène
BPC	Bonne pratique clinique.
CE	Comité d'éthique.
CSDS	Comité de Suivi des Données et de la Sécurité
CD-36	Cluster of differentiation
CPN	Consultation Périnatale
CPS	Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier
CSA	Chondroïtine Sulfate A
CSCom	Centre de Santé Communautaire
CSRéf	Centre de Santé de Référence
CTA	Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine
DP	Dihydroartémisinine+pipéraquline
EDM	Energie du Mali
EDSM	Enquête Démographique et de Santé du Mali
EIPM	Enquête sur les Indicateurs du Paludisme au Mali
EIG	Evenement indésirable grave
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FM	Frottis mince
G6PD	Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
GE	Goutte épaisse
Hb	Hémoglobine
HLA	Human leucocyte antigen
HRP	Histidine Rich Protein
ICAM	Intercellular Molecule Adhesion
IgG	Imunoglobulin G
IgM	Imunoglobulin M
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony stimulating factor

GSK	GlaxoSmithKline
ICH	International Conference on Harmonization
LDH	Lactate dehydrogenase
LSHTM	London school of hygiene and tropical medicine.
LSA	Liver Stage Antigen
MetHb	Méthémoglobine
MILD	Moustiquaires Imprégnées d’Insecticide longue Durée d’action
MRTC	Malaria Research and Training Center
NIAID	National institute of allergy and infectious disease
NIH	National institute of health
OHVN	Office de la Haute Vallée du Niger
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
<i>P.f</i> EMP	<i>Plasmodium falciparum</i> Erythrocyte Membrane Protein
PCR	Polymérase Chain Reaction
PI	Principal Investigateur
PID	Pulvérisation intra domiciliaire
pLHDH	plasmodium lactate deshydrogenase
PNLP	Programme National de Lutte contre le Paludisme
PQ	Primaquine
PRODESS	Programme de Développement Sanitaire et Social
QBC	Quantitative Buffy Coat
QT-NASBA	Quantitative nucleic acid sequence-based amplification.
RGPH	Recensement general
RN-7	Route nationale N°7
SOTELMA	Société de Télécommunication du Mali
SP	Sulfadoxine-pyriméthamine
SLD	Single low dose primaquine
TNF	Tumor Necrosis Factor
TPI	Traitement Préventif Intermittent
UCSF	Université de Californie, San Francisco
VCAM	Vascular Cell Adhésion Molecule

1. INTRODUCTION

Le paludisme demeure l'un des problèmes majeurs de santé publique dans les régions tropicales. En 2015, le nombre de cas de paludisme était estimé à 212 millions au niveau mondial, dont 90% des cas en Afrique sub-saharienne, 7% en Asie du sud-est et 2% dans la région méditerranéenne orientale. Durant la même période 429.000 cas de décès dans le monde étaient dus au paludisme, dont 92% dans la région africaine et 70% de ces décès sont survenus chez les enfants de moins de cinq ans. *P.falciparum* est l'espèce la plus létale, responsable jusqu'à 99% des cas de décès dans le monde [1].

Au Mali on a estimé à plus de sept (7) millions de cas de paludisme en 2015, dont 1500 décès reportés [1]. Selon l'enquête de l'EIPM en 2015, la prévalence du paludisme était de 36,6% chez les enfants de moins de cinq ans et cette prévalence est la plus élevée dans la région de Mopti (60%) et Sikasso (42%) ; et la plus faible prévalence a été enregistrée à Kayes (27%) et Bamako (6%) [2]. *P.falciparum* est l'espèce la plus répandue dans le Sud du pays (94%) et la plus mortelle au Mali, elle est suivie de *P. malaria* (5%) et *P. Ovale* (1%) qui ne sont pas généralement mortelles, au Nord, la prévalence de *P. vivax* peut atteindre jusqu'à 30% dans certaines zones [3, 4].

Ces quinze dernières années, plusieurs stratégies recommandées par l'OMS ont été adoptées par les nations afin de diminuer les fardeaux du paludisme. Il s'agit des stratégies essentiellement curatives et préventives : la prévention par l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action (MILD) ; la pulvérisation intradomestique par des insecticides (PID) ; le traitement préventif intermittent chez la femme enceinte (TPI) ; la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) chez les enfants et les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA). Au total 6,8 millions de décès dus au paludisme ont été ainsi évités entre 2001 et 2015, principalement en Afrique (94%) et chez les enfants de moins de cinq ans (97%). La mortalité liée au paludisme a été réduite de 62% entre 2000 et 2015 soit 69% chez les enfants de moins de cinq ans [1].

Le paludisme demeure cependant l'une des principales causes de mortalité infantile, tuant un enfant toutes les deux minutes dans le monde à cause des insuffisances dans l'application et l'efficacité des stratégies [5]. L'apparition des résistances du vecteur et du parasite aux molécules utilisées pour les combattre représentent d'un autre côté, une réelle menace dans l'élimination du paludisme. Depuis 2010, sur les 73 pays fournissant des données de suivi, 60 ont

signalé la résistance d'une population de vecteurs à au moins un insecticide, et 50 ont rapporté une résistance à au moins deux classes d'insecticides et des cas de résistances à l'artémisinine commence à se déclarer [1].

Comprendre la biologie de la transmission est un facteur clé dans l'élimination du paludisme. Il est possible de diviser la transmission du paludisme en 4 phases cycliques: (i) le développement parasitaire chez l'homme, (ii) la transmission homme-moustique, (iii) le développement sporogonique chez le moustique, et (iv) la transmission moustique-homme [6].

Le blocage de la transmission est un élément essentiel pour les nouvelles stratégies de lutte contre le paludisme.

Un défi majeur dans l'élimination du paludisme est le ciblage des porteurs asymptomatiques de parasites. De nombreux experts estiment que les porteurs asymptomatiques de paludisme, qui peuvent constituer plus de 50% des personnes infectées par le paludisme, sont largement responsables de la transmission [7].

Actuellement certaines molécules bloquant la transmission au niveau de l'homme ont montré leurs efficacité in vitro [8]. D'autres en cours de développement et l'espoir d'un vaccin bloquant la transmission en agissant sur les gamétocytes surgit dans le milieu de la recherche [9]. La primaquine (PQ) et le bleu de méthylène (MB) sont les seules actuellement disponibles pour une utilisation chez l'homme [10, 11]. La primaquine, est la seule à avoir reçu le feu vert de l'OMS pour être utilisé en combinaison avec les dérivées d'artémisinine, mais seulement dans 20 pays en raison du risque d'hémolyse lié à son utilisation particulièrement chez les déficients en G6PD [12]. Cependant des nouvelles études tendent à prouver que ce risque d'hémolyse peut être minimisé en ajustant sur la dose à administrée [13].

Les molécules bloquant la transmission représentent un espoir majeur dans la lutte contre le paludisme, et même son éradication, mais leur utilisation nécessite une meilleure compréhension de la distribution des porteurs asymptomatiques des parasites dans la population. C'est dans le cadre d'un essai clinique sur l'efficacité et la sécurité des molécules gametocytocides chez les sujets de 5 à 50 ans que nous avons entrepris ce présent travail. Le but est d'apporter une meilleure compréhension de l'épidémiologie de l'infection palustre pour ajuster les futures stratégies de luttés.

2. OBJECTIFS

2.1 Objectif général :

- ❖ Déterminer les indicateurs paludométriques de l'infection palustre chez les adultes et les enfants de sexe masculin âgés de 5 à 50 ans à Ouelessebouyou

2.2 Objectifs spécifiques :

- ❖ Déterminer la prévalence de l'infection palustre ;
- ❖ Déterminer les indicateurs de l'infection à *P.falciparum* en fonction du mois et de l'âge ;
- ❖ Déterminer la densité moyenne des gamétocytes et des formes asexuées de *P.falciparum* en fonction du mois, et de l'âge ;
- ❖ Déterminer la formule parasitaire de l'infection palustre.

3. GENERALITES

3.1 Définition

Le paludisme ou malaria est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence et au développement dans le foie puis dans les hématies d'un hématozoaire du genre Plasmodium. Il est transmis à l'homme par la piqûre infestante d'un moustique femelle du genre Anophèle. Il existe six espèces de Plasmodium infectant l'homme, *Plasmodium P. falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium knowlesi* et *Plasmodium cynomolgi* nouvellement décrit chez l'homme [14,15]. Parmi ces espèces *P.falciparum* est l'espèce la plus courante et responsable d'une part importante de la mortalité liée à cette maladie en Afrique au Sud du Sahara.

3.2 Épidémiologie

Le paludisme sévit actuellement dans la ceinture de pauvreté du monde, mais l'impact de la maladie en termes de santé publique (mortalité, morbidité et impact socio-économique) varie considérablement d'une région à l'autre. La grande majorité des cas graves et mortels de paludisme est due essentiellement à *P.falciparum* et survient principalement en Afrique et chez les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes [1].

La plupart des décès liés au paludisme surviennent aussi chez les enfants, un enfant meurt ainsi toutes les deux minutes de paludisme au Monde, faisant du paludisme responsable de près de 22% de l'ensemble des décès d'enfants [1].

En clinique, on estime à environ 2 épisodes de paludisme en moyenne par enfant (0-5 ans) et par saison de transmission (hivernage) [16].

Cette hétérogénéité du paludisme a très tôt imposé la nécessité d'une classification des zones où sévit la maladie en fonction du climat et de la végétation (Indices de Macdonald 1957) :

Les zones de paludisme stable où la forte transmission entraîne une prémunition ;

Les zones de paludisme instable où le caractère épisodique de la transmission ne permet pas le développement de la prémunition.

Entre ces deux zones, il existe une strate de situations intermédiaires.

Au Mali il existe 5 faciès épidémiologiques de transmission du paludisme [17]:

- la zone de transmission saisonnière longue de 4 à 6 mois (zone soudano-guinéenne) ;
- la zone de transmission saisonnière courte de 3 à 4 mois (zone sahélo-soudanienne) ;
- la zone de transmission sporadique voir épidémique (zone saharienne) correspondant aux régions du nord (Gao, Tombouctou et Kidal), certains districts des régions de Koulikoro (Nara) et de Kayes (Nioro, Yélimané, Diéma et Kayes) ;
- la zone de transmission bi ou plurimodale saisonnière du delta intérieur et des barrages (Sélingué, Manantali et Markala) ;
- la zone peu propice à l'impaludation particulièrement le milieu urbain comme Bamako.

La transmission se fait essentiellement en saison des pluies. Cette transmission continue même en saison sèche pour les zones irriguées [18].

3.2.1 Les vecteurs :

Le paludisme humain est transmis par les anophèles femelles. A cet effet, l'épidémiologie du paludisme humain suit la distribution spatiale des anophèles vecteurs. En Afrique, dans les régions au sud du Sahara les vecteurs prédominants sont *An. gambiaes.l.* et *An. funestus*. Le complexe *An. gambiae* comprend six espèces : *An. gambiae s.s.*, *An. arabiensis*, *An. merus*, *An. melas*, *An. quadrianulatus* et *An. bwambe* [19]. Ces espèces du complexe *An. gambiae* sont morphologiquement identiques, mais présentent des barrières de reproduction et des préférences écologiques distinctes.

Au Mali, sont présentes : *An. gambiae s.s.*, *An. arabiensis* et *An. funestus*. L'espèce *An. gambiae s.s.* est composée de trois formes chromosomiques (Bamako, Mopti, savane) qui contribuent toutes à la transmission du paludisme [21]. Les cinq entités vectrices montrent des différences significatives de distributions géographiques et saisonnières de leurs fréquences relatives [20]. Ainsi *An. gambiae s.s.* s'observe essentiellement dans les zones humides du Sud et au Nord, dans les zones d'inondation du fleuve Niger ; alors qu'*An. arabiensis* se rencontre dans les zones plus sèches et éloignées des terres inondées. Les formes Bamako et Savane s'observent essentiellement en saison des pluies alors que la forme Mopti et *An. arabiensis* se rencontrent aussi bien en saison des pluies qu'en saison sèche. Ces différents taxa coexistent souvent avec

An. funestus, qui est responsable de transmission pendant la saison sèche fraîche entretenant un système de transmission par relais [21]. Cette complexité du système vectoriel fait qu'au Mali, l'épidémiologie du paludisme diffère selon les régions géographiques (voir facies de transmission ci-dessus).

3.2.2 Les parasites

Les plasmodies sont des protozoaires appartenant à l'embranchement des sporozoaires, à l'ordre des Haemosporidae, à la classe des Haemosporidae, à la famille des Plasmodiidae, au genre *Plasmodium* et on distingue six espèces plasmodiales inféodées à l'homme : *P.falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. knowlesi* et *P. cynomolgi*. *P.falciparum* est le plus répandu et responsable des formes létales, graves et compliquées du paludisme au Mali.

3.2.3 Indices épidémiologiques

Ils apprécient la fréquence et la distribution du paludisme au sein d'une population donnée. Ils permettent de définir différents niveaux de transmission et d'endémicité permettant ainsi d'adapter les stratégies de lutte contre le paludisme par rapport au biotope considéré.

3.2.3.1 Indices chez l'homme

✓ **Indice plasmodique (IP)** : C'est le pourcentage de sujets d'un groupe d'âge donné (2 à 9 ans) porteurs de formes asexuées dans le sang périphérique. Il permet de déterminer le niveau d'endémie. On distingue 4 niveaux (pourcentage de la population) : moins de 25% : hypo-endémie ; de 25 à 50% : méso-endémie ; de 50 à 75% : hyper-endémie ; plus de 75% : holo-endémie.

✓ **Indice splénique** : C'est le pourcentage d'enfants entre 2 et 9 ans présentant une splénomégalie. Cet indice permet le classement en zones d'hypo-endémie (indice splénique de 0 à 19%), en zones de méso-endémie (indice splénique de 20 à 49%), en zones d'hyper-endémie (indice splénique de 50 à 75%) et en zones d'holo-endémie (indice splénique supérieur à 75%). Il n'est plus utilisé de nos jours.

✓ **Indice gamétocytaire** : Il représente le pourcentage de sujets porteurs de gamétocytes sanguins. Il indique la capacité d'une population humaine à infester les vecteurs et donc le risque d'infectivité d'une population donnée.

3.2.3.2 Indices chez le vecteur

L'importance du rôle des anophèles dans la transmission est évaluée par trois indices :

✓ **Indice sporozoïtique (IS)** : C'est le pourcentage d'anophèles porteurs de sporozoïtes dans les glandes salivaires.

✓ **Indice oocystique (IO)** : C'est le pourcentage d'anophèles porteurs d'oocystes dans la paroi de leur estomac. Cet indice n'est pas très fiable car l'évolution sporogonique peut avorter après la formation d'oocystes.

