

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple-Un But -Une Foi



UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE
BAMAKO (USTTB)
FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE (FMOS)

THESE N° _____

ANNEE ACADEMIQUE 2019-2020

TITRE

ETUDE *IN VIVO* DE LA SENSIBILITE DE *PLASMODIUM FALCIPARUM* A L'ARTEMETHER-LUMEFANTRINE DANS LE DISTRICT SANITAIRE DE BOUGOUNI, MALI.

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 13/01/2020

Devant le jury de la faculté de médecine et d'odontostomatologie

Par **Monsieur Youssouf KONE**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat).

Président du jury : **Pr Mahamadou A THERA**

Membre : **Dr Drissa COULIBALY**

Membre : **Dr Souleymane DAMA**

Co-directeur de thèse : **Dr Modibo DIARRA**

Directeur de thèse : **Pr Issaka SAGARA**

1- ADMINISTRATION

DOYEN : M. Seydou DOUMBIA-Professeur

VICE-DOYEN :M. Ousmane FAYE-Professeur

SECRÉTAIRE PRINCIPAL : M. Mozon TRAORÉ-Maitre-assistant

AGENT COMPTABLE : M.Harouna SIDIBÉ-Inspecteur de trésor

LES ENSEIGNANTS A LA RETRAITE

1. Mr. Yaya FOFANA	Hématologie
2. Mr. Mamadou L. TRAORÉ	Chirurgie Générale
3. Mr. Mamadou KOUMARÉ	Pharmacologie
4. Mr. Ali Nouhoum DIALLO	Médecine Interne
5. Mr. Aly GUINDO	Gastro-entérologie
6. Mr. Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
7. Mr. Sinè BAYO	Anatomie-pathologie et Histo-Embryologie
8. Mr. Sidi Yaya SIMAGA	Santé-Publique
9. Mr. Abdoulaye Ag RHALY	Medicine interne
10. Mr. Boulkassoum HAIDARA	Legislation
11. Mr. Boubacar Sidiki CISSÉ	Toxicologie
12. Mr. Massa SANOGO	Chimie Analytique
13. Mr. Sambou SOUMARÉ	Chirurgie Générale
14. Mr. Abdou Alassane TOURÉ	Orthopedie-Traumatologie
15. Mr. Daouda DIAL	Chimie-générale et Minérale
16. Mr. Issa TRAORÉ	Radiologie
17. Mr. Mamadou K. TOURÉ	Cardiologie
18. Mme. Sy Assitan TOURÉ	Gynéco-Obstétrique
19. Mr. Salif DIAKITÉ	Gynéco-Obstétrique
20. Mr. Abdourahmane S. MAIGA	Parasitologue
21. Mr. Abdel Karim KOUMARÉ	Chirurgie générale
22. Amadou DIALLO	Zoologie-biologiste
23. Mr. Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
24. Mr. Kalilou OUATTARA	Urologie
25. Mr. Mahamdou DOLO	Gynéco-Obstétrique
26. Mr. Baba KOUMARÉ	Psychiatrie
27. Mr. Bouba DIARRA	Bactériologie
28. Mr. Brehima KONARÉ	Bactériologie-Virologie
29. Mr. Toumani SIDIBÉ	Pédiatrie
30. Mr. Souleymane DIALLO	Pneumologie

- | | |
|---------------------------------|--|
| 31. Mr. Bakoroba COULIBALY | Psychiatrie |
| 32. Mr. Seydou DIAKITÉ | Cardiologie |
| 33. Mr. Amadou TOURÉ | Histo-Embryologie |
| 34. Mr. Mahamadou Kalilou MAIGA | Néphrologue |
| 35. Mr. Filifing SISSOKO | Chirurgie générale |
| 36. Mr. Djibril SANGARÉ | Chirurgie générale |
| 37. Mr. Somita KEITA | Dermato-Léprologie |
| 38. Mr. Bougouzié SANOGO | Gastro-entérologue |
| 39. Mr. Alhousseini AG MOHAMED | O.R.L |
| 40. Mme. Traoré J. THOMAS | Ophtalmologie |
| 41. Mr. Issa DIARRA | Gynéco-Obstétrique |
| 42. Mme. Habibatou DIAWARA | Dermatologie |
| 43. Mr. Yéya Tiémoko TOURÉ | Entomologie-Médicale
Biologie Cellulaire, |

LES ENSEIGNANTS DÉCÉDÉS

- | | |
|--------------------------------------|--|
| 1. Mr. Mahamdou TOURÉ | Pédiatrie |
| 2. Mr. Alou BAH | Ophtalmologie |
| 3. Mr. Bocar SALL | Orthopédie-Taumatologie-
Secouriste |
| 4. Mr. Balla COULIBALY | Pédiatrie |
| 5. Mr. Abdel Kader TRAORÉ DIT DIOP | Chirurgie générale |
| 6. Mr. Moussa TRAORÉ | Neurologie |
| 7. Mr Yéminégué Albet Kader DEMBÉLÉ | Chimie Organique |
| 8. Mr. Anatol TOUNKARA | Immunologie |
| 9. Mr. Bou DIAKITÉ | Psychiatrie |
| 10. Mr. Boubacar dit Fassara SISSOKO | Pneumologie |
| 11. Mr. Modibo SISSOKO | Psychiatrie |
| 12. Mr. Ibrahim ALWATA | Orthopédie-Traumatologie |
| 13. Mme. TOGOLA Fanta KONIPO | O.R.L |
| 14. Mr. Bouraima MAIGA | Gynéco-Obstétrique |
| 15. Mr. May MACALOU | Orthopédie-Traumatologie |
| 16. Mr. Tiémoko D. COULIBALY | Odontologie |
| 17. Mr. Mahamado TOURÉ | Radiologie |
| 18. Mr. Gangaly DIALLO | Chirurgie Viscérale |
| 19. Mr. Ogobara DOUMBO | Parasitologie-Mycologie |
| 20. Mr. Mamadou DEMBÉLÉ | Chirurgie-générale |
| 21. Mr. Sanoussi KONATÉ | Santé Publique |
| 22. Mr. Abdoulaye DIALLO | Ophtalmologie |

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R ET PAR GRADE

D.E.R CHIRURGIE ET SPÉCIALITÉS CHIRURGICALES

PROFESSEURS ET DIRECTEURS DE RECHERCHE

- | | |
|------------------------------|--------------------------------|
| 1. Mr. Nouhoum ONGOIBA | Anatomie et Chirurgie générale |
| 2. Mr. Youssouf COULIBALY | Anesthésie et Réanimation |
| 3. Mr. Djibo Mahamane DIANGO | Anesthésie et Réanimation |
| 4. Mr. Sadio YÉNA | Chirurgie cardio-Thoracique |
| 5. Mr. Mohamed Amadou KEITA | O.R.L |
| 6. Mr. Adégné TOGO | Chirurgie générale |
| 7. Mr. Samba Karim TIMBO | O.R.L Chirurgie maxillofacial |
| 8. Mr. Aly TEMBELY | Urologie |
| 9. Mr. Mamadou TRAORÉ | Gynéco-Obstétrique |
| 10. Mr. Zimogo Zié SANOGO | Chirurgie générale |

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS/ MAITRES DE RECHERCHE

- | | |
|-----------------------------------|--------------------|
| 1. Mr. Ibrahim TÉGUÉTÉ | Gynéco-Obstétrique |
| 2. Mr. Youssouf TRAORÉ | Gynéco-obstétrique |
| 3. Mr. Niani MOUNKORO | Gynéco-Obstétrique |
| 4. Mr. Moustapha TOURÉ | Gynéco-Obstétrique |
| 5. Mr. Allassane TRAORÉ | Chirurgie générale |
| 6. Mr. Lassana KANTÉ | Chirurgie générale |
| 7. Mr. Birama TOGORA | Chirurgie générale |
| 8. Mr. Adama Konoba KOITA | Chirurgie générale |
| 9. Mr. Bréhima COULIBALY | Chirurgie générale |
| 10. Mr. Drissa TRAORÉ | Chirurgie générale |
| 11. Mr. Bakary Tientigui DEMBÉLÉ | Chirurgie générale |
| 12. Mr. Drissa KANIKOMO | Neurochirurgie |
| 13. Mr. Oumar DIALLO | Neurochirurgie |
| 14. Mme. Doumbia Kadiatou SINGARÉ | O.R.L |
| 15. Mr. Hamidou Baba SACKO | O.R.L |
| 16. Mr. Sanoussi BAMANI | Ophtalmologie |
| 17. Mr Lamine TRAORÉ | Ophtalmologie |
| 18. Mr. Souleymane TOGORA | Stomatologie |

19. Mr. Hamady TRAORÉ	Stomatologie
20. Mr. Moussa Abdoulaye OUATTARA	Chirurgie cardio-thoracique
21. Mr. Mohamed KEITA	Anesthésie-Réanimation
22. Mme Djénéba DOUMBIA	Anesthésie-Réanimation
23. Mr. Broulaye Massaoulé SAMAKÉ	Anesthésie-Réanimation
24. Mr. Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Réanimation
25. Mr. Zanafon OUATTARA	Urologie
26. Mr. Mamadou Lamine DIAKITÉ	Urologie
27. Mr. Honoré Jean Gabriel BERTHÉ	Urologie
28. Mr Seko SIDIBÉ	Orthopédie-Traumatologie
29. Mr. Tièma COULIBALY	Orthopédie-Traumatologie
30. Mr Adama SANGARÉ	Orthopédie-Traumatologie
31. Mr. Yacaria COULIBALY	Chirurgie-Pédiatrique
32. Mr. Mamby KEITA	Chirurgie Pédiatrique

MAITRES ASSISTANTS/ CHARGES DE RECHERCHES

1. Mr. Youssouf SOW	Chirurgie Générale
2. Mr. Koniba KEITA	Chirurgie Générale
3. Mr. Sidiki KEITA	Chirurgie Générale
4. Mr. Soumaila KEITA	Chirurgie Générale
5. Mr. Amadou TRAORÉ	Chirurgie Générale
6. Mr. Bréhima BENGALY	Chirurgie Générale
7. Mr. Madiassa KONATÉ	Chirurgie Générale
8. Mr. Sékou Bréhima KOUMARÉ	Chirurgie Générale
9. Mr. Boubacar KAREMBÉ	Chirurgie Générale
10. Mr. Abdoulaye DIARRA	Chirurgie Générale
11. Mr. Idriss TOUNKARA	Chirurgie Générale
12. Mr. Ibrahim SANKARÉ	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
13. Mr. Seydou TOGO	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
14. Mr. Abdoul Aziz MAIGA	Chirurgie Thoracique
15. Mr. Amed BAH	Chirurgie-Dentaire

16. Mr. Seydou GUEYE	Chirurgie-Buccale
17. Mr. Issa AMADOU	Chirurgie-Pédiatrique
18. Mr. Mohamed Kassoum DJIRÉ	Chirurgie-Pédiatrique
19. Mr. Boubacary GUINDO	O.R.L-C.C.F
20. Mr. Siaka SOUMAORO	O.R.L
21. Mr. Youssouf SIDIBÉ	O.R.L
22. Mr. Fatogoma Issa KONÉ	O.R.L
23. Mr. Nouhoum DIAN	Anesthésie-Réanimation
24. Mr. Aladji Seidou DEMBÉLÉ	Anesthésie-Réanimation
25. Mme. Fadima Koreissy TALL	Anesthésie-Réanimation
26. Mr. Seydina Alioune BEYE	Anesthésie-Réanimation
27. Mr. Hamadoun DICKO	Anesthésie-Réanimation
28. Mr. Moustapha Issa MANGANÉ	Anesthésie-Réanimation
29. Mr. Thierno Madane DIOP	Anesthésie-Réanimation
30. Mr. Mamadou Karim TOURÉ	Anesthésie-Réanimation
31. Mr. Abdoul Hamidou ALMEIMOUNE	Anesthésie-Réanimation
32. Mr. Daouda DIALLO	Anesthésie-Réanimation
33. Mr. Abdoulaye TRAORE	Anesthésie-Réanimation
34. Mr. Siriman Abdoulaye KOITA	Anesthésie-Réanimation
35. Mr. Mahamadou COULIBA	Anesthésie-Réanimation
36. Mr. Boubacar BAH	Odontostomatologie
37. Mr. Aboulaye KASSAMBARA	Odontostomatologie
38. Mr. Mamadou DIARRA	Ophtalmologie
39. Mme. Fatoumata SYLLA	Ophtalmologie
40. Mme. Aissatou SIMAGA	Ophtalmologie
41. Mr. Seydou BAGAYOGO	Ophtalmologie
42. Mr. Sidi Mohamed COULIBALY	Ophtalmologie
43. Mr. Adama GUINDO	Ophtalmologie
44. Mme. Fatimata KONANDJI	Ophtalmologie
45. Mr. Abdoulaye NAPO	Ophtalmologie
46. Mr. Nouhoum GUIROU	Ophtalmologie
47. Mr. Bougadary COULIBALY	Protèse Scellée
48. Mme. Kadidia Oumar TOURE	Orthopédie-Dento-Faciale
49. Mr. Oumar COULIBALY	Neurochirurgie
50. Mr. Mahamadou DAMA	Neurochirurgie
51. Mr Youssouf SOGOBA	Neurochirurgie
52. Mr. Mamadou Salia DIARRE	Neurochirurgie
53. Mr. Moussa DIALLO	Neurochirurgie
54. Mr. Abdoul Kadri MOUSSA	Orthopédie-Traumatologie
55. Mr. Layes TOURE	Orthopédie-Traumatologie

56. Mr. Mahamdou DIALLO	Orthopédie-Traumatologie
57. Mr. Louis TRAORE	Orthopédie-Traumatologie
58. Mme. Hapssa KOITA	Stomatologie/ Chirurgie maxillo-faciale
59. Mr. Alfousseiny TOURE	Stomatologie/ Chirurgie maxillo-faciale
60. Mr. Amady COULIBALY	Stomatologie/ Chirurgie maxillo-faciale
61. Mr. Amadou KASSOGUE	Urologie
62. Mr. Dramane Nafo CISSE	Urologie
63. Mr. Mamadou Tidiane COULIBALY	Urologie
64. Mr. Moussa Salifou DIALLO	Urologie
65. Mr. Alkadri DIARRA	Urologie
66. Mr. Tioukani Théra	Gynéco-Obstétrique
67. Mr. Soumana Oumar TRAORE	Gynéco-Obstétrique
68. Mr. Abdoulaye SISSOKO	Gynéco-Obstétrique
69. Mr. Mamadou SIMA	Gynéco-Obstétrique
70. Mme. Aminata KOUMA	Gynéco-Obstétrique
71. Mr. Seydou FANÉ	Gynéco-Obstétrique
72. Mr. Amadou Bocoum	Gynéco-Obstétrique
73. Mr. Ibraahim Ongoiba	Gynéco-Obstétrique
74. Mr. Ibrahima Ousmane Kanté	Gynéco-Obstétrique
75. Mr. Alassane TRAORE	Gynéco-Obstétrique
76. Mr. Oumar WANE	Chirurgie Dentaire
77. Mr Ousseynou DIAWARA	Parodontologie
78. Mr. Amsalah NIANG	Odonto-préventive-Sociale
79. Mr Mamadou BAH	Chirurgie-Buccale

ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

1. Mme. Lydia B. SITA	Stomatologie
-----------------------	--------------

D.E.R DE SCIENCES FONDAMENTALES

PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

1. Mr. Mahamadou A. THERA	Parasitologie-Mycologie
2. Mr. Ibrahim I. MAIGA	Bactériologie-Virologie
3. Mr. Cheick Bougadari TRAORE	Anatomie-Pathologie
4. Mr. Bakarou KAMATE	Anatomie-Pathologie

MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRES DE RECHERCHES

- | | |
|------------------------|-------------------------------------|
| 1. Mr. Djibril SANGARE | Entomologie Moléculaire
Médicale |
| 2. Mr. Guimogo DOLO | Entomologie Moléculaire
Médicale |
| 3. Mr. Bokary Y SACKO | Biochimie |
| 4. Mr. Bakary MAIGA | Immunologie |

MAITRES ASSISTANTS/ CHARGES DE RECHERCHE

- | | |
|---|--|
| 1. Mr. Abdoulaye KONE | Parasitologie-Mycologie |
| 2. Mme. Safiatou NIARE | Parasitologie-Mycologie |
| 3. Mr. Sanou Kho COULIBALY | Toxicologie |
| 4. Mr. Mamado MAIGA | Bactériologie-Virologie |
| 5. Mr. Aminata MAIGA | Bactériologie-Virologie |
| 6. Mme. Djeneba Bocar MAIGA | Bactériologie-Virologie |
| 7. Mr. Sidi Boula SISSOKO | Histologie Embryologie
Cytogénétique |
| 8. Mr. Bréhima DIAKITE | Génétique et Pathologie
Moléculaire |
| 9. Mr. Yaya KASSOGUE | Génétique et Pathologie
Moléculaire |
| 10. Mr. Bourama COULIBALY | Anatomie Pathologie |
| 11. Mr. Boubacar Sidiki Ibrahim DIAKITE | Biologie-Medicale
Biochimie Clinique |
| 12. Mr. Mamadou BA | Biologie/Parasitologie
Entomologie-Médicale |
| 13. Mr. Moussa FANE | Parasitologie Entomologie |
| 14. Bamodi SIMAGA | Physiologie |
| 15. Mr. Oumar SAMASSEKOU | Génétique/Génomique |
| 16. Mr. Nouhoum SACKO | Hématologie/Oncologie/
Cancérologie |
| 17. Mme. Mariam TRAORE | Pharmacologie |
| 18. Mr. Saidou BALAM | Immunologie |
| 19. Mme Arhamatoulay MAIGA | Biochimie |

ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

- | | |
|---------------------------------|---------------------------|
| 1. Mr. Hama Abdoulaye DIALLO | Immunologie |
| 2. Mr. Harouna BAMBA | Anatomie Pathologie |
| 3. Mr. Aboubacar Alassane OUMAR | Pharmacologie |
| 4. Mr. Moussa KEITA | Entomologie-Parasitologie |
| 5. Mr. Yacouba FOFANA | Hématologie |
| 6. Mr. Diakalia Siaka BERTHE | Hématologie |

D.E.R DE MÉDECINE ET SPÉCIALITÉS MÉDICALES

PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

- | | |
|------------------------------|-------------------------------------|
| 1. Mr. Hamar Alassane TRAORE | Médecine Interne |
| 2. Mr. Dapa Aly DIALLO | Hématologie |
| 3. Mr. Moussa Y. MAIGA | Gastro-entérologie-Hépatologie |
| 4. Mr. Boubakar DIALLO | Cardiologie |
| 5. Mr. Adama Diaman Keita | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 6. Mr. Siaka SIDIBE | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 7. Mr. Mamady KANE | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 8. Mr. Sounkalo DAO | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| 9. Mr. Daouda K. MINTA | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| 10. Mme. SIDIBE Assa TRAORE | Endocrinologie-Diabétologie |
| 11. Mr. Boubacar TOGO | Pédiatrie |
| 12. Mr Saharé FONGORO | Néphrologie |
| 13. Mr. Moussa T. DIARRA | Hépto-Gastro-Entérologie |
| 14. Mr. Cheick Oumar GUINTO | Neurologie |
| 15. Mr. Ousmane FAYE | Dermatologie |

MAITRES DE CONFÉRENCES/ MAITRES DE RECHERCHE

- | | |
|----------------------------------|--------------------------|
| 1. Mr. Abdel Kader TRAORE | Medicine interne |
| 2. Mr. Mamadou DEMBELE | Médecine Interne |
| 3. Mme. KAYA Assetou SOUCKO | Médecine Interne |
| 4. Mme. Fatoumata DICKO | Pédiatrie |
| 5. Mme. Mariam SYLLA | Pédiatrie |
| 6. Mr. Abdoul Aziz DIAKITE | Pédiatrie |
| 7. Mr. Idrissa Ah. CISSE | Rhumatologie |
| 8. Mr. Mamadou B. DIARRA | Cardiologie |
| 9. Mr. Kassoum SANOGO | Cardiologie |
| 10. Mr. Ilo Bella DIALLO | Cadiologie |
| 11. Mr. Ichiaka MENTA | Cardiologie |
| 12. Mr. Souleymane COULIBALY | Cardiologie |
| 13. Mr. Yousseoufa Mamadou MAIGA | Neurologie |
| 14. Mr. Anselme KONATE | Hépto-Gastro-Entérologie |

15. Mr. Arouna TOGORA	Psychiatrie
16. Mr. Souleymane COULIBALY	Psychiatrie
17. Mr. Yacouba TOLOBA	Pneumo-Phtisiologie
18. Mr. Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie
19. Mr. Japhet Pobanou THERA	Médecine Légale/ Ophtalmologie
20. Mr. Mahamadou DIALLO	Radiologie et Imagerie Médicale

MAITRE ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

1. Mr. Mahamadoun GUINDO	Radiologie et Imagerie Médicale
2. Mr. Salia COULIBALY	Radiologie et Imagerie Médicale
3. Mr. Konimba DIABATE	Radiologie et Imagerie Médicale
4. Mr. Adama DIAKITE	Radiologie et Imagerie Médicale
5. Mr. Aphou Sallé KONE	Radiologie et Imagerie Médicale
6. Mr. Mory Abdoulaye CAMARA	Radiologie et Imagerie Médicale
7. Mr. Mamadou N'DIAYE	Radiologie et Imagerie Médicale
8. Mme. Hawa DIARRA	Radiologie et Imagerie Médicale
9. Mr. Issa CISSÉ	Radiologie et Imagerie Médicale
10. Mr. Mamadou DEMBELE	Radiologie et Imagerie Médicale
11. Mr. Ouncoumba DIARRA	Radiologie et Imagerie Médicale
12. Mr. Ilias GUINDO	Radiologie et Imagerie Médicale
13. Mr. Abdoulaye KONE	Radiologie et Imagerie Médicale
14. Mr. Alassane KOUMA	Radiologie et Imagerie Médicale
15. Mr. Aboubacar Sidiki N'DIAYE	Radiologie et Imagerie Médicale
16. Mr. Souleymane SANOGO	Radiologie et Imagerie Médicale
17. Mr. Ousmane TRAORE	Radiologie et Imagerie Médicale
18. Mr. Boubacar DIALLO	Médecine Interne
19. Mme. Djenebou TRAORE	Médecine Interne
20. Mr. Seydou SY	Médecine Interne
21. Mme. Djéneba DIALLO	Néphrologie
22. Mr. Hamadoun YATTARA	Néphrologie
23. Mr. Seydou SY	Néphrologie
24. Mr. Hamidou Oumar BA	Cardiologie
25. Mr. Massama KONATE	Cardiologie
26. Mr. Ibrahim SANGARE	Cardiologie
27. Mr. Youssouf CAMARA	Cardiologie
28. Mr. Samba SIDIBE	Cardiologie
29. Mme. Asmaou KEITA	Cardiologie
30. Mr. Mamadou TOURE	Cardiologie
31. Mme COUMBA Adiaratou THIAM	Cardiologie
32. Mr. Mamadou DIAKITE	Cardiologie

33. Mr. Bourama DEMBELE	Cardiologie
34. Mr. Boubacar SONFO	Cardiologie
35. Mme. Mariam SAKO	Cardiologie
36. Mme. Kadiatou DOUMBIA	Hépto-Gastro-entérologie
37. Mme. Hourouna SOW	Hépto-Gastro-entérologie
38. Mme. Sanra Débora SANOGO	Hépto-Gastro-entérologie
39. Mr. Issa KONATE	Maladies Infectieuses et Tropicale
40. Mr. Abdoulaye M. TRAORE	Maladies Infectieuses et Tropicale
41. Mr. Yacouba COSSOKO	Maladies Infectieuses et Tropicale
42. Mr. Garan DABO	Maladies Infectieuses et Tropicale
43. Mr. Jean Paul DEMBELE	Maladies Infectieuses et Tropicale
44. Mr. Mamadou AC. CISSE	Médecine d'Urgence
45. Mr. Seydou HASSANE	Neurologie
46. Mr. Guida LANDOURE	Neurologie
47. Mr. Thomas COULIBALY	Neurologie
48. Mr. Adama Seydou SOSSOKO	Neurologie-Neurophysiologie
49. Mr. Diangina dit Nouhoum	Pneumologie
50. Mme. Khadidia OUATTARA	Pneumologie
51. Mr. Pakuy Pierre MOUNKORO	Psychiatrie
52. Mr. Souleymane dit Papa COULIBALY	Psychiatrie
53. Mme. Siritio BERTHE	Dermatologie
54. Mr. Adama Aguisa DICKO	Dermatologie
55. Mme. N'DIAYE Hawa THIAM	Dermatologie
56. Mme. Yamoussa KARABINTA	Dermatologie
57. Mme. Mamadou GASSAMA	Dermatologie
58. Mr. Belco MAIGA	Pédiatrie
59. Mme. Djeneba KONATE	Pédiatrie
60. Mr. Fousseyni TRAORE	Pédiatrie
61. Mr. Karamoko SANOGO	Pédiatrie
62. Mme. Fatoumata Léoni DIAKITE	Pédiatrie
63. Mme Lala N'Drainy SIDIBE	Pédiatrie
64. Mme Djénéba SYLLA	Pédiatrie
65. Mr. Djigui KEITA	Rhumatologie
66. Mr. Souleymane SIDIBE	Médecine de la Famille/Communautaire
67. Mr. Drissa Massa SIDIBE	Médecine de la Famille/Communautaire
68. Mr. Salia KEITA	Médecine de la

69. Mr. Issa Souleymane GOITA Famille/Communautaire
Médecine de la
Famille/Communautaire

ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

1. Mr. Boubacari Ali TOURE Hématologie Clinique

D.E.R DE SANTE PUBLIQUE

PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

1. Mr. Seydou DOUMBIA Épidémiologie
2. Mr. Hamadoun SANGHO Santé Publique
3. Mr. Samba DIOP Anthropologie Médicale et
Éthique en Santé
4. Mr. Mamadou Souncalo TRAORE Santé Publique

MAITRES DE CONFÉRENCES/ MAITRE DE RECHERCHE

1. Mr. Cheick Oumar BAGAYOKO Information Médicale
2. Mr. Massambou SACKO Santé Publique
3. Mr. Adama DIAWARA Santé Publique
4. Mr. Modibo DIARRA Nutrition

MAÎTRES ASSISTANTS /CHARGES DE RECHERCHE

1. Mr. Hammadoun Aly SANGO Santé Publique
2. Mr. Ousmane LY Santé Publique
3. Mr. Ogobara KODIO Santé Publique
4. Mr. Oumar THIERO Bio statistique/Bio-informatique
5. Mr. Cheick Abou COULIBALY Épidémiologie

ASSISTANTS/ ATTACHES DE RECHERCHE

1. Mr. Seydou DIARRA Anthropologie Médicale
2. Mr. Abdrahamane COULIBALY Anthropologie Médicale
3. Mr. Abdrahamane ANNE Bibliothéconomie-Bibliographie
4. Mr. Modibo SANGARE Pédagogie en Anglais adapté à la
Recherche Biomédicale
5. Mr. Mohamed Moumine TRAORE Santé Communautaire
6. Mr. Housseini DOLO Épidémiologie
7. Mr. Souleymane Sékou DIARRA Épidémiologie
8. Mr. Yaya dit Sadio SARRO Épidémiologie
9. Mr. Moctar TOUNKARA Épidémiologie

10. Mr. Nouhoum TELLY	Épidémiologie
11. Mr. Bassirou DIARRA	Recherche-Opérationnelle
12. Mme. Fatoumata KONATE	Nutrition-Diététique
13. Mr. Bakary DIARRA	Santé-Publique
14. Mr. Baba DIALLO	Épidémiologie
15. Mme. Fatoumata SY	Gestion des Ressources Humaines

CHARGES DE COURS ET ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. Mr. Souleymane GUINDO	Gestion
2. Mme. MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
3. Mr. Cheick O. DIAWARA	Bibliographie
4. Mr. Rouillah DIAKITE	Biophysique et Médecine Nucléaire
5. Mr. Alou DIARRA	Cardiologie
6. Mme. Assétou FOFANA	Maladies Infectieuses
7. Mr. Abdoulay KALLE	Gastroentérologie
8. Mr. Mamadou KARAMBE	Neurologie
9. Mme. Fatouma Sirifi GUINDO	Médecine de Famille
10. Mr. Alassane PEROU	Radiologie
11. Mr. Boubacar ZIBEIROU	Physique
12. Mr. Boubakary Sidiki MAIGA	Chimie-Organique
13. Mme. Doulata MARIKO	Stomatologie
14. Mr. Elimane MARIKO	Pharmacologie
15. Mr. Issa COULIBALY	Gestion

ENSEIGNANTS EN MISSION

1. Mr. Lamine GAYE	Physiologie
--------------------	-------------

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

DEDICACES

Je dédie ce travail :

A MON PERE BROULAYE KONE

Le sage, le rigoureux, l'honnête, le religieux, merci pour ton soutien.

