

Ministre de l'Enseignement supérieur
Et de la Recherche scientifique

République du Mali

Un Peuple - Un But - Une Foi

Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako



Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

Année universitaire 2017-2018

N°/

Titre

**Tendances des indicateurs palustres au cours
des consultations de routine après
l'implémentation de la chimioprévention du
paludisme saisonnier à Nioro du Sahel**

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le...../...../2018

Devant la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

Par M. Fousseyni Souleymane Doucouré

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (DIPLOME D'ETAT)

Jury

Président : Professeur Souleymane DIALLO II

Membre : Docteur Souleymane DIARRA

Co-directeur : Docteur Drissa S KONATE

Directeur de thèse : Professeur Mahamadou DIAKITE

Directeur de thèse : Professeur Mahamadou DIAKITE

Dédicaces

A Allah

Le Tout Puissant, le Tout-Miséricordieux, et le Très Miséricordieux de m'avoir donné la santé et le courage pour mener à bien ce travail et pour m'avoir fait voir ce jour si important. Qu'Allah guide encore mes pas vers le droit chemin.

A mon père Souleymane Doucouré

Tu es à l'origine de ce que je deviens aujourd'hui car c'est toi qui m'a inscrit à l'école et tu as suivi mes pas jusque maintenant. Ta rigueur, ta persévérance et ton courage dans le travail ont été pour nous une source d'inspiration inépuisable. Papa je ne pourrai jamais te récompenser. Que Dieu te donne une longue vie afin que tu puisses profiter de tous les efforts fournis pour l'éducation de tes enfants, Amen !

A la mémoire de ma défunte mère Fatoumata Doucouré

Chère mère, tu m'as mis au monde et m'as couvert d'amour. Tu m'as toujours cru et investi en moi pour que je sois ce que je suis aujourd'hui. J'aimerais bien vouloir t'avoir parmi nous aujourd'hui mais Dieu en a décidé autrement. Maman je ne te remercierai jamais assez et je prie que le bon DIEU te pardonne et qu'Il t'accueille dans son paradis. Reposes en paix ma maman chérie, Amen !

A ma très chère épouse, Kadidiatou Doucouré

Quand je t'ai connu, j'ai trouvé en toi la femme de ma vie, mon âme sœur et la lumière de mon chemin. Ma vie à tes côtés est remplie de belles surprises. Tes sacrifices, ton soutien moral, ta gentillesse sans égale, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Que Dieu réunisse nos chemins pour une longue vie sereine et que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A mes tontons Youssouf Djiri, Boubou, Thiomy et tous les autres

Merci à tous pour vos soutiens, vos bénédictions et vos conseils.

Un grand merci à mon tonton **Noumou Soumaré** qui crût en moi depuis le jour que j'ai choisi de devenir médecin et qui m'a toujours soutenu par ses bénédictions et par ses conseils.

A toutes mes tantes, merci pour vos bénédictions et vos conseils.

A toute ma famille, frères, sœurs, nièces, neveux, cousins et cousines. Je vous dis un grand merci pour votre soutien.

A mes oncles et tantes paternels et maternels, merci pour vos bénédictions et vos conseils.

Remerciements

Au Pr Mahamadou Diakité qui m'a accueilli à bras ouverts et qui a eu confiance en moi en me confiant ce sujet de thèse malgré mes faibles connaissances dans le domaine. Merci cher maître pour votre humilité, votre disponibilité et vos encouragements. Que le Tout-Puissant vous bénisse et vous accorde une longue vie.

A toute l'équipe du MRTC et particulièrement l'Unité Immunogénétique et Hémoglobinopathie du MRTC: Dr Seidina Diakité, Dr Drissa Konaté, Dr Karim Traoré, Dr Saibou Doumbia, Dr Ibrahim Sanogo, Dr Mory Doumbia, Mr Abdoul Salam Keita, Dr Ismaila Coulibaly, Mr Moussa Kéita, Dr Mamadou Seydou Traoré, Dr Bourama Kéita, Dr Mamadou Coulibaly, Dr Oumou Coulibaly, Dr Daoud Ourd Ousmane, interne Alkaly Doumbia, interne Aichata Maiga, ainsi que tout les autres Sans vous, cette thèse ne serait pas ce qu'elle est. Vous avez tous participé à sa réalisation de par vos conseils et vos encouragements. Merci pour vos gentillesse et vos disponibilités. Recevez ici mes sincères salutations ainsi que ma reconnaissance.

A mes amis : Ibrahima Bathé, Hamboye Gassama, Mahamadou Djeffaga, Abdoulaye Touré, Moussa S. Traoré, Mahamoud Traoré, Abdoulaye Moumouni Diallo, Amaye Sy, Boulaye Diawara, Idrissa touré etc....

A mes amis camarades de promotion : Dr Ladji Doucouré, Dr Soya Touré, Amadou cissé, Cheick Hamalla Sissoko, Doua Kanté, Dr Bréhima Traoré dit Brin, Dr Soumaila Kassim M Sidibé, Dr Stapha Diarra, Madame Touré Timogo Sanogo, Dr Boissé Traoré, Dr Fousseyni Kané, Dr Aboubacar Dabo.

A la 7^{ème} promotion du Numerus clausus « Feu Aliou Ba »

A tous les enseignants, personnels, et étudiants de la Faculté de Médecine et d'Odonto-stomatologie de Bamako

Cher Maître et présent de jury :

Professeur Souleymane DIALLO

- **Pharmacien Biologiste**
- **Professeur de bactériologie-virologie à la Faculté de Pharmacie**
- **Colonel Major des services de santé des Armées**
- **Ex-Directeur Général du centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM) de Bamako**

La promptitude avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations, prouve votre amour pour la science et votre cordialité. Votre rigueur scientifique, votre sens du travail bien fait et votre dynamisme, font de vous un maître admiré et respecté. Quel honneur pour nous de vous avoir comme Président de notre Jury. Que Dieu vous comble de grâces.

A notre maître et membre du jury :

Docteur Souleymane DIARRA

- **Docteur en Médecine**
- **Master en épidémiologie**
- **Spécialiste en gestion des urgences de santé publique**
- **Assitant en épidémiologie au DERSP (DER en santé publique) de FMOS/USTTB**
- **Coordinateur national du programme de sécurité sanitaire Mondiale (GHSA) du MSHP**

Nous sommes très heureux de votre présence dans ce jury. Vous nous avez honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Votre désir profond de valoriser la profession fait de vous un homme respectable. Recevez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre maître et Codirecteur de thèse :

Docteur Drissa KONATE

- **Docteur en Médecine**
- **Master en épidémiologie**
- **Médecin Chercheur au MRTC/FMOS**

Ce travail est avant tout le fruit de vos efforts. Nous avons apprécié vos qualités humaines et scientifiques tout au long de ce travail. Votre disponibilité constante ; votre simplicité, votre amour pour le travail bien fait et surtout votre patience font de vous un maître respectable et admiré. Merci pour votre soutien et les conseils que vous nous avez prodigués. Permettez-nous cher maître de vous adresser l'expression de notre profond respect et de nos sincères remerciements.

A notre maître et Directeur de thèse :

Professeur Mahamadou DIAKITE

- **DPhil en Immunogénétique à l'Université d'Oxford**
- **Responsable du Laboratoire Immunogénétique et Parasitologie (MRTC)**
- **Chef du Département des Relations Exterieures et de Coopération de (l'USTTB)**
- **Directeur Scientifique Adjoint du Centre Universitaire de Recherche Clinique**
- **Secrétaire Permanent du Comité d'Ethique de la (FMOS/FAPH)**

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 avez cultivé en nous, l'endurance, la persévérance, le sens du travail bien fait et surtout la patience. Votre simplicité, votre disponibilité, votre rigueur, votre dynamisme font de vous un homme respectueux, respectable et d'une immense grandeur.

Cher Maître veuillez recevoir en toute modestie l'expression de notre immense gratitude.

Liste des sigles et abreviations

CPS	Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier
CSA	Chondroïtine Sulfate A
CSRéf	Centre de Santé de Référence
CTA	Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine
EDM	Electron-Dense-Material
EDSM-V	Enquête Démographique et de Santé au Mali
EIPM	Enquête sur les Indicateurs du Paludisme au Mali
FAPH	Faculté de Pharmacie
FMOS	Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
GR	Globule Rouge
HRP2	Histidin Rich Protein 2
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1 (Molécule d'Adhésion Intercellulaire-1)
ICAM-1	Inter Cellular Adhesion Molecule 1
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IP	Indice Plasmodique
IS	Indice Splénique
KAHRP	Knob-Associated Histidin Rich Protein (Protubérance Associées à la Protéine Riche en Histidine)
LMVR	Laboratory of Malaria and Vector Research (Laboratoire de Recherche sur le Paludisme et les Vecteurs)
MII	Moustiquaire Imprégnée d'Insecticide
MILD	Moustiquaire imprégnée de Longue Durée
MRTC	Malaria Research and Training Center (Centre de Recherche et de Formation sur le Paludisme)
MS	Médecin Sans Frontière
MTBV	Vaccin Bloquant la Transmission du paludisme
NIAID	National Institute of Allergy and Infections Diseases (Institut National d'Allergologie et de Maladies Infectieuses)
NIH	National Institutes of Health (Institut Nationaux de la Santé)

NK Cell	Natural Killer Cell (Cellule tueuse naturelle)
NO	Oxide Nitrite
PCR	Polymerase Chain Reaction (Réaction de polymérisation en chaîne)
PECAM	Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule (Molécule d'adhésion cellulaire à l'endothélium des plaquettes, PECAM -1)
Pf	Plasmodium falciparum
<i>PfCRT</i>	<i>Plasmodium falciparum</i> chloroquine Resistance transporter (Transporteur de <i>Plasmodium falciparum</i> chloquinorésistant)
PfEMP	Plasmodium falciparum Erythrocyte Membrane Protein-1 (Protéine-1 de <i>P. falciparum</i> sur la membrane érythrocytaire)
PfHP1	Plasmodium falciparum histone Protein-1
PfHRP	Plasmodium falciparum Histidin Rich Protein (Protéine riche en histidine de <i>P. falciparum</i>)
PLDH	Plasmodium Lactate Deshydrogenase
PNLP	Programme National de Lutte contre le Paludisme
PTM	Post Traductionnelle Modification
QBC	Quantitative Buffy Coat
RBC	Red Blood Cell (globule rouge)
RESA	Ring Erythrocyte Surface Antigen (Antigène à la surface de l'érythrocyte au stade d'anneau)
SLC	Single level cell
SMFA	Standard Membrane Feeding Assay
TNF	Tumor Necrosis Factor (Facteur nécrosant tissulaire)
UNICEF	Fonds des Nations Unies pour l'Enfance et la Culture
USTTB	Université des Sciences, des Techniques et des Technologie de Bamako
VBT	Vaccins Bloquant la Transmission
VCAM	Vascular Cell Adhesing Molecular 1 (Molécule d'adhésion cellulaire Vasculaire -1)
WHO/OMS	World Health Organization (Organisation mondiale de la Santé)

Table des matières

1. Introduction	15
2- Objectifs	17
2.1. Objectif général	17
2.2. Objectifs spécifiques	17
3. Généralités	18
3.1. Paludisme	18
3.1.1. Epidémiologie.....	18
3.1.2. Agents pathogène	22
3.1.3. Cycle biologique du <i>Plasmodium</i>	24
3.1.4. Physiopathologie du paludisme	28
3.1.5 Mécanismes immunologiques	30
3.1.6. Diagnostic du paludisme	33
3.1.7. Prise en charge du paludisme	37
4. Méthodologie	44
4.1. Cadre de l'étude	44
4.2. Sites et lieu d'étude	44
4.2.1. Climat et végétation	46
4.2.2. Population de Nioro du Sahel.....	46
4.2.3. Activités de la population.....	46
4.2.4. Situation sanitaire	46
4.3. Type d'étude	47
4.4. Période d'étude	48
4.5. Population d'étude	48
4.5.1. Critères d'inclusion	48
4.5.2. Critères de non inclusion.....	48
4.6. Techniques de laboratoire utilisées	48
4.7. Variables mesurées.....	48
4.8. Gestion et l'analyse des données	49
4.9. Considérations éthiques	49
4.10. Définition opératoire	49
5. Résultats	50
5.1. Résultats globaux	50

5.2. Résultats descriptifs	51
5.3 Résultats analytiques	53
6. Commentaires et discussion	58
7. Limites de l'étude.....	63
8. Conclusion.....	64
9. Recommandations.....	65
10. Références bibliographiques	66
11. ANNEXES.....	72
11.1. Technique de la goutte épaisse	72
12. Fiche signalétique	78
13. Résumé.....	79
14. Summary	80
15. Serment d'hippocrate	81

Liste des Figures

Figure 1 : cycle biologique du <i>Plasmodium</i>	27
Figure 2 : communes du cercle de Nioro du Sahel (source : Ministère de la santé et de l'hygiène publique du Mali).	45
Figure 3 : température moyenne et maximale à Nioro du Sahel(Infoclimat)	47
Figure 4 : précipitations moyennes mensuelles en mm de pluies à Nioro du Sahel (Infoclimat).....	47
Figure 5 : répartition temporelle des cas de paludisme en fonction des groupes d'âge avant et après la CPS au CSRef de Nioro du Sahel.....	57
Figure 6 : technique de la goutte épaisse	74
Figure 7 : analyseur et Microcuvette HemoCue.....	76
Figure 8 : mécanisme de mesure du taux d'Hb par l'appareil HemoCue 201+	77

Liste des Tableaux

Tableau I: classification du paludisme en fonction du niveau d'endémicité	19
Tableau II : classification taxonomique du <i>Plasmodium</i>	22
Tableau III: formes severes palustres d'après l'OMS en 2000	36
Tableau IV : répartition des patients suspects de paludisme au CSRéf de Nioro du Sahel en fonction des groupes d'âges de 2013 à 2016	51
Tableau V: répartition des patients suspects de paludisme au CSRéf de Nioro du Sahel en fonction du sexe de 2013 à 2016.....	51
Tableau VI : proportion du paludisme chez les patients reçus en consultation au CSRéf de Nioro du Sahel de 2013 à 2016.....	52
Tableau VII : proportion du paludisme au CSRéf de Nioro du Sahel avant et après l'implémentation de la CPS en fonction des groupes d'âge.....	53
Tableau VIII : parasitèmie moyenne avant et après l'implémentation de la CPS en fonction des groupes d'âge au CSRéf de Nioro du Sahel	54
Tableau IX : proportion de l'anémie avant et après l'implémentation de la CPS en fonction des groupes d'âge au CSRéf de Nioro du Sahel	55
Tableau X : taux moyen d'hémoglobine chez les patients paludéens en fonction des groupes d'age avant et après l'implémentation de la CPS au CSRéf de Nioro du Sahel	56

1. Introduction

Le paludisme est la parasitose la plus répandue et la plus redoutable dans le monde. Il est dû à un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par la pique infectante d'un moustique femelle du genre *Anopheles* lors de son repas sanguin [1]. L'Afrique subsaharienne paie un lourd tribut à cette maladie avec 90% des cas et 91% de décès liés au paludisme [2]. Il représente un facteur majorant la pauvreté par son impact négatif sur le développement économique et humain dans les zones endémiques [3].

Au Mali, le paludisme demeure un problème majeur de santé publique de par sa morbidité, sa mortalité et les répercussions socio-économiques qu'il occasionne. Il représente 40% des motifs de consultation dans les formations sanitaires [4]. Sa prévalence est estimée à 36% chez les enfants de moins de 5 ans selon l'enquête sur les indicateurs du paludisme 2015 [5]. Les différentes stratégies de lutte ont été implémentées par le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) pour faire face à ce fléau. Notamment, la lutte anti vectorielle, le traitement préventif intermittent au cours de la grossesse, le diagnostic et la prise en charge précoce des cas [6]. Malgré la réduction de l'incidence et de la mortalité du paludisme au niveau mondial, il reste une préoccupation majeure en Afrique subsaharienne [2]. Face à cette situation, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande désormais une intervention supplémentaire chez les enfants moins de 5 ans pour lutter contre le paludisme dans les zones où la transmission est saisonnière: la Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier (CPS) [7].

La CPS consiste en un cycle de traitement complet par la sulfadoxine/pyriméthamine (SP) et l'amodiaquine (AQ), administré à des enfants âgés de 3 à 59 mois, 4 fois par an à intervalles d'un mois, à partir du début de la saison de transmission (dans les zones où les deux médicaments conservent une efficacité antipaludique suffisante). Elle est recommandée dans les zones de la sous-région du Sahel où la transmission saisonnière est forte et courte.