✓ **Taux d'inoculation entomologique** : Le taux d'inoculation entomologique (TIE) représente le nombre de piqûres infectantes pour l'homme et par unité de temps. Cette unité peut être exprimée en nuit, en mois ou en année selon les études entomologiques réalisées.

3.3 Cycle biologique

Le cycle parasitaire se divise en deux phases : la sporogonie chez le moustique et la schizogonie exo et endo-érythrocytaire chez l'homme.

3.3.1 La sporogonie ou cycle sexué chez l'Anophèle femelle

En prenant son repas sanguin sur le sujet parasité l'anophèle femelle absorbe les trophozoïtes, les schizontes, les rosaces et les gamétocytes. Seuls les gamétocytes échappent à la digestion.

Rapidement, par expulsion d'un corpuscule chromatinien, le gamétocyte femelle se transforme en macro gamète ; chez le gamétocyte mâle, la microgamétogénèse ou ex-flagellation est plus lente : le noyau se divise en donnant naissance à huit microgamètes mâles flagellés, d'environ 20µm, très mobiles qui vont rapidement à la rencontre des macrogamètes femelles. Par fertilisation et par la faveur d'un chimiotactisme positif, les gamètes mâles haploïdes fécondent les femelles non mobiles et également haploïdes. Il en résulte des zygotes diploïdes non mobiles qui se transforment en ookinètes diploïdes, mobiles et allongés au bout de 20 à 24 heures. Les ookinètes pénètrent l'épithélium stomacal pour se transformer à la surface en oocystes non mobiles et diploïdes. Les oocystes sont des éléments circulaires aux contours réguliers, qui se fixent sur la paroi de l'estomac du moustique. A l'intérieur des oocystes vont se former des sporocystes qui donneront plusieurs centaines des sporozoïtes. La taille de l'oocyste passe d'environ 8µm à environ 60-80µm pendant sa maturation. La maturation de l'oocyste (ou sporogonie) dure de 4 à 21 jours suivant les conditions climatiques pour *P.falci-parum*. A

maturité les oocystes éclatent et les sporozoïtes sont libérés dans l'hémolymphe, en 24 heures environ, la majorité d'entre eux va migrer vers les glandes salivaires. Les sporozoïtes sont mobiles et mesurent $12 \times 1 \mu\text{m}$. Les sporozoïtes survivent en général 2 à 3 semaines dans les glandes salivaires (maximum 2 mois). Ces sporozoïtes, lors d'un prochain repas de sang du moustique, sont inoculés à l'homme.

3.3.2 La schizogonie ou multiplication asexuée chez l'homme

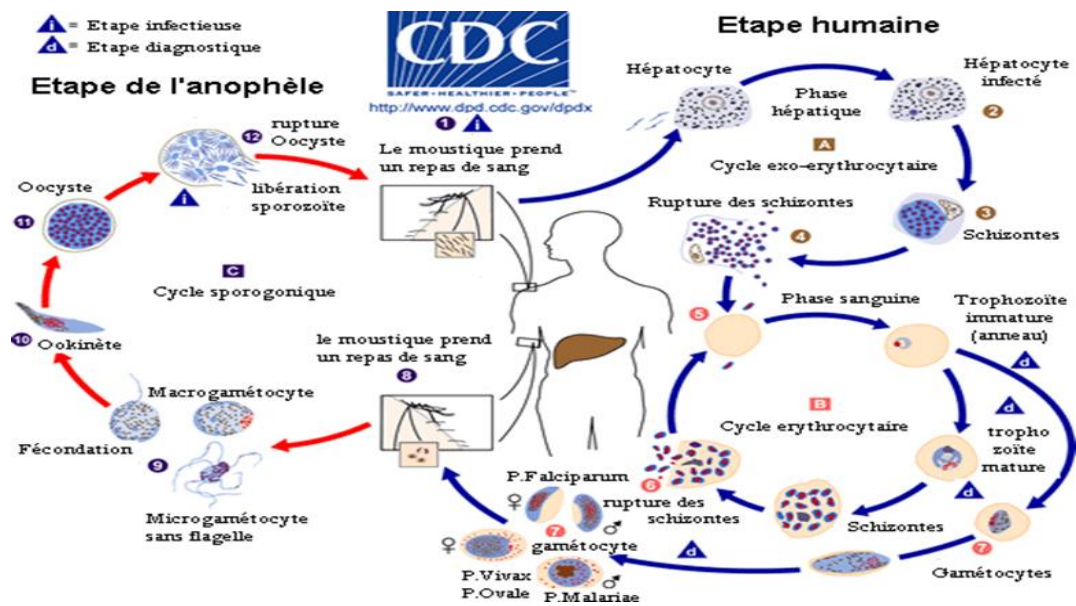
Au cours de la piqûre, un moustique infesté injecte dans un capillaire des sporozoïtes, formes infectantes contenues dans les glandes salivaires. Après 30 mn dans le sang périphérique, les sporozoïtes atteignent les hépatocytes pour s'y multiplier et former des masses multinuclées repoussant les noyaux de celles-ci vers la périphérie : schizontes ou corps bleus (40 à $100 \mu\text{m}$). Parallèlement apparaissent, dans l'hématie selon l'espèce plasmodiale, des granulations de Schüffner (*P. vivax*, *P. ovale*) ; de Maurer (*P. falciparum*) ou de Ziemann (*P. malaria*). Les corps bleus s'éclatent pour libérer des mérozoïtes qui peuvent infecter aussi chacun un autre hépatocyte : c'est le cycle hépatique ou exo-érythrocytaire. Certains mérozoïtes, par endocytose infectent les hématies et deviennent des trophozoïtes (2 à $3 \mu\text{m}$) possédant chacun une grosse vacuole nutritive qui repousse le noyau vers la périphérie. Ces trophozoïtes se multiplient pour donner des schizontes ou corps en rosace qui vont se charger de pigments malariques (hémozoïne). L'hémozoïne libérée, est phagocytée soit dans le sang par les polynucléaires neutrophiles ou par les monocytes, qui deviennent mélanofères; soit par des histiocytes du foie (cellule de Küpffer), ou la rate ou la moelle hématopoïétique. Chaque schizonte s'éclate pour libérer des trophozoïtes dont certains réinfectent les hématies saines : c'est le cycle endo-érythrocytaire. Après un certain nombre de cycles, quelques trophozoïtes se transforment en gamétocytes différenciés mâles et femelles. Ce cycle asexué dure 10 à 40 jours selon la température extérieure et les espèces en cause.

3.4 La gametocytogénèse et les gamétocytes.

Plusieurs facteurs dépendants [22, 23, 24], la gametocytogénèse est le processus par lequel les formes asexuées donnent naissance aux gamétocytes mâle et femelle. Le terme gamétocytes désigne des pré-gamètes, observés dans le sang circulant de l'homme. Ils se présentent sous formes de croissant unique et proéminent en microscopie optique. Ils sont issus de la

transformation des trophozoïtes, au cours de la phase sanguine du cycle parasitaire. Les gamètes proprement dits sont observés chez le moustique et résultent de l'activation des gamétocytes ingérés avec le repas sanguin [25]. Le pourcentage de sujets porteurs de gamétocytes sanguins indique la capacité d'une population humaine à infester les vecteurs et donc le risque d'infectivité d'une population donnée. Cependant le portage des gamétocytes dépend des plusieurs facteurs chez l'homme et l'infectivité à son tours nécessite aussi plusieurs autres conditions [26 ,27,28].

Figure 1: cycle parasitaire des *Plasmodies* pathogènes pour l'homme



Source: <http://tpe12-schweitzer-paludisme.e-monsite.com/medias/images/cycle-vie-palu.g>

3.5 Physiopathologie du paludisme

3.5.1 Accès palustre simple

Lors de l'éclatement des hématies parasitées, les pigments malariques appelés hémozoïnes sont libérés, Ils agissent sur le centre bulbaire de la thermorégulation provoquant ainsi la fièvre quand la parasitémie atteint un certain seuil. Lorsque chez le malade les cycles endoérythrocytaires de *plasmodium* se synchronisent progressivement, la libération des pigments malariques est régulièrement répétée, ce phénomène confère ainsi à l'accès palustre sa périodicité.

L'hépatomégalie et la splénomégalie surviennent suite à une hyperactivité du système monocyte,

macrophage chargé de débarrasser l'organisme aussi bien des pigments malariques que des débris érythrocytaires. L'anémie est causée par l'hémolyse des globules rouges parasités

3.5.2 Paludisme grave

La pathogénie du paludisme grave est mieux comprise actuellement. Elle fait intervenir une adhérence des hématies parasitées à l'endothélium vasculaire et une cascade de cytokines. La cyto-adhérence des hématies parasitées repose sur : les « knobs », véritables protubérances de la membrane de l'érythrocyte parasité. Ces protubérances contiennent des antigènes plasmodiaux dont certains sont spécifiques à *P.falciparum* : érythrocyte membrane protein 1 (*P.f* EMP1), histidine rich protein (HRP) et protéine RESA (ring erythrocyte surface antigen) ; les récepteurs endothéliaux qui constituent des points d'attache de prédilection pour les érythrocytes infectés. Plusieurs récepteurs ont été identifiés : l'ICAM-1 (intercellular molecule adhesion), la protéine CD-36, la thrombospondine, la sélectine-E, le VCAM-1 (vascular cell molecular adhesion) et la chondroïtine sulfate A (CSA) présente sur les syncytiotrophoblastes placentaires ; la cyto-adhérence est amplifiée par le phénomène de rosettes, agglutination d'hématies saines autour d'hématies parasitées. Ces rosettes peuvent obstruer des capillaires profonds et induire une séquestration.

Les cytokines participent à la pathogénie du paludisme. Le TNF-alpha (tumor necrosis factor) joue un rôle essentiel : secrète par les macrophages, il intervient dans la pathogénie de la fièvre et de l'œdème cérébral et son élévation est corrélée au pronostic. En fait, la sécrétion de TNF-alpha s'intègre dans une cascade d'autres cytokines : interleukines 1, 2, 3, 10, interféron gamma, GM-CSF, etc.

La physiopathologie du paludisme grave dépend de multiples facteurs :

Parasitaires : virulence de la souche, capacité de cyto-adhérence ;

Humains : niveau de prémunition, facteurs génétiques ;

Enfin, la rate, par ses capacités immunologiques et mécaniques de filtre joue un rôle important dans la régulation de la parasitémie et la sévérité de l'accès.

3.5.3 Paludisme et immunité

L'épidémiologie du paludisme est extrêmement variable d'une zone géographique à une autre. Cette hétérogénéité est sous la dépendance de nombreux facteurs comme la distribution des anophèles et leur capacité vectorielle, ainsi que les caractéristiques biologiques des parasites. Un autre facteur extrêmement important est le rôle de l'immunité. Même si le paludisme entraîne la mort d'un très grand nombre de personnes chaque année, la mortalité est faible par rapport au nombre présumé d'accès palustres survenant sur une même période. La réponse clinique à l'infection est extrêmement variable allant de l'infection asymptomatique à la survenue d'un accès grave pouvant entraîner la mort du patient.

3.5.3.1 Immunité naturelle

Bien qu'encore imparfaitement connus, il existe très probablement des facteurs génétiques conférant à certains sujets une immunité naturelle, au moins partielle. On évoque des facteurs érythrocytaires : trait drépanocytaire (sujet hétérozygote AS), groupe sanguin Duffy négatif, et des facteurs non érythrocytaires : groupe HLA, polymorphisme de la réponse immune, facteurs ethniques.

3.5.3.2 Immunité acquise

Elle joue incontestablement un rôle essentiel dans le paludisme. Cette immunité s'acquiert progressivement en situation d'exposition continue. Elle n'est pas stérilisante (elle n'empêche pas d'être de nouveau contaminé) et ne permet pas de se débarrasser totalement du parasite. En revanche elle empêche progressivement la survenue de formes cliniques graves. Cela explique qu'en zone de transmission intense, les jeunes enfants payent le plus lourd tribut à la maladie, à partir de l'âge de 4 à 6 mois lorsque la protection maternelle transmise s'amenuise et jusqu'à 4 à 6 ans. Progressivement le risque d'accès grave diminue alors que le sujet tolère des parasitémies de plus en plus importantes tout en restant cliniquement asymptomatique. En zone de transmission intense il est exceptionnel qu'un sujet adulte fasse un accès grave. Cette immunité est donc « non stérilisante », fonction de l'espèce, et ne se développe qu'après une longue période d'exposition ininterrompue. Elle est transmissible (nouveau-nés). En revanche elle n'est jamais totale et jamais définitive.

3.6 Diagnostic du paludisme

3.6.1 Diagnostic clinique

3.6.1.1 Paludisme simple ou paludisme non compliqué (PNC)

Le paludisme simple se définit comme suit : paludisme asymptomatique sans signes de gravité ni éléments d'appréciation (cliniques ou biologiques) permettant d'affirmer un dysfonctionnement des organes vitaux. Sur le plan clinique, la suspicion de paludisme repose donc principalement sur la présence d'un état fébrile ou d'antécédents de fièvre [27].

✓ Accès palustre de primoinvasion à *P.falciparum*

C'est la forme clinique la plus souvent observée en France métropolitaine car elle atteint un sujet neuf, non immunisé, comme les voyageurs. En zone d'endémie elle est observée chez les jeunes enfants.

- **Incubation** : Elle correspond à la durée de la phase hépatocytaire (7 à 12 jours pour *P.falciparum*) et est totalement asymptomatique.

- **Invasion** : Elle est marquée par l'apparition d'une fièvre brutale, continue, souvent accompagnée d'un malaise général avec myalgies, céphalées, et parfois troubles digestifs (anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements et même parfois diarrhée). On parle « d'embarras gastrique fébrile ». L'examen clinique est à ce stade souvent normal, le foie et la rate ne sont pas palpables. Ultérieurement le foie peut augmenter de volume et devenir un peu douloureux, la rate devient palpable au bout de quelques jours, les urines sont rares, foncées et peuvent contenir des protéines. On observe parfois un bouquet d'herpès labial.

Le tableau clinique est donc totalement non spécifique et le risque majeur est de « passer à côté du diagnostic ». Le malade peut, à tout moment et en quelques heures, évoluer de « l'accès simple » (c'est à dire non compliqué) vers un accès grave, d'évolution rapidement mortelle en l'absence d'une prise en charge adaptée. Au début de l'épisode, aucun argument épidémiologique, clinique ou biologique, ne permet de faire un pronostic et de savoir si un patient évoluera ou non vers un tableau grave.