Tu as toujours souhaité que je sois un homme travailleur et assidu, par tes conseils aujourd'hui Dieu merci me voilà au terme de mes études médicales.

Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Puisse Dieu te protéger du mal, vous procurer santé, et une longue vie pleine de Bonheur.
Amen!

A MA TRES CHERE MERE ASTAN KONE

Ma très chère "**Mah**" chérie, reconnaît à travers ce travail le fruit de tes sacrifices. Tu t'es toujours débrouillée à nous donner le meilleur avec le peu que tu avais, le courage et la patience sont des vertus que nous devons incarner en nous. Tu es et tu resteras une source d'inspiration pour nous, la meilleure des mamans, merci de ton amour, de tes conseils et de nous chérir tant. Merci pour tes prières et tes bénédictions de tous les jours. Ce travail est aussi le tien et puisse Dieu te grader encore longtemps.

A MES GRANDS PARENTS

A vous qui n'avez pas eu la chance de voir ce jour car la mort vous a arraché à notre affection, j'implore Dieu le tout Puissant de vous pardonner et vous accepter dans son paradis en exauçant tous ces vœux que vous avez émis pour moi sur cette terre et pour l'au-delà. Amen!

A MES TONTONS ET TANTIS

Vous qui, de près ou de loin, souhaitez toujours mon bonheur, ce travail est le fruit de votre accompagnement et de vos bénédictions qui n'ont jamais fait défaut. Vous citez individuellement où taire vos noms n'enlève rien à la marque de respect, de considération et d'estime que j'observe à votre égard.

A MON FRERE FEU BAMORY KONE

Que ton âme repose en paix, que la grâce d'Allah soit avec toi. Dort en paix cher frère.

A TOUTE MA FAMILLE (FRERE ET SOEURS, COUSINS et COUSINES, NEVEUX ET NIECES)

Vous qui m'avez vu grandir et vous que j'ai vu naître, sachez que la cohésion de notre famille est le résultat de l'amour qui y règne. Soyez fiers de vous-mêmes et continuez sur la voie tracée par nos parents.

A LA FAMILLE DIALLO A KOULOUBA

Merci pour la confiance que vous avez porté en nous, en m'accordant la main de votre fille. Nous vous en sommes très reconnaissants.

A MA FIANCEE SALIMATA DIALLO DITE AYA

Nous avons partagé tellement de choses! Tu as été à mes côtés pendant les moments difficiles. Ce travail est le tien. Qu'Allah bénisse notre union et nous accorde une longue vie, de santé et de bonheur. Amen!

A LA FAMILLE NIANE A YIRIMADIO

Merci pour tous ce que vous avez fait pour nous. Ce travail est le vôtre.

A L'ASSOCIATION SANTE PLUS COMMUNE VI "ASP CVI"

Vous m'avez donné l'opportunité d'exprimer mon leadership tout en me permettant d'apprendre et de renforcer aussi bien mes capacités que mon réseau d'amis. J'ose espérer coupler désormais mes autres occupations à celles de l'ASP CVI pour continuer à servir ma commune. A tous les membres de cette belle association, merci d'avoir accepté mon adhésion et de croire en moi.

A TOUS LES VICTIMES DU PALUDISME

REMERCIEMENTS

A ALLAH, Le tout Puissant, l'Omniscient, l'Omnipotent, le Clément Pour Ta miséricorde, Ta bonté et Ta grâce qui m'ont accompagné tout au long de mon existence. Seigneur, merci pour tout ce qui arrive dans notre vie, particulièrement en ce jour béni où je m'appête à faire un pas décisif dans la vie. Aujourd'hui j'ose vous demander une chose comme l'a fait le roi Salomon dans le temps: l'esprit, de celui d'un bon médecin qui saura appliquer la science qu'il a appris dans le plus grand respect des principes fondamentaux de la vie; Je Te prie Seigneur d'accepter, ce modeste travail en témoignage de ma reconnaissance et de ma foi. Fasse que je me souvienne toujours de Toi en toute circonstance et que mes derniers mots sur cette terre soient la prononciation de la « CHAHADA ». Amen!

AU PROPHETE MOHAMED (SAW)

« Le Messager d'Allah est un excellent modèle [à suivre] ... » (S33-V21).

Ton exemple a donné un sens à ma vie. Que la paix et la grâce d'Allah soient sur toi oh Mohamed!

A L'AFRIQUE

Que la recherche de la paix et du développement soit la priorité de tes fils. Que ce modeste travail contribue à l'amélioration de l'état de santé de ta population.

A MA CHERE PATRIE, LE MALI

Tu m'as vu naître, grandir et tu m'as permis de partir à l'école pour arriver là où je suis maintenant. Ô Mali, tu es mon destin et je ferais ta gloire si Dieu le veut bien.

Je prie pour que la paix, la stabilité et la quiétude qui étaient les tiennes te reviennent à jamais.

AUX PROFESSEURS ALASSANE DICKO ET ISSAKA SAGARA

Merci de nous avoir acceptés dans votre équipe de recherche et de nous avoir dirigés durant ce travail.

Chers maîtres, votre sympathie, votre modestie, votre ouverture, votre disponibilité, votre souci du travail bien fait, votre assiduité et votre cordialité font de vous des personnes qu'on ne peut s'empêcher d'admirer. Pour moi, vous êtes des modèles et chaque minute passée à vos côtés, a été pour moi une grâce, une bénédiction car vous m'avez appris à être un bon médecin ; c'est aussi apprendre à être sage, humble, honnête et polyvalent. Veuillez retrouver ici chers maîtres toute ma reconnaissance. Qu'Allah le tout puissant vous protège, qu'il vous donne un pouvoir bénéficiant son secours et nous permettre de vous rendre hommage en ayant la force, le courage et la chance de suivre vos pas. Amen!!!

A TOUS MES ENSEIGNANTS DU PRIMAIRE AU SECONDAIRE

A TOUT LE CORPS PROFESSORAL DE LA FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE (FMOS)

Merci pour la qualité de la formation que vous m'aviez dispensée. Merci pour tout ce que vous avez fait pour ma formation. Que Dieu vous récompense et vous donne longue vie.

AU Dr MODIBO DIARRA

Je ne cesserai de vous remercier. Vous avez été pour nous un maître et aussi un grand frère. Vous nous avez toujours transmis votre savoir-faire et votre savoir- être tant dans la vie professionnelle que dans la vie sociale. Vous êtes aussi un homme avec beaucoup de qualités professionnelles et humaines tel que votre rigueur dans le travail, votre justice, votre franchise et surtout votre gentillesse. Les mots me manquent pour vous témoigner ma reconnaissance car un proverbe dit quel que soit la valeur du présent fait à un homme, il n'y a qu'un seul mot pour témoigner la reconnaissance inspirée par la liberté et ce mot c'est **merci**. En présentant ce modeste travail j'espère m'être approché de vos attentes. Encore merci de votre franche collaboration. Puisse Allah le tout puissant vous rendre vos bienfaits et nous permettre de vous rendre hommage en ayant la force, le courage et la chance de suivre vos pas. Que le seigneur vous bénisse. Amen!!!

AUX Dr AMADOU TAPILY ET Dr AMADOU BARRY

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

AUX Dr BOURAN SIDIBE ET Dr MAHAMADOU KAYA

C'est le lieu de vous réitérer toute ma reconnaissance et mon profond respect. Encore merci pour tous les services rendus et surtout de vos soutiens et conseils permanents. Recevez ici l'expression de ma reconnaissance.

A MES AINES ET A MES COLLEGUES THESARDS DU MRTC -BOUGOUNI:

Dr Koualy, Dr Seydou Traoré, Dr Yalcouye, Karim Koné, Dicko Modibo, Makonon Diallo. Votre soutien, vos encouragements et vos conseils ont été déterminants tout au long de l'élaboration de ce travail. Votre joie de vivre, vos qualités humaines et votre rigueur dans le travail m'ont donné un environnement de travail qu'on ne pouvait mieux espérer. Sachez que je garderai en mémoire tout ce que vous avez fait pour moi. Recevez à travers ces quelques mots ma profonde gratitude et mes sincères remerciements.

AUX DATA MANAGERS

M. Ismaila THERA, M. Hady TOGORA, M. Siriman TRAORE, Aboubacar FOFANA et Balla FOFANA

Les mots me manquent pour exprimer avec exactitude les sentiments que j'ai pour vous. Vos sourires, vos conseils, vos soutiens, vos critiques ont été précieux dans la réalisation de ce travail. Soyez rassurés de ma profonde reconnaissance.

AUX LABORANTINS

Dr Amadou Tapily, Dr Bamadjo, Dr Jacob, M.Aly Tiama, M. Aboubacar Sissoko, M. Badjan Coumaré....

Merci pour l'effort que vous avez déployé pour la lecture des lames et la concrétisation de ce travail.

AUX GARDIENS

Daouda et Sekou

Toute ma reconnaissance et mes sincères remerciements.

AUX CUISINIÈRES

Kadi, Adja, Sitan et Founè

Toute ma reconnaissance et mes sincères remerciements.

AUX CHAUFFEURS

Hama Ongoiba, Siaka Samaké, Sidi Traore

Merci de nous avoir fait parcourir le 'Banimonotie' en toute sécurité. Je vous dis du fond du cœur merci pour votre disponibilité

A TOUT LE PERSONNEL DU CSREF DE BOUGOUNI ET DU CSCOM DE KOUMANTOU

Merci pour votre hospitalité.

A NOS PARTENAIRES PSI ET PNL

Merci pour votre franche collaboration pour cette étude

A TOUS LE PERSONNEL DU CSCOM DE BOUGOUNI OUEST

Merci pour la parfaite collaboration qui a permis la mise en œuvre de cette étude!

AU Dr KABINE CAMARA DTC DU CSCOM

Vous avez contribué de près ou de loin à ma réussite, veuillez trouver ici l'expression de profond amour et de mon sincère attachement. Merci de l'effort consenti. Ce travail est le vôtre.

AUX FAMILLES

TOGOLA, DIALLO, TRAORE, DOUMBIA, COULIBALY

Je vous remercie tous de m'avoir soutenu et donné le courage de parcourir ce long chemin. Votre soutien a été sans faille. Je ne saurai jamais vous oublier. Ce travail est le fruit de vos efforts conjugués.

A SANOU BOCOUM ET A SON MARI BASSOUKA NIANE

Les mots ne suffisent pas pour vous exprimer toute ma reconnaissance. Vous êtes pour moi des personnes très chères sur qui je peux toujours compter. Veuillez trouver ici l'expression de profond amour et de mon sincère attachement. Ce travail est le vôtre.

A MES AMIS DE LA FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE

Dr Fomba Zoumana, Dr Kalossi Issa, Dr Simpara Mama, Dr Kassoum N'diaye, Dr Cissé Mahmoud, Dr Coulibaly, Dr Sangaré Moussa, Traore Karim, Nadio Mariam, Dr Drabo Adrien, Samaké Mohamed dit Moh, Dicko Almoustapha, Sissoko Adama.

Vous avez été pour moi des frères, des compagnons de lutte. Je souhaite que ce lien soit encore plus solide et qu'il ne soit jamais altéré jusqu'à la fin de nos jours. Ce travail est le vôtre.

A MES CAMARADES DE LA PROMOTION

Faisons-en sorte que notre promotion soit de tous les combats pour rehausser le niveau de la science. Merci mille fois pour cette ambiance studieuse que nous avons entretenue ensemble.

A L'ASSOCIATION SANTE PLUS COMMUNEVI

A TOUS CEUX QUI, DE PRES OU DE LOIN, ONT CONTRIBUE A LA REALISATION DE CE TRAVAIL.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY :

A notre maître, président du jury;

Pr Mahamadou A THERA

- ✓ **Professeur Titulaire de Parasitologie-Mycologie à la FMOS- USTTB**
- ✓ **Directeur Scientifique du BMP/MRTC/DEAP**
- ✓ **Membre de l'Académie des Sciences du Mali**
- ✓ **Chevalier de l'Ordre National du Mali**

Cher Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse malgré un calendrier très chargé. Votre sollicitude, votre courtoisie et votre compétence font de vous un grand maître de cette faculté. Nous vous sommes reconnaissants pour votre disponibilité à notre égard et nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements. Sachez que votre présence nous honore et nous en sommes fiers. Veuillez croire cher maître, en l'expression de notre profonde gratitude.

Que le Tout Puissant vous donne la force d'aller encore plus loin. Ameen!

A notre maître, membre du jury:

Dr Drissa COULIBALY

- ✓ **Assistant à la FMOS**
- ✓ **Parasitologue-Entomologue Médical**
- ✓ **Médecin chercheur associé au MRTC**
- ✓ **Senior Fellow du MARCAD.**

Cher Maître,

Nous avons été impressionnés par la promptitude et la modestie avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail malgré vos multiples sollicitations; Votre dévouement, votre rigueur scientifique et votre sens élevé de la personnalité humaine font de vous un exemple à suivre. Les mots seraient bien faibles pour qualifier notre gratitude pour l'amélioration de ce travail. Veuillez recevoir ici cher maître, nos sentiments respectueux et plein de reconnaissance.

Qu'Allah vous donne longue vie. Amen!

A notre maître, membre du jury:

Dr Souleymane DAMA

- ✓ **Maitre-assistant à la FAPH**
- ✓ **Parasitologue-Mycologue**
- ✓ **DEA en Parasitologie-Entomologie et en pharmacologie préclinique**
- ✓ **Chercheur associé au MRTC**
- ✓ **Lab Manager du site vaccinal de Sotuba**

Cher Maître,

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration. Qu'il soit permis, chère Maître, de vous exprimer notre sincère reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime, Veuillez recevoir ici cher maître, nos sentiments respectueux et plein de reconnaissance.

Qu'Allah vous donne longue vie. Ameen!

A notre maître, co-directeur de thèse

Dr Modibo DIARRA

- ✓ Médecin de santé publique
- ✓ Chercheur au MRTC /DEAP
- ✓ Candidat PhD
- ✓ Coordinateur clinique du site de recherche de Bougouni

Cher Maître,

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. Ces quelques mots pour vous témoigner notre reconnaissance.

Veillez accepter, cher maître, nos sincères remerciements et soyez assuré de notre profonde gratitude.

Qu'Allah vous accompagne au sommet de vos ambitions. Ameen!

A notre maître, directeur de thèse:

Pr Issaka SAGARA

- ✓ **Enseignant chercheur à la FMOS/FAPH/USTTB**
- ✓ **Senior investigateur dans le programme de vaccin des sites de Bancoumana et Donéguébougou**
- ✓ **Responsable de l'unité d'épidémiologie et de Bio statistique du MRTC**

Cher Maître,

Vous nous avez fait un immense honneur en nous acceptant dans votre équipe de recherche médicale. Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez placée en nous proposant ce travail, 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 rigueur, votre dynamisme font de vous un maître respectueux, respectable et d'une immense grandeur. En ce moment solennel, veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et de notre haute considération.

Qu'Allah vous donne une longue vie. Ameen!

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS :

- ADN** : Acide Désoxyribonucléique
AL : Artémether - Lumefantrine
AS/AQ : Artésunate + Amodiaquine
ASACO : association de santé communautaire
ASC : Agent de Santé Communautaire
CTA : Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine
°C : Degré Celsius
Csv : Comma-separated values
CSRéf : Centre de santé de référence
DEAP : Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires
DHFR : Dihydrofolate réductase
dl : décilitre
ECT : Echet Clinique Tardif
EPT : Echet Parasitologique Tardif
ETP : Echet Thérapeutique Précoce
EIPM : Enquête sur les Indicateurs du Paludisme au Mali
FMOS : Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie
FAPH : Faculté de Pharmacie
FM : Frottis mince
GE: Goutte Epaisse
g : gramme
H : heure
Hg : Hémoglobine
Ht : Hématocrite
IC : intervalle de confiance
INF-gamma: Interféron-gamma
IL6 inter leukine 6
IS : indice splénique
IP : indice plasmidique
ICAM-1 : InterCellular Adhesion Molécule
J : Jour
Kg: Kilogramme

Km: Kilomètre

L: Litre

m_{sp2} : mérozoïte surface protéine 2

mg : milligramme

ml : millilitre

mmol : millimole

mm Hg : millimètre de mercure

MRTC : Malaria Research and Training Center

MEDRU : Molecular Epidemiology and Drug Resistance Unit

ODK : Open Data Kit

SP : Sulfadoxine Pyriméthamine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymérase Chain Reaction

PSI : Population Services Internationales

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

Pfprt : *Plasmodium falciparum* chloroquine résistance transporter

Pfmdr-1 : *Plasmodium falciparum* multidrug resistance-1

Pfemp-1 : *P. falciparum* Erythrocyte Membrane Proteine-1,

RCPA : Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate

RFLP : Restriction Fragment Length Polymorphism

TAS : Tension Artérielle systolique

TDR: Test de Diagnostic Rapide

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

VA: Visites Actives

VI: Visites Imprévues

USTTB : Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako

μ L : microlitre

μ mol : micromole

SOMMAIRE

1 INTRODUCTION	1
1.1 OBJECTIFS	3
1.1.1 Objectif général	3
1.1.2 Objectifs spécifiques.....	3
2 GENERALITES	4
2.1 Rappel épidémiologique	4
2.1.1 Particularités épidémiologiques.....	5
2.1.2 Agents pathogènes	5
2.1.3 Biologie des espèces plasmodiales	6
2.1.4 Cycle biologique (figure 1) :	6
2.1.5 Les vecteurs.....	9
2.2 Les niveaux d'endémicité du paludisme	9
2.3 Faciès de transmission du paludisme	10
2.4 Distribution géographique	11
2.4.1 <i>Plasmodium falciparum</i>	13
2.4.2 <i>Plasmodium vivax</i>	13
2.4.3 <i>Plasmodium ovale</i>	14
2.4.4 <i>Plasmodium malariae</i>	14
2.4.5 <i>Plasmodium knowlesi</i>	14
2.5 Physiopathologie du paludisme	15
2.5.1 Paludisme simple	15
2.5.2 Paludisme grave.....	15
2.6 Manifestations cliniques	16
2.6.1 Primo-infection:	16
2.6.2 Accès de reviviscence:	16
2.6.3 Paludisme viscéral évolutif:	16
2.6.4 La fièvre bilieuse hémoglobinurique	17
2.6.5 Le neuropaludisme et les autres formes graves et compliquées.....	17
2.7 Diagnostic biologique du paludisme	18
2.8 Antipaludiques:	18
2.8.1 Définition:	18

2.8.2 Classification:	18
2.8.3 Les dérivés de l'artémisinine :	20
2.9 Combinaisons thérapeutique Antipaludiques (34) :	21
2.9.1 Définition :	21
2.9.3 Combinaisons sans artémisinine	22
2.10 Généralités sur la résistance aux antipaludiques	22
2.10.1 Définition	22
2.10.2 Mécanisme de chimiorésistance	22
2.10.3 Historique de la résistance à la chloroquine	23
2.10.4 La résistance aux anti métabolites	23
2.10.5 La résistance aux méthanols-quinoléines	24
2.10.6 Résistance à la luméfantrine	24
2.10.7 Résistance à l'Artémisinine	24
2.11 Méthodes d'évaluation de la chimiorésistance :	25
2.11.1 Test <i>in vivo</i> :	25
2.11.2 Tests <i>in vitro</i> :	26
3.12 Prise en charge du paludisme	28
3.12.1 Paludisme non compliqué	28
3.12.2 Prise en charge du paludisme grave et compliqué	31
3.12.3 Prise en charge de l'anémie sévère	32
3.12.4 Prise en charge de l'hypoglycémie	32
3.12.5 Prise en charge des convulsions	33
3.12.6 Prise en charge de l'hyperthermie	33
3.12.7 Le traitement de la déshydratation	33
3.12.8 Détresse respiratoire	34
3.12.9 Prise en charge de l'enfant inconscient	34
3.13 Traitement antipaludique spécifique	36
3.14 Les stratégies de lutte contre le paludisme au Mali	37
3.14.1 Mesures préventives	37
3.14.2 Prise en charge des cas	38
3.14.3 La Lutte contre les épidémies de paludisme	42

3.14.4 La Communication	42
3.14.5 La recherche opérationnelle	42
3.14.6 Le Partenariat	43
3 METHODOLOGIE	44
3.1 Cadre de l'étude	44
3.2 Période d'étude	46
3.3 Type d'étude	46
3.4 Dépistage et enrôlement	46
3.5 Critères d'inclusion et de non inclusion :	47
3.5.1 Critères d'inclusion :.....	47
3.5.2 Critères de non inclusion :.....	47
3.5.3 Critères d'interruption de l'étude pour les participants :	47
3.6 Suivi et collecte des échantillons	48
3.7 Procédure de l'étude	49
3.8 Traitements alternatifs	50
3.9 Classification des résultats du traitement	50
3.10 Examens de laboratoire	51
3.10.1 Diagnostic microscopique	51
3.11 Examens hématologiques	51
3.11.1 Dosage du taux d'hémoglobine	51
3.12 Etude moléculaire	51
3.12.1 Différenciation des nouvelles infections des recrudescences.....	51
3.13 Taille de l'échantillon	51
3.14 Gestion et analyse des données	52
3.15 Considération d'éthique	53
4 RESULTAT	54
4.1 Aspects démographiques et autres caractéristiques de base	54
4.2 Profil de l'étude	54

4.3	Caractéristiques de base.....	54
4.3.1	Répartition des participants en fonction de la tranche d'âge	54
4.3.2	Répartition des participants en fonction du sexe et de la saison	54
4.3.3	Répartition de la moyenne géométrique de la parasitémie par année	55
4.3.4	Répartition des participants à l'inclusion en fonction de la densité parasitaire et par saison.....	55
4.4	Evolution de la température moyenne en fonction des jours de visite.....	56
4.5	Clairance parasitaire (<i>P. falciparum</i>) d'heure 0 à heure 60 au cours des deux saisons....	57
4.6	Evolution du portage de gamétocytes en fonction des jours de visite au cours des deux saisons.	58
4.6.1	Réponse clinique et parasitologique globale au jour 28 en 2017.	59
4.6.2	Réponse clinique et Parasitologique globale au jour 28 en 2018.	59
4.7	Fréquence des évènements au cours du suivi selon saison.	60
4.8	Evolution de l'anémie (taux d'hémoglobine < 11 g/dl) entre jour 0 et jour 7 et par saison.....	61
4.9	Evolution de l'anémie (taux d'hémoglobine < 11 g/dl) du jour 0 au jour 28).....	61
5	COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	62
6	CONCLUSION.....	66
7	RECOMMANDATIONS	67
8	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	68
9	ANNEXES.....	74

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Critères de gravité 2000 de l'OMS du paludisme grave	17
Tableau 2: Score de Blantyre.....	36
Tableau 3: Posologie de l'Artesunate	39
Tableau 4: Posologie Artéméther 20 mg et 80 mg injectable.....	41
Tableau 5: Plan de l'étude	49
Tableau 6: Posologie de l'Artéméther-Luméfántrine en fonction du poids corporel et des heures de prises.	50
Tableau 7: Répartition des participants en fonction de la tranche d'âge et de la saison :	54
Tableau 8: Répartition des participants en fonction du sexe et de la saison :.....	54
Tableau 9: Répartition de la moyenne géométrique de la parasitémie par saison :	55
Tableau 10: Répartition des participants à l'inclusion en fonction de la densité parasitaire et par saison :.....	55
Tableau 11: Efficacité au jour 28 avant correction moléculaire par PCR en 2017 :	59
Tableau 12: Efficacité au jour 28 après correction moléculaire par PCR en 2017 :	59
Tableau 13: Efficacité au jour 28 avant correction moléculaire par PCR en 2018 :	59
Tableau 14: Efficacité au jour 28 après correction moléculaire par PCR en 2018 :	60
Tableau 15: Evolution de l'anémie (taux d'hémoglobine <11 g/dl) entre J0 et J7) :.....	61
Tableau 16: Evolution de l'anémie (taux d'hémoglobine <11 g/dl) entre J0 et J28) :.....	61

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Cycle biologique du développement de *Plasmodium spp.*.....8
Figure 2: Carte des pays avec des cas autochtones de paludisme en 2010 et leur statut en 2017.12
Figure 3: Carte du Mali localisant les sites d'étude.....45
Figure 4: Evolution de la température moyenne en fonction des jours de visite et de la saison.....56
Figure 5: Clairance parasitaire (*P. falciparum*) d'heure 0 à heure 60.57
Figure 6: Evolution du portage de gamétocytes en fonction des jours de visite et de la saison.....58
Figure 7: Fréquence des évènements enregistrés au cours du suivi selon la saison.60
Figure 8 : Du district sanitaire du cercle de Bougouni.....78

1 INTRODUCTION

Le paludisme demeure un problème majeur de santé publique dans le monde surtout en Afrique subsaharienne. C'est une maladie de la pauvreté qui touche non seulement la santé de milliards d'individus à travers le monde mais affecte également l'économie des pays endémiques (1).

Le Mali à l'instar de la plupart des pays de l'Afrique subsaharienne, le paludisme représente la première cause de mortalité et de morbidité. En 2018, selon le système d'information sanitaire, 2 614 104 cas de paludisme confirmés et 1 001 décès ont été enregistrés. Le paludisme constituait le premier motif de consultation (39 %) (2).

La stratégie mondiale de lutte contre le paludisme repose sur trois piliers: 1) garantir l'accès universel à la prévention, au diagnostic et au traitement du paludisme, 2) accélérer les efforts vers l'élimination et vers l'obtention du statut exempt de paludisme, 3) faire de la surveillance du paludisme une intervention de base (3).

Le premier pilier comprend : la lutte antivectorielle (moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action et les pulvérisations intra domiciliaires), la chimio prévention (traitement préventif intermittent chez la femme enceinte et chez le nourrisson, et la chimio prévention saisonnière chez les enfants de moins de 5 ans), le diagnostic et le traitement des cas (confirmation au moyen de méthodes de détection des parasites et combinaison thérapeutique à base d'artémisinine pour les cas simples de paludisme et l'artésunate injectable ou à l'artéméther, suivi d'un traitement oral complet par une combinaison à base d'artémisinine pour les cas graves) (4).

L'émergence et la propagation de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques usuels (chloroquine, sulfadoxine-pyriméthamine) ont amené l'Organisation Mondiale de la Santé en 2001, à recommander une substitution rapide de la monothérapie par des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine dans la prise en charge du paludisme simple (4,5).

En présence des cas de paludisme clinique, la seule manière de réduire la souffrance et de prévenir la mort est la mise en route d'un traitement adéquat. C'est ainsi que depuis 2007, le Mali a adopté la politique de prise en charge des cas de paludisme par les CTA (6). La résistance aux antipaludiques est un problème majeur de santé publique pour les pays endémiques ainsi de 2005 à 2014, l'efficacité thérapeutique des CTA (AL, AS+AQ) a été testée au Mali dans plusieurs essais cliniques, certaines de ses études ont montré une sélection rapide des marqueurs de résistance des médicaments partenaires (7-11).

Etude *in vivo* de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à l'artéméther-luméfantrine dans le district sanitaire de Bougouni, Mali

Ceci pourrait conduire à une baisse d'efficacité dans l'avenir de ces médicaments. En plus, il existe aujourd'hui des cas de résistance à l'artémisinine à la frontière Thaïlano Cambodgienne invitant à plus de vigilance et la nécessité de renforcer la surveillance de l'efficacité des CTA dans un contexte de globalisation où les frontières ne sont que théoriques (12).

Cette étude rentre dans le cadre du suivi de l'efficacité de l'Artéméther-Luméfantrine, utilisée au Mali comme l'un des premiers choix dans le traitement du paludisme simple.

1.1 OBJECTIFS

1.1.1 Objectif général

Evaluer la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à l'Artéméther-Luméfantrine dans le District sanitaire de Bougouni/Mali.

1.1.2 Objectifs spécifiques

- Déterminer la réponse clinique et parasitologique corrigée au Jour 28 après correction moléculaire suite traitement à l'Artéméther-Luméfantrine ;
- Déterminer la tolérance clinique de l'Artéméther-Luméfantrine ;
- Déterminer la fréquence des évènements indésirables au cours du traitement du paludisme avec l'Artéméther-Luméfantrine ;
- Déterminer le taux de réinfection dans les 28 jours après initiation du traitement avec l'Artéméther-Luméfantrine.

2 GENERALITES

2.1 Rappel épidémiologique

Le paludisme (malaria en anglais) est une protozoose due au développement et à la multiplication dans l'organisme humain d'un hématozoaire du genre *Plasmodium* identifié par Alphonse Laveran en 1880 (prix Nobel 1907), entraînant une érythrocytopathie fébrile et hémolysante. Le parasite est transmis à l'Homme par la piqure de la femelle du moustique hématophage infectée appartenant au genre *Anophèles*.