Les essais cliniques réalisés sur la CPS ont rapporté des effets protecteurs allant jusqu'à 78% contre le paludisme clinique [8] et 61% contre le paludisme sévère

même dans les zones ayant une couverture élevée en moustiquaires [9, 10]. Elle s'est avérée efficace, peu coûteuse, sûre et réalisable dans la prévention du paludisme chez les enfants. Les études sur la CPS au cours de la saison de transmission permettront d'évaluer périodiquement ces effets sur les indicateurs palustres chez les enfants, elles permettront également de renforcer le système de surveillance épidémiologique du paludisme afin d'élaborer des meilleures stratégies pour consolider ces différentes interventions. La CPS a été mise œuvre en 2012 au Mali et particulièrement en 2015 à Nioro du Sahel. La plupart des études réalisées sur la CPS étaient des essais cliniques et ont eu lieu principalement dans les zones à transmission forte [11]. La présente étude s'inscrit dans le cadre du système de suivi/évaluation des actions de santé et vise à analyser les tendances du paludisme au cours des consultations de routine dans le district sanitaire de Nioro du Sahel après l'implémentation de la CPS dans la zone.

2- Objectifs

2.1. Objectif général

Analyser les tendances du paludisme au cours des consultations de routine après l'implémentation de la chimioprévention du paludisme saisonnier dans le district sanitaire de Nioro du Sahel de 2013 à 2016

2.2. Objectifs spécifiques

- Déterminer la proportion du paludisme chez les cas suspects vus en consultation au CSRéf de Nioro avant et après l'implémentation de la CPS ;
- Déterminer la proportion de l'anémie chez les patients suspectés de paludisme vus en consultation au CSRéf de Nioro avant et après l'implémentation de la CPS ;
- Comparer les proportions du paludisme, de l'anémie palustre et la distribution temporelle de cas chez les patients paludéens vus en consultation au CSRéf de Nioro avant et après l'implémentation de la CPS.

3. Généralités

3.1. Paludisme

Le paludisme est une maladie potentiellement mortelle due à des parasites transmis à l'homme par des piqûres de moustiques femelles infectés. Les jeunes enfants, les femmes enceintes et les voyageurs non immunisés venant de régions exemptes de paludisme sont particulièrement vulnérables à la maladie. Environ 3,2 milliards de personnes soit près de la moitié de la population mondiale sont exposées au risque de contracter le paludisme [12]. Entre 2000 et 2015, l'incidence du paludisme a baissé de 37% à l'échelle mondiale tandis que le taux de mortalité a reculé de 60% toutes tranches d'âges confondues et de 65% chez les enfants de moins de cinq ans [13].

3.1.1. Epidémiologie

La transmission du paludisme est élevée dans toute la zone intertropicale entre le 30° de latitude nord et le 30° de latitude Sud, particulièrement en Afrique où la majorité des cas sont enregistrés [14]. La distribution du paludisme est extrêmement variable d'une zone géographique à une autre. Cette hétérogénéité est sous la dépendance de nombreux facteurs tels que le vecteur, l'hôte et le parasite. Tous ces facteurs sont en relation dynamiques avec les facteurs environnementaux et socio-économiques qui conditionnent l'épidémiologie du paludisme [15].

3.1.1.1. Facies épidémiologiques

Les indices qui permettent de classer les zones de transmission du paludisme sont en fonction des facteurs qui conditionnent l'épidémiologie du paludisme. L'indice de stabilité permet de classer le paludisme en deux zones :

- ✓ Les zones de paludisme stable ou endémique : la transmission du paludisme est longue et intense entraînant une prémunition permettant aux individus de limiter les manifestations cliniques graves chez les jeunes enfants.
- ✓ Les zones de paludisme instable ou épidémique : la transmission du paludisme est très courte et il sévit sous forme épidémique. Ce caractère épisodique de la transmission ne permet pas le développement de la prémunition. Tous les individus sont à risque de développer la maladie [16].

Tableau I: classification du paludisme en fonction du niveau d'endémicité [17].

Niveau d'endémicité	IP (Yaoundé, 1962)	IS (Kampala, 1950)	Caractéristiques de la transmission
Hypoendémiques	<10% enfants de 6 mois- 11ans	<10% chez les enfants de 2-9 ans	Sporadique
Mésoendémique	11-50% enfants de 2-9 ans	11-50% chez les enfants de 2-9 ans	Périodique en fonction de la pluviométrie
Hyperendémique	50-75% enfants de 2-9 ans	50-75% chez les enfants de 2-9 ans	Intense
Holoendémique	>75% enfants de 2-9 ans	>75% chez les enfants de 2-9 ans	Peut survenir toute l'année

IP : Indice Plasmodique ; **IS** : Indice Splénique.

Au Mali, il y a une extrême variabilité de la situation épidémiologique en fonction des faciès géoclimatiques. Il existe cinq modalités épidémiologiques de transmission du paludisme [18].

- Une zone soudano-guinéenne à transmission saisonnière longue ≥ 6 mois. Dans cette zone, l'indice plasmodique (IP) chez les enfants est $\geq 80\%$. L'état de prémunition est acquis vers l'âge de 5-6 ans au prix d'une forte mortalité infantile ;
- Une zone sahélienne à transmission saisonnière courte ≤ 3 mois. Dans cette zone, l'IP se situe entre 50-70%. L'état de prémunition est rarement atteint avant l'âge de 9-10 ans ;
- Une zone de transmission sporadique voire épidémique correspondant aux régions du Nord et à certaines localités des régions de Koulikoro et de Kayes. L'IP est en dessous de 5%. Tous les groupes d'âge sont à risque de paludisme grave ;

- Des zones de transmission bi ou plurimodales comprenant le delta intérieur du fleuve Niger et les zones de barrage et de riziculture (Manatali, Markala, Selingué). L'IP se situe entre 40-50%. L'anémie reste un phénotype clinique important de la maladie ;
- Des zones peu propices à l'impaludation particulièrement dans les milieux urbains comme Bamako et Mopti où le paludisme est hypoendémique. L'IP est $\leq 10\%$ et les adultes peuvent faire des formes graves et compliquées de la maladie.

3.1.1.2. Groupes vulnérables

✓ Enfants

Le paludisme de l'enfant apparaît après la disparition de la protection du nouveau-né par les anticorps maternels à 6 mois et le remplacement progressif de l'hémoglobine foétale (HbF) par l'hémoglobine A (HbA) après l'âge de 3 mois. L'enfant acquiert une immunité labile et incomplète, au prix de nombreux épisodes palustres. Le paludisme est la première cause de mortalité infantile mondiale et la première cause des convulsions fébriles en Afrique noire [18]. Le diagnostic, parfois difficile, doit être envisagé devant tout syndrome fébrile, et insister d'emblée sur la nécessité d'un traitement rapide et efficace devant tout cas confirmé de paludisme.

✓ Femme enceinte

Le paludisme et la grossesse sont deux situations qui s'aggravent mutuellement. Le paludisme est plus grave et plus fréquent au cours de la grossesse, surtout pendant le 3^{ème} trimestre et à l'accouchement, provoquant une importante morbidité et mortalité maternelle, foétale et périnatale [19]. Les conséquences du paludisme au cours de la grossesse sont très variables en fonctions des zones de transmission et le niveau d'immunité acquise contre le paludisme. Dans les zones d'endémie palustre, la grossesse s'accompagne d'une certaine diminution de l'immunité acquise surtout chez la primigeste. Toutefois, le paludisme reste assez souvent latent provoquant fréquemment l'anémie et le faible poids du nouveau-né [20]. Les primigestes sont plus susceptibles de faire le paludisme que les multigestes [21].

Dans les zones à faible transmission, le paludisme peut provoquer un avortement ou un accouchement prématuré [19].

3.1.2. Agents pathogène

3.1.2.1. Taxonomie

Tableau II : classification taxonomique du *Plasmodium*

Règne :	Protista
Sous-règne :	Protozoa
Phylum :	Apicomplexa
Classe :	Sporozoa
Sous-classe	Eucoccidia
Ordre :	Haemosporidae
Famille :	Plasmodidae
Genre :	<i>Plasmodium</i>
Espèces :	<i>falciparum, malariae, ovale, vivax, knowlesi</i>

Le genre *Plasmodium* comprend 172 espèces qui infectent les oiseaux, les reptiles et les mammifères. Les autres genres du même groupe comprennent *Hepatocystis*, *Haemoproteus* et *Leucocytozoon*, dont aucun n'est infectieux pour l'homme. Les parasites des humains et des primates font tous partie soit du sous-genre *Plasmodium (Plasmodium)* soit du sous-genre *Plasmodium (Laverania)*, alors que toutes les autres espèces infectant les mammifères font partie du sous-genre *Plasmodium (Vinckeia)*.

Les différents sous-genres se distinguent les uns des autres par des caractères morphologiques et des particularités du cycle biologique qui ont été utilisés comme critères taxonomiques dans la classification classique de Garnham [22].

3.1.2.2. Espèces

Le paludisme est transmis par un protozoaire du genre *Plasmodium*. Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* touchant diverses espèces animales, mais seulement cinq de ces espèces sont retrouvées en pathologie humaine [15].

❖ Plasmodium falciparum

C'est l'espèce plasmodiale la plus répandue et la plus redoutable au monde surtout dans les zones tropicales et subtropicales. Elle représente 85 à 90% de la formule parasitaire au Mali. Il est le parasite du paludisme le plus prévalent en Afrique subsaharienne. Il est à l'origine de 99 % des cas de paludisme estimés en 2016. Il se transmet pendant toute l'année dans les régions équatoriales avec des recrudescences saisonnières, tandis que cette transmission ne survient qu'en période chaude et humide dans les régions subtropicales [15]. *P. falciparum* est responsable des formes cliniques potentiellement mortelles, notamment le neuropaludisme. Son incubation peut aller de 7-12 jours.

❖ Plasmodium vivax

Beaucoup plus rare en Afrique, il est très largement répandu en Amérique du Sud et en Asie. Les érythrocytes du groupe sanguin Duffy négatif (sujets originaires d'Afrique de l'Ouest en majorité) ne possèdent pas le récepteur membranaire nécessaire à l'infection de *P. vivax*. Récemment, des cas d'infection à *P. vivax* ont été décrits en Afrique [23]. Les manifestations cliniques liées à *P. vivax* sont classiquement considérées comme bénignes, mais parfois avec des accès de reviviscences (formes de rechute). Cependant, dans les zones d'endémie palustre il peut avoir des répercussions graves sur l'état de santé des populations, notamment par l'intermédiaire des anémies chez l'enfant [15]. Son incubation est de 11 à 13 jours avec souvent des rechutes tardives.

❖ Plasmodium malariae

Il sévit en Afrique de manière beaucoup plus sporadique. Il est surtout responsable des reviviscences très tardives (jusqu'à 20 ans après le retour de la zone d'endémie). Les mécanismes physiopathologiques de ces formes tardives ne sont pas totalement élucidés, certains évoquent la présence de mérozoïtes latents dans les voies lymphatiques. Les manifestations cliniques dues à l'infection sont bénignes mais peut parfois entraîner des complications rénales [15]. Son incubation peut aller de 15 à 21 jours.

❖ Plasmodium ovale

Il est essentiellement retrouvé en Afrique intertropicale du centre et de l'ouest. Les manifestations cliniques sont généralement modérées. Son évolution est bénigne mais il peut persister dans le foie sous forme dormante provoquant des rechutes tardives [15]. Son incubation peut aller de 15 jours au minimum jusqu'à 4 ans. Les méthodes génétiques ont récemment montré que *P. ovale* se compose de deux sous-espèces, *P. ovale curtisi* et *P. ovale wallikeri* [24, 25].

❖ P. knowlesi

Il sévit en Asie du sud-est (particulièrement en Malaisie, à Bornéo), en zone forestière car il touchait initialement le singe. Il est morphologiquement proche de *P. malariae* et se différencie des autres espèces par un cycle érythrocytaire de 24 heures responsable d'une fièvre quotidienne. Il existe de rares formes graves, voire mortelles, avec forte parasitémie [15].

3.1.3. Cycle biologique du Plasmodium

Les plasmodies sont des protozoaires ayant un cycle complexe qui se déroule successivement chez l'homme (phase asexuée chez l'hôte intermédiaire) et chez l'anophèle (phase sexuée chez l'hôte définitif). La connaissance du cycle du paludisme permet de comprendre les modalités de sa transmission. Le paludisme est transmis par la piqûre d'un moustique, l'anophèle femelle. La phase sanguine du cycle rend possible d'autres modes de contamination telles que la transmission congénitale, la transmission transfusionnelle, par greffe d'organe [26]. Les facteurs favorisant la transmission sont la température, l'eau et l'humidité. Les facteurs anthropiques (barrage, irrigations, déforestation, transports, migration, etc.) [27].

3.1.3.1. Cycle chez le moustique (sporogonie)

Les gamétocytes ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté, se transforment en gamètes mâle et femelle qui fusionnent en un œuf libre, mobile, dénommé ookinète. Cet ookinète quitte la lumière du tube digestif, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac et se transforme en oocyste [15]. Les cellules parasites se multiplient à l'intérieur de cet oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. Ces

sporozoïtes sont les formes infectantes, prêtes à être inoculées avec la salive du moustique lors d'un repas sanguin sur un hôte vertébré. La durée du développement sporogonique du *Plasmodium* varie en fonction des conditions climatiques : entre 9 et 20 jours pour *P. falciparum* (30°C et 20°C), un peu plus rapide pour *P. vivax* à températures équivalentes (l'espèce tolère aussi des températures plus basses : 18 °C), plus long pour *P. malariae*. Chez le moustique, l'ensemble de ce cycle se déroule de 9 à 40 jours, suivant la température extérieure et les espèces en cause. La durée de vie de l'anophèle est d'environ 30 jours [28].

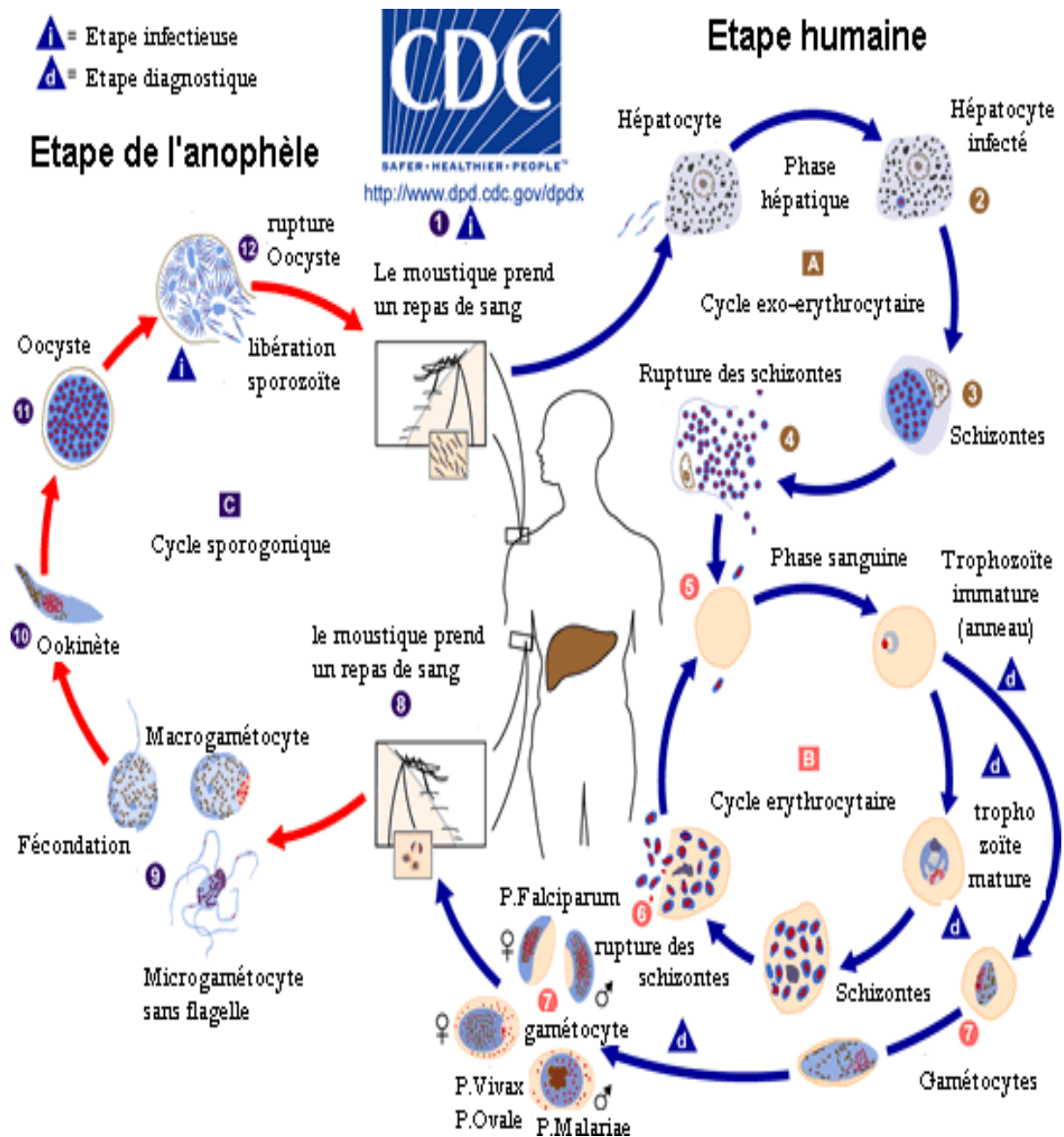
3.1.3.2. Chez l'homme

Schizogonie pré-érythrocytaire

Elle correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique. Les sporozoïtes inoculés par l'anophèle femelle lors de son repas sanguin restent pendant une trentaine de minutes maximum dans la peau, la lymphe et le sang, puis envahissent les hépatocytes en quelques minutes grâce à une interaction entre la protéine majeure de la surface du sporozoïte (CSP) et un récepteur spécifique situé sur la membrane plasmique de l'hépatocyte du côté de l'espace de Disse (espace en contact avec le sang circulant). Le sporozoïte entre alors en phase de réplication au sein de la vacuole parasitophore et de la prolifération intracellulaire qui repousse en périphérie le noyau de la cellule. Ce dernier finit par constituer une masse multinucléée appelée schizonte (schizonte hépatocytaire). Après quelques jours de maturation, ces schizontes éclatent et libèrent de milliers de mérozoïtes dans la circulation sanguine. Cette phase de multiplication est asymptomatique et dure de 8 à 15 jours selon les espèces. La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes [15]. Dans les infections à *P. vivax* et à *P. ovale*, on peut observer les formes dormantes appelées hypnozoïtes (schizogonie hépatique retardée) entraînant la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs mois après l'infection, expliquant ainsi les rechutes tardives observées avec deux espèces.

