

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

République du Mali

**Un Peuple-Un But-Une Foi**



UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE  
BAMAKO

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2020-2021

N°.....

Présentée et soutenue par **THESE DE PHARMACIE** le  de pharmacie

**ETUDE DES RISQUES DE TRANSMISSION DES VIRUS DE LA DENGUE,  
DE LA FIEVRE DE LA VALLEE DU RIFT, DE ZIKA A TRAVERS LEDON  
DE SANG AU CENTRE NATIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE (CNTS)  
DE BAMAKO.**

Par

**Mme Mariam BA**

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
(DIPLOME D'ETAT)

**JURY**

**Président :** Professeur Amagana DOLO

**Membres :** Docteur Ibrehima GUINDO

Docteur Elisabeth SOGODOGO

**Co-directeur de thèse :** Pr. Amadou B. DIARRA

**Directeur de thèse :** Professeur Ag. Bourèma KOURIBA

# **LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE**

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE**

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2019-2020**

THESE DE PHARMACIE 2021 : Mariam BA

### **ADMINISTRATION :**

**Doyen :** Boubacar TRAORE, Professeur.

**Vice-Doyen :** Sékou BAH, Maître de conférences.

**Secrétaire Principal :** Seydou COULIBALY, Administrateur civil.

**Agent Comptable :** Ismaël CISSE, Contrôleur des finances.

### **PROFESSEURS HONORAIRES :**

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Flabou	BOUGOUDOOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Mahamadou	CISSE	Biologie
4	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
5	Souleymane	DIALLO	Bactériologie-Virologie
6	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
7	Ousmane	DOUMBIA	Chimie Thérapeutique
8	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
9	Gaoussou	KANOUTE	Chimie Analytique
10	Alou A.	KEITA	Galénique
11	Mamadou	KONE	Physiologie
12	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
13	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
14	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
15	Saïbou	MAÏGA	Législation
16	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
17	Mamadou	TRAORE	Genétique
18	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

#### **Professeurs Décédés**

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Mahamadou	CISSE	Biologie

## **DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES**

### Professeurs / Directeurs de recherche :

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
3	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
4	Alassane	DICKO	Santé Publique
5	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
6	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
7	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique / Nutrition
8	Ousmane	KOITA	Biologie Moléculaire
9	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

### Maîtres de conférences / Maîtres de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
2	Kassoum	KAYENTAO	Santé Publique /Bio-Statistique
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie CHEF DE DER
4	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
5	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Bio-statistique
6	Ousmane	TOURE	Santé Publique/Santé Environnement

### Maîtres assistants / Chargés de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-Virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie Clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie Clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie Clinique
6	Antoine	DARA	Biologie Moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie-Mycologie
8	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie Moléculaire
9	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
10	Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie Clinique
11	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOÏTA	Biochimie Clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie-Virologie

14	Aminatou	KONE	Biologie Moléculaire
15	Biramaapho	LY	Santé Publique
16	AlmoustphaIssiaka	MAÏGA	Bactériologie-Virologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
18	Fanta	SANGHO	Sante Publique/Sante Communautaire
19	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

### Assistants / Attachés de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Djénéba	Coulibaly	Nutrition /Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
4	Merepen Dit Agnès	GUINDO	Immunologie
5	Falaye	KEITA	Santé Publique/Sante Environnement
6	N'DeyeLallah Nina	KOITE	Nutrition
7	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
8	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

## DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

### Professeurs / Directeurs de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie CHEF DE DER

### Maitres conférences / Maitres de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
-	Néant	-	-

### Maîtres assistants / Chargés de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie Hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie Hospitalière
6	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
7	Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
8	Moussa	SANOGO	Gestion
9	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

### Assistants attachés de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion Pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
3	Adama	DENOU	Pharmacognosie
4	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
5	Assitan	KALOGA	Législation
6	Ahmed	MAÏGA	Législation
7	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
8	Aboubacar	SANGHO	Législation
9	Bourama	TRAORE	Législation
10	Karim	TRAORE	Sciences Pharmaceutiques
11	Sylvestre	TRAORE	Gestion Pharmaceutique
12	Aminata Tièba	TRAORE	Pharmacie Hospitalière
13	Mohamed Dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie Hospitalière

### DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

#### Professeurs / Directeurs de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique CHEF DE DER
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

#### Maîtres de conférences / Maîtres de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Sékou	BAH	Pharmacologie

#### Maîtres assistants / Chargés de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie Chimie
2	Mody	CISSE	Chimie Thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie Thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
6	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

#### Assistants / Attachés de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
----	---------	-----	------------

1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie Analytique
3	Blaise	DACKOUO	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Aiguerou Dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie Analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Chimie Analytique

## DER : SCIENCES FONDAMENTALES

### Professeurs / Directeurs de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Mouctar	DIALLO	Biologie CHEF DE DER

### Maîtres de conférences / Maîtres de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie Appliqué

### Maîtres assistants / Chargés de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie Végétale
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
3	Boureima	KELLY	Physiologie Médicale

### Assistants / Attachés de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie Organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

### Chargés de cours (vacataires)

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie

ETUDE DES RISQUES DE TRANSMISSION DES VIRUS DE LA DENGUE, DE LA FIEVRE DE LA VALLEE DU RIFT, DE ZIKA A TRAVERS LE DON DE SANG AU CENTRE NATIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE (CNTS) DE BAMAKO.

4	Yacouba	COULIBALY	Droit Commercial
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Moussa I.	DIARRA	Biophysique
7	Babacar	DIOP	Chimie Organique
8	Aboubakary	MAÏGA	Chimie Organique
9	Modibo	SANGARE	Anglais
10	<b>Satigui</b>	SIDIBE	Pharmacie Veterinaire
11	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-Embryologie
12	Fana	TANGAR	Mathematique
13	Djénébou	TRAORE	Sémiologie Et Pathologie Médicale
14	Mamadou B	TRAORE	Physiologie
15	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

# **DEDICACE ET REMERCIEMENTS**

## **DEDICACE**

Au nom d'ALLAH, le tout Miséricordieux, le très Miséricordieux.

<< Gloire à toi ! Nous n'avons de savoir que ce que tu nous as appris. Certes c'est toi l'Omniscient, le Sage >> Sourate 2, Verset : 32(le saint Coran).

Gloire à Dieu mon créateur, l'omniscient, l'omnipotent, le sage celui qui nous a permis de réaliser ce modeste travail. Paix, salut et bénédictions de Dieu soient sur son envoyé le prophète Mohamed ainsi qu'à sa famille, ses compagnons et tous les musulmans. Amen

Merci seigneur pour tous les bienfaits que vous ne cessiez de me procurez et pour m'avoir donné la force d'encaisser et de supporter les coups de la vie.

### **A mon père Lassana BA**

Papa aucun mot ne pourra mesurer toute l'affection et l'estime que j'ai à ton égard, tu es ma force et mon idole, tu es la principale source de mon éducation et de ma réussite. Merci de m'avoir inculqué toutes ces valeurs ainsi qu'à tous tes enfants. Tu as su prendre soins de nous comme il se doit et sans aucune distinction, merci pour ton aide inconditionnelle et incommensurable durant mon cursus scolaire et universitaire. Ce travail est le tien. T'es le meilleur papa du monde. Tu es mon héros et je suis chanceuse de t'avoir comme papa. Je te souhaite longévité, santé et prospérité.

### **A ma mère Hawa DANGO**

Maman chérie, c'est avec honneur que je te présente le fruit de tes prières, de tes sacrifices, de tes bénédictions. Ta générosité, ton charisme, ton amour pour tes enfants et surtout ceux d'autrui font de toi une mère dévouée et exemplaire, la maman de tous les enfants. Merci pour tes conseils, merci de consacrer ta vie à nous et à notre famille. Qu'ALLAH te garde auprès de nous aussi longtemps que possible, qu'il te bénisse.

## **REMECIEMENTS**

A mon mari Dr Daouda Dembélé

Mon cher époux je sais que la vie de couple n'est pas facile surtout dans les moments les plus difficiles mais j'espère que la vie nous réservera un avenir radieux. Je vous souhaite plein de succès et de bonheur dans notre couple. Merci pour ta patience et ton aide pour cette étape importante de ma vie. Merci de m'avoir donné la prunelle de mes yeux, ma raison de vivre, ma fille chérie.

A mes sœurs Aminata BA et Binta BA

Votre confiance en moi, vos bénédictions et encouragements m'ont donné la force et le courage de me battre jusqu'au bout, je vous remercie pour tout. Qu'Allah renforce ce lien de fraternité qui nous a toujours liés et qu'il nous bénisse ! je vous aime.

A mes frères et sœurs : Nouhoum, Mme Diarra Araba dite Tenin, Amadou, Bintou, Lavielle, Binta, Fatim, M'Bouré, Dicko, Kany, Dayé, Malado,

Vous avez été à mes côtés durant toutes ces années avec votre soutien et bénédictions. Qu'Allah veille sur nous. Je vous aime.

A mes oncles, tantes à Bamako, Koutiala et Nioro

Merci pour vos bénédictions, vos encouragements durant mon cursus universitaire qu'Allah vous garde !

À mes encadreur du CICM et du CNTS : Pr Bourèma KOURIBA, Pr Amadou B DIARRA, Pr MAIGA, Dr SANGARE Abdoul Karim, Dr FOMBA, Dr CISSE, Dr GUITTEYE, DrDjakaridia TRAORE

Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'avez appris durant mes stages et ma thèse, je retiens de vous des chercheurs acharnés qui ne cesse de lutter pour cultiver l'excellence, votre courage et dévouement et surtout votre disponibilité m'ont impressionné. Vos conseils et critiques n'ont permis de m'améliorer. Merci pour tout.

Au professeur Mahamadou Diakité

Cher Maitre, avec toute ma gratitude, recevez mes sincères remerciements. Votre gentillesse, votre bravoure, votre humilité, votre sens d'humour force mon admiration pour vous. Je suis touchée au-delà des mots. Qu'Allah vous bénisse et vous garde aussi longtemps à nos côtés.

À tout le personnel de la pharmacie Fodé Boubou : Feu Mr Lassana KASSAMBARA, Mr Abdouramane MAIGA, Mr Alassane Coulibaly, Mr Oumar Diop, Mr Siaka Dembélé, Mlle Binta BA.

Merci pour toutes ces années de fraternité et de collaboration. Merci d'avoir partagé vos connaissances avec ma modeste personne. Je m'incline devant la mémoire de Mr KASSAMBARA brusquement pris à notre affection. Qu'Allah lui face miséricorde ainsi qu'à tous les défunts musulmans.

À mes amis de la faculté de Pharmacie : Mlle Yadigui OUOLOGUEM, Mlle Aichata Doucouré, Mme Fatoumata DIARRA, Dr Maimouna TRAORE, Mr Nouhoum BA, Mr Modibo GOITA, Dr Aly TEMBELY

Mes chers amis merci pour toutes ces années de joie, de solidarité, d'entraide passées avec vous. Grace à vous ce combat pour la réussite a été beaucoup plus facile. Vous êtes comme des frères et sœurs.

À la 11<sup>ème</sup> promotion du Numéris clausus

Vous n'êtes pas seulement mes camarades de classe mais aussi ma famille, restons unis et solidaire afin d'inculquer l'excellence dans notre noble profession pharmaceutique.

À tout le personnel du CNTS et du CICM de Bamako

Merci pour votre accueil et votre collaboration tout au long de ce travail,

À Mr KAYENTAO et toute son équipe de la section maladies transmissibles (CNTS)

Grace à vous j'ai appris beaucoup sur le dépistage de certaines maladies transmissibles par transfusion, je ne pourrais jamais oublier cela. Merci pour vos conseils, vos encouragements, votre collaboration.

À mes camarades internes de la CNTS et du CICM

Les expériences passées avec vous seront inoubliables, je vous souhaite plein de succès dans nos différentes vies professionnels et privées.

## **HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY**

## **A notre Maitre et Président du jury**

### **Professeur Amagana DOLO**

- ❖ Professeur Titulaire de Parasitologie-Mycologie à la FAPH
- ❖ Directeur de l'Ecole Doctorale des Sciences et des Technologies du Mali (EDSTM)
- ❖ Enseignant-Chercheur à la FAPH.

#### **Honorable Maître,**

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples occupations ;

Nous avons apprécié votre rigueur et votre dévouement dans le travail bien fait ;

Vos qualités exceptionnelles de formateur, jointes à votre modestie font de vous un homme de référence ;

Veillez agréer, cher maitre, nos sentiments d'estime et de profond respect ;

Puisse DIEU, le tout puissant vous bénir et vous accordez une longue vie

## A notre maître et membre du jury

### Dr Ibréhima GUINDO

- ❖ Pharmacien biologiste ;
- ❖ Chef du service de bactériologie - virologie INRSP,
- ❖ Responsable du laboratoire des IST/VIH de l'INRSP ;
- ❖ Maître-assistant de Bactériologie Virologie à la faculté Pharmacie de Bamako.

#### **Cher maître,**

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger dans ce jury.

Votre abord facile, votre simplicité et votre rigueur sont des atouts qui nous ont fasciné.

Ces dispositions naturelles couplées à vos qualités font de vous un biologiste exceptionnel.

Recevez ici l'expression de notre profond respect.

## **A notre Maitre et membre du Jury**

**Dr Elisabeth SOGODOGO**

Pharmacienne

- ❖ Doctorat en microbiologie
- ❖ Attachée de recherche au CICM

**Chère maître,**

C'est un honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Votre rigueur scientifique et votre intérêt pour le travail bien fait, votre simplicité et votre disponibilité font de vous un Maitre à admirer. Soyez rassurée de notre profonde reconnaissance.

## **A notre Maître et co-directeur de thèse**

### **Pr Amadou B DIARRA**

- ❖ Médecin Spécialiste en Médecine Transfusionnelle,
- ❖ Maître de recherche,
- ❖ Titulaire d'un Doctorat en Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques,
- ❖ Directeur Général du Centre National de Transfusion Sanguine,
- ❖ Membre de la Société Africaine de Transfusion Sanguine (SATS)

### **Cher Maître,**

Les mots nous manquent pour exprimer le sentiment qui nous anime après ces moments passés auprès de vous.

Passionné du travail bien fait, soucieux de notre formation et de notre réussite, vous êtes pour nous un modèle de simplicité et de rigueur. Votre grande disponibilité et ouverture d'esprit nous ont marqué ; Veuillez recevoir ici, cher maître, l'expression de notre gratitude.

## **A notre Maître et Directeur de thèses**

### **Pr Bourèma KOURIBA**

- ❖ Maître de conférences Agrégé d'immunologie,
- ❖ Chef de l'unité d'immunologie Cellulaire et Moléculaire du MRTC/DEAP,
- ❖ Directeur général du Centre d'infectiologie Charles Mérieux (CICM) de Bamako,
- ❖ Président de la Société Malienne d'Immunologie.

### **Cher Maître,**

C'est un privilège et un grand honneur que vous nous avez fait en nous confiant ce travail.

Vos qualités de pédagogue reconnues par tous, votre générosité, votre simplicité votre rigueur dans le travail, votre chaleur humaine font de vous un exemple à suivre ;

Nous avons été séduits par la qualité de votre savoir scientifique, votre ouverture envers les étudiants, et de votre grande disponibilité. C'est donc l'occasion pour nous de vous exprimer nos vives émotions.

Merci d'avoir accepté de diriger notre travail.

# SIGLES ET ABBREVIATIONS

## LISTE DES ABREVIATIONS

THESE DE PHARMACIE 2021 : Mariam BA

<b>AABB :</b>	<b>(American Association of Blood Banks)</b>
<b>ADN :</b>	<b>Acide désoxyribonucléique</b>
<b>ADNc :</b>	<b>ADN complémentaire</b>
<b>ARN :</b>	<b>Acide Ribonucléique</b>
<b>AVE :</b>	<b>Elution Buffer (tampon d'élution)</b>
<b>AVL :</b>	<b>Viral Lysis Buffer (Tampon de lyse virale)</b>
<b>AW1 :</b>	<b>Wash Buffer (1) (tampon de lavage 1)</b>
<b>AW2 :</b>	<b>Wash Buffer (2) (tampon de lavage 2)</b>
<b>CCHF :</b>	<b>Crimée Congo Hemorrhagic Fever Virus (virus de la fièvre de Crimée Congo)</b>
<b>CHIKV :</b>	<b>Chikungunya Virus</b>
<b>CICM :</b>	<b>Centre d'Infectiologie Charles Mérieux</b>
<b>CNTS :</b>	<b>Centre National de Transfusion Sanguine</b>
<b>Cy5 :</b>	<b>Cyanine 5</b>
<b>DC :</b>	<b>Dengue classique</b>
<b>DENV :</b>	<b>dengue virus</b>
<b>DH :</b>	<b>Dengue hémorragique</b>
<b>DHF :</b>	<b>Dengue Hemorrhagic Fever</b>
<b>DSC :</b>	<b>Dengue avec syndrome de choc</b>
<b>EDTA :</b>	<b>Ethylène Diamine Tétra Acétique</b>
<b>ELISA :</b>	<b>Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay</b>
<b>EtOH :</b>	<b>Ethanol</b>
<b>FAM :</b>	<b>Carboxyfluorescein</b>
<b>FHB :</b>	<b>Fièvre Hémorragique Virale</b>
<b>HRP2 :</b>	<b>Protéine Riche en Histidine 2</b>

<b>IFN :</b>	<b>Immunofluorescence Indirecte</b>
<b>IgG :</b>	<b>Immunoglobuline G</b>
<b>IgM :</b>	<b>Immunoglobuline M</b>
<b>ITT :</b>	Infections Transmises par Transfusion
<b>JEV :</b>	Japanese Encephalitis Virus (virus de l'encéphalite japonaise)
<b>Kb :</b>	<b>Kilobase</b>
<b>LRM :</b>	<b>Laboratoire Rodolphe Mérieux</b>
<b>MIC :</b>	<b>Magnetic Induction Cyclor</b>
<b>MSHP :</b>	<b>Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique</b>
<b>NAT :</b>	Nucleic Acid Test
<b>NFS :</b>	<b>Numération Formule Sanguine</b>
<b>NS1 :</b>	<b>Non Structural 1</b>
<b>OMS :</b>	<b>Organisation Mondial de la Santé</b>
<b>pLDH :</b>	<b>lactinodeshydrogenase</b>
<b>PSM :</b>	<b>Poste de Sécurité Microbiologique</b>
<b>qPCR :</b>	<b>Quantitative Polymerase Chain Reaction (PCR en temps réel)</b>
<b>RE :</b>	Réticulum Endoplasmique
<b>RT-PCR :</b>	<b>Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reactio</b>
<b>RVFV :</b>	<b>Rift Valley Fever Virus (virus de la Vallée du Rift)</b>
<b>Taq :</b>	<b>Taq polymérase</b>
<b>TDR :</b>	<b>Test de Diagnostic Rapide</b>
<b>TET :</b>	<b>Tétrachlorofluorescéine</b>
<b>WNV :</b>	West Nile Virus (virus du Nil Occidental)
<b>YFV :</b>	Yellow Fever Virus (virus de la Fièvre Jaune)
<b>ZIKV :</b>	Zika virus



# TABLES DES MATIERES

## Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	19
1 .INTRODUCTION.....	Erreur ! Signet non défini.