Les modes de transmission congénitale, transfusionnelle, par greffe d'organe sont exceptionnels et n'influencent pas l'épidémiologie du paludisme.

Le paludisme demeure un problème de santé publique majeur dans le monde. En 2018, le nombre de nouveaux cas enregistrés était estimé à 219 millions avec 435.000 décès. En outre, selon le rapport mondial 2018, 92% des cas et 93% des décès surviennent dans la région africaine de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (13).

En 2016, 80% de la charge de morbidité due au paludisme pesait sur une quinzaine de pays tous situés en Afrique subsaharienne, sauf l'Inde. 91 pays étaient confrontés à une transmission continue du paludisme.

L'Afrique supporte (91%) de ces décès, loin devant l'Asie du Sud-est (6%). Certains groupes de population courent un risque beaucoup plus élevé que d'autres de contracter le paludisme et d'être gravement atteints: les nourrissons, les enfants de moins de 5 ans, les femmes enceintes, les personnes porteuses du VIH /SIDA, les migrants non immunisés, les populations itinérantes et les voyageurs, ce qui donne une charge de morbidité élevée.

L'incidence mondiale du paludisme est estimée en baisse de 18% de 2010 à 2016 (2) : 76 cas de paludisme pour 1000 habitants exposés en 2010 à 63 pour 1000 en 2016.

L'Asie du Sud-Est enregistre la baisse la plus prononcée (48%), suivie des Amériques (22%) et l'Afrique (20%).

Malgré ces progrès, l'incidence du paludisme a augmenté de façon significative entre 2014 et 2016 dans les Amériques, et de manière plus marginale, dans les régions Afrique, Asie du Sud-est et Pacifique occidental.

Selon le dernier Rapport de l'OMS sur le paludisme dans le monde, publié en novembre 2017 (3), il y a eu: 216 millions de cas en 2016, contre 211 millions en 2015.

En 2016, 90% des cas de paludisme provenaient de l'Afrique.

L'Asie du Sud-Est représentait 7% des cas et la région Méditerranée orientale 2% des cas.

2.1.1 Particularités épidémiologiques

Selon l'OMS, les groupes de population les plus à risque dans ces régions sont:

- Les jeunes enfants vivant dans des zones de transmission stable qui n'ont pas encore développé une immunité les protégeant contre les formes les plus sévères de la maladie;
- Les femmes enceintes non immunisées: le paludisme entraîne des taux élevés de fausses couches et peut provoquer des décès maternels;
- Les femmes enceintes semi-immunisées dans les régions de forte transmission: le paludisme peut entraîner des fausses couches et un faible poids de naissance chez le nouveau-né, en particulier lors de la première et de la deuxième grossesse;
- Les femmes enceintes semi-immunisées infectées par le VIH dans les zones de transmission stable: elles ont un risque accru de contracter le paludisme pendant toute leur grossesse; en cas d'infection palustre du placenta, ces femmes ont aussi un risque plus élevé de transmettre l'infection à VIH à leurs nouveau-nés;
- Les personnes vivant avec le VIH/SIDA;
- Les voyageurs internationaux en provenance de régions exemptes de paludisme car ils ne sont pas immunisés;
- Les migrants venus de régions d'endémie et leurs enfants qui vivent dans des zones exemptes de paludisme et qui retournent dans leur pays d'origine pour y rendre visite à des amis ou à de la famille: ils sont également exposés car leur immunité a diminué ou a disparu.

Les CTA ont un rôle important dans le succès de la lutte contre le paludisme au niveau mondial (4), protéger leur efficacité de traitement est une priorité mondiale en matière de santé. Même si la multi résistance, qui inclut la résistance (partielle) aux dérivés de l'artémisinine et aux médicaments partenaires, a été détectée, la surveillance de l'efficacité des médicaments antipaludiques a permis une mise à jour rapide des politiques de traitement dans le traitement du paludisme (14).

En Afrique, un cas de résistance aux dérivés de l'artémisinine a été rapportée au Rwanda à ce jour, et les CTA de première ligne restent efficaces en zones d'endémie palustre (15).

2.1.2 Agents pathogènes

Le paludisme est déterminé par un protozoaire appartenant au genre *Plasmodium*. Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* (plus de 140), touchant diverses espèces animales, dont cinq espèces sont habituellement retrouvées en pathologie humaine:

P. falciparum, *P. vivax*, *P. ovale* (*P. o. curtisi* et *P. o. walikeri*), *P. malariae* et *P. knowlesi*, ce dernier est un parasite du singe en Asie du Sud-Est qui peut infecter l'homme.

Ces cinq espèces diffèrent par des critères biologiques et cliniques, par leur répartition géographique et par leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques.

2.1.3 Biologie des espèces plasmodiales

2.1.3.1 Classification:

Les parasites responsables du paludisme appartiennent :

- Au Règne des **Protistes**;
- A l'Embranchement des **Apicomplexa**
- A la classe des **Haemosporidea**;
- A l'Ordre des **Haemosporida**;
- A la famille des **Plasmodiidae**;
- Au genre *Plasmodium*;

2.1.4 Cycle biologique (figure 1) :

Bien que le rôle clé du moustique (*anophèle*) dans la transmission du paludisme ait été reconnu par le passé, ce n'est qu'à partir de 1948 que toutes les phases du cycle de développement du parasite ont été élucidées. Le cycle comprend une multiplication asexuée ou schizogonie (comportant une phase hépatique ou exo érythrocytaire et une phase érythrocytaire) qui se déroule chez l'homme (hôte intermédiaire) et une multiplication sexuée ou sporogonie chez le moustique *anophèle* (hôte définitif).

- **Chez l'homme (phase asexuée) :**
 - **Phase hépatique exo érythrocytaire :**

Au cours de son repas sanguin nécessaire à la maturation de ses œufs, l'*anophèle* femelle infestée en piquant l'homme, lui injecte les sporozoïtes contenus dans sa glande salivaire avant d'ingérer le sang. Ces sporozoïtes restent dans le sang pendant une courte durée (30 mn) puis migrent dans le foie (parenchyme hépatocytaire). Ils se multiplient pour devenir des trophozoïtes, puis des schizontes hépatiques.

Après 12 jours environ, le schizonte éclate et libère des mérozoïtes. La lyse de l'hépatocyte libère plusieurs milliers de mérozoïtes (10.000 pour *P. vivax*, 40.000 à 50.000 pour *P. falciparum*, plus de 15.000 pour *P. ovale* et 7.500 pour *P. malariae*) qui migreront via la voie sanguine vers les hématies amorçant ainsi la phase érythrocytaire. Dans les cas de *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, le cycle se répète alors que *P. falciparum* n'a pas un cycle continu dans le foie.

○ **Phase érythrocytaire :**

Les mérozoïtes hépatiques libérés dans le sang pénètrent les hématies par un mécanisme complexe où ils évoluent en stade de jeune trophozoïte (anneau ou ring) et se transforment en trophozoïtes matures. A l'intérieur de l'hématie, le parasite se multiplie de façon asexuée conduisant à la formation de schizontes érythrocytaires. La rupture de la membrane du globule rouge par le schizonte mature (stade en rosette) libère 8 à 32 mérozoïtes dans le sang. Ces mérozoïtes infectent de nouvelles hématies (dans un délai de 15 à 30 mn) réalisant ainsi un nouveau cycle schizogonique érythrocytaire (qui dure 48 heures chez *P. falciparum*, *P. ovale* et *P. vivax*, et 72 heures chez *P. malariae*).

Les signes pathologiques du paludisme sont détectés au cours de la schizogonie érythrocytaire. L'éclatement des globules rouges contenant les schizontes matures libère outre les mérozoïtes, de l'hémozoïne (pigment malarique provenant de la dégradation de l'hémoglobine) et des substances toxiques inductrices des accès fébriles caractéristique de la maladie. Certains mérozoïtes subissent une différenciation pour donner des gamétocytes femelles et mâles.

● **Chez le moustique :**

○ **Sporogonie ou multiplication sexuée :**

Lors de son repas sanguin chez un sujet parasité, l'*anophèle* femelle absorbe les gamètes mâles et femelles du *Plasmodium*. Ces derniers se libèrent rapidement de leur enveloppe érythrocytaire pour se transformer en 8 microgamètes flagellés mobiles pour le gamétocyte mâle, et en un macrogamète immobile pour le gamétocyte femelle. Dans l'estomac du moustique le microgamète mâle fusionne avec un macrogamète pour former un zygote qui évolue en ookinète mobile, traverse la paroi de l'estomac et forme sur sa face externe un oocyste. Ce dernier se développe en quelques jours et donne de nombreux sporozoïtes qui gagnent les glandes salivaires et sont alors prêts à être injectés à l'homme au prochain repas sanguin.

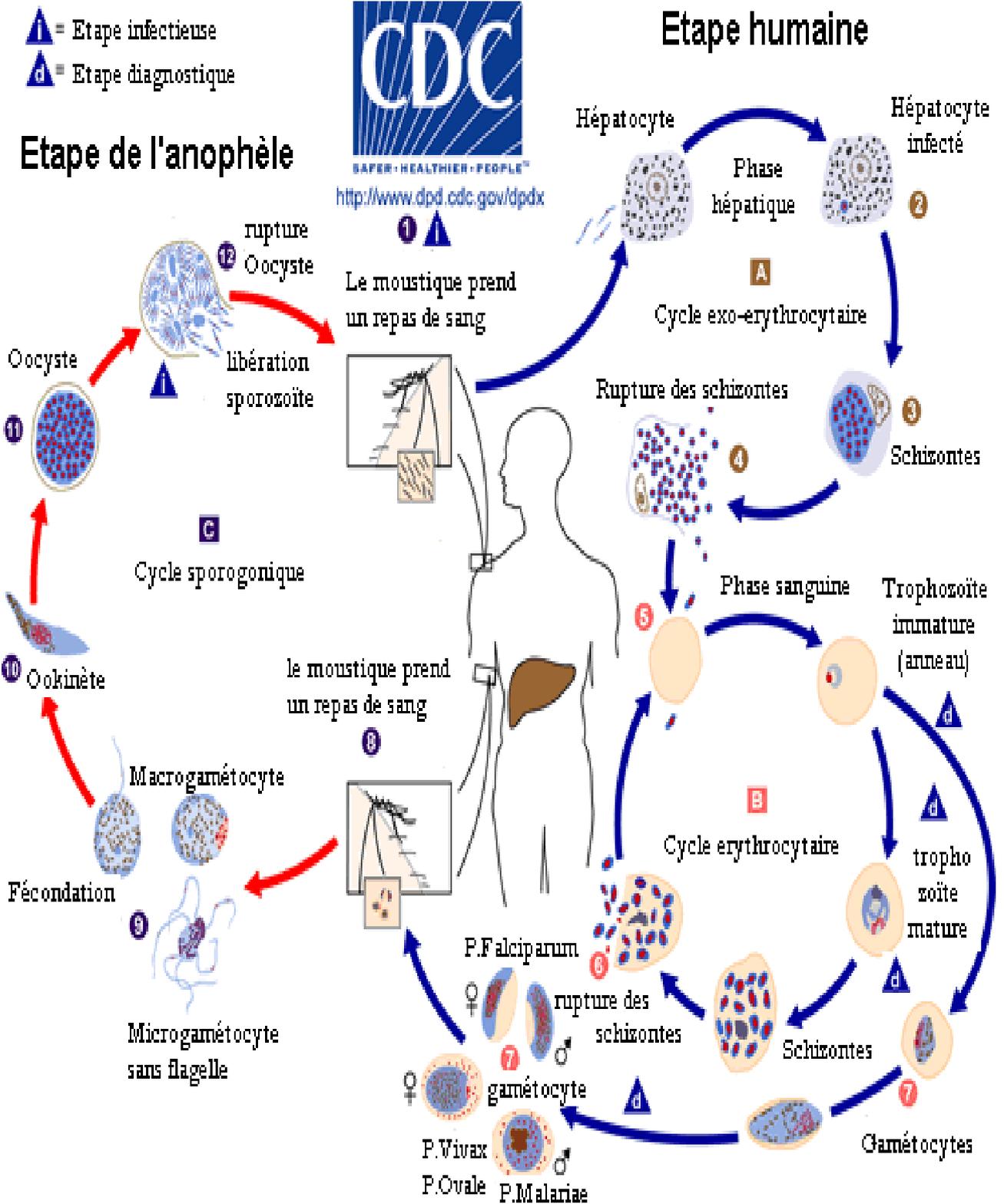


Figure 1: Cycle biologique du développement de *Plasmodium*. (Source : http://www.phac-aspc.gc.ca/publcat/ccdrmtc/04vol130/30s1/page9_f.html).

2.1.5 Les vecteurs

Les vecteurs du paludisme humain appartiennent tous au genre *Anophèles*. Les *anophèles* appartiennent au phylum des Arthropodes, à la classe des insectes, à l'ordre des Diptères, au sous-ordre des Nématocères, à la famille des *Culicidae* à la sous famille des *Anophelinae* et au genre *Anophèles* (14).

Seule la femelle hématophage transmet la maladie au moment de son repas sanguin. Elle ne pique classiquement qu'à partir du coucher du soleil, avec un maximum d'activité entre 23h et 6h. Cela explique que l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides soit un des moyen de prévention individuelle efficace (16). Les larves d'*anophèles* se développent principalement dans les collections d'eau non polluée. La nature des sols, le régime des pluies, la température, l'altitude, la végétation naturelle ou l'agriculture rend les collections d'eau plus ou moins propices au développement des espèces vectrices. Certaines espèces ont ainsi pu s'adapter à des milieux particuliers comme le milieu urbain. Le développement et la longévité des anophèles dépendent de la température, avec un optimum entre 20°C et 30°C pour une durée de vie de l'ordre de 30 jours.

Il existe de très nombreuses espèces d'anophèles; toutes ne sont pas capables de transmettre le paludisme. Les espèces les plus dangereuses sont les espèces anthropophiles (préférence pour effectuer leur repas sanguin sur l'Homme) et les espèces endophiles (qui se reposent à l'intérieur des maisons). Des résistances aux insecticides classiques sont apparues rapidement, limitant les moyens de lutte. En Afrique, les vecteurs de *Plasmodium* appartiennent essentiellement à des complexes d'espèces, qui regroupent des espèces morphologiquement identiques mais ayant une biologie et des caractères génétiques variés.

Les espèces vectrices sont : le complexe *A. gambiae s.l.*, qui comprend *A. gambiae ss.*, *A. arabiensis*, *A. colluzii*. Le complexe comprend 5 autres espèces non encore décrites au Mali (*bwambae*, *merus*, *melas*, *quadriannulatus* et *amharicus*). La forme *ss* à deux formes chromosomiques décrites au Mali par le professeur Yeya Touré : *A. gambiae ss* forme M (Mopti) et forme S (Savana) (17).

2.2 Les niveaux d'endémicité du paludisme

L'étude de l'indice splénique (IS) et de l'indice plasmodique (IP) permettent de classer le paludisme selon les niveaux de transmission: classification de Kampala (indice splénique) (Novembre 1950) et de Yaoundé (juillet 1962) (Indice plasmodique). Une zone est dite:

Hypoendémique si IS: 0-10 %, $IP \leq 25$ %. Dans cette zone l'état de prémunition de la population est faible. Il existe un risque d'épidémie grave selon les conditions climatiques. Le paludisme touche tant les enfants que les adultes.

Mésoendémique si IS: 11-50 %, IP: 26-50 %.

Dans cette zone, l'état de prémunition moyen de la population est faible, le risque épidémique existe. Des cas d'accès pernicieux sont observés chez l'adulte jeune.

Hyperendémique si IS: 51-75 %, IP: 51-75 %.

L'état de prémunition est correct. Il n'existe pas de risque épidémique (sauf en milieu urbain). Le risque est important pour le nouvel arrivant. La forte mortalité infantile dans cette zone est liée au paludisme. Le paludisme viscéral évolutif est présent.

Holoendémique si IS : >75 %, IP > 75%.

Dans les zones des barrages, surtout si la population n'intègre pas la lutte contre le vecteur. L'état de prémunition est correct. Une forte mortalité infantile liée au paludisme; l'existence de splénomégalie palustre de l'adulte; et une morbidité importante sont observées.

2.3 Faciès de transmission du paludisme

En Afrique, il existe schématiquement cinq faciès épidémiologiques du paludisme en Afrique:

Le faciès équatorial dans la forêt et les savanes post forestières: paludisme stable avec transmission pérenne et prémunition forte dès l'âge de 5 ans,

Le faciès tropical dans les savanes humides: paludisme stable avec transmission saisonnière longue > 6 mois et une prémunition établie à 10 ans,

Le faciès sahélien des savanes sèches et des steppes: paludisme instable avec transmission saisonnière courte < 6 mois (par exemple: août à novembre au Mali), prémunition plus longue à établir liée à la régularité de la transmission,

Le paludisme austral des plateaux du sud de l'Afrique: paludisme instable à transmission saisonnière, immunité apparemment peu solide, risque d'épidémies,

Le paludisme des montagnes entre 1000 et 1500 m: paludisme instable avec transmission limitée par la température (cap des 18°C), peu ou pas d'immunité, épidémies violentes (exemple: Burundi), grandes variations interannuelles (température et pluies), problème du réchauffement climatique.

Au Mali, cinq faciès épidémiologiques de transmission du paludisme ont été décrits par Doumbo O (18):

La zone de transmission saisonnière longue de quatre à six mois au sud. Elle correspond à la région soudano-guinéenne. Le paludisme y est holoendémique avec un indice plasmodique supérieur à 75% de juin à novembre.

La zone de transmission saisonnière courte à quatre mois dans les régions de la savane nord soudanienne et sahel. Le paludisme y est hyper endémique avec un indice plasmodique variant entre 50 et 75%.

La zone subsaharienne au Nord, où la transmission est sporadique voire épidémique, l'indice plasmodique est inférieur à 5%.

La zone du delta intérieur du fleuve Niger et les zones de retenue d'eau et de riziculture

(Barrage) où la transmission est bimodale voire plurimodale. En début de pluie, la période de décrue et de mise en eau des casiers rizicoles. Le paludisme est de type méso endémique avec un indice plasmodique inférieur à 40%.

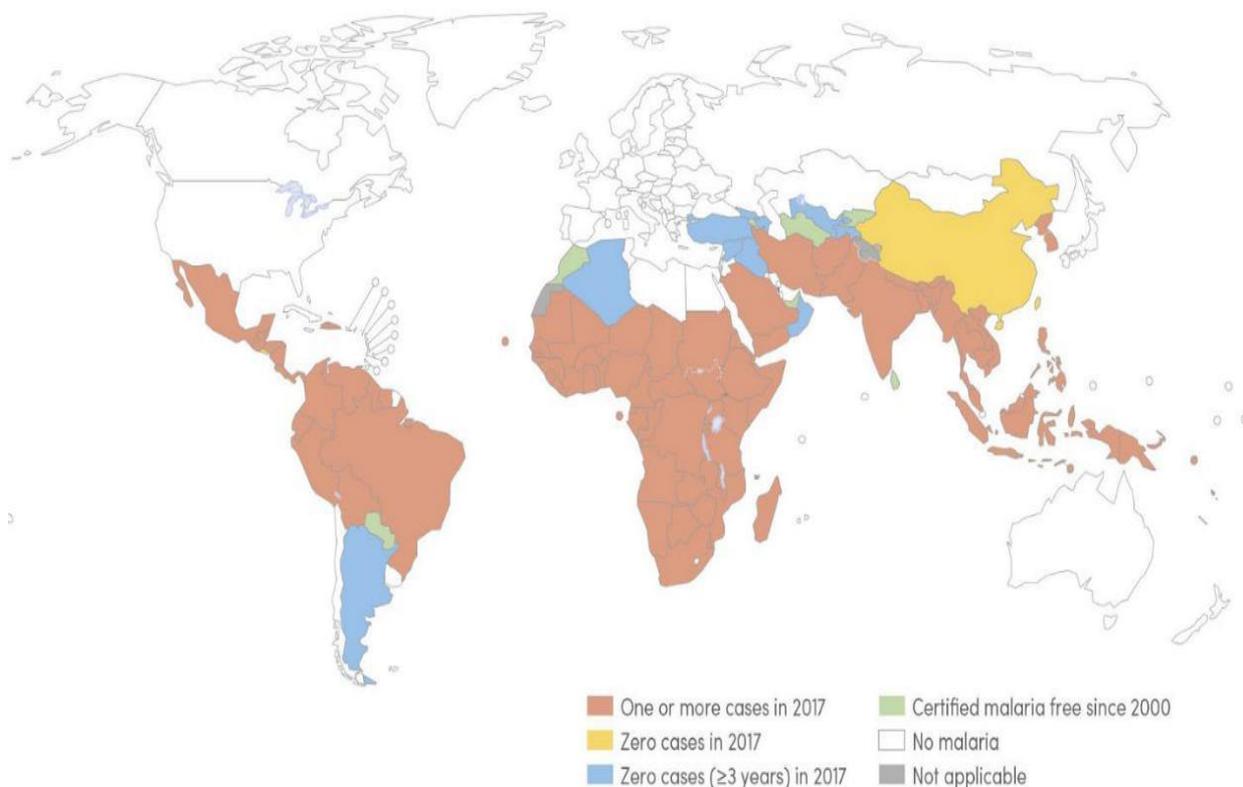
Le milieu urbain en particulier celui de Bamako est impropre à l'impaludation (pollution des gîtes, médicalisation etc.). Le paludisme y est hypo endémique avec un indice plasmodique inférieur à 10% cette hypo endémicité du milieu urbain expose les enfants citadins aux formes graves et compliquées du paludisme, souvent à un âge avancé par rapport aux enfants des zones rurales (18).

2.4 Distribution géographique

Il est possible de dresser les grandes lignes de la répartition géographique du paludisme à travers le monde. En revanche, il est important de comprendre qu'en raison des facteurs influençant l'épidémiologie évoqués précédemment.

La répartition géographique varie d'un continent à l'autre, d'un pays à l'autre, mais aussi d'une région à une autre, d'un village à un autre et même parfois au sein d'un même village. L'épidémiologie du paludisme est extrêmement variable d'une zone géographique à une autre et dépend des facteurs comme: la distribution des *anophèles*, la capacité vectorielle, les caractéristiques biologiques des différentes espèces de *Plasmodium*; mais aussi l'état de prémunition de la population et les comportements en relation avec la quête de soins et la prévention.

Par rapport à 2010, la mortalité liée au paludisme a diminué en 2016, sauf en Méditerranée orientale où elle demeure quasiment inchangée. Les baisses les plus prononcées ont été observées en Asie du Sud-Est (44%), Afrique (37%) et Amériques (27%).



WHO: World Health Organization.

Source: Global Health Observatory (GHO) data. Site web <https://www.who.int/gho/malaria/en/> accédé le 20 juillet 2019

Figure 2: Carte des pays avec des cas autochtones de paludisme en 2010 et leur statut en 2017.

Entre 2015 et 2016, la baisse de la mortalité liée au paludisme a connu un coup d'arrêt en Asie du Sud-Est, dans le Pacifique occidental et en Afrique, et elle a augmenté dans les régions Amériques et Méditerranée orientale.

Dans les régions où la transmission du paludisme est intense, les enfants de moins de 5 ans risquent tout particulièrement de contracter l'infection, de tomber malades et de mourir ; plus des deux tiers (70%) des décès dus au paludisme surviennent dans cette tranche d'âge. Le nombre de décès enregistrés chez les enfants de moins de 5 ans est passé de 655 000 en 2010 à 445 000 en 2016. Cependant, le paludisme demeure toujours un facteur majeur de mortalité chez les enfants de moins de cinq ans et un enfant en meurt toutes les deux minutes (4).

Parmi les cinq espèces plasmodiales, *Plasmodium falciparum* est la plus dangereuse et mortelle; et *P. vivax* est l'espèce la plus répandue.

2.4.1 *Plasmodium falciparum*

D'emblée, il faut différencier *P. falciparum* des quatre autres espèces. En effet, *P. falciparum* est l'espèce la plus mortelle, qui développe le plus de résistance aux antipaludiques et qui est responsable de la majorité des formes cliniques graves potentiellement mortelles, notamment le neuropaludisme. Dans les régions équatoriales, il sévit toute l'année avec des recrudescences saisonnières. Dans les régions subtropicales, il ne survient qu'en période chaude et humide. Sa transmission s'interrompt lorsque la température tombe en dessous de 18 °C. Cela explique aussi que, quelle que soit la latitude, le paludisme n'est plus transmis en altitude (au-dessus de 1 500 mètres en Afrique et 2 500 mètres en Amérique et en Asie). L'évolution se fait d'un seul tenant après une incubation de 7 à 12 jours. On n'observe que très rarement des accès tardifs, plus habituels avec *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. Plus de 90 % des accès palustres à *P. falciparum* surviennent dans les 2 mois qui suivent le retour du pays d'endémie.

2.4.2 *Plasmodium vivax*

Espèce la plus largement distribuée dans le monde, en Amérique du Sud et en Asie. Sa présence en Afrique était plus observée en Afrique de l'Est et dans les îles de l'océan Indien (Comores, Madagascar). Les érythrocytes du groupe sanguin Duffy négatif (observé chez la majorité des sujets mélanodermes originaires d'Afrique de l'Ouest et d'Afrique centrale) ne possèdent pas le récepteur membranaire habituellement nécessaire à l'infection par *P. vivax*. Toutefois les données récentes de l'épidémiologie de *P. vivax* contredisent cette affirmation car le parasite a été décrit au Mali, attestant une circulation autochtone dans les populations Duffy-négative (19,20). Aujourd'hui *P. vivax* n'est plus considéré comme un parasite absent en Afrique noire. Il s'agit plutôt d'un parasite dont la présence a été sous-estimée et beaucoup d'études sont en cours pour le caractériser avec plus de détails. Sa transmission s'arrête en dessous de 15°C. Sa période d'incubation minimale est de 11 à 15 jours. On peut observer des rechutes (accès de reviviscence) dues au réveil d'hypnozoïtes jusqu'à 3-4 ans après l'infection initiale. L'affection par *P. vivax* est classiquement considérée comme bénigne, bien que des formes graves aient été décrites. On observe, principalement lors des accès de reviviscence, une fièvre bénigne rythmée dite tierce (du fait d'un cycle érythrocytaire de 48 heures). Toutefois, en zone d'endémie, il peut avoir des répercussions sur l'état de santé des populations, notamment par l'intermédiaire des anémies chez la femme enceinte et l'enfant. On commence à voir surgir quelques résistances médicamenteuses de *P. vivax* à la chloroquine.

2.4.3 *Plasmodium ovale*

Il sévit en Afrique intertropicale du centre et de l'Ouest (et dans certaines régions du Pacifique). Comme *P. vivax* dont il est très proche, il provoque des accès de fièvre bénigne et il peut être à l'origine d'une fièvre rythmée tierce. Son incubation est de 15 jours au minimum mais peut être beaucoup plus longue. L'évolution est bénigne mais on peut observer, comme avec *P. vivax*, des rechutes tardives (5 ans). Schématiquement, on dit que *P. ovale* remplace *P. vivax* en Afrique, là où cette dernière espèce n'existe pas.

Il existe deux espèces de *P. ovale*, *P. ovale curtisi* et *P. ovale walikeri*. Les deux espèces circulent en Afrique (21).

2.4.4 *Plasmodium malariae*

Il sévit sur les trois continents tropicaux de manière beaucoup plus sporadique. Il se différencie des autres espèces par une incubation plus longue (15 à 21 jours) et, surtout, par sa capacité à entraîner, en l'absence de traitement initial, des recrudescences très tardives (jusqu'à 20 ans après le retour de la zone d'endémie). Les mécanismes physiopathologiques responsables de ces rechutes tardives ne sont pas totalement élucidés. Après plusieurs jours d'évolution, lorsque le développement des parasites intra-érythrocytaires est synchrone, la fièvre devient rythmée avec une périodicité de 72 heures (durée du cycle érythrocytaire) responsable d'une fièvre quarte. L'infection est bénigne mais *P. malariae* peut parfois entraîner des complications rénales.

2.4.5 *Plasmodium knowlesi*

Il sévit en Asie du Sud-Est, en zone forestière, étroitement lié à la répartition des singes macaques, son hôte habituel, et de son vecteur piquant l'Homme et le singe. Il se différencie des autres espèces par un cycle érythrocytaire de 24 heures responsable d'une fièvre quotidienne. Des cas dus à cette espèce ont été signalés assez fréquemment depuis 2004 chez l'Homme, dans les zones forestières d'Asie. *Plasmodium knowlesi* est par exemple l'espèce de *Plasmodium* la plus commune pour les cas autochtones signalés en Malaisie. Les infections sont le plus souvent simples, mais au moins 10 % des patients font un accès grave et 1 à 2 % ont une issue fatale. Les cas grave et les décès sont très associés à l'Hyperparasitémie. Entre 2008 et 2013, des cas ont été identifiés chez des voyageurs en Allemagne (22), aux Etats unis (23); un cas supplémentaire est diagnostiqué en France en 2014. Il a été récemment montré que ce *Plasmodium* a une sensibilité réduite à la méfloquine et une sensibilité modérée et variable à la chloroquine (23). Cependant, à ce jour, aucune chimiorésistance n'a été observée pour cette espèce.

La sixième espèce *P. cynomolgi*, espèce simienne a été décrite chez l'homme récemment. La première infection naturelle chez l'homme a été signalée en Malaisie. *P. cynomolgi* ressemble morphologiquement à *P. vivax* (24).

2.5 Physiopathologie du paludisme

Suite à la piqûre infestante anophélienne, l'évolution du paludisme passe par la phase d'incubation à durée variable selon les espèces plasmodiales (7 à 15 jours pour *P. falciparum*, 12 à 21 jours pour *P. vivax*, 18 à 45 jours pour *P. malariae* et 15 jours à plusieurs mois pour *P. ovale*), et l'état immunitaire du sujet infesté.

2.5.1 Paludisme simple

Chez le sujet non immun l'accès de primo-invasion se manifeste le plus souvent par des signes généraux (fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, céphalées, courbatures, malaise général) associés à des signes digestifs (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée) avec parfois à l'examen physique, une splénomégalie et une légère hépatomégalie. Cet accès peut guérir spontanément, mais évolue le plus souvent, soit vers les accès non compliqués, soit vers l'aggravation. Le sujet immun avec portage asymptomatique de plasmodies est fréquent dans les zones où la transmission est pérenne. Il faut donc penser à une autre maladie infectieuse associée à un paludisme.

2.5.2 Paludisme grave

Plusieurs mécanismes sont incriminés (cellulaires, immunologiques et humoraux). Ces mécanismes sont probablement complémentaires.

La séquestration des hématies parasitées par les formes matures de *Plasmodium falciparum* (associée aux phénomènes de cyto-adhésion, de formation de rosettes et d'auto-agglutination) au niveau des micro capillaires est sous la dépendance d'une interaction entre les récepteurs PfEMP1 présents sur la membrane érythrocytaire des GR parasités et le récepteur spécifique des cellules endothéliales ICAM-1 des organes nobles tel que le cerveau le poumon et le cœur;

Des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , INF- γ , IL1, IL6...) et différents produits métaboliques (NO, acide lactique...) sont produits, en cascade, au cours du neuropaludisme. Leur action se conjugue probablement au phénomène de blocage circulatoire conséquence de la séquestration;

Une augmentation de la perméabilité de la barrière méningée entraînant une fuite du liquide céphalorachidien et un œdème cérébral;

La coagulation intravasculaire disséminée;

Phénomène immuno- pathologique avec dépôt de complexes immuns.

Quel que soit le mécanisme, le ralentissement du flux capillaire intracérébral provoque l'anoxie, voire tardivement une ischémie responsable d'une hémorragie périvasculaire et de lésion de la substance blanche qui ne sont pas sans séquelles.

2.6 Manifestations cliniques

La phase sanguine ou érythrocytaire correspond à la phase clinique du paludisme en effet les manifestations cliniques sont dues à la destruction des globules rouges lors de la libération des mérozoïtes dans le sang et une élévation de la parasitémie, le sujet devient alors fébrile avec une forte fièvre supérieure à 39°C, des frissons, sueurs, des myalgies, une anorexie et un malaise général. L'expression et la gravité de la maladie dépendent du parasite (espèce plasmodiale, densité parasitaire) et de l'état de l'individu (prémunition). Ainsi ces manifestations vont de l'accès palustre non compliqué à l'accès palustre grave. Selon les cas, il est possible de distinguer cinq formes cliniques:

2.6.1 Primo-infection:

La symptomatologie correspond à une fièvre d'allure isolée. La fièvre débute brutalement, souvent élevée mais de degré variable, avec frissons, «sueurs, céphalées et courbatures», associées souvent à de petits troubles digestifs à type d'embarras gastrique (nausée, vomissement et/ou de diarrhée). Les signes traduisant l'hémolyse apparaissent souvent de façon différée: pâleur, sub-ictère, hépato-splénomégalie.

2.6.2 Accès palustre simple:

Il s'observe avec l'acquisition d'un certain degré d'immunité et correspond aux crises schizogoniques toutes les 48 heures (*P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*) 72 heures (*P. malariae*). Caractérisé par un grand frisson inaugural, une fièvre à 40°C durant quelques heures puis de sueurs profuses ; les crises se succèdent toutes les 48 heures (fièvre tierce) ou 72 heures (fièvre quarte) selon l'espèce en cause. La périodicité manque souvent en raison d'un poly-parasitisme. Seule la fièvre tierce à *Plasmodium falciparum* est susceptible d'évoluer vers un paludisme cérébral.

2.6.3 Paludisme viscéral évolutif:

Ce paludisme concerne plutôt les enfants qui peinent, au cours des années, à acquérir leur prémunition. La splénomégalie en est le signe majeur associée à une hépatomégalie. Les signes généraux (fébricule intermittente, asthénie, amaigrissement) et d'hémolyse (pâleur, ictère) sont très variables, allant d'une forme paucisymptomatique à une forme qui pourrait se confondre avec une leucémie.

2.6.4 La fièvre bilieuse hémoglobinurique

Le début est brutal avec une hémolyse intravasculaire chez le patient précédemment soumis à une chimio prophylaxie aux sels de quinine. La symptomatologie est essentiellement rénale et algique. La douleur est très intense en barre autour de la ceinture pelvienne. Les rares urines émises sont particulièrement rouges et foncées. Cette forme nécessite une réanimation.

2.6.5 Le neuropaludisme et les autres formes graves et compliquées

C'est le paludisme des sujets non immuns (nourrisson, femme enceinte, enfant, les migrants venant d'une zone non impaludée). Ces formes sont l'apanage de *Plasmodium falciparum* et sans traitement ils peuvent conduire à la mort dans 72 heures.

L'OMS a établi des critères qui, isolés ou associés, font poser le diagnostic du paludisme grave et permettent une meilleure prise en charge (25).

Il s'agit de la présence des formes asexuées de *P. falciparum* dans le sang associé à l'un des signes suivants listés dans le tableau 2 ci-dessous:

Tableau 1: Critères de gravité 2000 de l'OMS du paludisme grave

Neuropaludisme (score de Glasgow < 9, score de Blantyre <2 chez l'enfant de moins de 5ans)
Troubles de la conscience (score de Glasgow <15 et >9)
Convulsions répétées (> 1/ 24 heures)
Prostration
Syndrome de détresse respiratoire
Ictère (clinique)
Acidose métabolique (bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L)
Anémie grave (Hb < 5g/dl ou Ht < 15%)
Hyperparasitémie (> 4% chez le sujet non immun ou > 20% chez le sujet immun)
Hypoglycémie (< 2,2 mmol/L)
Hémoglobinurie macroscopique
Insuffisance rénale Adulte : diurèse < 400 ml /24h. ou créatininémie > 265 µmol/L Enfant : diurèse < 12mL/kg/24h ou créatininémie élevée pour l'âge
Hémorragie anormale
Œdème pulmonaire (radiologique)

2.7 Diagnostic biologique du paludisme

Le diagnostic de certitude est apporté par la mise en évidence du parasite dans le sang. Il se réalise par l'examen au microscope optique: goutte épaisse et ou frottis mince.

Il existe des méthodes indirectes de mise en évidence des constituants parasitaires (méthode immunologique), il s'agit essentiellement des tests de diagnostic rapide du paludisme (TDR). Le principe de ces tests est la détection de protéines spécifiques de *Plasmodium* (antigènes HRP-2, enzymes parasitaires, LDH ou aldolase) en chromatographie sur un support solide. Certains de ces tests permettent d'affirmer un diagnostic de genre (présence de *Plasmodium*) pour les quatre espèces les plus communes. Ces tests sont rapides, et simples d'utilisation. Aucun de ces tests ne permet de mesurer la parasitémie; l'antigène HRP-2 reste détectable plusieurs jours à plusieurs semaines après la fin de la multiplication de *P. falciparum* du sang.

L'OMS recommande aujourd'hui un diagnostic biologique du paludisme avant la mise en route du traitement.

Il existe d'autres techniques tel que la biologie moléculaire par réaction de polymérisation en chaîne (PCR), la sérologie par la recherche d'anticorps.

2.8 Antipaludiques:

2.8.1 Définition:

Un antipaludique est un produit naturel ou de synthèse pouvant être administré par voie orale, parentérale ou rectale, à dose unique ou répétée, et qui permet de détruire *Plasmodium sp.* ou de bloquer sa croissance afin de prévenir ou de guérir le paludisme.

2.8.2 Classification:

Les seuls antipaludiques naturels sont la quinine et les dérivés du Quinghaosu : artémisinine, tous les autres sont des antipaludiques de synthèse.

Ces antipaludiques ont été divisés en deux groupes selon leur rapidité d'action :

- **Groupe 1:** La quinine et les amino-4-quinoléines comme antipaludiques d'action rapide, les dérivés d'artémisinine.

-**Groupe 2:** Les antifoliques (sulfones et sulfamides) et les antifoliniques (biguanides et diaminopyridines) comme antipaludiques d'action lente.

Selon le point d'action des médicaments, on distingue des schizontocides (chloroquine, quinine, méfloquine, halofantrine, proguanil, Pyriméthamine, artémisinine) et des gamétocytocides (amino-8-quinoléine : Primaquine).

○ **Les amino-4-quinoléines:**

Les molécules principales sont la chloroquine et l'amodiaquine.

La large diffusion de la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine est devenue un facteur limitant leur emploi. Elles sont toutes des schizontocides.

▪ **Chloroquine:**

La chloroquine est une base faible lysosomotrope, elle est capable de traverser la membrane de l'érythrocyte parasité ; s'accumule dans la vacuole digestive du parasite suivant le gradient de pH (26). A l'intérieur de cette vacuole, l'hémoglobine est dégradée par les protéases et fournit les acides aminés nécessaires au parasite ; mais aussi produit des groupements d'hème toxiques comme dérivés (hématine).

Le parasite normalement détoxifie l'hématine en polymérisant le dérivé en hémazoïne (27). La chloroquine exerce son activité antimalarique en formant un complexe avec l'hématine toxique pour le parasite, lequel inhibe sa transformation en hémazoïne. L'hème libre est lytique pour la cellule. La chloroquine empêcherait l'utilisation des acides aminés indispensables au parasite provoquant ainsi sa lyse.

En tant que base faible, elle agirait en bloquant l'activité des lysosomes. La chloroquine inhibe également l'ADN polymérase des hématozoaires, et les protéases acides parasitaires.

▪ **Amodiaquine:**

Elle a une structure et une action antipaludique semblable à celle de la chloroquine. Elle possède des propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires.

- Elle est absorbée dans le tractus gastro-intestinal, transformée en un métabolite actif le deséthylamodiaquine. Des effets secondaires hépatiques et une grande incidence d'agranulocytose ont été rapportés (28,29).

○ **Les Amino-alcools**

Sont la quinine, la méfloquine, l'halofantrine, la luméfantrine; ces molécules interfèrent avec l'utilisation de l'hémoglobine dans la vacuole digestive en inhibant la formation de l'hémazoïne.

• **Quinine**

Alcaloïde naturel, dérivé du quinquina, la quinine est la plus ancienne et la plus utilisée des Amino-alcools. Ses propriétés pharmacologiques et en particulier la possibilité de l'administration par voie intraveineuse ont fait de lui un médicament utilisé en première ligne dans le traitement de paludisme grave pendant de longues années, d'autant plus qu'il existe peu de résistance à ce produit. Elle agit essentiellement sur les formes asexuées de toutes les espèces de *Plasmodium*.

La quinine se fixe sur l'ADN parasitaire et inhibe la formation de l'hémozoïne par fixation sur la protoporphyrine IX.

○ **Anti métabolites:**

Tous ces produits agissent sur la synthèse des acides nucléiques des plasmodies. Ce groupe comprend les antifolates, les naphthoquinones, et les antibiotiques.

● **Anti folates:**

Ce sont des inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique. On distingue les antifoliques et les antifoliniques.

○ **Antifoliques:**

Les sulfamides, sulfones, tous inhibent la dihydroptéroate synthétase (DHPS) qui est une enzyme intervenant dans la synthèse d'acide folique.

○ **Antifoliniques :**

Il s'agit essentiellement du proguanil et de la pyriméthamine, inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (DHFR). Une enzyme réduisant la dihydrofolate en tetrahydrofolate.

● **Antibiotiques :**

Il s'agit essentiellement des cyclines (doxycycline), de la clindamycine.

2.8.3 Les dérivés de l'artémisinine :

Cette classe d'antipaludiques de type endopéroxyde interfère aussi avec l'utilisation de l'hémoglobine, par libération de radicaux libres, toxiques pour le parasite. L'artémisinine est une lactone sesquiterpénique comportant un groupement peroxyde et, à la différence de la plupart des autres antipaludiques, il manque à cette molécule un hétérocycle contenant un groupement nitrogène (formule empirique C₁₅H₂₂O₅).

Les chimistes chinois ont isolé la substance responsable de son action antipaludique à partir des feuilles de la plante *Artemisia annua* en 1972 (26). Ils ont nommé ce composé « Qinghaosu ». En occident, ce composé a été appelé « artémisinine » (30).

La plante existe à l'état sauvage en Chine, mais a aussi été rencontrée dans d'autres parties du monde, bien que les espèces puissent différer. Les dérivés de l'artémisinine sont: la dihydroartémisinine, l'artéméther, l'artééther, l'artésunate et l'arténilate, dérivés obtenus par modification chimique du carbone situé en dixième position de la molécule d'artémisinine.

Leur élimination très rapide impose cependant des traitements répétés (30,31) ou des associations (31), sous peine d'observer un taux de rechute important.

Le mécanisme d'action de l'artémisinine et de ses dérivés n'est pas bien connu actuellement (28).

Le pont endopéroxyde paraît essentiel pour l'activité de l'artémisinine et de ses dérivés, les analogues n'en possédant pas étant inactifs (32,33).

Les endopéroxydes peuvent se décomposer en radicaux libres en présence de fer augmentant ainsi l'activité antipaludique (34) alors que les piègeurs des radicaux l'inhibent.

2.9 Combinaisons thérapeutique Antipaludiques (35) :

2.9.1 Définition :

Selon l'OMS une combinaison thérapeutique d'antipaludiques est l'usage simultané de deux ou plusieurs schizontocides sanguins ayant des modes d'actions et des cibles biochimiques différents au niveau du parasite.

Il existe deux sortes de combinaisons :

La combinaison libre (co-administration de deux médicaments distincts) et

La combinaison fixe (co-formulation de deux principes actifs sous une même forme galénique).

2.9.2 Les Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA), au Mali, les principales CTA ayant fait l'objet de test sont :

- Artésunate + chloroquine
- Artésunate + amodiaquine
- Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine
- Artésunate + méfloquine
- Artésunate + sulfaméthoxypyrazine-pyriméthamine
- Artéméther + luméfantrine
- Dihydroartémisinin + pipéraquine

Le choix de la CTA dans tel ou tel pays ou région dépend du niveau de résistance vis- à-vis du médicament associé. L'artémisinine et ses dérivés ne doivent pas être utilisés en monothérapie.

- **Chez les femmes enceintes**

Premier trimestre

Quinine + clindamycine à administrer pendant 7 jours (si ce traitement échoue, il est recommandé d'administrer pendant 7 jours de l'artésunate plus de la clindamycine) ;

Deuxième et troisième trimestres

Une CTA dont l'efficacité est avérée dans la région ou le pays ou artésunate + clindamycine pendant 7 jours ou bien quinine + clindamycine pendant 7 jours.

- **Femmes allaitantes**

Les femmes allaitantes doivent recevoir le traitement antipaludéen usuel (y compris des CTA) mais sans dapsone, primaquine ni tétracyclines.

- **Nourrissons et enfants en bas âge:** des CTA en première intention pour les nourrissons et les enfants en bas âge en veillant à l'exactitude du dosage et en s'assurant qu'ils gardent bien la dose administrée.

2.9.3 Combinaisons sans artémisinine

✓ **Chloroquine+ Sulfadoxine-Pyriméthamine**

Cette association n'est guère plus utile que la monothérapie par la Sulfadoxine-Pyriméthamine dû à la chloroquino-résistance.

✓ **Amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine**

Cette association est très efficace et s'avère être une alternative aux CTA. Une étude menée par le MRTC a démontré son efficacité (36). Il faudra rappeler que cette combinaison est donnée pour la CPS.

✓ **Sulfadoxine-Pyriméthamine + Méfloquine**

Suite aux risques de réactions indésirables graves de cette association, elle n'est plus recommandée depuis 1990 pour un usage général dans le cadre de programmes de lutte antipaludique, ni à titre prophylactique, ni à titre thérapeutique.

✓ **Atovaquone + proguanil**

Son efficacité a été prouvée par des études menées en Asie du Sud Est. Cependant, son coût élevé et sa disponibilité limitent son accessibilité. Elle est utilisée en prophylaxie et en traitement curatif pour les sujets non immuns.

2.10 Généralités sur la résistance aux antipaludiques

2.10.1 Définition

La chimiorésistance a été définie selon l'OMS, comme l'aptitude d'une souche d'hématozoaire à survivre ou à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament efficace employé à des doses égales ou supérieures aux doses recommandées mais comprises dans les limites de la tolérance du sujet.

2.10.2 Mécanisme de chimiorésistance

La chimiorésistance de *P. falciparum* aux antipaludiques est un phénomène constant sur tous les continents. Plusieurs études ont été menées pour expliquer le mécanisme de résistance.

Comme chez les bactéries, les principaux mécanismes de la résistance pourraient être dus soit à l'inactivation enzymatique ou à la dégradation du médicament (37), soit une altération du site de fixation du médicament soit une inhibition de l'entrée du médicament (38), ou un efflux actif du médicament.

2.10.3 Historique de la résistance à la chloroquine

La résistance de *P. falciparum* à la chloroquine, l'ancien traitement recommandé contre le paludisme à *P. falciparum*, est apparue pour la première fois à la fin des années 1950 en Asie du Sud-Est, elle s'est ensuite propagée ou a émergé dans d'autres pays d'Asie, puis en Afrique au cours des trente années suivantes elle a été observée pour la première fois en Afrique de l'est en 1978 La résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine a pris naissance dans la même région d'Asie du Sud-Est, se propageant encore plus rapidement à l'Afrique subsaharienne.

La résistance à la méfloquine est apparue en Thaïlande, au Cambodge et au Vietnam - pays où ce médicament a été largement utilisé. Au Mali la surveillance *in vivo* et *in vitro* de la résistance de *P. falciparum* est menée régulièrement par les équipes du MRTC.

2.10.4 La résistance aux anti métabolites

Le gène de la résistance (*Pfdhfr*) est situé sur le chromosome 4. Des mutations en position 59 et 108 sur ce gène, seraient à l'origine des cas de résistance observés *in vitro* (39,40). La résistance à la pyriméthamine est due à une substitution de la serine par l'asparagine en position 108. L'addition des mutations cystéine-arginine en position 59, asparagine-isoleucine en position 51 conduisait à des niveaux de résistance *in vitro* de plus en plus élevés (41).

La résistance *in vitro* au cycloguanil est due à une mutation serine-thréonine en position 108 associée à une mutation alanine-valine en position 16 tandis que la mutation isoleucine - leucine en position 164 a été retrouvée chez les souches à la fois résistantes à la pyriméthamine et au cycloguanil (42,43). Ces différentes mutations entraînaient des modifications structurales qui sont à la base de la diminution de l'affinité de l'enzyme DHFR pour la pyriméthamine (44,45).

Les mutations ponctuelles au niveau de la DHPS, sont les bases moléculaires de la résistance de *P. falciparum* à la sulfadoxine (46). Les substitutions telles serine-phénylalanine en position 436, alanine-thréonine/serine en position 613, alanine-glycine en position 581, alanine glycine en position 437 et lysine-acide glutamique en position 540 ont été impliquées dans la résistance *in vitro* (47).

Le rôle de la mutation alanine-glycine 437 sur DHPS dans la résistance *in vitro* à la sulfadoxine a été confirmé par la technique de transfection.

La résistance aux antipaludiques augmente régulièrement, elle est plus importante pour la chloroquine 84,5%, que la Sulfadoxine-Pyriméthamine 8,1% au Mali.

2.10.5 La résistance aux méthanol-quinoléines

Le gène *Pfmdr-1* a été décrit comme intervenant dans la résistance de *Plasmodium falciparum* à cette famille de médicament. Il est situé sur le chromosome 5 et son mécanisme est encore peu élucidé. En effet, les études ont montré une apparente association entre l'augmentation du nombre de copies du gène *Pfmdr-1* et une augmentation de son expression avec une diminution de la sensibilité du *Plasmodium falciparum* à la méfloquine et à l'halofantrine (48). Selon certains auteurs la résistance à l'halofantrine et celle à la méfloquine peuvent apparaître sans une augmentation de l'expression du gène *pfmdr-1* (49).

Ils ont montré qu'une mutation du gène *Pfcrt* codant pour une protéine transmembranaire, de la vacuole digestive de *Plasmodium falciparum* est responsable de la résistance à la chloroquine (50).

Cette étude a montré que les souches mutantes d'Asie et d'Afrique ont un des deux variants «*Pfcrt*» qui diffère du gène sensible à la chloroquine par 7 ou 8 mutations ponctuelles. En Amérique du sud, cette résistance est associée à d'autres variants porteurs de plusieurs mutations. Toutefois, les variants de ces trois régions ont en commun deux mutations spécifiques (*Pfcrt* 76T et *Pfcrt* 220S). Les auteurs ont donc trouvé que la mutation d'un gène unique présent sur le chromosome 7 de *Plasmodium falciparum* conférait la résistance à la chloroquine. Une étude réalisée sur terrain et adoptant le protocole de l'OMS 1996 a montré que tous les patients présentant une infection palustre après traitement à la chloroquine présentaient ce gène (51).

2.10.6 Résistance à la luméfantrine

Les polymorphismes de l'allèle sauvage du gène *Pfmdr-1* N86 et *Pfcrt* K76 ont été associées à une réduction de la sensibilité à la luméfantrine *in vitro* (46,52). Cependant, il a été suggéré que la sélection de l'allèle *Pfmdr-1* N86 peut représenter le marqueur de tolérance à la luméfantrine (53).

2.10.7 Résistance à l'Artémisinine

La résistance de *Plasmodium falciparum* aux dérivés de l'artémisinine est corrélée au nombre accru de formes intra-érythrocytaire jeunes au stade d'anneau entrant en quiescence lors d'une exposition aux dérivés de l'artémisinine (47,54). Ce mode de survie leur permet ainsi de reprendre rapidement leur croissance une fois le traitement éliminé.

La comparaison en laboratoire d'une souche résistante F32-ART à une autre souche jumelle sensible a conduit à l'identification chez la souche résistante une mutation ponctuelle dans la région en hélice de la protéine Kelch dont le gène est porté par le chromosome 13 (48).

Cette capacité de résistance aux dérivés d'artémisinine est conférée par des mutations du gène Pfk13; le polymorphisme de ce gène est actuellement considéré comme la signature moléculaire fiable de la résistance face aux dérivés de l'artémisinine. Au Mali une étude a montré que des mutations du gène K13 sont présentes dans les parasites sensibles à l'artémisinine et qu'elles ont précédé l'utilisation généralisée des CTA (49).

2.11 Méthodes d'évaluation de la chimiorésistance :

L'évaluation de la chimiorésistance a été standardisée par l'OMS pour l'espèce *Plasmodium falciparum*. Il s'agit des épreuves d'évaluation *in vitro* et *in vivo*.

2.11.1 Test *in vivo* :

Il consiste à administrer, à un sujet porteur de *Plasmodium falciparum*, la dose ordinairement recommandée de l'antipaludique à tester, et à contrôler la parasitémie au bout d'un temps donné. L'évaluation de l'efficacité des schémas thérapeutiques se fait directement avec les tests de l'OMS. Ces tests proposent des suivis de 28 jours pour la chloroquine et l'amodiaquine, 42 jours pour la sulfadoxine-pyriméthamine, l'artéméther-luméfantrine (Coartem®), et 63 jours pour la méfloquine (50).

Test standard de l'OMS de 28 jours (50) :

Il consiste à traiter les patients présentant une infection mono spécifique à *Plasmodium falciparum* avec un contrôle de la parasitémie aux jours **1, 2, 3, 7, 14, 21 et 28**. Cette évaluation a des avantages et des inconvénients.

- **Avantage :**
 - Adhésion facile de la population au protocole d'étude car elle y trouve un intérêt médical immédiat ;
 - Réalisation plus simple et aisée (même par un agent de santé de base) ;
 - Détermination du niveau de la résistance afin d'adopter un schéma thérapeutique adéquat.
- **Inconvénients :**
 - Interprétation difficile des résultats liée aux troubles du métabolisme du médicament, au niveau immunitaire du malade, et aux troubles d'absorption du médicament ;
 - Longue durée pour le diagnostic de la résistance.

2.11.2 Tests *in vitro* :

Ils consistent à évaluer la présence des marqueurs génétiques ou à mesurer l'inhibition de la maturation en schizontes des parasites isolés chez un sujet, en présence de doses croissantes d'un antipaludique donné. Ce sont les micro-tests qui sont actuellement utilisés après l'abandon du macro-test mis au point par l'OMS. On distingue :

✓ Tests optiques :

Le micro-test OMS (51) et le semi-micro-test de Le Bras (52) ont été mis au point à la fin des années 70 : Ils sont basés sur la capacité des doses croissantes d'antipaludiques testés à empêcher la maturation des trophozoïtes de *Plasmodium falciparum* en schizontes, lorsque le prélèvement sanguin est mis en culture dans du milieu RPMI (Rostwell Park Memorial Institute) et incubé à 37°C, en présence de CO₂ et de O₂, pendant 24 à 48 heures. Les résultats s'expriment en concentration minimale inhibitrice (CMI), pour le Micro-test OMS, et en concentration inhibitrice 50% (CI₅₀) ou 90% (CI₉₀), pour le semi-micro-test.

✓ Tests isotopiques :

Ce sont le micro-test isotopique de Desjardins et le semi-microtest isotopique de Le Bras et Deloron (55). Ce sont des modifications, respectivement, du microtest OMS et du semi- microtest optique. Après 18 heures d'incubations, on ajoute à chaque cupule un radio-isotope, l'hypoxanthine tritiée. L'incubation des parasites est révélée par l'incorporation du radio-isotope dans le noyau des parasites. La mesure de la radioactivité se fait dans un compteur à scintillation. Les résultats sont donnés en coups par minute et l'activité du médicament est exprimée en CI₅₀ ou en CI₉₀.

✓ Nouveaux tests :

Les tests récemment mis au point sont ceux de :

✓ Micro-test de Markii :

C'est une modification du macro-test par les mêmes auteurs qui se sont inspirés de la technique de la culture continue de TRAGER et JENSEN.

Il consiste à mettre en culture pendant 24 à 48 heures à 37°C sur des plaques de titrations traitées avec différents antipaludiques à doses croissantes. Les kits sont fournis par l'OMS et donnent des doses critiques de sensibilité pour chaque médicament.

✓ Test de Makler (53) :

C'est un test enzymatique fondé sur la capacité de l'enzyme lactate déshydrogénase (LDH) de *Plasmodium falciparum* à utiliser rapidement la 3-acétylpyridine adénine dinucléotide dans la réaction de formation de pyruvate à partir du L-lactate.

Le test vise à détecter et à quantifier, par une technique enzymatique, la LDH produite par *Plasmodium falciparum* en présence de l'antipaludique étudié. Il existe une corrélation entre la densité parasitaire et l'activité de la LDH plasmodiale.

✓ **Test moléculaire : PCR**

Il s'agit de mettre en évidence un polymorphisme au niveau de la séquence de l'ADN parasitaire qui est lié avec le phénotype de résistance au médicament par la technique de la PCR.

· **Principe :**

Elle est fondée sur l'amplification exponentielle *in vitro* de l'ADN plasmodial en présence d'amorces spécifiques, des nucléotides, d'ADN polymérase et d'un milieu tampon. La révélation se fait sous UV.

· **Technique :**

Cette technique décrite en 1985 par K. Mullis (54); permet une amplification enzymatique *in vitro* de la quantité d'ADN dont on disposait initialement. Elle impose de connaître la séquence des régions qui délimitent le segment de l'ADN à amplifier.

On utilise des amorces complémentaires à ces régions, qui ont entre autres comme fonction la reconnaissance de la région à amplifier et l'initiation de la synthèse de l'ADN néoformé. Le processus d'amplification comporte des cycles successifs, chacun comprenant :

- Une phase de dénaturation par la chaleur pour séparer les deux brins d'ADN.
- Une phase d'hybridation de l'ADN avec les deux amorces spécifiques. Elle a lieu grâce à un abaissement de la température, chaque oligonucléotide se fixant sur un brin d'ADN.
- Une extension des amorces avec une ADN polymérase à 70 ou à 72°C.