✚ Schizogonie érythrocytaire

Elle correspond à la phase clinique de l'infection palustre, les symptômes sont d'intensités variables en fonction du profil immunitaire de la personne infectée. Les mérozoïtes libérés lors de la rupture des schizontes hépatocytaires vont débiter le cycle sanguin asexué de prolifération en infectant les érythrocytes. Le mérozoïte pénètre grâce à un processus parasitaire actif et se différencie au sein de la vacuole parasitophore en anneau, puis en trophozoïte, stade à partir duquel une intense phase répllicative commence. Il donne alors naissance au schizonte qui, après une segmentation montre une forme caractéristique de rosace, entraînant la destruction des globules rouges et la libération de 8 à 32 mérozoïtes. Ces mérozoïtes vont rapidement réinfecter d'autres érythrocytes sains et commencer un nouveau cycle de réplication. L'ensemble de ce cycle dure 48 à 72 heures selon l'espèce plasmodiale. L'apparition des gamétocytes a lieu après un certain nombre de cycles, généralement vers la deuxième semaine qui suit l'infection et ces formes peuvent persister plusieurs semaines après la guérison. Certains mérozoïtes subissent une maturation accompagnée d'une différenciation sexuée et se transforment en gamétocytes mâle et femelle. A la suite d'une nouvelle piqûre lors de son repas sanguin, les gamétocytes mâles et femelles (au dimorphisme sexuel marqué) sont ingérés par l'anophèle pour un nouveau cycle.

Figure 1 : Cycle biologique du *Plasmodium*

Source: <https://www.google.com/search?q=cycle+biologique+de+p+falciparum>. (Consulté le 02/05/2018)

3.1.4. Physiopathologie du paludisme

Les symptômes du paludisme commencent à partir du stade intra-érythrocytaire du cycle de développement du parasite. Les manifestations cliniques sont dues à des interactions entre le parasite et l'hôte entraînant la destruction des hématies hôtes et la libération simultanée et massive des formes mérogoniques. La périodicité des schizogonies permet donc la distinction entre les fièvres tierces (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*) et quartes (*P. malariae*) chez l'homme [29]. La fièvre est surtout liée à la libération d'une substance pyrogène (hémozoïne) lors de l'éclatement des globules rouges parasités. Des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, l'IL-2, l'IL-6 et TNF- α) sont produites au cours de cette interaction entraînant aussi des effets pyrogènes [15]. La destruction des globules rouges conduit à l'anémie d'installation progressive ainsi que d'autres mécanismes auto-immunitaires tels que la fixation de l'antigène plasmodial soluble sur les membranes érythrocytaires, l'action de facteurs plasmatiques libérés par les parasites fragilisant les parois érythrocytaires et l'activité opsonisante d'autres produits du métabolisme parasitaire favorisant la phagocytose des hématies par les monocytes [30].

Le neuropaludisme et l'anémie sont les complications majeures du paludisme à *P. falciparum*. Les mécanismes physiopathologiques évoqués pour expliquer l'apparition de ces formes graves sont la séquestration d'hématies parasitées par des formes matures de *Plasmodium* et l'intervention de cytokines ou autres médiateurs [15, 31]. La séquestration est le mécanisme prépondérant du neuropaludisme. Elle peut être schématiquement décomposée en plusieurs phénomènes :

- **Le phénomène de l'auto- agglutination**

L'auto-agglutination des hématies parasitées a été observée sur de nombreuses souches de *P. falciparum* étudiées en culture au laboratoire. Il s'agit d'un regroupement des érythrocytes infectés entre eux pour former des micros agrégats susceptibles d'obstruer les capillaires profonds. Ce phénomène a été observé chez les patients porteurs de forte parasitémie en dehors de tout phénotype d'adhésion. Les mécanismes moléculaires qui prédisposent à sa survenue sont encore mal connus [32] ;

- **Le phénomène de formation des rosettes ou « rosetting »**

Les hématies parasitées ont la faculté d'attirer au tour d'elles des hématies non-infectées pour former des rosettes : c'est le phénomène de « rosetting ». La formation des rosettes est la conséquence de la liaison entre des ligands parasitaires (PfEMP1) présents à la surface des hématies infectées et leurs récepteurs sur les globules rouges non infectés. Plusieurs récepteurs pour les ligands parasitaires (PfEMP1) ont été décrits à la surface des globules rouges tels que le récepteur 1 du complément (CR1/CD35), les trisaccharides des groupes sanguins A et B, le CD36, et le PECAM-1/CD31 ;

Les anticorps (IgM et IgG) et certains composants du complément (C3b et C4b) jouent aussi un rôle dans ce phénomène à travers le récepteur 1 du complément CR1 [30]. Il aboutit à la formation d'un agrégat qui contribue à l'obstruction des petits vaisseaux sanguins. Ce phénomène a été bien étudié in-vitro sur des lignées cellulaires (fibroblastes). La formation de rosettes constitue un mode de protection pour le parasite contre le système phagocytaire de la rate et exerce un effet délétère pour l'hôte par blocage du flux sanguin [33] ;

- **Le phénomène de cytoadhérence**

La cytoadhérence correspond à l'adhésion des hématies parasitées aux cellules endothéliales vasculaire ou aux cellules trophoblastiques placentaire [31]. C'est le mécanisme qui a été le mieux étudié ces dernières années. Ce phénomène permet au *Plasmodium* de se développer plus facilement grâce à un environnement gazeux favorable, d'échapper à la clairance splénique et provoquer l'obstruction des micro-vaisseaux surtout au niveau cérébral qui semble être la principale cause du neuropaludisme [34]. La séquestration entraînerait une dilatation des micro-vaisseaux par la libération du monoxyde d'azote (NO), responsable de l'œdème cérébral et pulmonaire [34]. Les hématies parasitées expriment à leur surface des protubérances (knobs) qui semblent jouer un rôle important dans leur adhésion aux cellules endothéliales [35]. Il s'agit de protubérances protéiniques auxquelles sont incorporés des antigènes plasmodiques. Parmi ces antigènes plasmodiques on peut citer : la PfEMP-1 et 2 (*Plasmodium falciparum* Erythrocyte Membrane Protein 1 et 2), la PfHRP-1 (*Plasmodium falciparum* Histidin Rich Protein) ou KAHRP (*Knob-Associated Histidin-Rich Protein*), RESA (*Ring Erythrocyte Surface Antigen*) et EDM (*Electron-Dense- Material*). Parmi ces protéines parasitaires associées aux knobs,

PfEMP-1 est le ligand parasitaire le mieux caractérisé. PfEMP-1 interagit avec des récepteurs spécifiques au niveau des cellules endothéliales vasculaires et du syncytiotrophoblaste comme l'ICAM-1 (*Inter Cellular Adhesion Molecule-1*), le CD36, le VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesing Molecular-1*) le CD31 ou PECAM-1, le CSA (*Chondroitin Sulfate A*), la selectin [36]. L'adhésion des hématies parasitées à ces récepteurs entraîne leur séquestration à l'intérieur de la microcirculation. La séquestration permet aux hématies parasitées d'échapper à la clairance splénique et contribue à la gravité du paludisme.

3.1.5 Mécanismes immunologiques

Le système à médiation cellulaire impliquant les lymphocytes CD4 et les macrophages joue un rôle très important dans la pathogénèse du neuropaludisme. Les antigènes plasmodiaux facilitent le recrutement des macrophages et la libération de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IFN γ , IL-1, IL-6) dont leur action se conjugue au phénomène de ralentissement circulatoire conséquence de la séquestration [15].

L'infection par le *Plasmodium* engendre des réponses immunitaires de l'hôte. Ces réponses immunes sont régulées par le système immunitaire non spécifique dit inné, le système immunitaire spécifique (acquis) et les facteurs environnementaux. Il existe une complémentarité entre ces deux types d'immunité. L'immunité innée se mobilise dès le début (dans les premières heures) de toute infection en attendant la mise en place de l'immunité acquise, qui est opérationnelle dans les jours qui suivent l'infection. L'immunité acquise naturellement dépend des espèces parasites mais aussi des stades de développement spécifiques du parasite ainsi que de la répétition de l'exposition [37, 38].

Dans les régions où le paludisme est endémique avec une transmission annuelle stable, les enfants nés de mères semi-immunes seraient protégés contre la maladie durant la première moitié de leur première année de vie par les anticorps maternels. Cette immunité s'estompe au cours du temps et l'on observe chez l'enfant, après le sixième mois de sa vie, une augmentation de la sensibilité au paludisme [37]. En général, l'acquisition d'une immunité semi protectrice contre le paludisme est ainsi

lente. Cependant, il faut une exposition continue et répétée au parasite pour son installation. La variabilité génétique de l'hôte et du *Plasmodium* rend instable cette immunité [37, 39].

❖ Immunité innée ou naturelle

C'est une immunité qui inhibe ou ralentit le développement du parasite chez un hôte par des défenses naturelles impliquant les cellules de l'immunité naturelle, elle ne dépend d'aucune infection antérieure. La production rapide d'IFN- γ (interféron- γ) est importante pour le pronostic évolutif de la pathologie. Des études récentes suggèrent que les cellules tueuses naturelles (*Natural killer Cell*, NK) pourraient être l'une des sources de cette production précoce d'IFN γ [40, 41]. Plus connues pour leur rôle dans l'immunité anti-tumorale et antivirale, les cellules NK seraient également capables de reconnaître directement des hématies infectées par *P. falciparum* (Pf).

À la suite de ce contact, leur sécrétion de la chémokine IL-8 (interleukine-8) pourrait permettre le recrutement d'autres cellules sur le site de l'infection. Une collaboration entre les cellules NK et les macrophages serait notamment requise pour une réponse NK optimale. Les fondements moléculaires de l'activation des cellules NK, ainsi que leur rôle dans le contrôle initial du stade sanguin de l'infection font aujourd'hui l'objet d'intenses recherches. Les cellules NK sont capables de reconnaître directement des érythrocytes infectés par *P. falciparum* grâce à un ou plusieurs récepteurs non encore identifiés. Cette interaction directe conduit à l'activation des cellules NK et à leur production d'IL-8. En revanche, leur production d'IFN- γ est dépendante d'une coopération avec des macrophages via la production d'IL-18 par ces derniers.

L'engagement du récepteur TLR2 par les produits parasitaires est partiellement impliqué dans la production du TNF- α par les macrophages, mais n'est pas nécessaire à la coopération NK macrophage. Le complément, les chémokines, les interférons (IFN- α et IFN- β) et l'oxyde nitrique (NO) constituent les principales molécules de l'immunité innée jouant un rôle clé dans l'immunité antipalustre, on estime que le complément activé se fixe à des complexes immuns. Ces derniers se lient à la surface des parasites et entraînent leur lyse par le biais du complexe d'attaque membranaire [42]. La production des cytokines proinflammatoires telles

que l'IFN- γ , induit la synthèse du NO. Ce dernier inhibe le développement du parasite à ses différents stades de développement, y compris les stades asexués qui sont responsables des manifestations cliniques de la maladie [43, 44].

❖ Immunité adaptative ou acquise

Les études chez l'homme et les souris indiquent que les cellules T CD4⁺ et CD8⁺ sont importantes pour la protection contre le paludisme [45, 46]. Les observations cliniques suggèrent que la durée de l'immunité protectrice dépend de la persistance de l'exposition à l'antigène car la protection diminue quand les personnes immunes du paludisme migrent dans les régions non-endémiques. Le manque d'immunité stérilisante dans le paludisme fait rappeler les infections chroniques virales et beaucoup d'infections parasitaires incluant les leishmanioses. L'infection palustre induit à la fois une réponse des cellules B T-indépendantes et T-dépendantes.

Les études précoces dans les années 1960 démontraient que les anticorps peuvent conférer une protection contre le paludisme : les enfants qui recevaient un transfert passif d'anticorps sériques provenant d'adultes vivant en zone d'endémie palustre étaient capables de contrôler la parasitémie et la fièvre mais étaient incapables d'éliminer l'infection [47, 48]. Les études chez les souris ont aussi démontré que les cellules B et les anticorps sont impliqués dans le contrôle de la parasitémie, bien que les anticorps protecteurs ayant une excellente spécificité protectrice chez l'homme ou la souris ne soient pas bien définis. Heureusement, l'évidence à partir des études longitudinales des infections naturelles au Mali a démontré que l'épuisement des cellules B comprises entre 20 et 60% du pool de cellules B circulantes, même chez les enfants aussi jeunes que ceux de 2 ans, bien qu'il ne compte seulement que pour 1-2% du pool chez les personnes provenant des régions non-endémiques de paludisme [49]. Le phénotype d'épuisement des cellules B était décrit chez les personnes infectées par le VIH et inclut une grande expression de récepteurs inhibiteurs, une expression altérée des récepteurs intérieurs, une faible prolifération potentielle et une histoire d'une cascade de réplication et de diversité d'immunoglobulines [50, 51]. Bien que les mécanismes exacts ne soient pas encore définis, cette étude du paludisme a fourni la première évidence, à notre connaissance, que l'infection plasmodiale altère la fonction des cellules B chez

l'homme [49]. L'immunité antipalustre est extraordinairement complexe [45, 46]. Les personnes non-immuns autochtones vivant dans les régions endémiques palustres, incluant les enfants résidant dans les régions endémiques africaines sont extrêmement susceptibles à un grand risque de mourir de paludisme sévère (par exemple, l'anémie sévère palustre et le paludisme cérébral). Après quelques épisodes palustres, la susceptibilité au paludisme sévère est beaucoup plus faible, bien que les personnes infectées continuent à avoir des cas d'accès palustre simple caractérisés par une parasitémie, une fièvre, des frissons et des rigueurs [52].

Les personnes ont peu de signe clinique et moins de cas sévères après une exposition répétée, cependant, la parasitémie persiste, bien qu'elle soit plus faible que celle observée chez les personnes naïves. Les mécanismes immunologiques derrière ces observations sont faiblement élucidés, mais l'histoire naturelle suggère que différents mécanismes confèrent une résistance aux différentes manifestations cliniques du paludisme (comme le cas du paludisme sévère et du décès, le cas du paludisme simple et de la parasitémie). A présent, les mécanismes par lesquels la séquestration parasitaire conduit au paludisme sévère et à la mort sont très peu élucidés.

Clairement, la compréhension de ces mécanismes est une importante priorité pour l'immunologie du paludisme. En outre, les personnes qui ont une immunité acquise au paludisme après des expositions répétées dans les régions endémiques deviennent susceptibles au paludisme simple s'ils résident dans les régions non-endémiques pendant une période de plusieurs mois à plusieurs années, cependant, elles restent apparemment résistantes au paludisme sévère, ces observations suggèrent que l'immunité naturelle acquise au paludisme simple est de courte durée et pourrait nécessiter une réexposition intermittente aux parasites pour une maintenance optimale.

