

Ministère de l'Education Nationale, de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple-Un But-Une Foi



U.S.T.T-B



Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako
Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

Année universitaire 2021-2022

FMOS

Thèse N° : /

THEME

**Infection palustre et portage de gamétocytes chez les enfants de
5ans et plus et les adultes à OUELESSEBOUGOU, MALI**

Présenté et Soutenu publiquement le 30/07/2022 devant le jury de la Faculté de
Médecine et d'Odontostomatologie

Par :

M. Siré dit Richard Diarra

Pour l'obtention du Grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

JURY

Président : Pr Issaka SAGARA

Membres : Pr Karim TRAORE

Dr Almhamoudou MAHAMAR

Directeur : Pr Alassane DICKO

DEDICACES & REMERCIEMENTS

DEDICACES

Au terme de ce travail qui couronne des années d'étude, de formation professionnelle et l'amour pour la santé des populations, mes dédicaces et remerciements s'adressent à ceux-là qui ont été de près ou de loin indispensables dans mes études et la réussite de ce travail. Ainsi je dédie ce travail :

À Dieu (wouro) le tout puissant, l'omniprésent, l'omnipotent, l'omniscient, le créateur de l'univers

Mon Dieu (wouro), immense est ma joie et ma reconnaissance pour les biens faits que tu continues d'accomplir dans ma vie. Il est la source de mon courage et de mes forces, mon rocher et ma forteresse. Merci Seigneur pour ce travail et pour tes merveilles dans ma vie, je te glorifierai toujours à jamais et à perpétuité. Amen.

À la famille

À mes parents

Pour leur support et leur amour inconditionnel. Rien ne pourra égaler ni votre soutien ni votre bienveillance. Pendant ces années, vous m'avez aussi bien soutenu que supporté dans mes pires états de stress et pour cela je voudrais m'excuser et vous remercier. J'espère que j'ai pu vous rendre fiers, et que je pourrai toujours être à la hauteur de vos espérances. Je vous aime.

Cher père Beyiré DIARRA, les mots me manquent ici pour t'exprimer toute ma gratitude. Si j'en suis là aujourd'hui c'est bien grâce à toi. Tu nous as appris le sens de l'honneur, de la dignité, de la générosité et très tôt tu nous as inculqué le culte de l'excellence et du respect des valeurs morales. Ton amour pour la famille, ton enseignement, ta rigueur et tes soucis du travail bien fait nous servent de modèle. Puisse ce travail te donner une légitime fierté.

À ma mère Tiéréké Téréhan COULIBALY, ma douce et magnifique maman. Tu ne sais faire la différence entre tes enfants et ceux des autres par ce que pour toi, tous les enfants sont les tiens. Mère, tu es celle qui m'explique tous les jours, sans parler, que la valeur de l'Homme ne réside ni dans son apparence, ni dans ses richesses. Tu m'as appris à apprécier la simplicité et le silence. C'est à toi que je penserai en lisant mon serment.

À mon, cher défunt oncle LHEE DUO ET MA CHERE TANTE

‘Mère , mère

Dieu notre père

Ton pouvoir nous amène à la naissance

Ta providence guide nos vies et par ta commande nous retournons à la poussière

Seigneur ceux qui meurent vivent toujours en ta présence

Leurs vies changent mais ne s’arrêtent pas.

Je prie dans l’espoir de la famille, des parents, des amis et pour toutes les morts connues de ton seuil.

En compagnie de nos ancêtres qui sont morts et vivent maintenant, peut-il se réjouir dans ton royaume.

Oui toutes nos larmes sont essuyées, nous unir à nouveau dans une famille.

À chanter et louange aux siècles des siècles.’’ Repose en paix père

À travers vous, j’ai appris le sens réel de la famille, de la solidarité, et de l’amour. Vous m’aviez inculqué et vous continuez à nous enseigner les valeurs humaines authentiques. Chère tante longue vie à toi.

À mon oncle Samasse dit Daniel Diarra

J’aurais tant aimé que tu sois encore parmi nous aujourd’hui. De là-haut je tiens à te remercier pour toutes les valeurs que tu m’as inculquées. Trouve dans ce travail tout mon amour et ma reconnaissance. Que Dieu t’accueille dans son temple en t’entourant de sa sainte miséricorde.

À mes oncles et à mes tantes

Vous m’avez beaucoup soutenu à travers vos conseils, vos encouragements et vos bénédictions. Trouvez à travers ce modeste travail, l’expression de ma profonde reconnaissance et le témoignage de mon profond respect. Que ce travail soit pour vous un motif de réconfort.

À ma grande sœur, Kadia

Ma grande sœur, mon amie, ma confidente et ma conseillère. Je te remercie d'être tout ça à la fois. Tu as su, au fil des années, m'encourager à aller de l'avant et m'éclairer sur les questions de la vie qui me tourmentaient. Merci.

À mon frère, Sibiry

Un grand frère, c'est juste magnifique, et lorsque votre grand frère est aussi généreux que le mien, vous savez que vous avez décroché le jackpot. Je te remercie pour ta bonté et ta sagesse.

À ma sœur jumelle, Guira dite Sonia,

Pour les souvenirs de notre enfance et pour ceux à venir. Ta persévérance et ton assiduité sont pour moi des exemples à suivre. Merci d'avoir cru en moi et d'avoir été à mes côtés tout le long de mon parcours comme marque de mon affection.

À mon tuteur M. Biassoun DEMBELE et famille,

Aucun mot ne pourrait exprimer ma profonde gratitude, votre générosité et votre humilité font de vous des personnes hors du commun. Je n'ai passé que des moments agréables avec vous. Que dieu vous prête longue vie. Je n'oublierai jamais vos bienfaits.

Dr Yakouréoun DIARRA

Au-delà de tous les souvenirs passés, pendant ces sept années, j'ai eu droit à une amitié et à un support constant de votre part. Vous avez été pour moi une valeur sûre sur laquelle je pouvais toujours compter. Merci pour tout.

REMERCIEMENTS

Mes remerciements vont également :

Aux autorités du Malaria Research Training Center (MRTC) et Université des sciences Techniques et Technologies de Bamako (USTTB)

Vous nous avez ouvert les portes du monde de la recherche. Vous avez mis à notre disposition, tout le personnel et toute la logistique nécessaire pour mener conjointement notre activité professionnelle et la préparation de cette thèse. Recevez toute ma gratitude et trouvez en ce travail, le fruit de votre investissement et un élément de plaidoyer dans l'une de vos principales missions, celle de la formation.

Pr Alassane DICKO

La rigueur, le sens élevé de la responsabilité, votre humanisme et l'endurance dans le travail font de vous un maître admiré. Puisse l'Eternel vous accorder longue vie et son soutien dans toutes vos œuvres.

Au Dr Almahamoudou MAHAMAR

Vous avez cru en moi et en mon potentiel. Malgré vos multiples occupations, vous êtes toujours disponible. J'ai reçu de vous de la générosité et un soutien permanent. Merci pour tout.

Aux Dr DEMBELE Laurent et Prof. A. DJIMDE

Vous avez orienté avec patience mes premiers pas dans la recherche et l'épidémiologie. Votre appui méthodologique et personnel est inestimable. Je vous suis infiniment reconnaissant. Que cette thèse soit pour vous un motif de satisfaction.

Au Dr Koualy SANOGO

Nous avons été séduits par votre simplicité, votre abord facile, votre humanisme, votre amour pour le travail bien fait et votre souci constant de formation des étudiants. Vous êtes pour nous un mentor et un modèle. Nous sommes fiers d'avoir appris à vos côtés et sommes très reconnaissant pour l'enseignement procuré. Merci pour cette confiance indéfectible depuis notre première rencontre

Au Dr Seydina Oumar MAGUIRAGA et Dr Makonon Diallo

Il y'a des personnes qui nous marquent toute une vie et vous en faites partie. Votre simplicité, votre humilité et vos conseils font de vous des personnes spéciales. Je vous remercie pour votre douceur et votre bienveillance à mon égard.

À mes amis : Dr Odou KONE, M. Soungalo DEMBELE, M. Massa MOUKORO,

C'est dans l'épreuve qu'on reconnaît les vrais amis. Une amitié véritable est celle qui jamais ne vous trahit et je sais que je peux compter sur vous. Merci d'être ce que vous êtes ; ma reconnaissance est éternelle. Le soutien et l'écoute sans jugement de votre part m'ont été d'un grand confort, je vous en remercie infiniment. Que Dieu nous donne santé et longue vie afin de réaliser nos rêves.

À la 10e promotion du numerus clausus (Promotion Feu Mahamadou Toure) :

Ce fut agréable, d'apprendre à vos côtés durant ces 7 années. Je vous souhaite à tous bonne carrière professionnelle et vie familiale agréable.

Aux éléments de mes groupes d'étude : Dr Seydina Oumar MAGUIRAGA, Dr Nana DEMBELE, Dr Amoro TRAORE, Dr Abel POUDJOUKOU, Dr Alpha MAIGA, Dr Djénéba GNIETAO, Dr Binafou NIMAGA, Moussa Aly SANGARE ; Dr Arnaud GBERI, Dr Anicet FOKA, Dr Florent TIENTCHEU, Dr Richie DJONGOUE, Dr Salmana Jean WAANI

Ce avec qui j'ai vu ce rêve se réaliser. Aujourd'hui, je peux enfin vous redire, et cette fois la tête bien haute : on n'est peut-être pas des militaires, mais on est des militantes. Pour tous les moments passés à cette faculté, à jamais gravés dans ma mémoire. Pour les fous rires dans les amphithéâtres, les longues heures au téléphone en période prépas.

Pour toutes les sessions et pour les nuits blanches infinies. Pour les voyages et pour les week-ends « bosse ». Merci de m'avoir si généreusement « adopté » en première année, merci pour tout le support. Sans vous, ces sept années n'auraient pas eu le même goût. We made it !

À mes compagnons de galère de la faculté : Dr Arnaud GBERI, Dr Michael TADJUE, Dr Aboubacar DIARRA, M. Moussa Aly SANGARE

Merci pour votre présence et pour votre soutien. Ensemble nous avons réussi à traverser beaucoup de situations difficiles ; peut-être par ce qu'on était ensemble ? comme on le dit « quand l'avancé devient dure, seuls les dures avancent ». Soyons toujours ensemble.

À mes cadets académiques et d'ailleurs : Mlle. Agathe THIENOU, M. Charles DIONI, M. Kalifa DIARRA, M. Benzamin DEMBELE, M. Massa MOUKORO, M. Kabaye MOUKORO...

Merci pour le respect, l'attention et pour votre disponibilité. Du courage à chacun d'entre vous dans vos différents domaines

Aux Docteurs et aînés : Dr KANSAYE Youssouf, Dr Yossi Oumar, Dr SAMASSI Kassime, Dr CISSE Axelle, Dr TRAORE Pory Karim, Dr TRAORE CHECK Ahmed, Dr BALLO Aminata Nafitini, Dr KOUAKOU Tatiana, Dr KONATE Diakaridia, Dr CAMARA Mamadou, Dr Sina Pascal DIARRA, Dr Charles Samba KONE, Dr Larissa DENOUE, Dr

Merci de tout cœur d'avoir contribué à ma formation.

À mes voisins de la cour : Dr Sanata CAMARA, Dr Modibo DIARRA, Dr Mohamed CISSE, Dr Aboubacar DIARRA, Dr Lassana Salif MARIKO, Dr Ibrahim SANGARE, Dr Diamory BAGAYO, Dr Mamadou Kassery DOUMDIA

Avec chacun de vous, j'ai passé des moments très particuliers. Je ne retiens que de bons moments. J'espère que le bon Dieu nous permettra de nous rencontrer et revivre ces moments.

À tous les membres de mon AEI (Amicale de Etudiants Ivoiriens). Merci pour votre présence.

À TOUT LE PERSONNEL DES SITES MRTC

✓ **Site de Ouélessébougou :**

Dr Halimatou DIAWARA, Dr Gaoussou SANTARA, Dr Moussa TRAORE, Dr Oumar ATTAHER, Dr Mamoudou SAMASSEKOU, M. Sekouba KEITA, Dr Oumar DICKO, Dr Seydou TRAORE, Dr Ibrahim Hassimi SOUMBOUNOU, Dr Kalifa DIARRA, Dr Sidi Mohamed NIAMBELE, Mme Korotimi DEMBELE, Mme Wassa DOUMBIA, M. Adama SISSOKO, M. Adama DEMBELE, Dr Siaka SAMAKE, Mlle Oulematou NDIAYE, Dr Soumaila DIARRA, Dr Seydina Oumar MAGUIRAGA, Mlle Oumou SEYBA , Dr Ahamadou CISSE, M. Ismaila THERA, M. Hady TOGORA, M. Siriman TRAORE, M. Ibrahim DIARRA, M. Alhousseyni DICKO, M. Ammara DICKO ...

Votre soutien, vos encouragements et vos conseils ont été déterminants tout au long de l'élaboration de ce travail. Recevez en ces mots ma profonde gratitude et mes sincères remerciements.

✓ **Site de Bougouni :**

Dr Djibrilla ISSIAKA, Dr Youssofa SIDIBE, Dr AMADOU TAPILY, Dr Mahamadou KAYA, Dr YALCOUYE, Dr Ahmadou YOUSOUF, M. Hady TOGARA, M. Aboubacar FOFANA, Balla FOFANA, M. Aly TIAMA, Idrissa SAMAKE,

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

✓ **Site de Koumantou et personnel du CSCOMs :**

Dr Youssouf KONE, M. Badjam KOUMARE ; Dr Soumailaye TRAORE, Dr Youssouf COULIBALY, Mme Oumou CISSE, M. Alpha CISSOKO, Mme Bintou DIARRA, Mme Namita KONATE, Mme Mama DOUMBIA, M. Broulaye COULIBALY, M. Brehima SIDIBE, M. Mounine Daba SANGARE, M. Youba KONE, M. Oumar TOGOLA, M. Moussa BOUARE, M. Tiéba TRAORE

Les mots sont insignifiants pour moi du temps passé ensemble, j'ai trouvé en vous un esprit d'équipe, d'entente et de travail collectif. Merci pour tous ces moments de partage.

À mes collègues : Dr Makono DIALLO, Dr Seydina Oumar MAGUIRAGA, Dr Cheick Fatamadi KOITA, Mlle Oulematou N'DAYE

La solidarité, l'entente, l'entraide, dont vous avez fait preuve durant ce temps ensemble m'ont permis de m'épanouir et continuer sans cesse d'apprendre.

Aux chauffeurs qui m'ont accompagné dans ce travail

Merci pour votre disponibilité et votre courtoisie.

À tous mes professeurs de la faculté et à tous ceux qui ont contribué d'une manière ou d'une autre à ma formation ; je vous dis merci. Je tacherai de toujours vous faire honneur.

HOMMAGE AUX JURY

À NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

PROFESSEUR ISSAKA SAGARA

- **Maitre de recherche à la FAPH ;**
- **Médecin, biostatisticien chercheur au MRTC/DEAP/FMOS/FAPH ;**
- **Chez de l'unité d'épidémiologie, Biostatistique et Data management au MRTC/DEAP/FMOS/FAPH ;**
- **Investigateur principal (PI) des essais vaccinaux des sites de Bancoumana, de Donéguébougou, de Sotuba et de Kolondièba.**

Cher maître,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury. Votre simplicité, votre rigueur, l'abnégation au travail, le sens élevé du devoir, vos qualités scientifiques font de vous un maître admiré. Veuillez recevoir cher maître le témoignage de notre profonde gratitude et de notre plus grand respect.

A NOTRE MAITRES ET MEMBRE DE JURY

PROFESSEUR KARIM TRAORE

- **Maître de Recherche en Parasitologie-Mycologie Médicale à la FMOS**
- **PhD en Parasitologie-Mycologie Médicale.**
- **EDCTP senior-Fellow 2020-2025**
- **Maladies Infectieuses et Tropicale et Anthropologie Biologie- Ethique.**
- **Médecin Chercheur au MRTC**

Cher maître, nous vous sommes très reconnaissants pour l'honneur que vous nous avez fait. En acceptant de siéger parmi mon jury, Veuillez trouver ici, cher Professeur, le témoignage de ma grande estime et de ma sincère reconnaissance.

.

À NOTRE MAITRE ET MEMBRE DE JURY

Dr ALMAHAMOUDOU MAHAMAR

- **Pharmacien et chercheur au MRTC ;**
- **Master en entomologie-parasitologie ;**
- **PhD en science de santé, option entomologie-parasitologie médicales.**

Cher maitre,

En vous, nous avons trouvé la rigueur dans le travail, l'amour du travail bien fait et le sens élevé du devoir. Nous avons apprécié vos qualités humaines et scientifiques tout au long de ce travail. Je vous remercie pour votre temps et pour vos conseils.

À NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

PROFESSEUR ALASSANE DICKO

- **Professeur titulaire en épidémiologie et santé publique ;**
- **Lauréat du prix « The royal society Africa prize » 2017 ;**
- **Responsable du centre de recherche de Ouélessébougou et de Bougouni ;**
- **Directeur de programme de recherche à la Faculté de Pharmacie et à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie.**

Cher maitre,

Vous nous avez fait un immense honneur en nous acceptant dans votre équipe de recherche médicale. Vous n'avez cessé de nous fasciner par l'ampleur de votre expérience, votre simplicité, votre sens élevé de la responsabilité et de la rigueur dans le travail. Nous vous prions, cher Maître, d'accepter nos sincères remerciements.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cycle parasitaire des plasmodies pathogènes pour l'homme	12
Figure 2: Stades d'évolution du gamétocyte	14
Figure 3 : Carte du Mali montrant le district sanitaire de l'Ouélessébougou	38
Figure 4 : Préparation de la goutte épaisse et du frottis mince	41
Figure 5 : Technique d'étalement du frottis mince	42
Figure 6 : Répartition des participants selon le sexe.....	46
Figure 7: prévalence de l'infection palustre selon la goutte épaisse,	48
Figure 8: Formule parasitaire de l'infection palustre.....	51
Figure 9: Prévalence du portage de gamétocytes à <i>P. falciparum</i> ,.....	53
Figure 10 : Répartition de l'infection gamétocytaire selon le sexe.....	54

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Les interventions retenues selon les strates	7
Tableau 2 : La classification des antipaludiques.....	31
Tableau 3: Répartition des participants selon la tranche d'âge.....	46
Tableau 4: Répartition des participants selon la zone de résidence.	47
Tableau 5: Répartition des participants selon le mois de l'enquête (étude).....	47
Tableau 6: Répartition de l'infection palustre selon le sexe.	48
Tableau 7 : Répartition de l'infection palustre selon la tranche d'âge.	49
Tableau 8 : Répartition de l'infection palustre selon la zone de résidence.....	49
Tableau 9 : Répartition de l'infection palustre selon le mois de la saison de transmission....	50
Tableau 10: Répartition de l'infection palustre selon l'espèce parasitaire et le sexe.	51
Tableau 11 : Répartition de l'infection palustre selon l'espèce parasitaire et la tranche d'âge.	52
Tableau 12 : Répartition de l'infection palustre selon l'espèce parasitaire et le village.....	52
Tableau 13: Répartition de l'infection palustre selon l'espèce parasitaire et la période de l'étude.....	53
Tableau 14: Répartition du portage de gamétocytes selon la tranche d'âge.....	54
Tableau 15 : Répartition de l'infection gamétocytaire selon la zone de résidence.....	55
Tableau 16 : Répartition de l'infection gamétocytaire selon la période de l'étude	55

ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique
AQ : Amodiaquine
ARNm : Acide Ribonucléique messenger
BM : BLEU de Méthylène
BNDA : Banque Nationale de Développement Agricole du Mali
BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
CPS : Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier
CSCoM : Centre de Santé Communautaire
CSRef : Centre de Santé de Référence
CTA : Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine
DP : Dihydroartémisinine –Piperaquine
EDM : Energie Du Mali
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (dosage immuno-enzymatique)
FM : Frottis Mince
G6PD : Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
GE : Goutte Epaisse
GSK : GlaxoSmithKline
IG : Indice Gametocytaire
IO : Indice Oocystique
IP : Indice Plasmodique
Is : Indice sporozoitique
IS : Indice Splénique
LSHTM: London School of Hygiene & Tropical Medicine,
MII : Moustiquaire Imprégnée d'Insecticide
MRTC: Malaria, Research and Training Center
NIAID/NIH: National Institute of Allergy and Infectious Diseases/National Institutes of Health
OHVN : Office de la Haute Vallée du Niger
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PA : Pyronaridine-tetraphosphate Artesunate
PCR : Polymérase Chain Reaction (réaction de polymérase en chaîne)
PfHRP2 : *P. falciparum* Histidine Rich Protein II (Protéine 2 riche en histidine)
PID : Pulvérisation Intra Domiciliaire
pLDH : Lactate Déshydrogénase plasmodiale
PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme
PQ : Primaquine
PRODESS : programme de Développement Socio-Sanitaire
QBC : Quantitative Buffy Coat
SLIS : Système Local d'Information Sanitaire