✓ Accès palustre à fièvre périodique

Cette forme clinique correspond à la description de la triade classique de l'accès palustre : « frissons, chaleur, sueurs » survenant tous les 2 ou 3 jours. En pratique elle n'est observée de manière typique que dans les infestations à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*, faisant suite à un accès de primoinvasion non traité, mais pouvant survenir longtemps après l'épisode fébrile initial. L'accès est souvent précédé d'une phase prodromique, toujours identique chez un même patient, qui associe lassitude et troubles digestifs.

L'accès débute classiquement le soir et dure une dizaine d'heures, associant successivement :

- **Un stade de frissons** : agité de frissons violents, le malade se blottit sous ses draps alors que sa température atteint 39°C. La rate augmente de volume, la tension artérielle diminue. Cette phase dure environ une heure.
- **Un stade de chaleur** : la température peut dépasser 40°C, la peau est sèche et brûlante et le malade rejette ses draps. Cette phase s'accompagne de céphalées et de douleurs abdominales ; elle dure 3 à 4 heures. La rate diminue de volume.
- **Un stade de sueurs** : ce sont des sueurs profuses qui baignent le malade. Le malade émet des urines foncées, la température s'effondre brusquement, avec même parfois une phase d'hypothermie. La tension artérielle remonte. Ce stade dure 2 à 4 heures et s'accompagne d'une sensation de bien-être, d'euphorie, concluant la crise. Cette crise typique correspond à la schizogonie érythrocytaire.

Le rythme des accès est donc fonction de l'espèce :

- Fièvre tierce avec clocher thermique survenant à J1, J3, J5. Elle correspond à une schizogonie de 48 heures. En pratique elle peut être régulière et correspondre à une infection par *P. vivax* ou *P. ovale* (fièvre tierce bénigne). Elle peut être irrégulière et faire suite à un accès de primoinvasion à *P. falciparum* (fièvre tierce maligne). Dans ce dernier cas il faudra toujours redouter l'évolution, toujours possible, vers un accès grave.
- Fièvre quarte avec clocher thermique survenant à J1, J4, J7. Elle correspond à une schizogonie de 72 heures et elle est donc observée exclusivement au cours des infections à *P. malariae*.
- Fièvre quotidienne avec clocher thermique survenant toutes les 24 heures pour les rares accès dus à *P. knowlesi* ou, parfois, pour des infections par deux clones de *P. falciparum* décalés de 24 heures. Quelle que soit l'espèce en cause, la répétition des accès s'accompagne d'une anémie et

d'une splénomégalie progressive. Cela explique que tout paludisme, même dû à une espèce autre que *P.falciparum*, peut à terme avoir des répercussions graves, notamment chez les enfants. La splénomégalie palustre peut rarement se compliquer de rupture, et exceptionnellement d'infarctus splénique.

3.6.1.2 Le paludisme grave

On parle de paludisme grave chaque fois que l'on retrouve une parasitémie positive à *Plasmodium P. falciparum* associée à l'un des signes de gravité de paludisme de l'OMS 2015 :

- Hyperparasitémie : supérieure à 10% des hématies
- Prostration extrême ;
- Trouble de la conscience : Adulte Glasgow <11, enfant Blantyre <3
- Anémie grave : taux d'hémoglobine $\leq 5\text{g/dl}$; ou hématocrite $\leq 15\%$ chez les enfants < 12 ans (< 7 g/dL and < 20%, respectivement chez l'adulte) avec une parasitemie > 10 000/ μL
- Hypoglycémie : glycémie inférieure à 2,2mmol/l ;
- Convulsions généralisées et répétées : plus de deux / 24 heures,
- Trouble rénal : Créatinine sérique > 265 $\mu\text{mol/L}$ (3 mg/dL) ou urée sanguine $> 20\text{ mmol/L}$
- Œdème pulmonaire ; Radiologiquement confirmé avec saturation en O₂ < 92% avec une fréquence respiratoire > 30/min ;
- Ictère : Bilirubine sériques 50 $\mu\text{mol/L}$ (3 mg/dL) avec une parasitemie > 100 000/ μL
- Collapsus cardio-vasculaire ;
- Syndrome hémorragique ;
- Acidose sanguine : Déficit en base > 8 mEq/L ou bicarbonate plasmatique < 15 mmol/L ou lactate veineuse $\geq 5\text{ mmol/L}$.

3.6.1.3 Autres formes cliniques

✓ L'accès pernicieux

Encore appelé neuropaludisme, il est la première complication d'un paludisme grave à *P.falciparum* survenant chez le sujet non immun (enfants et adultes arrivés depuis peu en zone d'endémie). Le début peut être progressif ou brutal. L'accès pernicieux à début progressif est marqué par l'installation d'une fièvre irrégulière, d'un syndrome algique diffus, associé à des troubles digestifs. L'examen clinique peut déjà révéler une composante neurologique faisant

évoquer l'évolution vers un paludisme grave. En pratique clinique : « tout malade présentant une atteinte de la conscience ou tout autre signe de dysfonctionnement cérébral au retour d'une zone d'endémie palustre doit être traité dans la plus grande urgence comme un neuropaludisme ». Le neuropaludisme à début brutal se traduit par une triade symptomatique (fièvre, coma, convulsions) à laquelle s'ajoute fréquemment une détresse respiratoire. Il est fréquent chez le jeune enfant en zone d'endémie (<5 ans) et peut entraîner la mort en quelques heures.

A la phase d'état, la fièvre est le plus souvent très élevée et le tableau neurologique se complète pouvant associer :

Troubles de la conscience : ils sont constants mais d'intensité variable, allant de la simple obnubilation au coma profond. Le coma est généralement calme, sans rigidité de nuque (ou très discrète), sans photophobie, accompagné d'une abolition du réflexe cornéen.

Convulsions : Nettement plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte ; elles peuvent être inaugurales. Elles peuvent être généralisées ou localisées, espacées dans le temps ou au contraire réaliser un état de mal convulsif. Elles peuvent parfois être pauci-symptomatiques (clonies des lèvres, des muscles faciaux, mouvements oculaires rapides, salivation excessive). Elles doivent être distinguées des convulsions hyperthermiques : pour être retenues elles doivent être répétées dans le temps ($\geq 2 / 24$ heures) avec une phase postcritique de trouble de la conscience > 15 mn.

Troubles du tonus : Le malade est généralement hypotonique. La raideur et l'opisthotonos peuvent se voir dans les formes très évoluées et sont de mauvais pronostic. Les réflexes ostéo-tendineux sont variables, parfois très vifs, exceptionnellement abolis (de mauvais pronostic).

Autres signes cliniques : Les signes neurologiques peuvent dominer le tableau clinique ou être associés à d'autres manifestations viscérales. Pratiquement tous les organes peuvent être atteints, notamment les reins, les poumons (risque d'œdème pulmonaire), le foie.

Le tableau est parfois celui d'une défaillance multiviscérale. Parfois, sans signe neurologique évident, on observe des formes graves avec anémie profonde (chez l'enfant) ou insuffisance rénale aiguë (chez l'adulte).

Evolution : Non traité, le neuropaludisme est mortel en deux ou trois jours. Avec une prise en charge adaptée, la mortalité reste lourde (10 à 30%). Lorsqu'elle est obtenue, la guérison se fait

généralement sans séquelle, sauf chez l'enfant (5 à 10% de séquelles définitives). Le pronostic global repose essentiellement sur la rapidité du diagnostic.

✓ **Le paludisme viscéral évolutif**

Ancienne cachexie palustre, il est dû à des infections palustres répétées chez l'enfant de 2 à 9 ans non encore prémunis vivant en zone d'endémie. Il se manifeste par une anémie avec dyspnée ; une volumineuse splénomégalie ; une cytopénie ; une fièvre modérée constante ; la recherche d'hématozoaire est positive par intermittence avec une parasitémie faible. Le titre des anticorps est très élevé (Immunoglobuline Gamma). L'enfant accuse un retard staturo-pondéral, un amaigrissement important et des troubles digestifs. La réponse au traitement est assez rapide avec une immunité relativement efficace. La rupture traumatique de la rate est la principale complication à craindre du fait de son développement important ainsi que l'infarctus splénique.

✓ **La fièvre bilieuse hémoglobinurique**

Il s'agit d'une réaction anaphylactique qui se traduit par une fièvre élevée plus une hémoglobinurie macroscopique (urines vin porto) due à une hémolyse intravasculaire aiguë. On note aussi un choc, une hypotension artérielle, un ictère, une anémie aiguë et une insuffisance rénale aiguë. La pathologie est en rapport avec la prise intempestive de quinine en zone d'endémie de *P.falciparum* avec résurgence. Mais quelques cas ont été récemment signalés avec la méfloquine. Le bilan biologique sanguin confirme l'hémolyse massive : anémie et bilirubinémie. La parasitémie est faible ou même absente. En pareil cas, le traitement en urgence nécessite une épuration extra-rénale et se poursuit avec les dérivés de l'artémisinine.

✓ **Splénomégalie palustre hyperréactive (SPH)**

Initialement décrit sous le nom de « Splénomégalie Tropicale Idiopathique », la SPH a surtout été décrite chez l'autochtone vivant en zone impaludée. A la différence du paludisme viscéral évolutif, elle s'observe plus volontiers chez l'adulte. Il s'agit d'une maladie des immuns-complexes provoquée par une réaction démesurée de la rate à la stimulation prolongée des phagocytes mononuclées par des complexes immuns circulants. Il en résulte une splénomégalie avec hypersplénisme entraînant une chute des 3 lignées sanguines et production d'IgG et IgM en quantité exagérée. La sérologie anti-malarique doit être fortement positive pour pouvoir retenir le

diagnostic, qui face à une splénomégalie, doit rester un diagnostic d'exclusion. L'évolution est favorable sous traitement antipaludique mais très lente.

✓ **Paludisme congénital**

La réalité de l'infection transplacentaire du nouveau-né est admise, liée au passage de globules rouges parasités du placenta. Le paludisme congénital maladie est rare. Il apparaît après un délai variable de 5 à 60 jours après l'accouchement et le signe clinique constant est la fièvre [29]. Il est rare en zone d'endémie à cause des anticorps maternels transmis par la mère qui confèrent à l'enfant une certaine immunité. Les espèces les plus fréquemment rencontrées sont *P.falciparum* et *vivax* ; mais toutes les autres espèces peuvent être retrouvées. Le diagnostic ne sera affirmé qu'après avoir éliminé toute possibilité de contamination anophélienne (enfant né en Europe) ; identifié le parasite dans le sang du cordon après la naissance et retrouvé la même espèce plasmodiale chez la mère.

✓ **Paludisme transfusionnel**

Le paludisme étant une maladie transmissible, la prévention n'est pas facile car la détection de *P.falciparum* dans un sang conservé à +4°C reste incertaine. Cette température ne détruit pas le parasite or un à deux parasites par millimètre cube de sang, indétectables par frottis mince ou par goutte épaisse suffisent à transmettre la maladie.

Conduite à tenir :

En pays tempéré, les donneurs contaminant sont récusés jusqu'à ce qu'ils soient négatifs.

En zone d'endémie, le receveur est couvert systématiquement par une chimioprophylaxie.

Le paludisme transfusionnel se manifeste comme la forme typique mais sans rechute par l'absence d'hypnozoïtes dans le foie.

✓ **Le paludisme accidentel**

Comme pour le sida et l'hépatite B, le risque de transmission accidentelle (très rare) au personnel soignant (par une aiguille souillée) ou à des malades (par l'utilisation du même matériel d'injection non stérile) ou même à des toxicomanes existe.

✓ **Paludisme des aéroports**

Ce type de paludisme se voit dans les pays tempérés chez le personnel travaillant sur les sites d'aéroports internationaux. C'est pourquoi le règlement sanitaire international ordonne en zone impaludée, la désinsectisation des avions avant le décollage et à l'arrivée dans les zones où l'importation des vecteurs pourraient provoquer la transmission du paludisme.

3.6.2 Diagnostic biologique

3.6.2.1 Diagnostic direct

C'est l'examen direct au microscope optique de prélèvements sanguins effectués de préférence avant tout traitement antipaludique, au moment des pics fébriles. Les techniques les plus utilisées sont la goutte épaisse et le frottis mince.

Goutte épaisse(GE)

Elle est l'examen de référence. Sa réalisation consiste à prélever une goutte de sang, par piqûre au doigt, sur une lame porte objet et à la defibriner immédiatement par un mouvement en spirale à l'aide d'un coin d'une autre lame non encore utilisée. Ce mouvement aura pour effet d'étaler le sang sur une surface d'environ un centimètre de diamètre. Le prélèvement est séché puis coloré, sans fixation préalable, à l'aide d'une solution aqueuse de Giemsa qui aura une action de coloration. Après coloration, seuls resteront sur la lame les leucocytes et les parasites éventuels. La numération se fait en comptant les parasites rapportés au nombre de leucocytes.

L'examen peut mettre en évidence de faibles taux de parasitémiés.

Frottis mince(FM)

C'est l'étalement mince d'une goutte de sang, prélevé au doigt, sur une lame porte objet. L'examen se fait après fixation au méthanol absolu et coloration au Giemsa. Il permet un diagnostic précis d'espèce plasmodiale mais ne permet pas de dépister de faibles parasitémiés.

Le QBC (Quantitative Buffy Coat)

C'est une méthode d'immunofluorescence directe. Le principe consiste à concentrer une petite quantité de sang par centrifugation dans un micro tube à hématocrite. Les globules rouges parasités se trouvent aussi à l'interface des leucocytes et des hématies saines. L'acridine orange, agent intercalant spécifique des acides nucléiques, contenu dans les noyaux fait apparaître le parasite avec une fluorescence verte ou jaune-orangée à l'intérieur de l'hématie. Elle est intéressante dans les formes pauci-parasitaires, dans la surveillance de l'évolution de l'infection. Son principal inconvénient est la difficulté d'établir un diagnostic d'espèce. En outre la nécessité d'avoir un microscope à fluorescence peut limiter les petites structures dans l'acquisition de cet appareil.

La détection d'antigènes plasmodiaux (Parasigt F test®, ICT Malaria PF test®, Paracheck PF®)

Il consiste en la recherche dans le sang total de l'antigène Histidine rich protein II (HRPII) de *P.falciparum*. La protéine PfHRPII (*P.falciparum* Histidine rich protein II) est relativement spécifique de ce parasite. L'utilisation de bandelettes sur lesquelles ont été fixés des anticorps anti-PfHRPII donne une idée assez exacte de la présence ou non de parasite dans l'échantillon. Ces tests ont l'avantage d'être manuel et rapide pour le diagnostic du paludisme à *P.falciparum*. Le kit est transportable partout, manipulable par un non spécialiste. Cependant, ils n'apportent pas de données quantitatives. D'autre part, ce test reste positif de nombreux jours après la disparition des parasites.