3.1.6. Diagnostic du paludisme

3.1.6.1. Diagnostic cliniques

➤ Paludisme simple

La phase clinique de l'infection palustre 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 la diarrhée) [15]. L'examen clinique est à ce stade souvent normal, le foie et la rate ne sont palpables qu'ultérieurement, et les urines sont foncées. La maladie peut évoluer en quelques heures de la forme simple aux formes compliquées rapidement mortelle en l'absence d'une prise en charge adaptée. En conséquence, le diagnostic du paludisme est une urgence médicale [15]. L'accès palustre à fièvre périodique 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 le paludisme à *P. vivax*, à *P. ovale* et à *P. malariae*, faisant suite à un accès de primoinvasion non traité, mais pouvant survenir longtemps après l'épisode fébrile initial [15].

➤ Le paludisme grave et compliqué

Le paludisme à *P. falciparum* du sujet non immun (jeune enfant en zone d'endémie, femme enceinte, expatriés, voyageurs) est potentiellement mortel. Le décès, quand il survient, est secondaire à la défaillance aiguë d'une ou de plusieurs fonctions, et ce, parfois même si la mise en place d'un traitement étiologique s'avère efficace. Seule l'instauration rapide d'une réanimation adaptée peut alors sauver le malade. Il est donc absolument fondamental de connaître les critères de gravité du paludisme à *P. falciparum* pour identifier les patients qui justifient d'une hospitalisation en urgence, si nécessaire dans une Unité de Soins Intensifs. Un paludisme grave peut donc prendre différentes formes cliniques dont la plus importante est l'atteinte cérébrale. On regroupe sous le terme de neuropaludisme ("cerebral malaria" chez les anglo-saxons) toutes les manifestations neurologiques conséquences de l'atteinte cérébrale au cours de l'accès palustre : troubles de la conscience, prostration et convulsions. 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.

- **Les critères de gravité selon l’OMS**

L’OMS a défini des critères de gravité du paludisme, la présence d’un seul de ces critères, clinique ou biologique, associé à la présence de *P. falciparum* dans le sang, fait porter le diagnostic d’accès palustre grave.

Tableau III: Formes severes palustres d'après l'OMS en 2000 [53].

Troubles de la conscience	Score de Glasgow modifié ≤ 9 chez l'adulte et enfant de plus de 5 ans Score de Blantyre ≤ 2 chez le petit enfant
Convulsions répétées	$\geq 2/24$ heures (malgré la correction de l'hyperthermie)
Prostration	Extrême faiblesse ou chez l'enfant : « Impossibilité, de tenir assis pour un enfant en âge de le faire, ou de boire pour un enfant trop jeune pour tenir assis »
Détresse respiratoire	Définition Clinique
Ictère	Clinique ou biologique (bilirubine $> 50 \mu\text{mol/L}$)
Hémoglobinurie macroscopique	Urines rouges foncées ou noires Hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette Absence d'hématurie microscopique
Collapsus circulatoire	TAS < 80 mmHg chez l'adulte TAS < 50 mmHg chez l'enfant
Oedème pulmonaire	Définition radiologique
Saignement anormal	Définition Clinique
Anémie grave	Adulte : Hb < 7 g/dL ou Hte $< 20\%$ Enfant : Hb < 5 g/dL ou Hte $< 15\%$
Hypoglycémie	Glycémie $< 2,2$ mmol/L
Acidose métabolique	pH $< 7,35$ ou bicarbonates < 15 mmol/L
Hyperlactatémie	Lactates plasmatiques > 5 mmol/L
Hyperparasitémie	$> 4\%$ chez un sujet non immun
Insuffisance rénale	Créatininémie $> 265 \mu\text{mol/L}$ après réhydratation ou diurèse < 400 mL/24h chez l'adulte (< 12 mL/kg/24h chez l'enfant)

3.1.6.2. Diagnostic biologique

La goutte épaisse et le frottis sanguin sont les deux examens de référence permettant la mise en évidence du parasite dans le sang au microscope. Ces techniques permettent le repérage rapide du *Plasmodium* dans le sang, la quantification de la charge parasitaire et la détermination de l'espèce plasmodiale. L'examen serologique (recherche d'anticorps anti-*Plasmodium*) peut s'avérer nécessaire pour faciliter la prise en charge chez le sujet non-immun.

3.1.7. Prise en charge du paludisme

La lutte antipaludique a été définie comme l'ensemble des mesures destinées à supprimer, ou tout au moins à réduire la mortalité, la morbidité dues au paludisme [54]. Elle comporte des actions préventives et des actions curatives.

3.1.7.1. Actions préventives

Les mesures préventives visent à protéger soit contre l'infection, soit contre le développement de la maladie chez les individus infectés. Il n'existe actuellement aucun vaccin autorisé sur le marché contre le paludisme ou aucun autre parasite de l'homme. Un vaccin expérimental contre *P. falciparum*, connu sous le nom de RTS, S/AS01 qui est le seul à avoir atteint la phase 3. En 2015, l'Agence européenne du médicament a rendu un avis favorable pour utiliser le vaccin RTS, S/AS01 (Mosquirix®) en Afrique, qui est un vaccin contre le paludisme et l'hépatite virale B, le « S » situé après la virgule désignant l'antigène HBs. L'OMS a confirmé en 2016 que le vaccin RTS, S/AS01 sera déployé en Afrique subsaharienne, dans le cadre de projets pilotes dès 2018. Toutefois, ce vaccin n'étant que partiellement efficace viendra renforcer les mesures de prévention, de diagnostic et de traitement recommandées par l'OMS, auxquelles il ne se substituera pas.

- Mesures de protection personnelle (individuelles ou familiales)

Ces mesures de protection doivent être associées à une protection contre les piqûres de moustiques à partir du coucher du soleil, c'est la première ligne de défense vis-à-vis du paludisme.

- A l'extérieur des habitations
 - Porter des vêtements longs le soir ;

- Mettre des répulsifs sur les parties découvertes (produits à base de DEET 30 à 50%, IR3535 20 à 35%, ou Picaridine 20 à 30%) ;

« Attention au choix des produits chez l'enfant et la femme enceinte »

- Utiliser des tortillons fumigènes.

- A l'intérieur des habitations

- Installé des moustiquaires aux portes et aux fenêtres ;

- Et/ou dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide ;

- Pulvérisation intra domiciliaire des habitations en utilisant des insecticides à effet rémanent ;

- À défaut de moustiquaire de lit (qui assure incontestablement la protection mécanique la plus efficace), on peut, si on dispose d'une climatisation, associer climatisation et insecticide.

- **Mesures collectives**

- Gestion environnementale en vue de limiter la transmission ;

- La lutte antivectorielle au niveau des pays : contrôle des gîtes à moustiques ;

- Pulvérisation intradomiciliaire d'insecticide ;

- L'utilisation généralisée de moustiquaires imprégnées dans toute la population, plus prioritairement chez les plus exposés (enfants et femmes enceintes) et par une prise en charge rapide et adaptée des accès palustres.

Ainsi la chimio-prophylaxie individuelle s'adresse à toute personne à risque d'exposition en zone impaludée (femmeenceinte, expatriés, voyageurs touristes ou migrants), elle n'empêche pas l'infestation clinique mais évite les formes graves.

3.1.7.2. Action curatives

Pour le traitement curatif, l'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) est recommandée par l'OMS depuis 2004. En cas de paludisme grave, le traitement se fera par les sels de quinine en perfusion intraveineuse ou par les dérivés de l'Artémisinine injectables. Tous ces moyens nécessitent une politique économique et sociale onéreuse impliquant la participation de chacun pour une meilleure amélioration de la couverture sanitaire de la population.

- **Traitement des accès palustres simples**

Pour le paludisme simple non compliqué l'OMS recommande des combinaisons thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA). Les différentes options thérapeutiques recommandées par l'OMS sont les suivantes :

- Artéméther-luméfántrine (Coartem©, dans tous les pays du monde),
- Artésunate plus amodiaquine (ASAQ©, dans les zones où le taux de succès thérapeutique de l'amodiaquine en monothérapie est supérieur à 80%),
- Artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine (Artecon©, dans les zones où le taux de succès thérapeutique de la SP en monothérapie est supérieur à 80%).

➤ **Traitement des accès graves**

L'Artésunate injectable est le médicament de première intention dans la prise en charge du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte ainsi que chez l'enfant. Elle doit être administrée en raison de 2,4 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) à l'admission ($t = 0$), puis 12 h et 24 h plus tard et, par la suite, une fois par jour jusqu'à ce que le patient puisse prendre ses médicaments par voie orale. Si l'on n'a pas d'artésunate injectable, il peut être remplacé par l'artéméther ou la quinine : Artéméther : 3,2 mg/kg de poids corporel à l'admission puis 1,6 mg/kg par jour ou Dichlorhydrate de quinine : 20 mg de sel de quinine/kg (dose de charge) à l'admission, puis 10 mg/kg toutes les 8h. Chaque dose est administrée en perfusion intraveineuse, diluée dans 10 ml/kg de soluté salin isotonique, en 2 à 4 heures avec une vitesse de perfusion ne dépassant pas 5 mg de sel de quinine/kg par heure. Si l'on ne peut pas administrer la quinine en perfusion IV, on peut pratiquer une injection IM à la même posologie sur la face antérieure de la cuisse. Chaque dose pour l'injection IM doit être diluée dans un soluté salin normal à une concentration de 60-100 mg de sel/ml puis injectée en deux sites afin d'éviter d'administrer un trop grand volume au niveau d'un seul site.

➤ **Traitement spécifiques de quelques manifestations du paludisme**

- En cas de fièvre importante

Paracétamol en perfusion ou en injection : 15mg/kg soit (1,5 multiplier par poids) en IVD ; à répéter toutes les 6 heures jusqu'à ce qu'elle revienne à la normale.

- En cas de convulsion ou trouble de la conscience

Pas de prévention systématique, traitement des crises : diazepam (VALIUM®) IVL 0,3 mg/kg ou intra rectal 0,5 mg/kg, Si les convulsions persistent on administre le phénobarbital (GARDENAL®) en raison de 10 à 20mg/kg.

Si état de mal convulsif : sédation et ventilation mécanique

- En cas d'anémie sévère (taux d'Hb < 6 g/dl chez les enfants et un taux d'Hb < 8 g/dl chez l'adulte).

Administration du sang total en urgence : 20ml/kg de poids de sang total ou 10ml/kg de culot globulaire chez les enfants.

L'administration de sang trop rapide peut être fatale surtout chez les enfants si l'anémie est sévère, pour cela on peut adjoindre du furosémide (1-2mg/kg) ou autre diurétique à la transfusion.

- En cas d'hypoglycémie

3ml/kg pour le sérum glucosé 10% ou 1ml/kg pour le sérum glucose à 30%. Lorsque l'administration par IV est impossible ; on administre du glucose ou toute autre solution sucrée par la sonde naso- gastrique.

- En cas de déshydratation importante

100ml/kg de solution de ringer lactate 2 ou 4 heures puis on réévalue le malade après pour déterminer ; les besoins hydriques et l'état de déshydratation.

- En cas de vomissement important

Metoclopramide injectable 0,4 mg/kg (ou Primpéram) ou du metopimazine injectable (ou vogalène) : 1mg/kg par jour par IM ou par IV

- En cas d'hémorragie par CIVD

Plasma frais congelé

- En cas d'insuffisance rénale

Correction de l'hypovolémie, puis relance de la diurèse par le furosémide ; si échec : épuration extra - rénale.

3.1.7.3. Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier (CPS)

La CPS est une nouvelle intervention recommandée par l'OMS depuis Mars 2012 dans les zones d'endémie palustre. Cette stratégie consiste à administrer une dose unique de SP accompagnée d'un traitement de trois jours avec l'AQ une fois par mois pendant 3 à 4 mois au cours de la saison de transmission du paludisme chez les enfants âgés de 3 à 59 mois. Elle assure une prévention sûre et efficace contre les cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqués chez les enfants de 3 à 59 mois dans la zone de forte de transmission saisonnière [7].

La recommandation stratégique de l'OMS pour la CPS se fonde sur les résultats de sept études réalisées dans des zones de forte transmission saisonnière du paludisme dans les régions sahéliennes et subsahéliennes de l'Afrique subsaharienne entre 2002 et 2011. Ces études montrent que la CPS avec administration mensuelle de SP + AQ chez les enfants âgés de 3 à 59 mois pendant une période allant jusqu'à quatre mois au cours de la saison de forte transmission du paludisme :

- Évite environ 75 % de l'ensemble des accès palustres ;
- Évite environ 75 % des accès palustres graves ;
- Pourrait entraîner une diminution de la mortalité de l'enfant d'environ 1 pour 1000 ;
- Réduit probablement l'incidence de l'anémie modérée [13].

Cependant, il faut noter que les conséquences de l'administration de la CPS pendant plusieurs années n'ont pas encore été évaluées ; et on n'a pas signalé d'évènements indésirables graves qui sont probablement rares. A part des vomissements juste après la prise des molécules SP et AQ, certaines affections cutanées non graves et qui disparaissent d'elles mêmes sans laissé des séquelles. Une étude réalisée en Gambie avec la distribution communautaire de la combinaison sulfadoxine-pyriméthamine et Amodiaquine en TP I chez les enfants de 6 ans et moins a donné une efficacité de 87% contre le paludisme [55]. Selon une revue par Greenwood, chez les enfants plus jeunes (âge inférieur à 5 ans) le traitement intermittent préventif réduit la mortalité infantile liée au paludisme de 40% [56].

Ces différentes études ont permis à l'OMS de recommander la stratégie de la chimioprévention du paludisme saisonnier avec la sulfadoxine-pyriméthamine et l'amodiaquine pour les régions :

- où plus de 60 % de l'incidence annuelle du paludisme sont enregistrés sur quatre mois ;
- où la morbidité palustre représente la majeure partie de la morbidité chez l'enfant
- (incidence > 10 cas de paludisme pour 100 enfants au cours de la saison de transmission) ;
- où l'efficacité antipaludique de la SP et de l'AQ est conservée.

Au Mali, le Ministère de la Santé a adopté la CPS en 2014 dans tout le pays. La 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 [7]. 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 (SP+AQ à J1, AQ J2 et à J3) entre les cycles de la CPS afin d'obtenir un niveau de protection élevé et de minimiser l'apparition de parasites du paludisme résistants à SP + AQ.

Les doses de la SP (500mg + 25mg) et AQ (153mg) doivent être administrées comme suit pendant les trois ou quatre cycles de la saison de transmission :

- Jour 0 : dose unique de SP + première dose d'amodiaquine (par un agent de santé)
- Jour 1 : deuxième dose d'amodiaquine (parent ou tuteur)
- Jour 2 : troisième dose d'amodiaquine (parent ou tuteur).

Les doses de SP et AQ doivent être administrées en fonction de l'âge comme suit :

- Comprimé SP (500 mg + 25 mg).

Les enfants âgés de 3 à 11 mois reçoivent un demi-comprimé en dose unique le premier jour.

Les enfants âgés de 12 à 59 mois reçoivent un comprimé entier en dose unique le premier jour.

- Comprimé AQ (153 mg).

Les enfants âgés de 3 à 11 mois reçoivent un demi-comprimé en dose quotidienne unique pendant 3 jours.

Les enfants âgés de 12 à 59 mois reçoivent un comprimé entier en dose quotidienne unique pendant 3 jours.

La protection contre le paludisme clinique est associée à l'administration des deuxième et troisième doses d'amodiaquine. Par conséquent, il importe qu'un enfant reçoive des doses complètes de SP + AQ pendant chaque cycle de traitement de CPS. La période d'administration de la CPS est définie de manière à cibler la période durant laquelle le risque de contracter le paludisme est le plus élevé pour les enfants. Par exemple, la CPS a été administrée en août, septembre et octobre dans des essais sur le terrain au Burkina Faso [57], alors qu'au Sénégal, elle a été administrée en septembre, octobre et novembre [58], couvrant la période où le risque de contracter le paludisme est le plus élevé. En 2016, 15 millions d'enfants vivant dans 12 pays d'Afrique sahélienne ont été protégés par des programmes de chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) [59].

L'objectif est de maintenir les concentrations thérapeutiques de médicaments antipaludiques dans le sang pendant toute la période de plus grand risque. Cela réduira l'incidence du paludisme simple et grave et de l'anémie associée, ce qui aura pour résultat des enfants en meilleure santé et plus forts, capables de se développer et de grandir sans interruption des épisodes de la maladie. La CPS s'est avérée efficace, rentable et réalisable pour la prévention du paludisme chez les enfants dans les zones où la saison de transmission du paludisme ne dépasse pas quatre mois. Depuis son approbation par l'OMS, la CPS a permis de prévenir jusqu'à 75% des cas de paludisme [60].