SP : sulfadoxine-pyriméthamine

SPH : Splénomégalie Palustre Hyperactive

TDR : Test de Diagnostic Rapide

TIE : Taux d'Inoculation Entomologique

TPI : Traitement Préventif Intermittent

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION ET JUSTIFICATION	1
2. OBJECTIFS.....	3
2.1 Objectif principal	3
2.2 Objectifs spécifiques.....	3
3. GENERALITES	4
3.1 Définition.....	4
3.2 Epidémiologie	4
3.3 Les vecteurs.....	7
3.4 Les parasites.....	9
3.4.1. Indices épidémiologiques	9
3.4.2. Cycle biologique du parasite	10
3.5 Gamétocytes :.....	13
3.5.1. Définition.....	13
3.5.2. Origine des gamétocytes.....	14
3.5.3. Caractéristiques morphologiques et biologiques des gamétocytes :	15
3.5.4. Gamétocytogénèse.....	16
3.5.5. Gamétocytemie et infectivité des moustiques	19
3.5.6. Gamétocytemie et médicaments antipaludiques	19
3.6 Physiopathologie du paludisme.....	20
3.6.1. Accès palustre simple	20
3.6.2. Accès palustre à fièvre périodique	20
3.6.3. Le paludisme grave.....	22
3.6.4. Autres formes cliniques	22
3.7 Diagnostic biologique	26
3.7.1. Diagnostic direct.....	26
3.7.2. Le diagnostic indirect : Méthode sérologique	28
3.7.3. Le diagnostic différentiel.....	28
3.8 La lutte antipaludique.....	28
3.8.1. La prévention.....	28
3.8.2. Les antipaludiques	30
4. METHODOLOGIE	36
4.1 Site de l'étude.....	36

4.1.1. Localisation	36
4.1.2. Population.....	36
4.1.3. Activités socio-économiques et culturelles	36
4.1.4. Climat et hydrographie	36
4.1.5. Infrastructures et équipements.....	37
4.2 Type d'étude	38
4.3 Période d'étude:.....	39
4.4 Population d'étude	39
4.5 Critères d'inclusion et de non-inclusion.....	39
Critères d'inclusion :	39
Critères de non-inclusion :	39
4.6 Procédure de l'étude	39
4.6.1. Information et permission communautaire.....	39
4.6.2. Consentement individuel	40
4.6.3. Prélèvement pour goutte épaisse et frottis mince	40
4.6.4. Examen microscopique (la goutte épaisse et le frottis mince)	40
4.7 Variables biologiques	40
4.7.1. La parasitémie	40
4.7.2. La préparation de la goutte épaisse et du frottis mince	41
4.7.3. Interprétation	44
4.8 Gestion et analyse des données.....	45
4.9 Considérations éthiques.....	45
5. RESULTATS	46
5.1 Caractéristiques sociodémographiques.....	46
5.2 Indicateurs paludométriques	48
5.3 Formule parasitaire (les espèces plasmodiales)	51
5.4 Prévalence du portage de gamétocytes.....	53
6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	56
6.1 Sur le plan de la méthodologie	56
6.2 Sur le plan des résultats	57
6.3 Les forces de étude	58
6.4 Les limites de l'étude.....	58
7. CONCLUSION.....	59

8. RECOMMANDATIONS	60
9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	61
ANNEXES	69
Fiche signalétique	69
SERMENT D'HIPPOCRATE	70

1. INTRODUCTION ET JUSTIFICATION

Le paludisme (malaria en anglais) est une parasitose due à des hématozoaires du genre *Plasmodium*, transmis par des moustiques du genre *Anopheles*. Il demeure un problème de santé publique dans les pays tropicaux et principalement en Afrique subsaharienne avec des conséquences socioéconomiques redoutables. Il est l'un des fléaux qui ait traversé des siècles sans perdre son activité.

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

Selon les dernières estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), on comptait 241 millions de cas de paludisme en 2020 contre 227 millions en 2019. Le nombre estimé de décès palustres s'établissait à 627 000 en 2020, soit une augmentation de 69 000 décès par rapport à l'année précédente. Si les deux-tiers environ de ces décès (soit 47 000 décès) sont dus aux perturbations constatées pendant la pandémie du COVID-19, le dernier tiers (22 000 décès) reflète le changement récent dans la méthodologie utilisée par l'OMS pour calculer la mortalité palustre, indépendamment de ces perturbations.

La nouvelle méthodologie de détermination des causes de décès a été appliquée à 32 pays d'Afrique subsaharienne où sont comptabilisés 93 % environ de l'ensemble des décès palustres dans le monde. L'application de cette méthodologie a révélé que, chaque année depuis 2000, la maladie a emporté bien plus d'enfants africains que ce que l'on pensait jusqu'alors. La Région africaine de l'OMS continue de supporter une part disproportionnée de la charge palustre mondiale : en 2020, on y dénombrait 95 % de l'ensemble des cas de paludisme et 96 % des décès dus à cette pandémie. Les enfants de moins de 5 ans ont représenté environ 80 % de l'ensemble des décès palustres dans la Région [2].

Le nombre de cas confirmés de paludisme au Mali en 2018 s'élève à plus de 2 millions 7 cent mille personnes dont 1 778 décès. Selon les données de l'Enquête Démographique et de Santé du ministère de la santé, le taux de prévalence du paludisme est de 19% au Mali [3].

L'espèce *P. falciparum* a été à l'origine de 99,7 % des cas estimés de paludisme dans la Région africaine de l'OMS, de 50 % des cas dans la Région de l'Asie du Sud-Est, de 71 % dans la Région de la Méditerranée orientale et de 65 % dans la Région du Pacifique occidental. *P. vivax* est le parasite prédominant dans la Région OMS des Amériques, où il est à l'origine de 75 % des cas [2].

En attendant la perspective d'un vaccin, plusieurs stratégies de contrôle et d'élimination du paludisme ont vu le jour ces dernières années. Au Mali, les stratégies de lutte préconisées par le programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) sont les suivantes :

- la prise en charge correcte et précoce des cas de paludisme dans les formations sanitaires et au niveau communautaire ;
- la chimioprévention du paludisme à travers (i) la prévention du paludisme chez la femme enceinte par le traitement préventif intermittent (TPI) et (ii) la chimioprévention du paludisme saisonnier chez les enfants de 3 à 59 mois, qui a été étendu après aux enfants jusqu'à 10 ans ;
- la lutte antivectorielle à travers (i) la promotion de l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII) et (ii) la pulvérisation intra domiciliaire (PID), (iii) la lutte antilarvaire (LAL) et (iv) l'assainissement du milieu ;
- la préparation et la réponse aux épidémies de paludisme et aux situations d'urgence ;
et
- les stratégies de soutien : (i) communication pour le changement de comportement, (ii) recherche opérationnelle et suivi-évaluation et (iii) renforcement institutionnel/ partenariat [3].

Cependant, bien que des progrès importants aient été accomplis avec ces stratégies, l'élimination du paludisme demeure un des problèmes majeurs de santé publique. L'une des pistes en vue est le blocage de la transmission du parasite de l'homme au moustique. La prévalence de la gamétoctémie est donc un paramètre indispensable pour la transmission du paludisme. Bien que la majorité des porteurs des parasites de *Plasmodium falciparum* dans les zones endémiques soit asymptomatique, l'OMS pour des raisons de sécurité, recommande l'utilisation des molécules gamétoctocides uniquement chez les porteurs symptomatiques.

Le but est d'apporter une meilleure compréhension de l'épidémiologie de l'infection palustre et portage des gamétoocytes pour ajuster les futures stratégies de lutte.

2. OBJECTIFS

2.1 Objectif principal

- ✓ Évaluer la prévalence de l'infection palustre chez les enfants âgés de 5 ans et plus et les adultes (≤ 50 ans) pendant la saison de transmission du paludisme en 2019 à Ouélessébougou.

2.2 Objectifs spécifiques

- ✓ Déterminer la prévalence de l'infection palustre (formes asexuées) chez les enfants âgés de 5 ans et plus et les adultes (≤ 50 ans) pendant la saison de transmission du paludisme en 2019 à Ouélessébougou
- ✓ Déterminer la prévalence des gamétoctes chez les enfants âgés de 5 ans et plus et les adultes (≤ 50 ans) pendant la saison de transmission du paludisme en 2019 à Ouélessébougou,
- ✓ Déterminer la formule parasitaire chez les enfants âgés de 5 ans et plus et les adultes (≤ 50 ans) pendant la saison de transmission du paludisme en 2019 à Ouélessébougou.

3. GENERALITES

3.1 Définition

Le paludisme ou malaria est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence et au développement dans le foie puis dans les hématies d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*. Il est transmis à l'homme par la piqûre infestante d'un moustique femelle du genre *Anopheles*. Il existe cinq espèces de *Plasmodium* infectant habituellement l'homme, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium knowlesi* [4, 5, 6]. Le *Plasmodium falciparum* est l'espèce la plus courante et responsable des formes létales, graves et compliquées du paludisme. *P. falciparum* a été à l'origine de 99,7 % des cas estimés de paludisme dans la Région africaine de l'OMS [2].

3.2 Epidémiologie

✓ Au monde

Selon les dernières estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), on comptait 241 millions de cas de paludisme en 2020 contre 227 millions en 2019. Le nombre estimé de décès palustres s'établissait à 627 000 en 2020, soit une augmentation de 69 000 décès par rapport à l'année précédente. Si les deux-tiers environ de ces décès (soit 47 000 décès) sont dus aux perturbations constatées pendant la pandémie de COVID-19, le dernier tiers (22 000 décès) reflète le changement récent dans la méthodologie utilisée par l'OMS pour calculer la mortalité palustre, indépendamment de ces perturbations.

La nouvelle méthodologie de détermination des causes de décès a été appliquée à 32 pays d'Afrique subsaharienne où sont comptabilisés 93 % environ de l'ensemble des décès palustres dans le monde. L'application de cette méthodologie a révélé que, chaque année depuis 2000, la maladie a emporté bien plus d'enfants africains que ce que l'on pensait jusqu'alors. La Région africaine de l'OMS continue de supporter une part disproportionnée de la charge palustre mondiale : en 2020, on y dénombrait 95 % de l'ensemble des cas de paludisme et 96 % des décès dus à cette maladie. Les enfants de moins de 5 ans ont représenté environ 80 % de l'ensemble des décès palustres dans la Région [1].

Le paludisme sévit actuellement dans la ceinture de pauvreté du monde, mais l'impact de la maladie en termes de santé publique (mortalité, morbidité et impact socio-économique) varie considérablement d'une région à l'autre. La grande majorité des cas graves et mortels de

paludisme est due essentiellement à *P. falciparum* et survient chez les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes [1].

En Afrique subsaharienne, la plupart des décès surviennent chez les enfants où chaque minute un enfant meurt du paludisme. Cette maladie est à l'origine de près de 22% de l'ensemble des décès d'enfants [7]. En clinique, on estime à environ 2 épisodes de paludisme en moyenne par enfant (0-5 ans) et par saison de transmission (hivernage) [8].

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

- Les zones de paludisme stable où la forte transmission entraîne une prémunition ;
- Les zones de paludisme instable où le caractère épisodique de la transmission ne permet pas le développement de la prémunition ;
- Entre ces deux zones, il existe une strate de situations intermédiaires.

✓ **Au Mali**

L'endémicité du paludisme varie considérablement au Mali, en grande partie en raison de la diversité des régions éco-climatiques. La transmission varie en fonction des facteurs de précipitations, d'altitude, de température, d'urbanisation et de développement hydro-agricole. Le Système Local d'Information Sanitaire (SLIS) du Mali a signalé que le paludisme était responsable de 34 % de toutes les consultations externes dans les établissements de santé en 2015, soit 2,37 millions de cas cliniques. L'enquête sur les indicateurs du paludisme (Malaria Indicator Survey/MIS) menée en 2015 a rapporté la prévalence du paludisme chez les enfants de moins de cinq ans, à 36 % et 32 % respectivement par test de diagnostic microscopique et test de diagnostic rapide (TDR) [9].

La stratification se définit par la classification des zones géographiques ou des localités en fonction des déterminants épidémiologiques, écologiques et socio-économiques dans l'objectif d'orienter les interventions de lutte contre le paludisme [10].

Au Mali la stratification du paludisme, dont le rapport a été finalisé en janvier 2021, a utilisé les données d'incidence du paludisme ajusté au taux de fréquentation et les zones climatiques.

Il a été défini 4 zones de transmission :

- zone de très faible transmission : incidence ajustée inférieure à 100 cas pour 1000 personnes-année ;

- zone de faible transmission : incidence ajustée entre 100 et 250 cas pour 1000 personnes-année ;
- zone de transmission modérée : incidence ajustée entre 250 et 450 cas pour 1000 personnes-année ;
- zone de forte transmission : incidence ajustée supérieure à 450 cas pour 1000 personnes-année.

Ces zones de transmission déterminent le niveau d'endémicité du paludisme et orientent le ciblage des interventions. La nouvelle stratification du paludisme classe les 75 DS de la manière suivante :

- **20 DS** dans la zone de transmission modérée : Banamba, Bourem, Douentza, Kalabancoro, Kangaba, Kita, Kéniéba, Kati, Koutiala, Mopti, Nara, Niono, Ouéléssébougou, Oussoubidiagna, Séféto, Ségou, Sikasso, Tenenkou, Tindermène et Yanfolila ;
- **24 DS** dans la zone de forte transmission : Bafoulabé, Bandiagara, Bankass, Barouéli, Bla, Bougouni, Dioila, Djénné, Fana, Kadiolo, Kignan, Kolokani, Kolondiéba, Koro, Koulikoro, Macina, Markala, Niéna, Sagabari, San, Sélingué, Tominian, Yorosso et Youwarou ; **20 DS** dans la zone de transmission modérée : Banamba, Bourem, Douentza, Kalabancoro, Kangaba, Kita, Kéniéba, Kati, Koutiala, Mopti, Nara, Niono, Ouéléssébougou, Oussoubidiagna, Séféto, Ségou, Sikasso, Tenenkou, Tindermène et Yanfolila ;
- **24 DS** dans la zone de forte transmission : Bafoulabé, Bandiagara, Bankass, Barouéli, Bla, Bougouni, Dioila, Djénné, Fana, Kadiolo, Kignan, Kolokani, Kolondiéba, Koro, Koulikoro, Macina, Markala, Niéna, Sagabari, San, Sélingué, Tominian, Yorosso et Youwarou

Tableau I: Les interventions retenues selon les strates

Zone de transmission	Interventions
Très faible transmission (Incidence < 100 cas pour 1000 personnes année)	Surveillance hebdomadaire et mensuelle du paludisme PEC des cas : diagnostic et traitement MILD, IG2 PID : riposte aux épidémies MILD, IG2 campagne : riposte aux épidémies TPI-SP Traitement de masse : riposte aux épidémies
Faible transmission (Incidence de 100 à 250 cas pour 1000 personnes année)	Surveillance hebdomadaire et mensuelle du paludisme renforcée PEC des cas : diagnostic et traitement MILD IG2 en campagne et routine PID : riposte aux épidémies MILD IG2 en campagne : riposte aux épidémies TPI-SP CPS
Transmission Modérée (Incidence de 250 à 450 cas/1000 personnes année)	Surveillance hebdomadaire et mensuelle du paludisme PEC des cas : diagnostic et traitement MILD IG2 en campagne et routine TPI-SP CPS
Forte transmission (Incidence de supérieur à 450 cas/1000 personnes année)	Surveillance hebdomadaire et mensuelle du paludisme PEC des cas : diagnostic et traitement MILD I G2 en routine et campagne PID TPI-SP CPS

La transmission se fait essentiellement en saison des pluies. Cette transmission continue même en saison sèche pour les zones irriguées [11].

3.3 Les vecteurs

Le paludisme est transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique culicidé du genre *Anopheles* au moment de son repas sanguin. Seule la femelle, hématophage, transmet la maladie. Elle ne pique qu'à partir du coucher du soleil avec un maximum d'activité entre 23

heures et 6 heures. Cela explique que l'utilisation des moustiquaires est le moyen de prévention individuelle le plus efficace.

Les larves d'anophèles se développent dans les collections d'eau. La nature des sols, le régime des pluies, la température et donc l'altitude, la végétation naturelle ou l'agriculture, rendent les collections d'eau plus ou moins propices au développement des espèces vectrices. Certaines espèces ont ainsi pu s'adapter à des milieux particuliers comme le milieu urbain. Le développement et la longévité des anophèles dépendent de la température avec un optimum entre 20 et 30°C pour une durée de vie de l'ordre de 30 jours [12].

À cet effet, l'épidémiologie du paludisme humain suit la distribution spatiale des anophèles vecteurs. En Afrique, dans les régions au sud du Sahara les vecteurs prédominants sont *An. Gambiae s.l.* et *An. funestus*. Le complexe *An. gambiae* comprend six espèces : *An. Gambiae s.s.*, *An. aranbiensis*, *An. merus*, *An. melas*, *An. quadrianulatus* et *An. bwambe* [13]. Ces espèces du complexe *An. gambiae* sont morphologiquement identiques, mais présentent des barrières de reproduction et des préférences écologiques distinctes.

Au Mali, globalement de 2017 à 2019, 9 espèces d'anophèles (*Anopheles gambiae s.s.*, *An.coluzzii*, *An. arabiensis*, *An. coustani*, *An. funestus*, *An. pharoensis*, *An.nili*, *An. ziemanni* et *An.Rufipes*) ont été observées. *An. gambiae s.l* (*An. gambiae s.s.*, *An. coluzzii* et *An. arabiensis*) prédomine dans tous les sites suivis avec plus de 98% des densités enregistrées[10]. L'espèce *An.gambiae s.s.* est composée de trois formes chromosomiques (*bamako*, *mopti*, *savane*)[13] contribuent toutes à la transmission du paludisme. Ces entités vectrices montrent des différences significatives de distributions géographiques et saisonnières de leurs fréquences relatives [14]. Ainsi *An. gambiae s.s.* s'observe essentiellement dans les zones humides du Sud et au Nord, dans les zones d'inondation du fleuve Niger ; alors qu'*An. aranbiensis* se rencontre dans les zones plus sèches et éloignées des terres inondées. Les formes *bamako* et *savane* s'observent essentiellement en saison des pluies alors que la forme *mopti* et *An. aranbiensis* se rencontrent aussi bien en saison des pluies qu'en saison sèche. Ces différents taxa coexistent souvent avec *An. funestus*, qui est responsable de transmission pendant la saison sèche, fraîche entretenant un système de transmission par relais [15]. Cette complexité du système vectoriel fait qu'au Mali, l'épidémiologie du paludisme diffère selon les régions géographiques (voir facies de transmission ci-dessus).

3.4 Les parasites

Les plasmodies sont des protozoaires appartenant à l'embranchement des sporozoaires, à l'ordre des Haemosporidaes, à la classe des Haemosporidaes, à la famille des Plasmodiadaes, au genre *Plasmodium* et on distingue six espèces plasmodiales inféodées à l'homme : *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. knowlesi* et *P. cynomolgi*. *P. cynomolgi* est observé en Asie sud-est pouvant infecter l'homme à partir des moustiques de singe à l'homme. *P. falciparum* contribue de 85 à 90% de la formule parasitaire, et est responsable des formes létales, graves et compliquées du paludisme au Mali [3].

3.4.1. Indices épidémiologiques

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

3.4.1.1. Indices chez l'homme

- ✓ **Indice plasmodique (IP)** : C'est le pourcentage de sujets d'un groupe d'âge donné (2 à 9 ans) porteurs de formes asexuées dans le sang périphérique. Il permet de déterminer le niveau d'endémie. Lorsque la maladie est connue dans la région et que le nombre de cas est attendu compte tenu du lieu, du temps et de la population considérée, on distingue 4 niveaux (pourcentage de la population) : moins de 25% : hypo-endémie ; de 25 à 50% : méso-endémie ; de 50 à 75% : hyper-endémie ; plus de 75% : holo-endémie.
- ✓ **Indice splénique (IS)** : C'est le pourcentage d'enfants entre 2 et 9 ans présentant une splénomégalie. Cet indice permet le classement en zones d'hypo-endémie (indice splénique de 0 à 19 %), en zones de méso-endémie (indice splénique de 20 à 49 %), en zones d'hyperendémie (indice splénique de 50 à 75 %) et en zones d'holo-endémie (indice splénique supérieur à 75 %). Il n'est plus utilisé de nos jours.
- ✓ **Indice gaméocytaire (IG)** : Il représente le pourcentage de sujets porteurs de gamétocytes sanguins. Il indique la capacité d'une population humaine à infester les vecteurs et donc le risque d'infectivité d'une population donnée.