Cette technique a eu de l'ampleur avec la découverte en 1988 d'une ADN polymérase non inactivée par la chaleur. Il s'agit de la Taq polymérase, isolée d'une bactérie thermophile, *Thermus aquaticus*. Elle est adaptée à la vie dans des sources d'eau chaude.

Il est maintenant possible d'automatiser ces réactions grâce à des appareils programmables en température et en temps (Thermocycleur).

· **PCR nichée :**

C'est une double PCR. Une deuxième PCR se fait sur le produit de la première PCR. Cette technique permet d'obtenir une plus grande sensibilité en PCR. Dans ce cas deux couples d'amorces sont utilisés.

Un couple externe : ce couple d'amorces permet tout d'abord d'obtenir un fragment de l'ADN amplifié, comme en PCR classique.

Les amorces sont donc spécifiques des deux séquences bornant l'ADN à amplifier. Les fragments de l'ADN obtenus, servent alors de matrice pour une seconde PCR. Couple d'amorces internes: ce couple d'amorces borne une région située à l'intérieur du fragment nucléotidique obtenu avec le premier couple d'amorces. D'où le terme de la PCR nichée, car ces amorces sont nichées, emboîtées, dans les premières.

Avantages et inconvénients des tests *in vitro* :

Avantages :

- La possibilité de tester plusieurs antipaludiques sur les mêmes souches plasmodiales à la fois.
- La possibilité de faire un diagnostic beaucoup plus précoce de la résistance.
- Pas de problème de biodisponibilité ni de troubles du métabolisme des médicaments.
- Pas de problème de disponibilité des patients.

Inconvénients :

- Nécessité d'un matériel lourd et d'un personnel qualifié.
- Conditions rigoureuses de prélèvement et de culture des parasites très difficiles sur le terrain (risque de contamination),
- Difficulté de cultiver certaines souches sauvages.
- Incapacité de déterminer les échecs thérapeutiques.

3.12 Prise en charge du paludisme

3.12.1 Paludisme non compliqué

L'OMS recommande l'utilisation de Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine pour le traitement du paludisme non compliqué (56). Les combinaisons utilisées sont:

✓ **Artéméther + Luméfantrine**

Ces produits sont actuellement disponibles en association fixe sous la forme de comprimés dispersibles ou ordinaires contenant 20 mg d'artéméther et 120 mg de luméfantrine.

Dose thérapeutique

Le traitement recommandé consiste à administrer 6 doses sur 3 jours.

Le schéma posologique est basé sur le nombre de comprimés par dose administrée selon des tranches de poids prédéterminées (5–14kg: 1 comprimé; 15-24 kg: 2 comprimés; 25-34 kg :3 comprimés; >34 kg: 4 comprimés) deux fois par jour pendant 3 jours. Relativement au poids corporel, cette posologie correspond respectivement à 1,7 et 12 mg/kg d'artéméther et de luméfantrine par dose, administrés deux fois par jour pendant 3 jours, la marge thérapeutique étant de 1,4-4 mg/kg pour l'artéméther et de 10–16 mg/kg pour la luméfantrine.

L'avantage de cette association réside dans le fait que la luméfántrine n'est pas disponible en monothérapie et n'a jamais été utilisée seule pour le traitement du paludisme.

L'absorption de la luméfántrine est renforcée par l'administration concomitante de matières grasses. Il est essentiel que les malades et les soignants ou les aidants soient informés de la nécessité de prendre cette CTA immédiatement après un repas ou une boisson contenant au moins 1,2 g de matières grasses notamment le deuxième et troisième jour du traitement. Il existe maintenant une formulation pédiatrique constituée de forme sirop en plus de comprimés dispersibles aromatisés facilitant ainsi leur administration au jeune enfant.

✓ **Artésunate + amodiaquine**

Ces produits sont actuellement disponibles en association fixe sous la forme de comprimés sécables séparés contenant respectivement 25/67,5mg, 50/135 mg ou 100/270mg d'artésunate et d'amodiaquine. Des comprimés sécables séparés, respectivement dosés à 50 et 153 mg d'artésunate et d'amodiaquine base, sont également présentés sous forme de plaquette thermoformée (*blister*).

Dose thérapeutique

La dose cible est de 4mg/kg/jour d'artésunate et de 10mg/kg/jour d'amodiaquine une fois par jour pendant 3 jours, avec une marge thérapeutique de 2-10mg/ kg/jour pour l'artésunate et de 7,5-15mg/kg/jour pour l'amodiaquine.

Cette association ne s'est révélée suffisamment efficace que là où les taux de guérison à 28 jours obtenus avec l'amodiaquine administrée en monothérapie dépassent 80 %. Il est probable que la résistance s'aggrave du fait que les monothérapies par la chloroquine et l'amodiaquine sont encore disponibles.

✓ **Artésunate + méfloquine**

Cette association est actuellement disponible sous forme de comprimés sécables séparés contenant respectivement 50 mg d'artésunate et 250 mg de méfloquine base. Une association fixe d'artésunate et de méfloquine est à un stade avancé de développement.

Dose thérapeutique

La dose cible est de 4mg/kg d'artésunate administrée une fois par jour pendant 3 jours et de 25 mg de méfloquine fractionnés sur 2 jours à raison de 15 mg/kg et de 10 mg/kg ou sur 3 jours à raison de 8,3 mg/kg/jour. La marge thérapeutique est de 2-10mg/kg/dose/jour pour l'artésunate et de 7-11mg/kg/dose/jour pour la méfloquine.

Dans les essais cliniques, l'administration de méfloquine est associée à une incidence accrue nausées, vomissements, vertiges, de dysphorie et troubles du sommeil, mais ces effets sont rarement débilitants; là où cette CTA a été déployée, la méfloquine est bien tolérée là où elle a été déployée. Pour réduire les vomissements aigus et obtenir une absorption optimale, la dose de 25 mg/kg est habituellement fractionnée et administrée en deux prises, l'une de 15 mg/kg (généralement le premier jour) et l'autre de 10 mg/kg le lendemain ou encore en trois prises quotidiennes de 8,3 mg/kg pendant 3 jours.

✓ **Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine**

Cette association est actuellement disponible sous forme de comprimés sécables séparés contenant les uns 50 mg d'artésunate et les autres 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine.

Dose thérapeutique

La dose cible est de 4mg/kg/jour d'artésunate administrée une fois par jour pendant 3 jours avec une prise unique de sulfadoxine-pyriméthamine (25 mg/1,25 mg) le premier jour, la marge thérapeutique étant de 2-10mg/kg/jour pour l'artésunate et de 25-70/1,25-3,5 mg/kg pour la sulfadoxine-pyriméthamine.

Cette association ne s'est révélée suffisamment efficace que là où les taux de guérison par la sulfadoxine-pyriméthamine seule à 28 jours dépassent 80 %. Il est probable que la résistance s'aggrave du fait que la sulfadoxine-pyriméthamine, le sulfalène+pyriméthamine et le cotrimoxazole (triméthoprime + sulfaméthoxazole) sont encore largement utilisés.

✓ **Dihydro-artémisinine + pipéraquline**

Ces produits sont actuellement disponibles en association fixe sous la forme de comprimés contenant 40 mg de dihydro-artémisinine et 320 mg de pipéraquline.

Dose thérapeutique

La dose cible est de 4 mg/kg/jour de dihydro-artémisinine et de 18 mg/kg/ jour de pipéraquline administrée une fois par jour pendant 3 jours, avec une marge thérapeutique de 2-10 mg/kg/jour pour la dihydro-artémisinine et de 16-26 mg/kg/jour pour la pipéraquline.

✓ **Artésunate + tétracycline ou doxycycline ou clindamycine**

Aucune de ces associations n'existe actuellement en formes galéniques co-emballées sous blister. On ne les utilise que dans les très rares cas d'échec thérapeutique aux CTA recommandées ou pour certains groupes particuliers, comme les femmes enceintes qui ne répondent pas au traitement par une CTA. Elles sont dosées séparément et ne doivent être utilisées qu'en milieu hospitalier.

Dose thérapeutique

Artésunate (2 mg/kg une fois par jour) plus tétracycline (4 mg/kg quatre fois par jour), ou doxycycline (3,5 mg/kg une fois par jour) ou clindamycine (10 mg/kg deux fois par jour). Quelle que soit l'association utilisée, administrée le traitement dure 7 jours.

3.12.2 Prise en charge du paludisme grave et compliqué

✓ Principe

L'objectif du traitement antipaludique en cas de paludisme grave est de prévenir le décès et les complications neurologiques néfastes à une bonne croissance des patients. Chez la femme enceinte, l'objectif principal est de sauver la vie de la mère et du fœtus.

Les enfants présentant un paludisme cérébral ou autres manifestations de gravité doivent être traités comme une urgence médicale.

Après avoir mis en route urgemment la prise en charge d'un enfant atteint de paludisme grave, un certain nombre de données doivent être recherchées:

Les lieux de résidence et de déplacements récents du patient, du fait de l'existence des zones où les souches de *P. falciparum* sont polychimio-résistantes.

Faire préciser par les parents ou les accompagnants les traitements anti-palustres ou autres qui ont pu être administrés, de même que l'absorption récente de liquides et l'émission d'urine. Un premier examen rapide permettra de définir l'état d'hydratation et de détecter un éventuel œdème pulmonaire ou autres manifestations graves.

Après prélèvement sanguin pour les tests biologiques (TDR, GE/FM, taux d'Hb, glycémie ...); on instaure immédiatement le traitement après la confirmation parasitologique (57).

Le traitement du paludisme grave comprend un traitement d'urgence des complications et un traitement spécifique antipaludique (57).

✓ Mesures d'urgence

Vérifier que les voies aériennes sont libres; si nécessaire poser une canule de Guedel chez les enfants présentant des convulsions.

Donner de l'oxygène aux enfants en état d'hypoxie avérée ou présumée (saturation en oxygène < 95 %). Les enfants exposés à un risque élevé d'hypoxie sont ceux qui ont des convulsions intercurrentes (généralisées, partielles ou discrètes), une anémie sévère et des troubles circulatoires (temps de remplissage des capillaires allongé, pouls faible, froideur des extrémités).

Pratiquer une ventilation manuelle ou assistée avec de l'oxygène en cas de respiration inadéquate.

Les soins infirmiers doivent respecter tous les principes établis des soins aux enfants inconscients: mettre l'enfant en position latérale ou latérale de sécurité, le retourner fréquemment (toutes les 2 heures) pour éviter les escarres, et poser préventivement une sonde pour éviter la rétention urinaire ou l'énurésie.

Un enfant inconscient avec une possibilité d'hypertension intracrânienne doit être soigné en décubitus dorsal avec la tête surélevée à 30° environ.

Chez tout enfant présentant des convulsions, il convient d'exclure une hyperthermie ou une hypoglycémie (57).

3.12.3 Prise en charge de l'anémie sévère

L'anémie est une complication fréquente du paludisme chez les enfants et doit être considérée comme une perturbation vitale. En général, dans les zones de forte transmission, un hémocrite \leq 12% ou un taux d'hémoglobine \leq 4 g/dl est une indication pour une transfusion sanguine, quel que soit l'état clinique de l'enfant. En zone de faible transmission, on recommande un seuil de 20 % pour l'hémocrite ou de 7 g/dl pour l'hémoglobine pour pratiquer une transfusion sanguine (10ml de concentré globulaire ou 20ml de sang total par kilogramme de poids corporel en 4 heures).

Chez des patients qui présentent des signes de décompensation, une transfusion est nécessaire de toute urgence.

L'administration de sang trop rapide peut être fatal surtout chez les enfants ou l'anémie est très grave. A cet effet, on peut adjoindre du furosémide (1-2mg/kg) ou autres diurétiques à la transfusion.

3.12.4 Prise en charge de l'hypoglycémie

Corriger l'hypoglycémie (seuil d'intervention: glycémie $<$ 3mmol/l) en administrant 200-500 mg/kg de glucose.

Administrer immédiatement 5ml/kg d'une solution de dextrose à 10 % au moyen d'une voie périphérique et assurer une alimentation entérique. En cas d'impossibilité, maintenir la solution de dextrose à 10 % à la posologie de 5 ml/kg par heure. Si l'on ne dispose que de dextrose à 50 %, le diluer à raison d'un volume de dextrose à 50 % dans 4 volumes d'eau stérile pour obtenir une solution à 10 % (par exemple, 0,4 ml/kg de dextrose à 50 % avec 1,6ml/kg d'eau pour des préparations injectables ou 4 ml à 50 % avec 16 ml d'eau pour préparations injectables). L'administration de glucose hypertonique ($>$ 20 %) n'est pas recommandée car il a un effet irritant sur les veines périphériques.

3.12.5 Prise en charge des convulsions

Traiter les convulsions en administrant du diazépam en bolus intraveineux lent à la dose de 0,3mg/kg en 2 minutes ou 0,5mg/kg par voie intra rectale.

Une seconde dose de diazépam peut être administrée si les convulsions n'ont pas cessé au bout de 10 minutes. On peut utiliser le midazolam (à la même dose) au lieu du diazépam, par voie intraveineuse, ou par voie orale.

Dans les cas où les convulsions résistent à l'administration de deux doses de diazépam, on considérera que ces patients sont dans un état de mal épileptique et leur donner de la phénytoïne (dose de charge de 18 mg/kg, puis une dose d'entretien de 5 mg/kg par jour pendant 48 heures). Si ce médicament n'est pas disponible ou s'il n'enraye pas les convulsions, administré du phénobarbital (dose de charge de 15 mg/kg par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse lente, puis dose d'entretien de 5 mg/kg par jour pendant 48 heures). Lorsqu'on utilise du phénobarbital, surveiller attentivement la respiration du patient. Le phénobarbital à forte dose (20mg/kg) peut entraîner une dépression respiratoire et augmenter le risque de décès. Soyez prêt à utiliser la ventilation manuelle au ballon et au masque si le patient ne respire pas convenablement ou à utiliser une ventilation mécanique si vous en disposez (57).

3.12.6 Prise en charge de l'hyperthermie

On peut administrer comme antipyrétique du paracétamol à la dose de 15 mg/kg toutes les 4 heures par voie orale ou rectale pour maintenir la température rectale en dessous de 39°C. Eponger le patient avec des compresses tièdes et l'éventer améliore son confort.

3.12.7 Le traitement de la déshydratation

En cas de déshydratation sévère, il faut réhydrater rapidement les enfants par voie IV, puis leur donner un traitement de réhydratation par voie orale. Le meilleur soluté IV est le lactate de Ringer (appelé aussi soluté injectable de Hartmann). S'il n'est pas disponible, on peut utiliser un soluté salin isotonique (0,9 % de NaCl). Un soluté de glucose (dextrose) à 5 % n'est pas efficace en lui-même et ne doit pas être administré. Administrer 100 ml/kg du soluté retenu selon les modalités suivantes:

Chez l'enfant < 12 mois, passer 30ml/kg en 1 heure, puis les 70 ml/kg restants dans les 5 heures qui suivent.

Pour l'enfant ≥ 12 mois, passer 30ml/kg en 30 minutes, puis les 70 ml/kg restants dans les 2 heures 30 minutes qui suivent.

Réévaluer le malade après pour déterminer, les besoins hydriques et l'état de déshydratation.

3.12.8 Détresse respiratoire

La respiration profonde, avec tirage intercostal dans la partie inférieure de la cage thoracique et absence de signes de localisation au niveau thoracique, évoque une acidose métabolique.

Le tirage intercostal seul est un signe moins utile. Il accompagne souvent un neuropaludisme, une anémie sévère et une insuffisance de perfusion tissulaire. Dans nombre de ces cas, la détresse respiratoire est associée à un risque accru de décès.

· **En cas de difficultés respiratoires**

Mettre le malade en position demi assise, administrer de l'oxygène et du furosémide en IV: 2 à 4 mg/kg;

Vérifier qu'il ne présente pas une insuffisance cardiaque due à l'anémie sévère;

Évacuer si possible le malade vers un service de soins intensifs.

En cas d'insuffisance rénale aiguë

Placer une sonde vésicale;

Administrer des solutés si le malade est déshydraté: 20ml/kg de sérum salé isotonique

Si l'oligurie persiste après une réhydratation adéquate administrer 1 à 2 mg/kg de furosémide en IV; si le malade n'émet pas d'urine dans les 24 heures qui suivent, le transfert dans un centre de référence.

3.12.9 Prise en charge de l'enfant inconscient

Dégager les voies respiratoires, surveiller la respiration et donner de l'oxygène. Pratiquer une ventilation manuelle ou mécanique avec de l'oxygène si la respiration n'est pas adéquate.

Poser une sonde nasogastrique et, après l'aspiration, maintenir un drainage pour éviter au maximum le risque de pneumopathie par aspiration.

Il est important de traiter immédiatement les convulsions car leur prolongation peut entraîner une hypoxie et une hypercapnie (élévation de la pCO₂), ce qui peut contribuer à l'augmentation de la pression intracrânienne ou l'aggraver;

S'il s'avère ou si l'on pense que l'enfant a une hypertension intracrânienne, il faut le soigner en décubitus dorsal, la tête (droite) dans le prolongement du corps et en surélevant le haut du lit de 30°. Exclure une hypoglycémie et un déséquilibre électrolytique, maintenir une hydratation suffisante et administrer des solutions de maintien contenant du dextrose.

Mettre en place une surveillance régulière des signes vitaux et neurologiques.

Chez le patient inconscient, la profondeur du coma peut être évaluée avec l'échelle pédiatrique des états comateux en observant la réaction à des stimuli vocaux ou douloureux standardisés (en frottant les articulations des doigts sur le sternum de l'enfant; en l'absence de réponse, presser fermement sur la racine de l'ongle du pouce au moyen d'un crayon tenu horizontalement).

L'état de prostration (l'incapacité à se tenir assis sans appui pour un enfant ≥ 8 mois ou l'incapacité de s'alimenter au sein s'il est plus jeune) est un signe courant du paludisme grave; les enfants dans cet état doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement antipaludique par voie parentérale. Toujours exclure ou, dans le doute, traiter l'hypoglycémie

En cas de coma profond, les réflexes cornéens peuvent être anormaux et l'on peut observer le phénomène des « yeux de poupée ».

On observe souvent une hypertonie chez l'enfant atteint de neuropaludisme, sans que l'on en comprenne bien l'étiologie et la pathogénie. Elle pourrait s'associer à une hypertension intracrânienne et à la récurrence des épisodes convulsifs.

Chez certains enfants, on observe un opisthotonos prononcé, pouvant évoquer un diagnostic erroné de tétanos ou de méningite.

La pression du LCR à la ponction lombaire est en général augmentée (en moyenne 160 mm H₂O chez l'enfant atteint de neuropaludisme).

Une respiration profonde (amplitude générale accrue sans signe de consolidation pulmonaire) est un signe sensible et spécifique d'une acidose métabolique.

Les signes de troubles circulatoires (temps de remplissage capillaire > 2 s, froideur des extrémités (mains et/ou pieds) faiblesse du pouls) sont courants. On retrouve une hypotension modérée (tension systolique de 70-80mm Hg) chez 10 % des enfants ; en revanche, l'état de choc sévère (tension systolique < 50 mm Hg) est rare (< 2 % des cas de paludisme grave).

L'hyperleucocytose n'est pas rare en cas de forme sévère et ne signifie pas obligatoirement la présence d'une infection bactérienne associée. Il en va de même chez l'adulte.

Entre 5 % et 30 % des enfants qui survivent à un neuropaludisme ont des séquelles neurologiques sous forme d'ataxie cérébelleuse, d'hémiplésie, de troubles de la parole, de cécité corticale, de troubles du comportement, d'hypotonie ou de spasticité généralisée.

L'épilepsie est une séquelle qui apparaît chez une proportion d'enfants pouvant atteindre 10 %, en général pas avant plusieurs semaines ou mois après le début de la maladie.

Échelle pédiatrique des stades comateux (score de Blantyre)

L'échelle des stades comateux de Blantyre est une variante de l'échelle largement utilisée de Glasgow. Elle est applicable aux enfants, et notamment à ceux qui ne savent pas encore parler.

Tableau 2: Score de Blantyre

Types de réponses	Réponses	Score
Meilleure réponse Motrice	Localisation du Stimulus Douloureux	2
	Retrait du membre en réponse à la douleur	1
	Réponse non Spécifique ou absence de réponse	0
Meilleure réponse Verbale	Pleurs appropriés	2
	Gémissements ou Pleurs Inappropriés	1
	Aucune	0
Mouvements des Yeux	Dirigés (suivent le visage de la mère, par exemple) Non dirigés	1
Total		0 – 5

3.13 Traitement antipaludique spécifique

Les médicaments antipaludiques doivent être administrés par voie parentérale pendant 24 heures au minimum et remplacés par une médication orale dès que celle-ci peut être possible. Peser le male et calculer la dose d'antipaludiques en fonction du poids corporel (mg/kg de poids corporel).

Il est recommandé de traiter les enfants avec de l'artésunate à raison de 2,4 mg/kg de poids corporel, administrée par voie intraveineuse (IVD) ou intramusculaire lors de l'admission (temps 0), puis 12 heures et 24 heures après et par la suite, une fois par jour (57).

L'artéméther et la quinine constituent des alternatives acceptables si l'artésunate sous forme parentérale n'est pas disponible: l'artéméther à raison de 3,2 mg/kg de poids corporel administré par voie intramusculaire lors de l'admission, puis de 1,6 mg/kg par jour, et la quinine a raison de 20 mg de sel de quinine/kg poids corporel administrés lors de l'admission (perfusion intraveineuse ou injection intramusculaire répartie en deux points d'injection), puis de 10 mg/kg de poids corporel toutes les 8 heures ; le débit de perfusion ne devra pas dépasser 5 mg de sel/kg de poids corporel par heure. Les injections intramusculaires doivent être faites dans la partie antérieure de la cuisse et non dans la fesse.

Ne pas tenter d'administrer une médication orale à un enfant inconscient; si l'injection parentérale est impossible et si l'admission à un niveau de soins supérieur risque d'être retardée, il convient d'administrer des suppositoires contenant de l'artésunate ou de l'artémisinine sous une forme quelconque en tant que traitement préalable à l'hospitalisation, tout en faisant le maximum pour que l'enfant soit transféré dans un centre où il recevra des soins appropriés. Si ces voies ne sont pas praticables, il est aussi possible de broyer une association médicamenteuse comprenant de l'artémisinine et de l'administrer par sonde nasogastrique. L'administration par voie nasogastrique peut cependant provoquer des vomissements, d'où une concentration inadéquate du médicament dans le sang.

3.14 Les stratégies de lutte contre le paludisme au Mali

Le ministère de la santé a mis en place depuis 1993 un programme chargé de la mise en œuvre de la lutte contre le paludisme. Les axes stratégiques de la lutte contre le paludisme au Mali sont:

- La prévention,
- La prise en charge des cas,
- La lutte contre les épidémies,
- La communication,
- La recherche opérationnelle,
- Le partenariat (53).

3.14.1 Mesures préventives

La prévention est une composante majeure de la lutte contre le paludisme. Elle est axée sur la chimio prévention et la lutte anti vectorielle intégrée.

○ La chimio prévention

Elle concerne les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans.

Le Traitement Préventif Intermittent (TPI) avec la Sulfadoxine-Pyriméthamine est recommandé pour prévenir le paludisme pendant la grossesse. Ce traitement est donné gratuitement à raison d'au moins 2 cures de 3 comprimés de Sulfadoxine 500mg et Pyriméthamine 25mg à partir du 4ème mois de la grossesse jusqu'à l'accouchement. Chez les enfants, il s'agit de la chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS). Elle consiste en l'administration de dose thérapeutique sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine une fois par mois pendant la période de haute transmission du paludisme (juillet-décembre). En 2016, cette stratégie a été mise à échelle sur toute l'étendue du territoire.

○ **La lutte anti vectorielle**

Elle consiste à la pulvérisation intra domiciliaire et l'aménagement de l'environnement. La pulvérisation intra domiciliaire consiste à la pulvérisation d'insecticide à l'intérieur des habitations humaines. Cette stratégie n'a pas encore été mise à échelle au Mali. Elle est en phase pilote très peu de districts sanitaires en ont bénéficié (Bla, Koulikoro, Barouéli, Bandiagara et Bankass).

L'aménagement de l'environnement consiste entre autres l'assainissement du cadre de vie, à éviter la constitution des gîtes larvaires, à éviter les hautes herbes dans et autour des habitations.

La lutte anti larvaire n'est pas encore menée au Mali par le PNLP.

○ **La réduction du contact homme-vecteur**

Elle consiste à l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide.

Les moustiquaires imprégnées d'insecticide sont distribuées gratuitement aux femmes enceintes au cours de la consultation prénatale (1er contact) et aux enfants de moins de 5 ans après la vaccination anti rougeoleuse ou tout autre contact. En plus de cette distribution de routine des campagnes de distribution de masse sont organisées par l'Etat et ses partenaires à l'intention de toute la population.

3.14.2 Prise en charge des cas

● **Diagnostic du paludisme**

Tout cas de paludisme doit être confirmé par la microscopie ou les tests de Diagnostic Rapide (TDR) avant le traitement. Les TDR à base d'HRP2 (histidine riche en protéine 2) et le PLDH (plasmodium lactate déshydrogénase) sont utilisés par le PNLP au Mali.

Le TDR et le traitement sont offerts gratuitement aux enfants de moins de 5 ans et aux femmes enceintes.

● **Le traitement des cas**

○ **Traitement du paludisme simple**

La combinaison Artéméther-Luméfantrine (A-L) ou Artésunate+Amodiaquine (ASAQ) est retenue pour le traitement du paludisme simple, sur la base des recommandations de l'OMS et des résultats de recherches effectuées au Mali sur les monothérapies et les CTA.

Les CTA sont utilisés à tous les niveaux pour traiter les cas de paludisme.

Le traitement de paludisme simple chez la femme enceinte doit être fait avec:

La quinine comprimée au cours du premier trimestre;

L'Artéméther – Luméfantrine à partir du deuxième trimestre (56).

- **Le traitement de pré-transfert**

Les médicaments ci-dessous recommandés par l'Organisation Mondiale de la Santé sont utilisés:

L'Artésunate suppositoire ou injectable: 10mg/kg

L'Artésunate IM: 2,4mg/kg

L'Artéméther injectable (IM): 3,2mg/kg

La Quinine injectable (IM): 20mg/kg (à répartir, 10mg/kg dans chaque cuisse). Puis transférer immédiatement le patient vers l'établissement qui convient pour poursuivre le traitement.

- **Artésunate par voie rectale:**

Enlever le suppositoire de l'emballage juste avant l'utilisation;

Administer le nombre requis de suppositoire d'artésunate en raison de 10mg/Kg par voie rectale;

En cas de rejet ré administrer la même dose immédiatement et pincer les fesses pendant environ 10 minutes surtout chez le petit enfant.

Tableau 3: Posologie de l'Artésunate

Age	Poids	Dose en mg	Posologie Simplifiée
0 – 1 an	4 – 9 kg	50mg	1 suppo de 50mg
2- 3 ans	10 – 15 kg	100mg	2suppo de 50 mg
4-5 ans	16-20 Kg	200mg	1 suppo de 200mg
6-15 ans	21 – 35 kg	300mg	1Suppo de 200 + 2suppo de 50
>15 ans	>35 kg	800mg	4suppo de 200mg

- **Artésunate injectable**

L'artésunate peut être donné par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM).

Une préparation en 2 étapes est nécessaire:

Reconstitution avec du bicarbonate de sodium et

Dilution avec du chlorure de sodium

Une fois reconstituée, la solution d'artésunate n'est pas stable et doit être administrée dans les 30 minutes.

Administration d'artésunate par voie IM

1 flacon d'artésunate contient 60 mg d'artésunate et sera préparé avec 1 ml de bicarbonate de sodium et 2 ml de chlorure de sodium, de telle sorte que la solution finale contienne 20 mg /ml d'artésunate.

Procédure

Détacher le haut du flacon d'artésunate et désinfecter le caoutchouc avec du 10% polividone iodé ou un tampon d'alcool.

Ouvrir à l'avance les deux ampoules de manière à pouvoir tenir dans les mains la seringue avec l'aiguille pendant le processus.

Soutirer 1 ml du bicarbonate de sodium à 5% dans une seringue et l'injecter dans le flacon d'artésunate.

Secouer jusqu'à ce que la poudre d'artésunate soit complètement dissoute et que la solution devienne transparente.

Ne pas secouer trop vigoureusement pour éviter toute formation de mousse à la surface de la solution.

Si la solution est trouble ou s'il existe un précipité, la préparation doit être jetée.

Soutirer 2 ml du chlorure de sodium à 0,9% dans une seringue et l'injecter dans le flacon d'artésunate.

Soutirer le volume requis d'artésunate du flacon (selon le tableau).

Jeter tout excédent de solution.

Changer l'aiguille par une aiguille pour injection musculaire et injecter l'artésunate en IM profonde dans la partie antéro-externe de la cuisse.

Posologie

2,4 mg/kg en une injection unique avant le transfert,

NB: Si le transfert n'est pas possible, se référer au schéma de la prise en charge des cas graves.

Etude *in vivo* de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à l'artéméther-luméfantrine dans le district sanitaire de Bougouni, Mali

Artéméther: Administrer une injection unique de 3,2mg/kg en IM sur la face antérieure de la cuisse.

Tableau 4: Posologie Artéméther 20 mg et 80 mg injectable

Artéméther 20 mg

Age	Poids	Dose en Mg	Posologie Simplifiée
0 – 1 an	4 – 9 kg	20mg	1 ampoule
2- 5 ans	10– 20 kg	40mg	2 ampoules

Artéméther 80 mg

Age	Poids	Dose en mg	Posologie Simplifiée
0 – 1 an	4 – 9 kg	20mg	¼ Ampoule
2- 5 ans	10 – 20 kg	40mg	½ Ampoule
6-15 ans	21 – 35 kg	80mg	1 ampoule
>15 ans	>35 kg	160mg	2 Ampoules

Sel de quinine IM, 20 mg/kg (à répartir, 10 mg/kg dans chaque cuisse) ou quinine base 16,6 mg/kg (8,3 mg/kg dans chaque cuisse).

NB: Avant le transfert

Remplir les supports qui doivent accompagner le malade,

Donner le diazépam en cas de convulsion,

Donner du paracétamol ou enveloppement humide pour faire baisser la fièvre,

Lutter contre l'hypoglycémie (donner du sucre, allaiter l'enfant).

- **Le traitement du paludisme grave**

Le traitement du paludisme grave comprend un traitement d'urgence des complications et un traitement antipaludique spécifique.

- **Traitement d'urgence des complications**

Il s'agit de traitement symptomatique visant à : corriger l'hypoglycémie, la déshydratation, l'anémie, faire baisser la fièvre, arrêter les convulsions et prendre en charge le coma et les problèmes respiratoires, rénaux et cardiovasculaires.

- **Traitement antipaludique spécifique**

Les médicaments antipaludiques utilisés pour le traitement du paludisme grave sont par ordre de priorité sont: l'artésunate injectable, l'artéméther et la quinine. Les formes injectables doivent être utilisées.

La prise en charge des cas de paludisme grave et compliqué chez les enfants de moins de 5 ans et la femme enceinte est gratuite et fortement subventionnée pour les autres groupes.

3.14.3 La Lutte contre les épidémies de paludisme

Le Mali présente plusieurs faciès épidémiologiques palustres avec des zones à risque d'épidémie surtout la zone sahélo saharienne: Gao, Tombouctou, Kidal.

Les mesures d'urgence, en cas d'épidémie, à exécuter de façon simultanée sont les suivantes:

Le traitement complet en 3 jours des cas de paludisme simple par l'Artéméther-Luméfántrine (A-L) ;

Le traitement de cas graves par l'artésunate injectable ou l'artéméther injectable ou la quinine injectable;

La pulvérisation intra domiciliaire;

La destruction des gîtes larvaires par l'utilisation des larvicides ;

La distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticides.

3.14.4 La Communication

Les activités de communication dans le cadre de la politique de lutte contre le paludisme sont développées selon les composantes suivantes:

Le plaidoyer en direction des leaders politiques et des partenaires;

La mobilisation sociale en direction de tous les intervenants;

La communication pour le changement de comportement (CCC).

3.14.5 La recherche opérationnelle

Des recherches opérationnelles sont conduites pour la mise en œuvre de la politique de lutte contre le paludisme. Les domaines prioritaires suivants explorent sont:

Le suivi et évaluation des échecs thérapeutiques avec les CTA;

Le suivi de la qualité des médicaments et des tests de diagnostic rapide;

Le suivi de la distribution des médicaments et des tests de diagnostic rapide;

Le suivi de l'utilisation correcte des médicaments et des tests de diagnostic rapide;

Le suivi de l'efficacité et la tolérance des médicaments;

Etude *in vivo* de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à l'artéméther-luméfantrine dans le district sanitaire de Bougouni, Mali

Le suivi de la mise en œuvre de la prise en charge du paludisme simple avec les CTA au niveau communautaire;

Suivi de la pharmacovigilance des antipaludiques;

La surveillance moléculaire des populations de *Plasmodium sp* et *Anophèles s.l.*

Le suivi de l'efficacité et la résistance aux insecticides;

L'efficacité et la résistance aux larvicides;

L'évaluation de la rémanence des insecticides de la Pulvérisation Intra Domiciliaire (PID);

L'évaluation de l'impact de la pulvérisation intra domiciliaire sur la morbidité et la mortalité liées au paludisme;

L'évaluation des paramètres entomologiques de transmission;

L'étude sur l'utilisation des CTA chez la femme enceinte à partir du deuxième Trimestre surtout sur la pharmacovigilance;

L'efficacité du traitement préventif intermittent du paludisme chez les enfants de moins de 5 ans et les enfants d'âge scolaire;

Les enquêtes de ménages type Enquête Nationale sur les Indicateurs du Paludisme (ENIP/MIS);

L'étude sur la durabilité et l'efficacité des Moustiquaires imprégnées d'insecticide;

Le suivi de l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide;

L'évaluation de l'efficacité des plantes médicinales.

3.14.6 Le Partenariat

Partenariat, communauté, société civile, coopération

La politique sectorielle de santé et de population est basée sur la participation et la responsabilisation de la communauté à la gestion du système de santé à travers le District sanitaire mais aussi sur la différenciation des fonctions par niveau.

La planification sectorielle de la santé, tient compte des ressources disponibles et celles mobilisées auprès de tous les partenaires Etat, Privés, ONG.

3 METHODOLOGIE

3.1 Cadre de l'étude

Le district sanitaire de Bougouni a servi de cadre à la mise en œuvre de cette étude pendant deux saisons de transmission en 2017 et 2018.

Bougouni est une commune urbaine du Mali, un chef-lieu de cercle. Il a été récemment érigé en région administrative. Il se situe à 170 km au sud-est de Bamako et 210 km à l'ouest de Sikasso. En bambana kan, Bougouni signifie « petite case ». Le cercle de Bougouni compte un centre de santé de référence (CSRéf), 43 centres de santé communautaires (CSComs) géré chacun par une association de santé communautaire (ASACO) et un centre confessionnel. Le système de santé compte aussi 18 cabinets médicaux, 7 pharmacies et 149 sites ASC fonctionnels. Bougouni dispose aussi d'une unité de recherche sur le paludisme du Malaria Research and Training Center de l'USTTB qui a ses bureaux dans la cour du CSRéf.

Nous avons utilisé la technique du choix raisonné pour retenir trois CSCom sur les 43 pour la conduite de notre étude. Les critères qui ont prévalu dans ce choix étaient, la fréquentation du centre, l'accessibilité, la qualité de la collaboration et le niveau d'adhésion des populations au programme de recherche. C'est ainsi que, le CSCom de Bougouni Sud, Ouest et celui de Koumantou, ont abrité l'étude.

Le CSCom de Bougouni Sud se situe au Sud de la ville de Bougouni et représente l'un des quatre CSCom dont dispose la ville de Bougouni. Le centre est administré par une technicienne supérieure de santé, assistée par une infirmière obstétricienne, deux matrones, un aide-soignant, un agent vaccinateur et une gérante du dépôt de médicament.

Le CSCom de Bougouni Ouest se situe à l'Ouest de la ville de Bougouni et représente aussi l'un des quatre CSCom dont dispose la ville de Bougouni. Le centre est administré par un médecin généraliste, assisté par une sage-femme, quatre infirmières obstétriciennes, deux matrones, un aide-soignant, un agent vaccinateur et un gérant du dépôt de médicament.

Quant au CSCom de Koumantou qui se situe à 75 Km du chef-lieu de district a été le 2^{ème} site de recrutement. Il est aussi administré par un médecin, assisté par un médecin suppléant, une sage-femme et une infirmière obstétricienne. Le centre dispose aussi d'un technicien de laboratoire, de trois matrones, un aide-soignant, un agent vaccinateur et un gérant du dépôt de médicament.

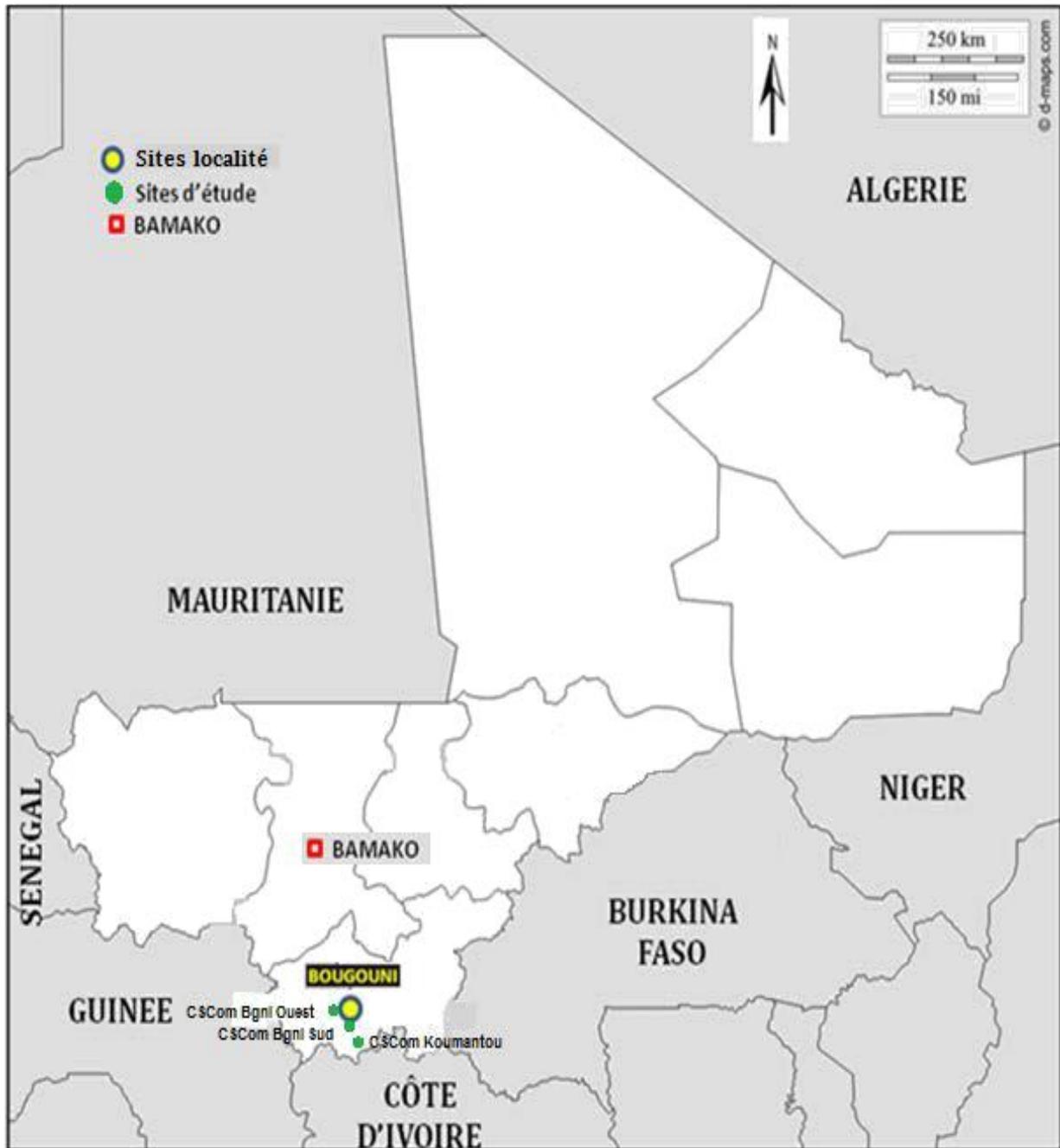
L'une des particularités de ses deux CSCom en plus d'être administrés par des médecins, ils disposent aussi de laboratoires fonctionnels.

Etude *in vivo* de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à l'artéméter-luméfantrine dans le district sanitaire de Bougouni, Mali

Le climat est de type soudanais caractérisé par deux saisons, une saison sèche (novembre à juin) avec des températures variant entre 30 et 38°C et une saison pluvieuse (juin à octobre) avec des précipitations atteignant 1000 mm en moyenne.

Le paludisme est hyperendémique dans la zone avec une transmission accrue du paludisme pendant la saison de pluie.

Au niveau national, le choix de Bougouni a été conforté car il constitue un site sentinelle du PNLP, par la sécurité, l'accessibilité et la courte distance relative de Bamako, la forte endémicité du paludisme et la présence du MRTC.



Source: maps.com

Figure 3: Carte du Mali localisant les sites d'étude

3.2 Période d'étude

L'étude s'est déroulée de juillet 2017 à décembre 2018. Cette période a été subdivisée en deux phases, la phase de rédaction et de soumission du protocole (juillet 2017) et la phase de collecte et d'analyse de données (septembre 2017 à décembre 2018).

3.3 Type d'étude

Nous avons mené une étude de cohorte, prospective avec un suivi longitudinal de 28 jours pour chaque patient inclus.

3.4 Dépistage et enrôlement

Le recrutement a porté sur les personnes malades âgées d'au moins 6 mois vues en consultation dans les CSCCom de Bougouni et de Koumantou. Le processus d'enrôlement des participants a respecté l'organisation habituelle du CSCCom hôte en matière de la consultation externe. Elle était assurée par les agents du CSCCom. L'équipe de recherche intervenait lorsqu'un patient présentait une symptomatologie palustre, une goutte épaisse et Test de Diagnostic Rapide (TDR) du paludisme étaient réalisés après un accord verbal du patient. Une fois que le résultat du TDR revenait positif, le malade était invité à patienter pour attendre le résultat de la goutte épaisse qui était examiné pour valider le processus d'enrôlement en plus le taux d'hémoglobine était déterminé si la GE était positive. Lorsque la GE était positive et que la densité parasitaire était comprise entre 1000 et 200.000 Tf/ μ l de sang en dehors de tout signe de paludisme grave, alors le sujet était susceptible de participer à l'étude.

La seconde étape du processus d'enrôlement consistait à donner des explications claires sur les procédures et les conditions de participation à l'étude aux potentiels participants ou parents de participants quand il s'agissait des enfants ou des jeunes adultes de moins de 18 ans (processus d'obtention du consentement éclairé). Ces explications étaient fournies en langue locale et en présence de témoins issus de la communauté capable de lire et comprendre le document de consentement pour confirmer les propos de l'équipe. Toutefois, les personnes lettrées lisaient eux-mêmes le document de consentement et posaient des questions d'éclaircissement à l'équipe de recherche. Les patients présentant une anémie sévère, un vomissement incoercible ou tout autre signe de gravité et/ou les patients non disposés à respecter le calendrier de suivi de l'étude étaient pris en charge conformément à la politique nationale de prise en charge par le centre de santé indépendamment de l'équipe de recherche. Les parents/tuteurs des enfants, les adolescents ou les adultes étaient enrôlés dans l'étude (cf. critères inclusion) après l'obtention du consentement éclairé et/ou de l'assentiment. Une fois enrôlé, chaque participant recevait un numéro d'identification unique que l'équipe utilisait pour tout le reste du processus.

3.5 Critères d'inclusion et de non inclusion :

3.5.1 Critères d'inclusion :

- Patients âgés de 6 mois et plus présentant une mono-infection à *P. falciparum* ;
- Une température axillaire supérieure ou égale à 37,5°C ou à défaut un antécédent de fièvre dans les dernières 24 heures à l'interrogatoire.
- Une parasitémie comprise entre 1000 et 200 000/ μ L ;
- Obtention d'un consentement éclairé du patient ou du consentement éclairé du parent/tuteur s'il s'agissait d'un enfant et de l'assentiment s'il s'agissait d'un enfant âgé de 12 à 17 ans.

3.5.2 Critères de non inclusion :

- Présence d'un ou de plusieurs signes de danger général ou de tout signe de paludisme grave ou compliqué défini par l'OMS ;
- Présence d'une co-infection par une autre espèce que *P. falciparum* ;
- Toute contre-indication à l'une des molécules de la combinaison utilisée pour l'étude ou la présence d'un antécédent ou notion d'allergie ;
- Grossesse cliniquement patente ou retrouvée à l'interrogatoire ;
- Patients ayant reçu un traitement antipaludique depuis moins de 14 jours.

3.5.3 Critères d'interruption de l'étude pour les participants :

- Retrait du consentement éclairé ;
- Violation du protocole :
- Administration d'un traitement antipaludique autre que AL après le début du suivi;
- Pathologie intercurrente qui peut interférer avec la classification de la réponse thérapeutique;
- Détection d'une infection par une autre espèce plasmodiale durant le suivi ;
- Inclusion erronée (non-respect des critères d'inclusion/non inclusion).

- Patient perdu de vue ;
- Apparition d'un évènement indésirable grave :
- Décès ou évènement mettant en danger la vie du participant ;
- Evènement entraînant une incapacité ou un handicap significatif ou durable... ;
- Impossibilité de prendre le traitement :
- Vomissements répétés (\geq à deux) ;
- Absence \geq 1 visite de suivi pendant les périodes prises de AL (Heure0, H8, H24, H36, H48, H60) ;
- Evènement indésirable grave.

Cependant, l'interruption de l'étude pour un participant n'impliquait pas l'arrêt de son suivi. Tous les participants ont été suivis jusqu'au Jour 28 (pour un besoin de suivi correct de la tolérance et/ou la sécurité de AL).

3.6 Suivi et collecte des échantillons

Le suivi des participants a commencé dès la première dose de AL (H0) et se poursuivait sur les 60 premières heures à travers la réalisation de la GE toutes les 12 heures jusqu'à l'obtention consécutive de deux gouttes épaisses négatives. Après cette phase, le suivi se poursuivait aux jours 3, 7, 14, 21 et 28. Lors de la visite initiale (inclusion à l'étude), chaque patient bénéficiait d'un examen clinique complet y compris la prise du poids et du taux d'hémoglobine.

A chaque visite programmée ou imprévue les paramètres comme la température corporelle, la goutte épaisse, le confetti ainsi qu'un examen clinique était réalisé pour assurer un suivi clinique et parasitologique du traitement. La GE/FM et le confetti ont été préparés à partir d'une piqûre au doigt à chaque visite programmée (suivi actif).

Deux lames de goutte épaisse labélisées avec le numéro d'identification du participant, la date et le jour de visite (suivi de la clairance parasitaire) étaient faites à chaque visite. Le confetti sanguin était fait à l'inclusion mais aussi aux jours 3, 7, 14, 21 et J28. Les confettis et la GE ont été aussi réalisés à chaque visite imprévue avec signes ou symptômes de paludisme entre le jour 0 et le jour 28 (suivi passif). Les confettis ont été séchés à l'air, placés dans des enveloppes individuelles contenant un dessiccant et stockés jusqu'à l'analyse des cas échecs thérapeutiques par Réaction de polymérisation en chaîne (PCR) pour différencier les recrudescences des réinfections (génotypage de la protéine de surface du mérozoïte msp2) (68, 69).

Le dosage du taux d'Hémoglobine était aussi effectué au jour 0, jour 7, jour 14 et à la fin du suivi au jour 28. Il était aussi dosé à chaque fois que le clinicien a jugé que l'état du participant nécessite un contrôle du taux d'hémoglobine. En d'autres termes, après l'enrôlement dans l'étude, chaque participant bénéficiait 24H/24H d'un suivi médical qui était soit actif ou passif durant toute la durée du suivi (28 jours).

3.7 Procédure de l'étude

Tableau 5: Plan de l'étude

Jours de visite	J0	J1	J2	J3	J7	J14	J21	J28	Visites imprévues
Activités à réaliser									
Consentement/Assentiment	✓								
Antécédents médicaux	✓								
Caractéristiques de base/Identification	✓								
Renseignements cliniques	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Goutte épaisse/Frotti mince*	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Hémoglobine	✓				✓	✓		✓	✓
Confetti PCR	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

* Etait faite chaque 12 heure à partir de J0 jusqu'à la négativation de deux gouttes épaisses successives.

✓ **Traitement avec Artéméther-Luméfantrine :**

La combinaison testée était Artéméther-Luméfantrine (AL). Elle est efficace sur les souches de *P. falciparum* multi-résistantes. L'artéméther est un éther méthylique de la dihydro-artemisinine efficace contre les souches de *P. falciparum* résistantes à tous les antipaludiques utilisés sur le terrain. La luméfantrine est un arylaminoalcool, son action consiste à inhiber la polymérisation de l'hémine (toxique pour le parasite) en pigment malarique.

Tous les traitements étaient administrés au centre de santé par une personne habilitée. Les traitements étaient administrés par voie orale par le personnel soignant (prise supervisée de toutes les doses). En cas de vomissements dans les 30 minutes qui suivent l'ingestion de la dose, une seconde dose était administrée au malade.

○ **Schémas thérapeutiques :**

Les médicaments étaient présentés sous forme de comprimés.

Posologie AR-L (comprimés 20mg AR + 120mg L)

AR-L (20mg/120mg) : Deux prises quotidiennes. Les doses étaient administrées à l'inclusion (H0) et aux heures H8, H24, H36 H48 et H60.

Tableau 6: Posologie de l'Artéméther-Luméfantrine en fonction du poids corporel et des heures de prises.

Poids corporel (Kg) Heures de prises	< 15	15-25	25- 35	> 35
H0	1 cp	2 cp	3 cp	4 cp
H8	1 cp	2 cp	3 cp	4 cp
H24	1 cp	2 cp	3 cp	4 cp
H36	1 cp	2 cp	3 cp	4 cp
H48	1 cp	2 cp	3 cp	4 cp
H60	1 cp	2 cp	3 cp	4 cp

NB : Le nombre de comprimés par prise et par patient pouvait varier en fonction de la formulation d'Artéméther-Luméfantrine disponible sur le terrain.

3.8 Traitements alternatifs

Les participants avec fièvre ou antécédent de fièvre et portant des parasites les jours 7, 14, 21 ou 28 ont été traités avec AL. Tous les participants porteurs de parasites les jours 7, 14, 21 et 28 ont été également traités avec AL indépendamment du fait qu'ils aient de la fièvre ou non.

3.9 Classification des résultats du traitement

L'échec de la clairance des parasites a été défini comme la présence de parasites asexués peu importe la densité du jour 3 au jour 28 et quelle que soit la température corporelle. Inversement, la clairance parasitaire est définie comme l'absence de parasites asexués du jour 3 au jour 28 et quelle que soit la température corporelle. Les échecs sont ainsi classés conformément au document OMS, 2003 :

- **Echec Thérapeutique Précoce (ETP) :** apparition de signes de danger ou paludisme grave aux jours 1, 2, 3 ou parasitémie au jour 2 supérieure à celle du jour 0 quelle que soit la température corporelle, parasitémie au jour 3 et température $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ou parasitémie au jour 3 supérieure à 25% de celle du jour 0 ;
- **Echec Clinique Tardif (ECT) :** apparition de signes de danger ou paludisme grave après jour 3 plus parasitémie sans critères ETP ou parasitémie de jour 4 à 28 et température $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ sans critères préalable d'ETP ;
- **Echec Parasitologique Tardif (EPT) :** présence de parasitémie au jour 7 et température $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$ sans critères préalable d'ETP et d'ECT ;
- **Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate (RCPA) :** absence de parasitémie au jour 28 quelle que soit la température corporelle et en l'absence de tous critères préalable d'ETP, ECT et EPT.

3.10 Examens de laboratoire

3.10.1 Diagnostic microscopique

Les lames de GE/FM ont été séchées à l'air ou en utilisant parfois un séchoir, fixées avec du méthanol (frottis mince seulement) puis colorées au Giemsa dilué à 10%. Les formes sexuées et asexuées de *P. falciparum* ont été comptées sur 2000 leucocytes.

Une lame était déclarée négative seulement après avoir examiné 100 champs sans trouver un parasite, pour les participants ayant un taux élevé de leucocytes ont été compté 200 leucocytes sur 8 à 10 champs. Dans le cadre du contrôle de qualité des résultats de GE, une seconde lecture de 10% de l'ensemble des lames de suivi a été réalisée par un deuxième lecteur certifié. Puis, une réconciliation des résultats a été faite. Les cas de discordance ont fait l'objet de troisième lecture.

3.11 Examens hématologiques

3.11.1 Dosage du taux d'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine a été déterminé par colorimétrie en utilisant un colorimètre Hemocue® (Hemocue AB, Angelholm, Suède). L'anémie a été définie comme un taux d'hémoglobine < 11 g/dl (70).

3.12 Etude moléculaire

Le matériel biologique pour l'analyse moléculaire était du sang imbibé sur du papier buvard appelé confetti. La réalisation d'un confetti de sang à chaque prélèvement servait à la correction moléculaire.

3.12.1 Différenciation des nouvelles infections des recrudescences

Pour différencier les infections recrudescences des nouvelles infections, la PCR par longueur des fragments de restriction (RFLP) a été utilisée pour déterminer les polymorphismes des isolats de *msp2* de *P. falciparum* à partir des échantillons de prétraitement et post-traitement des participants classés comme des échecs parasitologiques.

L'ADN a été extrait à partir de confettis suivant les techniques décrites par Snounou et al en 1993, Ranford Cartwright et al, en 1997 (58,59).

3.13 Taille de l'échantillon

La technique d'estimation d'un paramètre (proportion) dans une population a été utilisée pour la circonstance conformément à la recommandation de l'OMS pour le monitoring des CTA utilisées dans le pays (60). La formule dans le cas d'une population grande ou infinie est donnée ci-dessous:

$$n = Z^2 * (p*q) / i^2$$

Avec:

$p=1-q$, proportion attendue dans la population (à partir d'étude pilote, revue littérature...)

Z, valeur dépendante du risque d'erreur choisi ($z = 1,96$ pour $\alpha=5\%$)

i , la précision voulue

n =taille de l'échantillon

Les études antérieures au Mali ont trouvé une efficacité d'Artéméther-Luméfanantrine d'au moins 95% dans les différents sites de recherche du MRTC, Mali.

En fixant la précision (i) à 5% et l'intervalle de confiance à 95% ($\alpha = 5\%$), avec $Z = 1.96$, $P = 0,95$, $Q = 1-0,95 = 0,05$, la taille minimum de sujets à inclure dans l'étude était de 73 participants. Mais en tenant compte environ de 20% de perdu de vue durant le suivi ou de données inexploitablees et de 40% de taux de réinfection pendant les 28 jours de suivi, la taille est revenue à 117 sujets arrondi à 120 participants par an.

3.14 Gestion et analyse des données

La collecte des données a été faite à partir de tablettes munie de formulaires électroniques. Le logiciel ODK (*Open Data Kit*) a été utilisé pour la saisie des données. Les données ont été quotidiennement stockées sur le serveur au fur et à mesure du recrutement et du suivi.

Le serveur a joué le rôle de document source pour les variables cliniques.

La gestion des données a été faite après l'extraction des données sous le format d'un fichier de type csv. A toutes ces étapes, un système de contrôle de qualité avait été mis en place pour garantir l'intégrité des données. L'analyse des données a porté sur toutes les données disponibles.

Nous avons ainsi réalisé:

La proportion de participants avec une Réponse Clinique Parasitologique Adéquate (RCPA) corrigée par PCR au Jour 28 qui était le principal critère de jugement de l'étude ;

Les statistiques descriptives ont été faites pour les variables quantitatives (moyenne, écart type, intervalle de confiance à 95% de la moyenne...).

Les variables qualitatives telles que le taux de portage de *P. falciparum* selon le jour de visites ont été présentées en utilisant le nombre et le pourcentage;

La comparaison de l'anémie en pré et post traitement a été faite en utilisant le test de Mc Nemar par site et par saison. Les variables numériques (moyennes) ont été comparés en utilisant l'analyse de variance (ANOVA).

Le niveau de significativité statistique était fixé à 5% Le logiciel ACCESS a été utilisé pour la gestion des données et le logiciel R et Excel pour l'analyse.

3.15 Considérations d'éthique

L'approbation du comité d'éthique de la Faculté de Médecine et Odontostomatologie (FMOS) & Faculté de Pharmacie, (FAPH), Mali a été obtenue avant le début de la phase de terrain. Nous avons obtenu le consentement éclairé de tous les participants ou leurs parents. En plus, l'assentiment éclairé a été sollicité auprès des enfants de 12-17 ans avant l'inclusion. Le processus d'obtention du consentement se déroulait en présence d'un témoin lettré issu de la communauté. Le document d'information du consentement a été administré en langue locale et le caractère individuel et libre a été respecté.

Les patients enrôlés dans l'étude ont bénéficié de la gratuité pour la totalité de leur prise en charge en cas de maladie selon les normes des soins de la localité jusqu'au jour 28. La présence permanente durant toute l'étude des chercheurs du MRTC avec le personnel local de santé était une garantie de la qualité de la prise en charge.

Une compensation du temps perdu pour le participant ou le parent/tuteur de 8000 F CFA pour toutes les visites programmées (environ 1000 FCFA par visite programmée) a été versée à chaque participant à la fin du suivi.

A noter que la non-participation à l'étude n'a engendré aucun préjudice aux malades venus consulter dans le centre de santé. Les sujets déjà enrôlés et qui étaient suivis mais qui ont souhaité se retirer de l'étude, l'ont fait librement sans préjudice. La confidentialité a été assurée par l'anonymisation des données de chaque patient et la restriction des documents afférents à l'étude aux seuls investigateurs de l'étude.

Toutes les dispositions avaient été prises pour sécuriser les documents de l'étude ainsi que les produits biologiques. Les produits biologiques et les autres documents de l'étude seront conservés pendant 15 ans et pourront faire l'objet d'analyse ultérieure. L'approbation du comité d'éthique sera sollicitée avant toute utilisation de ces produits. La destruction des produits biologiques ou tout autre produit de l'étude sera réalisée après une lettre d'information au comité d'éthique.

4 RESULTAT

4.1 Aspects démographiques et autres caractéristiques de base

4.2 Profil de l'étude

A l'issue de notre étude, nous avons dépisté 307 patients (134 en 2017 et 173 en 2018) pour enrôler 250 participants (126 en 2017 et 124 en 2018). Les raisons de la non-participation des sujets dépistés à l'étude sont diverses. Ce sont entre autres, le non-respect des critères d'inclusion, la faible parasitémie pour certains, la prise d'autres antipaludiques.

4.3 Caractéristiques de base

4.3.1 Répartition des participants en fonction de la tranche d'âge

Tableau 7: Répartition des participants en fonction de la tranche d'âge et de la saison :

Paramètres à l'inclusion	Saison 2017 n= 109	Saison 2018 n= 124
Tranches d'âge, n (%)		
≤ 5 ans	17 (15,6)	23 (18,5)
6 – 12 ans	64 (58,7)	69 (55,6)
≥ 13 ans	28 (25,7)	32 (25,8)

La tranche 6-12 ans représentait 58,7% en 2017 contre 55,6% en 2018 lors des inclusions.

4.3.2 Répartition des participants en fonction du sexe et de la saison

Tableau 8: Répartition des participants en fonction du sexe et de la saison :

Paramètres à l'inclusion	Saison 2017 n= 108	Saison 2018 n= 124
Sexe n (%)		
Masculin	39 (36,1)	57 (46,0)
Féminin	69 (63,9)	67 (54,0)

Le sexe féminin prédominait avec 63,9% en 2017 et 54,0% en 2018.

Le sex-ratio toujours en faveur du sexe féminin avec respectivement 1,8 en 2017 et 1,2 en 2018.

4.3.3 Répartition de la moyenne géométrique de la parasitémie par année

Tableau 9: Répartition de la moyenne géométrique de la parasitémie par saison :

Paramètres à l'inclusion	Saison 2017	Saison 2018
	n= 126	n= 124
Moy <i>P. falc</i> / μ l [Min-Max]	33 200 [1000 ; 190 000]	50 426 [1040 ; 199 320]

La moyenne géométrique de la parasitémie était de 33200 Tf/ μ l de sang en 2017 et 50426 Tf/ μ l de sang en 2018. Nous avons trouvé une différence statistiquement significative avec $p < 10^{-4}$.

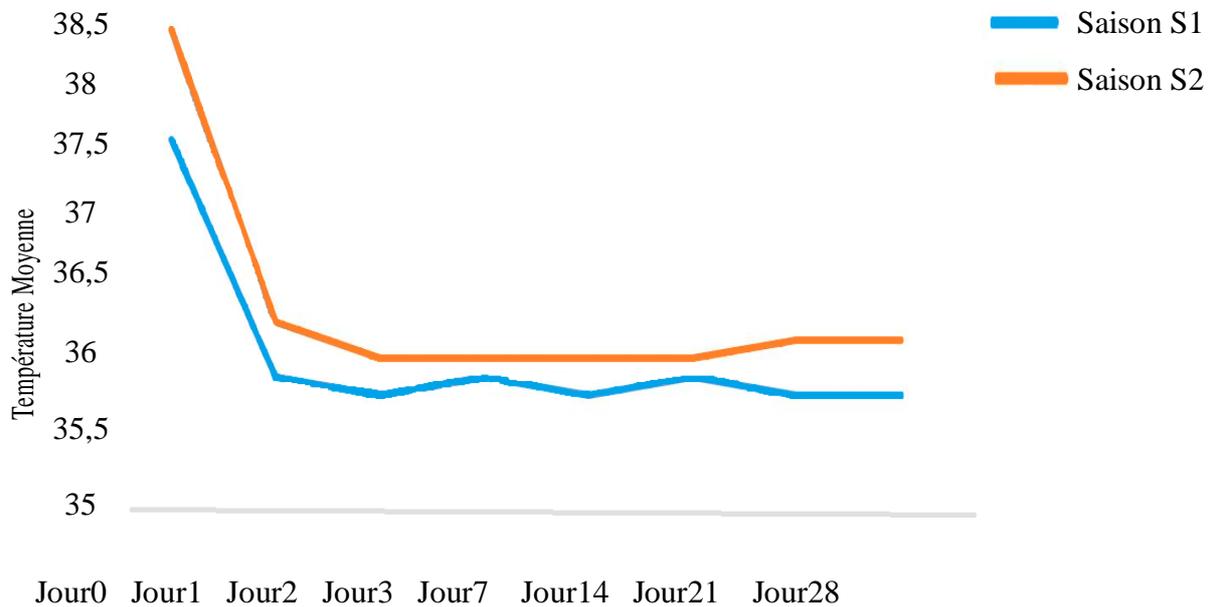
4.3.4 Répartition des participants à l'inclusion en fonction de la densité parasitaire et par saison

Tableau 10: Répartition des participants à l'inclusion en fonction de la densité parasitaire et par saison :

Densités parasitaires (Tf/ μ l)	Saison 2017	Saison 2018
	n (%)	n (%)
Faible (1000 – 9 999)	40 (31,7)	32 (25,8)
Moyenne (10 000 – 99 999)	79 (61,3)	76 (61,3)
Forte (\geq 100 000)	7 (5,6)	16 (12,9)
Total	126 (100)	124 (100)

La plupart des sujets avaient une densité parasitaire moyenne soit 61,3 % sur les deux saisons. En 2018, 12,9% des sujets avaient une forte parasitémie et 5,6% en 2017. La densité parasitaire était indépendante de la saison de transmission ($p > 0,05$).

4.4 Evolution de la température moyenne en fonction des jours de visite



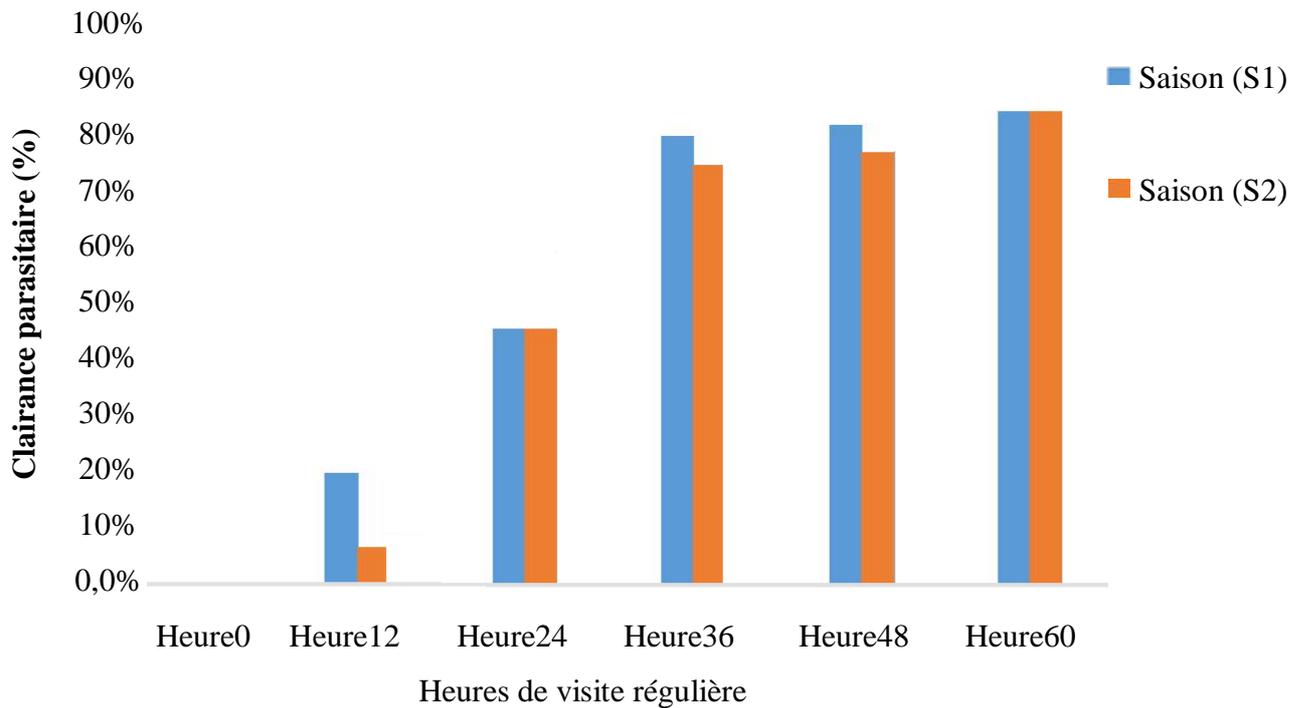
Jours de visite régulière

S1=Saison première année; S2=Saison deuxième année

Figure 4: Evolution de la température moyenne en fonction des jours de visite et de la saison

En dehors du jour 0 (jour d'inclusion), où la température moyenne sur les deux saisons était respectivement de 37, 6°C en 2017 et 38, 2°C en 2018 à l'inclusion; la moyenne est restée normale durant tout le suivi sur les deux saisons.

Clairance parasitaire (*P. falciparum*) d'heure 0 à heure 60 au cours des deux saisons.

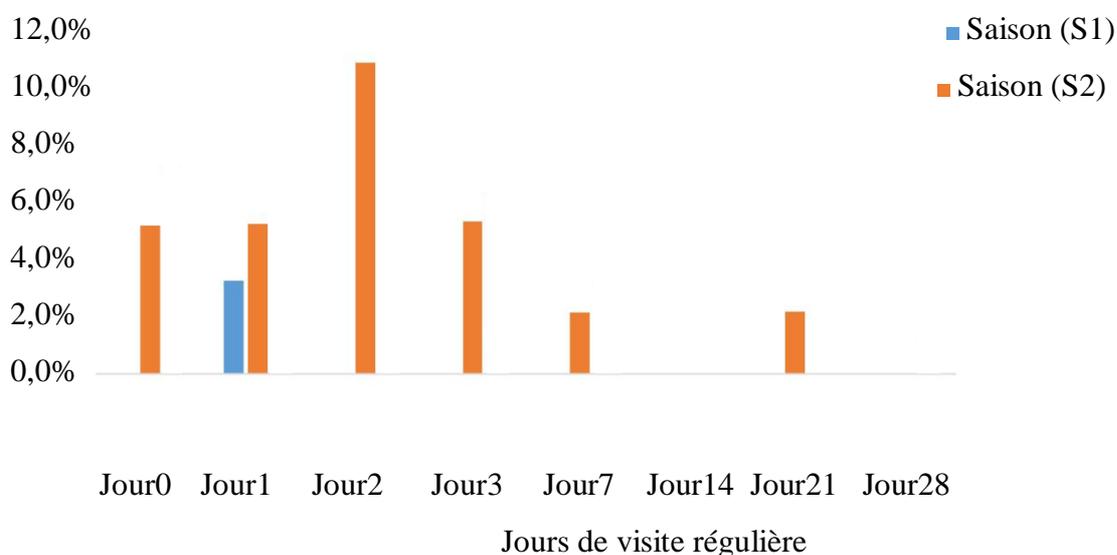


S1=Saison première année; S2=Saison deuxième année.

Figure 5: Clairance parasitaire (*P. falciparum*) d'heure 0 à heure 60.

La clairance parasitaire moyenne était de 15% 12 heures après l'administration de la première dose d'Artéméther-Luméfántrine, le plus fort taux de clairance a été enregistré en 2017 avec 24,4%. A heure 36, le taux moyen de clairance était à 92,6% avec toujours le fort taux en 2017 avec 94,9%. A Heure 12 au test de proportion, nous avons trouvé un lien statistiquement significatif avec $p=0,002$. Par contre nous n'avons pas trouvé de lien statistiquement significatif à Heure 36 et Heure 48.

4.5 Evolution du portage de gamétocytes en fonction des jours de visite au cours des deux saisons.



S1=Saison première année; S2=Saison deuxième année.

Figure 6: Evolution du portage de gamétocytes en fonction des jours de visite et de la saison.

En 2017, les gamétocytes n'ont été détectés qu'au Jour1 contrairement à 2018 où ils ont été détectés à tous les jours de visite régulière sauf les jours 14 et 28 avec un taux de portage allant de 1,7 à 8,5%.

4.5.1 Réponse clinique et parasitologique globale au jour 28 en 2017.

Tableau 11: Efficacité au jour 28 avant correction moléculaire par PCR en 2017 :

Nombre sujets	Type de réponse thérapeutique			
	ETP n, % [IC]	ECT n, % [IC]	EPT n, % [IC]	RCPA n, % [IC]
n=117	0	0	14	103
			12,0 [6,1 ; 17,9]	88,0 [82,1 ; 93,9]

L'efficacité avant la correction PCR était de 88,0%. Le taux d'échec parasitologique tardif était de 12,0% et sont tous survenus à partir du jour 21.

Tableau 12: Efficacité au jour 28 après correction moléculaire par PCR en 2017 :

Nombre sujets	Type de réponse thérapeutique				
	ETP	ECT	EPT	RCPA	Taux de réinfection
	n, % [IC]	n, % [IC]	n, % [IC]	n, % [IC]	n, % [IC]
n=117	0	0	0	117	14
				100,0 [96,9; 100,0]	12,0 [6,1 ; 17,9]

L'analyse après PCR au jour 28, utilisant le guide de l'OMS a montré une efficacité (RCPA) > 99,9%. Le taux de réinfection était de 12,0%.

4.5.2 Réponse clinique et Parasitologique globale au jour 28 en 2018.

Tableau 13: Efficacité au jour 28 avant correction moléculaire par PCR en 2018 :

Nombre sujets	Type de réponse thérapeutique			
	ETP n, % [IC]	ECT n, % [IC]	EPT n, % [IC]	RCPA n, % [IC]
n=120	0	0	33	87
			27,5 [19,5 ; 35,5]	72,5 [64,5 ; 80,5]

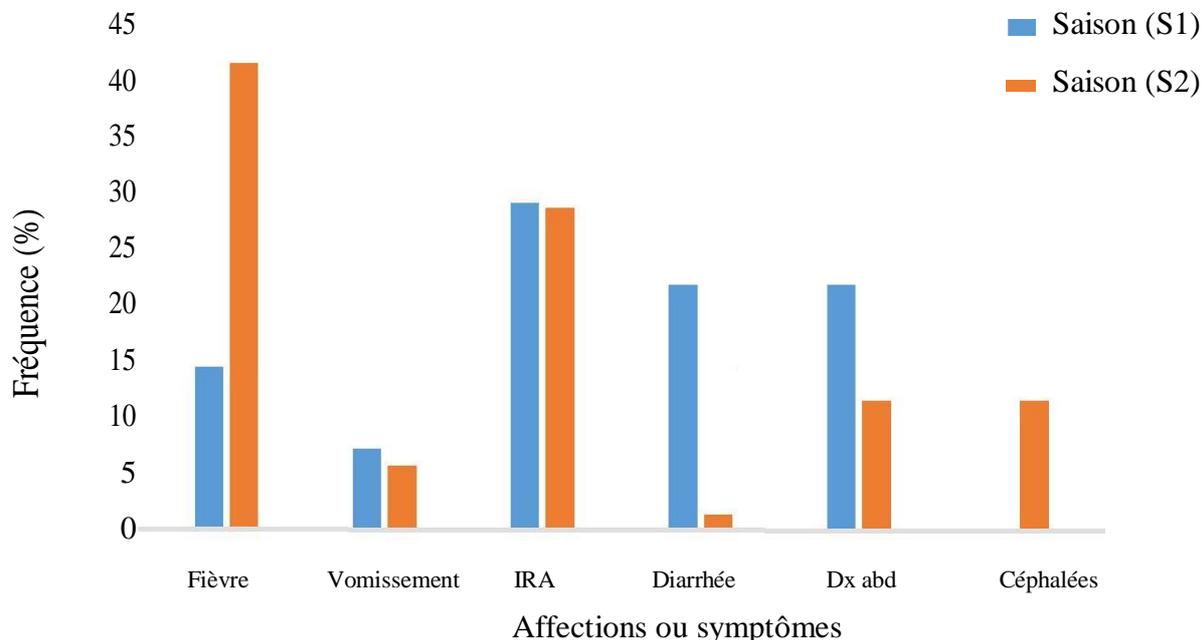
L'efficacité avant la correction PCR était de 72,5 %. Le taux d'Echec Parasitologique Tardif était de 27,5 % et sont tous survenus à partir du jour 21.

Tableau 14: Efficacité au jour 28 après correction moléculaire par PCR en 2018 :

Nombre sujets	Type de réponse thérapeutique				
	ETP	ECT	EPT	RCPA	Taux de réinfection
	n, % [IC]	n, % [IC]	n, % [IC]	n, % [IC]	n, % [IC]
n=120	0	0	0	120	33
				100,0 [97.0-100%]	27,5 [19,5 ; 35,5]

L'analyse après PCR au jour 28, utilisant le guide de l'OMS a montré une efficacité (RCPA) > 99,9%. Le taux de réinfection était de 28,0 %.

4.6 Fréquence des évènements au cours du suivi selon saison.



S1=Saison première année ; S2=Saison deuxième année.

Figure 7: Fréquence des évènements enregistrés au cours du suivi selon la saison.

Les évènements enregistrés à partir du jour 3 jusqu'au jour 28 étaient essentiellement, la fièvre surtout en 2018 avec 40,8% de cas, les IRA dont la fréquence était en moyenne 28%.

4.7 Evolution de l'anémie (taux d'hémoglobine < 11 g/dl) entre jour 0 et jour 7 et par saison.

Tableau 15: Evolution de l'anémie (taux d'hémoglobine <11 g/dl) entre J0 et J7) :

Sites	Anémie		McNemar Test
	Jour 0	Jour 7	p value
S1, 2017			
% (n/N)	24,6 (31/126)	35,0 (41/117)	<0,001
S2, 2018			
% (n/N)	33,1 (41/124)	46,6 (54/116)	<0,001

Les p-value sont toutes inférieures à 0,05, nous considérons donc que les proportions de l'anémie ont significativement augmenté au Jour 7 par rapport au Jour 0. Il existait une différence statistiquement significative entre les proportions d'anémie du Jour 0 et Jour 7 sur les deux saisons, p<0,001.

4.8 Evolution de l'anémie (taux d'hémoglobine < 11 g/dl) du jour 0 au jour 28).

Tableau 16: Evolution de l'anémie (taux d'hémoglobine <11 g/dl) entre J0 et J28) :

Saisons	Anémie		McNemar Test
	Jour 0	Jour 28	p value
S1, 2017			
% (n/N)	24,6 (31/126)	16,0 (17/106)	<0,001
S2, 2018			
% (n/N)	33,1 (41/124)	28,8 (32/111)	<0,001

Toutes les p-value étaient inférieures à 0.05, nous considérons donc que les proportions de l'anémie ont significativement diminué au Jour 28 par rapport au Jour 0. Nous constatons qu'elle a donc varié dans le temps, nous pouvons ajouter que celle-ci a tendance à diminuer sur les deux saisons.

5 COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Cette étude multicentrique a été initiée par le PNLP au niveau de deux de ses sites sentinelles (Bougouni et Bandiagara) en collaboration avec PSI Mali et réalisée par le MRTC dans le cadre de l'évaluation continue des médicaments antipaludiques comme recommandée par l'OMS.

Notre étude a été réalisée sur deux saisons de transmission 2017 et 2018 sur le site de Bougouni. Ce choix se justifiait par le fait que Bougouni un site sentinelle du PNLP, par l'adhésion des populations aux études menées par le MRTC, par son accessibilité géographique pendant toutes les saisons de l'année, antérieures du MRTC, et surtout par le niveau d'endémicité du paludisme.

Nous avons mené une étude prospective multicentrique ouverte qui s'est déroulée entre juillet 2017 et décembre 2018 dans le but d'évaluer l'efficacité *in vivo* de l'AR-L sur *P. falciparum*.

Au total 307 (134 en 2017 et 173 en 2018) patients ayant une symptomatologie palustre ont été dépistés pour enrôler 250 participants (126 en 2017 et 124 en 2018). Il nous a permis d'évaluer l'efficacité parasitologique et les événements indésirables imputables à la prise de la combinaison Artéméther-Luméfántrine pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez les patients souffrant de paludisme non compliqué et consultant dans les CSCoM de Bougouni Sud, Ouest et de Koumantou.

Le protocole standard de l'OMS de 28 jours a été appliqué pour évaluer l'efficacité thérapeutique. Les participants ont été observés pendant 30 minutes après chaque prise d'Artéméther-Luméfántrine (Coartem®) dans le but d'assurer une meilleure observance au traitement. Le choix de l'Artéméther-Luméfántrine (Coartem®) se justifiait par le fait qu'il est l'un des antipaludiques de première intention pour le traitement du paludisme non compliqué au Mali.

Les caractéristiques de base des participants enrôlés à l'étude étaient, le poids, le sexe et l'âge en année dont la moyenne à l'inclusion était de 11 ans sur les deux saisons. L'âge constitue un paramètre important dans l'épidémiologie du paludisme surtout dans le contexte des pays hyper endémique comme le Mali. C'est ce qui explique la répartition des participants en trois sous-groupes basés sur leur susceptibilité face à la maladie. Les moins de 5 ans représentaient moins de 18% en moyenne, les 6 - 12 ans étaient les plus représentés sur l'ensemble avec plus de 60% et les 13 ans et plus représentaient moins de 30% en moyenne. Cette disparité de représentation dans la cohorte peut être aisément interprété par l'impact des interventions adressées au moins de 5 ans et l'immunité naturelle acquise par les adultes vivants dans les zones hyper endémiques d'où la faible représentation relative de ses deux sous-groupes par rapport aux 6-12 ans (61).

La sex-ratio était de 1,8 en 2017, 1,2 en 2018 en faveur du sexe féminin sur les deux saisons avec respectivement en 2017 et en 2018.

Etude in vivo de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à l'artéméther-luméfantrine dans le district sanitaire de Bougouni, Mali

La température a été mesurée à toutes les visites pour déceler une éventuelle survenue de fièvre (température axillaire non corrigée $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$). Elle était un des principaux critères de surveillance de l'efficacité du traitement. La température moyenne à l'inclusion était de $38,0^{\circ}\text{C}$. La moyenne géométrique de la densité parasitaire était de 33.200 et 50.426 Tf/ μl de sang respectivement en 2017 et 2018. La proportion de sujets avec une anémie à l'inclusion était de 24,6% et 33,1% respectivement en 2017 et 2018.

La combinaison Artéméther-Luméfantrine a été bien tolérée car aucun effet indésirable grave attribuable à cette combinaison n'a été signalé pendant le suivi de 28 jours. Les symptômes majeurs mentionnés lors du suivi ont été les vomissements, la diarrhée et les infections respiratoires. Les résultats de cette étude confirment les résultats d'études antérieures réalisées au Mozambique, au Myanmar... qui ont tous documenté l'efficacité et la tolérance de la combinaison AL (62,63).

En effet, s'agissant de l'efficacité d'AL, nous avons noté une excellente capacité de la molécule à éliminer les parasites. Cela à travers la clairance parasitaire mesurée avec la goutte épaisse qui était de l'ordre de 59,9% (24 heures après la première dose), 92,6% (36 heures après) et 94,4% (48 heures après). Nos données sont similaires à celles trouvées par Antar M. et al. à Bandiagara qui ont montré une clairance parasitaire de l'ordre de 63,8% (24 h après la première dose), 94,9% (36 heures après) et 99,0% (48 heures après) (64). Le seuil parasitaire requis pour l'inclusion à notre étude était comparable à celui d'Antar M et al qui était de 1000 à 20000 trophozoïtes de *P. falciparum*/ μl (64). Nos résultats vont dans le même sens que ceux trouvés par Antar M. et al. qui ont trouvé en 2018 à Bandiagara, 93,1% avant la correction moléculaire et supérieure 99,9% après (64) et aussi par Niaré K. et al. qui avaient trouvé au Mali, 98,2% d'efficacité après la correction moléculaire (65). Le seuil parasitaire requis pour l'inclusion à notre étude était bas comparé à celui de Niaré K et al qui était de 2000 trophozoïtes de *P. falciparum*/ μl et plus. Une étude de thèse de médecine générale réalisée au Mali par A. Bamadio et col, a montré que la clairance parasitaire variait en fonction du faciès épidémiologique (16). Après comparaison de quatre zone éco-climatiques, il a démontré au premier jour du suivi le proportion de parasitémie élevée dans les trois sites (Pongonon, Kollé, Faladjè et Bandiagara) était respectivement 95,8%, 81,5%, 76,1% et 55,6% alors qu'au Jour3, la parasitémie était de 0% dans l'ensemble de ces sites (16). Les résultats de notre étude concordent avec ceux observés dans l'étude de combinaison à base d'artémisinine en Gambie avec AL (66) où 100% des malades avaient des parasitémies négatives à 60 heures du traitement. L'élimination rapide des parasites pourrait s'expliquer par la rapidité d'action d'AR-L et la sensibilité des souches plasmodiales dans ces différentes zones.

Etude in vivo de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à l'artéméther-luméfantrine dans le district sanitaire de Bougouni, Mali

Nos résultats ne concordent pas avec ceux obtenus avec les dérivés de l'artémisinine à la frontière Thaïlondo-Cambodgienne, où qui avait trouvé le taux à 68% des sujets avec une parasitémie à la 72^{ème} heure du suivi à l'Est de la Thaïlande (67).

Les résultats observés dans notre étude ne sont pas également similaires à ceux observés dans une autre étude réalisée dans l'Ouest du Cambodge où les demi-vies médianes de la clairance parasitaire chez les souches portant les mutations C580Y, R539T, Y493H étaient respectivement de 7,19 heures, 6,64 heures et 6,28 heures (68). En outre, dans deux autres études du Cambodge et de la Thaïlande, les proportions de sujets parasités à l'heure 72 étaient respectivement de 55% et 8% (69). Cette différence pourrait s'expliquer par la présence de populations parasitaires résistantes en Asie du Sud-est.

L'une des innovations de ce travail a été l'utilisation des médicaments (CTA) fournis par le dépôt répartiteur du CSREF et stockés au niveau du dépôt de vente des différents CSCom. Nous avons fait ce choix pour répondre au besoin réel d'évaluer la molécule dans les conditions normales de terrain. Toutes les plaquettes utilisées ont été labélisées avec les initiales du participant. Le numéro du lot et la date de péremption ont été aussi documentés dans un formulaire développé à cette fin.

Le principal critère de jugement de notre étude était la proportion de Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate (RCPA) au jour 28. Nous avons opté de la mesurer par saison de transmission. Ainsi, cette réponse était de 88,0% (IC95%, 82,1 ; 93,9) avant la correction moléculaire et supérieure à 99,9% après correction moléculaire en 2017. En revanche, en 2018, elle était de 72,5% (IC95%, 64,5 ; 80,5) avant la correction moléculaire et supérieure à 99,9% après.

Le taux de réinfection était de 12% en 2017 versus 27,5% en 2018 et s'est avéré significativement différent après un test de comparaison des proportions ($p=0,004$). Nos résultats étaient comparables à ceux observés par A. Bamadio et col. sur les sites de Pongonon, Bandiagara, Faladjè et Kollé où le taux de réinfection était respectivement de 5,7%, 24,5%, 28,4% et 34,8% ($p < 0,05$) (16).

La différence de taux de réinfection entre les deux saisons pourrait être liée aux différents lieux de collecte des données. En 2017, l'étude a été entièrement réalisée dans un CSCom périphérique de la ville de Bougouni entre septembre et décembre avec des parasitémies relativement faible. En 2018, l'étude a duré de septembre à décembre et un CSCom rural a été associé à un CSCom de la ville pour pallier aux difficultés liées aux recrutements des cas avec des parasitémies beaucoup importantes.

Aucun des sujets de notre étude n'a présenté un échec thérapeutique après la correction moléculaire.

Etude in vivo de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à l'artéméther-luméfantrine dans le district sanitaire de Bougouni, Mali

Ce résultat est comparable à celui observé dans l'étude de Bougoula-Hameau où le taux de guérison avec l'artésunate en monothérapie était de 100% après la correction moléculaire chez les sujets suivis pour la clairance parasitaire (70). La sensibilité des souches plasmodiales aux dérivés de l'artémisinine et l'efficacité des CTA au Mali pourrait justifier ce résultat.

Par contre les études réalisées en Asie du Sud-est montrent des échecs thérapeutiques plus fréquents avec les dérivés de l'artémisinine (67,69,71). Cette différence pourrait s'expliquer par la résistance de *P. falciparum* aux dérivés de l'artémisinine dans cette zone.

Nous pouvons aussi affirmer sur la base de ces résultats que la combinaison utilisée pour la prise en charge du paludisme non compliqué reste efficace au Mali. En ce sens qu'au Mali, la combinaison AL est l'une des molécules de première intention de traitement du paludisme non compliqué sur toute l'étendue du territoire. Cette politique de prise en charge des cas s'appuie en réalité sur des résultats probants issus de recherches antérieures qui ont montré de très bonne efficacité et une bonne tolérance (72).

Tout comme sur les formes asexuées, l'AL semble avoir un effet positif sur le portage de gamétocytes. De l'inclusion au jour 7, le portage était autour de 2 à 11%, mais ce taux est retombé à partir du jour 14. Les études ont démontré que les dérivés de l'artémisinine diminuent le taux de portage de gamétocytes (71). En effet, l'Artéméther-Luméfantrine pourrait contribuer à la diminution de la transmission du paludisme.

En ce qui concerne l'impact du traitement sur l'anémie, nos résultats nous ont permis de démontrer une réduction statistiquement significative de la prévalence du Jour 0 au Jour 28, après une augmentation nette au Jour 7. En effet, au jour 0 la prévalence de l'anémie était de 24,6% en 2017 contre 33,1% en 2018 au jour 0 et 16,0% en 2017 contre 28,8% au jour 28 en 2018, ($p < 0,05$). Notre résultat était presque comparable à celui observé par I. Sagara et al. au Mali qui ont obtenu une prévalence de 14,0% au jour 0 et de 5,2% au jour 28 (73) à Kambila en 2008 au cours d'une étude randomisée sur le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* avec deux bras artésunate-méfloquine versus Artéméther-Luméfantrine.

6 CONCLUSION

Notre étude a montré que la combinaison Artéméther-Luméfantrine fournie par le système national reste efficace après correction moléculaire contre *Plasmodium falciparum* et est bien tolérée dans le district sanitaire de Bougouni.

7 RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

- Maintenir la combinaison AL dans la liste des médicaments de référence contre le paludisme simple.
- Assurer une évaluation régulière (tous les deux ans au moins) pour suivre l'efficacité des antipaludiques.
- Envisager des études de surveillance épidémiologique de l'efficacité d'AL chez les 6-12 ans.

8 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. World Health Organization. Comité d'expert du paludisme : vingtième rapport. Genève; 2000.
2. Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), Institut National de la Statistique (INSTAT), INFO-STAT, Institut National de la Recherche en Santé Publique (INRSP) et ICF International, 2018. Enquête sur les Indicateurs du Paludisme au Mali (EIPM) 2015.
3. OMS. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030. Juin 2015. ISBN: 978 92 4 256499 0.
4. OMS. Efficacité des médicaments antipaludiques et pharmacorésistance. Mise à jour février 2018.
5. WHO. Briefing on Malaria Treatment Guidelines and artemisinin monotherapies. Geneva, 19 April 2009
6. PLAN STRATEGIQUE DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME 2007-2011. :47.
7. profile_mli_en.pdf [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/malaria/publications/country-profiles/profile_mli_en.pdf?ua=1
8. Kaddouri H, Djimdé A, Dama S, Kodio A, Tekete M, Hubert V, et al. Baseline in vitro efficacy of ACT component drugs on Plasmodium falciparum clinical isolates from Mali. Int J Parasitol. juin 2008;38(7):791-8.
9. Ouattara A, Kone A, Adams M, Fofana B, Maiga AW, Hampton S, et al. Polymorphisms in the K13-propeller gene in artemisinin-susceptible Plasmodium falciparum parasites from Bougoula-Hameau and Bandiagara, Mali. Am J Trop Med Hyg. juin 2015;92(6):1202-6.
10. Dicko A, Sagara I, Djimdé AA, Touré SO, Traore M, Dama S, et al. Molecular markers of resistance to sulphadoxine-pyrimethamine one year after implementation of intermittent preventive treatment of malaria in infants in Mali. Malar J. 10 janv 2010;9:9.
11. Tekete M, Djimde AA, Beavogui AH, Maiga H, Sagara I, Fofana B, et al. Efficacy of chloroquine, amodiaquine and sulphadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria: revisiting molecular markers in an area of emerging AQ and SP resistance in Mali. Malar J. 26 févr 2009;8:34.
12. Na-Bangchang K et al. : Declining in efficacy of a three-day combination regimen of mefloquine-artesunate in a multi-drug resistance area along the Thai-Myanmar border. Malaria Journal 2010, 9:273. disponible sur : <http://www.malariajournal.com/content/9/1/273>
13. OMS | Le rapport de cette année en un clin d'œil [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2018/fr/>

**Etude in vivo de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à l'artéméther-luméfantrine dans le district
sanitaire de Bougouni, Mali**

14. OMS | Efficacité des médicaments antipaludiques et pharmacorésistance [Internet]. [cité 2 août 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/malaria/areas/treatment/drug_efficacy/fr/.
15. Paludisme [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
16. Bamadio A. Etude in vivo de l'artéméther luméfantrine sur les souches de plasmodium falciparum et son impact sur les marqueurs moléculaires de résistance parasitaires aux antipaludiques, au Mali. Thèse de médecine, 2012. Disponible sur l'URL: www.keneya.net/fmpos/theses/2012/med/pdf/12M174.
17. Spatial distribution of the chromosomal forms of *anopheles gambiae* in Mali : <http://www.malariajournal.com/content/7/1/205>.
18. Doumbo O. Epidémiologie du paludisme au Mali : étude de la chloroquinorésistance, essai de stratégie de contrôle basée sur l'utilisation de rideaux imprégnés de perméthrine associée au traitement systématique des accès fébriles [Internet] [thesis]. Montpellier 2; 1992 [cité 7 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/1992MON20039>
19. Gunalan K, Niangaly A, Thera MA, Doumbo OK, Miller LH. Plasmodium vivax Infections of Duffy-Negative Erythrocytes: Historically Undetected or a Recent Adaptation? Trends Parasitol. 2018;34(5):420-9.
20. Niangaly A, Karthigayan Gunalan null, Amed Ouattara null, Coulibaly D, Sá JM, Adams M, et al. Plasmodium vivax Infections over 3 Years in Duffy Blood Group Negative Malians in Bandiagara, Mali. Am J Trop Med Hyg. sept 2017;97(3):744-52.
21. Hatton CS, Peto TE, Bunch C, Pasvol G, Russell SJ, Singer CR, et al. Frequency of severe neutropenia associated with amodiaquine prophylaxis against malaria. Lancet Lond Engl. 22 févr 1986;1(8478):411-4.
22. Amodiaquine induced agranulocytosis and liver damage. [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1339778/>
23. Chemical studies on qinghaosu (artemisinin). China Cooperative Research Group on qinghaosu and its derivatives as antimalarials. J Tradit Chin Med Chung Tsa Chih Ying Wen Pan. mars 1982;2(1):3-8.
24. Ta TH, Hisam S, Lanza M, Jiram AI, Ismail N, Rubio JM. First case of a naturally acquired human infection with Plasmodium cynomolgi. Malar J. 24 févr 2014;13:68.
25. WHO. World Health Organization, Severe and complicated malaria. Trans R SOC Trop Med Hyg. 2000 ; 94 :1-90.

26. Mordi MN, Mansor SM, Navaratnam V, Wernsdorfer WH. Single dose pharmacokinetics of oral artemether in healthy Malaysian volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* avr 1997;43(4):363-5.
27. Hien TT, White NJ. Qinghaosu. *Lancet Lond Engl.* 6 mars 1993;341(8845):603-8.
28. Cumming JN, Ploypradith P, Posner GH. Antimalarial activity of artemisinin (qinghaosu) and related trioxanes: mechanism(s) of action. *Adv Pharmacol San Diego Calif.* 1997;37:253-97.
29. Arteether, a new antimalarial drug: synthesis and antimalarial properties. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3279208>
30. Krungkrai SR, Yuthavong Y. The antimalarial action on *Plasmodium falciparum* of qinghaosu and artesunate in combination with agents which modulate oxidant stress. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1987;81(5):710-4.
31. OMS | Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques (archive) [Internet]. WHO. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/malaria/publications/atoz/who_cds_rbm_2001_35/fr/
32. Spratt BG. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science.* 15 avr 1994;264(5157):388-93.
33. Nikaido H. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science.* 15 avr 1994;264(5157):382-8.
34. Bzik DJ, Li WB, Horii T, Inselburg J. Molecular cloning and sequence analysis of the *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase-thymidylate synthase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* déc 1987;84(23):8360-4.
35. Zolg JW, Plitt JR, Chen GX, Palmer S. Point mutations in the dihydrofolate reductase-thymidylate synthase gene as the molecular basis for pyrimethamine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol.* oct 1989;36(3):253-62.
36. Kayentao K, Maiga H, Newman RD, McMorrow ML, Hoppe A, Yattara O, et al. Artemisinin-based combinations versus amodiaquine plus sulphadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated malaria in Faladje, Mali. *Malar J.* 7 janv 2009;8(1):5.
37. Gyang FN, Peterson DS, Wellems TE. *Plasmodium falciparum*: Rapid detection of dihydrofolate reductase mutations that confer resistance to cycloguanil and pyrimethamine. *Exp Parasitol.* 1 juin 1992;74(4):470-2.
38. Peterson DS, Di Santi SM, Povoá M, Calvosa VS, Do Rosario VE, Wellems TE. Prevalence of the dihydrofolate reductase Asn-108 mutation as the basis for pyrimethamine-resistant *falciparum* malaria in the Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg.* oct 1991;45(4):492-7.

39. Ash C. Point mutations may account for pyrimethamine resistance. Trends Pharmacol Sci. août 1989;10(8):303-4.
40. Hyde JE. The dihydrofolate reductase-thymidylate synthetase gene in the drug resistance of malaria parasites. Pharmacol Ther. 1990;48(1):45-59.
41. Wang P, Read M, Sims PF, Hyde JE. Sulfadoxine resistance in the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* is determined by mutations in dihydropteroate synthetase and an additional factor associated with folate utilization. Mol Microbiol. mars 1997;23(5):979-86.
42. Wilson CM, Volkman SK, Thaithong S, Martin RK, Kyle DE, Milhous WK, et al. Amplification of *pfmdr 1* associated with mefloquine and halofantrine resistance in *Plasmodium falciparum* from Thailand. Mol Biochem Parasitol. janv 1993;57(1):151-60.
43. Ritchie GY, Mungthin M, Green JE, Bray PG, Hawley SR, Ward SA. In vitro selection of halofantrine resistance in *Plasmodium falciparum* is not associated with increased expression of Pgh1. Mol Biochem Parasitol. 2 déc 1996;83(1):35-46.
44. Fidock DA, Nomura T, Talley AK, Cooper RA, Dzekunov SM, Ferdig MT, et al. Mutations in the *P. falciparum* digestive vacuole transmembrane protein PfCRT and evidence for their role in chloroquine resistance. Mol Cell. oct 2000;6(4):861-71.
45. Sisowath C, Petersen I, Veiga MI, Mårtensson A, Premji Z, Björkman A, et al. In vivo selection of *Plasmodium falciparum* parasites carrying the chloroquine-susceptible *pfprt* K76 allele after treatment with artemether-lumefantrine in Africa. J Infect Dis. 1 mars 2009;199(5):750-7.
46. Duraisingh MT, Roper C, Walliker D, Warhurst DC. Increased sensitivity to the antimalarials mefloquine and artemisinin is conferred by mutations in the *pfmdr1* gene of *Plasmodium falciparum*. Mol Microbiol. mai 2000;36(4):955-61.
47. Alagbala AA, McRiner AJ, Borstnik K, Labonte T, Chang W, D'Angelo JG, et al. Biological mechanisms of action of novel C-10 non-acetal trioxane dimers in prostate cancer cell lines. J Med Chem. 28 déc 2006;49(26):7836-42.
48. Pedro V. L. Cravo, Pedro V. L. Cravo, et al : Genetics of Mefloquine Resistance in the Rodent Malaria Parasite *Plasmodium chabaudi*. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC151772/>
49. Lise Musset : Contribution à l'étude de la résistance de *Plasmodium falciparum* à l'atovaquone-proguanil. Disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00130030/document>
50. Djimdé A, Doumbo OK, Cortese JC, Kayentao K, Doumbo S, Diourté Y, Coulibaly D, Dicko A, Su X, Nomura T, Fidock DA, Wellems TE & Plowe CV. A molecular marker for chloroquine-resistant *falciparum* malaria. N Engl J Med 344:257-63 (2001)

51. WHO. Payned D, Aspects pratiques de l'utilisation des systemes standard OMS d'épreuve in vitro (macro et microtest) pour la determination de la sensibilité de *P. falciparum* a la chloroquine, la mefloquine, l'amodiaquine, et la quinine. WHO/MAL 84 (1984) pp. 2-21.
52. Le Bras J, Deloron P. In vitro study of drug sensitivity of *Plasmodium falciparum*: evaluation of a new semi-micro test. *Am J Trop Med Hyg.* mai 1983;32(3):447-51.
53. Makler MT, Hinrichs DJ. Measurement of the lactate dehydrogenase activity of *Plasmodium falciparum* as an assessment of parasitemia. *Am J Trop Med Hyg.* févr 1993;48(2):205-10.
54. Mullis KB : The unusual origin of the polymerase chain reaction. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2315679>.
55. Desjardins RE, Canfield CJ, Haynes JD, Chulay JD. Quantitative assessment of antimalarial activity in vitro by a semiautomated microdilution technique. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 1979;16(6):710-8.
56. WHO | Guidelines for the treatment of malaria. Third edition [Internet]. WHO. [cité 12 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>
57. Duraisingh MT, Jones P, Sambou I, von Seidlein L, Pinder M, Warhurst DC. The tyrosine-86 allele of the *pfmdr1* gene of *Plasmodium falciparum* is associated with increased sensitivity to the anti-malarials mefloquine and artemisinin. *Mol Biochem Parasitol.* 30 avr 2000;108(1):13-23.
58. Ranford-Cartwright LC, Taylor J, Umasunthar T, Taylor LH, Babiker HA, Lell B, et al. Molecular analysis of recrudescence parasites in a *Plasmodium falciparum* drug efficacy trial in Gabon. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* déc 1997;91(6):719-24.
59. Snounou G, Viriyakosol S, Zhu XP, Jarra W, Pinheiro L, do Rosario VE, et al. High sensitivity of detection of human malaria parasites by the use of nested polymerase chain reaction. *Mol Biochem Parasitol.* oct 1993;61(2):315-20.
60. WHO | Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy [Internet]. WHO. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241597531/en/>
61. Kalossi I, Kayentao K, Ongoiba A, Traore B, Sissoko MS. Incidence du paludisme au sein d'une cohorte dans un contexte de chimioprevention du paludisme saisonnier (CPS) à Kalifabougou (Kati). [Internet] [These]. [Bamako]: USTTB; 2019. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/332902686_INCIDENCE_DU_PALUDISME_AU_SEIN_D'UNE_COHORTE_DANS_UN_CONTEXTE_DE_CHIMIOPREVENTION_DU_PALUDISME_SAISONNIER_CPS_A_KALIFABOUGOU_KATI

Etude in vivo de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à l'artéméther-luméfantrine dans le district sanitaire de Bougouni, Mali

62. Nhama A, Bassat Q, Enosse S, Nhacolo A, Mutemba R, Carvalho E, et al. In vivo efficacy of artemether-lumefantrine and artesunate-amodiaquine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in children: a multisite, open-label, two-cohort, clinical trial in Mozambique. *Malar J.* 10 août 2014;13:309.
63. Myint MK, Rasmussen C, Thi A, Bustos D, Ringwald P, Lin K. Therapeutic efficacy and artemisinin resistance in northern Myanmar: evidence from in vivo and molecular marker studies. *Malar J.* 07 2017;16(1):143.
64. Antar Abdou Tahirou MA. Etude de la sensibilité in vivo de Plasmodium falciparum à l'arthéméther luméfantrine au Mali. [These]. [Bamako]: Kankou Moussa;
65. Niaré K, Dara A, Sagara I, Sissoko MS, Guindo CO, Cissé NH, et al. In Vivo Efficacy and Parasite Clearance of Artesunate + Sulfadoxine–Pyrimethamine Versus Artemether–Lumefantrine in Mali. *Am J Trop Med Hyg.* 2 mars 2016;94(3):634-9.
66. Von S.L, Jawara M, Coleman R. Parasitémie et gamétoctémie après traitement à la chloroquine, à la sulfadoxine-pyriméthamine, à l'association artesunate+SP chez les enfants atteint d'accès palustre simple en Gambie. *Trop Med Int Health.* 2001.6:92-98.
67. Guindo CO. Clairance parasitaire de l'artésunate+ sulfadoxine-pyriméthamine versus artéméther-luméfantrine chez les patients souffrant de paludisme non compliqué à Banambani, au Mali. 2015 [cité 12 nov 2019]; Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/933>
68. Frédéric A, Benoit W, Chanaki A, et al. A molecular marker of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature.* 2014.505:50-55.
69. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyto AP, Tarning J, et al. Artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria. *N Engl J Med.* 30 juill 2009;361(5):455-67.
70. Maiga AW, Fofana B, Sagara I, Demebele D, Dara A, Traore OB, et al. No Evidence of Delayed Parasite Clearance after Oral Artesunate Treatment of Uncomplicated Falciparum Malaria in Mali. *Am J Trop Med Hyg.* 1 juill 2012;87(1):23-8.
71. Targett G, Drakeley C, Jawara M, von Seidlein L, Coleman R, Deen J, et al. Artesunate reduces but does not prevent posttreatment transmission of Plasmodium falciparum to Anopheles gambiae. *J Infect Dis.* 15 avr 2001;183(8):1254-9.
72. MRTC, PNL, PSI. Suivi de la sensibilité in vivo de Plasmodium falciparum à l'artéméther luméfantrine a Mali. 2019 janv.
73. Sagara I, Diallo A, Kone M, Coulibaly M, Diawara SI, Guindo O, et al. A randomized trial of artesunate-mefloquine versus artemether-lumefantrine for treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Mali. *Am J Trop Med Hyg.* nov 2008;79(5):655-61.

FICHE SIGNALITIQUE :

Nom : KONE

Directeur de thèse : Pr. Issaka SAGARA

Prénom : Youssouf

Adresse Email : koneyoussouf155@gmail.com

Tel : (00223) 72-72-22-06

Titre de la thèse : Etude *in vivo* de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à l'artéméther-luméfantrine dans le district sanitaire de Bougouni

Date de soutenance : 13 Janvier 2020

Ville de soutenance : Bamako.

Pays d'origine : Mali

Nationalité : Malienne

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie de l'U.S.T.T.B.

Secteur d'intérêt : Epidémiologie, Parasitologie, Chimiorésistance, Biologie moléculaire.

Résumé

Introduction: L'utilisation de l'Artéméther-Luméfantrine comme l'un des traitements de première ligne au Mali nécessite une évaluation régulière et continue de son efficacité clinique ainsi que recommande par l'OMS. Nous avons évalué la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à l'artéméther-luméfantrine *in vivo*.

Méthode: Nous avons mené une étude de cohorte prospective avec un suivi longitudinal qui s'est déroulée entre Juillet 2017 à Décembre 2018, chez les adultes ou enfant à partir de 6 mois qui avaient un paludisme simple. Nous avons appliqué le protocole standard de l'OMS de 28 jours pour déterminer l'efficacité *in vivo* de l'Artéméther-Luméfantrine.

Notre étude a été réalisée sur l'un des sites sentinelles du PNL, Bougouni (région de Sikasso) situé à 170 Km au sud-est de Bamako. Le site représente un des faciès épidémiologiques de transmission du paludisme de type soudano-guinéen.

Au total 250 sujets ont été inclus dans l'étude. L'analyse moléculaire a porté sur 250 confettis de J0, ainsi 250 patients ont fait l'objet de suivi longitudinal de 28 jours.

Le principal critère de jugement était la Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate (RCPA) après correction moléculaire au Jour 28.

Le suivi de la clairance a été assuré par la goutte épaisse et la différenciation des réinfections des recrudescences a été assurée par l'analyse de confettis (PCR).

L'effet du traitement sur la proportion de l'anémie (taux d'hémoglobine < 11 g/dl) en utilisant un test de Mc Nemar a été évalué.

Résultats: La RCPA au Jour 28 était > 99,9% après correction moléculaire ajustant pour les cas de réinfections sur les deux saisons. La clairance parasitaire était de 59,9% 24 h après la première dose, 92,6% à heure 36 et 94,4% 48h. A heure 72 (Jour3), la clairance était de 100% sur les deux saisons. Les vomissements, la diarrhée et les infections respiratoires aiguës étaient les principaux évènements indésirables observés. Une évaluation de la proportion de l'anémie à la fin du suivi par rapport à l'inclusion a montré une diminution statistiquement significative sur les deux saisons. Elle était de 24,6% contre 16% en 2017, ($p < 0,001$) et de 33,1% versus 28,8% en 2018, ($p < 0,001$).

Conclusion: Les souches de *P. falciparum* restent sensibles à la combinaison Artéméther-Luméfantrine dans notre zone d'étude à la lumière de nos résultats.

Mots clés: Paludisme, *Plasmodium falciparum*, Arteméther-Luméfantrine Efficacité, Mali.

FICHE SIGNALITIQUE:

Name: KONE

Thesis supervisor: Pr. Issaka SAGARA

First name: Youssouf

Address Email: koneyoussouf155@gmail.com

Tel: (00223) 72-72-22-06

Title of the thesis: In vivo study of the monitoring of the susceptibility of *Plasmodium falciparum* to artemether-lumefantrine in the sanitary district of Bougouni

Defense date: January,13 2020

City of defense: Bamako.

Country of origin: Mali

Nationality: Malian

Place of deposit: Library of the Faculty of Medicine and Odontostomatology of U.S.T.T.B.

Focus Area: Epidemiology, Parasitology, Chemoresistance, Molecular Biology.

Abstract :

Background : The use of Artemether-Lumefantrine as one of the first line treatments in Mali requires a continuous evaluation of its clinical efficacy as recommended by the WHO. We assessed the sensitivity of *Plasmodium falciparum* to artemether-lumefantrine *in vivo*.

Methods: We conducted a prospective cohort study with longitudinal follow-up that took place between July 2017 to December 2018, in adults or children from 6 months who had a uncomplicated malaria. We applied the standard 28-day WHO protocol to determine the *in vivo* efficacy of Artemether-Lumefantrine.

Our study was carried out on one of the National Malaria Control Program (NMCP) sentinel sites, Bougouni (Sikasso region) located 170 km southeast of Bamako. The site represents one of the epidemiological facies of Sudanese-Guinean malaria transmission.

A total of 250 patients were included in the study. Molecular analysis was carried out on 250 J0 confetti, thus 250 patients were followed longitudinally by 28 days.

The primary endpoint was the day 28 PCR Corrected of Adequat Clinical and Parasitological Response (ACPR).

Monitoring of clearance was ensured by the thick drop and the differentiation of recrudescence re-infections was ensured by Dried Blood Spot (BDS) analysis (PCR).

The effect of treatment on the proportion of anemia (hemoglobin level <11 g / dl) using a Mc Nemar test was evaluated.

Results: ACPR at Day 28 was > 99.9% after molecular correction to discriminate re-infection cases from recrudescence in both seasons. Parasitic clearance was 59.9% 24 h after the first dose, 92.6% at 36 hours and 94.4% 48h. At hour 72 (Day 3), clearance was 100% over both seasons. Vomiting, diarrhea and acute respiratory infections were the main adverse events observed. An evaluation of the proportion of anemia at the end of the follow-up compared with the inclusion showed a statistically significant decrease over the two seasons. It was 24.6% compared to 16% in 2017 (p <0.001) and 33.1% versus 28.8% in 2018 (p <0.001).

Conclusion: Strains of *P. falciparum* remain sensitive to the Artemether-Lumefantrine combination in our study area in light of our results

Keywords: Malaria, *Plasmodium falciparum*, Artemether-Lumefantrine, Mali.

Etude in vivo de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à l'artéméther-luméfantrine dans le district sanitaire de Bougouni, Mali

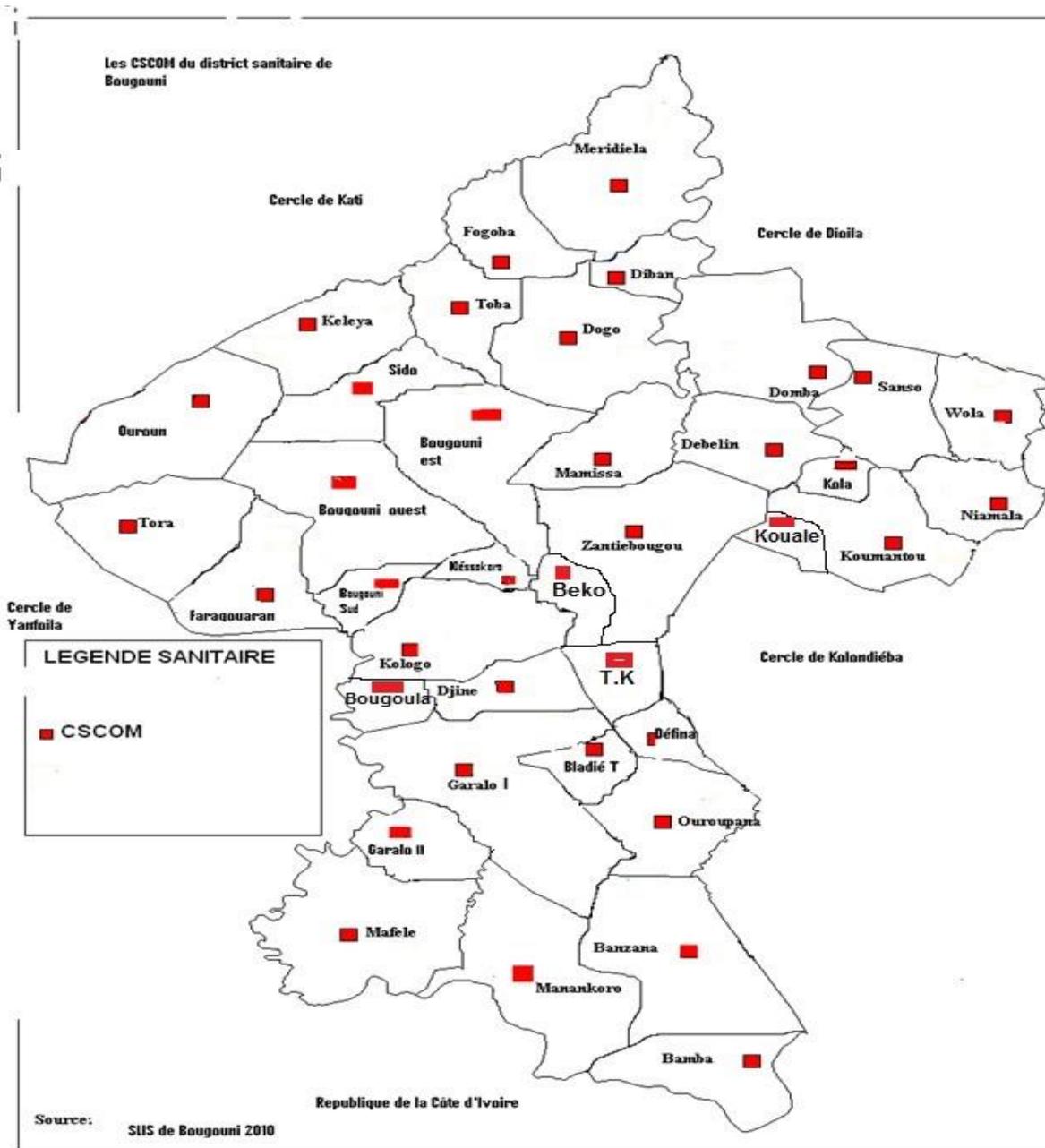


Figure 8 : Du district sanitaire du cercle de Bougouni.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maitres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre 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 je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je le jure !