4. Méthodologie

4.1. Cadre de l'étude

Cette étude s'inscrit dans le cadre d'une collaboration entre le Centre International d'Excellence en Recherche (ICER-Mali) des Facultés de Médecine et d'Odontostomatologie et de Pharmacie et l'Ecole d'Hygiène et de Médecine Tropicale de Londres (*London school of Hygien and tropical Medecine, LSHTM*) sur un projet de recherche sur le paludisme dans la commune rurale de Nioro du sahel au Mali.

4.2. Sites et lieu d'étude

L'étude s'est déroulée au centre de santé de référence de Nioro du Sahel. La ville de Nioro du Sahel est située à 241 km au nord-est de Kayes (chef-lieu de la première région administrative du Mali) et à 447 km de Bamako. Elle est située entre la latitude 14°30 et 16°30 nord et la longitude 11°00 et 9°00-Ouest. Nioro du Sahel est le chef-lieu de la commune et du Cercle du même nom. Il compte 16 communes et couvre une superficie de 11 060 km² (Figure 2).

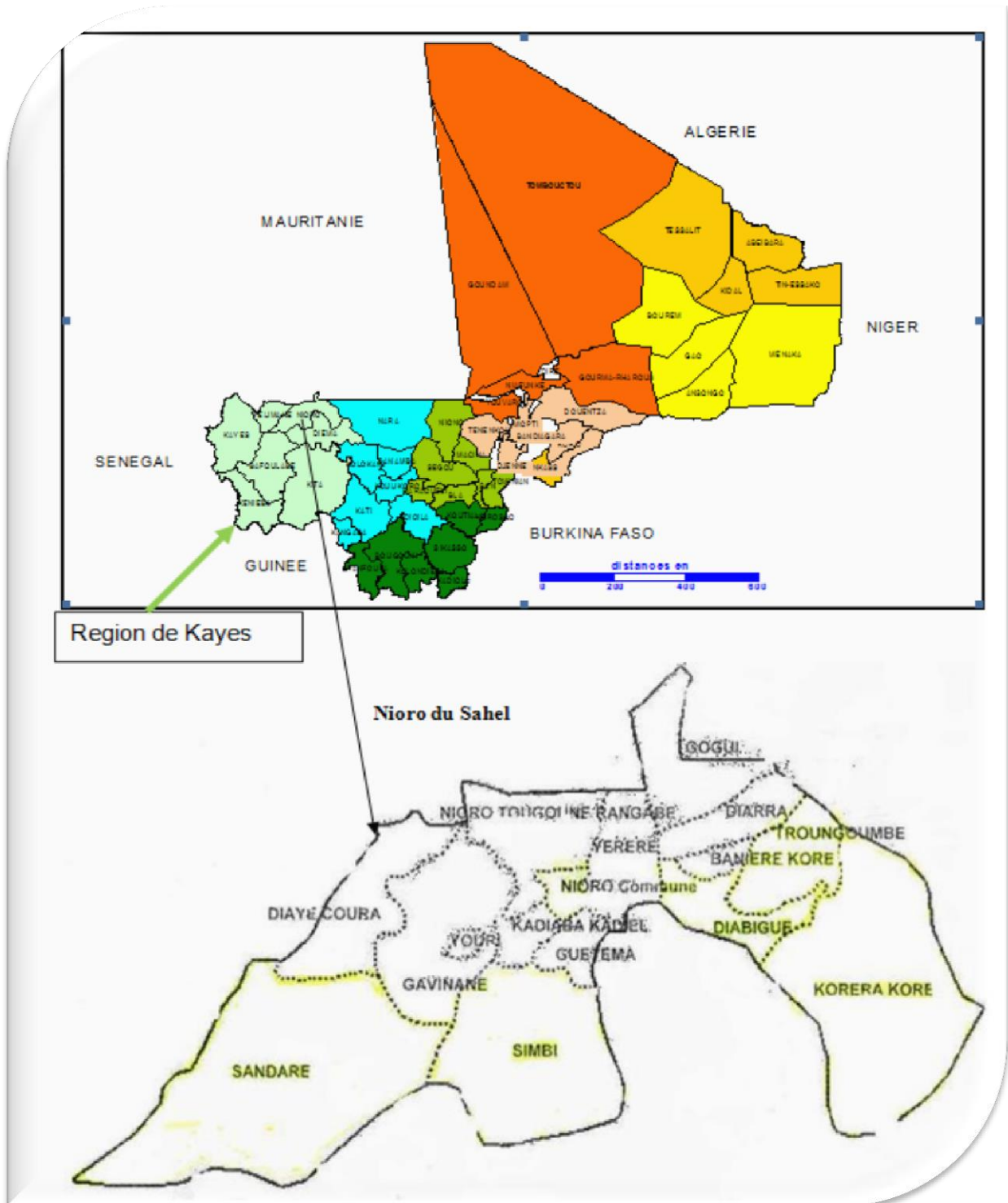


Figure 2: Communes du cercle de Nioro du Sahel (source : Ministère de la santé et de l'hygiène publique du Mali). Ulustré le 01/12/2017.

4.2.1. Climat et végétation

Le climat est de type nord sahélien avec deux saisons bien marquées : l'hivernage va de juillet à septembre avec une précipitation moyenne de 300 mm de pluies par an (**figure 4**). Une saison chaude allant d'avril à juin où la température peut aller jusqu'à 45°C (**figure 3**). Ce qui caractérise surtout Nioro du Sahel est le fort taux d'évaporation des eaux de surface avec 80%. Ceci explique en grande partie le tarissement précoce des points d'eaux naturels. Les mares de Korkodio et de Gakou constituent des réservoirs d'eaux importants.

La végétation est essentiellement composée d'arbustes épineux avec une domination d'Acacia (*d'Acacia sénégalaïsis* au nord du cercle).

4.2.2. Population de Nioro du Sahel

Elle est cosmopolite et composée des Soninkés, Peuls, Maures, Kagoro et Bambara. Cette population est estimée à 253 000 habitants (sources DNCT, 2016).

4.2.3. Activités de la population

L'agriculture et l'élevage restent les occupations majeures de la population. Le commerce et l'artisanat sont assez bien développés dans la ville de Nioro du Sahel. La commune urbaine de Troungoumbé abrite le plus grand marché à bétail de la région de kayes.

4.2.4. Situation sanitaire

La population du cercle est confrontée à d'énormes problèmes de santé, d'éducation, de communication. Le manque d'infrastructure et d'équipements est senti à tous les niveaux. La couverture sanitaire en termes d'infrastructures construites est passée du simple au triple (07 CSCOM en 2001 contre 14 en 2005 et 21 en 2015). Par rapport à l'accessibilité géographique de la population aux services socio-sanitaires, le taux est passé à 42% pour les populations situées à moins de 5 km et à 62% pour celles résidentes à moins de 15 km. Les maladies courantes sont le paludisme et les infections respiratoires chez les enfants. L'hypertension Artérielle est fréquente chez les personnes âgées. On note une recrudescence de la tuberculose liée à l'épidémie du SIDA.

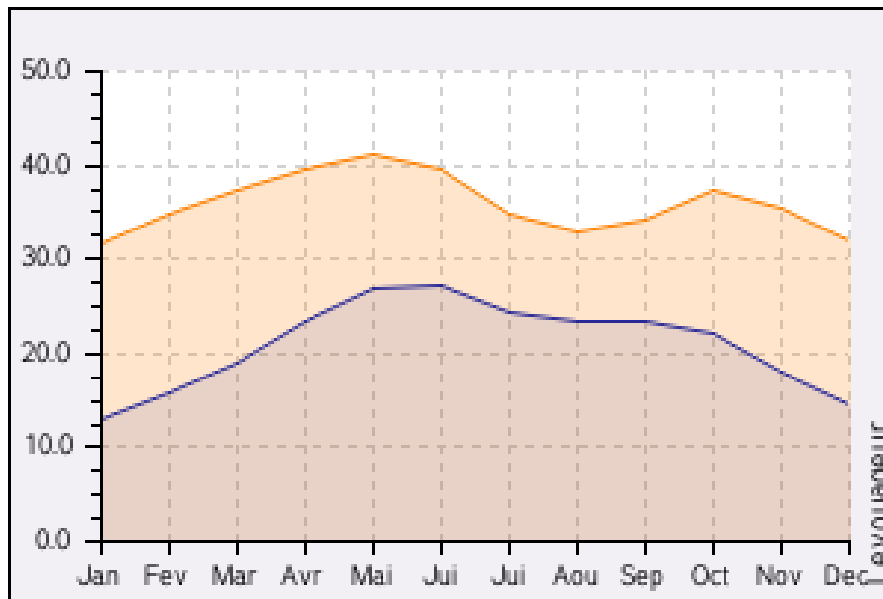


Figure 3 : Température moyenne et maximale à Nioro du Sahel(Infoclimat) 01/12/2016

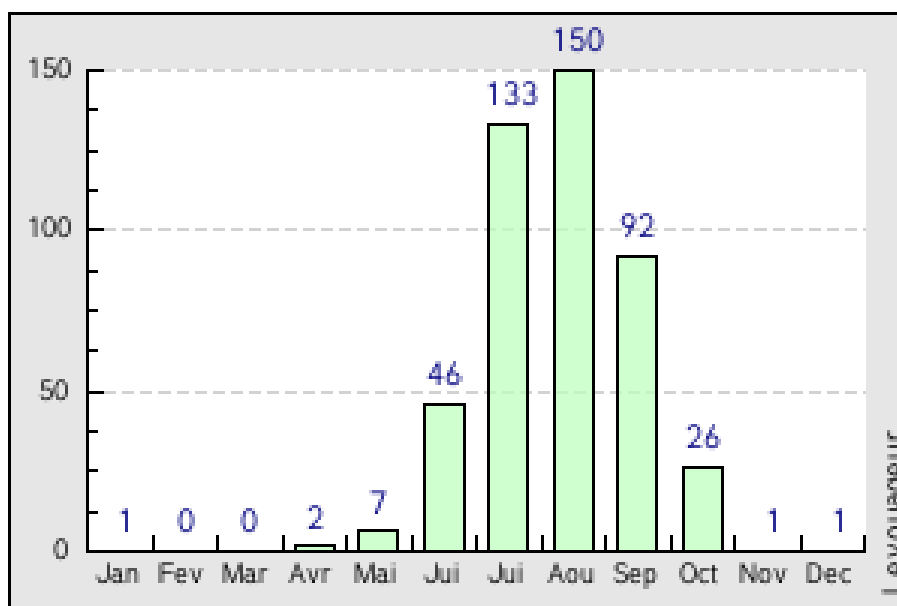


Figure 4 : Précipitations moyennes mensuelles en mm de pluies à Nioro du Sahel (Infoclimat). 01/12/2016

4.3. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale qui consistait à collecter les données chez les patients reçus en consultation.

4.4. Période d'étude

Notre étude s'est déroulée pendant les saisons de transmission des années 2013 à 2016. Elle a couvert deux saisons de transmission du paludisme avant l'implémentation de la CPS à Nioro du Sahel (2013-2014) et deux saisons de transmission après l'implémentation de la CPS à Nioro du Sahel (2015-2016). A Nioro du Sahel, la saison de transmission dure trois mois : septembre, octobre et novembre (infoclimat).

4.5. Population d'étude

La population était constituée par tous les cas suspects de paludisme reçus au centre de santé de référence de Nioro. L'échantillon était constitué par tout cas suspect de paludisme reçu en consultation de routine dans le CSRéf de Nioro chez qui une goutte épaisse a été réalisée pour confirmation.

4.5.1. Critères d'inclusion

- Être vu en consultation au CSRéf de Nioro du Sahel entre 2013 et 2016 ;
- Avoir au moins un symptôme du paludisme ;
- Avoir effectué une goutte épaisse.

4.5.2. Critères de non inclusion

Tout patient traité pour paludisme n'ayant pas bénéficié de la goutte épaisse.

4.6. Techniques de laboratoire utilisées

La technique de la goutte épaisse a été utilisée pour déterminer la parasitémie (annexe1) et la détermination du taux d'hémoglobine a été effectuée avec l'appareil HemoCue (annexe2). Toutes ces techniques sont d'écrites en annexes.

4.7. Variables mesurées

Les variables suivantes ont été mesurées :

- Sociodémographiques : l'âge et le sexe ;
- Biologiques : le taux d'hémoglobine (Hb).
- Parasitologique : la parasitémie.

4.8. Gestion et l'analyse des données

Les données ont été enregistrées dans un registre de consultation externe du centre par notre équipe. Elles ont ensuite été saisies sur Microsoft Excel 2007 et analysées avec les logiciels SPSS 20.0. Les données ont été présentées sous forme de tableaux (réalisés sur MS Word 2007) et de figures (réalisées à partir de Microsoft Excel 2007). Le test de Chi² a été utilisé pour comparer les variables catégorielles et le test de Student pour les variables quantitatives. Le seuil de signification α était fixé à 5%.

4.9. Considérations éthiques

Le protocole de recherche a été soumis à l'approbation du comité d'éthique des Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie, et de Pharmacie de l'USTTB. Les autorités sanitaires et administratives de Nioro ont été informées sur le contenu de notre protocole. Nous avons également travaillé selon les bonnes pratiques de recherche clinique sur l'homme et selon les bonnes pratiques de laboratoire telles que énoncés dans les conventions internationales (déclaration d'Helsinki, Conférence internationale d'harmonisation des bonnes pratiques de recherche biomédicale).

4.10. Définition opératoire

- L'anémie a été définie comme un bas niveau d'hémoglobine par unité de volume de sang inférieur aux valeurs physiologiques de référence qui varient en fonction de l'âge, du sexe, de l'état de gravidité chez la femme. On parle d'anémie au-dessous de 13 g/100ml de sang chez l'homme adulte, au-dessous de 12 g/100ml de sang chez la femme et chez les enfants au-dessous de 11g/100ml de sang.
- Le paludisme a été défini par tout cas suspect de paludisme confirmé par la présence des parasites dans le sang par la technique de la goutte épaisse.

Les indicateurs du paludisme mesurés au cours de cette étude étaient la proportion des patients atteints du paludisme parmi les cas suspects reçus en consultation, la parasitémie moyenne, la prévalence de l'anémie palustre et le taux d'hémoglobine moyen chez les paludéens.

5. Résultats

5.1. Résultats globaux

Au total, nous avons recensé 3020 patients chez qui une goutte épaisse a été réalisée soit 1869 patients avant la CPS (61,8%) et 1151 patients après la CPS (38,2%). Le sexe ratio était de 0,68 en faveur du sexe féminin. La proportion globale du paludisme était 46,6% pendant les quatre années. Elle était de 64,8% avant la CPS contre 58% après la CPS. La parasitemie moyenne a passé de 3828tf à 2478tf après la CPS. La proportion de l'anémie palustre était de 83,3% avant la CPS contre 65,4% après la CPS chez les enfants de 0 à 5 ans.

5.2. Résultats descriptifs

Tableau IV : répartition des patients suspects de paludisme au CSRéf de Nioro du Sahel en fonction des groupes d'âges de 2013 à 2016

Classe d'âge	Effectif	Pourcentage
0 à 5 ans	440	14,6
6 à 17	699	23,1
≥ à 18 ans	1881	62,3
Total	3020	100

Les patients âgés de plus de 18 ans étaient majoritaires avec 62,3% dans notre d'étude, suivis par ceux âgés de 6 à 17 ans et de 0 à 5 ans avec respectivement 23,1% et 14,6%.

Tableau V: répartition des patients suspects de paludisme au CSRéf de Nioro du Sahel en fonction du sexe de 2013 à 2016

Sexe	Effectifs	Pourcentages	Sexe ratio
Masculin	1227	40,6	
Féminin	1793	59,4	
Total	3020	100	0,68

Le sexe ratio était de 0,68 en faveur du sexe féminin dans notre d'étude.

Tableau VI : proportion du paludisme chez les patients reçus en consultation au CSRéf de Nioro du Sahel de 2013 à 2016

Goutte épaisse	Effectifs	Pourcentage
GE positive	1407	46,6
GE négative	1613	53,4
Total	3020	100

La proportion globale du paludisme était de 46,6% parmi les cas suspects testés par la goutte épaisse.

5.3 Résultats analytiques

Tableau VII : proportion du paludisme au CSRéf de Nioro du Sahel avant et après l'implémentation de la CPS en fonction des groupes d'âge

Classe d'âge	GE+		GE-		Total N	
	n	%	n	%		
Avant la CPS	0-5 ans	171	64,8	93	35,2	264
	6-17 ans	259	63,8	147	36,2	406
	≥ 18 ans	420	35,0	779	65,0	1199
	Total	850	45,5	1019	54,5	1869
Après la CPS	0- 5 ans	102	58,0	74	42,0	176
	6-17 ans	201	68,6	92	31,4	293
	≥ 18ans	254	37,2	428	62,8	682
	Total	557	48,4	594	51,6	1151

La proportion du paludisme ne variait pas significativement au cours des consultations après l'implémentation de la CPS quelque soit le groupe d'âge. Elle a passé de 64,8% à 58% chez les patients âgés de 0 à 5 ans ($p=0,15$), de 63,8% à 68,6% chez les patients âgés de 6 à 5 17 ans ($p=0,86$) et de 35% à 37,2% chez les patients âgés de plus de 18 ans adultes ($p=0,33$).