La détection d'enzymes plasmodiales (Opti Mal-IT test®)

C'est un test dont le principe est basé sur la détection d'une enzyme métabolique intracellulaire abondante produite par les plasmodies dans le sang. Cette enzyme, le lactate déshydrogénase plasmodiale (pLDH), est produite par les formes asexuées (trophozoïtes) et sexuées

(gamétocytes) du parasite et elle est rapidement détectée par une série d'anticorps monoclonaux dirigés contre des iso formes de l'enzyme permettant de faire une différenciation entre les espèces plasmodiales. Il n'y a aucune réaction croisée avec la LDH humaine. Des bandelettes de nitrocellulose sont utilisées pour réaliser la détection de la pLDH. Ce test est plus performant que le précédent et mieux adapté au diagnostic de l'infection aiguë. Malgré le confort et les qualités de ces tests, ils ne peuvent remplacer à 100% l'observation microscopique d'un frottis sanguin et d'une goutte épaisse.

Biologie moléculaire

La technique de biologie moléculaire basée sur la Polymérase Chain Reaction (PCR) est devenue une des techniques de référence en raison de sa sensibilité et de sa spécificité. Elle consiste à synthétiser *in vitro* en plusieurs copies un fragment de gène codant pour une protéine du *plasmodium* en utilisant deux amorces spécifiques. Elle peut en plus du diagnostic permettre d'identifier les parasites résistants à certains médicaments par la recherche de mutations spécifiques. Les inconvénients de cette technique sont : sa lourdeur, son coût et le fait qu'elle nécessite un personnel qualifié et un équipement approprié.

3.6.2.2 Diagnostic indirect

Méthode sérologique

Les différentes techniques utilisées sont :

L'immunofluorescence indirecte,

L'immunoélectrophorèse,

L'immunoenzymologie (ELISA),

Ces techniques d'analyse ne sont pas utilisées pour un diagnostic d'urgence, mais sont utiles dans le diagnostic rétrospectif d'une fièvre tropicale, dans la prévention du paludisme post transfusionnel, dans les enquêtes épidémiologiques et le suivi des anticorps après un accès aigu.

3.6.3 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel du paludisme se pose avec la babesiose. Cependant il ne faudra pas confondre le paludisme grave avec d'autres infections graves qui peuvent le simuler ou y être associées :

Fièvre typhoïde ;

Meningococcémie ;

Toutes autres septicémies notamment à bacille à Gram négatif ;

Spirochètoses, typhus, fièvres hémorragiques virales ;

Meningo-encephalites

3.7 Lutte antipaludique

La lutte antipaludique a été définie comme l'ensemble des mesures destinées à supprimer, ou tout au moins à réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme (OMS, 1974). Elle comporte des actions préventives et des actions curatives.

3.7.1 Prévention

Une prévention du paludisme est envisageable à l'échelle individuelle. Elle peut être sous forme de protection contre les piqûres de moustiques ou sous forme de chimioprévention médicamenteuse. Il ne faut cependant pas oublier qu'aucune protection n'est fiable à 100%.

3.7.1.1 Protection contre les piqûres de moustiques :

✓ Moustiquaire imprégnée d'insecticide :

L'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide constitue une des stratégies les plus efficaces. En plus on peut porter des vêtements longs le soir, si possible imprégnés d'insecticide ; mettre des répulsifs sur les parties découvertes, utiliser des tortillons fumigènes et installer des rideaux imprégnés d'insecticide aux portes et aux fenêtres.

✓ Pulvérisation intra domiciliaire (PID) :

Elle consiste à pulvériser une dose efficace d'insecticide, en général une ou deux fois par an, sur les surfaces intérieures des murs où les vecteurs du paludisme sont susceptibles de se poser après

leur repas sanguin. La PID est l'une des principales méthodes qui ont été utilisées pour lutter contre le paludisme sur une grande échelle. Elle a contribué à éliminer le paludisme dans des vastes zones en Asie, en Russie, en Europe et en Amérique latine. Des programmes de PID ont également été réalisés avec succès dans certaines parties de l'Afrique. Cette stratégie réduit la transmission du paludisme en réduisant le temps de survie des moustiques qui pénètrent dans les habitations et plus particulièrement les chambres à coucher. Il s'agit d'une méthode de protection communautaire qui demande, pour produire tous ses effets, un taux de couverture élevé dans l'espace et dans le temps.

3.7.1.2 Chimio-prévention.

✓ Traitement préventif intermittent chez les femmes enceintes (TPI)

L'OMS recommande un calendrier d'au moins quatre consultations prénatales lors de la grossesse. Tous les efforts possibles doivent être déployés pour améliorer l'accès au TPIp-SP dans toutes les régions d'Afrique ayant un niveau d'endémicité de paludisme modéré à fort en commençant le plus tôt possible au cours du second trimestre. Le TPIp-SP est recommandé pour toutes les femmes enceintes lors de chaque consultation prénatale programmée jusqu'au moment de l'accouchement, à condition que les doses soient administrées à au moins un mois d'intervalle. La SP ne doit pas être administrée lors du premier trimestre de grossesse. Toutefois, la dernière dose de TPIp-SP peut être administrée jusqu'au moment de l'accouchement sans que cela représente un problème de sécurité. Le TPIp-SP doit, de préférence, être administré en observation directe sous forme de trois comprimés de sulfadoxine-pyriméthamine (chaque comprimé contenant 500 mg/25 mg de SP), pour un dosage requis total de 1 500 mg/75 mg de SP.

✓ Chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS)

Autrefois appelée « traitement préventif intermittent du paludisme chez les enfants », est définie comme « l'administration intermittente d'un traitement complet par un médicament antipaludique pendant la saison de haute transmission du paludisme pour éviter la maladie, l'objectif étant de maintenir des concentrations thérapeutiques de médicament antipaludique dans le sang pendant la période où le risque de contracter le paludisme est plus élevé ». La stratégie de la CPS consiste à administrer un maximum de quatre cycles de traitement de SP + AQ à

intervalles d'un mois à des enfants âgés de 3 à 59 mois dans les régions de forte transmission saisonnière du paludisme.

La CPS avec SP + AQ procure un degré élevé de protection jusqu'à quatre semaines, ensuite la protection diminue rapidement. Il est par conséquent important de respecter un intervalle d'un mois entre les cycles de CPS afin d'obtenir un niveau de protection élevé et de minimiser l'apparition de parasites du paludisme résistants à SP + AQ.

3.7.2 Les antipaludiques

Les antipaludiques ou antipaludéens ou anti malariques sont des médicaments capables de prévenir ou de guérir le paludisme. Le traitement du paludisme implique des mesures complémentaires aussi bien que des médicaments spécifiques antipaludiques. Il repose sur l'utilisation de molécules antipaludiques qu'on peut classer selon leurs propriétés pharmacologiques, leurs propriétés chimiques, leur origine. Ces molécules sont utilisées en fonction du stade de la maladie, de la sensibilité du parasite à celles-ci et des différents stades devant lesquels se trouve le soignant. Il n'existe actuellement qu'un nombre limité d'antipaludiques. Compte tenu de la progression de la résistance aux antipaludiques dans de nombreuses régions endémiques, il devient de plus en plus difficile de traiter efficacement le paludisme. La résistance médicamenteuse, selon l'OMS, est la capacité qu'un parasite a pour se multiplier ou pour survivre en présence d'une concentration de substance qui, normalement, détruit les parasites de la même espèce ou empêche leur multiplication. Cette résistance peut être partielle (amenant à augmenter les doses de médicament tolérées par l'hôte) ou complète (dépassant les doses maximales tolérées par l'hôte). Plusieurs classes de produits ont successivement vu le jour, avec chacune leurs avantages et leurs inconvénients. Dans leur grande majorité, ces produits sont uniquement actifs sur les formes sanguines (intra érythrocytaires asexuées) du parasite et n'ont d'activité ni sur les stades initiaux intrahépatiques, ni sur les gamétocytes sanguins (exceptés la primaquine et les autres amino-8-quinoléines). La prise en charge efficace des cas de paludisme est un élément fondamental de la lutte antipaludique en Afrique subsaharienne où, la plupart des infections paludéennes sont dues à *P.falciparum* et donc sont potentiellement mortelles (Greenwood et al. 2005). Le choix du traitement est basé sur la fréquence des cas de résistances dans la zone considérée, et sur l'importance d'éventuels effets indésirables provoqués par certains antipaludiques. On distingue les schizonticides, actifs sur les

stades asexués intra-érythrocytaires et les gamétocytocides, actifs aussi bien sur les gamétocytes sanguins que sur les stades intrahépatiques (hypnozoïtes).

Tableau 1: Classification des antipaludiques

Origines	Dérivés	Molécules	Action	Sites d'action
Antipaludiques Naturels	Alcaloïdes	Quinine, quinidine, cinchonine	Schizonticides	Vacuole digestive
	Quinghaosu	Artémisinine, Artéméther, Artésunate	Schizonticides	Vacuole digestive
Antipaludiques de synthèse	Amino-4 Quinoléines	Chloroquine, Amodiaquine	Schizonticides	Vacuole digestive
	Aryl-AminoAlcools	Méfloquine, Halofantrine	Schizonticides	Vacuole digestive
	Antifoliques et Antifoliniques	Sulfadoxine, Pyriméthamine	Schizonticides	Cytoplasme
	Naphtoquinones	Atovaquone	Schizonticides	Mitochondrie
	Antibiotiques	Cyclines, Macrolides,	Schizonticides	Ribosome
	<u>Amino-8-quinoléines</u>	<u>PRIMAQUINE,</u> Tafénoquines, Quinocides, Bulaquines, Pamaquines, Plasmocides	<u>Gamétocytocides</u>	<u>Mitochondrie</u>

3.7.2.1 Amino-4-quinoléines (amodiaquine, chloroquine)

Ce sont des molécules de synthèse les plus largement distribuées. Cette classe est représentée par l'amodiaquine et la chloroquine. La large diffusion de la résistance de *P.falciparum* à la chloroquine est devenue un facteur limitant son emploi. La chloroquine a une marge

thérapeutique très faible et ses effets toxiques sont très liés à la dose ingérée. Le diazépam est un antidote spécifique de la chloroquine. La chloroquine a peu de contre-indications qui sont surtout limitées aux patients allergiques ou ayant eu une dose exagérée à la chloroquine lors d'une utilisation antérieure. L'amodiaquine a été délaissée à cause de sa grande toxicité quand elle est utilisée en prophylaxie.

3.7.2.2 Amino-alcools (quinine, méfloquine, halofantrine)

Alcaloïde naturel du quinquina, la quinine est la plus ancienne et la plus utilisée de ces amino-alcools. Ses propriétés pharmacologiques et en particulier la possibilité de l'administrer par voie intraveineuse ou intrarectale en font le médicament de choix lors du traitement du paludisme grave, d'autant plus qu'il existe peu de résistances à ce produit (celles-ci sont surtout présentes en Asie). Aux doses thérapeutiques (25 mg/kg/j de quinine base en 3 prises pendant 5 à 7 jours), les effets secondaires sont limités (troubles auditifs avec bourdonnements d'oreilles, vertiges, etc.) mais les surdosages entraînent rapidement des troubles cardiaques graves [30]. L'ototoxicité est un effet adverse très connu de la quinine. L'hypoglycémie est un effet adverse significatif affectant plus de 10% de patients traités pour paludisme sévère avec la quinine, induite par une hypersécrétion d'insuline. Ce phénomène est exagéré en cas de grossesse. La plus sérieuse toxicité de l'halofantrine est cardiaque [32]. L'utilisation de la méfloquine et de l'halofantrine, qui avait suscité, au moment de la mise sur le marché de celles-ci, de grands espoirs pour le traitement des accès simples à *P.falciparum* chimiorésistant, a dû être nuancée du fait de leur coût et du recensement progressif d'effets secondaires. L'halofantrine garde l'intérêt d'une assez bonne tolérance et de sa durée de traitement complet qui, en 12 heures (trois prises de 8mg/kg espacées de 6 heures, sans dépasser 2 comprimés à chaque prise), permet une bonne observance bien meilleure que les traitements sur plusieurs jours. La luméfántrine, apparenté à l'halofantrine, est exclusivement utilisé en association à l'artéméther (Co-Artéméther, Riamet® dans les pays développés et CoArtem® dans les pays en voie de développement) dans le traitement du paludisme simple.

3.7.2.3 Antifoliques et antifoliniques.

Tous ces produits agissent sur la synthèse des acides nucléiques des plasmodies. Même s'ils sont parfois utilisés seuls, leur efficacité modérée (voire nulle sur *P. vivax* pour les sulfamides), associée à des effets secondaires parfois graves (agranulocytose, anémie, leucopénie,

épidermolyse...) et à la sélection rapide de souches résistantes font qu'ils doivent être utilisés en association.

3.7.2.4 Dérivés de l'artémisinine.

Utilisés en médecine traditionnelle en Chine depuis plusieurs centaines d'années, ces extraits de la plante *Artemisia annua* n'ont que récemment rejoint l'arsenal des médicaments antipaludiques commercialisés. Ces produits incluant l'artésunate, l'artémisinine, la dihydroartémisinine, l'artéméther et l'artéether ont fait l'objet d'études scientifiques assez complètes ayant permis d'identifier une nouvelle classe d'antiparasitaires de type peroxyde, qui n'a pas encore suscité de résistance. Plus rapides qu'aucun autre antipaludique sur la disparition des parasites du sang et ne possédant que peu d'effets secondaires, ils sont d'une grande utilité dans le traitement des formes graves où l'artéméther fait jeu égal avec la quinine, surtout dans les zones de multi résistances de *P.falciparum*. Mais leur élimination très rapide (demi-vie de quelques heures) impose des traitements longs ou des associations, sous peine d'observer un taux de rechutes important. Les données chez l'homme montrent que l'utilisation courte des dérivés de l'artémisinine seuls ou en combinaison est associée à une neurotoxicité. Des déficits neurologiques mineurs chez un nombre limité de patients traités après infection palustre ont été décrits [31]. Ces dérivés semblent être également bien tolérés lors de leur utilisation pendant la grossesse. Ils constituent le traitement de choix du paludisme grave chez la femme enceinte à cause de leur efficacité, de leur meilleure tolérance et aussi de leur facilité d'administration par rapport à la quinine [33]. Les seules contre-indications des dérivés de l'artémisinine concernent l'allergie et le premier trimestre de grossesse. Actuellement, l'OMS recommande d'utiliser ces dérivés de l'artémisinine en association à un autre médicament antipaludique afin de limiter ou décaler la survenue de souches résistantes à ces dérivés. Ces dérivés de l'artéméther trouvent surtout leurs intérêts dans le traitement du paludisme sévère, notamment dans les cas associés à une anémie sévère [33]. Ils constituent également le traitement de choix de l'accès palustre simple en association et grâce à leur action sur les gamétocytes [33].