3.4.1.2. Indices chez le vecteur

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

- ✓ **Indice sporozoïtique (IS)** : C'est le pourcentage d'anophèles porteurs de sporozoïtes dans les glandes salivaires.
- ✓ **Indice oocystique (IO)** : C'est le pourcentage d'anophèles porteurs d'oocystes dans la paroi de leur estomac. Cet indice n'est pas très fiable car l'évolution sporogonique peut avorter après la formation d'oocystes.
- ✓ **Taux d'inoculation entomologique** : Le taux d'inoculation entomologique ou TIE représente le nombre de piqûres infestantes pour l'homme et par unité de temps. Cette unité peut être exprimée en nuit, en mois ou en année selon les études entomologiques réalisées.

3.4.2. Cycle biologique du parasite

Le plasmodium est un parasite intracellulaire ayant un cycle biologique complexe, caractérisé par une multiplication asexuée dans l'organisme humain, et la reproduction sexuée chez l'anophèle femelle [6].

Chez l'homme le cycle est lui-même divisé en 2 phases :

- La phase hépatique ou pré-érythrocytaire (= exo-érythrocytaire) : elle correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique.
- La phase sanguine ou érythrocytaire : elle correspond à la phase clinique de la maladie.

3.4.2.2. Cycle sexué chez l'anophèle femelle ou la sporogonie

Les gamétocytes, ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté, se transforment en gamètes mâles (microgamètes mâles flagellés d'environ 20 μ m) et femelles (macrogamète) qui fusionnent en un œuf libre (zygote), mobile appelé ookinète. Cet ookinète quitte la lumière du tube digestif, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac et se transforme en oocyste. Les cellules parasitaires se multiplient à l'intérieur de cet oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes (mesurent 12 x 1 μ m) qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. Ces sporozoïtes sont les formes infectantes prêtes à être inoculées avec la salive du moustique, lors d'un repas sanguin sur un hôte vertébré.

La taille de l'oocyste passe d'environ 8 μ m à environ 60-80 μ m pendant sa maturation. La durée du développement sporogonique des plasmodiums varie en fonction des conditions

climatiques : entre 9 et 20 jours pour *P. falciparum* (entre, respectivement, 30°C et 20°C), un peu plus rapide pour *P. vivax* à températures équivalentes, plus long pour *P. malariae* [12]. Ce cycle se déroule suivant la température extérieure et les espèces en cause.

3.4.2.3. Cycle chez l'homme

- Schizogonie pré-érythrocytaire

Les sporozoïtes inoculés par l'anophèle femelle lors de son repas sanguin restent pendant une trentaine de minutes maximum dans la peau, la lymphe et le sang. Beaucoup sont détruits par les macrophages mais certains parviennent à gagner les hépatocytes. Ils se transforment en schizontes préérythrocytaires (40 à 100µm) ou « corps bleus » (formes multinucléées) qui, après 7 à 15 jours de maturation, éclatent et libèrent des milliers de mérozoïtes dans le sang (10 000 à 30 000 mérozoïtes en fonction des espèces). Parallèlement apparaissent, dans l'hématie selon l'espèce plasmodiale, des granulations de Schüffner (*P. vivax*, *P. ovale*) ; de Maurer (*P. falciparum*) ou de Ziemann (*P. malariae*). La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes.

Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, certains sporozoïtes intra-hépatiques restent quiescents (hypnozoïtes) et sont responsables d'une schizogonie hépatique retardée, qui entraîne la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs mois après la piqûre du moustique. Ceci explique les reviviscences tardives observées avec ces deux espèces. Les hypnozoïtes n'existent pas dans l'infection à *P. falciparum* (pas de rechute) et ils n'ont pas été mis en évidence non plus dans l'infection à *P. malariae*, malgré l'existence de rechutes tardives, ni semble-t-il pour *P. knowlesi*.

Le cycle pré-érythrocytaire dure en moyenne 6 jours pour *P. falciparum*, 8 jours pour *P. vivax*, 8-9 jours pour *P. knowlesi*, 9 jours pour *P. ovale* et 13 jours pour *P. malariae* [16,17].

- Schizogonie érythrocytaire

Au cours de la phase érythrocytaire, les mérozoïtes envahissent les érythrocytes et se transforment en trophozoïtes. Ces trophozoïtes se multiplient pour donner des schizontes ou corps en rosace qui vont se charger de pigments malariques (hémozoïne). L'hémozoïne libérée, est phagocytée soit dans le sang par les polynucléaires neutrophiles ou par les monocytes, qui deviennent mélanofères ; soit par des histiocytes du foie (cellule de Küpffer), ou la rate ou la moelle hématopoïétique [18]. Ceux-ci sont détruits pour libérer plusieurs mérozoïtes qui vont aller parasiter de nouvelles hématies et perpétuer ainsi le cycle érythrocytaire.

En l'absence de traitement, tous les parasites évoluent progressivement au même rythme. Tous les schizontes érythrocytaires arrivent à maturation au même moment, entraînant la destruction d'un grand nombre de globules rouges de manière périodique, toutes les 24 heures (pour *P. knowlesi*), 48 heures (fièvre tierce de *P. falciparum*, *P. vivax* ou *P. ovale*) ou toutes les 72 heures (fièvre quarte de *P. malariae*). En pratique on observe que la fièvre tierce due à *P. falciparum* est rarement synchrone.

Après plusieurs cycles schizogoniques, certains trophozoïtes vont être détournés du cycle érythrocytaire pour former les gamétoocytes, première étape d'une phase sexuée chez l'hématozoaire. Les gamétoocytes continueront leur développement s'ils sont absorbés par un anophèle femelle lors de son repas sanguin pour continuer le cycle [16,17]

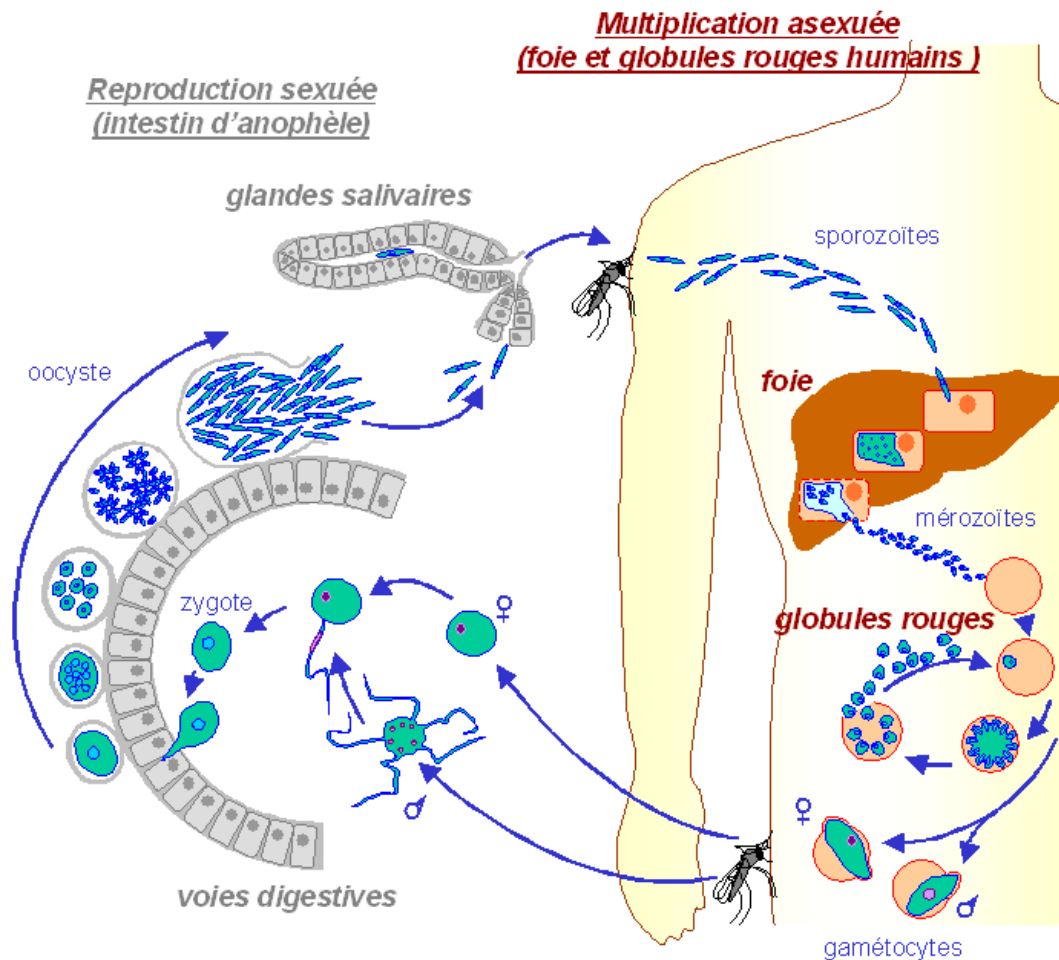


Figure 1 : Cycle parasitaire des plasmodies pathogènes pour l'homme

Source : https://www.researchgate.net/figure/Cycle-de-Plasmodium-falciparum-La-transmission-du-parasite-de-lanophele-seffectue-au_fig1_30515298

3.5 Gamétocytes :

La lutte mondiale pour contrôler et éventuellement éradiquer le paludisme nécessite une approche à multiples facettes dans laquelle les interventions qui empêchent la transmission de plasmodium de l'individu infecté au moustique ont été priorisées. À cette fin, la compréhension des mécanismes fondamentaux de la maturation des gamétocytes chez l'hôte humain est essentielle pour identifier les mécanismes qui peuvent être ciblés par de nouveaux vaccins et médicaments ayant une activité bloquant la transmission [19, 20, 21]. *P. falciparum* a un cycle de vie complexe, dans lequel la réplication asexuée et le développement sexuel ont lieu dans les globules rouges (globules rouges) de l'hôte humain et la reproduction sexuelle dans le moustique, vecteur. Alors que les stades asexués sont responsables de la pathogenèse du paludisme et de la morbidité et de la mortalité qui en résulte, la transmission réussie du parasite de l'homme aux moustiques dépend des stades sexuels du parasite, appelés gamétocytes. Les gamétocytes subissent un processus de développement classiquement divisé en 5 stades morphologiques (IV) qui durent environ 10 jours [22, 23, 24], au cours desquels les stades immatures se séquestrent dans les organes internes et seul le stade V mature est relâché dans la circulation sanguine où ils peuvent être récoltés par le moustique vecteur avec le repas de sang.

3.5.1. Définition

Le terme gamétocyte désigne des pré-gamètes, observés dans le sang circulant de l'homme. Les gamètes proprement dits sont observés chez le moustique et résultent de l'activation des gamétocytes ingérés au cours d'un repas sanguin. Eux seuls sont capables de fécondation et vont initier le développement sporogonique chez le vecteur si celui-ci est sensible à l'espèce parasitaire.

Alors que les stades asexués sont responsables de la pathogenèse du paludisme, de la morbidité et de la mortalité qui en résulte, la transmission réussie du parasite de l'homme aux moustiques dépend des stades sexuels du parasite, appelés gamétocytes. Les gamétocytes subissent un processus de développement classiquement divisé en 5 stades morphologiques (IV) qui durent environ 10 jours [24], au cours desquels les stades immatures se séquestrent dans les organes internes et seul le stade V mature est relâché dans la circulation sanguine où ils peuvent être récoltés par le moustique vecteur avec le repas de sang.

En forme de croissant unique et proéminent en microscopie optique, il s'agit des formes qui amènent Laveran à décrire le paludisme pour la première fois au 19^{ème} siècle [25].

Leur présence et leur densité définissent à la fois le niveau individuel d'infectivité et le réservoir de parasite de la population.

Le nombre de gamétocytes est ordinairement très inférieur à celui des stades asexués, de l'ordre de 1 à 3 gamétocytes pour 100 trophozoïtes. Deux notions peuvent concourir à expliquer ce phénomène. D'une part, la densité de stades asexués, le plus souvent de 10 à 100 fois supérieure à celle des gamétocytes, monopoliserait la réponse immune de l'hôte et donc protégerait les gamétocytes. D'autre part, une forte charge parasitaire pouvant être néfaste à la survie du vecteur ; on note qu'une faible gamétocytemie suffit pour assurer le développement sporogonique et par conséquent une transmission vecteur-homme [26].

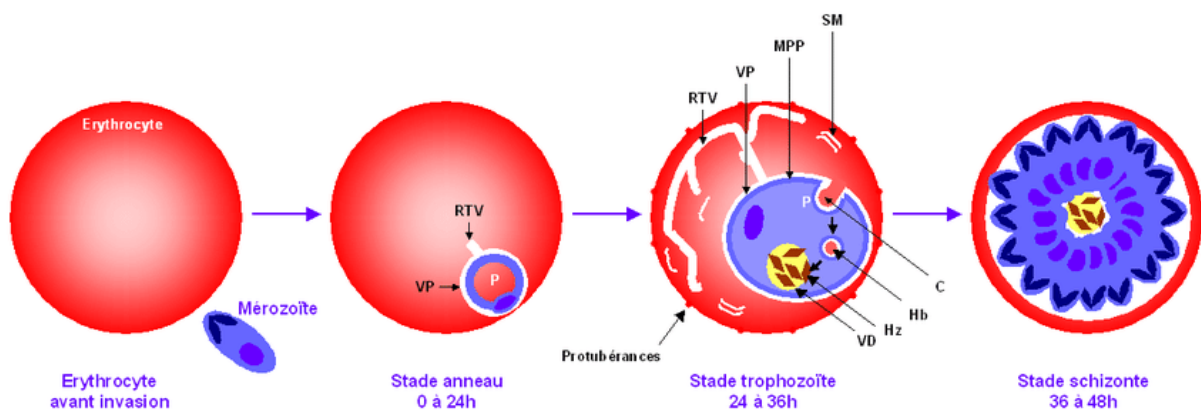


Figure 2: Stades d'évolution du gamétocyte

Source: Nilsson SK, Childs LM, Buckee C, Marti M. Targeting Human Transmission Biology for Malaria Elimination. *PLoS Pathog.* 2015 Jun 18;11(6):e1004871.

3.5.2. Origine des gamétocytes

Lors d'infections naturelles, la majorité des gamétocytes proviennent de mérozoïtes d'origine sanguine apparus au cours de la multiplication des stades asexués (schizogonie érythrocytaire). On n'observe pas chez les plasmodies humaines la production de gamétocytes directement à partir des mérozoïtes hépatiques (Sinden, 1998) [27] contrairement à d'autres espèces (*P. yoelii*) où les gamétocytes proviennent de mérozoïtes hépatiques (Garnham, 1966) [28]. Lors de l'infection par *P. falciparum*, l'observation de gamétocytes circulant ne se ferait que 7 à 15 jours après l'identification de stades asexués intracellulaires [29].

3.5.3. Caractéristiques morphologiques et biologiques des gamétocytes :

Le gamétocyte présente des caractéristiques morphologiques et biologiques qui le distinguent des formes asexuées. La maturation du gamétocyte comprend morphologiquement cinq stades au cours des quels il se développe et occupe tout le globule rouge.

Les gamétocytes stades II à V peuvent tous être facilement distingués dans les frottis sanguins colorés au Giemsa avec la pratique et leurs morphologies ont été décrites ailleurs [31, 32]. L'aspect en forme de croissant dû à la présence des microtubules et de la double membrane caractérise le gamétocyte. L'une des caractéristiques les plus frappantes des gamétocytes est la présence d'un complexe pelliculaire, qui provient d'une petite vésicule membraneuse observée sous le plasmalemma des gamétocytes au stade avancé I. La différence entre le mâle et la femelle qui ne devient apparente qu'au stade IV du développement tient à la taille du noyau. Le noyau de la femelle est plus petit avec un nucléole et un pigment concentré et qui apparait en couleur violet en microscopie optique. Le noyau du mâle est plus large et le pigment plus diffus apparait en rose à la microscopie [27,30].

On retrouve les formes matures dans le sang périphérique, pour les formes immatures on pense qu'elles sont séquestrées dans la moelle épinière et peut-être dans la rate pour échapper au système immunitaire de la circulation sanguine [22,33]. Une fois matures et libérées dans la circulation sanguine, les gamétocytes doivent attendre 2 à 3 jours pour être infectants aux moustiques [34,35].

Sur le plan moléculaire l'analyse des gamétocytes révèle des particularités spécifiques

L'étude protéomique à grande échelle réalisée par Lasonder *et al.* [36] a identifié 1 289 protéines du paludisme dont 315 étaient uniquement exprimées dans les gamétocytes, 103 étaient partagées avec les stades trophozoïte et schizonte, 163 étaient partagées avec les gamètes et 350 étaient communes à tous les stades (trophozoïtes, schizontes, gamètes et gamétocytes). Parmi ces protéines exprimées spécifiques, beaucoup se sont révélées avoir des fonctions aussi diverses que le traitement de l'ARNm, les protéines ribosomales, le traitement du cycle cellulaire-ADN, le métabolisme énergétique [37] et la structure du cytosquelette [38]. Le nombre et la variété de la protéine spécifique des gamétocytes reflètent le changement radical auquel les gamétocytes se préparent. La manière dont les modèles de transcription et de traduction passent du cycle asexué à la gamétocytogénèse doit être exceptionnellement bien adaptée au passage d'un hôte à un autre.

3.5.4. Gamétocytogénèse

La gamétocytogénèse est à considérer comme un processus spontané assurant la pérennité de l'espèce plasmodiale et la transition entre l'hôte et le moustique. Cependant, toute modification environnementale occasionnant une situation de stress pour les formes asexuées circulantes peut être à l'origine d'une forte poussée gamétocytaire [39]. Ceci fait dire que le gamétocyte est une forme d'évasion du parasite, d'un hôte hostile vers un autre hôte, par l'intermédiaire du moustique.

Les facteurs de risque de la gamétocytogénèse sont très variés :

- L'immunité de l'hôte :

En affectant la densité des formes asexuées, l'immunité influe sur la gamétocytogénèse [40]. Plusieurs études ont montré que l'adjonction d'extrait d'élément du système immunitaire sur une culture de gamétocytes augmentait leur taux [41].

- Densité des formes asexuées et gamétocytogénèse :

Les fortes charges parasitaires asexuées sont ordinairement associées, avec un délai d'une semaine, à un pic de gamétocytémie. Il est possible que ces pics de gamétocytémie ne soient qu'une conséquence de la multiplication des formes asexuées à potentialité sexuée, mais il est également possible qu'une forte densité de stades asexués occasionne des désordres immunologiques ou inflammatoires à l'origine de poussées gamétocytaires [38,42,43]. C'est probablement pourquoi un fort indice gamétocytaire est observé chez les jeunes enfants particulièrement sujets aux accès palustres à forte densité asexuée [44].

- Anémie chez l'hôte et la gamétocytogénèse :

Bien que la concentration en hémoglobine soit plus faible chez les porteurs de gamétocytes, cette anémie pourrait s'expliquer par un portage sur une longue durée des formes asexuées du parasite donnant naissance aux gamétocytes [45,46,47,48]. Cependant une influence directe de l'anémie sur la gamétocytémie a été mise en évidence sur les animaux et les études in vitro [49,50]. Cette relation s'explique par la prédilection des gamétocytes pour les réticulocytes dont le nombre augmente après une anémie [51]. Le mécanisme par lequel les réticulocytes déclenchent la gamétocytogénèse est encore imprécis, on pense que les réticulocytes porteraient des protéines qui activent les promoteurs du développement des gamétocytes [50].

– **Autres facteurs :**

Plusieurs facteurs défavorables au développement des formes asexuées favorisent la gamétocyto-génèse. On pense que le parasite par un mécanisme évolutionniste adapte la gamétocyto-génèse à la présence ou à l'absence des moustiques [52]. Une augmentation de la production des gamétocytes tard dans la saison de transmission a été observé [29,30] et expliqué comme une réponse à la fréquence élevée de piqûres de moustiques non infectées [53]. D'autre part, une forte charge parasitaire pouvant être néfaste à la survie du vecteur, la transmission vectorielle nécessiterait une faible gamétocyto-génèse [54,67,68]. Le retard au traitement de l'accès palustre est probablement aussi un facteur de risque de la gamétocyto-génèse, à cause de l'augmentation du temps de souffrance du parasite asexué avant traitement. Au contraire, une prise en charge très rapide et efficace de l'accès palustre ou des fortes charges parasitaires asexuées diminue fortement la gamétocyto-génèse dans la population [55]. Certaines souches sont plus gamétocyto-gènes que d'autres [52].

Les hormones de l'hôte, l'insuline, la progestérone, le 17 β -œstradiol, la testostérone et les corticostéroïdes augmentent la production des gamétocytes de *P. falciparum* [56,57]

3.5.4.1. Le sexe des gamétocytes

Les plasmodiums sont des parasites hermaphrodites. Les gamétocytes, mâles et femelles, sont discernables (i) par un cytoplasme coloré au Giemsa en rose pâle chez le mâle (il y a peu de ribosomes et de mitochondries) et en violet dense chez la femelle (il y a beaucoup de ribosomes, d'ARNm et de mitochondries) ; (ii) par la présence d'une alpha-tubuline II chez le gamétocyte mâle à partir du stade II et d'une protéine Pfg377 chez le gamétocyte femelle, présente dès le stade III. Des anticorps contre ces protéines ont été synthétisés et utilisés pour reconnaître, précocement et sans ambiguïté, les mâles et les femelles de *P. falciparum* [58,59]. La présence de gamétocytes des deux sexes est indispensable pour le succès du développement sporogonique [60]. Par définition, le sex-ratio désigne le rapport entre le nombre de mâles sur le nombre de femelles dans une population. Chez les plasmodiums, le sex-ratio est fortement biaisé vers davantage de gamétocytes femelles. Ordinairement, on observe un gamétocyte mâle pour trois ou quatre femelles, mais d'importantes variations ont été observées [61,62,63].

Un gamétocyte mâle, après exflagellation, libère jusqu'à 8 gamètes mâles, alors qu'un gamétocyte femelle, après activation, se différencie en un unique gamète femelle. On comprend ainsi comment la forte proportion de femelles au stade gamétocyte occasionne une

sex-ratio à peu près équilibrée au stade gamète. Une facilitation de l'infectivité des gamétocytes a été observée pour les sex-ratios les plus élevés [62]. La différenciation sexuelle n'est pas le résultat d'un processus relevant d'un chromosome sexuel. La preuve en est apportée in vitro par le fait que des clones provenant d'un seul parasite asexué produisent à la fois des gamétocytes mâles et femelles. L'engagement dans la voie de la différenciation sexuelle intervient avant la maturation d'un schizonte [58]. Tous les mérozoïtes issus de la descendance d'un seul schizonte deviennent soit mâles soit femelles. Le nombre de gamétocytes produits par schizonte est égal pour les deux sexes. La forte proportion de gamétocytes femelles est due au fait que davantage de schizontes produisent des gamétocytes femelles [59]. On a observé que le sex-ratio d'un clone est resté stable pendant 15 sous-cultures successives. Cela suggère que la valeur du sex-ratio pourrait être spécifique de clone. Dans le cas où l'autofécondation (i.e. la fécondation entre deux gamètes issus du même clone et génétiquement semblables) est la règle, les clones à forte proportion de gamétocytes femelles sont avantagés. À l'inverse, dans le cas où la fécondation intervient entre des gamètes de stocks génétiques différents, les clones à forte proportion de gamétocytes mâles sont avantagés [61,64].

Ceci s'explique par le fait qu'en zone de faible endémie, la transmission est un événement rare et une faible proportion de la population humaine est parasitée par un seul ou par un petit nombre de clones. Dans ces conditions, le taux d'autofécondation est très élevé (de l'ordre de 90 % en Guyane Française [64], et favorise une forte proportion de gamétocytes femelles. Au contraire, en zone de forte endémie, la transmission est un événement fréquent ; à tout moment, la quasi-totalité de la population humaine est parasitée par plusieurs clones. L'autofécondation est moins fréquente même si elle reste majoritaire, et la sélection favorise les clones à forte proportion de gamétocytes mâles

3.5.4.2. La durée de portage des gamétocytes

Plusieurs facteurs déterminent la durée de portage des gamétocytes. Un portage prolongé des formes asexuées (paludisme non traité), peut rallonger la durée des portages de gamétocytes jusqu'à un mois, conséquence d'une production continue par les formes asexuées [34,70]. Les deux autres facteurs sont la durée de séquestration des formes immatures qui a été estimée à 12 jours [29], et la durée des vies formes matures en circulation estimée à 22,2 jours ce qui peut amener la durée de portage des gamétocytes jusqu'à 3 à 6 semaines après une élimination des formes asexuées par traitement.

Parmi les facteurs qui peuvent raccourcir la durée de portage l'immunité antigamétocytes, ou l'utilisation des médicaments antigamétocytes.

Un sujet humain peut cependant présenter une gamétocytemie continue sur de longues périodes pouvant dépasser une année, même en absence de réinfection. La mortalité des gamétocytes n'apparaît pas constante, mais positivement liée à l'âge des gamétocytes. De plus, cette mortalité augmente lors de fortes densités de parasites asexués [29].

3.5.5. Gamétocytemie et infectivité des moustiques

La présence des gamétocytes est nécessaire à l'infectivité des moustiques, mais pas suffisante, le passage des gamétocytes au moustique est la première étape à franchir pour assurer l'infectivité. Elle dépend de nombreux facteurs inhérents soit au parasite, soit à l'hôte, et qui interagissent entre eux. Ce passage est déterminé par plusieurs facteurs dont les conditions du milieu, les caractéristiques de l'hôte (la surface corporelle, l'odeur) son degré d'exposition aux moustiques.

Une fois les gamétocytes ingérés par le moustique, l'infectivité dépendra de la maturité des gamétocytes, la proportion male-femelle, et la réponse immunitaire du moustique [10]. La densité des gamétocytes semble n'avoir pas grand impact sur l'infectivité des moustiques, une densité élevée aussi bien qu'une faible densité n'augmenterait pas ou ne diminuerait pas forcément l'infectivité [71,72,73]. Ce phénomène s'explique en partie par le nombre élevé des formes immatures dans les gamétocytemies élevées et la faible sensibilité de la microscopie à détecter les faibles gamétocytemies.

Même si l'hypothèse évolutionniste selon laquelle le pic d'infectivité coïnciderait avec le pic de piqûres des moustiques n'est pas encore évidente, il a été prouvé que les gamétocytes réguleraient leur maturation dans le sang périphérique pour coïncider avec la période du pic des vecteurs [52]. Cette périodicité prouvée chez d'autres parasites, reste cependant controversée pour le plasmodium.

3.5.6. Gamétocytemie et médicaments antipaludiques

Certains médicaments ont un rôle direct sur la gamétocytogénèse. Un traitement à doses subcuratives peut être responsable d'une poussée gamétocytaire [74]. Le parasite, qui a souffert sans être tué, oriente alors son développement vers la gamétocytogénèse [75,76].

La chloroquine, comme les amino-4-quinoléines, est gamétocytocides sur les stades gamétocytaires jeunes (I à III), mais des observations récentes ont montré que ce médicament

est également gamétocytogène [77,78]. L'association sulfadoxine + pyriméthamine est non seulement gamétocytogène, mais également sporonticide. Les dérivés de l'artémisinine sont fortement gamétocytocides [79]. D'autres part certaines études ont démontré que ces médicaments activeraient plus la mise en circulation des gamétocytes immatures séquestrés plutôt qu'une gamétocytogénèse de 'novo'.

3.6 Physiopathologie du paludisme

Tous les symptômes cliniques du paludisme sont la conséquence de l'infection des érythrocytes humains par les mérozoïtes. La plupart des cas mortels, principalement dans les infections à *P. falciparum*, sont dus à l'anémie profonde ou à l'atteinte cérébrale. Cependant, différentes manifestations cliniques existent et varient en gravité, selon les espèces de parasites, l'organe impliqué et l'accès aux soins.

En effet, au moment de la rupture des schizontes, une grande quantité de toxines et de parasites sont libérés et provoquent l'activation de la réponse immunitaire, la libération de médiateurs inflammatoires ainsi que les symptômes associés au paludisme, notamment la fièvre.

3.6.1. Accès palustre simple

Lors de l'éclatement des hématies parasitées, les pigments malariques appelés hémozoïnes sont libérés, ils agissent sur le centre bulbaire de la thermorégulation provoquant ainsi la fièvre quand la parasitémie atteint un certain seuil. Lorsque chez le malade, les cycles érythrocytaires de plasmodium se synchronisent progressivement, la libération des pigments malariques est régulièrement répétée, ce phénomène confère ainsi à l'accès palustre sa périodicité. L'hépatomégalie et la splénomégalie surviennent suite à une hyperactivité du système monocyte, macrophage chargé de débarrasser l'organisme aussi bien des pigments malariques que des débris érythrocytaires. L'anémie est causée par l'hémolyse des globules rouges parasités.

3.6.2. Accès palustre à fièvre périodique

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

même patient, qui associe lassitude et troubles digestifs. L'accès débute classiquement le soir et dure une dizaine d'heures, associant successivement :

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

Cette crise typique correspond à la schizogonie érythrocytaire. Le rythme des accès est donc fonction de l'espèce :

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

Quelle que soit l'espèce en cause, la répétition des accès s'accompagne d'une anémie et d'une splénomégalie progressivement croissante. Cela explique que tout paludisme, même dû à une espèce autre que *P. falciparum*, peut à terme avoir des répercussions graves, notamment chez les enfants. La splénomégalie palustre peut rarement se compliquer de rupture, et exceptionnellement d'infarctus splénique [9].

3.6.3. Le paludisme grave

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

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

3.6.4. Autres formes cliniques

3.6.4.1. L'accès pernicieux

Encore appelé neuropaludisme, il est la première complication d'un paludisme grave à *P. falciparum* survenant chez le sujet non immun (enfants et adultes arrivés depuis peu en zone d'endémie). Le début peut être progressif ou brutal. L'accès pernicieux à début progressif est marqué par l'installation d'une fièvre irrégulière, d'un syndrome algique diffus, associé à des troubles digestifs. L'examen clinique peut déjà révéler une composante neurologique faisant évoquer l'évolution vers un paludisme grave. En pratique clinique : « tout malade présentant une atteinte de la conscience ou tout autre signe de dysfonctionnement cérébral au retour d'une zone d'endémie palustre doit être traité dans la plus grande urgence comme un neuropaludisme ». Le neuropaludisme à début brutal se traduit par une triade symptomatique (fièvre, coma, convulsions) à laquelle s'ajoute fréquemment une détresse respiratoire. Il est

fréquent chez le jeune enfant en zone d'endémie (<5 ans) et peut entraîner la mort en quelques heures.

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

- **Troubles de la conscience** : Les troubles de la conscience impliquent nécessairement un dysfonctionnement cérébral à l'origine d'une altération de cette formidable « capacité à se rapporter nos propres états mentaux » qui définit généralement la conscience [92]. Ils sont constants mais d'intensité variable, allant de la simple obnubilation au coma profond. Le coma est généralement calme, sans rigidité de nuque (ou très discrète), sans photophobie, accompagné d'une abolition du réflexe cornéen.
- **Convulsions** : Les convulsions sont des contractions musculaires brusques et involontaires, survenant par crises et liées à l'excitation d'un groupe plus ou moins important de neurones [92]. Nettement plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte ; elles peuvent être inaugurales. Elles peuvent être généralisées ou localisées, espacées dans le temps ou au contraire réaliser un état de mal convulsif. Elles peuvent parfois être paucisymptomatiques (clonies des lèvres, des muscles faciaux, mouvements oculaires rapides, salivation excessive). Elles doivent être distinguées des convulsions hyperthermiques : pour être retenues elles doivent être répétées dans le temps ($\geq 2 / 24$ heures) avec une phase postcritique de trouble de la conscience > 15 mn.
- **Troubles du tonus** : Le malade est généralement hypotonique. La raideur et l'opisthotonos peuvent se voir dans les formes très évoluées et sont de mauvais pronostic. Les réflexes ostéotendineux sont variables, parfois très vifs, exceptionnellement abolis (de mauvais pronostic).
- **Autres signes cliniques** : Les signes neurologiques peuvent dominer le tableau clinique ou être associés à d'autres manifestations viscérales. Pratiquement tous les organes peuvent être atteints, notamment les reins, les poumons (risque d'œdème pulmonaire), le foie.

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

Evolution : Non traité, le neuropaludisme est mortel en deux ou trois jours. Avec une prise en charge adaptée, la mortalité reste lourde (10 à 30%). Lorsqu'elle est obtenue, la guérison se fait généralement sans séquelle, sauf chez l'enfant (5 à 10% de séquelles définitives). Le pronostic global repose essentiellement sur la rapidité du diagnostic.

3.6.4.2. Le paludisme viscéral évolutif

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

3.6.4.3. La fièvre bilieuse hémoglobinurique

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

3.6.4.4. Splénomégalie palustre hyperactive (SPH)

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

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

3.6.4.5. Paludisme congénital

La réalité de l'infection transplacentaire du nouveau-né est admise, liée au passage de globules rouges parasités du placenta. Le paludisme congénital maladie est rare. Il apparaît après un délai variable de 5 à 60 jours après l'accouchement et le signe clinique constant est la fièvre [80]. Il est rare en zone d'endémie à cause des anticorps maternels transmis par la mère qui confèrent à l'enfant une certaine immunité. Les espèces les plus fréquemment rencontrées sont *P. falciparum et vivax* ; mais toutes les autres espèces peuvent être retrouvées. Le diagnostic ne sera affirmé qu'après avoir éliminé toute possibilité de contamination anophélienne (enfant né en Europe) ; identifié le parasite dans le sang du cordon après la naissance et retrouvé la même espèce plasmodiale chez la mère.

3.6.4.6. Paludisme transfusionnel

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

Conduite à tenir :

- En pays tempéré, les donneurs contaminants sont récusés jusqu'à ce qu'ils soient négatifs.
- En zone d'endémie, le receveur est couvert systématiquement par une chimioprophylaxie.

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

3.6.4.7. Le paludisme accidentel

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

3.6.4.8. Le paludisme des aéroports

Ce type de paludisme se voit dans les pays tempérés chez le personnel travaillant sur les sites d'aéroports internationaux. C'est pourquoi le règlement sanitaire international ordonne en

zone impaludée, la désinsectisation des avions avant le décollage et à l'arrivée dans les zones où l'importation des vecteurs pourraient provoquer la transmission du paludisme.

3.7 Diagnostic biologique

3.7.1. Diagnostic direct

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

3.7.1.1. Goutte épaisse (GE)

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

3.7.1.2. Le frottis mince (FM)

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

3.7.1.3. Le QBC (Quantitative Buffy Coat)

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

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

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

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

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

3.7.1.6. La biologie moléculaire

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

3.7.2. Le diagnostic indirect : Méthode sérologique

Les différentes techniques utilisées sont :

- L'immunofluorescence indirecte,
- L'immunoélectrophorèse,
- L'immunoenzymologie (ELISA),

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

3.7.3. Le diagnostic différentiel

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

- fièvre typhoïde ;
- meningococcémie ;
- toutes autres septicémies notamment à bacille à Gram négatif ;
- spirochètoses, typhus, fièvres hémorragiques virales ;
- meningo-encephalites

3.8 La lutte antipaludique

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

3.8.1. La prévention

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

La protection contre les piqûres de moustiques :

✓ Moustiquaire imprégnée d'insecticide (MII) :

Moustiquaire qui repousse, neutralise ou tue les moustiques entrant en contact avec l'insecticide sur le tissu constituant la moustiquaire [92].

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

✓ **Pulvérisation intra domiciliaire (PID) :**

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

3.8.1. La chimioprévention

✓ **Traitement préventif intermittent chez les femmes enceintes (TPI)**

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

✓ Chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS)

Autrefois appelée « traitement préventif intermittent du paludisme chez les enfants », est définie comme « l'administration intermittente d'un traitement complet par un médicament antipaludique pendant la saison de haute transmission du paludisme pour éviter la maladie, l'objectif étant de maintenir des concentrations thérapeutiques de médicament antipaludique dans le sang pendant la période où le risque de contracter le paludisme est plus élevé ». La stratégie de la CPS consiste à administrer un maximum de quatre cycles de traitement de SP + AQ à intervalles d'un mois à des enfants âgés de 3 à 59 mois dans les régions de forte transmission saisonnière du paludisme. L'OMS a également autorisé les pays à étendre la CPS chez les enfants de plus de 5 ans.

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

3.8.2. Les antipaludiques

Les antipaludiques ou antipaludéens ou anti malarique sont des médicaments capables de prévenir ou de guérir le paludisme. Le traitement du paludisme implique des mesures complémentaires aussi bien que des médicaments spécifiques antipaludiques. Il repose sur l'utilisation de molécules antipaludiques qu'on peut classer selon leurs propriétés pharmacologiques, leurs propriétés chimiques et leur origine. Ces molécules sont utilisées en fonction du stade de la maladie, de la sensibilité du parasite à celles-ci et des différents stades devant lesquels se trouve le soignant. Il n'existe actuellement qu'un nombre limité d'antipaludiques. Compte tenu de la progression de la résistance aux antipaludiques dans de nombreuses régions endémiques, il devient de plus en plus difficile de traiter efficacement le paludisme. La résistance médicamenteuse, selon l'OMS, est la capacité qu'un parasite a pour se multiplier ou pour survivre en présence d'une concentration de substance qui, normalement, détruit les parasites de la même espèce ou empêche leur multiplication. Cette résistance peut être partielle (amenant à augmenter les doses de médicament tolérées par l'hôte) ou complète (dépassant les doses maximales tolérées par l'hôte). Plusieurs classes de produits ont successivement vu le jour, avec chacune leurs avantages et leurs inconvénients. Dans leur grande majorité, ces produits sont uniquement actifs sur les formes sanguines (intra érythrocytaires asexuées) du parasite et n'ont d'activité ni sur les stades initiaux

intra-hépatiques, ni sur les gamétoocytes sanguins (exceptés la primaquine et les autres amino-8-quinoléines).

La prise en charge efficace des cas de paludisme est un élément fondamental de la lutte antipaludique en Afrique subsaharienne où, la plupart des infections paludéennes sont dues à *P. falciparum* et donc sont potentiellement mortelles (Greenwood et al. 2005). Le choix du traitement est basé sur la fréquence des cas de résistance dans la zone considérée, et sur l'importance d'éventuels effets indésirables provoqués par certains antipaludiques. On distingue les schizonticides, actifs sur les stades asexués intra-érythrocytaires et les gamétocytocides, actifs aussi bien sur les gamétoocytes sanguins que sur les stades intra-hépatiques (hypnozoïtes).

Tableau 2 : La classification des antipaludiques

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

Les amino-4-quinoléines (amodiaquine, chloroquine)

Ce sont des molécules de synthèse les plus largement distribuées. Cette classe est représentée par l'amodiaquine et la chloroquine. La large diffusion de la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine est devenue un facteur limitant son emploi. La chloroquine a une marge thérapeutique très faible et ses effets toxiques sont très liés à la dose ingérée. Le diazépam est un antidote spécifique de la chloroquine. La chloroquine a peu de contre-indications qui sont

surtout limitées aux patients allergiques ou ayant eu une dose exagérée à la chloroquine lors d'une utilisation antérieure. L'amodiaquine a été délaissée à cause de sa grande toxicité quand elle est utilisée en prophylaxie.

Les amino-alcools (quinine, méfloquine, halofantrine)

Alcaloïde naturel du quinquina, la quinine est la plus ancienne et la plus utilisée de ces aminoalcools. Ses propriétés pharmacologiques et en particulier la possibilité de l'administrer par voie intraveineuse ou intrarectale en font le médicament de choix lors du traitement du paludisme grave, d'autant plus qu'il existe peu de résistance à ce produit (celles-ci sont surtout présentes en Asie). Aux doses thérapeutiques (25 mg/kg/j de quinine base en 3 prises pendant 5 à 7 jours), les effets secondaires sont limités (troubles auditifs avec bourdonnements d'oreilles, vertiges, etc.) mais les surdosages entraînent rapidement des troubles cardiaques graves [81]. L'ototoxicité est un effet adverse très connu de la quinine. L'hypoglycémie est un effet adverse significatif affectant plus de 10% de patients traités pour paludisme sévère avec la quinine, induite par une hypersécrétion d'insuline. Ce phénomène est exagéré en cas de grossesse. La plus sérieuse toxicité de l'halofantrine est cardiaque [83]. L'utilisation de la méfloquine et de l'halofantrine, qui avait suscité, au moment de la mise sur le marché de celles-ci, de grands espoirs pour le traitement des accès simples à *P. falciparum* chimiorésistant, a dû être nuancée du fait de leur coût et du recensement progressif d'effets secondaires. L'halofantrine garde l'intérêt d'une assez bonne tolérance et de sa durée de traitement complet qui, en 12 heures (trois prises de 8mg/kg espacées de 6 heures, sans dépasser 2 comprimés à chaque prise), permet une bonne observance bien meilleure que les traitements sur plusieurs jours. La luméfántrine, apparenté à l'halofantrine, est exclusivement utilisé en association à l'artéméther (Co-Artéméther, Riamet® dans les pays développés et CoArtem® dans les pays en voie de développement) dans le traitement du paludisme simple.

Les antifoliques et les antifoliniques.

Tous ces produits agissent sur la synthèse des acides nucléiques des plasmodies. Même s'ils sont parfois utilisés seuls, leur efficacité modérée (voire nulle sur *P. vivax* pour les sulfamides), associée à des effets secondaires parfois graves (agranulocytose, anémie, leucopénie, épidermolyse...) et à la sélection rapide de souches résistantes font qu'ils doivent être utilisés en association.

Les dérivés de l'artémisinine.

Utilisés en médecine traditionnelle en Chine depuis plusieurs centaines d'années, ces extraits de la plante *Artemisia annua* n'ont que récemment rejoint l'arsenal des médicaments antipaludiques commercialisés. Ces produits incluant l'artésunate, l'artémisinine, la dihydroartémisinine, l'artéméther et l'artéether ont fait l'objet d'études scientifiques assez complètes ayant permis d'identifier une nouvelle classe d'antiparasitaires de type peroxyde, qui n'a pas encore suscité de résistance. Plus rapides qu'aucun autre antipaludique sur la disparition des parasites du sang et ne possédant que peu d'effets secondaires, ils sont d'une grande utilité dans le traitement des formes graves où l'artéméther fait jeu égal avec la quinine, surtout dans les zones de multi résistances de *P. falciparum*. Mais leur élimination très rapide (demi-vie de quelques heures) impose des traitements longs ou des associations, sous peine d'observer un taux de rechutes important. Les données chez l'homme montrent que l'utilisation courte des dérivés de l'artémisinine seuls ou en combinaison est associée à une neurotoxicité. Des déficits neurologiques mineurs chez un nombre limité de patients traités après infection palustre ont été décrits [82]. Ces dérivés semblent être également bien tolérés lors de leur utilisation pendant la grossesse. Ils constituent le traitement de choix du paludisme grave chez la femme enceinte à cause de leur efficacité, de leur meilleure tolérance et aussi de leur facilité d'administration par rapport à la quinine [84]. Les seules contre-indications des dérivés de l'artémisinine concernent l'allergie et le premier trimestre de grossesse. Actuellement, l'OMS recommande d'utiliser ces dérivés de l'artémisinine en association à un autre médicament antipaludique afin de limiter ou décaler la survenue de souches résistantes à ces dérivés. Ces dérivés de l'artéméther trouvent surtout leurs intérêts dans le traitement du paludisme sévère, notamment dans les cas associés à une anémie sévère. Ils constituent également le traitement de choix de l'accès palustre simple en association et grâce à leur action sur les gamétocytes [84].

Les amino-8-quinoléines

Cette classe de produits est la seule réellement active sur les formes hépatiques (schizontes et hypnozoïtes) et les formes sexuées du parasite (gamétocytes). Malheureusement la seule molécule actuellement disponible (qui est la primaquine) n'est pas encore disponible pour une utilisation à large échelle, surtout en Afrique où elle provoque des hémolyses chez les sujets déficitaires en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

La primaquine (PQ) :

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

Les autres médicaments antipaludiques

✓ Les antibiotiques (cyclines, macrolides).

Juste après leur découverte dans les années 1940, les antibiotiques ont été évalués pour leur activité antipaludique. En dehors de leur utilisation comme antipaludiques, les antibiotiques sont co-administrés dans beaucoup de régions pour traiter la coinfection bactérienne, en prenant en compte que les infections bactériennes sont les complications majeures du paludisme [83, 84]. Les antibiotiques (tétracycline et doxycycline, érythromycine) ont des propriétés antipaludiques.

✓ Le bleu de méthylène.

Le BM est un colorant soluble dans l'eau qui a été utilisé depuis plus d'un siècle pour traiter le paludisme [85]. Le BM a une grande puissance in vitro et in vivo contre les gamétocytes de *P. falciparum* [86], et a récemment été identifié comme le médicament le plus puissant dans l'élimination des gamétocytes mûres in vitro. En plus, il efface préférentiellement les gamétocytes mâles mûres plus que les femelles [87], augmentant son efficacité potentielle de blocage de la transmission, étant donné que les gamétocytes sont nécessaires pour s'accoupler et à propager le cycle évolutif du paludisme [88].

Bien que le BM soit le plus ancien médicament de synthèse dans le traitement du paludisme [37], son utilisation généralisée a été entravée par ses propriétés colorantes, transformant l'urine en bleu-vert - et à des doses très élevées, une couleur bleu pâle des yeux [89]. Des études récentes sur le BM au Burkina Faso ont exploré des doses de BM allant de 4 mg/kg/jour pendant 3 jours [90], à 24 mg /kg/jour (répartis en 1, 2 ou 4 doses par jour) pendant 3 jours [91].

4. METHODOLOGIE

4.1 Site de l'étude

L'étude s'est déroulée dans la commune de Ouelesseboucou. Le village de Ouelesseboucou a été créé au 18ème siècle (vers 1700) par un cultivateur du nom de Wéressé. A l'origine c'était un simple hameau de culture en bordure du marigot qui le traverse d'Ouest en Est. Avec les déformations linguistiques ce nom est devenu Wélessé d'où l'appellation : Ouelesseboucou « la case de Wélessé ». Le centre de santé de référence de la zone se trouve à Ouelesseboucou.

4.1.1. Localisation

Située à 80 km au sud de Bamako sur la route nationale N°7 (RN-7), la commune de Ouelesseboucou compte 44 villages. Elle est limitée au Nord par la commune de Dialakoroba, au Sud par la commune de Kéléya, à l'Est par la commune de Sanankoro Djitoumou et à l'Ouest par la commune de Faraba. Son relief est dominé par de petites élévations de faible altitude ne dépassant pas 100 m et des plateaux latéritiques.

4.1.2. Population

Le district sanitaire couvre au total 16 aires de santé avec une population totale estimée à 260351 habitants en 2016. Le taux de natalité est élevé et le taux de mortalité l'est moins grâce à l'action dynamique des services de santé. Un Centre de Santé de Référence (CS Réf) et des CSCOMs concourant pour l'atteinte des objectifs du PRODESS. La population est composée de : Bambaras et Malinkés en majorité. Il y a aussi des Korokos, des Dogons, des Mossis, des Peulhs. Ces différentes ethnies vivent en parfaite harmonie avec les Bambaras autochtones qu'ils appellent « Diatiguis ». Les principales religions pratiquées sont l'Islam, le Christianisme et l'Animisme avec un taux de 90% de musulmans, 2% de protestants, 7% de catholiques et 1% d'animistes.

4.1.3. Activités socio-économiques et culturelles

L'agriculture et l'élevage constituent les principales activités. L'artisanat et le commerce sont également développés. La pêche est pratiquée le long du fleuve Niger. Elle est l'activité principale des Bozos, des Somonos et d'autres ethnies riveraines du fleuve.

4.1.4. Climat et hydrographie

Le climat est de type soudanien. Deux saisons déterminent le climat : la saison sèche (novembre-juin) avec des températures variantes entre 30 et 38°C ; la saison pluvieuse qui s'étend de juin à octobre avec des précipitations atteignant 1.000 mm en moyenne. Les parties

Ouest et Sud de cette commune sont irriguées par le fleuve Niger et son affluent le Sankarani. Il existe également de nombreux marigots généralement secs en saison sèche.

4.1.5. Infrastructures et équipements

Sur le plan administratif on peut citer entre autres : la Sous-préfecture, la Mairie, la Gendarmerie Nationale, la Douane, la Poste, l'Energie du Mali (EDM), la Banque Nationale de Développement Agricole (BNDA), l'Office de la Haute Vallée du Niger (OHVN), les Sociétés de Télécommunication : Moov Africa (ex-SOTELMA-Malitel) et Orange-Mali et la Justice de Paix à Compétence Etendue. La commune compte aujourd'hui 32 écoles publiques dont 16 premiers cycles, 6 seconds cycles, 16 écoles communautaires, 4 écoles privées, 3 medersas et 1 école de santé privée.

Sur le plan sanitaire, le District sanitaire de la commune rurale de Ouélessébougou compte 16 aires de santé. La ville de Ouélessébougou comporte un Centre de Santé de Référence (CSRéf), un Centre de Santé Communautaire (CSCom), trois cliniques privées, deux officines de Pharmacie et plusieurs cabinets médicaux.

Les activités de l'étude se sont déroulées au Centre de Santé Communautaire (CSCom) central de Ouélessébougou principalement à l'unité de recherche clinique du MRTC basé au CSCom et qui mène depuis 2008 des études sur le paludisme et d'autres maladies infectieuses. Situé dans la zone administrative de la ville, le CSCOM est composé d'un bloc comprenant : un bureau de consultation externe, une salle de dépôt de vente des médicaments, une salle de soins, une salle d'observation, deux salles de garde, une salle d'accouchement et deux salles de CPN ; deux blocs réservés aux activités du centre de recherche MRTC, un bloc de quatre WC et une toilette, une buanderie, un incinérateur. Le CSCOM est dirigé par un médecin qui travaille en étroite collaboration avec une sage-femme, une infirmière obstétricienne, trois matrones, une technicienne de santé, un aide-soignant vaccinateur, un gérant du dépôt de vente des médicaments essentiels, un manœuvre et un gardien.

L'unité de recherche clinique de Ouelessebougou du MRTC a été initiée en 2008 en collaboration avec l'Ecole d'Hygiène et de Santé Publique de Londres (London School of Hygiene and Tropical Medicine) sur financement de GSK et la Fondation de Bill et Melinda Gates. Le site conduit la recherche sur différents aspects du paludisme y compris l'épidémiologie, l'immunologie ainsi que les essais cliniques de médicaments et de vaccins mais aussi les stratégies de lutte contre le paludisme et les maladies infectieuses en collaboration avec diverses institutions comme GSK, LSHTM, NIAID/NIH, l'Université de

Kansas, Californie à San Francisco aux USA, Médecins Sans Frontières en France, Université d'Oxford.

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

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

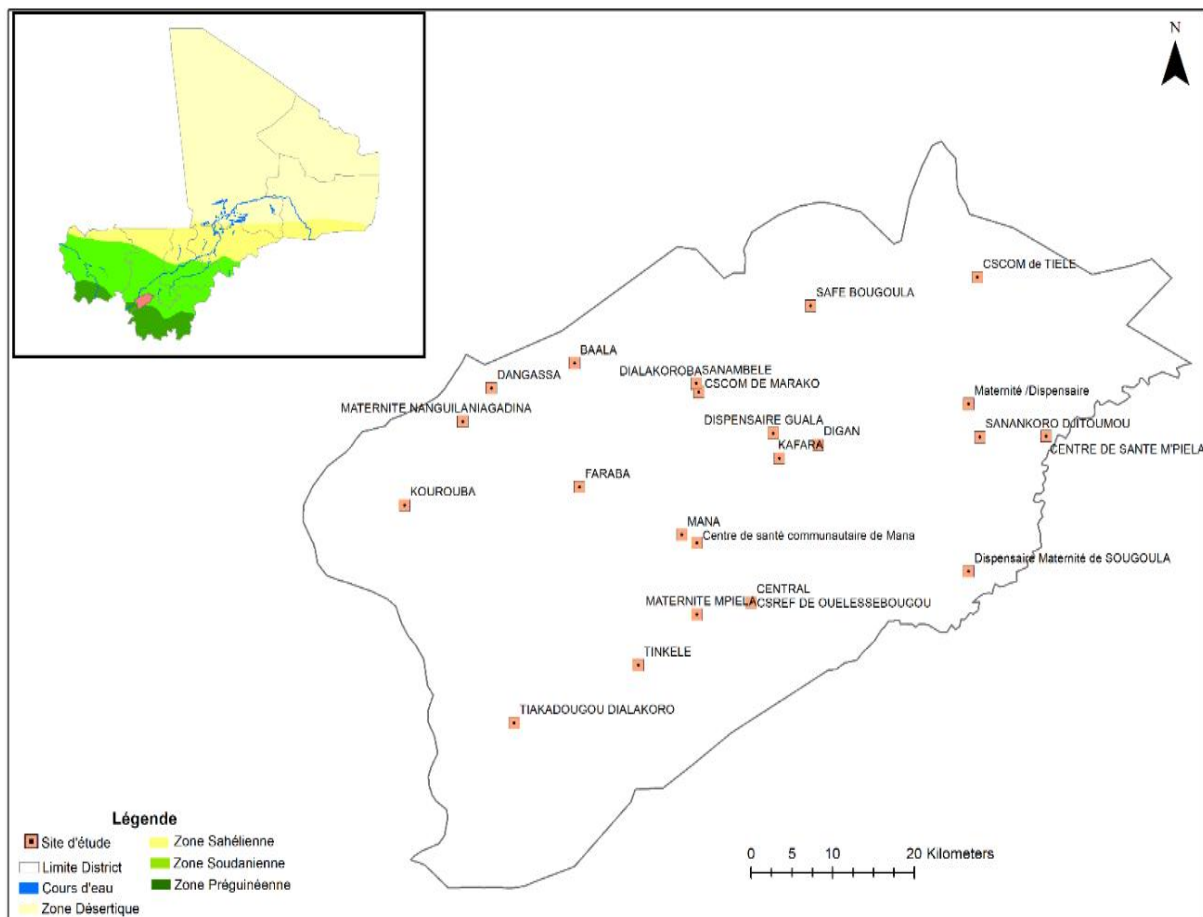


Figure 3 : Carte du Mali montrant le district sanitaire de l'Ouélessébougou

4.2 Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale réalisée dans le cadre d'un essai clinique qui visait à évaluer l'efficacité et innocuité de la pyronaridine-artésunate combinée avec une faible dose

primaquine pour prévenir la transmission du paludisme à *P. falciparum* au Mali. Il s'agit des données récoltées dans le cadre de dépistage des participants à l'essai clinique.

4.3 Période d'étude:

L'étude s'est déroulée entre septembre à novembre 2019. Pour la collecte des données sur le terrain, l'équipe parasito-clinique était basée sur les sites pendant toute la durée de l'étude.

4.4 Population d'étude

La population de l'étude est constituée par les adultes et les enfants âgés de 5 à 50 ans résidant à Ouelessebougou et environnants. Sur la base des études précédentes, nous avons sélectionné sept (07) villages sur les quinze (15) de l'aire de santé de Ouelessebougou : Morodjambougou, Moussadjiebougou, Nkorobougou, Ntentoubougou, Soussoukoro, Tenemambougou, Zelani.

4.5 Critères d'inclusion et de non-inclusion

Critères d'inclusion :

- Accepter de prendre part à l'étude
- Age ≥ 5 ans et ≤ 50 ans

Critères de non-inclusion :

- Poids ≥ 80 Kg
- Être enceinte
- Présence de signes de menace vitale
- Présence de signes de maladie aigue

4.6 Procédure de l'étude

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

4.6.1. Information et permission communautaire

Des médecins, des internes en médecine portaient dans les villages pour l'information et la permission communautaire. Au niveau de chaque village des rencontres ont été organisées avec les différents chefs de village et les chefs de famille, le relais du village où l'équipe a expliqué, avec le formulaire de consentement l'information générale sur l'étude, le protocole y compris les objectifs de l'étude, les populations cibles, les procédures de l'étude, les

avantages de l'étude pour le village et pour la recherche dans la lutte contre le paludisme. La permission communautaire a été obtenue avant la mise en œuvre des procédures de l'étude.

4.6.2. Consentement individuel

Les procédures de consentement ont varié en fonction de l'âge des participants. Les participants âgés de 18 ans et plus ont donné leur consentement libre et éclairé écrit. Pour les participants de moins de 18 ans, le consentement parental a été obtenu. En plus du consentement parental, l'assentiment a été obtenu pour les participants âgés de 12-17 ans. Le consentement a été obtenu pour chaque participant avant toute procédure à l'étude.

4.6.3. Prélèvement pour goutte épaisse et frottis mince

Cette tâche était assurée par des biologistes et des étudiants en médecine et en pharmacie en année de thèse. Venus directement du poste clinique avec un numéro de dépistage, les volontaires intéressés à participer à l'étude après avoir donné leur consentement écrit, libre et éclairé étaient prélevés pour le diagnostic du paludisme (la goutte épaisse/frottis mince), le dosage du taux d'hémoglobine.

4.6.4. Examen microscopique (la goutte épaisse et le frottis mince)

La microscopie est la méthode de référence pour le diagnostic du paludisme et peut être utilisée pour identifier les espèces, la densité parasitaire et la réponse au traitement antipaludique.

Les gouttes épaisses étaient lues par un biologiste certifié à l'aide d'un microscope optique binoculaire avec huile à immersion (objectif 100). La densité parasitaire était déterminée en comptant les formes asexuées et les formes sexuées (gamétocytes) de chaque espèce plasmodiale observée contre 200 leucocytes pour les formes asexuées et 500 pour les gamétocytes.

Le frottis mince était utilisé pour le diagnostic d'espèce. Toutes les lames ont été lues par deux microscopistes indépendants. Après la lecture, les lames étaient conservées dans des boîtes d'arrangement des lames type OMS.

4.7 Variables biologiques

4.7.1. La parasitémie

Les techniques de la goutte épaisse et du frottis mince ont été utilisées pour la détermination de la charge parasitaire, le stade de développement du parasite et l'espèce plasmodiale.

4.7.2. La préparation de la goutte épaisse et du frottis mince

Étiquetage de la goutte épaisse et du frottis Chaque lame est étiquetée de façon correcte et lisible avant la collecte de sang sur elle. L'étiquetage est fait sur la partie rugueuse de la lame.

Les lames ont porté les informations suivantes :

- ✓ Le numéro d'identification de l'enfant
- ✓ La date et l'heure de visite
- ✓ Les initiales du préleveur.

Prélèvement de sang capillaire pour la goutte épaisse/frottis Choisir le 3ème ou le 4ème doigt de la main gauche. Eviter les doigts enflés ou tuméfiés ainsi que les doigts présentant une éruption cutanée ou les doigts très froids. Réchauffer le doigt si nécessaire en le frottant entre vos mains. Nettoyer le doigt avec un tampon d'alcool (70% c/v). Laisser sécher ou nettoyer avec du coton sec pour ôter le reste de l'alcool avant la piqûre. Retirer un vaccinostyle de son emballage en évitant de toucher le bout pointu. Ne pas piquer près de l'ongle et éviter les côtés du doigt. Piquer fermement d'un coup au centre de la pulpe du doigt. Le bout du vaccinostyle doit bien pénétrer le doigt pour un écoulement adéquat de sang. Nettoyer la première goutte de sang avec du coton sec. Recueillir assez de goutte de sang pour la GE et la confection du frottis. Presser le doigt vers l'extrémité si nécessaire pour recueillir suffisamment de gouttes de sang. Disposer deux gouttes de sang sur la lame comme ci-dessous. Placer un tampon d'alcool sur la zone de la piqûre et demander à l'enfant ou à son parent/tuteur de le tenir environ 2-3 minutes jusqu'à l'arrêt de l'écoulement de sang.

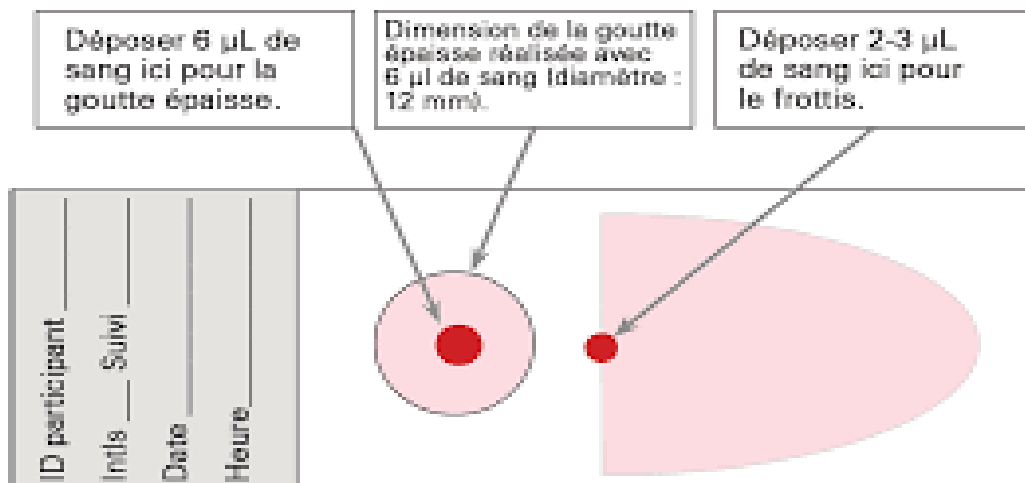


Figure 4 : Préparation de la goutte épaisse et du frottis mince

Source : Manuel des techniques de base pour le laboratoire, OMS : 1997

➤ **Mode opératoire de la goutte épaisse (GE)**

A partir de la goutte de sang déposée au centre de la lame porte-objet, des mouvements circulaires étaient effectués à l'aide d'une seconde lame de manière à obtenir un étalement circulaire d'environ 1 cm de diamètre.

➤ **Frottis mince (FM)**

Il est réalisé à partir du sang périphérique prélevé à l'aide d'un vaccinostyle à usage unique. Une goutte de sang est déposée sur l'une des extrémités de la lame. L'étalement est effectué par une 2ème lame tenue par la main droite de l'opérateur sur la 1ère lame par la main gauche pour un droitier et la main gauche de l'opérateur sur la 1ère lame par main la droite s'il est gaucher. On forme un angle de 45 degrés entre les 2 lames et d'un coup sec on glisse la 2ème lame sur la 1ère. Cette lame est asséchée soit par agitation à l'air soit par un séchoir, fixée, colorée, prête à être examinée.

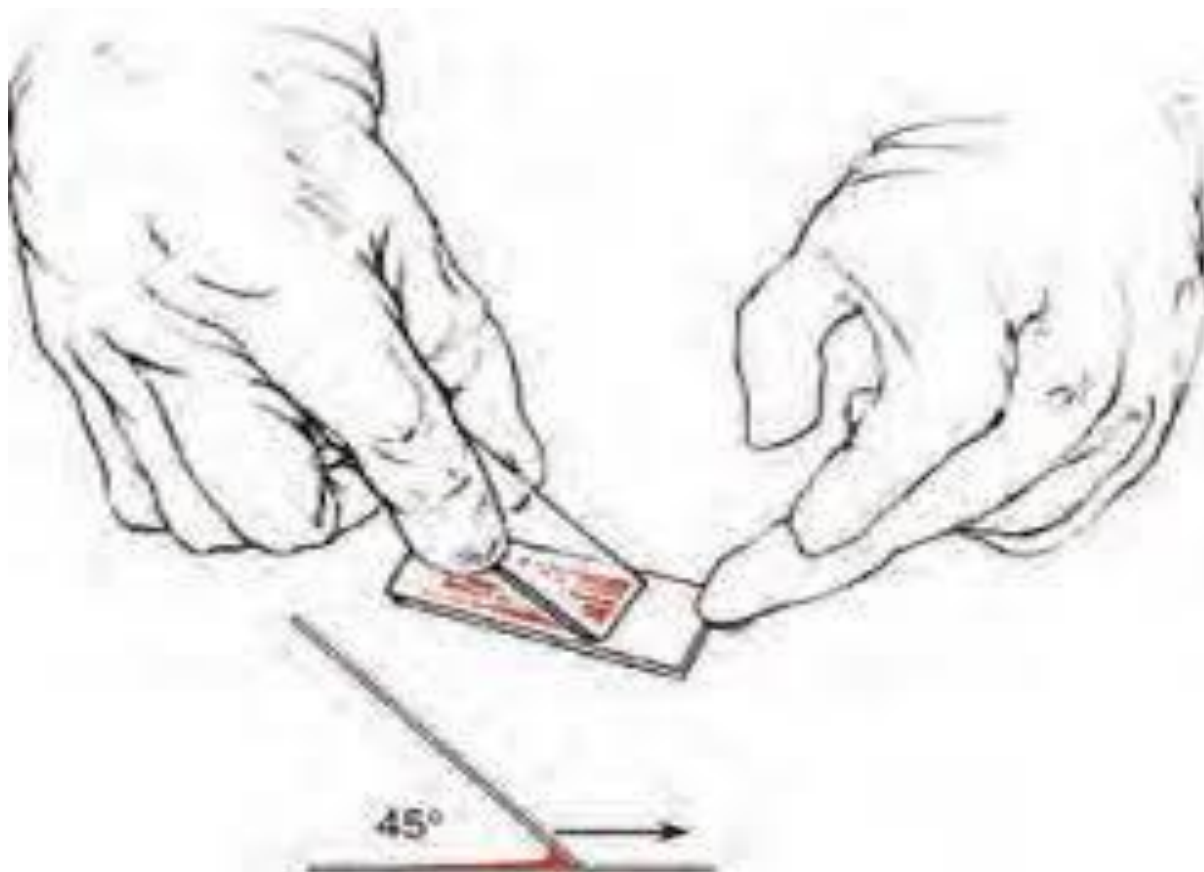


Figure 5 : Technique d'étalement du frottis mince

Source : *Manuel des techniques de base pour le laboratoire, OMS : 1997*

S'assurer que la lame d'étalement est bien en contact avec la surface de la lame de GE/FM au moment de la confection du frottis.

En utilisant un coin de la lame d'étalement joindre les gouttes de sang recueillies pour la GE en formant un cercle de 1 à 1.5 cm de diamètre.

Ne pas triturer excessivement le sang.

Toutes ces tâches doivent être exécutées rapidement afin d'éviter la coagulation du sang.

Eviter des GE trop épaisses ou des frottis trop fins.

Déposer la lame de goutte épaisse/frottis mince dans la boîte de collection de type OMS pour séchage.

➤ **Coloration des lames**

La coloration de goutte épaisse/frottis était effectuée après fixation du frottis au méthanol et coloration au Giemsa dilué à 10% avec de l'eau distillée.

Les lames étaient placées sur le côté dans un portoir et trempées dans un bassin contenant le colorant de Giemsa fraîchement préparé pendant 15 à 20 minutes. Au terme du temps de coloration les lames étaient rincées et séchées sur le râtelier à l'air libre.

➤ **Lecture des lames**

La procédure de lecture systématique par un technicien certifié était adoptée. La lecture des lames était faite à l'aide d'un microscope optique binoculaire à immersion (objectif 100). La parasitémie était établie en comptant les formes asexuées et les formes sexuées (gamétocytes) de chaque espèce plasmodiale observée contre 200 leucocytes pour les formes asexuées et 500 pour les gamétocytes. Les résultats sont exprimés en nombre de parasites par mm³ de sang sur la base du nombre de leucocytes obtenu à partir de la numération formule sanguine

➤ **Matériels utilisés pour la préparation, coloration et lecture de la GE/frottis**

Microscope optique avec objectif à immersion (x100)

Lames porte-objets

Vaccinostyles stériles

Gants Coton hydrophile

Alcool à 70°C

Méthanol Colorant Giemsa

Détergent (Ajax)

Bac à coloration avec portoir à lames

Papier absorbant

Tissu doux et non pelucheux

Marqueur indélébile

Crayon

Râtelier

Stylo

Séchoir

Chronomètre

Eau distillée

Eau de javel

Pot d'étalement

Bassine

Eau de robinet

Eau distillée à PH=7.2

Huile à immersion

Poubelles Registre + cahiers de paillasse

Fiches de report des résultats

Boîtes de rangement des lames type OMS

4.7.3. Interprétation

Les frottis minces et les lames ont été lus par deux lecteurs indépendants conformément au protocole.

➤ Résultat de la goutte négative

La présence dans la fenêtre de résultat, d'un chiffre de contrôle « 0 » en l'absence du résultat de la ligne de lecture, indique un résultat considéré comme absent.

➤ Résultat de la goutte positive

La présence dans la fenêtre de résultat, à savoir le chiffre de contrôle « 1 » en présence du résultat de la ligne de lecture, définit un résultat considéré comme présent.

4.8 Gestion et analyse des données

Toutes les données ont été récoltées avant l'inclusion dans l'étude mère et étaient saisies dans des cahiers d'observation individuels sur des supports papier. Ces données étaient constituées de l'identité, l'adresse, l'âge et les résultats de la microcopie. Seuls les gamétocytes de *P. falciparum* étaient spécifiés sur le registre quand le parasite retrouvé à la microscopie n'était pas une forme asexuée mature. Nous avons recueilli ces données, ressaisi et stocké dans des bases de données sécurisées et protégées par des mots de passe avec le logiciel EXCEL. Les données ont été analysées avec le logiciel STATA version 12.1. Un test de chi² de Pearson a été utilisé pour comparer les variables qualitatives ayant une distribution normale.

4.9 Considérations éthiques

Le protocole d'étude finalisé avait été examiné et approuvé par le comité d'éthique des Facultés de médecine et d'odontostomatologie et de pharmacie de l'Université des sciences, Techniques et Technologies de Bamako (Bamako, Mali). Un consentement éclairé était obtenu avant le screening pour inclusion dans l'étude. Les participants étaient identifiés par des numéros d'identification qui sont portés dans les dossiers et les prélèvements afin de préserver l'anonymat des participants. Cette étude a été conduite en conformité au protocole, les bonnes pratiques cliniques (BPC) et toutes les exigences réglementaires applicables. Les investigateurs ont veillé à ce que l'anonymat des sujets soit respecté. Tous les échantillons de laboratoire, les formulaires d'évaluation, les rapports et autres documents qui sortent du site ont été identifiés par un code afin de maintenir la confidentialité du participant. Les participants recevaient des soins médicaux gratuits en cas de maladie.

5. RESULTATS

Au total 1044 personnes dont 674 enfants de 5 ans et plus et 370 adultes ont été inclus dans l'étude.

5.1 Caractéristiques sociodémographiques

La majorité des participants consentis et dépistés étaient des femmes soit 54%.

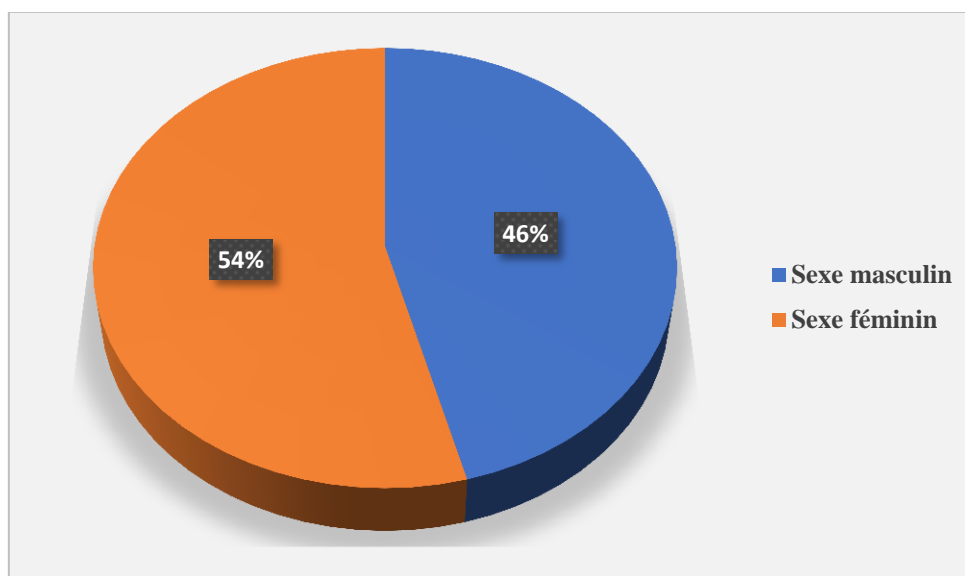


Figure 6 : Répartition des participants selon le sexe.

Tableau 3: Répartition des participants selon la tranche d'âge.

Age	Fréquence	%	Cum
05-10 ans	315	30,2	30,2
11-17 ans	359	34,4	64,6
18-30 ans	261	25,0	89,6
31-50 ans	109	10,4	100
Total	1044	100	

La tranche d'âge de 10-17 ans était la plus représentée avec 34,4 %.

Tableau 4: Répartition des participants selon la zone de résidence.

Village	Fréquence	%	Cum.
Morodjambougou	133	12,7	12,7
Moussadjiebougou	108	10,3	23,1
Nkorobougou	366	35,1	58,1
Ntentoukoro	44	4,2	62,4
Soussoukoro	80	7,6	70
Tenemambougou	112	10,7	80,8
Zelani	201	19,3	100
Total	1044	100	

Plusieurs villages ont été sollicités pour participer à l'étude. Avec respectivement 35,1% et 19,3% des participants dépistés, les populations de Nkorobougou et Zelani étaient les plus représentées.

Tableau 5: Répartition des participants selon le mois de l'enquête (étude)

Mois	Fréquence	%	Cum.
Septembre	302	28,9	28,9
Octobre	433	41,5	70,4
Novembre	309	29,6	100
Total	1044	100	

41,5% des participants ont été dépistés au mois d'octobre soit l'effectif le plus élevé de la collecte.

5.2 Indicateurs paludométriques

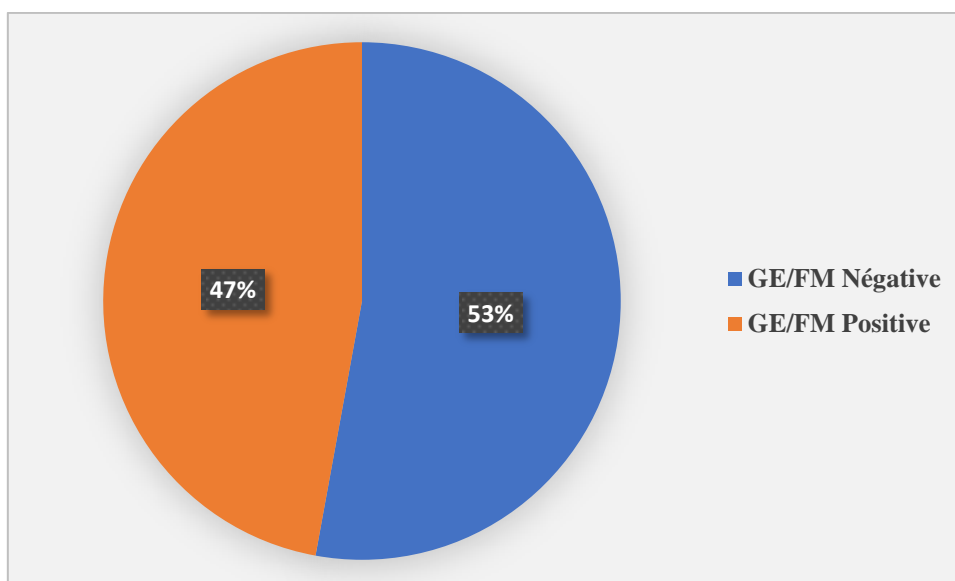


Figure 7: prévalence de l'infection palustre selon la goutte épaisse, La prévalence du paludisme était de 47% en 2019 dans l'aire de santé de Ouelessebougu.

Tableau 6: Répartition de l'infection palustre selon le sexe.

GE	Sexe					
	Masculin		Féminin		Total	
	n	%	n	%	N	%
Négative	238	49,7	314	55,6	552	52,9
Positive	241	50,3	251	44,4	492	47,1
Total	479	100	565	100	1044	100

La distribution de l'infection palustre était similaire entre les sexes (50,3% chez le sexe masculin) ; $p = 0,06$.

Tableau 7 : Répartition de l'infection palustre selon la tranche d'âge.

GE	Tranche d'âge									
	05-10 ans		11-17 ans		18-30 ans		31-50 ans		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
Négative	160	50,8	141	39,3	170	65,1	81	74,3	552	52,9
Positive	155	49,2	218	60,7	91	34,9	28	12,2	492	47,1
Total	315	100	359	100	261	100	109	100	1044	100

La prévalence de l'infection palustre était plus élevée dans la tranche dans la tranche de 11 à 17 ans suivie de celle de 5 à 10 ans soient respectivement 60,7% et 49,2% ; $p < 0,0001$.

Tableau 8 : Répartition de l'infection palustre selon la zone de résidence

Villages	GE					
	Négative		Positive		Total	
	n	%	n	%	N	%
Morodjambougou	70	52,6	63	47,4	133	100
Moussadjiebougou	42	38,9	66	61,1	108	100
Nkorobougou	220	60,1	146	39,9	366	100
Ntentoukoro	16	36,4	28	63,6	44	100
Soussoukoro	47	58,8	33	41,2	80	100
Tenemambougou	44	39,3	68	60,7	112	100
Zelani	113	56,2	88	43,8	201	100
Total	552	52,9	492	47,1	1044	100

Les villages de Ntentoukoro, Moussadjiebougou et Tenemambougou représentaient les taux de prévalence les plus élevés du paludisme avec un pourcentage de goutte épaisse positive de 63,6% ; 61,1% et 60,7%, respectivement ; $p < 0,001$.

Tableau 9 : Répartition de l'infection palustre selon le mois de la saison de transmission

GE	Mois							
	Septembre		Octobre		Novembre		Total	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Négative	176	58,3	222	51,3	154	49,8	552	52,9
Positive	126	41,7	211	48,7	155	50,2	492	47,1
Total	302	100	433	100	309	100	1044	100

La prévalence de l'infection était croissante, de 41,7% en septembre, elle atteignait sa plus haute valeur en novembre avec 50,2%. Elle est restée similaire sur les trois mois, $p = 0,08$.

5.3 Formule parasitaire (les espèces plasmodiales)

L'infection palustre était de 93,9% à *P. falciparum* et 2,2% de l'infection mixte était dû à l'association *P. falciparum* et *P. ovale*

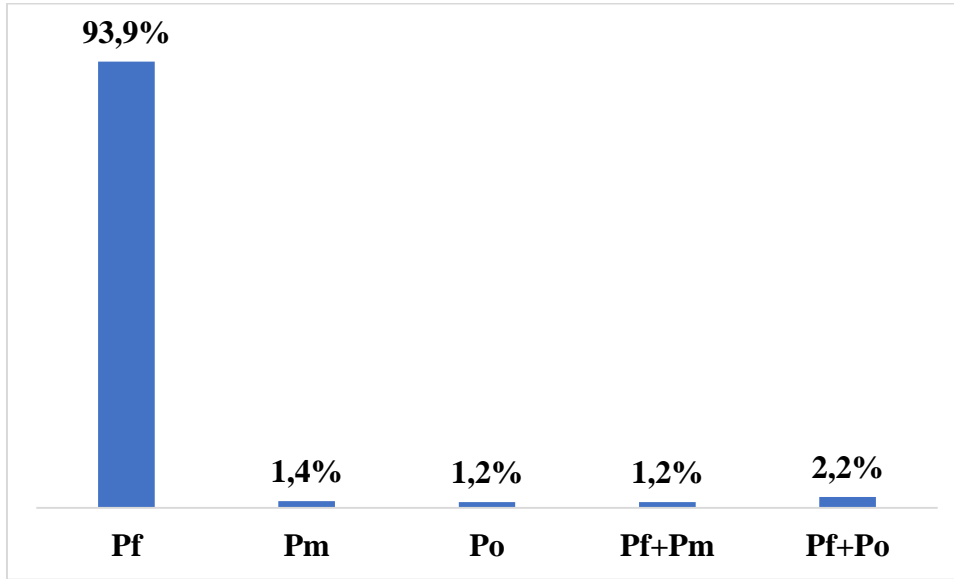


Figure 8: Formule parasitaire de l'infection palustre.

Tableau 10: Répartition de l'infection palustre selon l'espèce parasitaire et le sexe.

Sexe	Formule parasitaire										Total	
	Pf		Pm		Po		Pf + Pm		Pf + Po			
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	N	%
Masculin	227	94,2	4	1,7	1	0,4	3	1,2	6	2,2	241	100
Féminin	235	93,6	3	1,2	5	2	3	1,2	5	2	251	100
Total	462	93,9	7	1,42	6	1,2	6	1,2	11	2,2	492	100

La formule parasitaire était dominante à *P. falciparum* dans les deux sexes. .

Tableau 11 : Répartition de l'infection palustre selon l'espèce parasitaire et la tranche d'âge.

Age	Formule parasitaire											
	Pf		Pm		Po		Pf + Pm		Pf + Po		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
5-10 ans	142	91,6	2	1,3	0	0	4	2,6	7	4,5	155	100
11-17 ans	204	93,6	5	2,3	5	2,3	1	0,5	3	1,4	218	100
18-30 ans	88	96,7	0	0	1	1,1	1	1,1	1	1,1	91	100
31-50 ans	28	100	0	0	0	0	0	0	0	0	28	100
Total	462	93,9	7	1,4	6	1,2	6	1,2	11	2,2	492	100

La formule parasitaire était dominante à *P. falciparum* dans toutes tranches d'âge respectives de l'infection palustre, la tranche d'âge de 30 à 50 était sans infection aux autres espèces et la tranches d'âge 5 à 10 ans avait dominé à 4,5% de l'infection mixte à *P. falciparum* et *P. ovale*.

Tableau 12 : Répartition de l'infection palustre selon l'espèce parasitaire et le village.

Villages	Formule parasitaire											
	Pf		Pm		Po		Pf + Pm		Pf + Po		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Morodjambougou	59	93,7	0	0	1	1,2	2	3,2	1	1,6	63	100
Moussadjiebougou	62	93,9	1	1,5	1	1,5	0	0	1	3	66	100
Nkorobougou	146	100	0	0	0	0	0	0	2	0	146	100
Ntentoukoro	26	92,9	0	0	0	0	1	3,6	1	3,6	28	100
Soussoukoro	26	78,8	1	3	2	6,1	0	0	4	12,1	33	100
Tenemambougou	62	91,2	3	4,4	1	1,5	1	1,5	1	1,5	68	100
Zelani	81	92,1	2	2,3	1	1,1	2	2,3	2	2,3	88	100
Total	462	93,9	7	1,4	6	1,2	6	1,2	11	2,2	492	100

La formule parasitaire était dominante à *P. falciparum* durant toute la période de l'étude à l'infection palustre. L'infection mixte a varié selon le village, soit 12,1% et 3% à *P. falciparum* et *P. ovale* à Soussoukoro et Moussadjiebougou, 3,2% à *P. falciparum* et *P. malariae* à Morodjambougou et était stable à Ntentoukoro et Zelani soit respectivement 3,6% et 2,3%.

Tableau 13: Répartition de l'infection palustre selon l'espèce parasitaire et la période de l'étude.

Mois	Formule parasitaire											
	Pf		Pm		Po		Pf + Pm		Pf + Po		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Septembre	122	96,8	0	0	1	0,8	2	1,6	1	0,8	126	100
Octobre	177	93,4	5	2,4	1	0,5	4	1,9	4	1,9	211	100
Novembre	143	92,3	2	1,3	4	42,6	0	0	6	3,9	155	100
Total	462	93,9	7	1,42	6	1,22	6	1,22	11	2,24	492	100

La formule parasitaire était dominante à *P. falciparum* durant toute la période de l'étude à l'infection palustre. L'infection mixte a varié selon la période, soit 1,6% à *P. falciparum* et *P. malariae* en septembre, 3,6% à *P. falciparum* et *P. ovale* et était stable octobre à 1,9%.

5.4 Prévalence du portage de gamétocytes

La prévalence du portage de gamétocytes était 22% en 2019 dans l'aire de santé de Ouelessebougou.

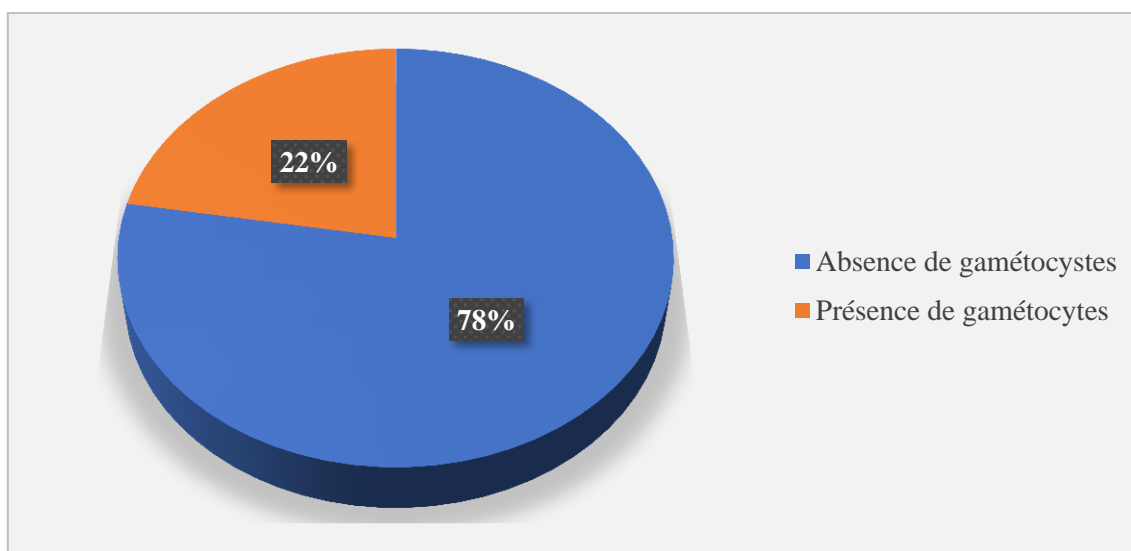
**Figure 9:** Prévalence du portage de gamétocytes à *P. falciparum*,

Figure 10 : Répartition de l'infection gamétocytaire selon le sexe.

GE	Sexe					
	Masculin		Féminin		Total	
	N	%	n	%	n	%
Négative	360	75,2	451	79,8	811	77,7
Positive	119	24,8	114	20,2	233	22,3
Total	479	100	565	100	1044	100

La goutte épaisse était positive à 24,8% chez le sexe masculin ; $p = 0,07$.

Tableau 14: Répartition du portage de gamétocytes selon la tranche d'âge

GE	Tranche d'âge									
	5-10 ans		11-17 ans		18-30 ans		31-50 ans		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Négative	238	75,6	273	76	207	79,3	93	85,3	811	77,7
Positive	77	24,4	86	24	54	20,7	16	14,7	233	22,3
Total	315	100	359	100	261	100	109	100	1044	100

Les tranches d'âge 5-10 ans et 11-17 ans ont été les plus représentées, soient respectivement 24,4% et 24 chacune de la répartition des gamétocytes ; $p = 0,14$.

Tableau 15 : Répartition de l'infection gamétoctaire selon la zone de résidence.

Villages	GE					
	Négative		Positive		Total	
	N	%	n	%	n	%
Morodjambougou	114	85,7	19	14,3	133	100
Moussadjiebougou	82	75,9	26	24,1	108	100
Nkorobougou	287	78,4	79	21,6	366	100
Ntentoukoro	35	79,5	9	20,5	44	100
Soussoukoro	63	78,7	17	21,3	80	100
Tenemambougou	79	70,5	33	29,5	112	100
Zelani	151	75,1	50	24,9	201	100
Total	811	77,7	233	22,3	1044	100

Les villages de Tenemambougou, Zelani et Nkorobougou représentaient les taux les plus élevés de présence de gamétoctes, avec une goutte épaisse positive respectivement à 29,5% ; 24,9% et 24,1% ; $p = 0,15$.

Tableau 16 : Répartition de l'infection gamétoctaire selon la période de l'étude .

GE	Mois							
	Septembre		Octobre		Novembre		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Négative	248	82,1	326	75,3	237	76,7	811	77,7
Positive	54	17,9	107	24,7	72	23,3	233	22,3
Total	302	100	433	100	309	100	1044	100

Le mois d'octobre avait représenté 24,7% de positivité au portage de gamétoctes ; $p = 0,07$.

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

6.1 Sur le plan de la méthodologie

Notre étude était satellite d'un essai clinique qui était l'étude principale. Il s'agissait d'un essai clinique à quatre bras de traitement et à randomisation individuelle. Tous les participants étaient assentis et/ou consentis pour faire un dépistage rapide du paludisme symptomatique par microscopie. Les sujets porteurs de plus de deux gamétocytes de *P. falciparum* détectables microscopiquement et qui remplissaient les critères d'inclusion et éligibles étaient enrôlés dans l'essai clinique et traités avec DP, PA, DP-PQ, PA-PQ puis suivis pendant 45 jours et tous ceux porteurs des formes asexuées qui n'étaient pas inclus dans l'étude susmentionnée ont été traités avec une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine.

Notre étude s'est déroulée de septembre 2019 à Novembre 2019. La caractérisation des zones du site d'étude et de la population ciblée associée pour le portage des gamétocytes a été une étape clé dans la conception de l'essai clinique intitulé : efficacité et innocuité de la pyronaridine-artésunate combinée avec une faible dose primaquine pour prévenir la transmission du paludisme à *P. falciparum* au Mali. Cela a compris la détermination du taux de portage des gamétocytes de *P. falciparum* dans divers groupes d'âge ainsi que la dynamique du portage des gamétocytes au fil du temps chez les individus infectés. Le nombre de sujets dépistés par jour et par village était fonction du nombre des sujets consentant à participer à l'essai clinique.

Elle avait pour objectif principal de déterminer la relation entre la gamétocytemie et la présence de formes asexuées du paludisme à Ouelessebougou. Nous avons eu le consentement de 1044 participants selon les critères d'inclusion retenus durant la période, dont le genre féminin a représenté 54% des consentis contre 60,2% à Bancoumana en 2011 [93] dû à la durée de recrutement plus longue et la disponibilité des femmes. Contrairement à toute attente dans un pays côtier comme le Gabon il y avait un peu plus d'hommes que de femmes en 2013 (53,7 %) et en 2014 (54,5 %) [94].

L'âge des participants a été catégorisé en quatre tranches : 5 à 10 ans ; 11 à 17 ans ; 18 à 30 ans et 31 à 50 ans correspondant successivement aux enfants, adolescents et adultes, à cause des caractéristiques biologiques et socioculturelles particulières à chaque groupe.

6.2 Sur le plan des résultats

Les tranches d'âge 11 à 17 ans et 05 à 11 ans étaient les plus représentées avec 34,4% et 30,2%. Ce fait s'explique par la taille de ces tranches d'âge dans la population d'une part et aussi par leurs disponibilités durant la période de saison de pluie où les autres groupes sont plus occupés par les travaux champêtres.

La prévalence de l'infection palustre toutes espèces confondues était de 47,1%. Ces résultats sont au-dessus de ceux trouvés par M. Maïga soit 43,7% en 2016 dans la même zone d'étude [95] ; en octobre 2011 (21,5 %) et en 2012 (38,2%) ceux de Bancoumana [93]. L'étude de M. Maïga a été réalisée de juin à novembre 2016, en prenant seulement les mois correspondant à notre période d'étude, nous avons eu des prévalences comparables par mois.

La prévalence de l'infection palustre était la plus élevée chez la tranche d'âge 11 à 17 ans (60,7%) et 05 à 11 ans (49,2%) respectivement au-dessus des données de Bancoumana (2011) ; 32,4% (22/68) pour le groupe d'âge 05 à 14 ans et 15,9% (11/69) pour le groupe d'âge 15 à 50 ans respectivement en octobre 2011 ; cette différence s'explique par la tranche moins étalée et la durée de recensement plus longue mais définie en un mois pour 2011. Cependant, dans l'étude de M. Maïga, la prévalence de l'infection palustre à *P. falciparum* était de 51,5% dans la tranche d'âge de 12 à 17 ans, suivi de la tranche d'âge de 5 à 11 ans avec 46,1%. La plus faible prévalence était dans la tranche d'âge de 18 à 50 ans qui était de 26,9%. Ces chiffres concordent avec les nôtres.

Trois espèces de plasmodium ont été détectées, *P. falciparum* étant la plus courante : *P. falciparum* uniquement (93,9%), *P. malariae* uniquement (1,4%), *P. ovale* uniquement (1,2%). Nous avons eu également quelques cas de parasitémies mixtes *P. falciparum* et *P. malariae* (1,2%) et *P. falciparum* et *P. ovale* (2,2%). Ces valeurs ainsi sont définies par la taille de l'étude et l'âge limite à 50ans vraiment élevés de l'étude. La formule parasitaire était dominante à *P. falciparum* dans toutes tranches d'âge respectives de l'infection palustre, la tranche d'âge de 31 à 50 était neutre sans infection aux autres espèces et la tranches d'âge 5 à 10 ans avait dominé à 4,5% de l'infection mixte à *P. falciparum* et *P. ovale*

La prévalence du portage de gamétocytes était 22% au-dessus de celle trouvée par M. Maïga 12,9% de gamétocytes en 2016. Cette différence s'explique par le non-recrutement à dans le village de Ouelessebougou (en voie d'urbanisation) par rapport aux autres zones de résidence et la période de l'étude plus courte contrairement à M. Maïga [95].

D'autres facteurs tels que la quantité de précipitations, la durée de la saison des pluies et d'autres conditions environnementales qui peuvent avoir un impact sur les comportements des vecteurs ou des hôtes doivent être pris en compte.

6.3 Les forces de étude

Notre étude a pris en compte des catégories d'âges qui sont généralement peu évaluées à savoir les enfants de plus de 5 ans et les adultes jusqu'à l'âge de 50 ans. Généralement les indicateurs du paludisme sont mesurés chez les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes. La taille des volontaires ayant participé au dépistage était également grande.

6.4 Les limites de l'étude

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

La durée d'étude ne couvrait pas toute l'année. Le nombre de sujet requis pour l'étude mère était de 100 participants porteurs de plus de deux gamétocytes. La période de juillet-novembre était théoriquement la plus propice pour augmenter les chances d'avoir des porteurs de gamétocytes.

7. CONCLUSION

Aux termes de notre étude, nous avons trouvé une prévalence élevée de l'infection palustre à Ouelessebougou particulièrement chez les enfants de la tranche d'âge 05 à 17 ans et le mois de novembre avait représenté la période pic. La prévalence de la gamétoctémie élevée a été observée dans le même groupe d'âge.

La prévalence de l'infection palustre reste toujours élevée malgré une disponibilité des outils de lutte contre le paludisme.

8. RECOMMANDATIONS

Nous formulons les recommandations suivantes :

Aux autorités et aux chercheurs :

- De renforcer la recherche pour trouver de nouveaux outils de lutte,
D'œuvrer pour une politique de traitements ciblés dans la population pour rompre la chaîne de pérennisation de l'infection.

Aux autorités sanitaires

- D'œuvrer pour assurer une utilisation optimale des outils de lutte disponible,
- Réajuster les activités, les stratégies de contrôle et d'élimination du paludisme.

9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. WHO World–Malaria-Report 2021 Geneva: World Health Organization
2. WHO World–Malaria-Report 2019-briefing-kit-fr.pdf
3. Enquête Démographique et de Santé du Mali 2018 [https : www.dhs.org](https://www.dhs.org/),
4. Enquête sur les Indicateurs du Paludisme (EIPM) Mali 2015 [https : dhsprogram.com](https://dhsprogram.com/),
5. Bronner U, Divis PC, Farnet A, Singh B. Swedish traveler with Plasmodium Knowlesi malaria after visiting Malaysian Borneo. *Malar J.* 2009 Jan 16;8:15. doi: 10.1186/1475-2875-8-15.
6. Ta T.H, Hisam S, Lanza M, Jiram A.I, Ismail N, Rubio J.M et al (2014). First case of a naturally acquired human infection with Plasmodium cynomolgi. *Malaria Journal.* 2014 ; 13 :68. 10.1186/1475-2875-13-68
7. WHO (2011). World Malaria Report 2011. Geneva: World Health Organization
8. Dicko A, Sagara I, Diemert D, Sogoba M, Niamele MB, Dao A, Dolo G, Yalcouye D, Diallo DA, Saul A, Miller LH, Toure YT, Klion AD, Doumbo OK. Year-to-Year Testing Sites in Mali With Different Levels of Malaria Transmission Intensity. *Am J Trop Med Hyg.* 2007 ; 77 :1028-1033.
9. Profil de l'épidémiologie et de la lutte contre le paludisme au Mali. [https://web-archive.ishtm.ac.uk/www.linkmalaria.org/sites/link/files/content/country/profiles/Mali-profile-Fr.pdf](https://web.archive.ishtm.ac.uk/www.linkmalaria.org/sites/link/files/content/country/profiles/Mali-profile-Fr.pdf)
10. Cissoko, M., Magassa, M., Sanogo, V. *et al.* Stratification au niveau du district sanitaire pour le ciblage des interventions de lutte contre le paludisme au Mali. *Sci Rep* **12**, 8271 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11974-3>
11. Doumbo. O, Sangaré. O, Touré. Y. Paludisme dans le Sahel : exemple du Mali. *Mal. Trop. Transm.*, Ed. AUPELF- UREF.2002-2003 12.
12. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL) <file:///C:/Users/HP/Downloads/paludisme%20UVF.pdf>
13. Toure Y.T. Génétique, écologie et capacité vectorielle des membres du complexe anophèle gambiae sl au Mali. Thèse es-science Aix-Marseille III, 1985.
14. Touré Y.T; Petrarca.V; Traoré S.F; Coulibaly A; Maïga H.M; Sankaré O; Sow M; Di Deco M.A et Coluzzi M. (1994): Ecological genetic studies in the chromosomal form of *Anopheles gambiae* s.s. in Mali, west Africa. *Genetica* 94 :213-223.
15. Traoré S.F. (1989) : Etude du comportement et de la contribution à la transmission du palu des membres du complexe *Anopheles gambiae* à Banambani. Thèse de Doctorat ISFRA-Bamako.

16. Gentilini M., et al., Le Paludisme.Médecine tropicale, 1995. 5ème Edition: p. 91-95.
17. Good, M.F. and D.L. Doolan, Malaria vaccine design: immunological considerations. Immunity, 2010. 33(4): p. 555-66.
18. Encyclopédie médico-chirurgicale Tome 48-507-A-10. Cycle évolutif du Plasmodium
19. Wells, T. N., Alonso, P. L., and Gutteridge, W. E. (2009). New medicines to improve control and contribute to the eradication of malaria. Nat. Rev. Drug Discov. 8, 879–891. doi: 10.1038/nrd2972
20. Alonso PL, Brown G, Arevalo-Herrera M, Binka F, Chitnis C, Collins F, et al. (2011) Un programme de recherche pour soutenir l'éradication du paludisme. PLoS Med 8(1) : e1000406. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000406>
21. Kim A Lindblade, Laura Steinhardt, Aaron Samuels, S Patrick Kachur et Laurence Slutsker (2013). La menace silencieuse: parasitémie asymptomatique et transmission du paludisme, Expert Review of Anti-infective Therapy, 11:6, 623-639, DOI : [10.1586/eri.13.45](https://doi.org/10.1586/eri.13.45)
22. Farfour, E., Charlotte, F., Settegrana, C., Miyara, M., and Buffet, P. (2012). The extravascular compartment of the bone marrow: a niche for *Plasmodium falciparum* gametocyte maturation? Malar. J. 11:285. doi: 10.1186/1475-2875-11-285
23. Joice, R., Nilsson, S. K., Montgomery, J., Dankwa, S., Egan, E., Morahan, B., et al. (2014). *Plasmodium falciparum* transmission stages accumulate in the human bone marrow. Sci. Transl. Med. 6:244re5. doi: 10.1126/scitranslmed.3008882
24. Hawking, F., Wilson, M., and Gammage, K. (1971). Evidence for cyclic short-lived maturity in the gametocytes of *Plasmodium falciparum*. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 65, 549–559. doi: 10.1016/0035-9203(71)90036-8
25. Laveran. A, Du paludisme et de son hématozoaire, Paris. G. Masson Editeur, 189, 300P. Cet ouvrage renseigne sur la découverte du germe paludéen. Il vient compléter les publications antérieurs de Laveran parmi lesquelles, Nature parasitaire des accidents de l'impaludisme, description du nouveau parasite trouvé dans le sang des malades atteints de fièvre palustre, Paris Librairie Bacillifère et fils 1881,105p
26. Taylor L.H and Read A.F. - Why so few transmission stages? Productive restraint by malaria parasites. Parasitol today, 1997, 13 : 135-140
27. Taylor L.H and Read A.F. - Why so few transmission stages? Productive restraint by malaria parasites. Parasitol today, 1997, 13: 135-140.
28. Sinden R.E. - Gametocytes and sexual development. In: Sherman IW (Ed), Malaria: parasite biology, pathogenesis, and protection. American Society for Microbiology Press, Washington DC, 1998, pp. 25-48.
29. EICHNER M, DIEBNER HH, MOLINEAUX L, COLLINS WE, JEFFERY GM & DIETZ K - Geneis, sequestration and survival of Plasmodium falciparum gamétocytes:

- parameter estimates from fitting a model to malariatherapy data. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2001, 95, 497-501
30. SM Khan , B. Franke-Fayard , GR Mair , *et al.* L'analyse des protéomes des gamétocytes mâles et femelles séparés révèle une nouvelle biologie de *Plasmodium* spécifique au sexe *Cell*, 121 (2005) , pp. 675 – 687
 31. P. Alano *Gamétocytes de Plasmodium falciparum* : encore de nombreux secrets d'une vie cachée *Mol Microbiol*, 66 (2007), pp. 291 – 302
 32. A. Olivieri, G. Camarda, L. Bertuccini, *et al.* La protéine Pfg27 de *Plasmodium falciparum* est dispensable pour la production de gamétocytes et de gamètes, mais contribue à l'intégrité des cellules pendant la gamétocytogénèse *Mol Microbiol*, 73 (2009), p. 180 – 193
 33. Thomson JG, Robertson A. La structure et le développement des gamétocytes de *Plasmodium falciparum* dans les organes internes et la circulation périphérique. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1935; 29: 31–40. doi: 10.1016 / S0035-9203 (35) 90015-3. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 34. Smalley ME, Sinden RE. *Plasmodium falciparum* gamétocytes leur longévité et leur infectiosité. *Parasitologie*. 1977; 74 : 1–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 35. Lensen A, Bril A, van de Vegte M, van Gemert GJ, Eling W, Sauerwein R. *Plasmodium falciparum*: infectiosité des gamétocytes cultivés et synchronisés aux moustiques. *Exp Parasitol*. 1999; 91 : 101-103. doi : 10.1006 / expr.1998.4354. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 36. Lasonder E, Ishihara Y, Andersen JS, Vermunt AMW, Pain A, Sauerwein RW, Eling WMC, Hall N, Waters AP, Stunnenberg HG, Mann M. Analyse du protéome de *Plasmodium falciparum* par spectrométrie de masse de haute précision. *La nature*. 2002 ; 419 : 537-542. Doi : 10.1038 / nature01111. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 37. Florens L, Washburn MP, Raine JD, Anthony RM, Grainger M, Haynes JD, Moch JK, Muster N, Sacci JB, Tabb DL, Witney AA, Wolters D, Wu Y, Gardner MJ, Holder AA, Sinden RE, Yates JR, Carucci DJ. Une vue protéomique du cycle de vie de *Plasmodium falciparum*. *La nature*. 2002 ; 419 : 520-526. doi : 10.1038 / nature01107. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 38. Alano P, Carter R. Différenciation sexuelle chez les parasites du paludisme. *Ann Rev Microbiol*. 1990; 44:429–449. doi:10.1146/annurev.mi.44.100190.002241. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 39. PARASITOLOGIE, Biologie de la transmission homme-moustique du Plasmodium V. Robert (1) & C. Boudin (2) (1) IRD - UR 077 paludisme afro-tropical et Groupe de recherche sur le paludisme de l'Institut Pasteur de Madagascar, B.P. 1274 Antananarivo 101, Madagascar. Tél: 261 20 22 401 64. Fax:261 20 22 415 34.E-mail :robert@pasteur.mg (2) IRD - UR 077 paludisme afro-tropical,Laboratoire de paludologie, B.P . 1386 Dakar, Sénégal.Tél:221 849 3535. Fax:221 832 4307.E-mail

:boudin@ird.sn Manuscrit n°2454a. "Parasitologie". Reçu le 8 juillet 2002. Accepté le 26 décembre 2002

40. Motard A, Marussig M, Renia L, Baccam D, Landau I, Mattei D, Targett G, Mazier D. L'immunisation avec le choc thermique du paludisme comme la protéine hsp70-1 améliore la transmission au moustique. *Int Immunol*. 1995; 7 : 147-150. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Smalley ME, Brown J. *Plasmodium falciparum* gamétocytogenèse stimulée par les lymphocytes et le sérum d'enfants gambiens infectés. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1981; 75 : 316–317. doi: 10.1016 / 0035-9203 (81) 90348-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Dyer, M. and K. P. Day (2000). "Commitment to gametocytogenesis in *Plasmodium falciparum*." *Parasitol Today* 16(3): 102-7
43. Simpson, J. A., L. Aarons, W. E. Collins, G. M. Jeffery and N. J. White (2002). "Population dynamics of untreated *Plasmodium falciparum* malaria within the adult human host during the expansion phase of the infection." *Parasitology* 124(Pt 3): 247-63
44. TRAPE JF, ROGIER C., KONATE L, DIAGNE N, BOUGANALI H et al.-The Dielmo project: a longitudinal study of natural malaria infection and the mechanisms of protective immunity in a community living in a holoendemic area of Senegal. *Am J Trop Med Hyg*, 1994, 51, 123-137
45. TAYLOR PJ & HURD H - The influence of host haematocrit on the blood feeding success of *Anopheles stephensi*: implication for enhanced malaria transmission. *Parasitology*, 2001, 122, 491-496.
46. ROBERT V, SOKHNA C, ROGIER C, ARIEY F & TRAPE JF - Sex-ratio of *Plasmodium falciparum* gametocytes in inhabitants of Dielmo, Senegal. *Parasitology*, 2003, in press .
47. PAUL REL, COULSON TN, RAIBAUD A & BREY PT - Sex determination in malaria parasites. *Science*, 2000, 287, 128-131.
48. VON SEIDLEIN L, DRAKELEY C, GREENWOOD B, WALRAVEN G & TARGETT G - Risk factors for gametocyte carriage in Gambian children. *Am J Trop Med Hyg*, 2001, 65, 523-527..
49. Trager W, Gill GS. Amélioration de la formation de gamétocytes dans les jeunes érythrocytes par *Plasmodium falciparum* in vitro . *J Protozool*. 1992; 39 : 429-432. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Trager W, Gill GS, Lawrence C, Nagel RL. *Plasmodium falciparum*: augmentation de la formation de gamétocytes in vitro dans du sang riche en réticulocytes. *Exp Parasitol*. 1999; 91 : 115-118. doi: 10.1006 / expr.1998.4347. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Drakeley C, Secka I, Correa S, Greenwood BM, Targett GA. Facteurs hématologiques de l'hôte influençant la transmission des gamétocytes de *Plasmodium*

- falciparum* aux moustiques *Anopheles gambiae* ss. Trop Med Int Health. 1999; 4 : 131-138. doi: 10.1046 / j.1365-3156.1999.00361.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
52. GRAVES PM, CARTER R & McNEILL KM - Gametocyte production in cloned lines of *Plasmodium falciparum*. Am J Trop Med Hyg, 1984, 33, 1045-1050
 53. BIRAGO C, BUCCI A, DORE E, FRONTALI C & ZENOBI P - Mosquito infectivity is directly related to the proportion of repetitive DNA in *Plasmodium berghei*. Mol Biochem Parasitol, 1982, 6 , 1- 12 .
 54. PONNUDURAI TV, MEUWISSEN JHT & VERHAVE JP - The production of mature gametocytes of *Plasmodium falciparum* in continuous cultures of different isolates infective to mosquitoes. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1982, 76, 242-250.
 55. SOKHNA CS, TRAPE JF & ROBERT V - Gametocytes in Senegalese children with uncomplicated falciparum malaria treated with chloroquine, amodiaquine or sulfadoxine plus pyrimethamine. Parasite, 2001, 8, 243-250
 56. Lingnau, A., G. Margos, W. A. Maier and H. M. Seitz (1993). "The effects of hormones on the gametocytogenesis of *Plasmodium falciparum* in vitro" Appl Parasitol 34(3): 153-60
 57. Maswoswe, S. M., W. Peters and D. C. Warhurst (1985). "Corticosteroid stimulation of the growth of *Plasmodium falciparum* gametocytes in vitro " Ann Trop Med Parasitol 79(6): 607-16
 58. SILVESTRINI F, ALANO P & WILLIAMS JL - Commitment to the production of male and female gametocytes in the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. Parasitology, 2000, 121, 465-471.
 59. SMITH TG, LOURENCO P, CARTER R, WALLIKER D & RANFORDCARTWRIGHT LC. Commitment to sexual differentiation in the human malaria parasite, *Plasmodium falciparum*. Parasitology, 2000, 121, 127-133
 60. CARTER R & GRAVES PM - Gametocytes. In WERNSDORFER WH & MCGREGOR I (Eds.),. Principles and practice of malario logy. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988, vol 1, pp. 1-59 Malaria
 61. READ AF, NARARA A, NEE S, KEYMER AE & DAY KP - Gametocyte sex ratios as indirect measures of outcrossing rates in malaria. Parasitology, 1992, 104, 387-395.
 62. ROBERT V, READ A, ESSONG J, TCHUINKAM T, MULDER B et al.Effect of gametocyte sex ratio on infectivity of *Plasmodium falciparum* to *Anopheles gambiae*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1996, 90, 621-624.
 63. DECHERING KJ, KAAAN AM, MBACHAM W, WIRTH DF, ELING W et al.- Isolation and functional characterization of two distinct sexual-stage-specific promoters of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. Mol Cell Biol, 1999, 19, 967-978.

64. WEST SA, REECE SE & READ AF - Gamertocyte sex ratio of malaria and related Apicomplexa (Protozoa) parasites. Trends Para sitol, 2001, 17, 525-531.
65. Graves PM, Burkot TR, Carter R, Cattani JA, Lagog M, Parker J, Brabin BJ, Gibson FD, Bradley DJ, Alpers MP. Mesure de l'infectiosité du paludisme des populations humaines aux moustiques dans la région de Madang, Papouasie, Nouvelle-Guinée. Parasitologie. 1988 ; 96 : 251-263. [PubMed] [Google Scholar]
66. Sattabongkot J, Maneechai N, Rosenberg R. Plasmodium vivax : infectiosité des gamétocytes d'adultes thaïlandais naturellement infectés. Parasitologie. 1991; 102 : 27–31. [PubMed] [Google Scholar]
67. Taylor LH, Lire AF. Pourquoi si peu d'étapes de transmission ? Contention de reproduction par les parasites du paludisme. Parasitol Today. 1997; 13 : 135-140. doi: 10.1016 / S0169-4758 (97) 89810-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
68. FERGUSON HM & READ AF - Why is the effect of malaria parasites on mosquito survival still unresolved? Trends Parasitol, 2002, 18, 256-261.
69. Bishop A. Problèmes concernant la gamétogenèse chez Haemosporidiidea, avec une référence particulière au genre Plasmodium. Parasitologie. 1955; 45 : 163–185. [PubMed] [Google Scholar]
70. EICHNER M, DIEBNER HH, MOLINEAUX L, COLLINS WE, JEFFERY GM & DIETZ K - Geneis, sequestration and survival of Plasmodium falciparum gamétocytes : parameter estimates from fitting a model to malariatherapy data. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2001, 497-501
71. SHAHABUDDIN M - Chitinase as a Vaccine. Parasitol Today, 1995, 46-47 .
72. SHUTE GT - Transfer of blood parasites (Plasmodia and Trypanosoma) between thick blood films during mass staining. WHO/MAL, 1960,
73. BILLINGSLEY PF & RUDIN W - The role of the mosquito peritrophic membrane in bloodmeal digestion and infectivity of Plasmodium species. J Parasitol, 1992,430-40
74. BUCKLING A, RANFORD-CARTWRIGHT LC, MILES A & READ AF Chloroquine increases Plasmodium falciparum gametocytogenesis in vitro. Parasitology, 1999, 118, 339-346. 26
75. ROBERT V, MOLEZ JF & TRAPE JF - Gametocytes, chloroquine pressure, and the relative parasite survival advantage of resistant strains of falciparum malaria in West Africa. Am J Trop Med Hyg, 1996, 55, 350-351 4.
76. ROBERT V & TRAPE JF - Dynamiques de la gamétocytémie à Plasmodium falciparum en fonction de la réponse thérapeutique à la chloroquine en zone de mésoendémie palustre. Bull Soc Pathol Exot, 1998, 91, 142-14.
77. BUCKLING A, RANFORD-CARTWRIGHT LC, MILES A & READ AF Chloroquine increases Plasmodium falciparum gametocytogenesis in vitro. Parasitology, 1999, 118, 339-346. 26.

78. BUCKLING A & READ A - The effect of chloroquine treatment on the infectivity of *Plasmodium chabaudi* gametocytes. *Int J Parasitology*, 1999, 29, 619-625
79. TARGET G, DRAKELEY C, JAWARA M, VON SEIDLEIN L, COLEMAN R et al. - Artesunate reduces but does not prevent posttreatment transmission of *Plasmodium falciparum* to *Anopheles gambiae*. *J Infect Dis*, 2001, 183, 1254-1259
80. Pierre A (2004). Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien. Paludisme. Actualités. Mise à jour le 21/09/2004
81. White, N. J (2007). Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis*. 7 :7549-58.
82. Taylor W.R. & White, N. J (2004). Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Saf*. 27: 25-61.
83. Berkley J., Mwarumba, S., Bramham, K., Lowe, B. & Marsh, K (1999). Bacteraemia complicating severe malaria in children. *Trans R Soc Trop MeHyg* . 93 : 283-6.
84. Akinyemi, K. O., Bamiro, B. S. & Coker, A. O (2007). Salmonellosis in Lagos, Nigeria : incidence of *Plasmodium P.P. falciparum*-associated co-infection, patterns of antimicrobial resistance, and emergence of reduced susceptibility to fluoroquinolones. *J Health Popul Nutr*. 25. 351-8.
85. Guttman P, Ehrlich P (1891). Ueber die Wirkung des Methylenblau bei Malaria. *Berliner Klin Wochenschr* .39 :953-956.
86. Adjalley SH, Johnston GL, Li T, Eastman RT, Ekland EH, Eappen AG, Richman A, Sim BK, Lee MC, Hoffman SL, Fidock DA (2001). Quantitative assessment of *Plasmodium falciparum* sexual development reveals potent transmission-blocking activity by methylene blue. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108: E1214-12
87. Delves MJ, Ruecker A, Straschil U, Lelievre J, Marques S, Lopez-Barragan MJ, Herreros E, Sinden RE (2013). Male and Female *Plasmodium P.P.falciparum* mature gametocytes show different responses to antimalarial drugs. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 57:3268-3274.
88. White NJ, Ashley EA, Recht J, Delves MJ, Ruecker A, Smithuis FM, Eziefula AC, Bousema T, Drakeley C, Chotivanich K, et al (2014). Assessment of therapeutic responses to gametocytocidal drugs in *Plasmodium P.P.falciparum* malaria. *Malar J*. 13:483.
89. Chen IT, Gosling RD (2014). Targeting *Plasmodium P.P.falciparum* with primaquine: same efficacy, improved safety with a lower dose? *Expert Rev Clin Pharm*. 7:681-686.
90. Meissner PE, Mandi G, Witte S, Coulibaly B, Mansmann U, Rengelshausen J, Schiek W, Jahn A, Sanon M, Tapsoba T, et al (2005). Safety of the methylene blue plus chloroquine combination in the treatment of uncomplicated *P.P. falciparum* malaria in young children of Burkina Faso. *Malar J*. 4:45.

91. Meissner PE, Mandi G, Coulibaly B, Witte S, Tapsoba T, Mansmann U, Rengelshausen J, Schiek W, Jahn A, Walter-Sack I, et al (2006). Methylene blue for malaria in Africa : results from a dose-finding study in combination with chloroquine. *Malar J.* 5 :84.
92. Terminologie de l’OMS du paludisme mise en jour en décembre 2019,htt : [//www.who.int/malaria/fr](http://www.who.int/malaria/fr)
93. Mahamadoun Hamady Assadou , Issaka Sagara , Sara A. Healy, Merepen Agnes Guindo , Mamady Kone , Sintry Sanogo , M'Bouye Doucoure , Sekouba Keita , Ruth D. Ellis , Yimin Wu , Freda Omaswa , Patrick E. Duffy , et Ogobara K. Doumbo. Taux d'infection palustre et de portage de gamétocytes en préparation des essais de vaccins bloquant la transmission à Bancoumana, Mali 12 juillet 2017 ; 97(1): 183–187.
94. Irène Pegha Moukandja, Jean Claude Biteghe Bi Essone, Issaka Sagara, Roland Fabrice Kassa Kassa, Julien Ondzaga, Jean-Bernard Lékana Douki, Marielle Bouyou Akotet, Dieudonne Nkoghe Mba, Fousseyni S. Touré Ndouo. Marked Rise in the Prevalence of *Plasmodium falciparum* Infection in Rural Gabon. *PLoS One.* 2016 May 26;11(5):e0153899.
95. MA. Maïga Les Indicateurs Paludometriques De L’infection Palustre Chez Les Adultes Et les Enfants De Sexe Masculin Ages De 5 A 50 Ans A Ouelessebougou, Mali. Thèse de médecine. 2018.

ANNEXES

Fiche signalétique

Nom et prénom : DIARRA Siré dit Richard

Titres : Prévalence de l'infection palustre chez les enfants âgés de 5 ans et plus et les adultes à Ouelessebougou, Mali

Année de soutenance : 2021-2022

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de médecine et d'odontostomatologie du Mali

Secteur d'intérêt : Santé publique

Adresse électronique : tierelsire@gmail.com

Résumé :

Introduction : Le paludisme (malaria en anglais) est une parasitose due à des hématozoaires du genre *Plasmodium*, transmis par des moustiques du genre *Anopheles*. Il demeure un problème de santé publique dans les pays tropicaux et principalement en Afrique subsaharienne avec des conséquences socioéconomiques redoutables. Il est l'un des fléaux qui ait traversé des siècles sans perdre son activité.

Objectifs : Évaluer la prévalence de l'infection palustre chez les enfants âgés de 5 ans et plus et les adultes pendant la saison de transmission du paludisme en 2019 à Ouelessebougou.

Méthodologie : Il s'agissait d'une transversale réalisée dans le cadre d'un essai clinique sur une période allant de septembre à novembre 2019. La population de l'étude est constituée par les adultes et les enfants de sexe masculin âgés de 5 à 50 ans résidant à Ouelessebougou et environnants. Les frottis minces et les lames ont été lus par deux lecteurs indépendants conformément au protocole.

Résultats : La majorité des participants consentis et dépistés étaient des femmes à un taux de 54% avec 34,4% d'âge compris entre 10 et 17 ans. Le mois d'Octobre avec 41,5% a été le mois avec l'effectif le plus élevé de dépistés. La prévalence du paludisme était de 47,0% en 2019 dans l'aire de santé de Ouelessebougou. La distribution de l'infection palustre était similaire entre les sexes (50,3% chez le sexe masculin), elle était plus élevée dans la tranche de 11 à 17 ans suivie de celle de 5 à 10 ans soient respectivement 60,7% et 49,2%, les villages de Ntentoukoro, Moussadjiebougou et Tenemambougou représentaient les taux de prévalence les plus élevés du paludisme avec un pourcentage de goutte épaisse positive avec respectivement 63,6% ; 61,1% et 60,7%. La formule parasitaire était dominante à *P. falciparum* chez le sexe masculin et féminin respective de l'infection palustre et l'infection mixte à *P. falciparum* et *P. ovale* avait ainsi dominée au sexe et la tranche d'âge de 30 à 50 était neutre sans infection aux autres espèces et la tranches d'âge 5 à 10 ans avait dominé à 4,5%. L'infection mixte a varié selon le village, soit 12,1% et 3% à *P. falciparum* et *P. ovale* à Soussoukoro et Moussadjiebougou, 3,2% à *P. falciparum* et *P. malariae* à Morodjambougou et était stable à Ntentoukoro et Zelani soit respectivement 3,6% et 2,3%. La prévalence du portage de gamétocytes était 22% sur un total de 1 044 participants. La goutte épaisse était positive à 24,8% chez le sexe masculin et 24,4% et 24% dans les tranches d'âge de 5-10 ans et 11-17 ans

Conclusion : nous avons trouvé une prévalence élevée de l'infection palustre à Ouelessebougou particulièrement chez les enfants de la tranche d'âge 05 à 17 ans et le mois de novembre avait représenté la période pic. La prévalence de la gamétocytemie était aussi élevé dans le même groupe d'âge.

Mots clés : **infection palustre, portage de gamétocytes, enfants et adultes, Santé publique**

SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant
l'effigie d'Hippocrate,*

*Je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

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

Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

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

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la
menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre
les lois de l'humanité.*

*Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

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

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

Je le jure !