Tableau VIII : parasitémie moyenne avant et après l'implémentation de la CPS en fonction des groupes d'âge au CSRéf de Nioro du Sahel

Classe d'âge		Moyenne \pm Ecart-Type
Avant CPS	0 à 5 ans	3828,8 \pm 9018,0
	6 à 17 ans	5690,3 \pm 10052,2
	\geq à 18 ans	720,8 \pm 3441,1
Après CPS	0 à 5 ans	2478,9 \pm 9334,3
	6 à 17 ans	7555,4 \pm 13577,5
	\geq à 18 ans	1657,4 \pm 6066,71

Nous avons observé une diminution significative de la parasitémie moyenne chez les patients entre 0 et 5 ans après la CPS ($p=10^{-6}$). Par contre, une augmentation significative de la parasitémie moyenne a été observée chez les patients plus de 6 ans ($P < 10^{-6}$).

Tableau IX : proportion de l'anémie avant et après l'implémentation de la CPS en fonction des groupes d'âge au CSRéf de Nioro du Sahel

Classe d'âge	Anemie +		Anemie-		Total	
	n	%	n	%		
Avant la CPS	0-5 ans	25	83,3	5	16,7	30
	6- 17 ans	33	47,8	36	52,2	69
	≥ 18 ans	40	57,1	30	42,9	70
	Total	98	58	71	42	169
Après la CPS	0-5 ans	68	65,4	36	34,6	104
	6-17 ans	97	49,5	99	50,5	196
	≥ 18 ans	140	39,8	212	60,2	352
	Total	305	46,8	347	53,2	652

Nous n'avons pas observé une variation significative de la proportion de l'anémie palustre chez les patients de 0 à 5 ans ($p=0,06$) et ceux de 6 à 17 ans ($p=0,8$) après l'implémentation de la CPS. Par contre, la proportion de l'anémie a significativement diminué chez les patients de plus de 18 ans après la CPS ($p=0,007$).

Tableau X : taux moyen d'hémoglobine chez les patients paludéens en fonction des groupes d'âge avant et après l'implémentation de la CPS au CSRéf de Nioro du Sahel

	Classe d'âge (ans)	Taux moyen d'Hb \pm Ecart-Type
Avant CPS	0 à 5	8.353 \pm 2,776
	6 à 17	10.881 \pm 2,087
	\geq à 18	11.397 \pm 2,697
Après CPS	0 à 5	9.714 \pm 2,392
	6 à 17	10.731 \pm 2,104
	\geq à 18	12.107 \pm 2,661

Nous avons observé une augmentation significative du taux moyen d'hémoglobine après la CPS chez les patients de 0 à 5 ans ($p=0,00002$) et chez les patients de plus de 18 ans ($p=0,0001$) après la CPS. Cependant, le taux ne variait pas significativement chez les patients de 6 à 17 ans après la CPS ($p=0,6$).

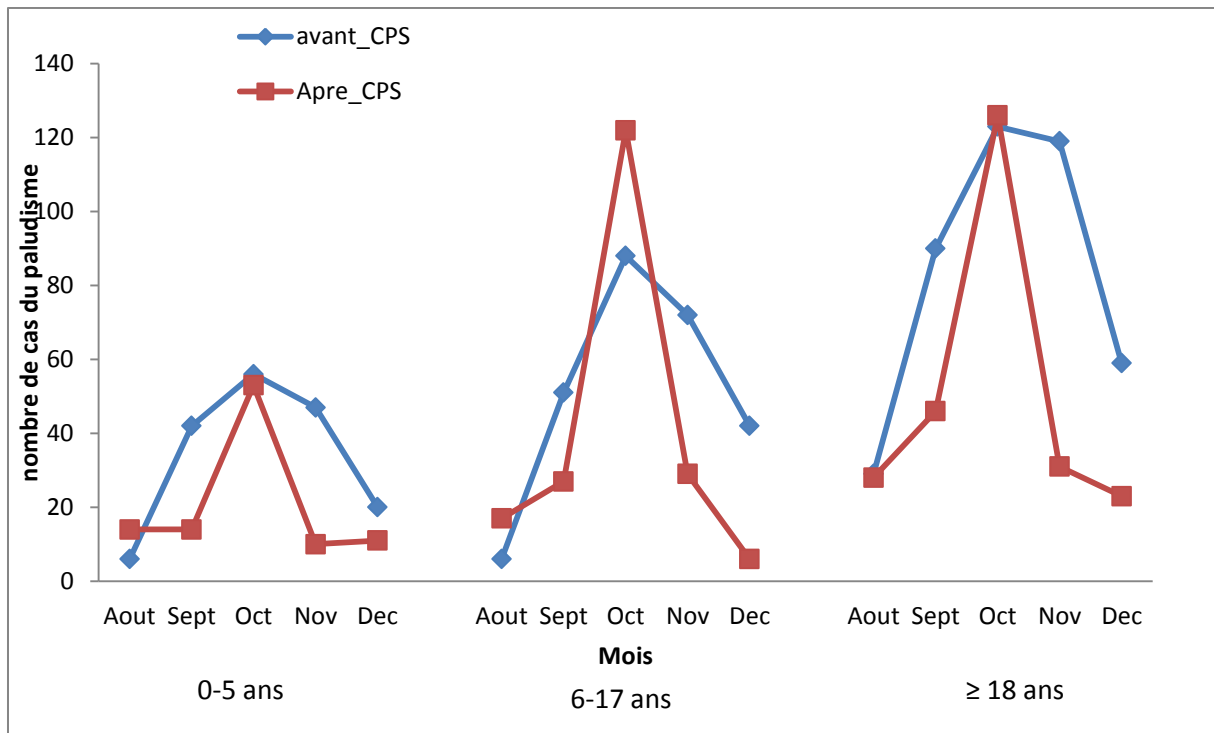


Figure 5 : répartition temporelle des cas de paludisme en fonction des groupes d'âge avant et après la CPS au CSRef de Nioro du Sahel

Avant et après la CPS, le pic des cas de paludisme était observé en octobre quelque soit les groupes d'âge.

6. Commentaires et discussion

La chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) est une nouvelle stratégie recommandée par l'OMS en 2012 pour les zones hautes de transmission saisonnière comme le Sahel. Avant la mise à l'échelle, une étude de référence sur l'ensemble des marqueurs de résistance effectuée dans les sept pays du programme ACCESS-CPS (Burkina Faso, Gambie, Guinée, Mali, Niger, Nigéria et Tchad,) a montré que la chimioprévention saisonnière du paludisme était efficace. Bien que des mutations aient été observées dans certains marqueurs moléculaires de la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine, elles n'étaient pas liées à des signes de résistance significative [61]. L'efficacité de la CPS a été rapportée au Mali depuis les travaux de Dicko et al en 2010 [62], et ailleurs au Sahel [63, 64]. Dans l'ensemble de la sous-région du Sahel, la plupart des décès et morbidités infantiles dus au paludisme se produisent pendant la saison des pluies.

Bien que la CPS ne concerne que les enfants de moins de cinq ans, notre étude a été étendue aux enfants de plus de 5 ans pour analyser la situation du paludisme dans cette zone où presque toute la population est à risque. En effet, les enfants de moins de 5 ans constituent avec les femmes enceintes les couches les plus vulnérables au paludisme sévère [65]. Les enfants constituent le plus grand réservoir de la maladie en étant les grands porteurs de gamétocytes [66, 67]. Toute stratégie visant à réduire le poids de la maladie dans cette couche pourrait influencer positivement les indicateurs de la maladie dans la population générale.

L'objectif du traitement de tous les enfants de la communauté, quelle que soit la maladie, est d'éliminer les parasites et de fournir un effet prophylactique par la suite [68]. Avant l'élargissement de la CPS, des stratégies de chimioprévention ont été utilisées dans les centres de santé dans le cadre des visites prénatales (IPTp) et des vaccinations systématiques des enfants (IPTi) [7, 69]. Une évaluation de l'efficacité en 2015, lorsque 3 à 2 millions d'enfants ont été traités, a montré que le paludisme était réduit de 65% ; avec une couverture plus large, la réduction en 2018 pourrait être encore plus importante [61].

Notre étude a inclus 3020 patients reçus en consultation de routine pour suspicion de paludisme ayant effectué une goutte épaisse pour confirmation.

Le taux d'hémoglobine a été mesuré chez certains participants ce qui nous a permis de déterminer la prévalence de l'anémie (taux < 13g/dl chez l'adulte et taux < 11g/dl chez l'enfant).

Une diminution significative d'admission des cas suspects de paludisme reçus en consultation a été constaté après la CPS de 61,8% à 38,2% ($p < 0,001$). Les patients âgés de plus de 18 ans étaient majoritaires avec 62,3%, suivis par ceux de 6 à 17 ans et de 0 à 5 ans avec respectivement 23,1% et 14,6% (tableau IV). Le sexe féminin était plus représenté avec 59,4 % des cas. Cette caractéristique sociodémographique particulière de notre population d'étude s'explique en partie par l'endémicité faible du paludisme à Nioro du sahel et le choix du lieu de recrutement. En effet, Nioro du Sahel est situé dans une zone à transmission faible et instable couvrant seulement trois mois de l'année (de septembre à novembre). Cette faible transmission n'est pas favorable à l'installation de l'immunité antiparasitaire qui dépend fortement de l'exposition répétée au *Plasmodium* [70]. Ce qui fait que les adultes vivant dans ces zones sont aussi susceptibles à infection palustre que les enfants. En outre, nos patients ont été recrutés au CSRéf où sont référés généralement les cas graves et compliqués et l'accès au CSRéf peut aussi être limité par des facteurs financiers et ou culturels.

Nous n'avons pas observé une variation significative de la proportion du paludisme au cours des consultations après la CPS. Une diminution de la proportion du paludisme à été constatée chez les patients de 0 à 5 ans après la mise en œuvre de la CPS de 64,8% à 58%, mais elle n'était pas significative ($p = 0,15$). Il s'agit là de la prévalence du paludisme chez les sujets présentant le symptôme du paludisme avec goutte épaisse positive. Peu de données sur les paramètres de mise en œuvre du programme ont été publiées, mais des études récentes menées au Mali ont montré que la prévalence de la parasitémie à la fin de la saison de haute transmission était plus faible dans les zones recevant la CPS (18%) que dans les zones ne recevant pas la CPS (46%) en 2014 [71] et de 12% contre 36% pour ceux qui n'ont pas reçu la CPS en 2015 [72]. Cette étude de Dicko et al. (2014) concernait la comparaison

d'une zone d'intervention à une zone de contrôle dans la population des enfants en générale alors que nous nous sommes intéressés aux malades qui sont venus consulter au CSRéf chez qui une goutte épaisse été réalisée. Nous avons exclusivement recruté au niveau du centre de référence et le recrutement concernait tous les patients présentant des symptômes du paludisme.

Nous avons observé une diminution significative de la parasitémie moyenne chez les patients entre 0 et 5 ans après la CPS ($p=10^{-6}$). Par contre, une augmentation significative de la parasitémie moyenne a été observée chez les patients de plus 6 ans ($P=10^{-6}$) (Tableau VIII). Cette différence peu s'expliquer par le fait que la CPS a concerné uniquement les enfants de moins de cinq ans, qui vise de maintenir la concentration plasmatique des médicaments pour éviter le développement des parasites. L'hyper-parasitémie est indubitablement un facteur de risque de décès dans le paludisme à *P. falciparum*, mais le lien entre parasitémie et pronostic varie en fonction de l'intensité de la transmission du paludisme [13]. Une parasitémie supérieure à 20% est toujours associée à un risque élevé de sévérité, donc de décès lié à la maladie, quelque soit le contexte épidémiologique [13].

La prévalence globale de l'anémie palustre était de 49% (tableau IX). Cette prévalence de l'anémie était de 58% avant la CPS contre 46,8% après la CPS. Nous n'avons pas observé une variation significative de cette prévalence après la CPS chez les patients âgés de 0 à 5 ans (de 83,3% à 65,4% ; $p=0,06$) et ceux âgés de 6 à 17 ans (de 47,8% à 49,5% ; $p=0,8$). Une tendance à la baisse de cette prévalence a été observée chez les patients âgés de 18 ans et plus (de 57,1% à 39,8% ; $p=0,007$). Un résultat similaire a été rapporté par KOUROUNTE en 2014 dans la région de Ségou, qui avait eu une prévalence de 48,1% chez les enfants qui avaient une goutte épaisse positive [73]. Cette similarité peu s'expliquer par la méthode utilisée par les deux études qui avaient mesurés la prévalence de l'anémie chez patients ayant une goutte épaisse positive. Tangara n'avait pas trouvé aussi une association significative ($p=0,113$) entre le risque d'anémie chez les patients paludéens après la CPS dans une zone périurbaine de Bamako [72]. Diawara et al. (2017) ont rapporté une diminution significative de la prévalence de l'anémie dans la zone d'intervention (49,3%) par rapport à la zone de contrôle (68,9%) chez les enfants moins de 5 ans

au Mali en 2017 [11]. Konaté et al. (2011) avaient observé une réduction de 56% de la prévalence de l'anémie modérée chez les enfants de moins de 5 ans qui ont reçu l'intervention au Burkina Faso [57]. Une prévalence plus élevée de l'anémie palustre a été rapportée par Sanogo chez les enfants dans la zone irriguée de Selingué avec 70,4% [74]. Ces différences peuvent s'expliquer par la méthode utilisée pour collecter les données, qui était différente. Dans notre étude, une augmentation significative du taux moyen d'hémoglobine a été observée après la CPS chez les patients de 0 à 5 ans ($p=0,00002$) et de plus de 18 ans ($p=0,0001$, tableau X). Par contre, cette augmentation n'était pas significative chez les enfants de 6 à 17 ans ($p=0,6$) après la CPS.

En Afrique subsaharienne, l'anémie est multifactorielle. Les causes directes peuvent être nutritionnelles ou dues à une insuffisance ou à une anomalie de la production des globules rouges, la destruction excessive de ceux-ci. En zone d'endémie palustre, plusieurs autres facteurs peuvent intervenir tels que le statut immun de la personne infectée, la présence d'hémoglobinopathie ou de déficiences enzymatiques, d'autres infections concomitantes [75, 76].

La CPS permet non seulement d'obtenir une couverture élevée, mais aussi de fournir une occasion unique d'accéder à d'autres services préventifs et curatifs. L'étude faite au Niger par Médecins Sans Frontières, a présenté les résultats positifs obtenus en combinant le dépistage de la malnutrition avec la CPS [61]. Les admissions à l'hôpital pour malnutrition aiguë sévère atteignent également un pic au cours de la saison des pluies, mais le dépistage et le traitement étant assurés, une diminution significative du retard de croissance et de l'insuffisance pondérale a été observée dans le deuxième cycle de la CPS. Ainsi, la CPS est particulièrement bénéfique dans les situations où la malnutrition et l'anémie sont répandues car il réduit le nombre de cas compliqués dans les pays ayant un accès limité au traitement, comme le Niger, mais il ne prévient pas tous les cas de paludisme. De même, près de 24 000 enfants de moins de 15 ans ont fait l'objet d'une étude au Sénégal et au Ghana qui a intégré le dépistage de la tuberculose à la CPS [61]. Ces exemples suggèrent que l'intégration de la CPS avec d'autres interventions de santé peut accroître la couverture et traiter les comorbidités.

La distribution du nombre de cas de paludisme en fonction des mois n'a pas varié après l'implémentation de la CPS au cours de notre étude. Le seul pic observé au cours des saisons de transmission est survenu au mois d'octobre aussi bien en avant qu'après la CPS (Figure 5). La transmission du paludisme dans cette zone sahélienne est liée à la pluviométrie qui ne s'étend que sur trois mois. La courbe de distribution des cas de paludisme est typique à la zone sahélienne à faible intensité de transmission et, est différente de celle observée dans des zones hyper-endémiques de la savane guinéenne où le paludisme présente deux pics au cours de la saison de transmission (juillet-août et octobre-novembre) [77]. Dans les régions où la transmission saisonnière est longue, les enfants recevant 5 distributions mensuelles de la CPS avaient une incidence du paludisme inférieure d'environ 50 % à celle des enfants ne recevant pas de la CPS (ou des enfants recevant 3 distributions mensuelles [78].