3.7.2.5 Amino-8-quinoléines

Cette classe de produits est la seule réellement active sur les formes hépatiques (schizontes et hypnozoïtes) et les formes sexuées du parasite (gamétocytes). Malheureusement la seule molécule actuellement disponible (qui est la primaquine) n'est pas encore disponible pour une

utilisation à large échelle, surtout en Afrique où elle provoque des hémolyses chez les sujets déficitaires en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

Primaquine.

La primaquine est une molécule connue depuis les années 1950 mise au point pendant la guerre de Corée par les Américains, ses modalités d'emploi historique répondaient à un souci d'efficacité et de tolérance pour le traitement des vétérans en prophylaxie terminale. La recherche du déficit en G6PD n'était pas réalisée systématiquement à cette occasion, ce qui avait provoqué de nombreux cas d'anémies hémolytiques, parfois sévères. La primaquine est active contre le paludisme sur les formes tissulaires hépatiques (schizontes primaires pendant l'incubation ou hypnozoïtes), sur les formes sexuées circulantes (gamétocytes), et pour *P. vivax* et *P. ovale* sur les formes asexuées circulantes (schizontes, trophozoïtes). Son mécanisme d'action est encore peu connu. Elle agirait par altération des membranes mitochondriales du *plasmodium*. L'OMS dans ses directives actuelles pour le traitement du paludisme à *P.falciparum* non compliqué recommande une dose unique de 0,75mg/kg de primaquine associée à une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) comme médicament anti-gamétocytes, notamment dans les programmes de pré-élimination ou d'élimination du paludisme. Cette dose est potentiellement toxique surtout chez les personnes présentant un déficit en G6PD d'où l'intérêt d'identifier une dose minimale efficace pouvant être utilisée chez ces dernières.

3.7.2.6 AUTRES ANTI-PALUDIQUES.

✓ Antibiotiques (cyclines, macrolides).

Juste après leur découverte dans les années 1940, les antibiotiques ont été évalués pour leur activité antipaludique. En dehors de leur utilisation comme antipaludiques, les antibiotiques sont co-administrés dans beaucoup de régions pour traiter la coinfection bactérienne, en prenant en compte que les infections bactériennes sont les complications majeures du paludisme [32,33]. Les antibiotiques (tétracycline et doxycycline, érythromycine) ont des propriétés antipaludiques.

✓ Le bleu de méthylène.

Le BM est un colorant soluble dans l'eau qui a été utilisé depuis plus d'un siècle pour traiter le paludisme [34]. Le BM a une grande puissance in vitro et in vivo contre les gamétocytes de *P.falciparum* [35], et a récemment été identifié comme le médicament le plus puissant dans

l'élimination des gamétocytes mûres in vitro [57]. En plus, le BM efface préférentiellement les gamétocytes mâles mûres plus que les femelles [36], augmentant son efficacité potentielle de blocage de la transmission, étant donné que les gamétocytes sont nécessaires pour s'accoupler et à propager le cycle évolutif du paludisme [37].

Bien que le BM soit le plus ancien médicament de synthèse dans le traitement du paludisme [37], son utilisation généralisée a été entravée par ses propriétés colorantes, transformant l'urine en bleu-vert - et à des doses très élevées, une couleur bleu pâle des yeux [38]. Des études récentes sur le BM au Burkina Faso ont exploré des doses de BM allant de 4 mg/kg/jour pendant 3 jours [39], à 24 mg /kg/jour (répartis en 1, 2 ou 4 doses par jour) pendant 3 jours [40].

4. METHODOLOGIE

4.1 Site de l'étude

L'étude s'est déroulée dans la commune de Ouelessebougou, district sanitaire de Ouelessebougou. Le district sanitaire couvre au total 14 aires de santé avec une population totale estimée à 260351 habitants en 2016. Notre étude a concerné dix-sept (17) villages.

4.1.1 Situation

Ouelessebougou est situé dans le cercle de Kati, région de Koulikoro au Mali. C'est un chef-lieu de sous-préfecture et de la commune du même nom situé à 80 km au sud de Bamako sur la route Bamako-Sikasso, il a été créé au 18ème siècle (vers 1700) par un cultivateur du nom de Wéressé. A l'origine c'était un simple hameau de culture en bordure du marigot qui le traverse d'Ouest en Est. Avec les déformations linguistiques ce nom est devenu Wélessé d'où l'appellation : Ouélessébougou « la case de Wélessé ». Le centre de santé de référence de la zone se trouve à Ouelessebougou.

Située à 80 km au sud de Bamako sur la route nationale N°7 (RN-7), la commune rurale de Ouelessebougou compte 44 villages. Elle est limitée au Nord par la commune de Dialakoroba, au Sud par la commune de Kéléya, à l'Est par la commune de Sanankoro Djitoumou et à l'Ouest par la commune de Faraba.

Son relief est dominé par de petites élévations de faible altitude ne dépassant pas 100 m et des plateaux latéritiques.

4.1.2 Population

La Commune rurale de Ouelessebougou compte 50335 habitants (enquête RGPH, 2009) à dominance jeune. Le taux de natalité est élevé et le taux de mortalité l'est moins grâce à l'action dynamique des services de santé. Un Centre de Sante de Référence et quatre CSCOMs. La population est composée de : Bamanans et Manikas en majorité. Il y a aussi des Dogons, des Mossis, des Peulhs. Ces différentes ethnies vivent en parfaite harmonie avec les Bamanans autochtones qu'ils appellent « Diatiguis ». Les principales religions pratiquées sont l'Islam, le Christianisme et l'Animisme avec un taux de 90% de musulmans, 2% de protestants, 7% de catholiques et 1% d'animistes.

Activités socio-économiques et culturelles

L'agriculture L'artisanat le commerce et l'élevage constituent les principales activités économiques.

Climat et hydrographie

Le climat est de type soudanais. Deux saisons déterminent son climat : la saison sèche Novembre pour finir Juin avec des températures variant entre 30 et 38°C ; la saison pluvieuse qui s'étend de Juin à Octobre avec des précipitations atteignant 1.000 mm en moyenne. Les parties Ouest et Sud de cette commune sont irriguées par le fleuve Niger et son affluent le Sankarani. Il existe également de nombreux marigots généralement secs en saison sèche.

Infrastructures et équipements

Sur le plan administratif on peut citer entre autres : la sous-préfecture, la Mairie, la Gendarmerie Nationale, la Douane, la Poste, l'Energie du Mali (EDM), la Banque Nationale de Développement Agricole du Mali (BNDA), l'Office de la Haute Vallée du Niger (OHVN), les sociétés de télécommunication : SOTELMA-Malitel et Orange-Mali et le Tribunal de Justice de Paix à Compétence Etendue.

Le commun compte aujourd'hui 32 écoles publiques dont 16 premiers cycles, six seconds cycles, 16 écoles communautaires, quatre écoles privées, trois medersas et une école de sante privée.

Sur le plan sanitaire, le District sanitaire de la commune rurale de Ouélessébougou compte 14 aires de santé. La ville de Ouélessébougou comporte un Centre de Santé de Référence (CSRéf), un Centre de Santé Communautaire (CSCoM), trois cliniques privées, deux officines de Pharmacie et deux dépôts de vente de médicaments.

Les activités de l'étude se sont déroulées au Centre de Santé Communautaire (CSCoM) central de Ouélessébougou principalement au centre de recherche du MRTC qui mène depuis 2006 des études sur le paludisme et d'autres maladies infectieuses. Situé dans la zone administrative de la ville, le CSCoM est composé d'un bloc comprenant : un bureau de consultations externes, une salle de dépôt de vente des médicaments, une salle de soins, une salle d'observation, deux salles de garde, une salle d'accouchement et deux salles de CPN ; deux blocs réservés aux activités du

centre de recherche MRTC, un bloc de quatre WC et une toilette, une buanderie, un incinérateur. Le CSCom est dirigé par un technicien de santé qui travaille en étroite collaboration avec une sage-femme, une infirmière obstétricienne, trois matrones, une technicienne de santé, un aide-soignant vaccinateur, un gérant du dépôt de vente des médicaments essentiels, un manœuvre et un gardien.

Le Centre de Recherche en Santé de Ouelessebougou du MRTC a été initié en 2008 en collaboration avec l'Ecole d'Hygiène et de Santé Publique de Londres (London School of Hygiene and Tropical Medicine) sur financement de GSK et la Fondation de Bill et Melinda. Le centre conduit la recherche sur différents aspects du paludisme y compris l'épidémiologie, l'immunologie ainsi que les essais cliniques de médicaments et stratégies de lutte contre le paludisme et les maladies infectieuses en collaboration avec diverses institutions comme GSK, LSHTM, NIAID/NIH, l'Université de Kansas, Californie à San Francisco aux USA, Médecins Sans Frontières en France.

L'équipe est composée de médecins, de pharmaciens, des biologistes, des sages-femmes des infirmiers, des gestionnaires de données et des étudiants et stagiaires ainsi que du personnel de soutien (chauffeurs, manœuvres, gardiens, etc.). L'équipe travaille en étroite collaboration avec le centre de santé communautaire et le centre de santé du district de Ouelessebougou.

La transmission du paludisme à Ouelessebougou est endémique et saisonnière. Le paludisme constitue la première cause de consultations. Le taux d'incidence des accès palustres était de deux épisodes par enfant et par an, la prévalence du paludisme à *P. falciparum* était de 50% chez les enfants âgés de moins de 5 ans au cours de la saison de transmission 2014 [41].

Figure 2: Carte du Mali montrant Ouélessébougou



Source: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Ou%C3%A9less%C3%A9bougou>

4.2 Type d'étude :

Il s'agit d'une étude transversale réalisée dans le cadre d'un essai clinique intitulé : Efficacité, sécurité et pharmacocinétique de la Sulfadoxine-pyriméthamine-amodiaquine (SP-AQ), SP-AQ plus primaquine, dihydroartémisine piperaquine (DP), DP plus bleu de méthylène dans la prévention de la transmission par les gamétocytes de *P. falciparum* au Mali. Il s'agit des données récoltées avant l'inclusion des participants dans l'essai clinique.

4.3 Période d'étude :

Notre étude s'est déroulée sur une période de six (6) mois allant de juin à novembre 2016.

4.4 Population d'étude :

La population de l'étude est constituée par les adultes et les enfants de sexe masculin âgés de 5 à 50 ans résidant à Ouelessebougou et environnants.

4.5 Critères d'inclusion

- ✓ Sexe masculin
- ✓ Age ≥ 5 ans et ≤ 50 ans
- ✓ Consentement individuel éclairé obtenu

4.6 Critères de non-inclusion

- ✓ Sexe féminin
- ✓ Age < 5 ans et > 50 ans
- ✓ Consentement individuel éclairé non obtenu
- ✓ Présence de signes de menace vitale
- ✓ Présence de signes de maladie aigue

4.7 Procédure de l'étude

Les volontaires intéressés à participer à l'étude mère (l'essai clinique) donnaient d'abord leur consentement éclairé écrit, ensuite ils subissaient chacun un examen clinique et un prélèvement de sang en vue d'une goutte épaisse/frottis mince pour la recherche de parasites.

4.8 Organisation du travail

Le travail était organisé autour des deux postes suivants :

4.8.1 Poste clinique

✓ Procédure de consentement :

Les procédures de consentement ont varié en fonction de l'âge des participants. Les participants âgés de 18 ans et plus ont donné leur consentement éclairé. Pour les participants de moins de 18 ans, nous avons demandé le consentement parental. En plus du consentement parental, l'assentiment a été cherché pour les participants âgés de 12-17 ans. La procédure de consentement éclairé écrit a été menée en Français ou dans une langue que le sujet comprenait (Bambara pour la quasi-totalité de nos participants). Le document de consentement éclairé était utilisé pour expliquer les risques et les avantages de la participation à l'étude au participant et s'il avait moins de 18 ans, son parent en des termes simples était informé avant que le sujet ne soit inclus dans l'étude. Un consentement éclairé écrit était obtenu de chaque sujet avant son enrôlement dans l'étude. Le formulaire de consentement éclairé était signé et daté personnellement par le participant ou son parent et l'investigateur qui a donné les informations du consentement. Une copie originale du formulaire de consentement éclairé signé était gardée dans le dossier du participant et une autre lui était remise. Un participant qui ne savait ni lire ni

écrire apposait l'empreinte de son doigt à la place de la signature, en outre, un témoin indépendant devait signer le formulaire de consentement pour attester que les renseignements contenus dans ce formulaire ont été transmis oralement au participant.

✓ **Examens cliniques pour inclusion :**

Des médecins et des étudiants en année de thèse de médecine formaient l'équipe du poste clinique. Une fois le consentement obtenu, les volontaires étaient enregistrés dans un registre et recevait automatiquement un numéro de screening par ordre d'arrivée puis subissaient un examen clinique complet. Du poste clinique, les participants consentants étaient orientés vers le poste de prélèvement.

4.8.2 Poste de prélèvement

Il était composé de biologistes, d'étudiants en médecine et en pharmacie en année de thèse. Venu directement du poste clinique avec un numéro de screening, le participant était prélevé pour la réalisation d'une goutte épaisse/frottis mince.

✓ **Technique de la goutte épaisse /Frottis mince :**

Principe : Consiste à un étalement épais de sang circonscrit dans un cercle d'environ un centimètre de diamètre sur une lame porte objet. Elle a permis la quantification des parasites aux différents stades de développement particulièrement les gamétocytes dans le sang périphérique, de déterminer l'espèce plasmodiale. Cette procédure décrit la technique de confection, de coloration et de lecture de la goutte épaisse.

Confection : Le doigt d'une main (de préférence troisième ou quatrième doigt de la main gauche) est désinfecté avec un tampon d'alcool. Avant de piquer le doigt ainsi choisi, se rassurer qu'il n'existe aucune trace d'alcool. Le doigt choisi ne doit pas être infecté, ni œdémateux, ni cyanosé. A l'aide d'un vaccinostyle stérile piquer d'un seul coup à l'extrémité latérale du doigt. La première goutte ainsi obtenue est essuyée par un tampon de coton sec, la deuxième déposée au centre d'une lame porte objet propre et portant le numéro d'étude du sujet. A l'aide de l'angle d'une autre lame, procéder à une défibrination mécanique par un mouvement circulaire de façon à étaler le sang sur un cercle d'environ un centimètre de diamètre. Après ce geste les lames étaient gardées dans les boîtes de collection de type O.M.S pour séchage. Ainsi elles étaient

mises à l'abri de la poussière et des mouches. Après le séchage nous avons procédé à leur coloration.

Coloration des lames : La technique de coloration au Giemsa à 5% a été choisie. La durée de coloration des lames était de 17 minutes. Après 17 minutes les lames étaient rincées à l'eau propre afin de chasser les écumes sur la lame. Ensuite nous avons procédé au séchage sur un râtelier à l'abri de la poussière. Après la coloration, les lames du passage étaient classées dans les boîtes et celles du suivi longitudinal étaient lues par le biologiste sur le terrain et les résultats ont été portés sur les fiches de suivi et dans le cahier de parasitologie. NB : - les étalements trop minces ou trop épais ne se colorent pas bien - ne jamais fixer une goutte épaisse.

Lecture de la goutte épaisse (quantification leucocytaire) : Elle consiste à identifier et quantifier par champ microscopique les différentes espèces parasitaires sur 500 leucocytes pour le comptage des gamétocytes et 300 leucocytes pour le comptage des formes asexuées. La lecture de la goutte a été faite à l'aide d'un microscope optique binoculaire à immersion à l'objectif 100, la parasitémie était quantifiée suivant la méthode quantitative leucocytaire. Les parasites étaient comptés en même temps que les leucocytes sur la lame. Lorsque le nombre de 300 leucocytes était atteint, le compte était arrêté pour les formes asexuées et le nombre de 500 pour les gamétocytes. La parasitémie est obtenue par la formule suivante pour les formes asexuées : $P = N \times 7.500/300$ pour les formes asexuées et $P = N \times 7.500/500$ pour les gamétocytes avec $P = 25 \times N$ parasites $P =$ la parasitémie N est le nombre de parasites comptés au microscope, 300 et 500 sont le nombre de leucocytes, 7.500 est la moyenne leucocytaire par mm³ de sang chez l'adulte au Mali. NB : une lame est négative si aucun parasite n'a été identifié à la lecture de toute la goutte épaisse.

4.9 Récolte, Gestion et analyse des données

Toutes les données ont été récoltées avant l'inclusion dans l'étude mère et étaient saisies sur des supports papier. Ces données étaient constituées de l'identité, l'adresse, l'âge et les résultats de la microscopie. Seuls les gamétocytes de *P.falciparum* étaient spécifiés sur le registre quand le parasite retrouvé à la microscopie n'était pas une forme asexuée mature. Nous avons recueilli ces données, ressaisi et stockées dans des bases de données sécurisées et protégées par des mots de

passé avec EXCEL. Les données ont été analysées avec le logiciel Stata version 12.1. Un test de χ^2 de Pearson a été utilisé pour comparer les variables qualitatives ayant une distribution normale.

4.10 Considérations éthiques

Cette étude a été conduite en conformité avec le protocole, les bonnes pratiques cliniques (BPC) et toutes les exigences réglementaires applicables. Une copie du protocole, du formulaire de consentement éclairé et tout autre document qui devait être remis aux participants de l'étude ont été soumis aux comités d'éthiques (CE) de toutes les institutions impliquées. Une approbation écrite a été sollicitée pour tous les amendements apportés au protocole, au document de consentement éclairé et autre document de l'étude comme mentionné ci-dessus. L'investigateur informait les CE et le CSDS des violations du protocole et les événements indésirables graves (EIG).

5. RESULTATS

Au total l'étude à porter sur 1741 personnes dont 1243 enfants et 498 adultes.

5.1 Caractéristiques sociodémographiques

Tableau 2: Répartition des participants selon la résidence.

Localité	Effectif	%
Ouelessebougou	470	27
Autres villages	1271	73
Total	1741	1000

27.0% des sujets résidaient dans la ville de Ouelessebougou et 73% dans les villages environnant de Ouelessebougou.

Tableau 3: Répartition des sujets selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Effectif	%
5 à 11 ans	738	42,4
12 à 17 ans	505	29
18 à 50 ans	498	28,6
Total	1741	100

La tranche d'âge de 05-11 ans était la plus représentée avec 42,4 %, l'âge médian était de 13 ans, la déviation standard était de 9.7.

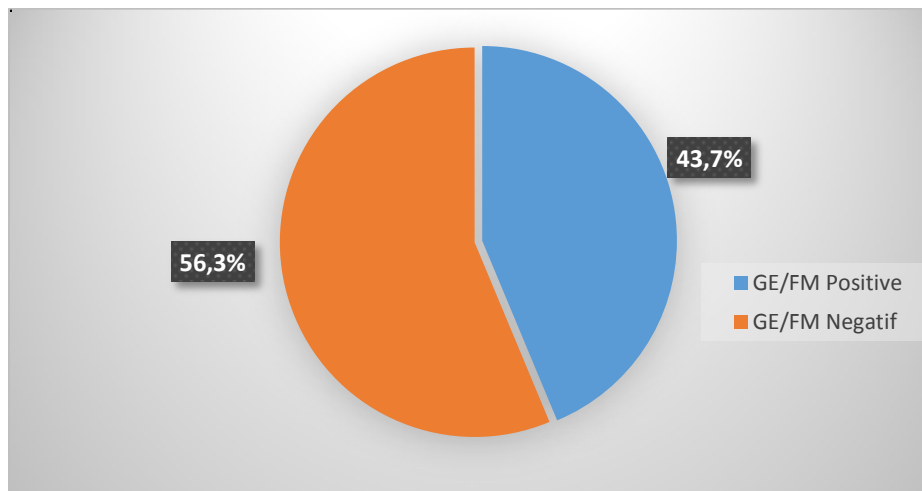
Tableau 4:Répartition des sujets Selon la période de récolte de données.

Mois de dépistage	Effectif	%
Juin 2016	207	11,9
Juillet 2016	675	38,8
Août t 2016	338	19,4
Septembre 2016	224	12,9
Octobre 2016	267	15,3
Novembre 2016	30	1,7
Total	1741	100

Le plus grand nombre des données a été récolté dans le mois de juillet, avec 675 sujets, suivi du mois d'août avec 338 sujets.

5.2 Indicateurs paludometriques

Figure 3: Prévalence de l'infection palustre en 2016.



La prévalence de l'infection palustre était de 43,7% en 2016 à Ouelessebouyou

Tableau 5: Prévalence de l'infection à *P. falciparum*..

Résultat GE/FM	Prévalence <i>P.falciparum</i> .	
	Effectif	%
Présence de <i>P.falciparum</i>	734	42,2
Absence de <i>P.falciparum</i>	1007	57,8
Total	1741	100

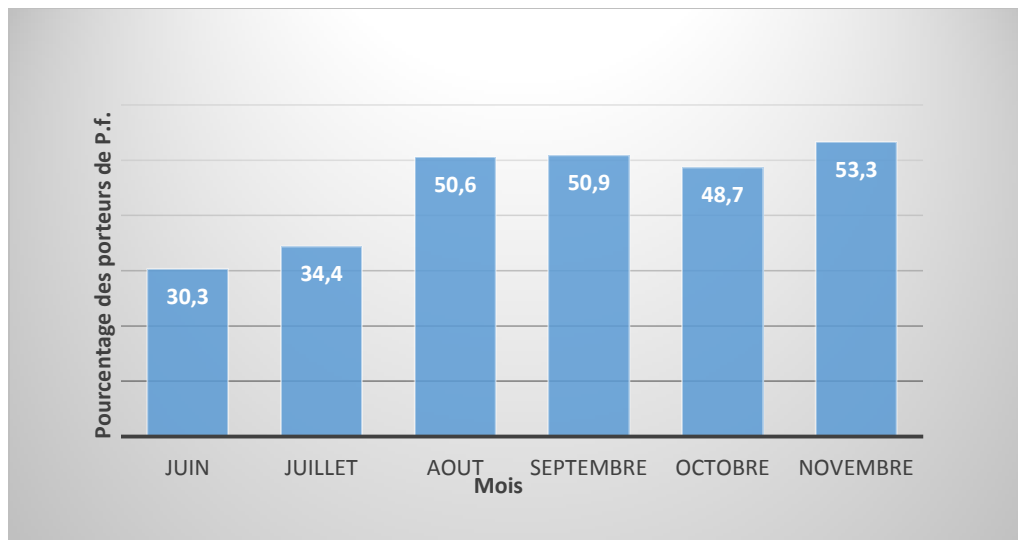
La prévalence de l'infection palustre à *P. falciparum* était de 42,26% en 2016.

Tableau 6: Prévalence de l'infection palustre à *P.falciparum* (gamétocytes et formes asexuées) en fonction de l'âge

Infection à <i>P.falciparum</i> à la GE/ FM	Tranche d'âge								p
	5 à 11 ans		12 à 17 ans		18 à 50 ans		Total		
Positive, n %	340	46,1	261	51,5	134	26,9	735	42,2	<0.001
Négative, n %	398	53,9	244	48,5	36	47,1	1006	57,8	
Total, n %	738	100	505	100	498	100	1741	100	

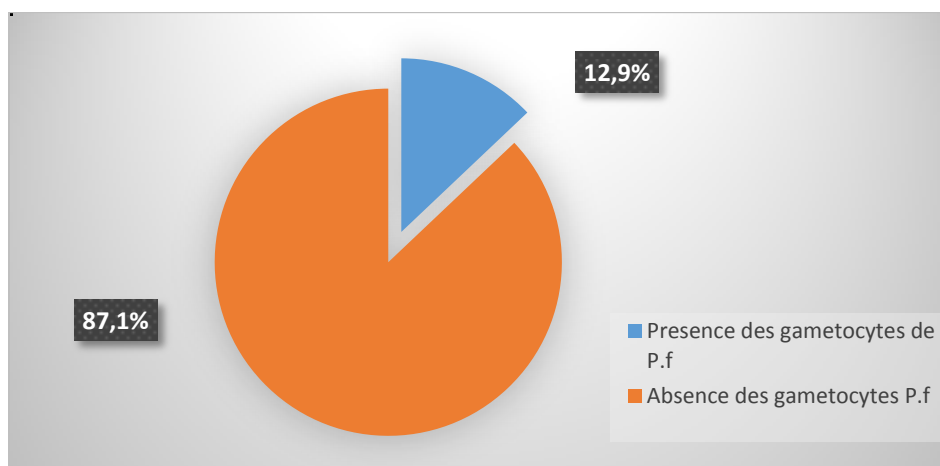
La prévalence de l'infection palustre à *P.falciparum* était plus élevée dans la tranche d'âge de 12 à 17 ans avec 51,5%, suivi de la tranche d'âge de 5 à 11 ans avec 46,1%. La plus faible prévalence était dans la tranche d'âge de 18 à 50 ans qui était de 26,9%. Cette différence de l'infection palustre en fonction de l'âge était statistiquement significative entre les tranches d'âges avec $p < 0,001$.

Figure 4 : Prévalence de l'infection palustre à *P.falciparum* selon le mois.



La prévalence de l'infection à *P.falciparum* était croissante, de 30,3% en juin, elle atteignait sa plus haute valeur en novembre avec 53,3%. La différence de l'infection palustre en fonction du mois était statistiquement significative avec $p < 0,001$

Figure 5 : Prévalence de la gametocytemie de *P.falciparum*



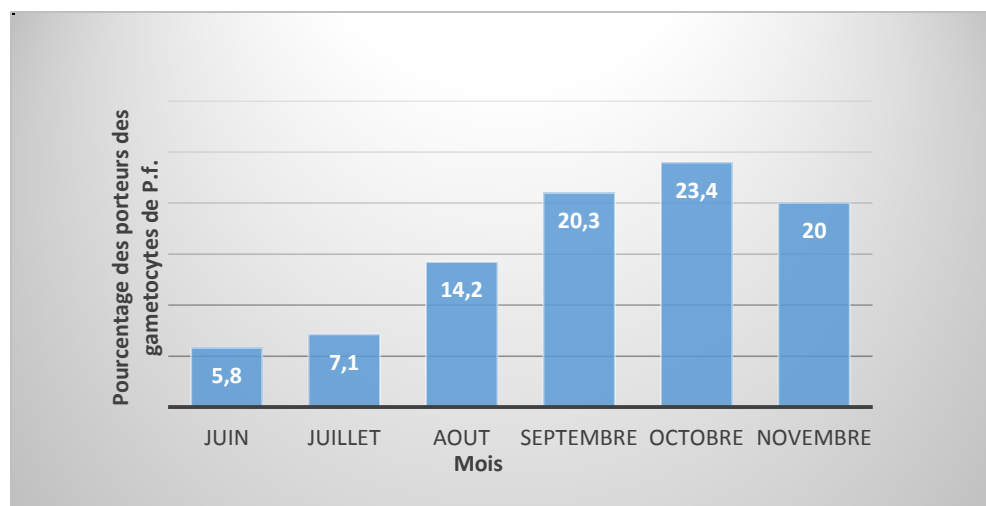
La prévalence de la gametocytemie de *P.falciparum* était de 12,9% en 2016.

Tableau 7: Prévalence de la gametocytemie de *P.falciparum* en fonction l'âge.

Gametocytemie à La GE/FM.		Tranche d'age								p
		5 à 11 ans		12 à 17ans		18 à 50ans		Total		
Positive, n	%	106	14,4	78	15,5	41	8,2	225	12,9	<0.001
Négative, n	%	632	85,6	427	54,5	457	91,8	1516	87,1	
Total, n	%	738	100	505	100	498	100	1741	100	

La prévalence de la gametocytemie de *P.falciparum* était la plus élevée dans la tranche d'âge de 12 à 17 ans (15,5%) suivi de la tranche d'âge de 5 à 11 ans ; et la plus faible prévalence était dans la tranche d'âge de 18 à 50 ans. La différence de la gametocytemie en fonction de la tranche d'âge était statistiquement significative avec $p < 0,001$.

Figure 6 : Prévalence de la gametocytemie *P.falciparum* en fonction du mois.



La prévalence de la gametocytemie de *P.falciparum* était plus élevée dans le mois d'octobre avec 23,4% suivi du mois de septembre avec 20,3%. Le plus faible taux prévalence était dans le mois de Juin avec 5,80%. La différence de la gametocytemie en fonction du mois était statistiquement significative avec $p < 0,001$.

Tableau 8: Densité moyenne des gamétocytes et de formes asexuées de *P.falciparum* selon le mois.

Mois	Densité moyenne	
	Formes asexuées/ μ l de sang	Gametocytes/ μ l de sang
Juin	13,0	1,9
Juillet	27,5	2,3
Aout	51,1	29,6
Sepetembre	24,7	29,5
Octobre	60,5	19,0
Novembre	22,9	8,0
Total	422	90,3

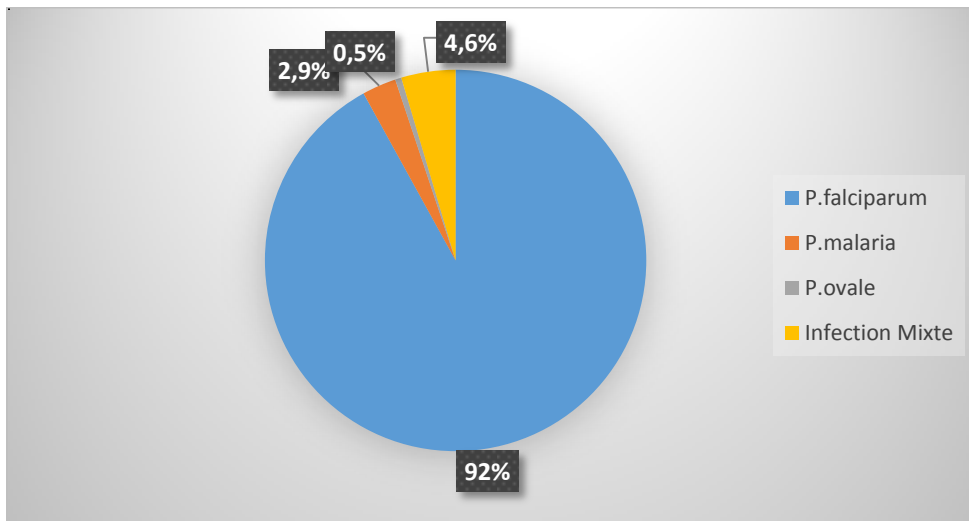
La densité des formes asexuées est plus élevée au mois d'octobre, et plus faible au mois de juin avec respectivement 60,5 et 13 éléments/ μ l de sang en moyenne. Celle des gamétocytes était plus élevée au mois d'août avec 29,6 éléments/ μ l de sang suivi du mois de septembre avec 29,5 éléments/ μ l de sang, et plus faible au mois de juin avec 1,9éléments/ μ l de sang.

Tableau 9: Densité moyenne des gamétocytes et des formes asexuées de *P.falciparum* selon l'âge.

Tranche d'age	Densité moyenne	
	Formes asexuées/ μ l de sang	Gametocytes/ μ l de sang
5 à11 ans	63,8	24,5
12 à 17 ans	22,9	9,1
18 à 50 ans	4,4	2,4
Total	91,1	36

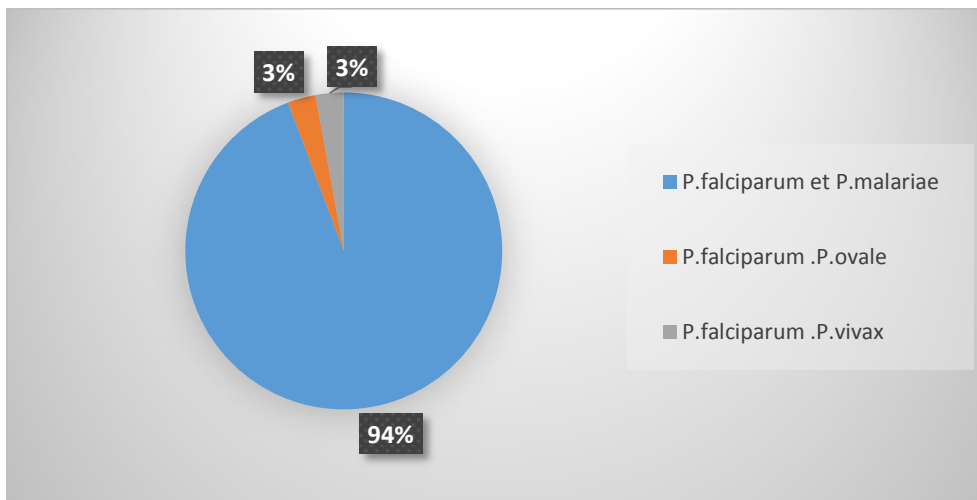
La densité moyenne des formes asexuées et des gamétocytes étaient toutes plus élevée dans la tranche d'âge de 5 à 11 ans avec respectivement 63,8 et 24,5 éléments/ μ l de sang, et plus faible dans la tranche d'âge de 18 à 50 ans avec respectivement 4,4/ μ l de sang et 2,4/ μ l de sang.

Figure 7 : Formule parasitaire de l'infection palustre.



La formule parasitaire était dominée par *P.falciparum* qui représentait 92 %.

Figure 8: Formule parasitaire de l'infection palustre mixte .



P.falciparum était associée à tous les cas d'infections mixtes avec la prédominance de la coinfection *P.falciparum* et *P. malariae* qui représentait 94% des cas.

6. DISCUSSION ET COMMENTAIRES

6.1 Concernant la méthodologie

Notre étude était satellite d'un essai clinique qui était l'étude principale. Il s'agissait d'un essai clinique à quatre bras de traitement et à randomisation individuelle. Les sujets porteurs de plus de deux gamétocytes de *P.falciparum* détectables microscopiquement et qui remplissaient les critères d'inclusion étaient enrôlés dans l'essai clinique et traités avec AQ-SP, AQ-SP-SLD PQ, DP ou DP-MB puis suivi pendant 42 jours.

6.1.1 Limites de l'étude :

Les limites de notre étude étaient surtout liées aux exigences de l'étude mère. Les sujets d'âge inférieur à 5 ans et supérieur à 50 ans étaient exclus de notre étude pour des raisons de sécurité en rapport avec les molécules utilisées dans l'étude mère.

Exclusion des sujets de sexe féminin à cause de l'utilisation des molécules à risque hémolytiques chez les sujets déficients en G6PD. Ce trait génétique était difficilement détectable chez les sujets de sexe féminin hétérozygotes avec les outils de dépistage utilisés au cours de l'étude.

La durée d'étude ne couvrait pas toute l'année. Le nombre de sujet requis pour l'étude mère était de 80 participants porteurs de plus de deux gamétocytes. La période de juin-novembre était théoriquement la plus propice pour augmenter les chances d'avoir les porteurs de gamétocytes.

6.1.2 La période de dépistage :

Notre étude s'est déroulée de juin à novembre 2016. Le plus grand nombre de dépistage fut réalisé au cours du mois de juillet avec 675 sujets dépistés suivi du mois d'août avec 338 dépistés, le plus faible nombre dépisté en novembre avec 30 sujets durant ce mois. Ce fait s'explique par la disponibilité des habitants des villages au mois de juillet avant l'intensification des travaux champêtre et de la fin de l'étude mère en début de novembre avec l'atteinte des 80 participants recherchés.

6.2 Concernant les caractéristiques sociodémographiques

6.2.1 La résidence :

Notre étude a concerné un échantillon de 17 villages ayant fait l'objet de dépistage sanguin à la recherche des parasites. Le choix de ces villages s'explique d'une part par l'accès, les villages les plus faciles d'accès au district central étaient priorisés pour faciliter le suivi des sujets inclus dans l'étude mère (l'essai clinique) et d'autres parts par l'acceptabilité des habitants de ces villages aux programmes de recherche. Le nombre de sujets dépistés par jour par village était fonction du nombre des sujets consentant à participer à l'essai clinique.

Ouelessebouyou était le plus représenté avec 27,0% et les villages environnants 73%.

6.2.2 La tranche d'âge :

L'âge des participants a été divisé en trois tranches : 5 à 11 ans ; 12 à 17 ans et 18 à 50 ans correspondant successivement aux enfants, adolescents et adultes, à causes des caractéristiques biologiques et socioculturelles particulières à chaque groupe.

La tranche d'âge de 05 à 17 ans était la plus représentée avec 42,4%. Ce fait s'explique par la taille de cette tranche d'âge dans la population d'une part et aussi par leurs disponibilités durant la période de saison de pluie où les autres groupes sont plus occupés par les travaux champêtres.

6.3 Concernant les indicateurs paludométriques

6.3.1 Concernant la prévalence de l'infection palustre

La prévalence de l'infection palustre toutes espèces confondues était de 43,7%. Ces résultats sont en dessous de ceux trouvés par Guindo en 2001 à Mandela, qui étaient respectivement de 64,1% en mai et de 72,3% en octobre [44], de ceux de l'EDSM 2012-2013 qui était de 52% [7] et de ceux de DARRAR en 2001 à Missira qui était de 48,5% [3]. Cette différence s'explique par la durée de notre étude qui était de 6 mois (Juin à novembre) alors que celle des études citées était toutes d'un mois. Notre étude était composée des sujets jeunes et adultes (5 à 50 ans) alors que ceux de Guindo et de l'EDSM étaient des jeunes uniquement (6-14 ans et 6 à 52 mois respectivement). Cet aspect pourrait aussi expliquer la différence de résultats.

6.3.2 Concernant la prévalence de l'infection palustre à *P.P. falciparum*

Elle était de 42,2%. Ce résultat est en dessous de ceux trouvés par l'étude de Mahamar et al en 2016 qui avaient trouvé une prévalence de 70,2% [41]. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que notre étude concernait une population allant de 5 à 50 ans, alors que celle de Mahamar portait sur les enfants de moins de 5 ans.

En fonction de l'âge la prévalence était de 49% chez les sujets de 12 à 17 ans, suivis de la tranche d'âge de 5 à 11 ans avec 46.1%. La plus faible prévalence était dans la tranche d'âge de 18 à 50 ans qui était de 26.9%. Cette différence était statistiquement significative avec $P < 0.001$. Ce résultat s'explique par le fait que les enfants de la tranche d'âge de 12 à 17 ans sont plus autonomes, donc moins protégés que leur cadet par leur maman et par conséquent sont plus exposés au piqure de moustiques et leur immunité aussi est moins développée que celle des adultes.

Cette prévalence était plus élevée au mois de novembre avec 53,3%, suivi du mois de septembre avec 50,9%. Le plus faible taux prévalence était dans le mois de Juin avec 30,3%. Cette différence était statistiquement significative avec $p < 0,001$. Nos résultats sont différents de ceux Assadou MH et al à Bancoumana en 2011 et 2012 [42], qui avaient trouvé un pic au mois d'octobre. Ce fait pourrait être lié au changement de la pluviométrie selon les années qui peut modifier l'épidémiologie de l'infection palustre.

6.3.3 Concernant la prévalence de la gametocytemie à *P. falciparum*

La prévalence de la gametocytemie était de 12,9%, ce résultat est comparable à ceux trouvés par GUINDO 13,7% en octobre et 12,8% en mai [43]. Mais ces résultats diffèrent de ceux de Ouédraogo et al qui avaient trouvé une prévalence de 70.1% au Burkina [44]. Ce fait s'explique par la technique de dépistage utilisé, la QT-NASBA plus sensible que la microscopie optique pour détecter les faibles gametocytemies.

En fonction de l'âge la prévalence de la gametocytemie était différente, de 15,5 % dans la tranche d'âge de 12 à 17 ans, suivi de la tranche d'âge de 5 à 11 ans (14,4%). Cette différence était statistiquement significative avec $P < 0.001$. Nos résultats diffèrent de ceux de Assadou MH

et al qui n'avaient observé aucune différence dans le portage des gamétocytes en fonction de l'âge[42]. Ces résultats rejoignent l'étude de Ouédraogo, et al en 2010 qui a montré une prévalence de la gamétocytemie plus élevée chez les plus jeunes comparativement aux adultes dans les zones de haute transmission [45]. Ce fait est dû à la prévalence élevée des formes asexuées chez les sujets jeunes comparés aux adultes et à l'immunité plus solide des adultes permettant l'élimination des parasites [46].

On a enregistré le taux de prévalence le plus élevé entre octobre avec 23,9%. Ce fait s'explique par le fait que le pic de la gamétocytemie suit celui des formes asexuées qui était de septembre au cours de notre étude. Nos résultats sont conformes à ceux de Guindo [47] et ceux de Coulibaly (1990) et de Assadou MH et al en 2012 [42] qui avaient trouvé un pic de la prévalence de la gamétocytemie au mois d'octobre. Par contre, nos résultats diffèrent de ceux de Kayentao en 1995 [47] qui a plutôt observé le pic au mois de mars. Ce fait s'explique par le fait que l'étude de Kayentao consistait en des passages transversaux pendant deux ans et l'âge des sujets était de 5 à 9 ans alors que la nôtre s'est effectuée sur une période de 6 mois continue de juin à novembre et incluait des sujets de 5 à 50 ans.

6.3.4 Concernant la densité moyenne des gamétocytes et de formes asexuées de *P.falciparum*

La densité des formes asexuées augmente progressivement à partir de juillet pour atteindre un pic au mois d'octobre et chuter à partir de novembre. Celle des gamétocytes aussi suit cette progression à partir du mois d'août pour chuter en novembre. Ce fait s'explique par une densité plus accrue des moustiques de juillet à novembre et donc une augmentation de la transmission. Les gamétocytes étant dérivés des formes asexuées la progression de leur densité suit celle des formes asexuées. La densité faible des gamétocytes dans le sang comparativement aux formes asexuées s'explique par le fait qu'un grand nombre de gamétocytes sont séquestrés dans la moelle et la rate pour échapper au système immunitaire[48].

La densité moyenne des formes asexuées et des gamétocytes était toute plus élevée dans la tranche d'âge de 5 à 11 ans avec respectivement 63,8 et 24,5 élément / μ l de sang, et plus faible dans la tranche de 18 à 50 ans avec respectivement 4,4/ μ l de sang et 2,4/ μ l de sang. Cette différence s'explique par le fait que dans les zones de haute transmission du paludisme

l'immunité antiparasitaire est plus développée à mesure que l'âge avance éliminant ainsi un grand nombre de parasite dans le sang.

6.3.5 Concernant la formule parasitaire l'infection palustre.

La formule parasitaire était dominée par *P.falciparum* qui représentait 92% suivi de *P. malariae* avec 2,9% et *P. ovale*. Nos résultats sont proches de ceux trouvés par, Dicko [49] et Darrar [3] qui trouvèrent une prédominance de *P.falciparum* suivi de *P. malariae* et de *P. ovale*. Les infections mixtes representaient 4,6% de la formule avec une prédominance de la coinfection *P.falciparum et P. malariae*. Ce fait s'explique par la prévalence élevée de *P.P. falciparum* et de *P.malariae* comparativement aux autres espèces. Un seul cas de *P. Vivax* a été trouvé au cours de notre étude. Cependant nos résultats diffèrent de l'étude de Bernabeu et al qui trouvèrent une prévalence de *P. vivax* allant jusqu'à 30% dans certaines régions [4]. Ce fait s'explique par les différences climatiques entre la zone de Bernabeu avec notre zone d'étude.

7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :

7.1 Conclusion

Aux termes de notre étude nous avons trouvé une prévalence élevée de l'infection palustre a Ouelessebougou particulièrement chez les enfants de de 5 à 17 ans et dans la période allant d'aout a novembre. La prévalence de la gametocytemie élevé dans le même groupe d'âge, dans la période allant d'aout a novembre avec un pic en mois d'octobre.

7.2 Recommandations

Malgré une disponibilité accrue des outils de lutte contre le paludisme, la prévalence de l'infection palustre reste toujours élevée. Nous recommandons

Aux autorités sanitaires et aux chercheurs :

- D'œuvrer pour assurer une utilisation optimale des outils de lutte disponible.
- De renforcer la recherche pour trouver de nouveaux outils de luttés.

8. ANNEXES

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom complet: Mahamadou Almahamoudou Maiga

Nationalité: Malienne

Anne académique: 2017-2018

Directeur de thèse: Prof. Alassane DICKO

Date de soutenance: 15/03/2018

Email: almahamoudoum@gmail.com

Titre: Les indicateurs paludométriques de l'infection palustre chez les adultes et les enfants de sexe masculin âgés de 5 à 50 ans à Ouelessebouyou, Mali.

Secteur d'intérêt : Santé Publique, Epidémiologie, Parasitologie

Lieu de dépôt: Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS)

RESUME

Contexte : Comprendre l'épidémiologie de la transmission est un facteur clé dans l'élimination du paludisme. Nous avons déterminé les indicateurs de l'infection palustre dans le cadre d'un essai clinique.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude transversale chez des participants de sexe masculin âgés de 5 à 50 ans à Ouelessebouyou dans le cadre d'un essai clinique. La prévalence et la densité des gamétocytes et des formes asexuées ont été quantifiées par microscopie optique.

Résultats : Au total nous avons recruté 1741 participants entre juin et novembre 2016. Nous avons trouvé une forte prévalence de l'infection palustre qui était de 43,7% et une prévalence de l'infection à *P. falciparum* à 42,2%. C'est dans la tranche d'âge de 12 à 17 ans que nous avons trouvé le taux de prévalence les plus élevées des formes asexuées et des formes sexuées avec respectivement 51,5% et 15,5% ($p < 0,0001$). La prévalence de l'infection palustre atteignait son plus haut niveau d'aout à novembre. Nous avons trouvé une densité des parasites (formes asexuées et sexuées) plus élevée dans la tranche d'âge de 5 à 11 ans, et dans la période allant d'aout à novembre.

Conclusions : Prévalence de l'infection palustre est élevée à Ouelessebouyou particulièrement chez les enfants de 5 à 17 ans et dans la période allant d'aout à novembre.

Mots clé: *P. falciparum*, gamétocytes, Mali

9. REFERENCES

- 1-OOMS (2017). Rapport sur le paludisme dans le monde 2016 : Résumé. Genève : OMS. (WHO/HTM/GMP/2017.4).
- 2- Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), Institut National de la Statistique (INSTAT), INFO-STAT, Institut National de la Recherche en Santé Publique (INRSP) et ICF International (2016). Enquête sur les Indicateurs du Paludisme au Mali (EIPM) 2015. Rockville, Maryland, USA : INSTAT, INFO-STAT et ICF International.
- 3- Darra (2004). Etude épidémiologique et moléculaire du paludisme à *Plasmodium P.P.falciparum* par la MSP-1 à Missira (Cercle de Kolokani). These de medecine ..Bamako.
- 4-Bernabeu M, Gomez-Perez GP, Sissoko S, Niamele MB, Haibala AA, Sanz A, Thera MA, Fernandez-Becerra C, Traore K, Alonso PL, Bassat Q, Del Portillo HA, Doumbo O (2012). *Plasmodium vivax* malaria in Mali: A study from three different regions. *Malar J.* 11: 405.
- 5-S. Bhatt, D.J. Weiss (2015). The effect of malaria control on *Plasmodium P.P.falciparum* in Africa between 2000 and 2015. *Nature.* 526 : 207–211.
- 6-C. Boudin, V. Robert (2003). Biologie de la transmission homme-moustique du *Plasmodium*. *Bull Soc Pathol Exot.* 96 : 6-20
- 7-Okell LC, Bousema T, Griffin JT, Ouedraogo AL, Ghani AC, Drakeley CJ (2012). Factors determining the occurrence of submicroscopic malaria infections and their relevance for control. *Nature communications.* 3: 1237
- 8 - Almela MJ, Lozano S, Lelièvre J, Colmenarejo G, Coterón JM, Rodrigues J, et al (2015). A new set of chemical starting points with *plasmodium P.P.falciparum* transmission-blocking potential for antimalarial drug discovery. *Plos ON.* 10(8): e0135139. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135139>
- 9 - T. Bousema, C. Drakeley (2011). Epidemiology and infectivity of *plasmodium P.P.falciparum* and *plasmodium vivax* gametocytes in relation to malaria control and elimination. *Clinical microbiology reviews.* 24 :377–410.
- 10- White NJ, Qiao LG, Qi G, Luzzatto L (2012). Rationale for recommending a lower dose of primaquine as a *Plasmodium P.P.falciparum* gametocytocide in populations where G6PD deficiency is common. *Malar J.* 11:418.
- 11- Adjalley SH, Johnston GL, Li T, Eastman RT, Ekland EH, Eappen AG, Richman A, Sim BK, Lee MC, Hoffman SL, Fidock DA (2011). Quantitative assessment of *Plasmodium*

P.P.falciparum sexual development reveals potent transmission-blocking activity by methylene blue. Proc Natl Acad Sci U S A. 108: 1214-1223.

12 - Clyde, D. F. Clinical problems associated with the use of primaquine as a tissue schizontocidal and gametocytocidal drug. Bull (1981). World Health Organ. 59 :391–395.

13- Bancone G, Chowwiwat N, Somsakchaicharoen R, Poodpanya L, Moo PK, Gornsawun G, et al (2016). Single low dose primaquine (0.25mg/kg) does not cause clinically significant haemolysis in G6PD deficient subjects. PLoS ONE. 11(3): e0151898. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151898>.

14 -Bronner U, Divis PC, Farnet A, Singh B (2009). Swedish traveler with Plasmodium Knowlesi malaria after visiting Malaysian Borneo. Malar J.16:15.

15-Ta et al (2014). First case of a naturally acquired human infection with Plasmodium cynomolgi. Malaria Journal. 13:68. 10.1186/1475-2875-13-68.

16- Dicko A, Sagara I, Diemert D, Sogoba M, Niambele MB, Dao A, Dolo G, Yalcouye D, Diallo DA, Saul A, Miller LH, Toure YT, Klion AD, Doumbo O (2007). Year-to-Year Variation in the Age-Specific Incidence of Clinical Malaria in Two Potential Vaccine Testing Sites in Mali with Different Levels of Malaria Transmission Intensity. Am J Trop Med Hyg. 77 :1028-1033.

17-Doumbo O. (1992). Epidémiologie du paludisme au Mali : étude de la chloroquinorésistance, essai de stratégie de contrôle basée sur l'utilisation des rideaux imprégnés de perméthrine associée au traitement systématique des accès fébriles. Thèse de doctorat sciences biologiques (parasitologie, Pathologie, Ecologie), Montpellier II ; France.

18-Doumbo. O, Sangaré. O, Touré. Y. Paludisme dans le Sahel : exemple du Mali. Mal. Trop. Transm. , Ed. AUPELF- UREF.2002-2003 12.

19 -Toure Y.T (1985). Génétique, écologie et capacité vectorielle des membres du complexe anophèle gambiae sl au Mali. Thèse es-science Aix-Marseille III.

22 -Touré Y.T; Petrarca.V ; Traoré S.F ; Coulibaly A ; Maïga H.M ; Sankaré O ; Sow M ; Di Deco M.A et Coluzzi M (1994). Ecological genetic studies in the chromosomal form Mopti of Anopheles gambiae s.s. in Mali, west Africa. Genetica. 94 :213-223.

21-Traoré S.F. (1989) : Etude du comportement et de la contribution à la transmission du palu des membres du complexe Anophèles gambiae à Banambani. Thèse de Doctorat .ISFRA-Bamako.

-
- 22 - Smalley, M. E., and J. Brown (1989). Plasmodium *P.P.falciparum* gametocytogenesis stimulated by lymphocytes and serum from infected Gambian children. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 75:316–317.
- 23 - Bousema, J. T., C. J. Drakeley, and R. W. Sauerwein (2006). Sexual-stage antibody responses to *P. P.P.falciparum* in endemic populations. *Curr. Mol. Med.* 6 :223–229.
- 24 - Trager, W (2004). What triggers the gametocyte pathway in Plasmodium *P.P.falciparum*? *Trends Parasitol.* 21:262–264.
- 25 - Silvestrini F, Alano P & Williams JL (2000). Commitment to the production of male and female gametocytes in the human malaria parasite Plasmodium *P.P.falciparum*. *Parasitology.* 121:465-471.
- 26 -Falk, N., et al (2006). Comparison of PCR-RFLP and Genescan-based genotyping for analyzing infection dynamics of Plasmodium *P.P.falciparum*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 74 :944–950.
- 27 -Smith, T., J. D. Charlwood, W. Takken, M. Tanner, and D. J. Spiegelhalter (1995). Mapping the densities of malaria vectors within a single village. *Acta Trop.* 59 :1–18.
- 28 -Drakeley, C., C. Sutherland, J. T. Bousema, R. W. Sauerwein, and G. A. Targett (2006). The epidemiology of Plasmodium *P.P.falciparum* gametocytes: weapons of mass dispersion. *Trends Parasitol.* 22 :424–430.
- 29-Pierre A (2004). Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l’Océan Indien. Paludisme. Actualités. Mise à jour le 21/09/2004.
- 30-White, N. J (2007). Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis.* 7 :7549-58.
- 31-Taylor W.R. & White, N. J (2004). Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Saf.* 27: 25-61.
- 32-Berkley J., Mwarumba, S., Bramham, K., Lowe, B. & Marsh, K (1999). Bacteraemia complicating severe malaria in children. *Trans R Soc Trop MeHyg.* 93: 283-6.
- 33-Akinyemi, K. O., Bamiro, B. S. & Coker, A. O (2007). Salmonellosis in Lagos, Nigeria: incidence of Plasmodium *P.P.falciparum*-associated co-infection, patterns of antimicrobial resistance, and emergence of reduced susceptibility to fluoroquinolones. *J Health Popul Nutr.* 25. 351-8.
- 34 - Guttman P, Ehrlich P (1891). Ueber die Wirkung des Methylenblau bei Malaria. *Berliner Klin Wochenschr.* 39 :953-956.

-
- 35 - Adjalley SH, Johnston GL, Li T, Eastman RT, Ekland EH, Eappen AG, Richman A, Sim BK, Lee MC, Hoffman SL, Fidock DA (2001). Quantitative assessment of Plasmodium *P.P.falciparum* sexual development reveals potent transmission-blocking activity by methylene blue. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108: E1214-12
- 36 - Delves MJ, Ruecker A, Straschil U, Lelievre J, Marques S, Lopez-Barragan MJ, Herreros E, Sinden RE (2013). Male and Female *Plasmodium P.P.falciparum* mature gametocytes show different responses to antimalarial drugs. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 57:3268-3274.
- 37 - White NJ, Ashley EA, Recht J, Delves MJ, Ruecker A, Smithuis FM, Eziefula AC, Bousema T, Drakeley C, Chotivanich K, et al (2014). Assessment of therapeutic responses to gametocytocidal drugs in Plasmodium *P.P.falciparum* malaria. *Malar J*. 13:483.
- 38 - Chen IT, Gosling RD (2014). Targeting Plasmodium *P.P.falciparum* with primaquine: same efficacy, improved safety with a lower dose? *Expert Rev Clin Pharm*. 7:681-686.
- 39 - Meissner PE, Mandi G, Witte S, Coulibaly B, Mansmann U, Rengelshausen J, Schiek W, Jahn A, Sanon M, Tapsoba T, et al (2005) .Safety of the methylene blue plus chloroquine combination in the treatment of uncomplicated *P.P.falciparum* malaria in young children of Burkina Faso. *Malar J*. 4:45.
- 40 - Meissner PE, Mandi G, Coulibaly B, Witte S, Tapsoba T, Mansmann U, Rengelshausen J, Schiek W, Jahn A, Walter-Sack I, et al (2006). Methylene blue for malaria in Africa: results from a dose-finding study in combination with chloroquine. *Malar J*. 5:84.
- 41- Mahamar et al (2017). *Malar J* 16:289 DOI 10.1186/s12936-017-1935-4
- 42 -Mahamadoun Hamady Assadou et al (2017). Malaria Infection and Gametocyte Carriage Rates in Preparation for Transmission Blocking Vaccine Trials in Bancoumana, Mali. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0845>.
- 43 Guindo O (2004). Epidémiologie du paludisme dans la Région de Sikasso : Formes graves et compliquées à l'Hôpital Régional de Sikasso ; étude CAP et saisonnalité dans un village rural. Thèse Médecine. Bamako.
- 44 -Ouedraogo, A. L., et al (2007). Age-dependent distribution of Plasmodium *P.P.falciparum* gametocytes quantified by Pfs25 real-time QT-NASBA in a cross-sectional study in Burkina Faso. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*,76:626–630.
- 45 -Ouedraogo, A. L., et al (2010). The plasticity of Plasmodium *P.P.falciparum* gametocytaemia in relation to age in Burkina Faso. *Malar. J*. 9:281.
- 46-Doolan, D. L., C. Dobano, and J. K. Baird (2009). Acquired immunity to malaria. *Clin. Microbiol. Rev*. 22:13–36.

47- KAYENTA O K. Epidémiologie du paludisme et évaluation du traitement de l'accès palustre simple à la chloroquine dans le village de Donéguébougou. Thèse Médecine, Bamako, 1997 n°37

48 -Smalley M. E., Abdalla S., Brown J (1981). The distribution of Plasmodium *P.P.falciparum* in the peripheral blood and bone marrow of Gambian children. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 75 :103–105.

49 -Dicko A (1996). Enquête parasito-clinique/PEEM- WARDA, Niono-Mali. Bamako, Mali, Reunion inter-institutions Malienne. ENMP-INRSP-IER, unpublished WARDA report.