2. OBJECTIFS .....	33
1.1. Objectif général .....	33
1.2. Objectifs spécifiques .....	33
3. GENERALITES .....	34
3.1. Dengue .....	35
3.1.2. Histoire de la dengue .....	35
3.1.2. Epidémiologie .....	36
3.1.3. Physiopathologie .....	40
3.1.4. Diagnostic .....	42
3.1.5. Traitement et prévention .....	43
3.2. Fièvre de la vallée du Rift .....	44
3.2.1. Historique et définition .....	44
3.2.2. Epidémiologie .....	45
3.2.3. Physiopathologie .....	48
3.2.4. Diagnostic .....	49
3.2.5. Traitement .....	50
3.3. Zika .....	50
3.2.1. Historique .....	50
3.2.2. Epidémiologie .....	51
3.2.2.1. Agent pathogène, vecteur et réservoir .....	51
3.2.5. Traitement et prévention .....	56
4. MÉTHODOLOGIE .....	59
4.1. Lieux d'étude .....	59
4.1.1. Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) .....	59
4.1.2. Centre d'Infectiologie Charles Mérieux .....	60
4.2. Type et période d'étude .....	60
4.3. Population d'étude .....	61
4.3.1. Critère d'inclusion .....	61
4.3.2. Critère de non inclusion .....	61
4.4. Echantillonnage .....	62
4.5. Considérations éthiques .....	71
5. RESULTATS .....	73
5.1. Résultats sociodémographiques .....	73
DEN/IgG .....	79
DISCUSSION .....	81
6. DISCUSSION ET COMMENTAIRES .....	82
6.1. Données socio- démographiques .....	82
6.2. Données sérologique et moléculaire .....	84

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	86
7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS .....	86
7.1. CONCLUSION .....	86
7.2. RECOMMANDATIONS .....	87
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	88
8. .REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	88
ANNEXE .....	92
Fiche signalétique .....	95

## Liste des tableaux

<b>TABLEAU I</b> : PREPARATION DU MELANGE REACTIONNEL DENV/ ZIKV.....	66
<b>TABLEAU II</b> : PREPARATION DU MELANGE REACTIONNEL RVFV .....	67
<b>TABLEAU III</b> : REPARTITION DES DONNEURS DE SANG EN FONCTION DU SEXE.....	73
<b>TABLEAU IV</b> : REPARTITION DES DONNEURS DE SANG EN FONCTION DE LA TRANCHE D'AGE	73
<b>TABLEAU V</b> : REPARTITION DES DONNEURS DE SANG EN FONCTION DE LA RESIDENCE .....	74
<b>TABLEAU VI</b> : REPARTITION DES DONNEURS DE SANG EN FONCTION DU TYPE DE DON.....	74
<b>TABLEAU VII</b> : REPARTITION DES DONNEURS EN FONCTION DE NOMBRE DE DONS.....	74
<b>TABLEAU VIII</b> : REPARTITION DES DONNEURS DE SANG EN FONCTION D'UTILISATION DE MOUSTIQUAIRE .....	74
<b>TABLEAU IX</b> : REPARTITION DES DONNEURS EN FONCTION DE LEUR ANTECEDENT DE VOYAGE .....	75
<b>TABLEAU X</b> : REPARTITION DES DONNEURS EN FONCTION DU STATUT VACCINAL CONTRE LA FIEVRE JAUNE. ....	75
<b>TABLEAU XI</b> : REPARTITION DES DONNEURS EN FONCTION DE LA SEROPREVALENCE DU VIH75	
<b>TABLEAU XII</b> : REPARTITION DES DONNEURS EN FONCTION DE LA SEROPREVALENCE EN VHC .....	75
<b>TABLEAU XIII</b> : REPARTITION DES DONNEURS EN FONCTION DE LA SEROPREVALENCE EN VHB .....	75
<b>TABLEAU XIV</b> : REPARTITION DES DONNEURS EN FONCTION DU GROUPE SANGUIN.....	76
<b>TABLEAU XV</b> : LA PREVALENCE MOLECULAIRE DES VIRUS CHEZ DONNEURS DE SANG .....	77
<b>TABLEAU XVI</b> : SEROPREVALENCE DE LA DENGUE (IGG) EN FONCTION DU SEXE. ....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
<b>TABLEAU XVII</b> : SEROPREVALENCE DE LA DENGUE IGG EN FONCTION DE LA TRANCHE D'AGE .....	78
<b>TABLEAU XVIII</b> : SEROPREVALENCE DE LA DENGUE IGG EN FONCTION DU TYPE DE DON. ....	79
<b>TABLEAU XIX</b> : SEROPREVALENCE DE LA DENGUE IGG EN FONCTION DU STATUT VACCINAL	79
<b>TABLEAU XX</b> : SEROPREVALENCE DE LA DENGUE (IGG) EN FONCTION DE L'ANTECEDENT DE VOYAGE DES DONNEURS .....	79
<b>TABLEAU XXI</b> : SEROPREVALENCE DE LA DENGUE IGG EN FONCTION DE LEUR RESIDENCE ...	80
<b>TABLEAU XXII</b> : DETERMINATION D'UNE COÏNFECTION AVEC LA DENGUE IGG POSITIVE.....	80

# LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

## LISTE DES FIGURES

<b>FIGURE 1</b> : SCHEMA REPRESENTATIF DES VIRUS DE LA DENGUE (16). .....	37
<b>FIGURE 2</b> :SCHEMA REPRESENTATIF DE <i>Aedes aegypti</i> (19).....	37
<b>FIGURE 3</b> : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU CYCLE DE TRANSMISSION DU VIRUS DE DENGUE (22). .....	38

<b>FIGURE 4 :</b> EVOLUTION DE LA DENGUE MALADIE (18).....	41
<b>FIGURE 5 :</b> VIRUS DE LA VALLEE DU RIFT.....	46
<b>FIGURE 6 :</b> SCHEMA REPRESENTATIF DU CYCLE DE TRANSMISSION DU VIRUS DE LA VALLEE DU RIFT (37).....	47
<b>FIGURE 7 :</b> CINETIQUE DES INFECTIONS AUX ARBOVIRUS ET LES TESTS APPROPRIES (39).....	50
<b>FIGURE 8 :</b> LA STRUCTURE DU VIRUS DE ZIKA.....	52
<b>FIGURE 9 :</b> CYCLES DE TRANSMISSION ET ORGANES CIBLES. A. CYCLE SYLVATIQUE IMPLIQUANT DES RESERVOIRS ANIMAUX (PROBABLEMENT DES PRIMATES) ET UN VECTEUR DU GENRE AEDES. L'HOMME N'ETANT QU'UN HOTE ACCIDENTEL DE CE TYPE DE TRANSMISSION. B. CYCLE URBAIN IMPLIQUANT L'HOMME UN VECTEUR DU GENRE AEDES. C. LISTE DES ORGANES ET FLUIDES BIOLOGIQUES POUR LESQUELS DES PARTICULES VIRALES OU DE L'ARN VIRAL ONT ETE MIS EN EVIDENCE.....	53
<b>FIGURE 10 :</b> ETAPES DE LA PCR EN TEMPS REEL UTILISANT LE TAQMAN 3.....	65
<b>FIGURE 11 :</b> REPRESENTANT DES COURBES D'AMPLIFICATION RT-PCR EN TEMPS REEL DE LA DENGUE SIMPLEXA POUR LA DETECTION DE LA DENGUE. LES REACTIONS DE DETECTION ONT ETE SEPARÉES DANS DEUX TUBES, A SAVOIR DENV-1 ET DENV-4 (A) ET DENV-2 ET DENV-3 (B). L'EVALUATION DES RESULTATS ETAIT BASEE SUR LA VALEUR DES CONTROLES, QUI COMPRENENT LE CONTROLE MOLECULAIRE (MC), LE CONTROLE INTERNE ARN (ARN IC) POUR L'EXTRACTION ET LE CONTROLE SANS MATRICE (NTC).....	67
<b>FIGURE 12 :</b> MIC 4 QPCR CYCLER.....	68
<b>FIGURE 13 :</b> SCHEMA REPRESENTATIF DE TDR DENGUE IGG/IGM.....	69
<b>FIGURE 14 :</b> SEROPREVALENCE DE LA DENGUE/ IGG.....	77

# INTRODUCTION

## 1. INTRODUCTION

Les virus transmis par les arthropodes (arbovirus) transmis par les moustiques sont d'importance pour la santé publique et la médecine vétérinaire à l'échelle mondiale, provoquant des syndromes pathologiques tels que l'encéphalite, les hémorragies virales et l'arthrite. Les

virus de la dengue (DENV) causent à eux seuls environ 96 millions de cas cliniques par an, en particulier dans les régions tropicales et subtropicales (1).

Les flavivirus, le virus de l'encéphalite japonaise (JEV) et le virus du Nil occidental (VNO), sont les principales causes d'encéphalite virale dans toute leur aire géographique. Récemment, l'expansion des virus Chikungunya (CHIKV) et Zika (ZIKV) dans l'hémisphère occidental et les flambées de fièvre jaune (YFV) en Afrique et au Brésil ont mis en évidence la menace persistante que représentent les arbovirus émergents et réémergent (1).

Le Phlebovirus, le virus de la Vallée du Rift cause une arbovirose affectante à la fois les ruminants domestiques et sauvages, en particulier les ovins, les bovins et les caprins, ainsi que les humains (zoonose). Son impact peut être considérable, avec de grandes flambées signalées dans le passé : 200 000 cas humains et 600 décès en Égypte en 1976, et 230 décès parmi 747 cas humains au Soudan en 2007 et 2008(2).

Les arbovirus constituent une menace croissante pour la santé et un nouveau challenge pour la sécurité transfusionnelle(3).

Le virus de la dengue (DENV) est un arbovirus principalement transmis par piqûre de moustique ; cependant, des infections transmises par transfusion (ITT) au DENV ont été signalées et des donneurs de sang asymptomatiques DENV ARN positifs ont été identifiés dans les pays d'endémie. Le DENV est considéré comme un agent pathogène à haut risque pour la sécurité sanguine (4). On estime que 50 à 85% des personnes infectées par le DENV ont des infections asymptomatiques, Ces personnes asymptomatiques infectées par le DENV peuvent également transmettre le DENV à d'autres personnes par don de sang et transfusion. De plus, de nombreuses études ont rapporté que le DENV a été détecté dans le sang de donneurs dans des centres de transfusion sanguine au Honduras, au Brésil, en Australie à Porto Rico et en Arabie saoudite (5).

La découverte de la transmission transfusionnelle du virus du Nil occidental aux États-Unis en 2002 a marqué un nouveau paradigme dans lequel les responsables de la sécurité transfusionnelle reconnaissent désormais qu'un risque transfusionnel considérable peut être dérivé de virus qui provoquent une virémie courte et asymptomatique dans des populations extrêmement incidence des infections (6).

Plusieurs facteurs, notamment la capacité à créer de grandes flambées, le potentiel de devenir enzootique dans les Amériques, une virémie prolongée chez l'homme et des résultats cliniques

graves, font du virus de la vallée du Rift une préoccupation majeure pour la sécurité transfusionnelle (6).

Le potentiel de transmission du virus Zika par transfusion a été démontré en Polynésie française, où 2,8% des donneurs de sang asymptomatiques testés étaient positifs pour l'ARN du virus Zika à l'aide d'un test d'acide nucléique (NAT) en interne. De même au Brésil, deux cas possibles d'infections à virus Zika transmissibles par transfusion ont été observés (7). Selon les critères utilisés par American Association of Blood Banks (AABB), le virus Zika doit être classé en tant qu'agent à haut risque qui menace la sécurité des receveurs de sang (7).

Nous assistons de plus en plus à l'émergence de certaines maladies, comme les fièvres hémorragiques virales (FHV) au Mali. Des études de séroprévalences de la Dengue nous ont révélé 40% à 93% de cas de Dengue au Mali. Un cas humain de RVF a été identifié en Mali en 2017, mais la maladie est présente chez les bovins et surtout chez les régions septentrionales. La circulation du ZIKV a été démontrée récemment au Mali. En effet, une étude de séroprévalence chez 793 volontaires asymptomatiques en 2016 et 637 donneurs de sang en 2013 a donné une séroprévalence globale de 12% (8).

Très peu d'études ont été réalisées en rapport avec ces pathogènes chez les donneurs de sang au Mali, et le dépistage de ces infections n'est pas systématique au Centre National de Transfusion Sanguine de Bamako. Par ailleurs, environ 60% de nos dons sont issus des donneurs de remplacement ne garantissant pas une sécurité transfusionnelle optimale recommandée. Nous avons entrepris cette étude de séroprévalence chez les donneurs de sang afin d'évaluer le risque de transmission par les produits sanguins et de proposer des solutions d'amélioration de la sécurité transfusionnelle dans notre pays. Enfin cette étude peut servir de site pour appuyer la surveillance des FHV.

## OBJECTIFS

## **2. OBJECTIFS**

### **1.1. Objectif général**

Explorer la possibilité de transmission des virus de la dengue, de la Vallée du Rift et du Zika à travers le don de sang au CNTS de Bamako.

### **1.2. Objectifs spécifiques**

Rechercher l'ARN des virus de la Dengue, de la fièvre de la vallée du Rift, et de ZIKA chez les donneurs de sang du CNTS de Bamako.

Déterminer la séroprévalence de l'infection par le virus de la dengue chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako ;

Identifier les cas de co-infections du virus de la dengue et des virus du SIDA, de l'hépatite B et C ;

# GENERALITES

## 3. GENERALITES

De l'étude de quelques définitions existantes, on peut proposer qu'une maladie émergente est une maladie dont l'incidence réelle augmente de manière significative dans une population

donnée, d'une région donnée et durant une période donnée, par rapport à la situation épidémiologique habituelle de cette maladie. Cette définition s'applique aussi bien aux maladies de l'Homme qu'à celles des animaux ou des végétaux. Même si les maladies émergentes sont principalement de nature infectieuse, il peut s'agir aussi d'autres types de maladies, toxiques, métaboliques ou autres. A partir de cette définition, il est possible d'en déduire une proposition de maladie ré-émergente qui est une « maladie qui a déjà été émergente et qui le redevient (9).

Les maladies virales émergentes et ré émergentes constituent un problème majeur de santé publique dans le monde. Ce sont des zoonoses émergentes ou ré-émergentes, potentiellement fatales, caractérisées chez l'homme par un syndrome fébrile douloureux évoluant vers un syndrome hémorragique plus ou moins sévère (9).

On connaît plus de 500 virus responsables de zoonoses mais 50 à 100 sont pathogènes pour l'homme. Ce sont des virus à ARN +, ce qui induit une grande variabilité. La transmission vectorielle est habituelle mais elle est possible par transfusion ou greffe d'organe. Les principaux arbovirus sont les suivants :

Les flavivirus dont la dengue, la fièvre jaune, le West-Nile, l'encéphalite japonaise, l'encéphalite à tiques, l'OMSK, l'Usutu ou le Wesselbron ;

Les alphavirus dont le Chikungunya, les encéphalites équine, le Mayaro, le Ross River ou le O'Nyong-nyong ;

Les bunyaviridae dont la fièvre de la vallée du Rift, la fièvre de Crimée-Congo, le Toscana ou le Schmallenberg(10).

### **3.1. Dengue**

#### **3.1.2. Histoire de la dengue**

La dengue ou « grippe tropicale » est une maladie infectieuse virale transmise à l'homme par des moustiques. Le plus souvent bénigne bien qu'invalidante, la dengue peut aussi présenter des formes sévères dites hémorragiques. La vigilance s'impose en cas de symptômes évocateurs chez une personne atteinte de maladie neuromusculaire(11).

Anciennement connue dans les régions tropicales, la dengue est aujourd'hui considérée comme la principale virose d'importance médicale transmise par des arthropodes (arboviroses). Une première description possible de cette maladie est relatée dans une encyclopédie chinoise datant

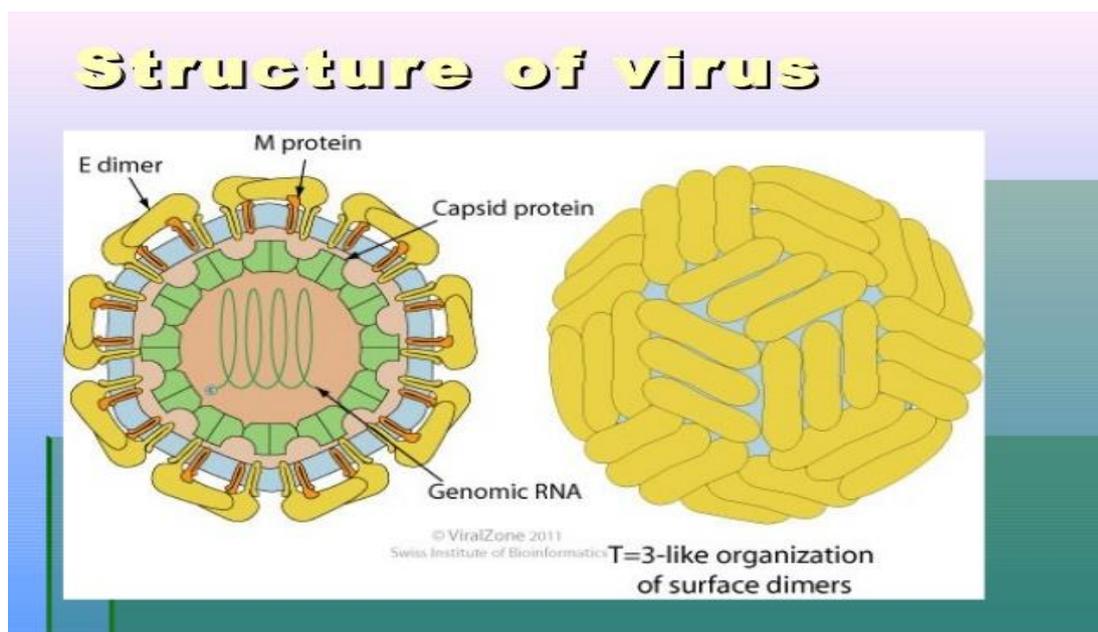
du IV<sup>e</sup> siècle. Les mêmes symptômes sont décrits à partir du XVII<sup>e</sup> siècle sous les noms de « maladie casseuse des os », de « fièvre rhumatismale », de « maladie du dandy », etc., évocateurs des attitudes du malade confronté aux douleurs de la maladie. D'Afrique, elle gagne le continent américain avec la traite des Noirs. En 1780, une épidémie à Philadelphie en fixe la description clinique. À partir de l'épidémie qui frappe la côte est des États-Unis en 1827-1828, l'appellation « dengue » (*dengue fever*) s'impose. Le mot dengue lui-même n'a pas d'étymologie certaine : il est possible qu'il s'agisse, par altérations successives, d'une expression swahilie décrivant les crampes douloureuses caractéristiques. Le vecteur est identifié entre 1903 et 1906 par Graham et Bancroft : ce sont les diptères à tropisme humain du genre *Aedes*. Le virus lui-même est isolé en 1940 par Hotta au Japon (12).

La maladie aujourd'hui connue sous le nom de dengue hémorragique a été identifiée pour la première fois aux Philippines en 1953. L'étiologie de ce syndrome a été reliée au virus de la dengue lorsqu'en 1956 on a isolé chez des malades les sérotypes 2,3 et 4 de ce dernier, toujours aux Philippines ; deux ans plus tard, des virus de la dengue de divers types ont été isolés chez des malades (13).

### **3.1.2. Epidémiologie**

#### **3.1.2.1. Agent pathogène, vecteur et réservoir**

Le virus de la dengue est un virus à ARN du genre Flavivirus. Il existe sous quatre sérotypes (DENV1, DENV2, DENV3 et DENV4). L'infection par un sérotype peut conférer une immunité à vie à ce sérotype mais seulement une immunité transitoire aux trois sérotypes, de sorte qu'un individu peut être infecté plus d'une fois. Les secondes infections sont associées épidémiologiquement à un risque accru de dengue sévère attribué à un renforcement de l'anticorps dépendant de la maladie (14). Le génome viral, un ARN monocaténaire de polarité positive – 11 000 bases environ- comprend un seul cadre de lecture ouvert codant pour trois protéines structurales C, prM/M, E, et sept protéines non structurales : NS1, NS2a/b, NS3 NS4/b, NS5. La réplication est cytoplasmique et l'assemblage du virion se fait au niveau du RE(15).



**Figure 1 :** schéma représentatif des virus de la Dengue(16).

Un cinquième sérotype viral DENV-5 a été isolé en 2013 à Sarawak (partie malaisienne de l'île de Bornéo) sans avoir, à ce jour, occasionné de cas humain car il suit un cycle purement sylvatique contrairement aux quatre autres sérotypes qui suivent le cycle humain

(17).

L'homme est le principal réservoir de virus (RdV) naturel (des singes ont été trouvés infectés en Asie et en Afrique) et le disséminateur de virus (17); La transmission du virus fait suite à une pique du moustique de genre *Aedes*. Le genre *Aedes* regroupe 263 espèces dont les principaux sont *Aedes aegypti* (prédominant dans les pays tropicaux) et *Aedes albopictus* (présent essentiellement en Asie du Sud Est et dans des zones au climat plus tempéré) (18).

*Aedes polynesiensis* est également un vecteur de dengue important et spécifique de la région Pacifique (18). Ce sont des moustiques qui piquent essentiellement le jour. Pour transmettre la maladie, le moustique doit être porteur du virus de la dengue.



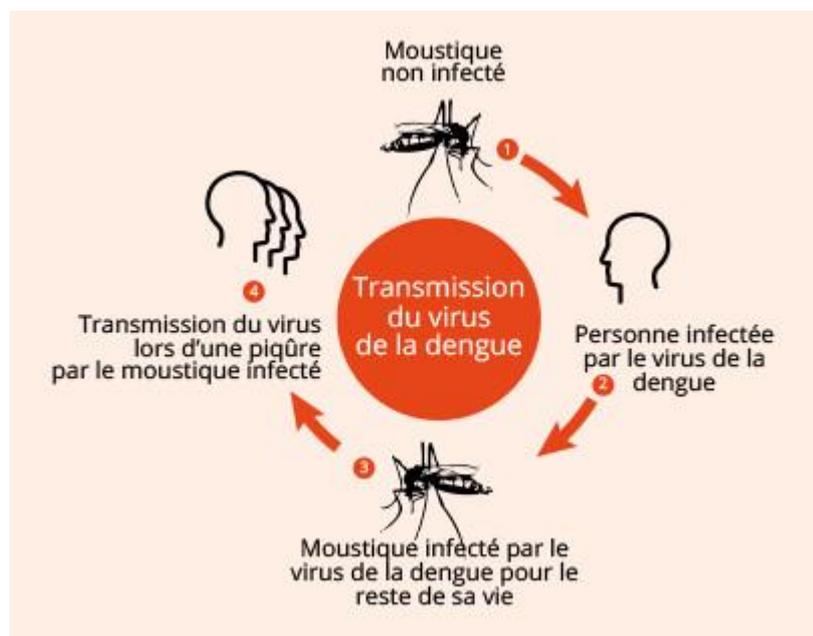
**Figure 2 :**schéma représentatif de *Aedes Aegypti*(19).

### 3.1.2.2. Transmission

Le moustique prélève le virus en piquant une personne atteinte de la maladie pendant la phase de virémie ou dans son sang et c'est ainsi qu'il se contamine.

Le cycle classique du virus chez l'homme est composé d'une incubation avec répllication virale de quelques jours, suivie d'une phase virémique de 5 jours, puis d'une montée d'anticorps protecteurs définitifs contre le sérotype concerné (pour être immunisé définitivement contre la dengue, il faudrait faire 4 épisodes de dengue, chaque fois avec un sérotype différent !). Le moustique peut piquer toute sa vie, il ne meurt pas après la piqûre.

Il n'y a pas de transmission naturelle du virus directement d'homme à homme. La transmission se fait uniquement par le biais du moustique vecteur. Néanmoins, la transmission artificielle par la transfusion sanguine et la greffe sont possibles, d'où les mesures de précaution prises pour écarter notamment du don du sang les personnes atteintes de la maladie, et celles concernant la prévention des accidents d'exposition au sang (20).



**Figure 3 :** Représentation schématique du cycle de transmission du virus de Dengue (22).

### 3.1.2.3. Répartition géographique

C'est l'arbovirose la plus répandue dans le monde et celle qui progresse le plus rapidement. Depuis les années 1970, le nombre de pays affectés et de cas n'a cessé de croître avec un

doublement des cas chaque décennie jusqu'en 2000 puis un quasi doublement tous les 5 ans(21).

L'incidence de la dengue a progressé de manière spectaculaire dans le monde entier au cours des dernières décennies. Le nombre réel de cas est sous-notifié. Selon une estimation récente, on compterait 390 millions de cas de dengue par an dont 96 millions présentent des manifestations cliniques (quelle que soit la gravité de la maladie). Selon OMS 3,9 milliards de personnes dans 128 pays sont exposées à l'infection. La maladie est endémique dans plus de 100 pays en Afrique, dans les Amériques, en Méditerranée orientale, en Asie du Sud-Est et dans le Pacifique occidental ; ces deux dernières régions étant les plus touchées (22).

Le nombre des cas dans les Amériques, en Asie du Sud-Est et dans le Pacifique occidental a dépassé les 3,2 millions en 2015 et continue de progresser. En 2015, la région des Amériques a signalé à elle seule 2,35 millions de cas, dont 10 200 cas de dengue sévère qui ont provoqué 1 181 décès. On estime que, chaque année, 500 000 personnes atteintes de dengue sévère, dont une très forte proportion d'enfants, nécessitent une hospitalisation. Environ 2,5 % d'entre eux en meurent (22).

La situation de la dengue dans le continent Africain est moins connue en raison notamment des capacités diagnostiques limitées et de l'absence de système de surveillance spécifiques. • En octobre 2009, une importante épidémie de dengue à sérotype 3 a été observée au Cap-Vert qui en était jusqu'alors exempt ; plus de 21 000 cas y ont été rapportés. Dans le même temps, le Sénégal rapportait des cas de dengue du même sérotype(21).

- En 2010, une épidémie de sérotype 3 a été rapportée aux Comores, ce pays n'avait pas déclaré d'épidémie depuis 1993 (21).

- En 2010, une épidémie concomitante de dengue et de chikungunya a été rapportée au Gabon (21).

- Souvent, les cas importés diagnostiqués (par exemple en France, Japon, Italie, Espagne, Finlande, ...) chez des voyageurs de retour d'Afrique permettent de mettre en évidence l'existence d'une circulation virale dans certains pays, en particulier en : Afrique de l'Ouest : en Côte d'Ivoire, au Mali, au Sénégal, au Burkina Faso, au Bénin et au Cameroun. Afrique de l'Est : en Tanzanie, Erythrée aux Comores (cas exportés à Madagascar). Afrique du Nord : en Egypte (Sud du Pays). A ce jour, la seule indication d'une circulation de la dengue dans ce pays provient de la confirmation biologique de cas chez des touristes italiens au retour d'un séjour dans le Sud de l'Egypte (23).

Les pays d'Afrique de l'Ouest ne disposent pas de la surveillance nécessaire pour déterminer l'incidence réelle de la dengue ; par conséquent, cette maladie est probablement considérablement sous-estimée. Au Mali, 14 millions de personnes sont potentiellement à risque de contracter une infection par la dengue (24).

En 2006 la séroprévalence (basée sur les résultats du dosage immunosorbant lié à l'enzyme IgG de la dengue) était de 93% au Mali. Des cas positifs de dengue ont été recensés dans les régions de Kayes, Macina, Bourem, Kolokani, Bougouni et Yanfolila(23).

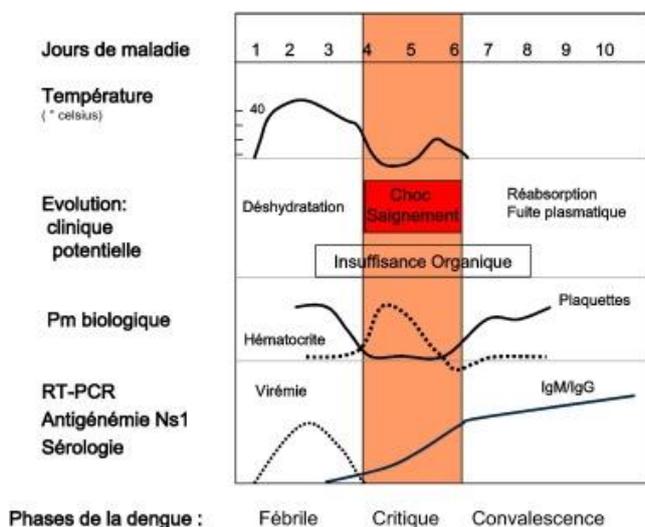
En Octobre et Novembre 2008, le Mali a connu une épidémie de plus de 70 cas de fièvre dengue avec au moins 2 décès suspects de dengue hémorragique. L'écllosion a été causée par le DENV-2 (23).

De 2009 à 2013 au Mali sur un total de 376 échantillons (provenant des Patients ayant des antécédents de fièvre et de syndromes hémorragiques, diarrhéiques ou ictérique) testés par ELISA dengue IgG, la prévalence du virus de la dengue était de 40% (10). En 2018, 429 cas ont été signalé à Bamako (23) .

### **3.1.3. Physiopathologie**

Les virus de la dengue provoquent une infection symptomatique ou une séroconversion asymptomatique. L'infection symptomatique par un virus de la dengue est une maladie systémique et dynamique. Elle présente un spectre clinique large incluant à la fois des manifestations cliniques sévères et bénignes. À l'issue de la période d'incubation, la maladie débute de façon brutale et, chez les malades atteints d'une forme modérée à sévère, évolue ensuite en trois phases : phase fébrile, phase critique et phase de convalescence. Du fait de la nature dynamique de la maladie, sa gravité n'apparaît habituellement qu'autour de la défervescence, c'est-à-dire pendant la transition entre phase fébrile et phase nonfébrile, qui coïncide souvent avec l'entrée dans la phase critique(25).

Lors d'une primo infection par un des sérotypes de la dengue, les immunoglobulines de classe M (IgM) apparaissent avant les immunoglobulines G (IgG), entre le deuxième et le troisième jour après l'accès fébrile. Le taux d'IgM augmente pendant deux à quatre semaines et dépasse largement le taux en IgG. Un pic est atteint vers le 20<sup>ème</sup> jour après le début de la maladie, le taux d'IgM diminue alors rapidement pendant 10 jours puis lentement, pour enfin disparaître après trois à six mois.



**Figure 4:** Evolution de la dengue maladie (18).

La maladie se manifeste d'abord par des symptômes semblables à ceux d'une grippe, notamment de la fièvre, des maux de tête, des douleurs musculaires, des douleurs aux articulations, des douleurs derrière les yeux et de légères éruptions cutanées. La fièvre dure habituellement de 3 à 5 jours et rarement plus de 7 jours (26).

Après une période d'incubation de 2 à 7 jours en moyenne après l'infection par le moustique, les premiers symptômes apparaissent.

#### • **Forme classique**

C'est la forme majoritaire. Ponctuellement invalidante, elle reste bénigne. Une fièvre supérieure à 39°C d'apparition brutale, des frissons, des maux de tête, des nausées et vomissements, des douleurs musculaires et articulaires et une éruption cutanée autour du 5e jour en sont les manifestations. Au bout de 3 à 4 jours, les symptômes s'atténuent puis peuvent s'intensifier à nouveau et être accompagnés de saignements de nez et d'ecchymoses ("bleus"). Ils régressent ensuite complètement. La dengue évolue spontanément après 8 à 10 jours vers une guérison sans séquelles. Chez certains, la convalescence peut être longue et s'accompagner d'une fatigue importante (11).

#### • **Forme hémorragique et forme avec syndrome de choc**

Ces formes qui ne concernent qu'1% des personnes touchées (le plus souvent les enfants de moins de 15 ans) peuvent être très sévères. Elles débutent comme la forme classique mais la fièvre se poursuit et des saignements importants touchant des organes internes (système digestif, peau, cerveau...) surviennent. Ces hémorragies peuvent s'atténuer et la guérison être rapide et sans séquelles. Cependant dans certains cas, et surtout chez l'enfant, un état de choc

(diminution du pouls, refroidissement, douleurs abdominales, agitation, déshydratation) peut se produire et être fatal sans une prise en charge médicale rapide en milieu hospitalier (11).

Sur le plan biologique : on retrouve habituellement une leucopénie, une neutropénie, une lymphopénie avec présence de lymphocytes activés, et une thrombopénie. On peut observer des signes biologiques de sévérité comme une augmentation de l'hématocrite et une hypoalbuminémie, reflets de la fuite plasmatique. On constate fréquemment une cytolysse hépatique modérée et une rhabdomyolyse (fig 4) (18).

La phase de convalescence peut durer de quelques jours à quelques semaines et se manifeste par une asthénie intense, une persistance des myalgies et arthralgies. Certains malades présentent une éruption cutanée érythémateuse avec des zones de peau saine, décrite comme « des îlots de blanc dans une mer rouge »(18).

### **3.1.4. Diagnostic**

#### **3.1.4.1. Circonstances du diagnostic**

Toute fièvre d'origine inconnue nécessite une consultation médicale qui orientera le malade vers un laboratoire de biologie. Dans la recherche de cause de fièvre les pathogènes émergents et re-émergents occupent une place prépondérante soit dans un contexte épidémique ou lorsque les moustiques vecteurs pullulent dans l'environnement.

Un diagnostic rapide et précis est essentiel pour écarter les autres pathologies qui pourraient entraîner les mêmes symptômes ou des symptômes proches (chikungunya, fièvre jaune, l'encéphalite japonaise, etc.) et orienter les modalités de prise en charge. La confirmation du diagnostic permet d'arrêter les investigations diagnostiques et de mettre en place et/ou poursuivre un traitement adapté. Elle permet ainsi d'informer les populations sur les signes d'alerte, de proposer un traitement adapté sans salicylés et de mettre en place un suivi adapté (en particulier pendant la phase critique), avec une mise en place rapide de maintien de la volémie si nécessaire (27). La symptomatologie clinique étant peu spécifique, le diagnostic biologique est nécessaire à la confirmation du diagnostic (27). Selon le stade de la maladie, le diagnostic sera basé sur des techniques différentes. La virémie dure en moyenne 7 jours après le début des signes cliniques, le diagnostic direct est réservé aux stades précoces de la maladie (en pratique la première semaine après le début des symptômes) avec pour méthodes la détection du virus, de son génome ou d'antigènes viraux. Le diagnostic tardif (à partir du 5ème jour) est un diagnostic indirect basé sur la détection d'anticorps IgM et/ou IgG. Entre J5 et J7, les tests directs et indirects doivent être pratiqués de concert (27).

### **3.1.4.1. Diagnostic Direct**

Le diagnostic de la dengue est confirmé par la mise en évidence, dans le sang, du virus (examen virologique) ou de son ADN (technique PCR) pendant les cinq premiers jours de la maladie, ou d'anticorps spécifiques (sérologie) qui apparaissent cinq jours après le début de la maladie. Le diagnostic moléculaire repose principalement sur la PCR. C'est l'amplification des gènes du virus qui permet en même temps de le typer (DENV-1, DENV-2 DENV-3 DENV-4). Si les symptômes sont apparus depuis moins de 5 jours en plus de la PCR l'on peut rechercher les antigènes viraux circulants, notamment la protéine NS1). Les tests utilisés pour la détection de l'antigène NS1, rapides et réalisables dans la plupart des laboratoires, permettent la mise en évidence de l'antigène NS1 dans le sérum des patients du 1er au 5ème jour après l'apparition des signes cliniques.

### **3.1.4.2. Diagnostic indirect**

Lorsque la fièvre dure plus de 7 jours la virémie baisse alors que les anticorps notamment les IgM augmentent suivis par les IgG. Ainsi la sérologie peut être utilisée pour le diagnostic.

Recherche des IgM, détectables à partir du 5<sup>ème</sup> jour de la maladie jusqu'à 2-3 mois (test ELISA ou test rapide) ;

Recherche des IgG, qui apparaissent vers le 10<sup>ème</sup> jour de la maladie pour rester détectable sur le long terme.

Le diagnostic sera confirmé : - par la mise en évidence d'une séroconversion IgG ; - pour les infections itératives, par une augmentation d'un facteur au moins égal à 4 fois du taux d'IgG sur 2 prélèvements à 10 jours d'intervalle.

Des réactions non spécifiques existent notamment en IgM, d'où la nécessité de préciser le contexte clinique et de réaliser un 2<sup>ème</sup> prélèvement à distance si absence de positivité d'une méthode directe ou détection d'IgM isolées (22).

### **3.1.5. Traitement et prévention**

Il est symptomatique. Le traitement des DH et des DSC nécessite l'hospitalisation dans une unité de soins intensifs. Chez les patients évoluant vers une fuite capillaire, la mise en place rapide et la surveillance d'un remplacement volumique intravasculaire est déterminante pour réduire le taux de létalité (17).

Le premier vaccin homologué contre la dengue est le vaccin CYD-TDV (Dengvaxia®), vaccin tétravalent vivant atténué recombinant, utilisant la souche virale antiamaril 17D comme squelette de réplication. Il protège contre les quatre virus de la dengue. Les essais cliniques ont montré que le vaccin Dengvaxia® était efficace et sûr chez les personnes ayant subi antérieurement une infection par le virus de la dengue, mais comportait un risque de formes graves pour les personnes subissant leur première infection naturelle après la vaccination, en particulier chez les enfants de 2 à 9 ans. Ce qui a amené la suspension du programme de vaccination contre la dengue aux Philippines en décembre 2017. Q<sup>2</sup>1Du nouveau sur le vaccin contre la dengue. Les résultats d'une étude d'efficacité d'un autre vaccin développé par la société Takeda (TAK- 003) parue récemment, sont plutôt encourageant (17).

## **3.2. Fièvre de la vallée du Rift**

### **3.2.1. Historique et définition**

La fièvre de la Vallée du Rift (RVF) est une maladie virale aiguë pouvant affecter gravement diverses espèces d'animaux domestiques (tels que les buffles, les camélidés, les bovins, les caprins et les ovins) ainsi que l'homme. La maladie se traduit chez ces espèces par de la fièvre, un tableau clinique sévère, des avortements ainsi qu'une morbidité et une mortalité fortes (28).

Une première description probable de la maladie a été faite en 1913 dans la vallée du Rift au Kenya, chez des moutons laineux d'importation. La fièvre de la vallée du Rift (RVF) est décrite en 1931, avec plus de précisions dans la même région, près du lac Naivasha. Le virus est isolé en 1934 (29)

La maladie touche les ruminants domestiques, en particulier les petits ruminants, jeunes et femelles gravides. Maladie aiguë et souvent mortelle, elle procède par épizooties périodiques, survenant lors des saisons de pluies intenses et prolongées. La maladie vétérinaire s'étend à l'Afrique de l'Est, corne de l'Afrique et Afrique australe. Les premiers cas humains sont signalés en 1951, en Afrique du Sud, chez des sujets au contact d'animaux morts ou infectés de la maladie. L'infection humaine est considérée jusqu'en 1977 comme rare, occasionnelle et sans gravité particulière (syndrome grippal). Un seul décès avait été enregistré en 1975. En Égypte, durant les années 1977 et 1978, la FVR devient un problème de santé publique, avec des épizooties massives accompagnées d'une épidémie humaine de 18 000 à 40 000 cas et 600 décès. À partir de 1977, le virus se propage par circulation à bas bruit, puis avec flambées épidémiques où les cas mortels ne font qu'augmenter. Il s'étend en Afrique subsaharienne

jusqu'en Mauritanie (1987, 1200 cas dont 224 décès). Madagascar est touché en 1979. Au Kenya en 1998, le virus a entraîné le décès de plus de 400 Kényans (29).

En septembre 2000, le commerce du bétail infecté provenant de la Corne de l'Afrique a entraîné la propagation du virus à l'Arabie Saoudite et au

Yémen. C'était la première fois que la maladie était observée en dehors du continent africain. Une nouvelle flambée a été observée en Egypte en 2003. Une nouvelle flambée épidémique a touché le Kenya en 2006 ainsi que la Somalie et la Tanzanie, puis le Soudan en 2007 (30).

### **3.2.2. Epidémiologie**

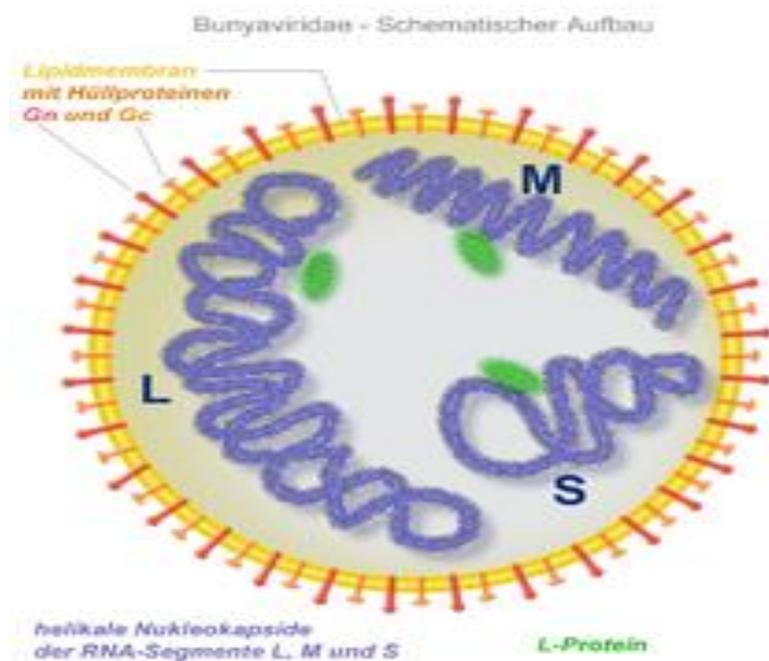
#### **3.2.2.1. Agent pathogène, vecteur et réservoir**

Les virions bunyavirus sont des particules enveloppées, à peu près sphériques, d'un diamètre de 70 à 120 nanomètres(29).

Le virus de la RVF est un virus enveloppé, dont la particule virale est de forme icosaédrique.

Le génome du virus de la RVF est constitué de trois segments d'ARN polarité négative simple brin : un segment large, noté "L", de 6404 nucléotides, un segment moyen, noté "M" de 3885 nucléotides et petit segment, noté "S" (small en anglais) de 1690 nucléotides) (31).

Les segments L et M sont effectivement de polarité négative et codent respectivement pour la protéine L (ARN polymérase ARN-dépendante : RdRp) et pour plusieurs polypeptides (deux glycoprotéines de l'enveloppe Gc et Gn et deux protéines non structurales NSm et 78-kDa, cette dernière protéine pourrait être structurale dans le cas d'infection de cellules d'insectes). Le segment S est lui ambisens, une caractéristique des Phlebovirus. Il code pour deux protéines : la protéine virale de la nucléocapside N et une protéine non structurale NSs qui semble être un important facteur de virulence, exprimée très tôt dans l'infection et responsable de la suppression de la réponse immunitaire innée de l'hôte selon plusieurs mécanismes (31).



**Figure 5 :** Virus de la vallée du rift

Chez l'animal, la maladie se transmet par piqûres de moustiques, principalement du genre *Aedes*. Le réservoir est représenté par des ruminants (bovins, ovins, caprins) qui se contaminent par piqûres de moustiques (une quarantaine d'espèces impliquées).

### 3.2.2.2. Transmission

Chez l'animal, la maladie se transmet par piqûres de moustiques, principalement du genre *Aedes*. Le réservoir est représenté par des ruminants (bovins, ovins, caprins) qui se contaminent par piqûres de moustiques (une quarantaine d'espèces impliquées).

L'homme se contamine essentiellement par contact direct avec des produits animaux contaminés (viande, lait cru...) lors de la manipulation des tissus animaux au cours de l'abattage ou de la découpe, pendant les mises-bas et les interventions vétérinaires ou lors de l'élimination des carcasses ou des fœtus ou en ingérant du lait cru, par inhalation d'aérosols produits au cours de l'abattage des animaux infectés ou par piqûre de moustiques du genre *Aedes* ou *Culex* le plus souvent (32). Certains groupes professionnels, comme les éleveurs, les agriculteurs, les employés des abattoirs et les vétérinaires, sont donc plus exposés au risque d'infection (33)

#### **Le cycle de transmission du RVFV :**

Le virus peut se propager des moustiques femelles à leur progéniture à travers les œufs (transmission verticale).

Dans les œufs, le virus reste viable (infectieux) pendant plusieurs années par temps sec.

Des précipitations excessives permettent à davantage d'œufs de moustiques d'éclore.

Avec l'augmentation des populations de moustiques, le potentiel de propagation du virus aux animaux et à l'homme s'accroît.

Les épidémies du RVFV chez les animaux, plus fréquemment le bétail, entraînent plus de manipulation des animaux infectés, ce qui augmente ensuite le risque d'exposition au virus pour l'homme (34).

Plusieurs espèces de moustiques peuvent propager le RVFV. Les moustiques piqueurs des genres *Culex*, *Aedes* et *Phlebotomus* sont les principaux vecteurs de la forme humaine de la maladie. Les moustiques transmettent le virus à leur descendance par voie trans ovarienne (infection des œufs) (34). Les conditions environnementales, particulièrement les précipitations, représentent un facteur de risque important pour les épidémies à la fois chez les animaux et chez l'homme. Les épidémies de RVF sont très souvent liées aux années de précipitations exceptionnellement fortes et d'inondations, car les moustiques propagent la maladie et les fortes précipitations permettent à davantage d'œufs d'éclore (34,35).

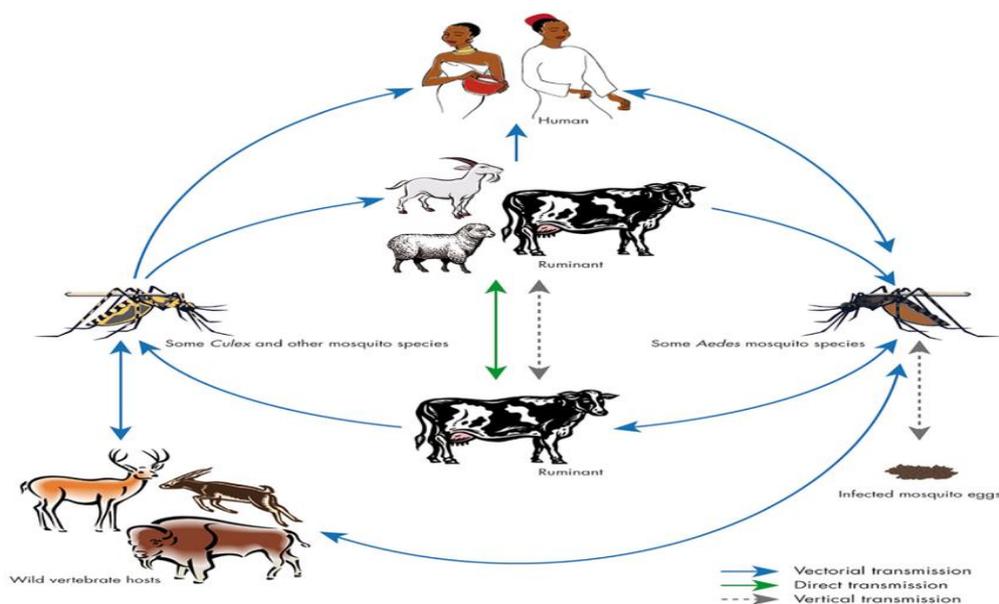


Figure 6 : Schéma représentatif du cycle de transmission du virus de la Vallée du rift (37).

### 3.2.2.3. Répartition géographique

Le virus de la fièvre de la vallée de Rift (RVFV) a causé plusieurs épidémies surtout en Afrique et la péninsule arabique constituant une menace importante pour la santé humaine et animale. Elle fut identifiée pour la 1ère fois en 1930 au Kenya. C'est en Egypte que la 1ère et la plus

importante épidémie de la RVFV s'est produite en 1977 / 78 avec une multitude d'humains infectés et d'énormes pertes économiques dans les bétails (25;28).

Une nouvelle flambée épidémique a touché le Kenya en 2006 ainsi que la Somalie et la Tanzanie. Une série d'endémies à grande échelle de RVFV dans toute la gamme endémique, y compris l'Afrique de l'Est 1997-1998, 2006-2007, le Soudan (2007), Mauritanie (2000,2012), et l'Arabie Saoudite et au Yémen (2000) a gravement affecté la santé et l'économie de dizaine de millier d'humains et des centaines de millier de bétails (25;28).

C'était la première fois que la maladie était observée en dehors du continent africain, suscitant des inquiétudes quant à sa propagation possible vers d'autres régions de l'Asie et de l'Europe (30).

Le 16 septembre 2016, l'Organisation mondiale de la santé a confirmé une épidémie de FVR à la frontière ouest du Niger avec le Mali, dans la région de Tahoua. L'épidémie s'est produite dans la population d'éleveurs transhumants, avec 399 cas humains et 33 décès signalés. Une épidémie épizootique de FVR a également été signalée parmi le bétail au cours de la même période (2).

En juillet 2017, les traces sérologiques (IgM) de la Fièvre de la Vallée du Rift ont été découvertes, chez un enfant de 10 ans. Mais ce cas index n'a pas été suivi d'autres cas. Des cas de portage d'IgG contre la FVR, avaient été découverts aussi chez des Maliens expatriés travaillant dans des abattoirs en Arabie Saoudite en 1999 et la présence du virus a aussi été signalée chez un Malien transplanté rénal, en France en 2015. Chez les bovins, la séroprévalence est surtout élevée dans les 3 régions du nord (Gao, Tombouctou et Kidal) allant de 10 à 13% (36).

### **3.2.3. Physiopathologie**

La Fièvre de la vallée du Rift (RVF) est une zoonose virale africaine, affectant principalement les animaux domestiques ruminants et pouvant se transmettre aux humains. Elle se manifeste comme une fièvre, souvent hémorragique chez l'animal et parfois (1 à 3 % des cas) chez l'homme. Elle est due au virus RVFV qui est rattaché au genre *Phlebovirus*, de la famille des *Bunyaviridae*

#### *Chez l'animal domestique*

Les manifestations cliniques varient selon l'espèce animale et d'autres facteurs tels que l'âge et l'état physiologique (gestation). Les caractéristiques principales définissant la maladie pendant

les épizooties sont l'apparition de vagues d'avortements ainsi qu'une mortalité élevée de jeunes animaux (notamment les agneaux). Chez les populations immunologiquement naïves qui sont infectées par le virus RVF, les femelles gravides avortent quasi-systématiquement (80-100 %) (37) Le virus RVFV cible surtout les cellules du foie et de la rate, entraînant des hémorragies digestives (le foie produisant les facteurs de coagulation). Chez les sujets les plus jeunes (agneaux, veaux...), une hépatite suraigüe fébrile avec hémorragies massives entraîne rapidement la mort. Chez les animaux adultes, la maladie est relativement moins grave, avec fièvre, jaunisse, hémorragie nasale ou intestinale, mais avec une mortalité de 5 à 20 % pour le gros bétail, et de 30 à 50 % pour les chèvres et moutons (29).

### **Chez l'humain**

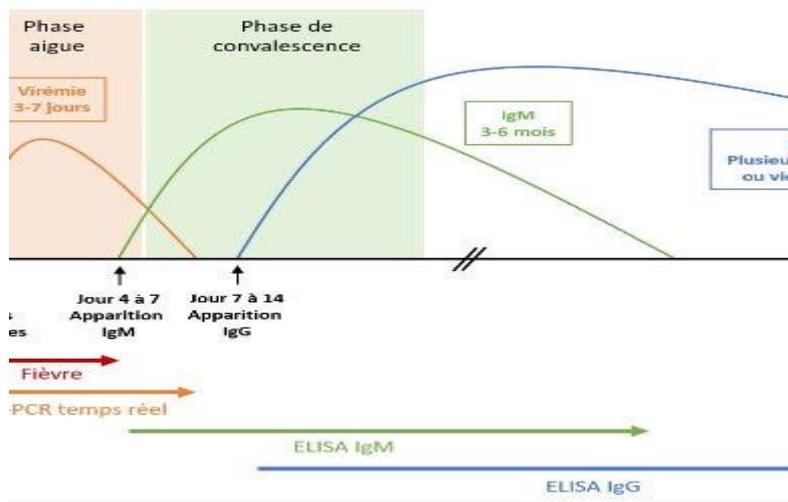
L'homme infecté par la RVF peut n'avoir aucun symptôme ou présenter une affection légère. La maladie se manifeste par de la fièvre, de l'asthénie, des myalgies (douleurs musculaires), des douleurs dorsales, des vertiges, une pathologie hépatique et une perte de poids. Chez certains patients, la maladie peut évoluer en fièvre hémorragique, en encéphalite (inflammation cérébrale), ou en pathologie oculaire (inflammation oculaire, cécité). Des complications sévères se manifestent dans 1-4% des cas bien que la majorité des patients se rétablissent après quatre à sept jours. Environ un pour cent (1%) des patients souffrant de la RVF décèdent de la maladie (28).

#### **3.2.4. Diagnostic**

##### **3.2.4.1. Diagnostic direct**

Le VFVR peut être isolé du sang, du cerveau, du foie et de divers autres tissus. La virémie atteint son niveau maximum au cours des quatre premiers jours de fièvre. Pour diagnostiquer rapidement l'agent pathogène, on a recours à des méthodes de biologie moléculaire comme la réaction polymérase en chaîne par transcriptase inverse (RT-PCR) qui permet d'identifier le génome viral (ARN) dans des échantillons de test. L'isolement de RVFV dans le sang est réalisé au moyen de cultures cellulaires, telles les cellules VERO. L'isolement du virus ne doit toutefois être effectué que dans des laboratoires du niveau 3 de sécurité biologique (35).

##### **3.2.4.2. Diagnostic indirect**



**Figure 7 :** Cinétique des infections aux arbovirus et les tests appropriés (39).

Les anticorps spécifiques de classe IgM et IgG contre le VFVR peuvent être détectés au moyen de divers tests sérologiques. Ces analyses ne sont pratiquées de manière courante que par un petit nombre de laboratoires spécialisés (35). L'interprétation des résultats doit tenir compte d'éventuelles réactions croisées avec des anticorps contre le virus de la fièvre de la mouche des sables qui fait également partie du genre *Phlebovirus* (35).

### 3.2.5. Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique de la RVF. Un traitement symptomatique de réanimation est mis en œuvre dans les formes graves. La ribavirine a une activité antivirale sur les bunyaviridae, mais il n'y a pas d'information car la ribavirine n'a jamais été utilisée dans la FVR (30).

Vaccination humaine : un vaccin inactivé a été développé à usage humain, qui n'est pas encore commercialisé, mais qui, expérimentalement, a protégé des personnes en contact avec le bétail (vétérinaires) et des personnels de laboratoire. D'autres candidats vaccins sont en cours d'expérimentation (33).

## 3.3. Zika

### 3.2.1. Historique

Il tire son nom d'une forêt de l'Ouganda, située à proximité de la capitale, Kampala, où il a été identifié pour la première fois chez un singe macaque rhésus, en 1947 (38). Il a été isolé plus tardivement chez l'Homme, en 1954 au Nigéria. Des épidémies sont survenues en Micronésie (2007), Polynésie française (2013), Nouvelle Calédonie (2014). Le vecteur est, comme pour

la dengue et le Chikungunya, un moustique du genre *Aedes*. Outre la transmission vectorielle, une transmission sexuelle et périnatale vient d'être démontrée, ainsi que par transfusion sanguine (39).

Des années 1960 aux années 1980, on a observé des infections humaines en Afrique et en Asie, s'accompagnant en général de symptômes bénins. La première grande flambée de maladie à virus Zika a été notifiée sur l'île de Yap (États fédérés de Micronésie) en 2007. En juillet 2015, le Brésil a signalé un lien entre l'infection à virus Zika et le syndrome de Guillain-Barré. En octobre 2015, il a aussi signalé le lien avec la microcéphalie (40).

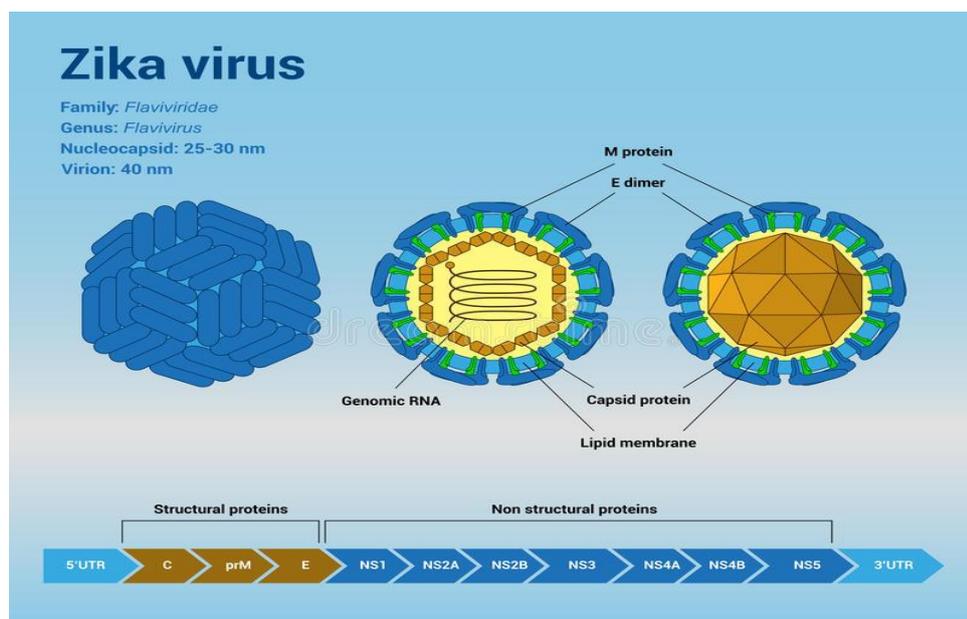
### **3.2.2. Epidémiologie**

#### **3.2.2.1. Agent pathogène, vecteur et réservoir**

Le virus Zika est un Flavivirus enveloppé à simple brin (39).

Le ZIKV est un virus enveloppé d'environ 40 nm de diamètre, à ARN simple brin de polarité positive d'environ 11 kb (41).

Des analyses phylogénétiques ont montré qu'il était composé d'un lignage africain, subdivisé en deux sous-lignages, et d'un lignage asiatique responsable de la majorité des épidémies décrites (1)(42). Le génome du ZIKV est composé d'un seul cadre de lecture codant une polyprotéine aboutissant, après clivage, à la libération de 3 protéines structurales (C, prM et E) et de 7 protéines non structurales (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b and NS5) fig(43). La protéine C forme la capsid (qui entoure l'ARN) ; la protéine prM est un précurseur de la protéine M qui s'insère dans l'enveloppe du virus, le fragment pr est quant à lui excrété lors de la sortie du virus de la cellule hôte ; la protéine E est la composante principale de l'enveloppe, elle est impliquée dans différents aspects du cycle viral, permettant la fixation et la fusion du virus aux cellules de l'hôte. Chez les flavivirus, les protéines non structurales s'associent aux membranes cellulaires du reticulum endoplasmique où elles forment un complexe de réplication dans lequel la protéine NS5 assure la réplication de l'ARN viral par son activité ARN-polymérase ARN dépendante. Comme pour les autres membres des flavivirus, la réplication virale s'effectue dans le cytoplasme de la cellule infectée. Cependant, des antigènes viraux peuvent se retrouver au niveau du noyau (44).



**Figure 8 :**La Structure du virus de Zika.

La fièvre Zika est due à un arbovirus (virus transmis par les insectes), appartenant à la famille des *Flaviviridae*, du genre *flavivirus*, comme les virus de la dengue ou encore de la fièvre jaune. L'insecte vecteur de la maladie est le moustique femelle du genre *Aedes* qui est identifiable grâce à la présence de rayures noires et blanches sur ses pattes. L'espèce actuellement capable de transmettre le virus Zika est l'*Aedes aegypti*, originaire d'Afrique. L'*Aedes albopictus* (moustique tigre, originaire d'Asie) pourrait s'avérer également être un vecteur du virus Zika, comme il l'est déjà pour la dengue et le chikungunya(45).

Ce virus a été isolé pour la première fois d'un singe Rhésus en 1947 en Ouganda. Des anticorps anti-Zika ont été trouvés chez des primates en Afrique et en Asie, suggérant l'existence d'un cycle selvatique pour ce virus (46).

### 3.2.2.2. Transmission

- **Transmission vectorielle**

Le moustique est infecté par le virus lors d'un repas sanguin, quand il pique une personne porteuse du Zika. Le virus se multiplie au sein du moustique sans conséquence pour l'insecte. Puis, lors d'une prochaine piqûre, le moustique déverse le virus dans le sang d'une nouvelle personne. Les symptômes apparaissent 3 à 12 jours après la piqûre, mais durant ce laps de temps la personne peut être à l'origine de l'infection d'autres moustiques si elle se fait piquer à nouveau. C'est pourquoi les malades atteints du Zika doivent éviter d'être piqués afin d'interrompre le cycle de transmission virale (47).

- **Transmission périnatale**

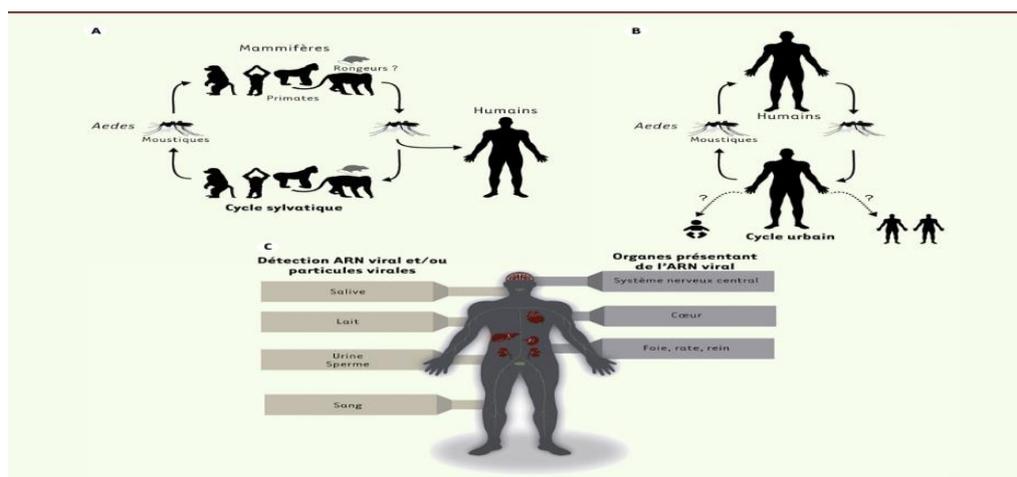
Lors de l'épidémie en Polynésie française, deux cas de transmission périnatale ont été décrits

- **Transmission sanguine**
- **Par transfusion sanguine et greffe d'organes.**
- **Transmission sexuelle**

La principale voie de transmission par le virus Zika est le moustique du genre Aedes. Mais toute fois une transmission du virus par voie sexuelle pourrait être également possible, des données factuelles limitées ayant été collectées dans quelques cas (48)

Présence du virus dans les liquides biologiques

En dehors du sang et du sperme, le génome viral a aussi été détecté dans la salive avec la même cinétique que celle du virus dans le sang. Enfin le génome viral a été détecté dans les urines alors que le virus n'était plus détectable dans le sang et ceci deux à trois semaines après le début des signes cliniques (46)



**Figure 9** : Cycles de transmission et organes cibles. a. cycle sylvatique impliquant des réservoirs animaux (probablement des primates) et un vecteur du genre Aedes. L'homme n'étant qu'un hôte accidentel de ce type de transmission. b. cycle urbain impliquant l'homme un vecteur du genre Aedes. c. liste des organes et fluides biologiques pour lesquels des particules virales ou de l'ARN viral ont été mis en évidence.

### 3.2.2.3. Répartition géographique

Le virus Zika est de la même famille que les virus de la fièvre jaune, de la dengue et du Chikungunya. Les séquences virales mettent en évidence deux lignées africaines et une lignée asiatique, laquelle a été responsable de l'épidémie en Amérique. Il a été identifié pour la première fois en 1947 chez un singe sentinelle dans la forêt Zika en Ouganda par le biais du réseau de surveillance de la fièvre jaune selvatique. Durant les années 1950 à 1980, ont été observées des infections humaines à virus Zika en Afrique et en Asie. Six cas ont été rapportés en Afrique, en Ouganda et au Nigeria. Un cas a été rapporté au Portugal chez un laborantin après vaccination contre la fièvre jaune en 1973. Sept cas ont été observés à Java (Indonésie) en 1977-1978 (17). (44)

Le virus Zika est détecté pour la première fois chez un singe en **Ouganda** en **1947**. Un an plus tard, il est isolé dans la même région chez un moustique *Aedes*(47).

Les premiers cas humains apparaissent dans les années **1970** dans d'autres pays d'**Afrique** (Ouganda, Tanzanie, Égypte, République centrafricaine, Sierra Leone, Gabon et Sénégal), puis, dans certains pays d'**Asie** (Inde, Malaisie, Philippines, Thaïlande, Viêt Nam et Indonésie) (47).

En **2007**, une réelle épidémie s'est déclarée en **Micronésie** (Ile de Yap dans le Pacifique), causant 5 000 infections. En **2013 et 2014**, en **Polynésie française**, 55 000 cas de Zika ont été signalés. L'épidémie se propage ensuite dans d'autres îles du Pacifique et notamment, la Nouvelle-Calédonie, les îles Cook et l'île de Pâques. Le virus Zika est détecté pour la première fois dans le Nord-Ouest du Brésil en **mai 2015** et sa présence s'étend très rapidement dans les autres régions du pays. Le Brésil rapporte le plus grand nombre de cas de Zika jamais décrit jusqu'à présent : entre 440 000 à 1 500 000 cas suspects rapportés. Le virus est présent depuis **octobre 2015** en Colombie, Salvador, Guatemala, Mexique, Panama, Paraguay, Surinam, Venezuela et Honduras (47).

La circulation du virus Zika (ZIKV) au Mali n'a pas été clairement caractérisée. Par conséquent, une enquête sérologique auprès de 793 volontaires asymptomatiques > 15 ans (2016) et 637 donneurs de sang (2013) a été menée pour évaluer la séroprévalence de l'infection par le ZIKV dans 2 régions éco climatiques du Mali, la savane tropicale et la région semi-aride chaude, en utilisant ELISA et des tests de séroneutralisation. La séroprévalence globale était d'environ 12%(8).

### 3.2.3. Physiopathologie

La maladie apparaît être asymptomatique dans 74 à 81 % des cas. La durée d'incubation varie de 3 à 12 jours (46).

Les symptômes sont souvent très légers ou absents. Lorsqu'elle est symptomatique, l'infection peut inclure une éruption cutanée, de la fièvre, une arthralgie et une conjonctivite. L'infection par le virus Zika pendant la grossesse est une cause du syndrome Zika congénital et peut également être un déclencheur du syndrome de Guillain – Barré (40). Dans l'expérience de l'épidémie de Polynésie française (297 cas), le principal signe clinique était un exanthème maculo-papuleux (92 %). Il avait été auparavant bien décrit, par un médecin malade, comme une éruption cutanée érythémateuse d'évolution descendante, du visage aux extrémités des membres, prédominant au tronc, et prurigineuse. Les autres signes décrits dans cette épidémie étaient : asthénie (78 %), fièvre ou plutôt fébricule (72 %), arthralgies (65 %), céphalées, possiblement rétro-orbitaires (46 %), myalgies (44 %), conjonctivite ou hyperhémie conjonctivale (63 %) et, plus tardivement œdème des extrémités (47 %). La fièvre apparaît peu élevée et transitoire. Dans l'épidémie de Yap la durée médiane de l'exanthème était de 6 jours (2-14 jours) et celle des arthralgies de 3,5 jours (1-14 jours). La persistance de douleurs articulaires est néanmoins à surveiller car elles peuvent se prolonger jusqu'à 21 jours chez un patient ainsi que rapporté dans l'étude préliminaire au Brésil (46).

Dans ce contexte, le ZIKV est considéré comme une urgence de santé publique internationale, selon la déclaration de l'OMS en février 2016. L'apparition de ces complications concomitantes à des épidémies de fièvre Zika, marque la nécessité de confirmer l'imputabilité au virus Zika. La survenue de deux types de complications chez des personnes infectées par le ZIKV a été décrite durant les épidémies de ZIKV du Brésil en 2015-2016 et de la Polynésie Française en 2013-2014, suite à une augmentation inhabituelle du nombre de cas. Il s'agit principalement :

- de complications neurologiques, dont le syndrome de Guillain-Barré (SGB) : Le syndrome de Guillain-Barré est une pathologie auto-immune, dans laquelle le système immunitaire du patient attaque les nerfs périphériques. Le SGB est actuellement la principale cause de paralysie aigüe généralisée non-traumatique d'origine périphérique dans les pays développés.

- et de malformations congénitales dont la microcéphalie (49).

Il n'y a pas de données biologiques précises, faute d'investigation chez un grand nombre de patients. Néanmoins, la leucopénie et la thrombopénie semblent absentes ce qui différencierait, dans une certaine mesure, le Zika du chikungunya et de la dengue. Les principaux diagnostics différentiels sont les autres causes d'exanthème fébrile dont les principales, dans un contexte

tropical, sont la dengue, le chikungunya et la leptospirose, auxquelles il faut ajouter les étiologies plus cosmopolites comme la rougeole, la mononucléose infectieuse, la rubéole, et d'autres causes moins fréquentes d'exanthème (49).

### **3.2.4. Diagnostic**

#### **3.2.4.1. Diagnostic biologique direct**

Il repose sur la détection du génome viral par RT-PCR.

-dans le sang : la virémie est transitoire et la charge virale faible et brève (de 0 à 7 jours après le début des signes cliniques) ;

-dans la salive : le virus est présent et détecté pendant la même durée que dans le sang ; la valeur de la charge virale est inconnue ;

- dans les urines : le virus est présent jusqu'à 10 jours après les symptômes et la charge virale est plus élevée (39).

#### **3.2.4.2. Diagnostic biologique indirect**

La détection des anticorps spécifiques IgM +/- IgG anti-Zika Les IgM spécifiques du virus Zika peuvent être détectées par technique ELISA ou immunofluorescence dans le sérum des patients infectés, environ cinq jours après la survenue des symptômes et peuvent permettre un diagnostic de l'infection plus tardif que la RT-PCR sur sang et urines. Le problème majeur de l'utilisation de cette recherche sérologique, avec les techniques disponibles actuellement, est son manque de fiabilité du fait de l'existence de réactions croisées entre les anticorps anti-Zika et ceux résultant des infections par d'autres flavivirus, en particulier le virus de la dengue qui co-circule très souvent avec le virus Zika. En d'autres termes, un résultat positif pour la recherche d'IgM anti-Zika ne prouve pas spécifiquement une infection par le virus Zika et un titrage des anticorps neutralisants (à minima ceux des virus Zika et de la dengue) par séroneutralisation doit compléter la recherche sérologique pour porter un diagnostic. Cependant, il faut souligner que le test de séroneutralisation lui-même est parfois difficile d'interprétation, en particulier chez les sujets antérieurement infectés par un autre flavivirus ou vaccinés contre un flavivirus, tel que le virus de la fièvre jaune. En outre, cette technique est assez lourde et complexe (laboratoire sécurisé), rendant difficile une mise en œuvre en diagnostic de routine (50).

### **3.2.5. Traitement et prévention**

Actuellement il n'existe pas de vaccin pour prévenir l'infection par le virus Zika, ni de médicament spécifique pour soigner la maladie.

Le traitement va consister à atténuer les symptômes douloureux, par la prise d'antalgiques. Toutefois, la prise d'aspirine est à éviter tant que le diagnostic n'a pas clairement écarté la possibilité d'une infection par le virus de la dengue, car dans ce cas l'action anticoagulante du médicament pourrait induire des saignements (47).

# MÉTHODOLOGIE

## 4. MÉTHODOLOGIE

### 4.1. Lieux d'étude

L'étude s'est déroulée au Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) pour le recrutement des donneurs de sang, et au niveau du Centre d'Infectiologie Charles MERIEUX pour le diagnostic biologique des viroses.

#### 4.1.1 Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS)

Le centre national de transfusion sanguine a été créé par l'ordonnance N° 0041/P-RM du 20 septembre 2000. Bien avant cette date, il existait déjà en Aout 1960 la banque de sang de l'hôpital du point G, puis le 16 décembre 1964 la banque nationale de sang a été inaugurée.

Actuellement c'est un service public à caractère scientifique, technologique.

Le centre national de transfusion sanguine a pour mission de collecter, de traiter, de conditionner, de conserver le sang humain et ses dérivés : sang total, concentré de globules rouges (CGR), le concentré de globules blancs (CGB), le concentré de et le plasma frais congelé (PFC) en vue de les distribuer aux établissements sanitaires publics et privés qui en exprime le besoin.

L'organisation et les modalités de fonctionnement du CNTS sont fixés par le décret N°00587/P-RM du 23 septembre 2000 qui abroge les dispositions du décret N°90-38/P-RM du 5 juin 1990.

Il comprend cinq départements et une Agence comptable :

- ❖ Département Administration générale ;
- ❖ Département laboratoire ;
- ❖ Département Promotion, Collecte de sang ;
- ❖ Département Préparation, Conservation et Distribution des produits sanguins ;
- ❖ Département Recherche et Formation ;
- ❖ Agence comptable.

Les activités menées au cours de la présente étude au CNTS étaient :

- ❖ La sélection médicale des donneurs ;
- ❖ Le prélèvement de sang ;
- ❖ Le conditionnement du sang prélevé avant l'envoi au CICM.

#### **4.1.2. Centre d'Infectiologie Charles Mérieux**

Ce centre a servi de lieu de stockage et d'analyses biologiques des échantillons de cette étude.

Il est situé dans le quartier de l'ex- base aérienne de Bamako, rue du Docteur Charles

Mérieux. Il a été créé grâce au partenariat entre le Gouvernement de la République du Mali et la Fondation Mérieux.

Il a été inauguré en janvier 2005 et depuis, ses activités sont en cours jusqu'à nos jours. Il est organisé en une administration générale, un centre de formation et un laboratoire d'analyses médicales dénommé Laboratoire Rodolphe Mérieux (LRM). Ses activités portent sur le diagnostic biologique, la formation et la recherche en infectiologie. Les activités de diagnostic biologiques sont les examens biochimiques, hématologiques, immunologiques, parasito-mycologiques, bactériologiques et virologiques.

Le personnel est composé de 29 agents, répartis entre les services techniques du LRM (17 agents) et les fonctions de support administratif, financier et logistique (12 agents).

Le laboratoire Rodolphe Mérieux (LRM) se compose de laboratoire 1 et 2 au sein desquels les activités de recherche et de diagnostic sont effectuées. Le Laboratoire 1 est équipé pour réaliser des examens d'hématologie, de biochimie et d'immunologie et le Laboratoire 2 est organisé pour la microbiologie (bactériologie, virologie et parasitologie-mycologie).

Les examens moléculaires se déroulent dans 3 pièces séparées : une salle d'extraction, une salle de préparation de « Mix » et une salle d'amplification. En outre, il existe 3 salles de prélèvements et une salle des réfrigérateurs.

En plus, le CICM dispose également d'un laboratoire fixe de sécurité microbiologique de niveau 3 (P3) pour le diagnostic des tuberculoses multi-résistantes et d'un laboratoire mobile pour le diagnostic de certains pathogènes émergents potentiellement dangereux. Le laboratoire effectue également des analyses spécialisées en partenariat avec le laboratoire

BIOMNIS de Lyon, France.

#### **4.2. Type et période d'étude**

Il s'agissait d'une étude transversale, descriptive dont la collecte s'est déroulée de Juillet/2019 à Juin/2020

### **4.3. Population d'étude**

La population d'étude était constituée de donneurs de sang venus au CNTS pendant la période d'étude. Elle était composée de :

1. Donneurs volontaires bénévoles : qui correspondent aux donneurs qui viennent donner volontairement leur sang ;
2. Donneurs familiaux ou de compassion : qui correspondent aux donneurs de remplacement, qui donne du sang pour leur famille ou un proche ;
3. Donneurs occasionnels : qui correspondent aux donneurs qui étaient venus à l'occasion du recrutement de la police nationale.

#### **4.3.1 Critère d'inclusion**

Etaient inclus dans notre étude :

Les donneurs de sang qualifiés par la sélection médicale notamment :

Avoir une pression artérielle normale

Avoir un poids supérieur ou égal à 55 kg

Ne pas être en état de grossesse, de menstruations, et d'allaitement

Ne pas être convalescent ou sous un traitement pour une maladie quelconque

Ne pas être polytransfusé

Ne pas être opéré ou de subir un examen endoscopique récemment

Antécédant de troubles physiologiques graves

Avoir des comportements à risque : partenaires multiples ou occasionnels, tatouage, piercing, homosexualité, drogue...

Avoir une fièvre récente, antécédant de transfusion, toux chronique, antécédant de transfusion, IST....

Les donneurs de sang ayant donné leur consentement pour participer à l'étude.

#### **4.3.2. Critère de non inclusion**

N'étaient pas inclus dans notre étude

Les candidats au don de sang non qualifiés au cours de la sélection médicale,

Les donneurs de sang n'ayant pas donné leur consentement.

### **4.3.3. Echantillonnage**

L'échantillonnage était de type aléatoire. Tous les donneurs qui répondaient aux critères d'inclusion de l'étude étaient invités à participer à cette étude. En calculant la taille de l'échantillon par la formule  $N = Z^2 \times P(1-P) / E^2$ , nous avons tirés 420 donneurs au hasard dont les échantillons étaient numérotés par ordre de prélèvement ; pour raison de coût élevé des réactifs la taille de notre échantillon a été limitée à 200 donneurs.

N est la taille de l'échantillon. Z correspond au niveau de confiance à

95% :  $Z = 1,96$ . P est la prévalence de la dengue selon une étude menée au Mali  $P = 40$  à  $93\%$  (36)

E est la marge d'erreur :  $E = 5\%$  ;

## **4.4. Techniques de laboratoire**

### **4.4.1. Matériels pour prélèvement**

Nous disposions :

D'un local bien aéré ventilé et éclairé,

Tubes contenant un anticoagulant (EDTA),

D'un garrot,

Du coton,

D'alcool à  $70^\circ$ ,

Des gants,

Des poches de sang,

Des poubelles,

D'eau de décontamination.

Matériel pour l'identification

Pipette,

Embout,

Tubes Eppendorf,

Colonnes,

Centrifugeuse,

Boite à gant,

Poubelle,

Réactifs pour extraction (Kit QIAGEN QIAmp Viral RNA),

Réactifs pour Master Mix (Dengue/Zika, RVFV),

Automate MIC 4 qPCR Cyclor

#### **4.4.2. Prélèvement**

Au minimum 2,5 ml de sang était prélevé dans le tube contenant l'anticoagulant (tube EDTA) puis étiqueté. Les échantillons prélevés étaient stockés par semaine au CNTS puis acheminés au CICM à la fin de semaine où ils étaient immédiatement aliquoter. Les sérums récupérés étaient ensuite mis à moins 80 °C.

#### **4.4.3. Extraction d'ARN viraux**

Extraction des acides nucléiques avec le Kit QIAGEN QIAmp Viral RNA

L'extraction d'acides nucléiques d'un matériau biologique requiert la lyse cellulaire, l'inactivation des nucléases cellulaires et la séparation de l'acide nucléique souhaité de débris cellulaires. La procédure de lyse idéale est souvent un compromis de techniques et doit être suffisamment rigoureuse pour briser le matériau de départ complexe (par exemple, le tissu), mais suffisamment douce pour préserver l'acide nucléique cible. Les procédures de lyse courantes sont les suivantes : • la rupture mécanique (ex. : broyage ou lyse hypotonique), • le traitement chimique (ex. : lyse détergente, agents chaotropiques, réduction des thiols) • et la digestion enzymatique (ex. : protéinase K).

Elle avait lieu sous un poste de sécurité microbiologique (PSM) classe II.

Préparation préalable des réactifs :

Le mélange "RNA carrier" + Tampon AVE :

310 µl de tampon AVE étaient ajoutés au tube contenant 310 µg du carrier ARN lyophilisé pour obtenir une solution de 1 µg/µl. Le « ARN carrier » complètement dissout était partagé en aliquote et conservé à -20°C.

Le mélange "RNA carrier" + Tampon AVE+ Tampon AVL :

5,6µl du "RNA carrier" dilué étaient mélangés à 560 µl de tampon AVL. Pour un plus grand nombre d'échantillons, les volumes étaient calculés ainsi qui suit

Les tampons AW1 et AW2 :

Les flacons de ces 2 tampons sont reconstitués en ajoutant 130 ml d'éthanol pour obtenir 228 ml du tampon AW1 et 160 ml d'éthanol pour obtenir 226 ml du tampon AW2.

Préparer la solution de travail (AVL + RNA-AVE) en fonction du nombre d'échantillons à extraire.

Distribuer 560 µl de cette solution dans chaque tube correspondant à chacun des échantillons à tester et au contrôle négatif

Ajouter 140 µl de l'échantillon correspondant et 140 µl d'eau distillée dans le contrôle négatif

Bref vortex

Incuber à (15-20°C) pendant 10 min

Ajouter 560 µl d'Ethanol dans chaque tube

Bref vortex

Distribuer 630 µl du mélange dans des colonnes correspondant à chaque échantillon et au contrôle négatif

Centrifuger à 8000 rpm pendant 1 min

Distribuer 630 µl dans des colonnes (changement de colonnes)

Centrifuger à 8000 rpm pendant 1 min

Distribuer 500 µl de AW1 puis centrifuger à 8000 rpm pendant 1 min

Distribuer 500 µl de AW2 puis centrifuger à 14000 rpm pendant 3 min

Ajouter 40 µl de AVE puis incuber (15-25) pendant 1 min } 2 fois

Centrifuger à 8000 rpm pendant 1 min } 2 fois

PCR ou -20 °C

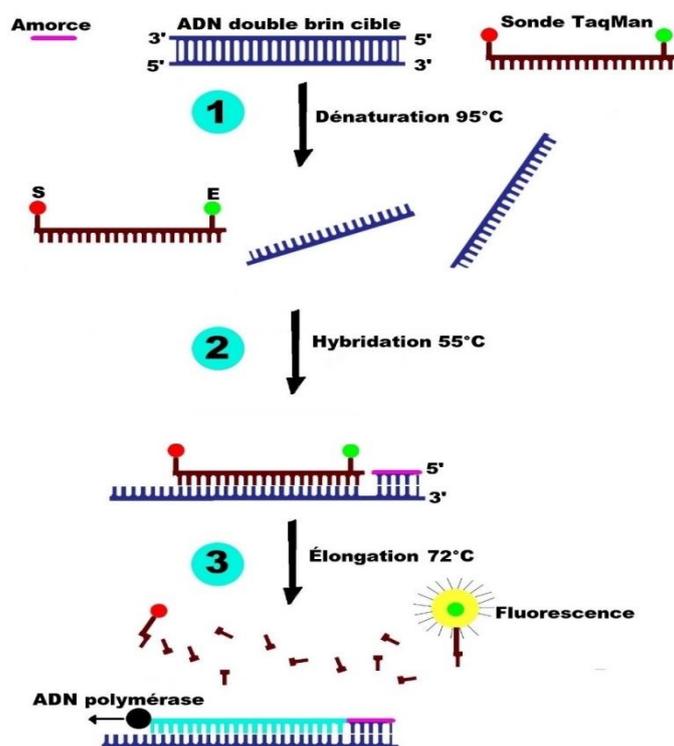
#### **4.4.4. RT-qPCR**

Nous avons recherché l'ARN viral des différents agents pathogènes en utilisant la « Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction ».

#### **Principe**

A l'inverse des techniques de RT-PCR classique dont les étapes d'amplification et d'analyse du produit amplifié sont séparées, la RT-PCR en temps réel est une technique en une seule étape, utilisée pour quantifier l'ARN viral.

La technologie de la RT-PCR en temps réel est basée sur l'utilisation des sondes fluorescentes pour la détection et la quantification d'un ARN. Le brin d'ARN 5'>3' est retrotranscrit en ADNc 5'>3' en présence de l'enzyme « SuperScriptIII RT ». Le brin d'ADNc est ensuite amplifié en présence d'une enzyme thermostable (Taq polymérase) et des amorces puis détecté par une sonde fluorescente. Il existe plusieurs types de sondes fluorescentes : les agents intercalants (bromure d'éthidium et SYBR®Green) et les autres comme Taqman, FRET, MolecularBeacons, Scorpion.



**Figure 10** : Etapes de la PCR en temps réel utilisant le TaqMan 3.

Mode opératoire

Préparation du mélange réactionnel (Master mix)

Le LRM dispose d'une salle de Mix où on a réalisé le mélange réactionnel dans des micro tubes de 1,5. La composition du mélange réactionnel et du programme PCR (tableau I et II) sont variables en fonction des virus à tester.

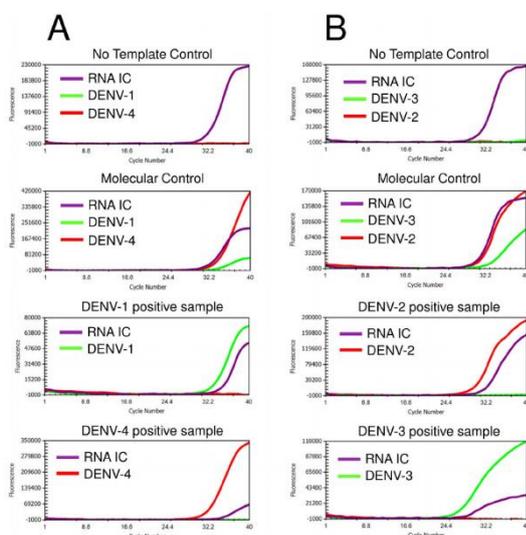
Les mix prêts à l'emploi contiennent tous les composants nécessaires pour la RT-qPCR, il suffit simplement d'ajouter les sondes de détection fluorescentes, les amorces et l'ARN à amplifier

**Tableau I:** PREPARATION du mélange réactionnel DENV/ ZIKV

Virus	Réactifs	Quantité pour une réaction (µl)
Dengue/Zika	2x Reaction mix	12 ,5
	SuperScript®III RT/ Platinum®TaqMix	0,40
	Zika Forw 3b (10µM) Primer sens	0,75
	ZikaRev 3(10µM) Primer anti sens	0,75
	Zika Plex p3 (10µM) sonde	0,75
	DEN13 forw (10µM) Primer sens	1
	DEN2f 177(10µM) Primer sens	1
	DEN24rev(10µM) Primer anti sens	1
	PanDen p1 LNA (10µM) sonde	0,75
	Eau sans RNASE	1,10
	Volume total du master mix (µl)	20
	Volume de l'échantillon (µl)	5
	Volume final de la réaction (µl)	25

**Tableau II** : Préparation du mélange réactionnel RVFV

Virus	Réactifs	Quantité pour une réaction (µl)
Rift Vallée	2X réaction Mix	12 ,5
	RFV_2912_F Amorces sens	1
	RFV_2981_R Amorces reverse	1
	RFV_2950_P Sonde	0.75
	MgSO4	0.40
	Eau_PCR	3,35
	SuperScriptIII RT/Taq	1
	Volume Master Mix (µl)	20
	Template (µl)	5
	Volume final réaction (µl)	25



**Figure 11** : Représentant des courbes d'amplification RT-PCR en temps réel de la dengue Simplexa pour la détection de la dengue. Les réactions de détection ont été séparées dans deux

tubes, à savoir DENV-1 et DENV-4 (A) et DENV-2 et DENV-3 (B). L'évaluation des résultats était basée sur la valeur des contrôles, qui comprennent le contrôle moléculaire (MC), le contrôle interne ARN (ARN IC) pour l'extraction et le contrôle sans matrice (NTC).

Technique d'amplification à l'aide de l'automate MIC4qPCR Cycler

Le MIC qPCR est le premier thermocycleur en temps réel sur le marché à induction magnétique. Il permet des cycles PCR ultra-rapides, les résultats sont disponibles après 35-45 min et celui que nous avons utilisé dans notre étude. La commande se fait par logiciel depuis un ordinateur portable branché au dispositif, et le déroulement de la PCR (courbes de fluorescence) peut être suivi directement depuis cet ordinateur. En quelques étapes, l'analyse proprement dite, est réalisée sur ordinateur et offre la possibilité d'imprimer les résultats en générant un rapport d'essai complet avec tous les paramètres appliqués.

#### 4.4.5. Test de diagnostic rapide (TDR) :



**Figure 12 :**

#### **Définition :**

Un test de diagnostic rapide ou test de dépistage rapide (TDR) est un test qui permet d'établir rapidement (en quelques minutes) la présence ou le niveau d'un composé (l'analyte) en vue d'établir le diagnostic, par exemple un marqueur de maladie ou un paramètre physiologique. Ils réalisent en général des réactions chimiques ou enzymatiques ou immunologiques qui font apparaître une coloration particulière permettant d'interpréter immédiatement le résultat.

#### **Principe**

Les TDR reposent pour la plupart sur des techniques immunologiques classiques, applications de la réaction antigène-anticorps. On recherche des antigènes de l'agent pathogène dans les liquides biologiques du patient, ou bien on recherche des anticorps développés chez le patient, dans son sang principalement.

Antigènes et/ou anticorps sont déposés sur des supports : particules de latex, membranes ou bandelettes de compositions diverses. La lecture repose sur des réactions rendues visibles à l'œil nu : agglutination de particules, apparition de bandes colorées.

La lecture se fait après 15 à 20 minutes.

#### 4.4.6. Test de Diagnostic rapide de la Dengue

Un TDR sur bandelette détecte l'antigène NS1 sérique présent pendant la période de virémie, soit entre J-1 et J5 par rapport au début de la fièvre. Un autre détecte les anticorps IgM et IgG. Les IgM qui apparaissent les premiers ne sont détectés qu'après 5 jours. Les tests plus récents, détectant à la fois NS1, IgM et IgG, sont les plus performants ; ils détectent de façon fiable une dengue depuis le tout début des symptômes et pendant toute la maladie.

L'intérêt de ce test est de permettre l'identification des premiers cas d'une épidémie dans les zones tropicales.

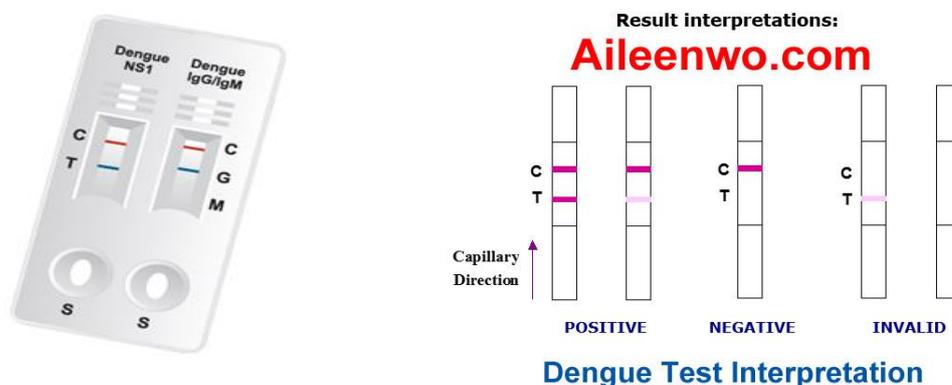


Figure 13 : Schéma représentatif de TDR Dengue IgG/IgM

#### Mode opératoire :

Laisser tous les composants du kit et les échantillons à la température ambiante (entre 15°C et 30°C) avant d'ouvrir le kit et de procéder au test.

Retirer le dispositif de test de l'emballage en aluminium et le placer sur une surface plane et sèche.

Étiqueter le dispositif de test par avec un identifiant patient. Effectuer immédiatement le test pour éviter d'exposer le dispositif de test à l'humidité.

[Dengue NS1 antigène]

A l'aide du compte-goutte jetable fourni, déposer 3 gouttes (environ 100 ul) d'échantillon dans le puits d'échantillon « S ».

[Dengue IgM/IgG]

Avec la pipette capillaire de 10 UL fournie, prélever l'échantillon jusqu'au trait noir, puis déposer l'échantillon prélevé dans le puits carré « S ».

[Dengue NS1 et Dengue IgM et IgG]

Interpréter les résultats du test au bout de 15 à 20 min.

NB : Ne pas lire les résultats au-delà de 20 min ; une lecture après 20 min ; une lecture après 20 min peut donner des résultats erronés.

Technique de collecte des données

Une fiche de collecte de données a été élaborée et remplie pour chaque participant. Les données suivantes ont été collectées :

Données sociodémographiques : nom, prénom, âges, sexe

Données cliniques et thérapeutiques y compris les antécédents

Variables mesurées

- ✓ Variables socio-démographiques
- ✓ Age
- ✓ Sexe
- ✓ Type de don
- ✓ Nombre de dons
- ✓ Résidence
- ✓ Utilisation de moustiquaire
- ✓ Antécédant de voyage
- ✓ Statut vaccinal (fièvre jaune)

**Variables biologiques**

- ✓ Groupe sanguins ABO et rhésus
- ✓ Les anticorps anti VHB, anti VHC des hépatites B et C, anti HIV1 et HIV2 du Sida
- ✓ Dengue IgG/IgM
- ✓ L'ARN viral de la Dengue, du Zika et de la fièvre de la Vallée du Rift

Saisie et analyse des données

Les données ont été saisies sur Microsoft Excel 2010. Les tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel statistique SPSS version 21. Les Références sont faits dans le style Vancouver par ZOTERO.

Le test de Chi carré a été utilisé pour comparer les proportions et le seuil de significativité a été fixé à  $p < 0,05$ .

#### **4.5. Considérations éthiques**

Ce travail a été réalisé dans le cadre des activités de routines du CNTS. Avant le début de la collecte, nous avons demandé et obtenu l'accord préalable du Directeur du CNTS. Nous avons utilisé le questionnaire soumis régulièrement aux donateurs de sang au moment de la sélection. Avant d'administrer le questionnaire nous avons demandé et obtenu le consentement verbal des participants. Les participants avaient le libre choix de se retirer de l'étude à tout moment s'ils le souhaitaient.

Notre étude n'admettait aucun préjudice direct sur les participants en dehors du temps nécessaire à l'administration du questionnaire. Conformément à la réglementation en vigueur, la confidentialité et l'anonymat ont été respectés tout au long de notre étude, en effet aucun nom ne figurait sur les fiches, tout le travail a été fait avec des numéros.

# RESULTATS

## 5. RESULTATS

Dans notre étude la majorité des donneurs étaient de sexe masculin. On n'a pas eu de cas positifs en utilisant la RT-PCR en temps réel. La séroprévalence de dengue IgM était de 0%. Par contre la séroprévalence de dengue IgG. Les antigènes VHB, VHC et VIH étaient présents (respectivement 10%, 1% et 0,5%)

### 5.1. Résultats sociodémographiques

**Tableau III :** Répartition des donneurs de sang en fonction du sexe

Sexe	Effectifs	Pourcentage
Masculin	168	84,0
Féminin	32	16,0
Total	200	100

Le sexe masculin était majoritaire avec 84,0 %, soit un sexe ratio de 5.25.

**Tableau IV:** Répartition des donneurs de sang en fonction de la tranche d'âge

Tranche d'âge	Effectifs	Pourcentage
18 à 25 ans	103	51,5
26 à 35 ans	67	33,5
36 à 45 ans	24	12,0
46 à 60 ans	6	3,0
Total	200	100

Les 18- 25 ans étaient majoritaires (51%) parmi les donneurs de l'étude, suivis des 26 à 35 ans (33,5%). Les donneurs de plus 45 ans étaient minoritaires (3%).

**Tableau V:** Répartition des donneurs de sang en fonction de la résidence

Milieu	Effectif	Pourcentage
Urbain	191	95,5
Rural	9	4,5
Total	200	100,0

Les donneurs vivant en milieu urbain étaient majoritaires avec 95,5% contre 4,5% de donneurs vivant en rural.

**Tableau VI :** Répartition des donneurs de sang en fonction du type de don

Type de don	Effectifs	Pourcentage
Don volontaire	82	41,0
Don familial	22	11,0
Don occasionnel	96	48,0
Total	200	100

Les dons occasionnels étaient prédominants 48,0%

**Tableau VII:** Répartition des donneurs en fonction de nombre de dons

Nombre de dons	Effectifs	Pourcentage
1	116	58,0
2 à 3	42	21,0
4 à 10	21	10,5
11 à 20	11	5,5
21 et plus	10	5,0
200	200	100,0

Les donneurs ayant fait plus de 20 dons étaient minoritaires avec 5,0%

**Tableau VIII:** Répartition des donneurs de sang en fonction d'utilisation de moustiquaire

Moustiquaire	Effectifs	Pourcentage
Imprégné	59	29,5
Non imprégné	87	43,5
Pas de moustiquaire	54	27,0
Total	200	100,0

Les donneurs qui utilisaient une moustiquaire étaient prédominants avec 73,0% mais 27% des donneurs n'utilisaient pas de moustiquaires.

**Tableau IX :** Répartition des donneurs en fonction de leur antécédent de voyage

Voyage à l'étranger	Effectifs	Pourcentage
Oui	19	9,5
Non	181	90,5
Total	200	100,0

Les donneurs ayant effectué un voyage 6 mois précédant l'enquête étaient minoritaires avec 9.5%.

**Tableau X :** Répartition des donneurs en fonction du statut vaccinal contre la fièvre jaune.

Statut vaccinal (FJ)	Effectifs	Pourcentage
Oui	91	45,5
Non	84	42,0
Ne sait pas	25	12,5
Total	200	100,0

Les donneurs vaccinés contre la fièvre jaune représentaient 45,5% de la population contre 42,0 de donneurs non vaccinés.

**Tableau XI:** Répartition des donneurs en fonction de la séroprévalence du VIH

VIH	Effectifs	Pourcentage
Négative	199	99,5
Positive	1	0,5
Total	200	100,0

Les donneurs de sang étaient majoritairement négatifs au HIV contre 0,5% de donneurs positifs.

**Tableau XII:** Répartition des donneurs en fonction de la séroprévalence en VHC

VHC	Effectifs	Pourcentage
Négative	198	99,0
Positive	2	1,0
Total	200	100

Les donneurs de sang étaient majoritairement négatifs au HCV contre 1,0%.

**Tableau XIII:** Répartition des donneurs en fonction de la séroprévalence en VHB

VHB	Effectifs	Pourcentage
Négative	180	90,0
Positive	20	10,0
Total	200	100,0

Les donneurs étaient testés majoritairement négatifs au HBS contre 10,0% testés positifs

**Tableau XIV:** Répartition des donneurs en fonction du groupe sanguin

Groupes sanguins	Rhésus		Total
	-	+	
A	3(1,5%)	36(18,0%)	39(19,5%)
AB	0(0,0%)	8(4,0%)	8(4,0%)
B	1(0,5%)	37(18,5%)	38(19,0%)
O	11(5,5%)	104(52,0%)	115(57,5%)
Total	15(7,5%)	185(92,5%)	200(100%)

Les donneurs de sang de groupe O et de rhésus positif était majoritaires.

## 5.2. Résultats des dépistages sérologiques et moléculaires



**Figure 14 :** Séroprévalence de la Dengue/ IgG

Nous n'avons pas eu de dengue/IgM positif (0%)

**Tableau XV:** La prévalence moléculaire des virus chez donneurs de sang

RT-PCR	Positif	Négatifs	Total
DENV	0	200	200
ZIKAV	0	200	200
RVFV	0	200	200

Aucun des donneurs n'a été testé positif au RT-PCR

**Tableau XVI:** Séroprévalence de la dengue (IgG) en fonction du sexe

Sexe	DEN/Ig G		Total
	Négatif	Positif N (%)	
Masculin	161	7 (4,17%)	168
Féminin	30	2 (6,25%)	32
Total	191	9 (5,5%)	200

La fréquence était de 4,17% et 6,25% respectivement chez les hommes et femmes  $p=0,638$

**Tableau XVII:** Séroprévalence de la Dengue IgG en fonction de la tranche d'âge

L'anticorps IgG était détecté uniquement chez les donneurs jeunes (18 à 35 ans)  $p=0,308$

Age	DEN/IgG		Total
	Négatif	Positif (N%)	
18 à 25	99	4 (3,88%)	103
26 à 35	62	5 (7,46%)	67
36 à 45	24	0 (0,0%)	24
46 à 60	6	0 (0,0%)	6
Total	191	9 (4,5%)	200

**Tableau XVIII:** séroprévalence de la Dengue IgG en fonction du type de don.

Type don	DEN/IgG		Total
	Négatif	Positifs (N%)	
Volontaire	78	4 (4,88%)	82
Familial	22	0 (0,0%)	22
Occasionnel	91	5 (5,20%)	96
Total	191	9 (4,5%)	200

La fréquence était plus élevée chez les donneurs occasionnels avec (5,20%).

**Tableau XIX:** séroprévalence de la DENGUE IgG en fonction du statut vaccinal

Statut vaccinal (FJ)	DEN/IGG		Total
	Négatif	Positif (N%)	
Oui	86	5(5,49)	91
Non	82	2(2,38%)	84
Ne sais pas	23	2(8,00%)	25
Total	191	9(4,5)	200

La fréquence était plus élevée chez les donneurs qui ne savaient s'ils étaient vaccinés.

**Tableau XX:** séroprévalence de la Dengue (IgG) en fonction de l'antécédent de voyage des donneurs

Voyage	DEN/IgG		Total
	Négatif	Positif (N%)	
Oui	19	0 (0,0%)	19
Non	172	9 (4,97%)	181
Total	191	9 (4,5%)	200

La fréquence était de 4,97% chez les donneurs qui n'avaient pas voyagé 6 mois avant notre étude contre une fréquence de 0,0% chez les donneurs qui avaient voyagé.

**Tableau XXI:** séroprévalence de la Dengue IgG en fonction de leur résidence

Résidence	DEN/IG		Total
	Négatif	Positif (N%)	
Urbain	182	9 (4,71%)	191
Rural	9	0 (0,0%)	9
Total	191	9 (4,5%)	200

L'anticorps IgG n'a été détecté chez aucun des donneurs vivant dans le milieu rural (0,0%).

**Tableau XXII :** détermination d'une coïnfection avec la dengue IgG positive.

Ag HBS	DEN/IgG		Total
	Négatif	Positif	
Négatif	171	9	180
Positif	20	0	20
Total	191	9	200

Nous n'avons pas eu de co-infection dengue HBS.

# DISCUSSION

## 6. DISCUSSION ET COMMENTAIRES

La transfusion sanguine est une thérapie substitutive de plus en plus utilisée. C'est un acte essentiel pour améliorer la qualité de vie, le confort et la survie de nombreux patients. Elle comporte des risques demeurants élevés, notamment dans le domaine des agents transmissibles par le sang. Un dépistage systématique de certaines infections (VIH, VHC, VHB et du BW) est naturellement en vigueur sur tous les dons de sang depuis plusieurs années au Mali (51).

Mais, d'année en année, nous assistons à une résurgence et à l'émergence d'infections virales susceptibles d'être transmises par le sang dont les fièvres hémorragiques (52) et qui ne sont pas prises en compte dans la sécurisation des produits sanguins au Mali.

Ce travail consistait à dépister certains pathogènes responsables de maladies virales émergentes chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako dans le but de contribuer à l'amélioration de la sécurité transfusionnelle et d'apporter des connaissances sur l'évolution de ces maladies virales émergentes responsables d'épidémies au Mali et en Afrique ces dernières années. Pour cela nous avons effectué une étude transversale descriptive qui s'est déroulée de juillet 2019 à juin 2020 au CNTS et au CICM de Bamako. Au total 200 donneurs étaient inclus dans notre étude selon les critères d'inclusions bien définis.

### 6.1. Données socio- démographiques

Sur les 200 donneurs inclus dans l'étude, 84% étaient des hommes contre 16% de femmes (tableau III), avec un sexe ratio de 5,25 en faveur du sexe masculin. Habituellement, parmi les donneurs de sang en Afrique, les hommes sont plus nombreux que les femmes. Cette situation est retrouvée dans la plupart des études antérieures réalisées au Mali, et s'expliquerait par les nombreuses contre-indications du don de sang chez les femmes : menstruations, allaitement depuis moins de 6 mois, grossesse, accouchement. Il y a également la peur de l'aiguille pour de nombreuses femmes. Ce résultat est comparable à celui décrit par Berthe. F. qui avait trouvé un sexe ratio de 5,6 en 2006 (53) pour le sexe masculin ; Kra et al, en Côte d'Ivoire en 2006 avaient également observé un sexe ratio de 5,7 (54). En outre, Diakité R a trouvé un sexe ratio supérieur (8,8) en 2013 (3).

Nous avons trouvé une population essentiellement jeune, la tranche d'âge de 18 à 25 ans représentait 51% (tableau IV). Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que la population malienne est majoritairement jeune et que les jeunes sont beaucoup plus disposés et plus aptes à donner leur sang, comme observé dans la plupart des études réalisées au Mali (45,47).

Les donneurs résidant en ville étaient beaucoup plus nombreux avec 95% (tableau V) ; Ce résultat est dû au fait que l'étude a été réalisée en milieu urbain au niveau du CNTS pour l'inclusion des donneurs à Bamako.

Les donneurs de sang de notre étude étaient en majorité des donneurs occasionnels avec 48 % contre 41% de donneur volontaire et 11% de don de compensation (tableau VI). Ce résultat reflète la réalité de la situation du don de sang dans les pays en développement notamment en Afrique subsaharienne. En effet, le don volontaire, bénévole et altruiste est minoritaire dans la plupart de ces pays (56,57) et pourrait s'expliquer par l'insuffisance de moyens financier, matériel et humain pour assurer la communication, la sensibilisation et les activités de collecte de sang en équipe mobile et est responsable de pénurie récurrente en produits sanguins. Mais, il a été aussi décrit que les infections transmissibles par le sang étaient plus fréquentes chez les donneurs familiaux et de compensation que ceux des bénévoles selon Diarra et al. en 2009 (58). Pour pallier aux pénuries de sang, les centres de transfusion font recours aux donneurs familiaux et ou de compensations en essayant de les inclure dans les programmes de fidélisation.

Aussi, des stratégies visant à l'élaboration de politique de recrutement et de fidélisation des donneurs volontaires bénévoles est en cours, même si les objectifs sont encore loin d'être atteints. La proportion importante de donneurs occasionnels de notre étude trouve son explication par le fait que l'étude a coïncidé avec le recrutement des agents des forces de sécurité. Bengaly. K. avait trouvé 72% de don de compensation en 2016 (56), ce qui correspond bien à la situation du don de sang au Mali.

La majorité de nos donneurs de sang étaient à leur 1<sup>er</sup> don avec 58%, les donneurs réguliers et fidélisés, ceux qui avaient fait entre 11 et 20 dons, et 20 dons et plus ne représentaient que 5% (Tableau VII). Konaté D. avait trouvé 15% de donneurs avec plus de 21 dons en 2018 (59). Ces résultats prouvent que les donneurs sont de moins en moins réguliers au CNTS de Bamako et que la plupart des 1<sup>ers</sup> dons seraient très probablement des dons à viser dépistage, pour connaître leur statut sérologique.

Sur le plan érythrocytaire, la majorité des donneurs étaient de groupe O et de rhésus positif respectivement 57% et 92% (tableau XIV). Ce résultat est similaire à celui de Traoré. N qui avait trouvé 47% et 96% en 2018(60).

La séroprévalence des donneurs du VIH, du VHC et du VHB étaient respectivement 0,5%, 1,0%, et 10%. Ces séroprévalences sont nettement inférieures à celles observées habituellement dans les études au CNTS de Bamako, Cette situation peut s'expliquer par le mode de

recrutement des donneurs pour notre étude et de la taille de l'échantillon. En effet, A. Diarra et al en 2009 avaient trouvé des fréquences de 2,6% ; 3,3% ; et 13,9% respectivement pour le VIH, le VHC et le VHB, par ailleurs, des proportions équivalentes ont été observées dans l'étude de A.H Diallo en 2005 au CNTS de Bamako pour le VHC à 2,9% et le VHB à 12,1% (61). Cette situation de forte séroprévalence des hépatites est probablement liée aux conditions d'hygiène et à l'insuffisance de préventions des infections sexuellement transmissibles (IST).

Cette forte endémicité des marqueurs sérologiques retrouvés dans la population des donneurs de sang au Mali, incite à persévérer et à innover dans le dépistage systématique de ces pathogènes transmissibles par le sang.

Les donneurs de sang qui utilisaient une moustiquaire imprégnée représentaient 29% (Tableau VIII) ; ceux qui avaient voyagé 6 mois avant notre étude étaient minoritaires avec 9% (Tableau IX) ; parmi les donneurs de sang 45% étaient vaccinés contre la fièvre jaune, 42% non vaccinés. (Tableau X).

## **6.2. Données sérologique et moléculaire**

Dans notre étude aucun matériel génétique des virus (dengue, fièvre de la vallée du Rift et Zika) en question n'a été détecté. L'absence de détection de ces virus peut s'expliquer d'une part par la petite taille de notre population d'étude (composé d'échantillons tiré au hasard qui peuvent manquer des dons virémique) et d'autre part par une virémie de très courte durée pendant une infection aiguë de ces virus. Par contre, Ester C. Sabino et al. avaient trouvé au Brésil 0,51% de Deng ARN positif à Rio de Janeiro et 0,80% à Recife en 2012 (62). De même Jih-Jin. Saïd et al. avaient trouvé respectivement 0,013% 0,21% à Tainan et Kaohsiung en Taiwan en 2018 (5). Damien B. et al. avaient trouvé 2,8% de ZIKV ARN positif en Polynésie française en 2014 (7). Ces résultats indiquent un faible taux de transmission des arbovirus par don de sang.

Sur le plan sérologique, nous avons obtenu une séroprévalence de 4% (Fig 14) avec TDR dengue IgG/ IgM anti-DENV spécifique à la Dengue. L'anticorps IgG jouant un rôle important dans la réponse mémoire, base de l'immunité durable. Ce qui prouve que dans notre population 4% des donneurs ont au moins une fois fait la dengue. Comparé aux études antérieures effectuées au Mali, comme celles de Kanadji. S et Elena. K et al. Où on a observé des taux plus élevé soit respectivement 60% et 93% à Bamako en 2017 et en 2006 (23). Salomon Bonsi Tchuandom et al. avaient trouvait 25% au Cameroun (63). Cette différence de taux s'expliquerait par le fait que le TDR est moins sensible que l'ELISA DENV anti IgG.

La fréquence de la dengue IgG était de 4% et 6% (Tableau XVI) respectivement chez les hommes et chez les femmes. La différence n'est pas statistiquement significative,  $p=0,638$ .

L'anticorps IgG était détecté uniquement chez les donneurs jeunes (18 à 35 ans). Ce résultat peut s'expliquer par le fait que les jeunes ont reçu au moins une dose de vaccin contre la fièvre jaune. En effet une seule dose de ce vaccin confère une immunité durable et protège presque à vie contre la fièvre jaune. Par contre aux Antilles françaises une étude a montré que la séroprévalence des IgG spécifiques contre la dengue était plus élevée chez les donneurs âgés de plus de 35 ans par V. Ronin et al. (64)

La fréquence était plus élevée chez les donneurs occasionnels avec (5,20%). Tchuandom SB et al. avaient trouvé une fréquence de 52% chez les donneurs de compensation (63).

Cela prouve que la séroprévalence est plus faible chez les donneurs volontaires bénévoles.

La fréquence était plus élevée chez les donneurs qui ne savaient s'ils étaient vaccinés. La fréquence était de 4,97% chez les donneurs qui n'avaient pas voyagé 6 mois avant notre étude et celle de ceux qui avaient voyagé était de 0,0%.

L'anticorps IgM n'a été détecté chez aucun des donneurs vivant dans le milieu rural (0,0%). Par contre Svetoslav et al avaient trouvé un taux supérieur au Brésil (6,7%) en 2016 (65).

La taille de la population d'étude, l'absence de test pour détecter les anticorps IgG et IgM des virus du Zika et de la Vallée du Rift sont les limites de notre étude.

# CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

## 7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

### 7.1. CONCLUSION

Cette étude montre que la prévalence des virus de la dengue, du Rift Valley et du Zika basée sur la détection génomique était nulle chez les donneurs de sang au CNTS de Bamako. Par contre la séroprévalence de la dengue basée sur la détection de l'anticorps IgG était de 4,5%.

Les résultats de cette étude préliminaire montrent qu'il existe un risque minime soit -il de transmission de la Dengue par transfusion sanguine, des études ultérieures plus approfondies avec une taille d'échantillon plus grande pourra nous éclairer davantage.

## **7.2. RECOMMANDATIONS**

Au terme de cette étude nous formulons les recommandations suivantes :

### **A l'endroit du Ministère de la santé**

- Intégrer le CNTS dans la surveillance des maladies à potentiel épidémique
- Renforcer la subvention de l'état pour permettre au CNTS de s'approvisionner qualitativement et quantitativement des éléments du sang.
- Mettre en place des stratégies de sensibilisation pour promouvoir le don de sang.

### **A l'endroit du CNTS**

- D'appuyer le département de la recherche et de formation dans la recherche scientifique et dans la formation des étudiants.
- D'intégrer le dépistage de certains arbovirus principalement la Dengue dans la liste des maladies transmissible dépistées au CNTS.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### 8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ramírez AL, van den Hurk AF, Meyer DB, Ritchie SA. Searching for the proverbial needle in a haystack: advances in mosquito-borne arbovirus surveillance. *Parasit Vectors*. 2018;11.
2. Tong C, Javelle E, Grard G, Dia A, Lacrosse C, Fourié T, et al. Tracking Rift Valley fever: From Mali to Europe and other countries, 2016. *Euro Surveill*.2019;24(8). Disponible sur:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6446957/>

3. DIAKITE R. Séroprévalence du WNV chez les donneurs de sang de Bamako [thèse pharm]. [CNTS DE Bamako]: USTTB-FAFH; 2018.
4. Aubry M, Laughunn A, Santa Maria F, Lanteri MC, Stassinopoulos A, Musso D. Pathogen inactivation of Dengue virus in red blood cells using amustaline and glutathione. *Transfusion*. déc 2017;57(12):2888-96.
5. Jih-Jin Tsai, Ping-Chang Lin, Ching-Yi Tsai, Ying -Hui Wang, Li-Teh Liu. Faible fréquence de donneurs asymptomatiques infectés par le virus de la dengue dans les centres de prélèvement sanguin lors de la plus grande épidémie de dengue à Taiwan. *PLoS One*. 2018;13 (10): e0205248. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6175512>
6. Petersen LR, Busch MP. Arbovirus transmis par transfusion. *Vox Sanguinis* - Wiley Online Library. 2010. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1423-0410.2009.01286.x>
7. Bierlaire D, Mauguin S, Brout J, Musso D. Zika virus and blood transfusion: the experience of French Polynesia. *Transfusion*. 2017;57(3pt2):729-33.
8. Diarra I, Nurtop E, Sangaré AK, Sagara I, Pastorino B, Sacko S, et al. Zika Virus Circulation in Mali. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(5):945-52.
9. Kodio PA. Surveillance des émergences virales au Mali : étude pilote chez les enfants de 1 à 14 ans à Bamako. [Thèse 18P69 Pharm]. [Bamako]: FAPH; 2018.
10. Tolou H. Arbovirus : classification et répartition mondiale. :22.
11. AFM. Dengue et maladies neuromusculaires-REPERE. 2008. Disponible sur: <http://licence.publishpaper.com/publications/afb87c01-1f86-41cd-a4eb-60eb4992b607>
12. DENGUE - Encyclopædia Universalis [Internet]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/dengue/>
13. Weltgesundheitsorganisation, éditeur. La dengue hémorragique: diagnostic, traitement, prévention et lutte. 2. éd. Genève; 1998. 85 p.
14. Halstead SB, O' Rourke EJ. Infection enhancement by non-neutralizing antibody dengue virus and mononuclear phagocytes. *J Exp med*. 1977;146:201-17.
15. Flamand M, Desprès P. La dengue. *Med Sci (Paris)* 2002;18(8-9):816-8.
16. HERMAN FN. Dengue Virus [Internet]. Santé et médecine. 26 mai 2015 [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.slideshare.net>
17. Aubry PP, Gaüzère BA, Vanhecke C. Dengue Actualités 2019. Centre René Labusquière, Institut de Médecine Tropicale, Université de Bordeaux, 33076 Bordeaux (France): Médecine Tropicale; 2020 mai p. 3.
18. Marois I. Étude des patients hospitalisés lors de l'épidémie de dengue de 2017 en Nouvelle-Calédonie et élaboration d'un modèle prédictif de dengue sévère [Thèse N 109 MEDECINE]. [Nouvelle-Calédonie]: U.F.R DES SCIENCES MEDICALES; 2018. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01878070>
19. Mengenalici-ciri nyamuk aedes aegypti penyebab DBD [Internet]. ALODOKTER. Disponible sur: <http://www.alodokter.com>
20. DOSSIER QUESTIONS-RÉPONSES SUR LA DENGUE EN GUYANE [Internet]. INPES, GUYANE; 2006 nov. Disponible sur: <https://www.guyane.pref.gouv.fr>
21. Institut de Veille Sanitaire. Spécial dengue aux Antilles Bilan des épidémies de 2010. 2011. Disponible sur: [https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/50939/document\\_file/bvs-ag-2011/09/10](https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/50939/document_file/bvs-ag-2011/09/10)
22. Dengue. 2019. Disponible sur : <https://frwww.inrs.fr/eficatt>
23. KANADJI S. Seroprévalence du virus de la dengue chez les donneurs de sang à BAMAKO [thèse pharm]. [CNTS DE Bamako]: USTTB-FAFH; 2018.
24. Phoutrides EK, Coulibaly MB, George CM, Sacko A, Traore S, Bessoff K, et al. Dengue Virus Seroprevalence Among Febrile Patients in Bamako, Mali: Results of a 2006 Surveillance Study. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*.2011;11(11):1479-85.

25. TDR/Organisation mondiale de la Santé. GUIDE POUR LA PRISE EN CHARGE CLINIQUE DE LA DENGUE [Internet]. 20, Avenue Appia 1211 Genève 27 Suisse; 2012. 104 p. Disponible sur: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf)
26. Groupe Santé voyage Canada. LA FIÈVRE DENGUE [Internet]. Disponible sur: <https://www.voyage.gc.ca/>
27. Haute Autorité de Santé. Diagnostic biologique direct précoce de la dengue par détection génomique du virus avec RT-PCR (transcription inverse et amplification génique par réaction de polymérisation en chaîne) [Internet]. 2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex; 2013 janv p. 11. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr>
28. Fièvre de la Vallée du Rift [Internet]. OIE. Disponible sur: [www.oie.int](http://www.oie.int) • [oie.int/fr/maladie/fievre de la vallée du Rift/](http://oie.int/fr/maladie/fievre-de-la-vallée-du-Rift/)
29. Fièvre de la vallée du Rift — Wikipédia [Internet]. [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/wiki/Fièvre\\_de\\_la\\_vallée\\_du\\_Rift](https://fr.wikipedia.org/wiki/Fièvre_de_la_vallée_du_Rift)
30. Aubry PP. Fièvre de la Vallée du Rift. :3.
31. CAVALERIE L. P ersistence de la fièvre de la Vallée du Rift [Thèse microbiologie et épidémiologie]. [Mayotte]: Université de la Réunion-Ecole Doctorale des Sciences, Technologies et Santé; 2017.
32. POZZETTO B. PATHOLOGIES VIRALES RÉÉMERGENTES DANS LE MONDE EN 2008. ESKA. mars 2009;(1):2.
33. OMS. Fièvre de la vallée du Rift [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/rift-valley-fever>
34. Transmission | Rift Valley Fever | CDC [Internet]. Disponible sur: [Transmission | Rift Valley Fever | CDC](https://www.cdc.gov/rift-valley-fever/)
35. 1982,KARK J.et al, 116:D FRANK-PETERSIDE NPITTMAN P.R. et al, FLICK R. and Bouloy M. Fièvre de la vallée du Rift. Fact Shee.2006; Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/rift-valley-fever>
36. Bane S, Diakite M, Dao S, Diarra B, Sogoba N, Sissoko Y. Fièvres Hémorragiques virales au Mali. Rev Mali Infect Microbiol. 2018;12:61.
37. Arsevska E, Lancelot R, El Mamy A, Cetre-Sossah C. Situation épidémiologique de la fièvre de la Vallée du Rift en Afrique de l'Ouest et du Nord. Bulletin Epidémiologique [Internet]. 2016; Disponible sur: <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=FR2017101425>
38. Dick GWA, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. Trans R Soc Trop Med Hyg. sept 1952;46(5):509-20.
39. Emile C, Jacomo V. Dengue, Chikungunya et Zika [Internet]. lyon; 2016. p. 1-6. (Biomnis). Report No.: Focus 57. Disponible sur: [https://www.eurofins-biomnis.com/wp-content/uploads/2016/04/57\\_Focus\\_Dengue\\_Chikungunya\\_Zika.pdf](https://www.eurofins-biomnis.com/wp-content/uploads/2016/04/57_Focus_Dengue_Chikungunya_Zika.pdf)
40. OMS | Maladie à virus Zika et ses complications [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/emergencies/zika-virus/fr/>
41. Chambers TJ, Hahn CS, Galler R, Rice CM. Flavivirus genome organization, expression, and replication. Annu Rev Microbiol. 1990;44:649-88.
42. Faye O, Freire CCM, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JVC, Diallo M, et al. Molecular Evolution of Zika Virus during Its Emergence in the 20th Century. PLoS Negl Trop Dis [Internet].2014;8(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3888466/>
43. Baronti C, Piorkowski G, Charrel RN, Boubis L, Leparç-Goffart I, de Lamballerie X. Complete Coding Sequence of Zika Virus from a French Polynesia Outbreak in 2013. Genome Announc [Internet]. 5 juin 2014;2(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4047448/>
44. Buckley A, Gould EA. Detection of virus-specific antigen in the nuclei or nucleoli of cells infected with Zika or Langat virus. J Gen Virol. août 1988;69 ( Pt 8):1913-20.

45. Zika : le moustique Aedes peu compétent pour la transmission du virus [Internet]. Institut Pasteur. 2016. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/zika-moustique-aedes-peu-competent-transmission-du-virus>
46. Haut Conseil de la santé publique. Prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika, stratégie de surveillance épidémiologique, stratégie de diagnostic [Internet]. 14 avenue Duquesn; p. 7. Disponible sur: [www.google.com/hcspr20150728](http://www.google.com/hcspr20150728)
47. Zika : informations et traitements - Institut Pasteur [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/zika>
48. OMS. Prévention de la transmission sexuelle potentielle du virus Zika [Internet]. 2016 juin [cité 14 févr 2021] p. 4. Disponible sur: <https://www.who.int/csr/net/WHO/ZIKV/MOC/16.Rev2>
49. MARINE V. LE VIRUS ZIKA : ETAT DES LIEUX ET STRATEGIES DE LUTTE [Thèse 2017TOU32007]. [TOULOUSE]: UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES; 2007.
50. HAS. Détection par RT-PCR du virus Zika dans le sang et les urines [Internet]. 5, avenue du Stade de France; 2016 mars [cité 12 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr>
51. Goita D, Traore M, Kassogue O. Séroprévalence du VIH, des virus des Hépatites B et C et de la Syphilis chez les Donneurs Sang à l'Hopital de Sikasso, Mali. Health SciDis. déc 2019;20(6).
52. Pozzetto B, Garraud O. [New viral risks in blood transfusion by 2016]. Transfus Clin Biol. févr 2016;23(1):20-7.
53. BERTHE F. ASSURANCE QUALITE AU CENTRE NATIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE (CNTS) DE BAMAKO [Thèse O6P57 Pharm]. [CNTS DE Bamako]: USTTB-FAFH; 2006.
54. Kra O, Bissangnène E, N'Dri N, Ouattara B, Ehui E. Prévalence de l'antigène HBs chez les donneurs de sang au centre régional de transfusion sanguine de Bouaké en 2001. Bull Soc PatholExot. 10(2):127-9.
55. Diarra A, Kouriba B, Baby M, Murphy E, Lefrère JJ. HIV, HCV, HBV and syphilis Rate of positive donations among blood donations in Mali: lower rates. Transf Clin Biol. 2009;16:444-7.
56. BENGALY K. INTERET DE L'EVALUATION DE LA CHARGE VIRALE DE L'HEPATITE B CHEZ LES DONNEURS DE SANG AgHBs POSITIF AU CENTRE NATIONAL DE TRANSFUSION [Thèse paharm]. [CNTS DE Bamako]: USTTB-FAFH; 2017.
57. Agassa SB, Likwela JL. Obstacles au don bénévole de sang dans la population de Kisangani en République Démocratique du Congo. Pan Afr Med J. 2014;17(306):1-5.
58. Diarra A, Kouriba B, Baby M, Murphy E, Lefrère J-J. HIV, HCV, HBV and syphilis rate of positive donations among blood donations in Mali: lower rates among volunteer blood donors. Transfus Clin Biol. déc 2009;16(5-6):444-7.
59. KONATE D. Recherche des hémolysines chez les donneurs de sang de groupe O au CNTS de Bamako [Thèse paharm]. [CNTS DE Bamako]: USTTB-FAFH; 2019.
60. TRAORE N. L'HEPATITE B OCCULTE: ETUDE PRIMAIRE CHEZ LES DONNEURS DE SANG AU CNTS DE BAMAKO/MALI [Thèse paharmacie 2019]. [CNTS DE Bamako]: USTTB-FAFH; 2019.
61. DIALLO AH. SEROPREVALENCE DE LA CO-INFECTION PAR LES VIRUS B ET C DE L'HEPATITE CHEZ LES DONNEURS DE SANG A BAMAKO [Thèse O6P55 Pharm]. [CNTS DE Bamako]: USTTB-FAFH; 2006.
62. Sabino EC, Loureiro P, Lopes ME, Capuani L, McClure C, Chowdhury D, et al. Transfusion-Transmitted Dengue and Associated Clinical Symptoms During the 2012 Epidemic in Brazil. The Journal of Infectious Diseases. 1 mars 2016;213(5):694-702.
63. Tchouandom SB, Ateba GHM, Lissom A, Tchouangueu TF, Tchakounte C, Ayuk AR, et al. Marqueurs sérologiques du virus de la dengue chez les donneurs de sang potentiels: une preuve de transmission asymptomatique du virus de la dengue au Cameroun. Pan Afr Med J. 36:185.

64. Ronin V, L'Azou M, Bessaud M, Cabié A, Césaire R, Courbil R, et al. P-06: Séroprévalence de la dengue chez des donneurs de sang aux Antilles françaises. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 juin 2014;44(6, Supplement):83.
65. Slavov SN, Cilião-Alves DC, Gonzaga FAC, Moura DR, de Moura ACAM, de Noronha LAG, et al. Dengue seroprevalence among asymptomatic blood donors during an epidemic outbreak in Central-West Brazil. *PLoS One*. 25 mars 2019. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6433220/>

# ANNEXE

## ANNEXE

### ANNEXE 1

Cet enregistrement se doit d'être appliqué en cabine fixe et en cabine mobile

Interroger le candidat donneur et remplissez la grille suivante

Procéder à l'examen clinique du donneur et remplissez la case correspondante

Présenter cette feuille au médecin qui prendra la décision de prélever ou pas le candidat donneur

**ETUDE DES RISQUES DE TRANSMISSION DES VIRUS DE LA DENGUE, DE LA FIEVRE DE LA VALLEE DU RIFT, DE ZIKA A TRAVERS LE DON DE SANG AU CENTRE NATIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE (CNTS) DE BAMAKO.**

Prénom et Nom : .....

Age : .....

Profession : .....

Adresse : .....

Questions	Oui	Non	Commentaires
Le candidat donneur a – t – il déjà donné son sang ? Si oui, précisez date du dernier don			
Le candidat donneur a – t – il lui-même reçu des transfusions (polytransfusés) ?			
Le candidat donneur a – t – il été opéré ou subi un examen endoscopique récemment ?			
Le candidat donneur souffre – t- il de troubles physiologiques graves (cardio-vasculaires, pulmonaires, digestifs, rénaux, nerveux ...) ?			
Le candidat donneur a – t –il déjà développé la jaunisse ?			
Le candidat donneur est – il en convalescence ou prend – t – il des médicaments Si oui, lesquels			
S’il s’agit d’une candidate, est – elle en état de grossesse, ou allaite – t – elle un enfant, est – elle en menstruation ?			
Le candidat a – t – il été vacciné, reçu du sérum ou subi une cure de désensibilisation récemment ? Si oui, précisez			
Le candidat a – t- il eu une maladie vénérienne (MST) ou été en traitement pour une telle maladie ?			

Avez – vous un comportement à risque, notamment :

Questions	Oui	Non	Commentaires
Avez – vous pris ou prenez – vous de la drogue ?			
Usage ancien ou actuel de drogues intraveineuses			
Votre partenaire est – il séropositif (*) ?			
Avez- vous des raisons de penser que votre partenaire a des comportements à risque (*) ?			
Homosexualité			
Avez – vous plus d’un partenaire sexuel (*) ?			
Partenaires multiples ou occasionnels			
Scarification			
Tatouage			
Piercing			
Fièvre récente (de moins de 15 jours)			

Antécédent de transfusion			
Toux chronique			
Hospitalisation récente de moins de 30 jours			
Diarrhée récente de moins de 30 jours			
Vaccination ou injection dans les 6 derniers mois			
Inf. sexuellement transmissible (IST) ancienne ou actuelle			
Prises récentes d'antibiotiques (moins de 30 jours)			
Contact sexuel avec sujet infecté par une IST			
Rapport sexuel avec prostituée			
Dermatose en cours			

(\*) Rapports avec ou sans préservatif.

Si vous répondez OUI à l'une de ces questions, NE DONNEZ PAS !

Examen clinique sommaire du candidat donneur	T.A : ..... Poids : ..... Kg  Commentaires :
--	--

## ANNEXE 2

Etude des risques de transmission des virus de la dengue, de la fièvre de la Vallée du rift, de Zika à travers le don de sang au centre national de transfusion sanguine (CNTS) de Bamako.

### FICHE D'ENQUETE :

Fiche N° : ..... Date : [\_\_\_][\_\_\_][\_\_\_] N° Donneur : .....  
 N° Téléphone : ..... Type de don : [\_\_\_] Donneur volontaire  
 bénévole=1, Donneur familial=2, Donneur occasionnel=3 Nombre de don  
 : .....

### Répondez aux questions suivantes :

Nom : .....

Prénom : .....

Age : [\_\_\_] ans

Sexe : [\_\_\_] Masculin=1 Féminin=2

Profession : [\_\_\_] Commerçant=1, Ouvrier=2, Cultivateur=3, fonctionnaires=4, privé=5, élève/étudiant=6, Ménagère=7, Autres=8 Préciser.....

Niveau d'instruction : [\_\_\_] Aucun niveau=0, Primaire=1, secondaire=2, Supérieur=3, Alphabétisé=5, Coranique/Médresa=6, Autres=7 à préciser .....

Milieu de résidence : [\_\_\_] Urbain=1 Rural=2

Statut matrimonial : [\_\_\_\_] Marié=1 Célibataire=2 Divorcé=3 Veuf=4

Utilisez-vous une moustiquaire ? [\_\_\_\_] Oui=1 Non=2

Si oui quel type de moustiquaire ? [\_\_\_\_] Non imprégné=1, Imprégné=2

Avez-vous voyagé dans un pays étranger dans les six derniers mois ? [\_\_\_\_] Oui=1 Non=2

Si oui préciser : .....

Statut vaccinal :

Fièvre jaune : [\_\_\_\_] Oui=1 Non=2 JNSP= 3

Avez-vous déjà participé à un essai vaccinal ? [\_\_\_\_] Oui=1 Non=2 JNSP=3

### **ANNEXE 3**

#### **Fiche signalétique**

**Nom** : BA

**TEL** : 00223 74157192

**Prénom** : Mariam

**E-mail** : mba357358@gmail.com

**Titre de la thèse** : étude des risques de transmission des virus de la dengue, de la fièvre de la vallée du rift, de Zika à travers le don de sang au centre national de transfusion sanguine (CNTS) de Bamako.

**Année** : 2019-2020

**Pays d'origine** : Mali

**Ville de soutenance** : Bamako

**Lieu de dépôt** : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de pharmacie et d'Odontostomatologie.

**Secteur d'intérêt** : Santé publique et de Maladies infectieuses.

**Résumé** :

Introduction et objectif : Il existe un risque considérable de transmission transfusionnelle des arbovirus en raison de courtes périodes de virémie asymptomatique dans les populations à incidence variable et parfois extrêmement élevée d'infections à arbovirus. Le dépistage de ces viroses n'étant pas systématique au CNTS de Bamako, nous avons élaboré cette étude dans but d'explorer la possibilité de transmission des virus de la dengue, de la Vallée du Rift et du Zika à travers le don de sang au CNTS de Bamako afin de contribuer à la sécurité transfusionnelle.

Matériels et méthodes : Pour mener à bien nos objectifs, nous avons mené une étude transversale, descriptive qui s'est déroulée de 07/2019 à 06/2020. Au total 200 donneurs de sang du CNTS de Bamako ont été inclus. L'extraction des virus a été réalisée avec le kit K1AGEN QIAmp Viral RNA. Nous avons dépisté le génome des virus responsables de la Dengue, RVF, et du Zika à l'aide de la technique de la RT-PCR en temps réelle. Des TDR ont été utilisés pour la détection des anticorps IgG et IgM spécifiques de la Dengue.

Résultats : la majorité des donneurs étaient masculin soit un sexe ratio de 5,0. Le groupe sanguin O et le rhésus positif étaient prédominant (57,5% et 92,5%). La technique de RT-PCR n'a détecté aucun des trois virus, par contre la TDR a détecté 9 cas de Dengue IgG positifs soit (4,5% (9/200)), et aucun cas de Dengue IgM positif n'a été détecté. La séroprévalence de l'Hépatite B et C et du HIV étaient respectivement 10,0%, 1,0% et 0,5%.

Conclusion : cette étude nous a montré qu'il un risque de transmission aussi minime soit-il de la dengue à travers le don de sang au CNTS de Bamako.

**Mots clefs**: Virus, ARN, Genome, IgG, IgM, RT-PCR, TDR

## SERMENT DE GALIEN

**Je jure**, en présence des maitres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

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

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

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

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

**Je le jure !**