La transmission du paludisme dépend de facteurs liés au parasite, au vecteur, à l'hôte humain et à l'environnement. La pluviométrie est un facteur clé qui détermine l'existence des espèces anophèles, leur abondance et la durée de la saison de transmission du paludisme [79, 80]. Au Nioro du Sahel et au Sahel de manière générale, depuis les années 70, les précipitations ont diminué de près de 30% avec de sécheresses persistantes en 1972, 1983 et 1991 à 1992 [81, 82]. Certaines études ont révélé la disparition de l'espèce *funestes*, l'un des vecteurs déterminants du paludisme dans la zone sahélienne [83, 84], les autres anophèles ont vu leurs densités diminuer de manière significative [85]. En revanche, depuis le début des années 2000, les saisons des pluies plus humides que précédemment ont favorisé la multiplication de vecteurs du paludisme dans la région du Sahel.

Nos données montrent qu'à Nioro du Sahel tous les groupes d'âges sont susceptibles de développer le paludisme quelque soit la période tout au long de la saison de transmission. La chimioprévention du paludisme saisonnier n'est pas une panacée, mais au Sahel, c'est une approche complémentaire efficace de la lutte contre le paludisme.

7. Limites de l'étude

Notre étude présente des limites qu'il faudrait prendre en considération pour l'interprétation de nos résultats. Nous n'avons pas examiné tout les autres indicateurs du paludisme tels que le taux de possession et d'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides, les paramètres entomologiques de la transmission du paludisme à Nioro du Sahel tel que le taux d'inoculation entomologique. La connaissance de la couverture de ces interventions est nécessaire pour pouvoir faire l'évaluation d'une stratégie dans une zone donnée. En outre, les études futures devront étudier l'impact d'autres déterminants extrinsèques de la transmission et du transport des parasites tels que les précipitations, la température et l'utilisation des outils de transmission-contrôle (par exemple, les moustiquaires et la pulvérisation intra domiciliaire) pouvant introduire des variations du niveau du ménage.

8. Conclusion

Nous avons observé une diminution significative de l'admission des cas suspects du paludisme au CSRéf de Nioro du Sahel après la mise en œuvre de la CPS. Une variabilité des indicateurs palustres mesurés chez les patients reçus en consultation a été constatée après l'implémentation de la CPS. De façon générale, une tendance à la baisse des différents indicateurs de paludisme mesurés chez les patients âgés de 0 à 5 ans a été constatée après l'implémentation de la CPS. Une tendance à la hausse a été observée chez les patients âgés de 6 à 17 ans et de plus de 18 ans après la CPS. La CPS semble avoir un effet sur le nombre d'admission des cas du paludisme au CSRéf de Nioro du sahel et semble améliorer aussi les indicateurs palustres chez les enfants au cours des consultations de routine pendant la saison de transmission à Nioro du Sahel.

9. Recommandations

Au terme de notre étude et vu nos résultats, nous formulons les recommandations suivantes :

- **Aux autorités sanitaires et administratives :**
 - Renforcer les stratégies d'intégration des programmes de contrôle des maladies au Mali en vu d'une meilleure efficacité.
- **Aux Chercheurs :**
 - Mener des études sur les effets de la CPS dans les zones de faible à transmission modérée ou presque toute la population est à haut risque du paludisme en tenant compte des autres paramètres ;
 - Continuer à monitorer les effets de la CPS sur les indicateurs du paludisme dans les différentes zones éco-climatiques au Mali ;
 - Continuer à évaluer l'intégration des différentes mesures de contrôle du paludisme au Mali.
- **Aux populations de Nioro du Sahel :**
 - Adhérer à toutes les mesures de prévention recommandées par le programme national de lutte contre le paludisme du Mali ;
 - Observer les conseils donnés par les professionnels de la santé vis-à-vis du paludisme.

10. Références bibliographiques

1. Vincent, R., C. Jean-Philippe, and D. Louti. *Le paludisme en Afrique de l'ouest: études entomologiques et épidémiologiques en zone rizicole et en milieu urbain*. 1991; Available from: https://books.google.ml/books?id=oSiqYr5B4KAC&pg=PA1&lpg=PA1&dq=carnevale+:+paludisme&source=bl&ots=hIbOFN6Snv&sig=ZDLTZstgFEI4k8S605-0fUgd50w&hl=fr&sa=X&ved=0ahUKEwj26rrl2v_ZAhVEuxQKHcv0BY4Q6AEIXzAI#v=onepage&q=carnevale%20%3A%20paludisme&f=false (consulté le 22/03/2018).
2. OMS. *Rapport sur le paludisme dans le monde 2016*. paludisme 2017; Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254913/WHO-HTM-GMP-2017.4-fre.pdf;jsessionid=0DB46BC0177ED7A029D51B2360B88DD2?sequence=1> (consulté le 22/03/2018).
3. Sachs, J. and P. Malaney, *The economic and social burden of malaria*. Nature, 2002. **415**(6872): p. 680-5.
4. EDSM-V. *Enquete Demographique et de Santé 2012-2013*. 2014; Available from: http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2013/en/ (consulté le 7/10/2017).
5. EIPM. *Enquête sur les Indicateurs du Paludisme*. 2015; Available from: <https://www.dhsprogram.com/pubs/pdf/MIS24/MIS24.pdf> (Consulté le 07/01/2018).
6. PNLP. *PLAN STRATEGIQUE DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME 2013-2017*. 2013; Available from: <http://mail.cnom.sante.gov.ml/docs/PStrag%202013-17PNLP.pdf> (consulté le 05/01/2018).
7. WHO. *policy recommendation: Seasonal malaria chemoprevention (SMC) for Plasmodium falciparum malaria control in highly seasonal transmission areas of the Sahel sub-region in Africa March 2012*. 2012; Available from: http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who_smc_policy_recommendation/en/ (consulté le 28/09/2017).
8. A., D., et al. *Intermittent preventive treatment of malaria provides substantial protection against malaria in children already protected by an insecticide-treated bednet in Mali*. PLoS Med 2011 [cited 8(e1000407); Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304923> (consulté le 07/10/2017).
9. Wilson, A.L. and I.P. Taskforce, *A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of intermittent preventive treatment of malaria in children (IPTc)*. PLoS One, 2011. **6**(2): p. e16976.
10. Venkatesan, M., et al., *Monitoring antifolate resistance in intermittent preventive therapy for malaria*. Trends Parasitol, 2013. **29**(10): p. 497-504.
11. Fatou Diawara, et al. *Measuring the impact of seasonal malaria chemoprevention as part of routine malaria control in Kita, Mali*. malaria journal 2017; p(8/12)]. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-017-1974-x> (consulté le 15/03/2018).
12. WHO. *Aide-mémoire: Rapport OMS/UNICEF "Atteinte de la cible des OMD pour le paludisme"*. paludisme 2015; Available from: <http://www.who.int/malaria/media/malaria-mdg-target/fr/> (consulté le 14/09/2017).
13. OMS. *Mise en oeuvre de la réforme de l'OMS, 2012: Rapport du Directeur général*. 2013; Available from: [16].

- http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB132/B132_5Add8-fr.pdf?ua=1 (consulté le 01/08/2017).
14. Aubry, P. and A.G. Bernad. *Medecine Tropicale, paludisme actualités 2016*. Medecine tropicale 2017; Available from: <http://docplayer.fr/67766197-Paludisme-actualites-2017-professeur-pierre-aubry-docteur-bernard-alex-gauzere-mise-a-jour-le-09-11-2017.html> (consulté le 07/01/2018).
 15. ANOFEL. *Paludisme. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie*. 27 2014; Available from: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf> (consulté le 29/09/2017).
 16. Macdonald, G. *The Epidemiology and Control of Malaria*. Oxford University Press, London, 1957; 201 pages]. Available from: https://books.google.ml/books/about/The_Epidemiology_and_Control_of_Malaria.html?id=xMu2AAAAIAAJ&redir_esc=y (consulté le 25/09/2017).
 17. Mouchet, J., et al., [*Epidemiological stratification of malaria in Madagascar*]. Arch Inst Pasteur Madagascar, 1993. **60**(1-2): p. 50-9.
 18. Doumbo, O. *étude de la chimiorésistance, essai de stratégie de contrôle basé sur l'utilisation de rideaux imprégnés de pyrèthrine*. *Epidémiologie sur paludisme au Mali*. 1992; Available from: <http://www.theses.fr/1992MON20039> (consulté le 22/03/2018).
 19. Bourée, P. *Paludisme et grossesse*. développement et santé 2013; Available from: <https://devsante.org/articles/paludisme-et-grossesse> (consulté le 22/03/2018).
 20. Diallo, M., et al., [*Randomized clinical trial of two malaria prophylaxis regimens for pregnant women in Faladie, Mali*]. Med Trop (Mars), 2007. **67**(5): p. 477-80.
 21. Mutabingwa, T.K., *Malaria and pregnancy: epidemiology, pathophysiology and control options*. Acta Trop, 1994. **57**(4): p. 239-54.
 22. Garnham, P.C., *Immunity against the different stages of malaria parasites*. Bull Soc Pathol Exot Filiales, 1966. **59**(4): p. 549-57.
 23. Hay, S.I., R.N. Price, and J.K. Baird, *The epidemiology of Plasmodium vivax*. Preface. Adv Parasitol, 2013. **81**: p. xi-xii.
 24. Sutherland, C.J., et al., *Two nonrecombining sympatric forms of the human malaria parasite Plasmodium ovale occur globally*. J Infect Dis, 2010. **201**(10): p. 1544-50.
 25. Su, X.Z., *Human malaria parasites: are we ready for a new species?* J Infect Dis, 2010. **201**(10): p. 1453-4.
 26. Bricaire, F., [*Infectious diseases transmitted by animal bites*]. Rev Med Interne, 1993. **14**(5): p. 313-6.
 27. Sy, O. *Etude de quelques aspects épidémiologiques et environnementaux du paludisme au Sénégal*. Memoire online, 2006; Available from: https://www.memoireonline.com/05/09/2057/m_Etude-de-quelques-aspects-epidemiologique-environnementaux-paludisme-senegal0.html (consulté le 28/08/2017).
 28. Billy, T.F. *Bio-écologie des anophèles de part et d'autre de la falaise des Mbô et leur implication dans la transmission du paludisme d'altitude*. . memoire online, 2007; Available from: https://www.memoireonline.com/11/15/9299/m_Bio-ecologie-des-anopheles-de-part-et-d-autre-de-la-falaise-des-Mb-et-leur-implication-dans-la-t1.html (consulté le 12/08/2017).
 29. Dei Cas, E. and A. Vernes, *Parasitic adaptation of pathogenic fungi to mammalian hosts*. Crit Rev Microbiol, 1986. **13**(2): p. 173-218.

30. Newton, C.R. and S. Krishna, *Severe falciparum malaria in children: current understanding of pathophysiology and supportive treatment*. Pharmacol Ther, 1998. **79**(1): p. 1-53.
31. Laurent, V., et al. *Physiopathologie du paludisme à Plasmodium falciparum: principaux mécanismes et avancées récentes*. . La Lettre de l'Infectiologue 2012 novembre-décembre 2012 [cited 5 Tome XXVII - n° 6 -]; :[p. 222.]. Available from: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/19127.pdf> (consulté le 06/09/2017).
32. Le Hesran, J.Y., [*The particularities of malaria in the child*]. Med Trop (Mars), 2000. **60**(1): p. 92-8.
33. Diakite, S.A. *les mécanismes de protection de l'hémoglobine C contre les forms graves de paludisme a plasmodium falciparum*. 2015 [cited 190; Available from: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01369471/document> (consulté 1209/2017).
34. SISSOKO, N. *Relation entre l'incidence du paludisme et les titres IgG contre les antigènes du mérozoïte de Plasmodium falciparum chez les enfants de Kéniéroba : Impact des hémoglobines S et C*. 2014; Available from: <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2014/pharma/pdf/14P10.pdf> (consulté le 03/10/2017).
35. Weng, H., et al., *Interaction of Plasmodium falciparum knob-associated histidine-rich protein (KAHRP) with erythrocyte ankyrin R is required for its attachment to the erythrocyte membrane*. Biochim Biophys Acta, 2014. **1838**(1 Pt B): p. 185-92.
36. Bull, P.C., et al., *Parasite antigens on the infected red cell surface are targets for naturally acquired immunity to malaria*. Nat Med, 1998. **4**(3): p. 358-60.
37. Marsh, K., *Malaria--a neglected disease?* Parasitology, 1992. **104 Suppl**: p. S53-69.
38. Trape, J.F., et al., *The Dielmo project: a longitudinal study of natural malaria infection and the mechanisms of protective immunity in a community living in a holoendemic area of Senegal*. Am J Trop Med Hyg, 1994. **51**(2): p. 123-37.
39. Stevenson, M.M. and E.M. Riley, *Innate immunity to malaria*. Nat Rev Immunol, 2004. **4**(3): p. 169-80.
40. Chen, Q., et al., *Human natural killer cells control Plasmodium falciparum infection by eliminating infected red blood cells*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014. **111**(4): p. 1479-84.
41. Filtjens, J., et al., *Contribution of the Ly49E natural killer receptor in the immune response to Plasmodium berghei infection and control of hepatic parasite development*. PLoS One, 2014. **9**(1): p. e87463.
42. Stoute, J.A., et al., *Loss of red blood cell-complement regulatory proteins and increased levels of circulating immune complexes are associated with severe malarial anemia*. J Infect Dis, 2003. **187**(3): p. 522-5.
43. Burgner, D. and K. Rockett, *Nitric oxide and severe sepsis*. Arch Dis Child, 1997. **77**(5): p. 463.
44. Burgner, D., K. Rockett, and D. Kwiatkowski, *Nitric oxide and infectious diseases*. Arch Dis Child, 1999. **81**(2): p. 185-8.
45. Langhorne, J., et al., *Immunity to malaria: more questions than answers*. Nat Immunol, 2008. **9**(7): p. 725-32.
46. Struik, S.S. and E.M. Riley, *Does malaria suffer from lack of memory?* Immunol Rev, 2004. **201**: p. 268-90.
47. McGregor, I.A., *Studies in the Acquisition of Immunity of Plasmodium Falciparum Infections in Africa*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1964. **58**: p. 80-92.

48. McGregor, I.A., *The Passive Transfer of Human Malarial Immunity*. Am J Trop Med Hyg, 1964. **13**: p. SUPPL 237-9.
49. Pierce, S.K. and L.H. Miller, *World Malaria Day 2009: what malaria knows about the immune system that immunologists still do not*. J Immunol, 2009. **182**(9): p. 5171-7.
50. Weiss, G.E., et al., *Atypical memory B cells are greatly expanded in individuals living in a malaria-endemic area*. J Immunol, 2009. **183**(3): p. 2176-82.
51. Moir, S. and A.S. Fauci, *Pathogenic mechanisms of B-lymphocyte dysfunction in HIV disease*. J Allergy Clin Immunol, 2008. **122**(1): p. 12-9; quiz 20-1.
52. Augustine, A.D., et al., *NIAID workshop on immunity to malaria: addressing immunological challenges*. Nat Immunol, 2009. **10**(7): p. 673-8.
53. WHO. *Severe falciparum malaria*. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2000 [cited 94; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11103309> (consulté le 07/11/2017).
54. OMS, *[Teaching of pathology in the medical schools of Latin America. 2nd report of the expert committee of the OPS/OMS]*. Educ Med Salud, 1974. **8**(4): p. 408-19.
55. Bojang, K.A., et al., *Two strategies for the delivery of IPTc in an area of seasonal malaria transmission in the Gambia: a randomised controlled trial*. PLoS Med, 2011. **8**(2): p. e1000409.
56. Greenwood, B., *Review: Intermittent preventive treatment--a new approach to the prevention of malaria in children in areas with seasonal malaria transmission*. Trop Med Int Health, 2006. **11**(7): p. 983-91.
57. Konate, A.T., et al., *Intermittent preventive treatment of malaria provides substantial protection against malaria in children already protected by an insecticide-treated bednet in Burkina Faso: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. PLoS Med, 2011. **8**(2): p. e1000408.
58. Cisse, B., et al., *Seasonal intermittent preventive treatment with artesunate and sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of malaria in Senegalese children: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial*. Lancet, 2006. **367**(9511): p. 659-67.
59. OMS, *Points essentiels: Rapport sur le paludisme dans le monde 2017*. 2017.
60. Druetz, T., et al., *Impact Evaluation of Seasonal Malaria Chemoprevention under Routine Program Implementation: A Quasi-Experimental Study in Burkina Faso*. Am J Trop Med Hyg, 2018. **98**(2): p. 524-533.
61. York, A., *Seasonal malaria chemoprevention in the Sahel*. Lancet Infect Dis, 2017. **17**(6): p. 588.
62. Dicko, A. *Le Traitement Intermittent Préventif comme stratégie de lutte contre le paludisme chez les enfants* Thèse de doctorat en Sciences, technologie, santé. Epidémiologie et santé publique 2010 (Thèse n°1767); 144]. Available from: <http://www.theses.fr/2010BOR21767> (consulté le 01/08/2017).
63. Coldiron, M.E., L. Von Seidlein, and R.F. Grais, *Seasonal malaria chemoprevention: successes and missed opportunities*. Malar J, 2017. **16**(1): p. 481.
64. Pitt, C., et al., *Large-scale delivery of seasonal malaria chemoprevention to children under 10 in Senegal: an economic analysis*. Health Policy Plan, 2017. **32**(9): p. 1256-1266.
65. EDSM-V, *Enquête Démographique et de Santé (EDSM V) 2012-2013*. 2014.
66. Ayanful-Torgby, R., et al., *Plasmodium falciparum genotype and gametocyte prevalence in children with uncomplicated malaria in coastal Ghana*. Malar J, 2016. **15**(1): p. 592.

67. Gbotosho, G.O., et al., *Plasmodium falciparum* gametocyte carriage, emergence, clearance and population sex ratios in anaemic and non-anaemic malarious children. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2011. **106**(5): p. 562-9.
68. Greenwood, B., *Anti-malarial drugs and the prevention of malaria in the population of malaria endemic areas*. Malar J, 2010. **9 Suppl 3**: p. S2.
69. WHO. *Policy recommendation on intermittent preventive treatment during infancy with sulphadoxine-pyrimethamine (SP-IPTi) for Plasmodium falciparum malaria control in Africa*. Malar J 2010; Available from: http://www.who.int/malaria/publications/atoz/policy_recommendation_IPTi_032010/en/ (consulté le 27/09/2017).
70. Shi, Y.P., et al., *Differential effect and interaction of monocytes, hyperimmune sera, and immunoglobulin G on the growth of asexual stage Plasmodium falciparum parasites*. Am J Trop Med Hyg, 1999. **60**(1): p. 135-41.
71. Dicko, A. *Rapport, Malaria Research & Training Center : Evaluation de la mise en œuvre de la Chimio prévention du Paludisme Saisonnier dans le district de Kita*,. 37 2015; Available from: http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PA00KXZB.pdf (consulté le 10/01/2018).
72. Tangara, B. *these Medecine, Efficacité de l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saison nier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana,Mali*,. 2015; Available from: <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2015/med/pdf/15M356.pdf> (consulté le 02/02/2018).
73. KOUROUNTE, I. *Thèse médecine, ETUDE BIOLOGIQUE DE LA RELATION ENTRE L'ANEMIE ET LE PALUDISME CHEZ LES ENFANTS DE 2 à 15 ANS DANS LE CSCOM DE DIORO*. 2014; Available from: <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2014/med/pdf/14M147.pdf> (consulé le 12/02/2018).
74. SANOGO, D.D. *Thèse médecin, SPECTS EPIDEMIOLOGIQUES DU PALUDISME ET DE L'ANEMIE CHEZ LES ENFANTS DE 0 A 9ANS DANS UNE ZONE D'ENDEMIE PALUSTRE : CAS DE LA ZONE IRRIGUEE DE SELINGUE*. 2012; Available from: <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2012/med/pdf/12M323.pdf> (consulté le 15/07/2017).
75. Beales, P.F., *Anaemia in malaria control: a practical approach*. Ann Trop Med Parasitol, 1997. **91**(7): p. 713-8.
76. Nacher, M., et al., *Association of helminth infection with decreased reticulocyte counts and hemoglobin concentration in Thai falciparum malaria*. Am J Trop Med Hyg, 2001. **65**(4): p. 335-7.
77. Lopera-Mesa, T.M., et al., *Effect of red blood cell variants on childhood malaria in Mali: a prospective cohort study*. Lancet Haematol, 2015. **2**(4): p. e140-9.
78. Tagbor, H., et al., *Seasonal malaria chemoprevention in an area of extended seasonal transmission in Ashanti, Ghana: an individually randomised clinical trial*. Trop Med Int Health, 2016. **21**(2): p. 224-35.
79. Lindsay, S.W. and M.H. Birley, *Climate change and malaria transmission*. Ann Trop Med Parasitol, 1996. **90**(6): p. 573-88.
80. Laaidi, K., et al., *[Seasonal variation in strokes incidence and the influence of the meteorological conditions]*. Rev Neurol (Paris), 2004. **160**(3): p. 321-30.
81. Hulme, M. *Rainfall changes in Africa*. Int J. Of. Climatologie 1992 [cited 12(7): ; p.685-699.]. Available from:

- <https://rmetsonline.wiley.com/doi/abs/10.1002/joc.3370120703> (consulté le 06/09/2017).
82. Lebel Thierry and A. Ali. *Recent trends in the Central and Western Sahel rainfall regime (1990-2007)*. Journal of Hydrology, 2009 [cited. 375(1-2): ; p. 52-64.]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022169408005738> (consulté le 28/09/2017).
83. Carnevale, P., et al. *Faciès épidémiologique des paludismes en Afrique subsaharienne*. 1984 [cited 12; Available from: http://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/pleins_textes_5/b_fdi_12-13/15177.pdf (consulté le 15/10/2017).
84. Prost, A., [The environment: political and ethical issues for human health]. J Toxicol Clin Exp, 1991. **11**(1): p. 3-7.
85. Fontenille, D., et al., [Systematics and biology of Anopheles vectors of Plasmodium in Africa, recent data]. Med Trop (Mars), 2003. **63**(3): p. 247-53.

11. ANNEXES

11.1. Technique de la goutte épaisse

✓ Principe

C'est une technique de concentration permettant un repérage rapide des parasites dans le sang et l'identification des différentes espèces (frottis sanguin).

Taux d'hémoglobine

✓ Matériel

Deux (2) lames porte-objet propres et bien dégraissées, vaccinostyle stérile, alcool 70°, colorant de giemsa pur, coton hydrophile sec, eau tamponnée (PH=7,2), boîte à lames, chiffon de coton propre, crayon noir à mine grasse ou marqueur indélébile, stylo à bille, bacs de coloration, éprouvette graduées, râtelier, chronomètre, huile d'immersion, registre ou formulaire de notification, un compteur manuel et gant.

✓ Lieu du prélèvement

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

✓ Technique de la goutte épaisse

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

- En tenant la main gauche du malade la paume tournée vers le haut, choisir le troisième doigt après le pouce (le gros orteil peut être utilisé chez les nourrissons. Le pouce ne doit jamais être utilisé chez les adultes ou les enfants) ;
- Avec un tampon de coton légèrement imbibé d'alcool, nettoyer le doigt en appuyant fermement pour enlever la saleté et la graisse du bout du doigt ;
- Avec le chiffon de coton propre, essuyer le doigt en appuyant fermement pour stimuler la circulation du sang ;
- Avec un vaccinostyle stérile, piquer le bout du doigt d'un seul geste ;

- Essuyer la première goutte de sang avec du coton sec. S'assurer qu'il ne reste pas de fibres de coton sur le doigt, qui pourraient se mélanger au sang ;
- Appuyer doucement sur le doigt et recueillir une petite goutte de sang au milieu de la lame (**cf. figure 6(a)**) ;
- Essuyer le sang restant sur le bout du doigt avec un tampon de coton ;
- Tenir la lame supérieure par les bords ;
- Placer le coin de l'autre lame au centre de la goutte de sang ;
- Étendre légèrement la surface de la goutte par des mouvements spiralés appuyés de la lame (**cf. figure 6(b)**) ;
- Assurer cette défibrination mécanique pendant quelques secondes et étendre la goutte sur environ 1 cm de diamètre ;
- Laisser la préparation à plat, à l'abri de la poussière, de la chaleur et des mouches pendant deux heures en zone sahélienne. Respecter ce long temps de séchage sinon il y a risque de décollement de la préparation lors de la coloration (**cf. figure 6**).

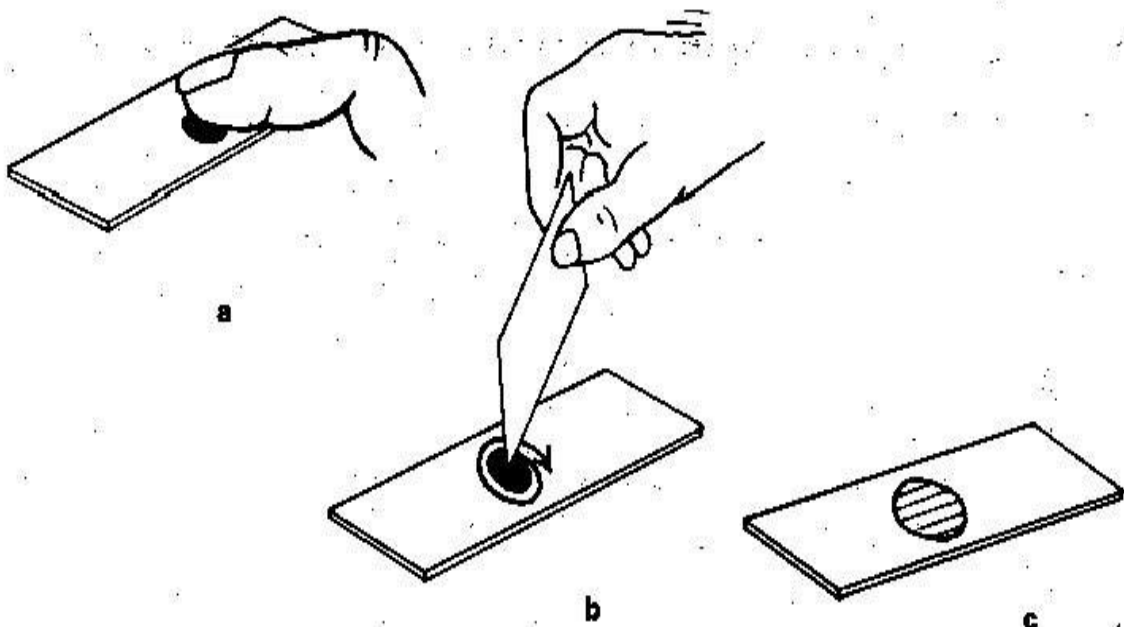




Figure 6 : Technique de la goutte épaisse

✓ **Technique de coloration de Giemsa**

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

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

- Fixer le frottis mince en le tapotant doucement avec un tampon de coton imbibé de méthanol, ou en le trempant dans un récipient de méthanol pendant quelques secondes.
- Préparer la solution de Giemsa à 3 ou 5 dans l'eau tamponnée (PH 7,2) et bien mélanger le colorant ;
- Verser doucement le colorant dans la bague jusqu'à ce que la lame soit entièrement recouverte ;
- Laisser colorer pendant 30 à 45 mn pour 30 (15mn pour 10), à l'abri de la lumière solaire et de la poussière ;
- Les lames sont ensuite rincées et séchées sur un râtelier.

✓ **Aspects**

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

- Le fond doit être propre, exempt de débris, coloré en bleu ;
- Les noyaux des leucocytes sont en violet foncé ;
- Les parasites du paludisme sont bien définis, avec une chromatine rouge foncée et un cytoplasme bleu pale. Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*,

on peut voir un semis de granulations de Schuffner dans le fantôme de l'érythrocyte hôte, en particulier sur les bords du frottis.

✓ **Méthodes de numération des parasites du paludisme dans les gouttes épaisses**

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

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

Nombre de parasites X 7 500

----- = parasites par μ -

Nombre de leucocytes

11.2. Mesure du Taux d'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine a été mesuré par l'appareil HemoCue Hb201+ microcuvette



Figure 7 : Analyseur et Microcuvette HemoCue

✓ **Principe de la méthode**

La réaction dans la microcuvette repose sur une réaction modifiée de formation d'azoture de méthémoglobine. Les érythrocytes sont hémolysés pour libérer l'hémoglobine. L'hémoglobine est convertie en méthémoglobine, laquelle réagit avec de l'azoture pour donner de l'azoture de méthémoglobine dont l'absorbance est mesurée dans l'analyseur. Cette absorbance est directement proportionnelle à la concentration de l'Hb.

✓ **Matériel et réactifs**

- Appareil analyseur
- Microcuvette HemoCue
- Lancette
- Alcool 70°C
- Coton

✓ **Technique**

- cibler un doigt, bien désinfecté avec le tampon d'alcool à 70°;
- piquer en un coup sec avec une lancette ; nettoyer la première goutte de sang, presser le bout du doigt pour avoir une deuxième goutte ;
- Appliquer la microcuvette sur la goutte de sang. La quantité nécessaire est aspirée automatiquement dans la microcuvette par capillarité.

-Après avoir enlevé minutieusement toute trace de sang présente à la surface de la microcuvette, la mettre sur son support et l'insérer ensuite dans le photomètre. Le résultat est exprimé en gramme d'hémoglobine par décilitre de sang (g/dl).



Figure 8 : Mécanisme de mesure du taux d'Hb par l'appareil HemoCue 201+

Source: www.hemocue.com

12. Fiche signalétique

Nom : DOUCOURE

Prenom : Fousseyni Souleymane

Email : Fousseyni87@yahoo.fr ou fousclan87@gmail.com

Pays d'origine : MALI

Titre de la thèse : tendances des indicateurs palustres au cours des consultations de routine après l'implémentation de la chimioprévention du paludisme saisonnier à Nioro du Sahel

Année universitaire : 2017– 2018

Ville de soutenance : Bamako

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

Source d'intérêt : Santé Publique

13. Résumé

La chimioprévention du paludisme saisonnier est une composante de la stratégie d'élimination préconisée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Son efficacité dans la réduction des cas de paludisme chez les enfants de moins de 5 ans a été démontrée. Cependant son impact sur les indicateurs du paludisme dans la population générale n'a pas été évalué. Cette étude avait pour but de déterminer les tendances des indicateurs paludistes au cours des consultations de routine au CSRéf de Nioro du Sahel après l'implémentation de la CPS. Elle s'est déroulée entre 2013-2014 avant la CPS et 2015-2016 après la CPS. Au total 3020 patients vus en consultation pour suspicion du paludisme ont été inclus dans cette étude. Une diminution significative d'admission des cas suspects du paludisme a été observée après la CPS dans le CSRéf de Nioro du Sahel. Une variation significative de la proportion du paludisme n'a pas été constatée après la CPS. Elle était de 64,8% à 58% chez les patients entre 0 et 5 ans, de 63,8% à 68,6% et de 35% à 37,2% respectivement chez les patients âgés de 6 à 17 ans et chez les patients de plus de 18 ans. Une diminution significative de la parasitémie moyenne a été observée chez les patients de 0 à 5 ans après la CPS ($p=10^{-6}$). Par contre, une augmentation significative de la parasitémie moyenne a été observée chez les patients 6 à 17 ans et les patients de plus de 18 ans ($P=10^{-6}$). Une diminution significative de la prévalence de l'anémie palustre a été constatée seulement chez les patients âgés de plus de 18 ans ($p=0,007$). Une augmentation significative du taux moyen d'hémoglobine a été observée chez les patients de 0 à 5 ans et chez les patients de plus de 18 ans ($p<0.001$). Il n'y a pas eu de variation dans les courbes de distribution des cas de paludisme en fonction des mois. Le Pic des cas était toujours observé au mois d'Octobre.

Mots-clés : Tendances, Indicateurs palustres, Chimioprévention du paludisme saisonnier, Nioro du Sahel.

14. Summary

Trends in malaria indicators during routine consultations after implementation of seasonal malaria chemoprevention in Nioro du Sahel.

Seasonal malaria chemoprevention is a component of the WHO World Health Organization's elimination strategy. Its effectiveness in reducing cases of malaria in children under 5 has been demonstrated. However, its impact on malaria indicators in the general population has not been evaluated. The purpose of this study was to determine the trends of the indicators during routine consultations at the CSRef Nioro du Sahel after the implementation of SPC. It took place between 2013-2014 before SPC and 2015-2016 after SPC. A total of 3020 patients seen in consultation for suspected malaria were included in this study. A significant decrease in suspected cases of malaria was observed after SPC. A significant variation in the proportion of malaria was not found after SPC. It was 64.8% to 58% in patients between 0 and 5 years, from 63.8% to 68.6% and 35% to 37.2 respectively in children aged 6 to 17 years adults over 18 years old. A significant decrease in mean parasitaemia was observed in children 0-5 years after SPC ($p = 10^{-6}$). In contrast, a significant increase in mean parasitaemia was observed in children aged 6 to 17 years and over 18 years ($P = 10^{-6}$). A significant decrease in the prevalence of malaria anemia was observed only in adults ($p = 0.007$). A significant increase in mean hemoglobin levels was observed in 0-5 years old patients and in patients over 18 years of age ($p < 0.001$). There was no variation in the distribution curves of malaria cases over months. Peak cases were still observed in October.

Keywords: Trends, Malaria Indicators, Seasonal Malaria Chemoprevention, Nioro du Sahel

15. Serment d'hippocrate

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

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au -dessus de mon travail.

Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

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

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

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

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

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !