

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
Et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI  
**Un peuple - Un but - Une foi**

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



ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021

Thèse N° 350

TITRE

**ETUDE DE LA MORBIDITE DANS UN SITE D'ESSAI  
COMMUNAUTAIRE DE VACCIN BLOQUANT LA  
TRANSMISSION DU PALUDISME,  
DONEGUEBOUGOU, MALI**

Présentée et soutenue publiquement le 02/12/2021 devant la  
Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie.

**Par : M. Ousmane Abel POUDIOUGO**

**Jury**

**Président : Pr Mahamadou Ali THERA**

**Membre : Dr Drissa COULIBALY**

**Membre : Dr Mahamadoun Hamady Assadou MAIGA**

**Directeur : Pr Issaka SAGARA**

## DEDICACES

### **A Allah le tout puissant !!!**

Louange à Allah de m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce travail....

#### **A Mon père DAVID POUDIOUGO**

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquents soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Vous m'avez inculqué le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Vos conseils m'ont toujours guidé vers la réussite. Votre rigueur, votre patience sans fin, votre compréhension et votre philanthropie sont pour moi des modèles dans la vie. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain. J'espère qu'à travers ces quelques mots vous réalisez l'incommensurable fierté que j'ai de vous avoir comme père. Ce travail est le vôtre Que Dieu le tout puissant vous préserve, vous accorde la santé, le bonheur et vous protège du mal. Allahumma amine !!!

#### **A Ma Mère FATOUMATA GANAME**

Chère mère, vous m'avez mis au monde et couvert d'amour. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour vous exprimer ma reconnaissance. Vous avez toujours cru et investi en moi. Votre sens élevé de l'honneur et de l'humanisme, votre amour du prochain, votre générosité, votre courage, votre affection, continuent de nous inspirer. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour vous, recevez ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant vous donner santé, Bonheur et une longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour. Amina yarabi !!!

**A Ma Tante SARA POUDIOUGO** Vos prières et vos bénédictions m'ont été d'un grand secours durant ce parcours. Puisse le tout puissant vous donner santé, bonheur et une longue vie. !!

**A mes frères et sœurs : Mme DOLO KADIA PERGOUROU, AMONO, ESAIE, NOE, LEA, ELIZABETH, MOISE, ALICE, MARIE** Recevez à travers ce travail l'expression de mon amour, de mon attachement sans faille aux valeurs fraternelles qui nous lient, de ma profonde gratitude et de ma reconnaissance. Je suis heureux d'être l'un des vôtres, merci pour tout.

**A mes cousins et cousines POUDIOUGO**

**A la famille SIGUIYA GANAME SIRAKORO :** Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous. Vos prières, vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours. Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de Bonheur et vous procurer une longue vie.

**AUX familles HASSANA GANAME DIT MAMA Et AMADOU OUSMANE GANAME DIT DONDOYE ET** à tous mes cousins et cousines pour tous les efforts consentis. Recevez ici l'expression de toute ma reconnaissance, soyez rassurés de Mon profond attachement.

**A mes Tantes : Mme COULIBALY Coumba DIALLO, Mme TRAORE HAWA GANAME** Merci pour vos encouragements, vos bénédictions et vos soutiens morales et financiers puisse DIEU le tout puissant vous rendre aux centuples

**A la famille OUSMANE GANAME BANDIAGARA ET A TOUS MES ONCLES ET TANTES :** Depuis ma tendre enfance vous avez supporté mes sautes d'humeurs et donner des conseils brefs vous avez façonné cet homme responsable et humble. Soyez en remercier !!!

**A Mes amis, frères et compagnon du Point G: Esaïe Poudiougo, Nadjiyoulahi POUDIOUGO et Mme POUDIOUGO Hawa Tonko TRAORE, Dr Abdoul Mouinou POUDIOUGO, Dr Brehima TEMBELY, Dr Seydou KAREMBE et Ma reine Mme KAREMBE ALICE KANAMBAYE , Dr Hamidou S TAPILY, Dr Franck SAMAKE, Dr Simballa FOFANA, Yacouba DEMBELE, KORKOSSE Amadou , Lassina KEITA. Bocar DIARRA, Sékou DAO, Alpha TAPILY, Boucary OUOLOGUEM, CISSE, KOUNOUNDJOU OUOLOGUEM Dit ABA, Moussa FORO, Moussa COULIBALY,** Vos encouragements pour la réalisation de ce travail me tiennent encore à l'esprit. Que le tout puissant guide vos pas dans le droit chemin. Je vous souhaite plein de succès dans la vie.

**A Tous mes ami(e)s des logements sociaux précisément la JET-SET Parisienne de Bandiagara**

**A Toute la Population du Pays Dogon en général et celle de la région de Bandiagara.**

## **REMERCIEMENTS**

**Ma profonde reconnaissance et mes sincères et chaleureux remerciements aux personnes et groupes de personnes suivantes, sans lesquelles ce travail fruit d'un véritable effort collectif n'aurait vu le jour :**

**A ma chère patrie, le MALI (Un Peuple-Un But-Une Foi)**

En cette période difficile à la suite de l'insécurité grandissante et au terrorisme, je prie pour que la paix, la stabilité et le bien-être collectif qui étaient les tiennes te reviennent...

**A la mémoire de notre cher maître Professeur OGOBARA DOUMBO**

La vie est éphémère, mais le souvenir d'un être cher reste. Vous étiez un modèle, un soutien inlassable pour la réussite des étudiants. Une référence qui donne des frissons lorsqu'elle est citée. Que votre âme repose en paix

**Au Prof Issaka SAGARA,**

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

**Dr Mamady KONE**

Votre rigueur scientifique, votre disponibilité, votre encouragement et vos soucis du travail bien fait ont été d'un grand apport dans la réalisation de ce travail. Je vous remercie du fond du cœur pour la Marque de confiance que vous avez place en moi. Encore merci de votre franche collaboration. Je vous souhaite une très bonne carrière, ce travail est le vôtre.

**Dr Kourané SISSOKO**

Vous m'avez initié à la recherche, Votre simplicité, votre abord facile, votre esprit critique, votre humanisme, votre pragmatisme et votre sourire constant font de vous un encadreur exemplaire. Trouvez ici cher aîné l'expression de ma profonde gratitude.

**Dr Bourama KAMATE**

Votre rigueur votre dynamisme et votre amour pour le travail bien fait font de vous un grand chercheur. Trouvez ici cher aîné l'expression de ma profonde gratitude.

**Dr Mahamadoun Hamady Assadou Maiga:** pour votre soutien, encouragement et disponibilité et vos conseils qui ne m'ont à aucun moment fait défaut. Merci pour votre encadrement et vos contributions exceptionnelles dans la réalisation de ce travail. Qu'Allah swt vous permette de gravir plein d'échelons scientifiques.

**A mes aînés :**

Dr Abdoulaye KATILE, Dr Almahamoudou Mahamar, Dr Moussa DJIMDE ; Dr Sadio DIARRA, Dr SANKARE Seydou, Dr Sidiki PEROU, Dr Modibo TRAORE ; Dr Adama OUATTARA, Dr Barasse COULIBALY, Dr Boubacar DEMBELE, Dr Kalifa DIARRA, Dr Abdoulaye DJIGUIBA, Dr Boukary TOGO, Bakary Mory DIARRA, Dr Bourama KEITA, Dr Kalifa DIARRA, Dr CISSE Youssouf Ahamadou , Gaoussou FOFANA, Amara CISSE, Mohamed Lamine KONE, Yaya KEITA

Pour tous vos soutiens et sages conseils tout au long de la réalisation de ce travail. Je vous prie d'accepter ma profonde reconnaissance. L'amour et l'attention particulière avec lesquels vous m'avez traité depuis mon arrivée resteront gravés dans ma mémoire. Merci de vos conseils et de m'avoir guidé les pas dans le domaine de la recherche. Que Dieu vous donne grand succès dans la vie !!!

**A mes ami(e)s thésards au laboratoire du MRTC :** Mahamane TANGARA, Bakary TRAORE, Jacob DARA, Éric SAWADOGO, Awa BAYOGO Vous avez toujours répondu présent et avec enthousiasme quand j'avais besoin de vous. Vous m'avez gratifié de tant de respect. Je vous souhaite plein de succès dans la vie.

**Immuno EPI/ Immuno LMIV**

Tous, vous avez répondu présent et avec enthousiasme lors des moments passés aux laboratoires pour l'élaboration de ce travail.

C'est le lieu de vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi. Bonne carrière professionnelle à tout un chacun.

**Au Cap-Lab-MRTC**

Merci à tous et à toutes pour vos soutiens moraux et votre accompagnement sans faille

**A nos collègues Data managers :**

**Ismaila THERA, Siriman TRAORE, Cheick COULIBALY, Aliou TOGOLA, Abdoulaye ONGOIBA, Abdoulaye DOUMBIA**

Pour tous vos soutiens et sages conseils tout au long de la réalisation de ce travail. Je vous prie d'accepter ma profonde reconnaissance.

**A toute l'équipe d'entomologie du MRTC.**

**A tous les chauffeurs du MRTC**

Merci de nous avoir fait découvrir et parcourir Donéguébougou et environnants en toute sécurité. Je vous remercie pour votre disponibilité.

**A tous les guides de Donéguébougou** Bakossa NIARE, Youssouf DIARRA, Yacouba NIARE, Diaraba NIARE, Setou NIARE

**A notre manœuvre et jardinier Mr** Yacouba Niare et Mr Tiemoko MARIKO.

**A tous les personnels de la case Santé de Donéguébougou.**

❖ **HOMMAGES AUX**  
**MEMBRES DU JURY**

**A notre Maître et Président du Jury**

**Professeur Mahamadou Ali THERA, MD, MPH, PhD**

- ❖ **Professeur Titulaire de Parasitologie et Mycologie à la FMOS/USTTB,**
- ❖ **Directeur Scientifique du BMP (Bandiagara Malaria Project),**
- ❖ **Membre de l'Académie des Sciences du Mali,**
- ❖ **Fellow de l'académie africaine des sciences,**
- ❖ **Chevalier de l'Ordre National du Mal.**

Cher Maître,

Permettez-nous de vous remercier pour ce grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce travail. Nous avons toujours admiré vos qualités scientifiques et sociales. Vous avez cultivé en nous le sens du travail bien fait et la rigueur scientifique. Recevez ici cher maître toute notre reconnaissance et nos sincères remerciements. Soyez rassurés de notre entière disponibilité.

## A NOTRE MAITRE ET JUGE

### **Docteur Drissa COULIBALY**

- ❖ **Chargé de recherche en Parasitologie-Mycologie à la FMOS/USTTB ;**
- ❖ **Parasito-Entomologiste médical ;**
- ❖ **Médecin chercheur au BMP-MRTC ;**
- ❖ **Responsable du Site de Bandiagara ;**
- ❖ **Post-doc Fellow Développement des capacités de recherche sur le paludisme (MARCAD).**

Cher Maitre,

Nous avons été impressionnés par la promptitude et la modestie avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail malgré vos multiples sollicitations

Votre dévouement, votre rigueur scientifique et votre sens élevé de la personnalité humaine font de vous un exemple à suivre

Veillez accepter cher Maitre, nos sentiments d'estime et de profond respect.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE.**

**Docteur Mahamadoun Hamady Assadou Maiga**

- ❖ **Médecin, Santé Publique, Epidémiologiste et chercheur au MRTC/DEAP/FMOS/FAPH ;**
- ❖ **Coordinateur Clinique de l'essai vaccinal du site de Bancoumana ;**
- ❖ **Candidat au PhD en Sciences de la Santé, option Epidémiologie ;**

Cher Maître,

Cher Maitre, Nous ne saurons jamais trouver assez de mots pour témoigner notre reconnaissance, pour l'intérêt que vous avez apporté à ce travail. Nous avons été impressionnés par vos qualités scientifiques, votre disponibilité et la simplicité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Retrouvez ici cher maître l'expression de nos sincères remerciements. Nous prions le Seigneur de vous rendre vos bienfaits et de nous permettre de vous rendre hommage en ayant la force, le courage et la chance de suivre vos pas.

## **A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE**

**Professeur Issaka SAGARA**

- ❖ **Maître de recherche à l'USTTB, Faculté de pharmacie,**
- ❖ **Spécialiste en Biostatistique,**
- ❖ **Responsable unité épidémiologique, Biostatistique et Gestion des données au MRTC,**
- ❖ **Responsable des sites de recherche vaccinale contre le paludisme Bancoumana, Sotuba et Donéguébougou en collaboration avec le NIH.**

Cher Maître,

Nous pouvons nous glorifier d'avoir été un de vos nombreux élèves.

Par votre grande expérience dans la recherche, vos connaissances immenses en recherche clinique vous forcez l'admiration. Toute notre gratitude à votre illustre personne.

# **SIGLES & ABREVIATIONS**

<b>Sigle/Abréviation</b>	<b>Description</b>
<b>AL</b>	Artemether /luméfantrine
<b>ALAT/ALT</b>	Alanine transaminase
<b>ANC</b>	absolute neutrophil count    Nombre absolu de neutrophiles
<b>AS01</b>	Adjuvant System AS01
<b>ACIP</b>	Comite consultatif sur les pratiques d'immunisation
<b>ADN</b>	Acide Désoxyribonucléique
<b>BPF</b>	Bonne pratique de fabrication
<b>BDP</b>	Programme de développement biopharmaceutique
<b>BPC</b>	Bonne Pratique Clinique
<b>CPS</b>	Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier
<b>CDC</b>	Centres pour le Contrôle et la Prévention des catastrophes
<b>cGMP</b>	current Good Manufacturing Practices    Bonnes pratiques de fabrication actuelles
<b>Cr/Creat</b>	Créatininémie
<b>CE</b>	Comité d'éthique
<b>CD4</b>	Cluster de différenciation 4
<b>CBC</b>	Formule sanguine complète
<b>CNTS</b>	Centre National de Transfusion Sanguine
<b>CRF</b>	Formulaire de rapport de cas
<b>DEAP</b>	Département d'épidémiologie et des affections parasitaires
<b>DFG</b>	Débit de filtration_glomérulaire
<b>DSF</b>	Gorgement direct sur peau

<b>ECG</b>	Electrocardiogramme
<b>EIG</b>	Evénements indésirables Graves
<b>ELISA</b>	Enzyme-linked immunosorbent assay ( Dosage immuno—enzymatique)
<b>EDCTP</b>	European and Developing Countries Clinical Trial(Le partenariat Europe-Pays en développement pour les essais cliniques)
<b>EPA</b>	ExoProtein A
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration (Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux)
<b>FMOS</b>	Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
<b>GB</b>	Globules Blancs
<b>GPS</b>	Géolocalisation par satellite
<b>GE</b>	Goutte Epaisse
<b>G6PD</b>	Glucose-6-déshydrogénase
<b>G1</b>	<b>Grade 1</b>
<b>G2</b>	<b>Grade 2</b>
<b>G3</b>	<b>Grade 3 :</b>
<b>GSK</b>	GlaxoSmithKline
<b>IRB</b>	Comité institutionnel de la revue
<b>IM</b>	Intramusculaire
<b>IV</b>	Intraveineux
<b>IP</b>	Indice Plasmodique
<b>LBMA</b>	Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée

<b>LMIV</b>	Laboratoire d'immunologie et de vaccinologie du paludisme
<b>MID/MILD</b>	Moustiquaires Imprégnées d'insecticide à Longue Durée d'Action
<b>MM</b>	Millimètre
<b>MI</b>	Millilitre
<b>MPL</b>	Lipide monophosphorylé
<b>MRTC</b>	Centre de recherche et de formation sur le paludisme (Mali)
<b>N</b>	Nombre (se réfère généralement aux participants)
<b>NIAID</b>	Institut national des allergies et des maladies infectieuses
<b>NFS</b>	Numération Formule Sanguine
<b>NIH</b>	Institut Nationaux de la Santé
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Sante
<b>OGM</b>	Organisme Génétiquement Modifié
<b>PBS</b>	Solution Saline Tamponnée au Phosphate
<b>PNLP</b>	Programme National de Lutte contre le Paludisme
<b>PSN</b>	Plan Stratégique National
<b>PID</b>	Pulvérisation Intra Domiciliaire
<b>PCR</b>	Réaction en Chaîne de la Polymérase
<b>PLT</b>	Plaquette
<b>qPCR</b>	Quantitative polymérase chaîne réaction
<b>Qtc</b>	L'intervalle QT corrigé
<b>SLIS</b>	Système Local d'Informations Sanitaires publiques
<b>SPSS</b>	Paquet statistique pour les sciences sociales
<b>SMFA</b>	Test d'alimentation membranaire standard

<b>SOP</b>	Procédure d'opération standard
<b>TBV</b>	Vaccin bloquant la transmission
<b>TPI</b>	Traitement Préventif Intermittent
<b>TEP1</b>	Protéine associée à la télomérase 1
<b>TBA</b>	Activité de blocage de transmission
<b>USTTB</b>	Université des Sciences, Techniques et Technologies de Bamako
<b>US\$</b>	Dollar américain
<b>VIMT</b>	Vaccin pour interrompre la transmission du paludisme
<b>VIH-1</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine-1
<b>VIH-2</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine-2
<b>VIH</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>WHO</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>WBC</b>	Globule blanc
<b>β-hCG</b>	Bêta choriogonadotrophine humaine
<b>µg</b>	Micrograms
<b>µl</b>	Microlitre
<b>°C</b>	Degré Celsius

Table des matières

I.	INTRODUCTION .....	22
II.	OBJECTIFS .....	25
1.	Objectif général.....	25
2.	Objectifs spécifiques.....	25
III.	GENERALITES.....	27
A.	GENERALITE SUR LE PALUDISME .....	27
1.	<b>Définition du Paludisme :</b> .....	27
2.	<b>Vecteurs</b> .....	29
3.	<b>Problématique</b> .....	29
4.	<b>Rappels épidémiologiques :</b> .....	30
5.	<b>Répartition géographique</b> .....	31
6.	<b>Cycle de vie du Plasmodium :</b> .....	32
a.	<b>Cycle chez le moustique (ou sporogonie) :</b> .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
b.	<b>Cycle chez l'homme :</b> .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.	<b>CLINIQUE :</b> .....	35
8.	<b>Méthodes de lutte contre le paludisme :</b> .....	36
B.	LES ESSAIS CLINIQUES .....	40
C.	GENERALITE SUR LE VIH .....	41
1.	Définition :.....	41
2.	Relation entre le VIH et le système immunitaire :.....	42
IV.	METHODOLOGIE.....	44
1.	LIEU D'ETUDE .....	44
2.	Période et type d'étude.....	46
3.	Population d'étude .....	46
4.	Critères d'inclusion et de non- inclusion .....	46
4.1	Critères d'inclusion.....	46
4.2	CRITERES DE NON-INCLUSION.....	46
5.	Techniques d'étude et variables mesurées :.....	46
<input type="checkbox"/>	Evaluation clinique.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<input type="checkbox"/>	Evaluation biologique : .....	47
<input type="checkbox"/>	Poste de prélèvement.....	47
6.	Critères de jugement .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

7. Collectes des données .....	52
8-Definition des termes :.....	52
9. Aspects éthiques : .....	52
10. Organisation pratique du travail.....	53
10.1 Le poste d'identification .....	53
10.2 Le poste clinique .....	53
10.3 Le poste biologique.....	53
10.4 Le poste de gestion des données .....	53
V. COMMENTAIRES ET DISCUSSION : .....	72
VI. CONCLUSION : .....	78
VII. RECOMMANDATIONS :.....	79
VIII. REFERENCES .....	81
IX. ANNEXES : .....	87
1. Mode opératoire de l'électrocardiogramme : .....	87
2. Mali Laboratoire Graduation EI $\geq$ 15 ans.....	88
3. Mali Laboratoire Graduation EI, <15 ans.....	89
4. Valeurs de laboratoire normales institutional.....	89

Liste des tableaux

Tableau I: Répartition des participants en fonction de la tranche d'âge.....	57
Tableau II: Fréquence des différentes anomalies rencontrées lors du dépistage par appareil/système chez les volontaires despités .....	58
Tableau III: Répartition des participants en fonction des anomalies et par tranche d'âge. ....	59
Tableau IV: Fréquence des anomalies Cliniques par Sexe.....	59
Tableau V: Répartition de la sévérité des anomalies hématologiques en fonction de la tranche d'âge.....	61
Tableau VI: Fréquence de la sévérité des anomalies hématologiques en fonction du Sexe....	62
Tableau VII: Fréquence de la sévérité des anomalies hématologiques en fonction du Village .....	63
Tableau VIII:Fréquence de la sévérité des anomalies biochimiques en fonction du Sexe.....	65
Tableau IX: Fréquence de la sévérité des anomalies biochimiques en fonction de tranche d'âge.....	66
Tableau X: Fréquence de la sévérité des anomalies biochimiques en fonction du village.....	67
Tableau XI:Fréquence de la protéinurie à la bandelette par grade de sévérité .....	68
Tableau XII: Fréquence de l'hématurie à la bandelette par grade .....	68
Tableau XIII: Fréquence du VIH au cours du dépistage .....	69
Tableau XIV: Confirmation VIH par Test Elisa.....	69
Tableau XV: Fréquence de la grossesse par sérum test chez les partisantes en âge de procréer .....	70

Liste des figures

Figure 1 : Carte de la répartition mondiale du paludisme .....	31
Figure 2: Cycle biologique du Plasmodium.....	34
Figure 3: carte montrant l'emplacement de Donéguébougou et de Sirababougou .....	45
Figure 4: Description de la population d'étude .....	55
Figure 5: Répartition des volontaires dépistés par Village.....	56
Figure 6: Répartition des participants en fonction du genre .....	57
Figure 7: Répartition des participants en fonction du résultat du temps de repolarisation $Q_{tc}$ .....	61

# INTRODUCTION

## I. INTRODUCTION

Les maladies infectieuses occupent encore aujourd'hui une place très importante dans les problèmes prioritaires de santé publique et cela partout dans le monde. Elles sont en effet responsables de 17 millions de décès par an, soit un tiers de la mortalité et 43 % des décès dans les pays en voie de développement, contre 1 % dans les pays industrialisés (1). En bonne place de ces affections se trouve le paludisme.

Il est naturellement attendu une interaction entre les maladies infectieuses. La connaissance de la prévalence de ces affections et la distribution de certains paramètres biologiques au sein de la communauté est utile pour déterminer le profil épidémiologique et le poids des comorbidités dans la zone donnée. Ceci permet en outre de décrire les caractéristiques cliniques et biologique et éventuellement d'établir des normes afin de mieux déterminer les critères d'inclusion des études vaccinales.

Le paludisme constitue encore l'un des plus grands fléaux de santé de l'humanité. La part de la charge mondiale de morbidité palustre supportée par la Région Africaine de l'OMS est disproportionnée. En 2019, 94 % des cas de paludisme et des décès imputables à cette maladie se sont produits dans cette région (2).

Selon le rapport de l'OMS en 2020, le taux d'incidence des cas de paludisme est passé de 80/1000 en 2000 à 57/1000 en 2019. Le nombre total de cas de paludisme a diminué de 238 millions en 2000 à 229 millions en 2019. Le nombre de décès liés au paludisme durant la même période a diminué, passant de 736.000 en 2000 à 409.000 en 2019. Dans la sous-région du Sahel la mortalité et la morbidité due au paludisme chez les enfants sont les plus élevées durant la saison des pluies, ce qui fait du paludisme l'une des principales causes de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans dans le monde (3).

Le Mali, à l'instar de la plupart des pays de l'Afrique subsaharienne, enregistre le paludisme comme la première cause de mortalité et de morbidité.

En 2020, selon le système local d'information sanitaire, 2 666 266 cas de paludisme confirmés, dont 843 961 cas graves et 1 708 décès ont été enregistrés. Le paludisme constituait le premier motif de consultation (39 %) (4).

Les interventions de lutte actuellement recommandées par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) comprennent l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action (MILD) et/ou la pulvérisation intra-domiciliaire (PID) d'insecticides à effet rémanent dans la lutte anti vectorielle, un accès rapide aux tests de diagnostic en cas de suspicion du paludisme et le traitement des cas confirmés par des associations médicamenteuses comportant de l'artémisinine. Par ailleurs, d'autres interventions sont recommandées pour des groupes spécifiques à haut risque dans des zones de forte transmission, notamment le traitement préventif intermittent (TPI) chez la femme enceinte et chez le nourrisson (5).

La mise au point d'un vaccin efficace contre le paludisme est toujours fortement attendue et pourrait grandement contribuer à la lutte contre la maladie.

Ces dernières années, les efforts déployés pour mettre au point un vaccin efficace contre le paludisme ont permis la mise au point d'un certain nombre de candidats vaccins antipaludiques qui sont en phase d'essais. Les essais cliniques obéissent à des critères de sélection rigoureux des participants généralement en bonne santé d'où la nécessité d'un dépistage afin de déceler et de ne pas inclure les porteurs d'anomalie clinique et/ou biologique.

C'est ainsi que dans le cadre du développement clinique d'un candidat vaccin bloquant la transmission, le Pfs230D1M-EPA/AS01, nous avons procédé à un dépistage clinique et biologique des volontaires pour la sélection des participants.

# OBJECTIFS

## **II. OBJECTIFS**

### **1. Objectif général**

- ❖ Etudier la morbidité de la population à inclure dans l'essai clinique Pfs230D1M-EPA /AS01 à Donéguébougou et environnants.

### **2. Objectifs spécifiques**

- ❖ Déterminer la fréquence des anomalies cliniques chez les volontaires
- ❖ Déterminer la fréquence des anomalies de l'hémogramme chez les volontaires
- ❖ Déterminer la fréquence des anomalies des fonctions hépatiques et rénales chez les volontaires
- ❖ Identifier les cas d'infection à VIH chez les volontaires
- ❖ Déterminer la fréquence de la grossesse chez les femmes en âge de procréer

# GENERALITES

### III. GENERALITES

#### A. GENERALITE SUR LE PALUDISME

##### 1. Définition du Paludisme :

Le paludisme 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 pique infestante du moustique femelle du genre Anophèle. Parmi les quatre espèces plasmodiales qui étaient jusque-là inféodées à l'homme (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*) (6). Récemment une 5ème espèce simienne : *Plasmodium knowlesi* a été découverte en Malaisie (7), ainsi qu'une 6ème espèce *Plasmodium cynomolgi* avec un risque de transmission chez l'homme (8).

- ❖ *Plasmodium falciparum* est endémique essentiellement en zone tropicale : Afrique, Asie du sud-est, Amérique du sud, et Océanie. Il a une période d'incubation hépatique de 7-12 jours. Il provoque une fièvre tierce maligne et donne des formes graves et mortelles avec atteintes neurologiques (9). Il est capable d'envahir les hématies quel que soit leur âge. Le cycle intra-érythrocytaire dure environ 36-48 heures. La taille des hématies parasitées est quasiment identique à celle des hématies non parasitées.
- ❖ *Plasmodium vivax* est le plus répandu dans le monde. Il est endémique en Asie du Sud-Est, Amérique du sud, Océanie et en Afrique sahélienne et de l'est. Il a une période d'incubation hépatique de 11-13 jours, il provoque une fièvre tierce bénigne et est responsable de recrudescence grâce aux formes dormantes dans le foie : hypnozoïtes. Dans le sang, il infecte sélectivement les réticulocytes pour engager une schizogonie de 48 heures. Il provoque la déformation irrégulière et l'augmentation considérable de la taille de la cellule hôte. A la microscopie, les anneaux ont une forme en bague avec un cytoplasme épais et un gros noyau ; les trophozoïtes âgés ont un cytoplasme digité ou fragmenté avec un gros noyau plus ou moins déformé et un pigment noir. On note des granulations de Schüffner dans l'hématie parasitée. Il a longtemps été associé à l'infestation des individus Duffy positif, mais actuellement il a été observé chez des individus Duffy négatif (10N).

Dans une étude cohorte de 300 enfants (nouveau-nés à 6 ans) à Bandiagara, une zone sahélienne du Mali, Nous rapportons 1 à 3 occurrences de *P. vivax* chez chacun des 25 enfants Duffy-négatifs à six moments sur deux saisons des pluies et au début de la troisième saison.

La prévalence de l'infection à *P. vivax* était de 2,0 à 2,5 % à chaque instant (de juin 2009 à juin 2010). Tous les enfants infectés par *P. vivax* étaient asymptomatiques et apyrétiques, et les densités parasitaires étaient extrêmement faibles. L'anémie, cependant, était le principal fardeau de l'infection. *Plasmodium vivax* pourrait devenir un fardeau pour l'Afrique subsaharienne, et la preuve de l'existence de *P. vivax* doit être prise en compte dans la conception de stratégies de contrôle et d'élimination du paludisme en Afrique (11).

- ❖ *Plasmodium ovale* est rencontré surtout en zone intertropicale africaine. Des études récentes ont montré l'existence de 2 sous-espèces sympatriques de *P. ovale* (*Plasmodium ovale curtisi* et *Plasmodium ovale wallikeri*) (12), présentes en Afrique et en Asie, non distinguables par la microscopie (13). Il a une période d'incubation hépatique de 15 jours. Il provoque une fièvre tierce bénigne et produit des hypnozoïtes.

Il parasite les hématies jeunes pendant 48 heures en leur donnant une forme ovale et les hématies parasitées sont plus grandes par rapport aux hématies saines.

- ❖ *Plasmodium malariae* est endémique dans les climats tropicaux : Afrique, Asie du sud, Amérique du sud et Océanie. Il a une période d'incubation hépatique de 15-21 jours. Il provoque une fièvre quarte. Il se développe dans les hématies âgées et la schizogonie intra-érythrocytaire dure environ 72 heures. Il est associé à des faibles parasitémies inframicroscopiques pouvant durer toute la vie (14).
- ❖ *Plasmodium knowlesi* est génétiquement proche de *P. vivax*. Mais microscopiquement il peut poser un problème de diagnostic différentiel avec *P. malariae*. Les schizontes comportent 16 noyaux. Il a une période d'incubation hépatique de 5 jours. Il est responsable de fièvre quotidienne avec une schizogonie intra-érythrocytaire de 24 heures (14).
- ❖ *Plasmodium cynomolgi* est un parasite du paludisme qui infecte généralement les singes macaques asiatiques et les humains en de rares occasions. *P. cynomolgi* sert de système modèle pour le parasite du paludisme humain *Plasmodium vivax*, avec lequel il partage des caractéristiques biologiques importantes telles que la formation d'un stade hépatique dormant et une préférence pour l'envahissement des réticulocytes (15).

## 2. Vecteurs

Le vecteur est un diptère nématocère de la famille des *Culicidae*. Environ quatre cents espèces d'anophèles ont été répertoriées, seule une quarantaine est capable de transmettre le parasite du paludisme. Les complexes *Anopheles gambiae* comprennent les espèces douées d'une capacité de transmettre le parasite. Elles sont au nombre de sept et trois d'entre elles ont une grande capacité vectorielle : *An. gambiae s. s.*, *An. arabiensis*, *An. fenestus* (16) . *Anopheles coluzzii* et *Anopheles amharicus*, nouveaux membres du complexe *Anopheles gambiae* (17)

Seules les femelles sont hématophages et les protéines sanguines sont nécessaires à la maturation de leurs œufs.

## 3. Problématique

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 (99 %) est due à *P. falciparum* et survient chez les enfants de moins de cinq ans (70 %) et les femmes enceintes, la plupart des cas (90 %) ont été enregistrés dans la région Afrique de l'OMS et en Inde, avec 92 % de décès liés à cette maladie.

En Afrique subsaharienne, la plupart des décès surviennent chez les enfants où chaque deux minutes un enfant meurt du paludisme. Cette maladie est à l'origine de près de 303 000 décès d'enfants (0 à 5 ans) dans le monde (18).

Selon le PNLP dans son rapport de 2018, la maladie est grandement responsable du fort taux d'absentéisme dans les écoles. Car elle est la première urgence médicale parasitaire du fait de son taux important de morbi-mortalité surtout chez les jeunes enfants et chez les femmes enceintes (19).

#### 4. Rappels épidémiologiques :

Dans le cycle de la transmission, la population joue le rôle de réservoir des gamétocytes. La situation palustre dans une communauté peut être décrite en termes d'endémicité, qui donne des indications sur l'importance de la transmission,

Sur la circulation du parasite dans la communauté et sur l'intensité de la maladie. Elle permet aussi de délimiter le problème palustre dans l'espace (zones à risques) et dans le temps (saisons de transmission).

C'est dire que le climat et l'altitude sont les deux éléments environnementaux clés jouant un rôle majeur dans la transmission du paludisme. L'indice de stabilité, déterminé par Macdonald (20) caractérise l'enracinement du paludisme et permet de distinguer :

-Les zones de paludisme stable, où la forte transmission entraîne une prémunité. Celle-ci n'empêche pas les habitants d'être parasités mais limite les manifestations pathologiques aux classes d'âge les plus jeunes alors que les adultes sont peu touchés.

-Les zones de paludisme instable, où le caractère épisodique de la transmission ne permet pas le développement de la prémunité ; la maladie sévit alors sous forme d'épidémie touchant toutes les classes d'âges.

Entre ces deux extrêmes existe toute une palette de situations intermédiaires, modulée par différents facteurs comprenant le type de transmission, le type de vecteur, l'espèce plasmodiale en cause et le niveau d'immunité dans la population ainsi que les caractéristiques environnementales.

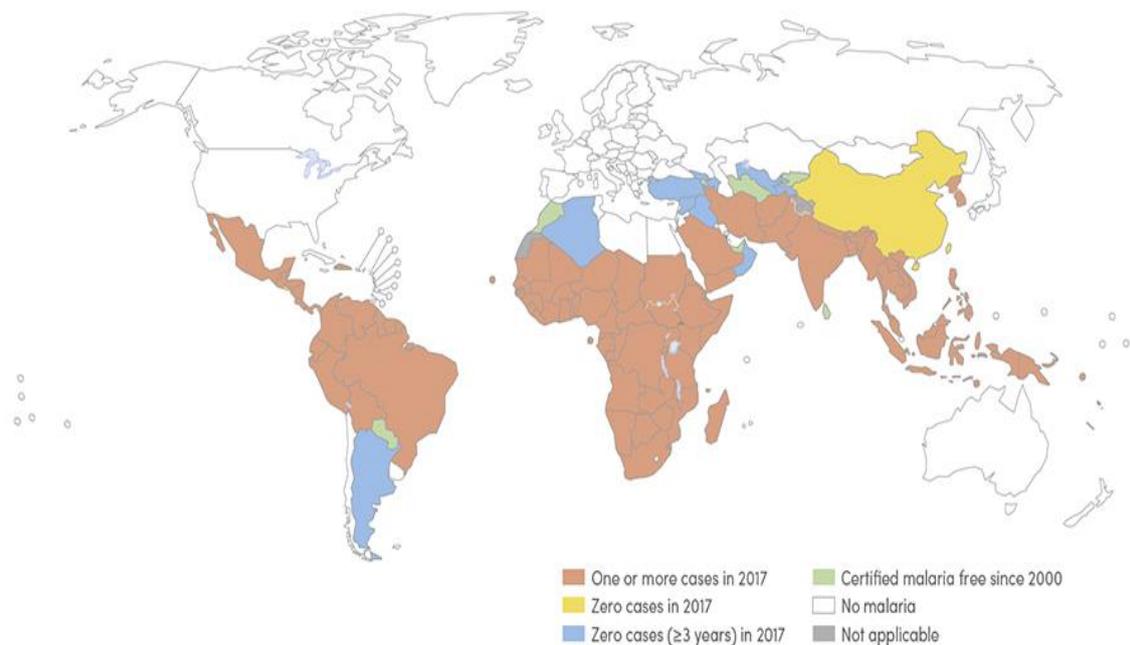
Au Mali, il y a une extrême variabilité de la situation épidémiologique en fonction des faciès géo climatiques. Il existe cinq modalités épidémiologiques de transmission du paludisme (21).

- ❖ Une zone soudano-guinéenne à transmission saisonnière longue  $\geq 6$  mois. Dans cette zone, l'indice plasmodique (IP) chez les enfants est  $\geq 80\%$ . L'état de prémunité est acquis vers l'âge de 5-6 ans ;

- ❖ Une zone sahélienne à transmission saisonnière courte  $\leq 4$  mois. Dans cette zone, l'IP se situe entre 50-70%. L'état de prémunition est rarement atteint avant l'âge de 9-10 ans ;
- ❖ Une zone de transmission sporadique voire épidémique correspondant aux régions du Nord et à certaines localités des régions de Koulikoro et de Kayes. L'IP est en dessous de 5%. Tous les groupes d'âge sont à risque de paludisme grave.
- ❖ Des zones de transmission bi ou plurimodales comprenant le delta intérieur du fleuve Niger et les zones de barrage et de riziculture. L'IP se situe entre 40-50%. L'anémie reste un phénotype clinique important ;

-Des zones peu propices à l'impaludation particulièrement dans les milieux urbains comme Bamako et Mopti où le paludisme est hypo endémique. L'IP est  $\leq 10\%$  et les adultes peuvent faire des formes graves et compliquées de paludisme (22).

## 5. Répartition géographique



**Figure 1 : Carte de la répartition mondiale du paludisme (23)**

Source : [www.pharmacovigilanceiledefrance.fr/files/editeur/Brèves/Images/Grand%20public/2019/Paludisme\\_carte\\_2017.jpg](http://www.pharmacovigilanceiledefrance.fr/files/editeur/Brèves/Images/Grand%20public/2019/Paludisme_carte_2017.jpg)

La carte représentée par la figure 1 ci-dessus montre la répartition du paludisme dans le monde respectivement en 2017 et 2018. Le risque pour un voyageur de contracter le paludisme est extrêmement variable d'un pays à l'autre, voire d'une région à l'autre dans un même pays. C'est un facteur à prendre en compte lorsqu'on doit décider des mesures préventives appropriées (24)

## **2.1. Cycle biologique**

Le cycle se déroule successivement chez l'homme, hôte intermédiaire (phase asexuée) et chez l'anophèle, hôte définitif (phase sexuée). Chez l'homme le cycle est lui-même divisé en 2 phases. La phase hépatique ou pré-érythrocytaire ou exo-érythrocytaire correspondant à la phase d'incubation, cliniquement, asymptomatique, puis La phase sanguine ou érythrocytaire, correspond à la phase clinique de la maladie (25). Cette deuxième phase rend possible d'autres modes de contamination telles que la transmission congénitale, la transmission transfusionnelle, par greffe d'organe (26). Les facteurs favorisant la transmission sont la température, l'eau, l'humidité et facteurs anthropiques (barrage, irrigations, déforestation, transports, migration, etc.)... (27)

### **❖ Chez l'Homme**

#### **❖ Schizogonie pré-érythrocytaire**

Elle correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique. Les sporozoïtes inoculés par l'anophèle femelle lors de son repas sanguin restent pendant une trentaine de minutes maximum dans la peau, la lymphe et le sang, puis envahissent les hépatocytes en quelques minutes grâce à une interaction entre la protéine majeure de la surface du sporozoïte (CSP) et un récepteur spécifique situé sur la membrane plasmique de l'hépatocyte du côté de l'espace de Disse (espace en contact avec le sang circulant).

Le sporozoïte entre alors en phase de réplication au sein de la vacuole parasitophore et de la prolifération intracellulaire qui repousse en périphérie le noyau de la cellule. Ce dernier finit par constituer une masse multi nucléée appelée schizonte (schizonte hépatocytaire). Après quelques jours de maturation, ces schizontes éclatent et libèrent de milliers de mérozoïtes dans la circulation sanguine. Cette phase de multiplication est asymptomatique et dure de 8 à 15 jours selon les espèces. La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule

hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes (28). Dans les infections à *P. vivax* et à *P. ovale*, on peut observer les formes dormantes appelées hypnozoïtes (schizogonie hépatique retardée) entraînant la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs mois après l'infection, expliquant ainsi les rechutes tardives observées avec deux espèces.

#### ❖ Schizogonie érythrocytaire

Elle correspond à la phase clinique de l'infection palustre, les symptômes sont d'intensités variables en fonction du profil immunitaire de la personne infectée. Les mérozoïtes libérés lors de la rupture des schizontes hépatocytaires vont débiter le cycle sanguin asexué de prolifération en infectant les érythrocytes. Le mérozoïte pénètre grâce à un processus parasitaire actif et se différencie au sein de la vacuole parasitophore en anneau, puis en trophozoïte, stade à partir duquel une intense phase répllicative commence. Il donne alors naissance au schizonte qui, après une segmentation montre une forme caractéristique de rosace, entraînant la destruction des globules rouges et la libération de 8 à 32 mérozoïtes. Ces mérozoïtes vont rapidement réinfecter d'autres érythrocytes sains et commencer un nouveau cycle de réplication. L'ensemble de ce cycle dure 48 à 72 heures selon l'espèce plasmodiale. L'apparition des gamétocytes a lieu après un certain nombre de cycles, généralement vers la deuxième semaine qui suit l'infection et ces formes peuvent persister plusieurs semaines après la guérison. Certains mérozoïtes subissent une maturation accompagnée d'une différenciation sexuée et se transforment en gamétocytes mâle et femelle. A la suite d'une nouvelle piqûre lors de son repas sanguin, les gamétocytes mâles et femelles (au dimorphisme sexuel marqué) sont ingérés par l'anophèle pour un nouveau cycle (29).

#### ❖ Cycle chez le moustique (sporogonie)

Les gamétocytes ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté, se transforment en gamètes mâle et femelle qui fusionnent en un œuf libre, mobile, dénommé ookinète. Cet ookinète quitte la lumière du tube digestif, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac et se transforme en oocyste. Les cellules parasitaires se multiplient à l'intérieur de cet oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. Ces sporozoïtes sont les formes infectantes, prêtes à être inoculées avec la salive du moustique lors d'un repas sanguin sur un hôte vertébré. La durée du développement sporogonique du *Plasmodium* varie en fonction des conditions climatiques : entre 9 et 20 jours pour *P. falciparum* (30°C et 20°C), un peu plus rapide pour *P. vivax* à

températures équivalentes (l'espèce tolère aussi des températures plus basses : 18 °C), plus long pour *P. malariae*. Chez le moustique, l'ensemble de ce cycle se déroule de 9 à 40 jours, suivant la température extérieure et les espèces en cause. La durée de vie de l'anophèle est d'environ 30 jours (28).

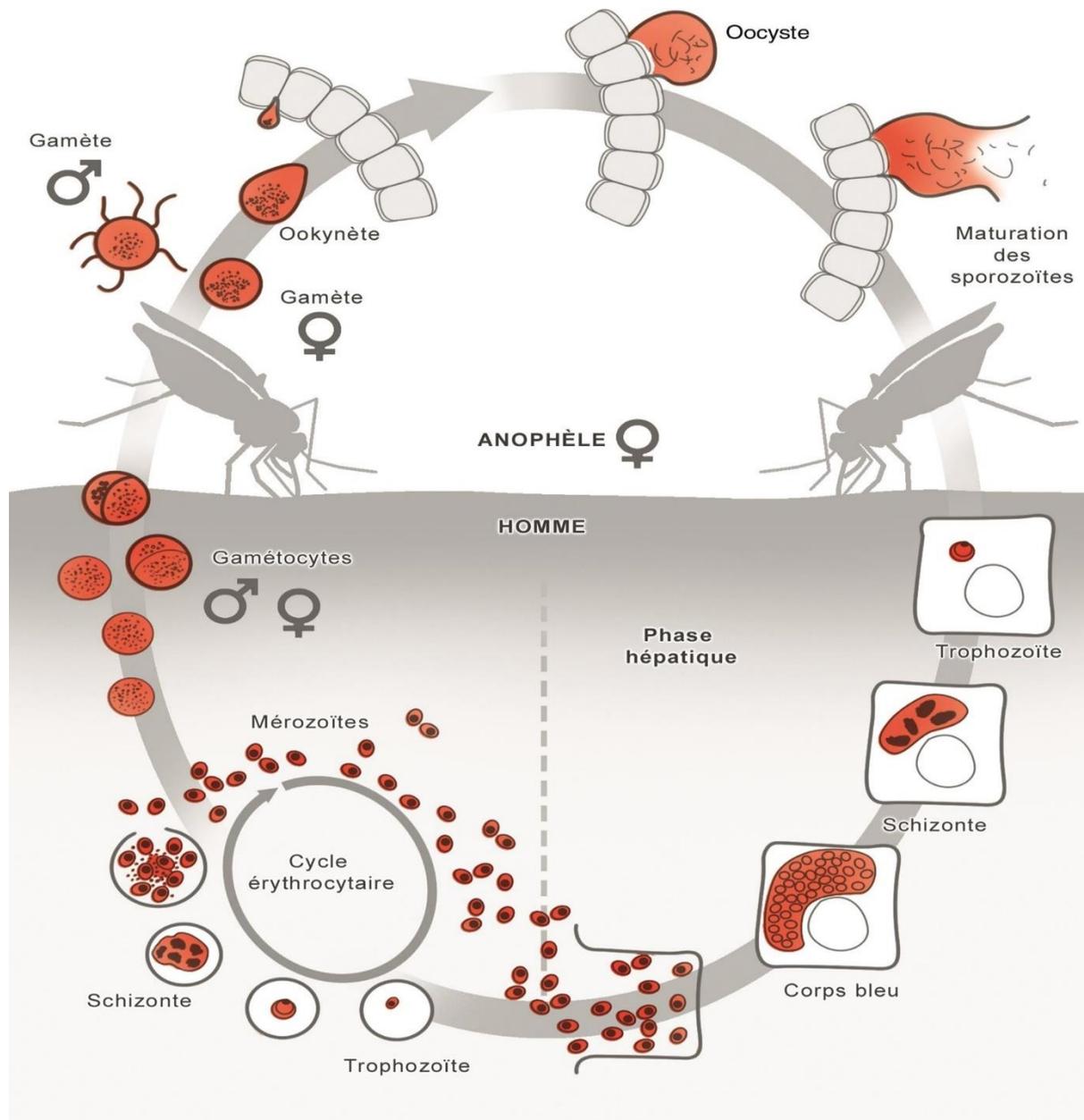


Figure 2: Cycle biologique du Plasmodium.

Source : Paludisme campus ».

<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/1.html> (consulté le janv. 04, 2020).(30)

## 6. CLINIQUE :

Elle revêt plusieurs formes :

- ❖ L'accès de primo invasion : Classiquement l'incubation est de 7 à 21 jours, elle est cliniquement muette. Le tableau est celui d'un embarras digestif fébrile. Il est fréquent chez les touristes et les jeunes enfants. Il se manifeste durant les premiers cycles de développement endo-érythrocytaire du parasite.
- ❖ L'accès palustre simple Il est parfois précédé de prodromes tels que : céphalées, nausées, herpès labial. Typiquement il est caractérisé par la périodicité des symptômes.

Trois phases se succèdent :

- Les frissons avec une forte température (>38°5)
- La chaleur qui peut durer 3 à 4 h, accompagnée le plus souvent de céphalées
- D'importantes sueurs avec une chute thermique et douleurs abdominales.

Classiquement la fièvre tierce (survenant toutes les 48 h) est causée par *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* ; la fièvre quarte (survenant toutes les 72 h) est provoquée par *P. malariae*.

- ❖ L'accès palustre grave et compliqué : *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. knowlesi* sont responsables de cette forme. Les sujets non immuns et les enfants de moins de 5 ans constituent la couche de prédilection. Il est dominé par les signes neurologiques : les troubles de conscience (de l'obnubilation au coma), les convulsions (avec une température dépassant souvent 40°), les troubles du tonus, l'abolition de reflexes ostéotendineux. Il peut s'accompagner de manifestations viscérales contribuant à l'aggravation du pronostic. Sans traitement l'évolution se fait inéluctablement vers la mort.

❖ La fièvre bilieuse hémoglobinopathie

Cette entité correspondait autrefois à un tableau aigu d'hémolyse intra vasculaire survenant chez un sujet non immun résidant en zone d'endémie ayant déjà eu plusieurs accès palustres et prenant une chimio prophylaxie irrégulière par la quinine.

La symptomatologie est initialement marquée par la fièvre, vomissement, diarrhée, et la polyurie suivie après de l'oligurie et la coloration rouge-porto ou noirâtre de l'urine. Les signes physiques associés sont l'hépto-splénomégalie, l'anémie et l'ictère.

Des études faites en Thaïlande chez les sujets présentant une hémoglobinurie dans le cadre du paludisme aigu, ont permis d'identifier deux groupes de malades :

Ceux porteurs d'un déficit en G6PD et surtout d'un traitement antipaludique, plus particulièrement la prima quine et ceux ayant un paludisme grave avec lyse globulaire massive avec hyperparasitémie.

❖ **Le paludisme viscéral évolutif :**

Il s'agit d'une forme subaiguë ou chronique d'un paludisme à *P. vivax* ou *P. falciparum* lors d'infestations parasitaires répétées et ou en cas de chimio prophylaxie inefficace. Tout se passe comme si l'expression aiguë du paludisme laissait place à une infection subintrante. Les principaux signes sont donc :

- Une fébricule inconstante,
- Une altération de l'état général évidente confinante à terme à la cachexie,
- Une splénomégalie importante et constante,
- Une anémie avec sub-ictère parfois intense ; l'atteinte des autres lignées est due à l'hypersplénisme,
- On retrouve aussi une hypergammaglobulinémie. Sous traitement, l'évolution est favorable (8).

## 7. Méthodes de lutte contre le paludisme :

❖ **Chimio-prévention**

Les stratégies de traitement préventif sont des éléments clés de l'approche à plusieurs volets qui a été retenue pour réduire la charge de morbidité et la transmission. Il faut en étendre largement la portée pour aider les pays à réduire la charge du paludisme. Cette intervention

permet de supprimer les infections existantes et d'empêcher les conséquences de la parasitémie, dont la maladie et la mort.

Les stratégies de traitement préventif varient selon l'intensité de la transmission et le niveau de résistance des parasites face aux médicaments antipaludiques dans une région donnée.

Le traitement préventif que l'OMS recommande contre le paludisme comprend actuellement le traitement préventif intermittent chez la femme enceinte et chez le nourrisson, et la chimio prévention saisonnière chez les enfants de moins de 5ans.

Ces interventions sont recommandées dans les zones d'Afrique subsaharienne où la transmission est modérée à élever, tandis que la chimio prévention du paludisme saisonnier est préconisée uniquement dans les zones où la transmission saisonnière est élevée de la sous-région du Sahel. Les stratégies de traitement préventif ciblent actuellement le paludisme à *P. falciparum* et il faut en élaborer de nouvelles pour les autres types de paludisme humain (31).

#### ❖ La lutte anti vectorielle

La lutte anti vectorielle est un élément essentiel de la prévention du paludisme. Il est prouvé qu'elle permet de réduire ou d'interrompre la transmission lorsque la couverture est suffisamment large. Les deux méthodes de base, largement applicables, pour lutter contre les vecteurs de la maladie, sont les moustiquaires à imprégnation durable (MID) et la pulvérisation intra domiciliaire (PID). Ces deux interventions de base peuvent être complétées par un vaccin visant à interrompre la transmission de la maladie chez le vecteur. Depuis l'avènement de la biologie moléculaire et les techniques de génie génétique, plusieurs scientifiques se sont intéressés à la recherche du vaccin pouvant immuniser l'homme contre l'infection palustre (32). Cette volonté est rendue difficile par la complexité du génome parasitaire et la mauvaise compréhension du mécanisme naturelle de l'immunité antiparasitaire (33).

#### ❖ Les vaccins anti paludiques

Le développement de vaccins contre le paludisme se focalisent sur trois étapes de la vie du pathogène : stades sporozoïtes qui pénètrent dans les cellules du foie, stades mérozoïtes infectant les globules rouges et stades gamétocytes, gamètes ainsi qu'oocystes (34). Les différents types de vaccin :

En matière de paludisme, le vaccin peut être de trois types :

- Les vaccins ant sporozoïtes sont conçus pour prévenir l'infection. Ces vaccins sont déterminés pour stopper le cycle de vie du parasite à partir de la progression des sporozoïtes ou des stades hépatiques.

Récemment, le 6 octobre 2021, l'OMS a recommandé l'utilisation généralisée du vaccin antipaludique RTS, S/AS01 (RTS, S) chez les enfants en Afrique subsaharienne et dans d'autres régions où la transmission du paludisme à *P. falciparum* est modérée ou forte. Il réduit pour l'heure le risque de paludisme de 30% (35).

- Les vaccins contre les stades sanguins asexués visent à atténuer les manifestations graves et compliquées de la maladie. Ces vaccins pourraient permettre de réduire la morbidité et la mortalité du paludisme.
- Les vaccins qui agissent en bloquant la transmission, conçus pour arrêter le développement du parasite chez le moustique et pour réduire ainsi ou arrêter la transmission de la maladie (36). Notre étude s'inscrivait dans le cadre de la sélection de volontaires pour un essai clinique d'un candidat vaccin de ce type (le Pfs230D1M-EPA /AS01).

L'injection d'un vaccin va déclencher une réponse immunitaire dite « primaire », car l'antigène à la surface de la cellule pathogène va être reconnu par les récepteurs des cellules du système immunitaire : les lymphocytes. Grâce à cette reconnaissance, des lymphocytes mémoires vont être produits par l'organisme, ce qui permettra en cas d'une réelle infection, une réaction immunitaire secondaire beaucoup plus rapide et de plus forte amplitude.

Le vaccin peut être préventif, c'est-à-dire qu'un individu se fait vacciner sans être infecté ou thérapeutique, quand l'individu est déjà contaminé.

D'un point de vue historique, c'est au V<sup>e</sup> siècle av. J.-C. que l'on décrit pour la première fois un phénomène d'immunité, lors d'une épidémie de peste à Athènes. Les personnes y échappant acquièrent une immunité les protégeant des épidémies ultérieures. Au XV<sup>e</sup> siècle apr. J.-C., la technique de variolisation est utilisée en Chine pour se protéger de la variole. Elle consistait à tremper une plume dans le pus d'une pustule d'une personne infectée et de l'introduire dans une scarification d'une personne saine pour l'immuniser. Au XIX<sup>e</sup> siècle, Louis Pasteur a créé un vaccin thérapeutique contre la rage.

Les progrès réalisés à travers le monde dans la lutte contre le paludisme sont significatifs. Le maintien de ces efforts, conduisant à l'élargissement de la mise à disposition des moyens préventifs, devrait encore réduire significativement les chiffres liés à la maladie.

L'utilisation de vaccins anti-infection et anti-transmission réduit la virulence et par conséquent la prévalence du paludisme c'est-à-dire le nombre de personnes malades dans la population. En revanche, les vaccins anti-croissance et anti-toxine n'ont pratiquement aucun effet sur la prévalence et empêche l'évolution vers de fortes virulences.

Quant au vaccin combiné (vaccin anti-infectieux et anti-transmission), il reste le plus efficace. Cependant, le pathogène responsable de la maladie est très polymorphe, rendant la création d'un vaccin efficace à long terme compliquée (34).

Le but de ce type de vaccin est de diminuer la transmission du pathogène dans la population ; Ce vaccin n'empêche pas l'individu vacciné d'être infecté mais diminue le risque de transmission à autrui. De cette manière, les vaccins anti-transmission diminuent le fitness du pathogène lorsqu'il infecte des hôtes vaccinés : moins de pathogènes seront transmis à d'autres organismes et si le vaccin anti-transmission est très efficace, cela peut conduire à la disparition du pathogène au sein de la population si celui-ci ne peut plus infecter d'hôte. Cependant, agir sur une étape du cycle d'un pathogène se répercute sur les autres étapes (34). Dans ce cas-là, pour pallier la diminution du taux de transmission, le pathogène va évoluer vers un taux de croissance plus rapide (37). Du point de vue du pathogène, un défaut de transmission peut être dû au fait que le pathogène soit éliminé trop tôt par le système immunitaire, ce qui impacte sa transmission. Il a donc tout intérêt à croître plus vite pour être transmis en plus grande quantité avant d'être éliminé. Par conséquent, plus le vaccin bloque la transmission du pathogène, plus le pathogène évoluera dans le sens d'une croissance rapide. De plus, ce type de vaccin conduit également à une augmentation de la virulence par rapport aux hôtes qui n'ont pas été vaccinés. En effet, nous avons vu précédemment que les vaccins anti-transmission ne protègent pas de l'infection en elle-même. Une fois que l'hôte vacciné est infecté, le pathogène peut évoluer dans l'organisme, en augmentant son taux de croissance comme expliqué ci-dessus. Ces changements peuvent conduire à une augmentation des effets du pathogène sur son hôte et par conséquent cela augmente sa virulence (34).

Dans la population actuelle, il existe des individus vaccinés et d'autres non vaccinés.

Si le pathogène évolue au sein d'un individu vacciné, celui-ci peut devenir plus virulent.

Le vaccin ne bloquant pas à 100 % la transmission, il est possible que le pathogène arrive à infecter un hôte non vacciné.

Par conséquent, les effets du pathogène pourraient être plus forts chez cet hôte non vacciné et le risque de mortalité plus élevé. Cependant, si l'hôte meurt, le pathogène ne peut plus être transmis. En résumé, plus le nombre de personnes vaccinées dans la population est élevé, plus le taux de transmission diminue mais le pathogène risque d'augmenter son taux de croissance et sa virulence (34).

## **B. LES ESSAIS CLINIQUES**

Avant d'être l'objet d'essai clinique, les nouveaux produits passent d'abord par des études précliniques sur les animaux, les tissus ou les cellules.

C'est au cours de ces études que les doses minimales à tester chez l'homme sont déterminées. Avant de passer à l'homme, ces produits une fois scientifiquement testés en phase préclinique pour leur tolérance et toxicité font l'objet d'une demande d'autorisation auprès des agences de réglementation comme la FDA aux USA pour aller en essai clinique donc en évaluation chez l'homme. Les essais cliniques chez l'homme sont habituellement classés en quatre phases :

### **❖ Phase I ou phase précoce :**

Constituent la première étape d'une étude chez l'homme. Les essais de phase I sont conçus pour évaluer : l'innocuité, la tolérance et les effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du produit. Les participants sont généralement des volontaires sains peu nombreux (<20-80). Les essais de phase I incluent une augmentation progressive des doses ou une étude de dosage, et la dose de départ à utiliser chez l'homme est déterminée en fonction des études faites chez l'animal. Étant donné que le produit utilisé dans un essai de phase I est peu connu, il est important que le protocole de l'essai clinique définisse les règles d'arrêt de façon prospective, notamment en cas de toxicité inacceptable.

### **❖ Phase II ou phase intermédiaire :**

Les essais de phase II sont réalisés auprès d'une population de patients plus importante (100-300). Le plan Expérimental est axé sur la maladie et évalue l'efficacité clinique du produit ainsi que son profil de tolérance à court terme dans la population choisie. Les essais de phase

Il peuvent se définir comme des « essais pilotes de phase II » conçus pour évaluer l'efficacité préliminaire ou bien la dose-réponse ou la posologie, à titre d'exemple. Il permet le choix de dose minimale efficace chez l'homme, un choix de traitement parmi plusieurs disponibles, évalue la tolérance (fréquence des effets indésirables) et étudie la pharmacocinétique chez l'homme.

❖ **Phase III ou phase confirmative :**

L'objectif principal de l'essai de phase III est de démontrer l'efficacité et l'innocuité du nouveau produit dans une population de taille plus importante. Ces essais sont réalisés à grande échelle (ils peuvent inclure plusieurs centaines/milliers de patients) et visent à comparer le nouveau traitement aux traitements actuellement disponibles, ou à un placebo à l'absence de traitement. Les essais de phase III sont souvent désignés comme des essais « pivots » dans la mesure où ils permettent d'appuyer l'indication stipulée dans le dossier d'enregistrement.

❖ **Phase IV ou phase tardive :**

Les études de phase IV sont des études entreprises après la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché.

Elles sont conçues pour détecter toute réaction indésirable rare ou à long terme ou toute interaction avec d'autres médicaments dans une population générale ou dans un groupe de population spécifique. Les essais de phase IV peuvent également inclure des « études pharmaco-économiques », une « évaluation de l'efficacité ou de l'efficience d'une pratique médicale de routine », etc...(39)

## **C. GENERALITE SUR LE VIH**

### **1. Définition :**

Le VIH ou Le Virus de l'Immunodéficience humaine est un virus enveloppé qui appartient à la famille des Retroviridae, à la sous-famille des Orthoretrovirinae et au genre Lentivirus, comportant 2 espèces infectant l'homme : HIV-1 et HIV-2. Le HIV-1 est le virus le plus répandu dans le monde, alors que le HIV-2 est présent surtout en Afrique de l'Ouest et son pouvoir pathogène est moindre (40). Le VIH infecte et perturbe massivement l'ensemble du système immunitaire dès sa pénétration dans l'organisme (41).

Il n'existe pas un seul, mais de très nombreux virus VIH génétiquement très proches. On a dénombré, pour le VIH-1, 3 groupes distincts, les groupes M, N et O. Le groupe M

(majoritaire) regroupe 9 sous-types (A-D, F-H, J-K). En France et dans les pays occidentaux prédominent le sous-type B et dans le monde, le sous-type C. Les différents sous-types sont également capables de se recombiner (Circulating Recombinant Forms).

## **2. Relation entre le VIH et le système immunitaire :**

Dès la primo-infection, le virus se réplique activement et diffuse dans l'organisme. Des réservoirs viraux sont ainsi constitués, avec intégration du virus dans les cellules (ganglions, tissu lymphoïde du tube digestif) lui permettant d'échapper ainsi à la reconnaissance par le système immunitaire. Les cellules cibles du virus sont :

- ❖ Les lymphocytes CD4
- ❖ Les monocytes/macrophages
- ❖ Les cellules de la microglie cérébrale.

Le VIH détruit progressivement le système immunitaire en infectant les lymphocytes CD4 (mécanisme direct) et en entraînant une activation immunitaire qui conduit à de multiples phénomènes immunitaires pathologiques dont la destruction des lymphocytes CD4 (mécanisme indirect). Lorsque les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 200/mm<sup>3</sup>, surviennent alors les infections opportunistes avec l'apparition du sida clinique.

En raison de l'établissement précoce de réservoirs viraux, de la persistance d'une réplication à minima du virus conduisant à la sélection de virus échappant aux réponses immunes de l'hôte, les traitements antirétroviraux même hautement efficaces (HAART) n'ont pas permis à ce jour l'éradication du virus. En outre, la réplication persistante du virus entraîne une activation constante du système immunitaire, insuffisante cependant pour contrôler le virus VIH et délétère pour de nombreux organes (cœur, os, vaisseaux, rein...).

Les lymphocytes TCD4 se renouvellent rapidement jusqu'à ce que les altérations des organes lymphoïdes centraux (thymus) ne permettent plus leur régénération (42).

# METHODOLOGIE

#### **IV. METHODOLOGIE**

L'étude a été réalisée dans le cadre d'une collaboration entre le LMIV / Instituts Nationaux de la Santé (NIH) et le Centre de Recherche et de Formation sur le Paludisme (MRTC). L'étude a été financé par le consortium Pf-TBV à travers le partenariat Europe-Pays en développement pour les essais cliniques (**EDCTP**).

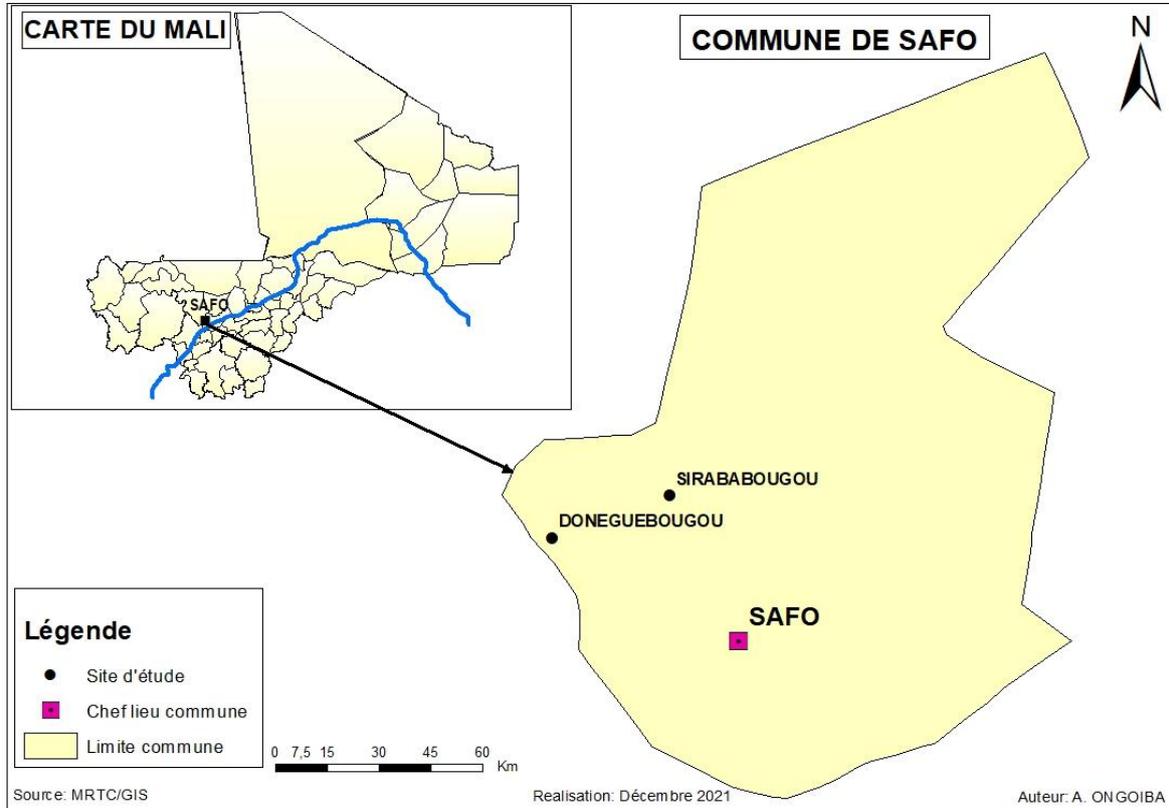
##### **1. LIEU D'ETUDE**

Donéguébougou et Sirababougou dans le cercle de Kati au Mali, en Afrique de l'Ouest (Figure 3) ont servi de lieu d'étude. Nous avons divisé Donéguébougou en unité vaccinale et chaque unité vaccinale est constitué de concessions.

Donéguébougou est un village situé à 30 km au nord de Bamako et compte environ 2 000 habitants, avec 2 000 autres habitants dans les villages environnants. Aux fins des essais de vaccins et des études épidémiologiques, des installations adéquates ont été mises en place à Donéguébougou, à distance de marche du domicile des résidents. A Donéguébougou, la transmission du paludisme est très saisonnière, la saison de transmission se déroulant de juin à décembre. Donéguébougou est situé dans une zone de forte transmission, avec des taux d'inoculation entomologique (déterminés par captures sur humain) pouvant aller de 137 à 167 piqûres infectantes par personne pendant une saison de transmission. Le taux de participation à l'étude par famille à Donéguébougou est élevé (donner si possible un ordre de grandeur) ; ce site correspond donc parfaitement à l'objectif d'une stratégie de vaccination à l'échelle de la communauté, telle que celle proposée pour ces vaccins TBV.

Le village supplémentaire situé à proximité de Donéguébougou, nommé Sirababougou, a été également contacté et inclus pour le dépistage. Sirababougou est situé à environ 5 km au nord-est du village de Donéguébougou, site principal (figure 3). La population de Sirababougou est d'environ 700 habitants, selon le recensement effectué au début de cette année par l'équipe d'étude. La population est principalement paysanne et le comportement socioculturel du village de Sirababougou est semblable à celui de Donéguébougou.

L'intensité de la transmission du paludisme devrait être similaire à celle du village de Donéguebougou.



*Figure 3: carte montrant l'emplacement de Donéguebougou et de Sirababougou*

Source

## **2. Période et type d'étude**

Il s'agissait d'une étude transversale à un seul passage réalisé du 12 Avril au 30 Novembre 2019.

## **3. Population d'étude**

La population d'étude était composée de volontaires âgés d'1 an et plus résident à Donéguébougou et environnants.

## **4. Critères d'inclusion et de non- inclusion**

### **4.1 Critères d'inclusion**

Tous les critères suivants devaient être remplis pour qu'un volontaire puisse participer à cette étude. Les valeurs normales des paramètres biologiques ont été établies chez les adultes maliens à Bancoumana pour nous servir de références.

1. Résident connu de Donéguébougou ou Sirababougou
2. Être volontaire, attesté par la signature d'un consentement éclairé.
3. Être âgé de 1 an ou plus
4. Disponible pour la durée du dépistage.
5. Capable de fournir une preuve d'identité satisfaisant l'investigateur clinique.

### **4.2 CRITERES DE NON-INCLUSION**

1. Les femmes enceintes ou allaitantes.

## **5. Techniques d'étude et variables mesurées :**

Les variables sociodémographiques mesurées étaient : l'âge, le sexe, le lieu de résidence

Étude consistait en une évaluation clinique et biologique des volontaires.

### **❖ Examen clinique**

Il comprenait un interrogatoire à la recherche des antécédents médicaux, au counseling pour le test VIH.

L'examen physique consistait à la prise de la tension artérielle, de la température, du poids, de la taille, et des battements cardiaques et un examen physique complet à recherche de tout autre signe clinique. La réalisation de l'EcG pour la détection des anomalies de l'intervalle QTc chez les volontaires.

Les variables mesurées étaient : les antécédents de fièvre, la température corporelle, la présence d'anomalie clinique par appareil (ORL, respiratoire, cardiaque, génito-urinaire, digestif, neurologique, cutanée et musculosquelettique).

**Matériel clinique** : thermomètre ; tensiomètre ; stéthoscope ; balance et mètre ruban, appareil EcG.

### **Recherche des anomalies du QTc à l'ECG**

Le poste Composé de 4 investigateurs cliniques dont chacun occupait une salle médicale. Ces investigateurs étaient chargés de l'obtention du consentement éclairé des volontaires pour la participation à l'étude, de l'examen clinique, de la réalisation de l'ECG, du counseling pour le test VIH et du traitement médicale des volontaires.

- **Le counseling pour le test VIH.**

Il consistait à communiqué des informations aux volontaires sur le VIH à les sensibiliser et les rassurer sur l'issue du test avant sa réalisation

### **Réalisation de l'EcG à la recherche des anomalies de l'intervalle QTc.**

#### **Principe de base de l'EcG**

Le cœur est un générateur d'électricité entraînant des variations du champ électrique situé dans le thorax. Il est entouré de tissu permettant une conduction des variations de potentiel. Ces variations sont enregistrées grâce à un électrocardiographe qui les amplifie et les restitue sous forme d'électrocardiogramme.

Des électrocardiogrammes (électrocardiogrammes à 12 dérivations) ont été réalisés au cours du dépistage et au besoin tout au long de l'étude par l'équipe du site d'étude au Mali et lus pour les intervalles QTc par l'équipe d'étude du site. Les participants avec un QTc anormalement prolongé (>450 ms) n'ont pas été inclus dans notre étude.

- ❖ **Evaluation biologique :**

- **Poste de prélèvement :**

Constitué d'un pharmacien, d'un étudiant en médecine en année de thèse et de 6 biologistes. 3 postes de prélèvement occupés par 6 biologistes. Ces 6 biologistes étaient chargés de l'étiquetage des échantillons, des prélèvements veineux et de la réalisation des tests biologiques hématologiques, biochimiques et immunologiques.

Le personnel du laboratoire a été formé aux bonnes pratiques de laboratoires.

L'exploration biologique avait pour but la détection des anomalies biologiques. Pour ce faire, les examens ci-après ont été réalisés

- **Hémogramme à l'aide d'un automate (Beckman Coulter DxH 500) :**

Il a été réalisé avec les automates Beckman Coulter. Le système Coulter compte et mesure avec précision la taille des cellules sanguines. Le principe repose sur la détection de la charge électrique spécifique à chaque type de cellules.

Les cellules sont mises en suspension dans un conducteur fluide. A leur passage à travers un orifice, elles provoquent des vibrations mesurables. Le nombre de vibrations indique le nombre de particules. Chaque particule est identifiée puisque l'amplitude de chaque vibration est proportionnelle au volume de la particule.

Le logiciel utilisé par le système Coulter Beckman, compte non seulement les cellules sanguines mais aussi donne une approche de la formule globulaire et des indices de distributions.

Les paramètres de l'hémogramme mesurés étaient : les globules blancs, le taux d'hémoglobine, le nombre absolu des neutrophiles et les plaquettes.

- **Biochimie :**

### **Analyses biochimiques :**

Les paramètres biochimiques : la créatininémie et l'alanine aminotransférase ont été dosées sur le Pentra C200.

### **Principe de l'analyse :**

Quand un rayon lumineux traverse une solution, son intensité est réduite. La réduction en intensité lumineuse est liée à la longueur d'onde, la longueur du trajet et les caractéristiques de la solution à cette longueur d'onde (concentration de l'échantillon et absorption molaire). L'absorbance à une longueur d'onde spécifique ( $A_{\lambda}$ ) d'une solution peut être déduite de la mesure de l'intensité de la lumière (I) :

$$A_{\lambda} = -\log (I / I_0)$$

Dans le Pentra C200,  $I_0$  est l'intensité lumineuse à travers l'air et est mesuré sans cuvette avant chaque chargement de cuvette.

L'absorbance est proportionnelle à la concentration :

$$A_{\lambda} = \varepsilon \cdot l \cdot c$$

Où  $\varepsilon$  est l'absorption molaire,  $l$  la longueur du trajet et  $c$  la concentration. Afin d'éviter les effets de certains défauts de cuvette, de variations d'intensité de la lampe et d'interférences d'échantillon, une seconde longueur d'onde peut être utilisée comme référence :

$$A_{Mes} = A_{\lambda 1} - A_{\lambda 2}$$

Le mode opératoire est le même aussi bien pour les contrôles que pour les échantillons.

- **Détection des porteurs du VIH**

### **Technique ELISA :**

Elle a été employée pour la détection de l'antigène HIV. C'était l'ELISA en sandwich et donc l'antigène doit posséder deux épitopes différents qui lui permettront d'être pris en sandwich entre l'anticorps primaire et l'anticorps secondaire.

- **Chimie des urines**

#### **-Détection des cas de grossesse**

- **Test de grossesse :**

L'hormone chorionique gonadotrophique en anglais « Human chorionic gonadotrophic» (hcG) est une glycoprotéine sécrétée par le développement du placenta peu de temps après la fécondation. Son apparition précoce juste après la fécondation et l'augmentation de son taux de concentration font d'elle un excellent marqueur de détection précoce d'une grossesse.

- **Limites du test :**

La protéinurie, l'hématurie, peuvent augmenter le taux de HCG dans les urines

Faux positifs : les patients souffrant de maladie trophoblastique ou de tératome testiculaire ou ovarien peuvent donner des faux résultats positifs,

Faux négatifs : Une urine trop diluée ou de gravité spécifique trop basse ainsi que certaines conditions pouvant entraîner la dénaturation de l'HCG comme le pH, la température, la contamination par les métaux lourds peuvent donner des faux négatifs,

Les échantillons ayant une concentration en HCG < 25 mU/ml seront considérés comme négatifs

- **Description du principe de chaque paramètre :**

- **Le sang (érythrocyte et hémoglobine) :**

La détection chimique du sang dans l'urine est fondée sur l'action de la peroxydase des érythrocytes et de l'hémoglobine. Cette dernière et la myoglobine si elles sont présentes, catalysent l'oxydation de l'indicateur du tampon de réactif par le peroxyde organique. L'hémolyse de l'érythrocyte sur le tampon du réactif et la libération de l'hémoglobine va entraîner l'apparition d'une coloration verte. Puisque le tampon absorbe plusieurs  $\mu$ l d'urines, plus d'érythrocytes deviennent visibles après absorption d'un  $\mu$ l.

- **Les protéines :**

Les protéines dans l'urine sont détectées par le tetrachlorophenol. La réaction est indiquée par le virage de la coloration du jaune au vert clair ou au vert.

- **Les limites du test :**

- **Protéines**

Des résultats faux positifs peuvent être trouvés :

- ✓ Dans des urines fortement alcalines
- ✓ Au cours d'un traitement par phénazopyridine
- ✓ En cas de perfusion avec du polyvinylpyrrolidone
- ✓ Quand les résidus de désinfectants contenant de l'ammonium quaternaire ou le chlorohexedil sont contenus dans le récipient

- **Sang :**

- ✓ La présence d'hypochlorites donne des faux positifs. Certaines bactéries peroxydase positives peuvent donner des faux positifs.
- ✓ L'ascorbate, le formaldéhyde, les grandes quantités de nitrites, les traitements avec le captopril diminuent la sensibilité et éventuellement peuvent donner des faux négatifs.
- ✓ Les érythrocytes particulièrement résistants à l'hémolyse 4 ne sont pas détectés.

Les variables mesurées étaient les paramètres de l'hémogramme, les paramètres biochimiques (ALT, créatinine), le test beta HCG, la protéinurie et l'hématurie.

## 6. Les Paramètres mesurés

### ❖ Détermination des anomalies cliniques :

- ✓ Fréquence des affections ORL/Odonto-stomato/Ophthalmologique
- ✓ Fréquence des affections respiratoires
- ✓ Fréquence des affections cardiovasculaires
- ✓ Fréquence des affections rénales et urinaires
- ✓ Fréquence des affections dermatologiques
- ✓ Fréquence des affections hématologiques
- ✓ Fréquence des affections endocrinologiques
- ✓ Fréquence des affections gastroentérologiques neurologiques
- ✓ Fréquence des affections psychiatriques
- ✓ Fréquence des affections des muscles et squelettes
- ✓ Fréquences des anomalies de l'ECG (allongement du QTC)
- ✓ Fréquence des cas de grossesse
- ✓ Fréquence des infections à VIH

### ❖ Détermination des anomalies de l'hémogramme

- ✓ Fréquence des hyperleucocytoses leucopénies
- ✓ Fréquence des réticuloses
- ✓ Fréquence de l'anémie
- ✓ Fréquence des thrombopénies
- ✓ Fréquence des thrombocytes
- ✓ Fréquence des hypereutrophies

### ❖ Déterminer les anomalies des fonctions hépatiques et rénales

- ✓ Fréquence des élévations de l'ALAT
- ✓ Fréquence de l'hypercréatinémie
- ✓ Fréquence de la protéinurie
- ✓ Fréquence de l'hématurie

Nous avons utilisé les résultats d'une étude des normes réalisée à Bancoumana/Donéguebougou pour l'évaluation des paramètres biologiques.

## 7. Collectes des données

Les données ont été saisies directement sur logiciel DFExplore 5.1.0. Après extraction des données du système iDataFax, elles ont été sauvegardées sur Excel et analysées sur SPSS version 25.0

Les anomalies cliniques ont été classées selon l'appareil (s) atteint (s). La fréquence de chaque type d'anomalie a été déterminée.

Les tests de  $\chi^2$  ont été utilisés pour comparer les proportions. Le seuil de significativité était fixé à  $p \leq 0,05$ .

## 8-Definition des termes :

**Hyperleucytose** : augmentation anormale du nombre des globules blancs.

**Thrombopénie** : Baisse du nombre des plaquettes sanguines ou thrombocytes.

**Thrombocytose** : Une augmentation du nombre des plaquettes dans le sang.

**Leucopénie** : Diminution du nombre des globules blancs circulants.

**Anémie** : est une baisse anormale du taux d'hémoglobine.

**Hyperneutrophilie** : Augmentation du nombre des polynucléaires neutrophiles.

**Échelle de gravité** : Appréciation de l'intensité d'un événement.

**ALAT élevé** : augmentation du taux de l'alanine aminotransférase au-dessus des valeurs normales ( $\geq 75$  UI/l)

**Créatinémie élevée** : augmentation de la créatininémie au-dessus de la valeur normale ( $\geq 124$   $\mu\text{mol/L}$  pour les hommes et  $\geq 100$   $\mu\text{mol/L}$  pour les femmes)

**Grade 1** : intensité légère d'un événement

**Grade 2** : intensité modérée d'un événement

**Grade 3** : intensité sévère d'un événement

## 9. Aspects éthiques :

Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (**No 2019/10/CE/FMPOS**). Les règles de bonnes pratiques cliniques et de laboratoire ont été rigoureusement suivies. La participation à l'étude était volontaire. Les participants ont donné leur consentement écrit et étaient libres d'arrêter à tout moment leur participation à l'étude sans conséquence pour eux. La confidentialité des données a été maintenue conformément aux exigences réglementaires. Seul le personnel autorisé

avait accès aux données de l'étude et, il n'y avait qu'un numéro d'étude sur le dossier médical de chaque volontaire et recevrez une compensation en nature (par exemple, du riz ou du mil) ou une somme en espèces.

## **10. Organisation pratique du travail**

Quatre postes de travail avaient été constitués

### **10.1 Le poste d'identification**

L'identification était faite par les guides natifs des différents villages du site d'étude. Ils avaient pour tâches d'identifier les participants en se servant des registres de recensement. Ils avaient à leur disposition le registre de recensement, un cahier d'adresse. Ils servaient de trait d'union entre l'équipe de recherche et la population.

### **10.2 Le poste clinique**

Composé de 4 investigateurs cliniques dont chacun occupait une salle clinique. Ces investigateurs étaient chargés de l'obtention du consentement éclairé des volontaires pour la participation à l'étude, de l'examen clinique, de la réalisation de l'ECG, du counseling pour le test VIH et du traitement médicale des volontaires.

### **10.3 Le poste biologique**

Ce poste était composé de 6 biologistes qui étaient chargés des prélèvements biologiques et de la réalisation des tests hématologiques, biochimiques.

Le personnel du laboratoire a été formé aux bonnes pratiques de laboratoires.

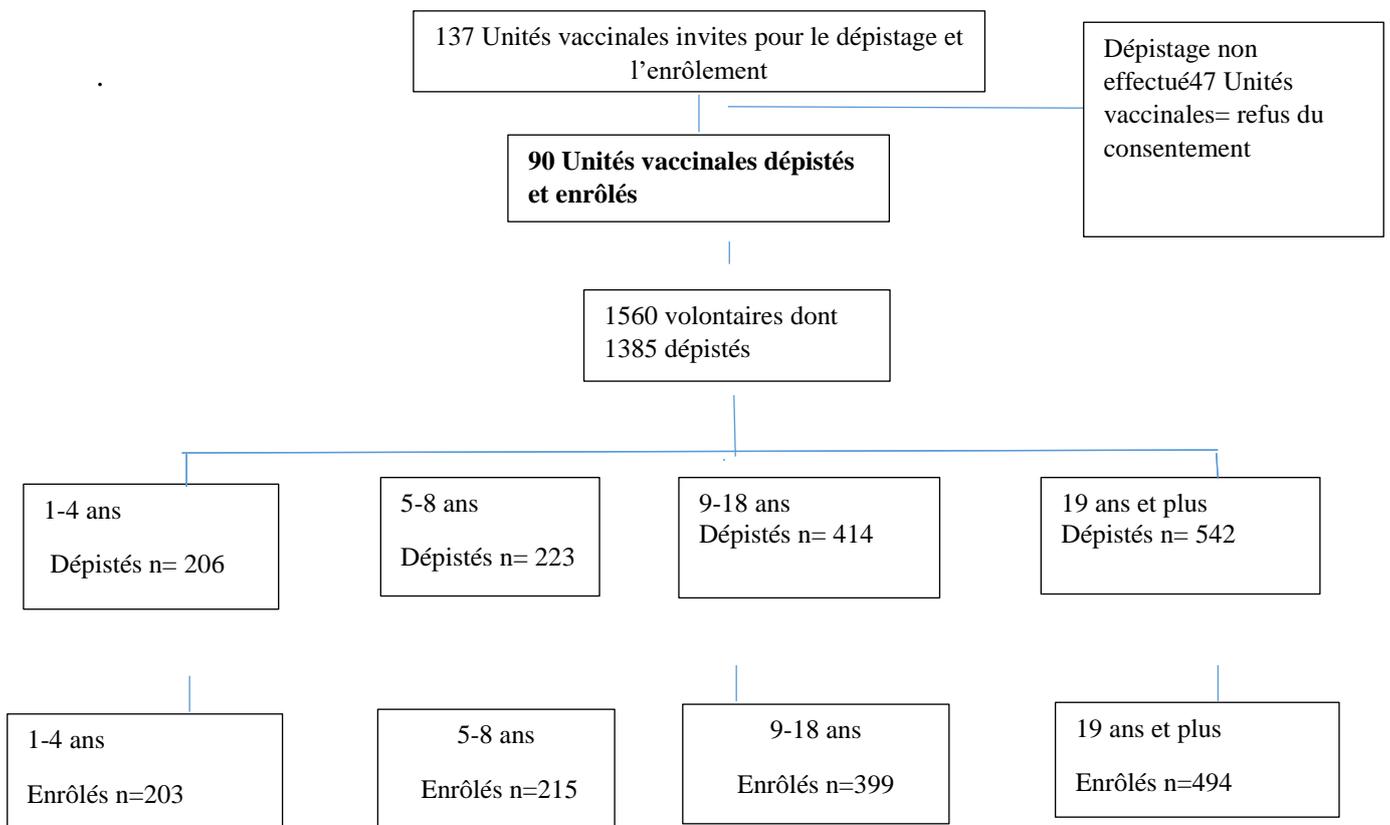
### **10.4 Le poste de gestion des données**

Ce poste était composé d'un gestionnaire de données et de deux techniciens de saisie des données. Ils avaient pour tâche, la saisie des données ; la production de requêtes sur les données ; la validation et le nettoyage des données.

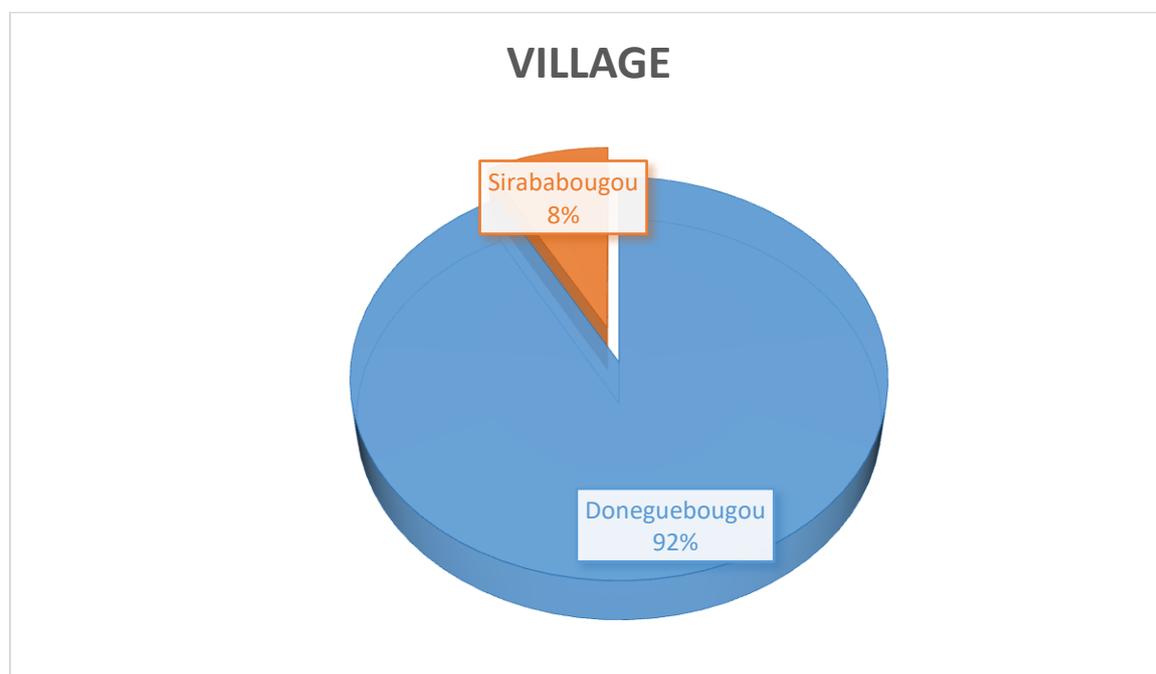
# RESULTATS

## V. RESULTATS

Conformément aux exigences d'âge pour les bras de l'enrôlement, 137 unités vaccinales volontaires ont été invités au dépistage, dont 90 dépistés soit 1560 volontaires dont 1385 dépistés pour 1311 enrôlés.



*Figure 4: Description de la population d'étude*



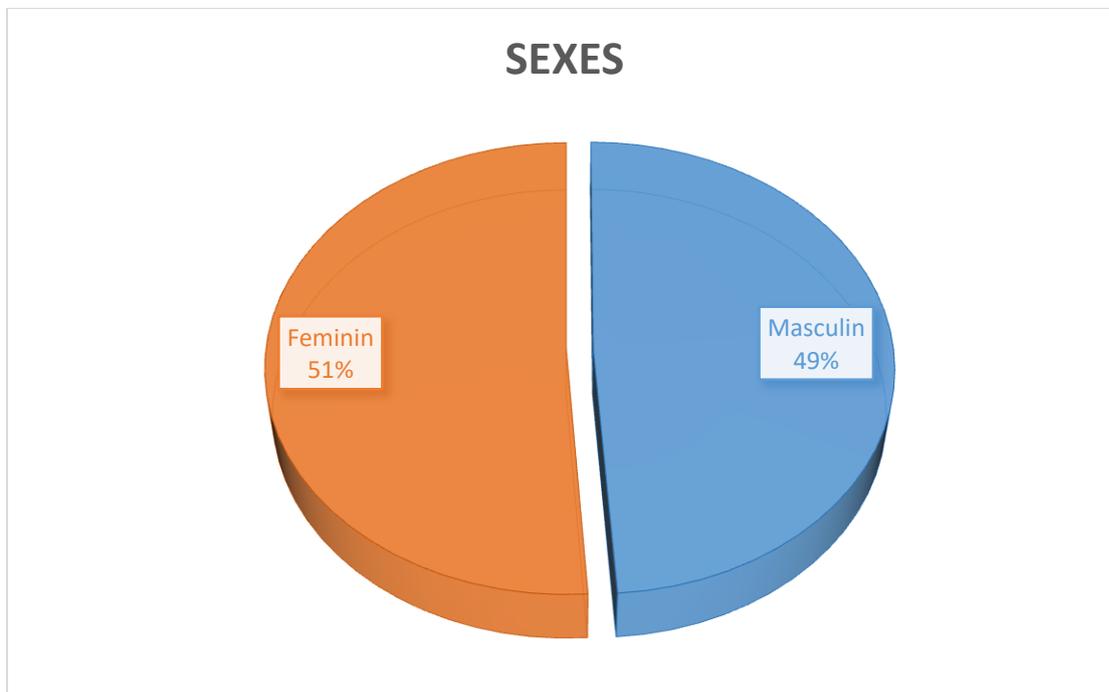
La majorité des volontaires dépistés étaient de Donéguébougou soit 92%.

*Figure 5: Répartition des volontaires dépistés par Village*

**Tableau I: Répartition des participants en fonction de la tranche d'âge**

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage
1 – 4 ans	206	14,9
5 – 8 ans	223	16,1
9 – 18 ans	414	29,9
≥19 ans	<b>542</b>	<b>39,1</b>
Total	<b>1385</b>	<b>100,0</b>

La tranche d'âge la plus représentée était celle de 19 ans et plus avec 39,1% et la moyenne d'âge était de 21,3 ; 18,3 comme écart type avec des extrêmes de 1 et 83 ans.



**Figure 6: Répartition des participants en fonction du genre**

Le sexe féminin était plus représenté avec 51% et la sex-ratio était de 0,96 en faveur du sexe féminin.

**Tableau II: Fréquence des différentes anomalies rencontrées lors du dépistage par appareil/système chez les volontaires despités**

Anomalies cliniques	1-4ans	5-8ans	9-18ans	≥19 ans	Total
Cliniques/APPAREIL	Effectif (N=1385)		Pourcentage		
Orl/Odonto-stomatologique/Ophtalmologique		<b>198</b>		<b>14,3</b>	
Respiratoire		11		0,8	
Cardiologique		22		1,6	
Urinaire et Rénal		28		2,6	
Dermatologique		09		0,6	
Hématologique		02		0,1	
Endocrinologique		04		0,3	
Hepato-gastro-enterologique		133		9,6	
Neurologique		23		1,7	

Les anomalies ORL/Odonto-stomato/Ophtalmologiques étaient plus fréquentes avec 14,3%, suivies des anomalies hépato-gastro-entérologiques (9,6%).

	N=206	N=223	N=414	N=542	
	n (%)	n (%)	n (%)	n(%)	
				Masculin	Féminin
Anomalies ORL/Odonto-stomatologie/Ophthalmologique	00	02(0,9)	25(06)	<b>171(31,8)</b>	<b>198(38,7)</b>
Respiratoire	01 (0,5)	01(0,5)	04(01)	05(0,8)	11(2,8)
Cardiologique	00	00	01(0,2)	21(3,8)	22(04)
Urinaire/Rénal	00	00	17(3,4)	11(07)	28(10,4)
Dermatologique	00	01(0,5)	01(0,2)	07(1,3)	09(02)
Hématologique	00	00	02(0,5)	00	02(0,5)
Endocrinologique	01(0,5)	00	01(0,2)	02(0,4)	04(1,1)
Gastrologique	00	00	03(0,7)	130(23,9)	133(24,6)
Neurologique	01 (0,5)	01(0,5)	03(0,7)	18(3,3)	23(05)
Psychiatrique	00	01(0,5)	01(0,2)	00	02(0,7)
Musculosquelettique	00	01(0,5)	01(0,2)	51(9,6)	53(10,3)
Total	03(1,5)	07(3,4)	59(13,2)	416(81,9)	485(100)

**Tableau III: Répartition des participants en fonction des anomalies et par tranche d'âge.**

Les anomalies ORL/Odonto-stomatologie/Ophthalmologiques étaient les plus représentés avec une prédominance pour la tranche d'âge  $\geq 19$  ans soit 31,8%. IL n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la répartition des pathologies entre les différentes tranches d'âge. ( $p=0,574$ ).

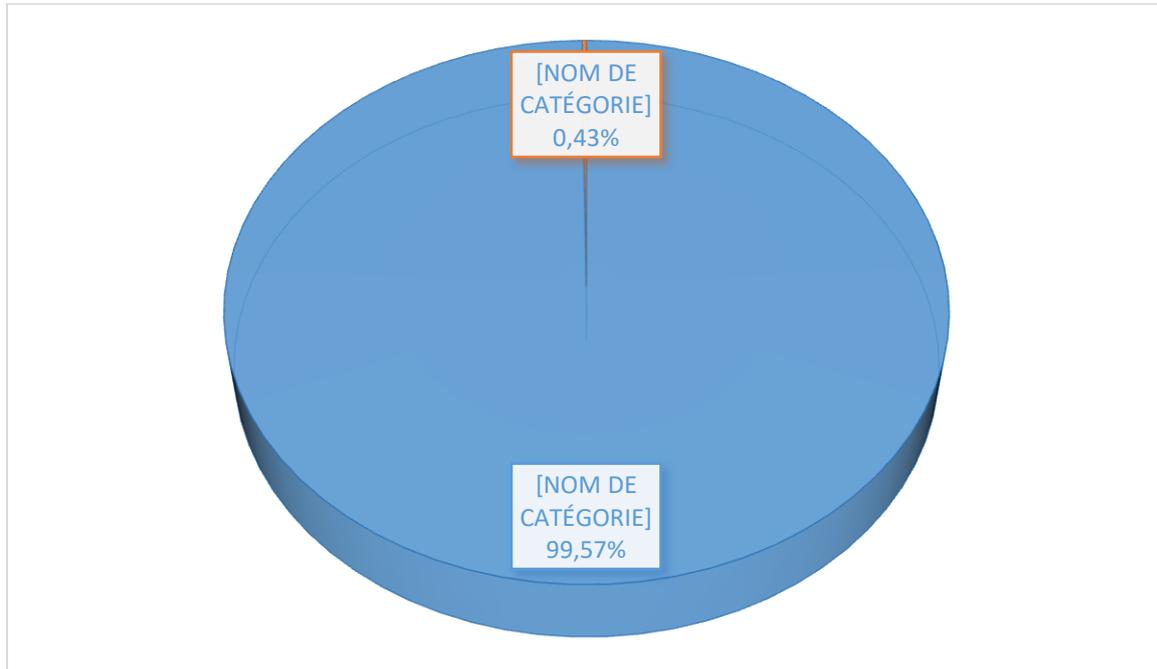
**Tableau IV: Fréquence des anomalies Cliniques par Sexe**

---

	<b>N=678</b>	<b>N=707</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Orl/Odonto-stomato/Ophtalmologique	81(11,9)	117(16,5)
Respiratoire	06(0,9)	05(0,7)
Cardiologique	03(0,4)	19(2,7)
Urinaire/Rénal	20(2,9)	08(1,1)
Dermatologique	02(0,3)	07(01)
Hématologique	00	02(0,3)
Endocrinologique	02(0,3)	02(0,3)
Gastrologique	49(7,2)	84(11,9)
Neurologique	11(1,6)	12(1,7)
Psychiatrique	01(0,2)	01(0,1)
Musculosquelettique	29(4,3)	26(3,7)

---

Les anomalies ORL étaient plus de 16,5% chez les femmes contre 11,9 % chez les hommes .IL y'a une différence statistiquement significative dans la répartition des pathologies entre les sexes. (p=0,001).



Le temps de repolarisation (QTc) était anormal seulement chez 3 volontaires soit 0,43%.

*Figure 7: Répartition des participants en fonction du résultat du temps de repolarisation Qtc*

**Tableau V: Répartition de la sévérité des anomalies hématologiques en fonction de la tranche d'âge.**

Anomalies Hématologique	5 à 14 ans N=506			15ans et plus N=615			Total
	G1	G2	G3	G1	G2	G3	
Hyperleucocytose	03(0,6)	00	00	<b>04(0,7)</b>	00	00	7(1,3)
Leucopénie	01(0,2)	00	00	<b>10(1,6)</b>	00	00	11(1,8)
Anémie	00	00	00	<b>08(1,3)</b>	04(0,5)	01(0,2)	13(2,03)
Neutropénie	03(0,6)	00	00	<b>11(1,8)</b>	00	00	14(2,4)
Thrombopénie	01(0,2)	00	00	<b>03(0,5)</b>	02(0,3)	00	06(01)
Total	08(1,6)	00	00	<b>36(5,9)</b>	06(0,8)	01(0,2)	51(8,5)

Les anomalies hématologiques étaient plus fréquentes dans la tranche d'âge de 15 ans et plus avec une prédominance pour le grade 1. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la répartition des anomalies entre les tranches d'âge.

Khi-2=20,448 dll=2, p=0,458).

**Tableau VI: Fréquence de la sévérité des anomalies hématologiques en fonction du Sexe.**

	Masculin			Féminin			Total
	N=548			N=573			
Anomalies hématologique	G1	G2	G3	G1	G2	G3	
Hyperleucocytose	<b>04</b> <b>(0,7)</b>	00	00	03 <b>(0,5)</b>	00	00	07(1,2)
Leucopénie	<b>06</b> <b>(1,1)</b>	00	00	05 <b>(0,9)</b>	00	00	11(02)
Anémie	<b>01</b> <b>(0,2)</b>	00	01 <b>(0,2)</b>	00	03 <b>(0,5)</b>	00	5(0,9)
Neutropénie	<b>08</b> <b>(1,5)</b>	00	00	06 <b>(1)</b>	00	00	14(2,5)
Thrombopénie	<b>04</b> <b>(0,7)</b>	01 <b>(0,2)</b>	00	00	01 <b>(01)</b>	06 <b>(1)</b>	12(2,9)
Total	<b>23(4,2)</b>	01(0,2)	01(0,2)	14(2,4)	04(1,5)	06(01)	49(9,5)

Parmi Les anomalies hématologiques l'anémie et la thrombopénie étaient plus fréquentes avec respectivement 0,7 % chacun chez les hommes avec une prédominance pour le grade 1. IL n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la répartition des anomalies entre les sexes ( $p=0,407$ ).

**Tableau VII: Fréquence de la sévérité des anomalies hématologiques en fonction du Village**

Donéguébougou

Sirababougou

Total

Presque la totalité des anomalies hématologiques étaient observées à Donéguébougou avec une prédominance pour le grade 1. IL n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la répartition des anomalies entre les villages ( $p=0,80$ ).

Anomalies Hématologiques Biochimiques	N=1041 Masculin						Féminin N=80				Total		
	N=548			N=573			N=573		N=80				
	G1	G1	G2	G2	G3	G3	G1	G1	G2	G2	G3	G3	
Hyperleucocytose CREAT	32	07	00	00	00	00	06	00	00	00	00	00	38(0,7)
	(0,7)												
Leucopénie	11		00		00		00		00		00		11(1,1)
	(1,1)												
Anémie	08		02		01	(0,1)	00		02		00		13(3,6)
	(0,8)		(0,2)						(2,5)				
Neutropénie	14		00		00		00		00		00		14(1,3)
	(1,3)												
Thrombopénie	04		02		00		00		00		00		06(0,6)
	(0,4)		(0,2)										
Total	44	(4,3)	04	(0,4)	01	(0,1)	00		02	(2,5)	00		51(8,5)

Tableau VIII:Fréquence de la sévérité des anomalies biochimiques en fonction du Sexe

	(5,8)			(1)			
ALAT	01						
	5-14 ans	00		00	15 ans et plus	00	01(0,2)
	(0,2)	N=506			N=615		
<b>Anomalies Biochimiques</b>	<b>33(06)</b>	G2 00	G3 00	<b>06(01)</b>	G2 00	G3 00	<b>39(07)</b>

Les anomalies biochimiques étaient plus fréquentes chez les hommes avec une prédominance pour le grade 1 soit 6%. Il n'existait pas de différence statistiquement significative dans la répartition des anomalies entre les sexes (p=0,19).

**Tableau IX: Fréquence de la sévérité des anomalies biochimiques en fonction de tranche d'âge**

G1

	Donéguébougou			Sirababougou			
	02	00	00	36	00	00	
	(0,4)	N=1041		(06)	N=80		38(6,4)
<b>Anomalies</b>	G1	G2	G3	G1	G2	G3	<b>Total</b>
ALAT	00	00	00	01	00	00	01(0,6)
				(0,6)			
Total	02(0,4)	00	00	37(6,6)	00	00	39(07)

Les anomalies biochimiques étaient plus fréquente dans la tranche d'âge 15 et plus avec une prédominance pour le grade 1 soit 6,1%.IL n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la répartition des anomalies entre les différentes tranches d'âge (P=0,406).

**Tableau X: Fréquence de la sévérité des anomalies biochimiques en fonction du village**

### Biochimiques

CREAT	<b>37</b> (5,1)	00	00	01 (1,3)	00	00	38(6,4)
ALAT	<b>01</b> (0,6)	00	00	00	00	00	01(0,6)
Total	<b>38(5,7)</b>	00	00	01(1,3)	00	00	39(07)

Presque la totalité des anomalies Biochimiques étaient de Donéguébougou avec une prédominance pour le grade 1 soit 3,4%.IL n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la répartition des anomalies entre les villages. ( $P=0,215$ ).

**Tableau XI:Fréquence de la protéinurie à la bandelette par grade de sévérité**

PROTEINURIE A LA BANDELETTE PAR GRADE	Effectif	Pourcentage
Grade 1	39	3,5
Grade 2	<b>44</b>	<b>3,9</b>
Grade 3	08	0,7
Normal	1030	91,9
Total	<b>1121</b>	<b>100,0</b>

La protéinurie de grade 2 était la plus représentée avec 3,9%.

**Tableau XII: Fréquence de l'hématurie à la bandelette par grade**

GRADE	Effectif	Pourcentage
Grade 1	10	0,9

---

---

Grade 2	01	0,1
Grade 3	89	7,9
Grade4	<b>188</b>	<b>16,8</b>
Normal	833	74,3
Total	<b>1121</b>	<b>100,0</b>

---

---

Le grade 4 était le plus représenté avec 16,8%.

**Tableau XIII: Fréquence du VIH au cours du dépistage**

---

---

**Test Rapid VIH-T1**

---

		<b>Positif</b>	<b>Négatif</b>	<b>Total</b>
<b>Test Rapid VIH-T2</b>	<b>Positif</b>	<b>01</b>	<b>09</b>	<b>10</b>
	<b>Négatif</b>	<b>09</b>	<b>1102</b>	<b>1111</b>
	<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>1111</b>	<b>1121</b>

---

---

Les tests : VIH\_ Rapid1 et VIH Rapid 2 étaient positif à 0,81% dans chaque cas

**Tableau XIV: Confirmation VIH par Test Elisa**

---

---

**ELISA**

---

<b>Positif</b>	<b>Négatif</b>	<b>Total</b>
<b>04</b>	<b>15</b>	<b>19</b>

---

**Test Elisa positif à 0,004%.**

**Tableau XV: Fréquence de la grossesse par sérum test chez les parturientes en âge de procréer**

<b>TEST</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Positif	<b>06</b>	<b>1,18</b>
Négatif	501	98,82
Total	507	100

---

Le test de grossesse effectuée sur le sérum était positif chez 1,18% des cas

# COMMENTAIRES ET DISCUSSION

## **VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION :**

Le but de notre travail était d'étudier les anomalies cliniques et biologiques au dépistage des participants aux essais vaccinaux antipaludiques à Donéguébougou et Sirababougou d'Avril à novembre 2019.

La mise au point de tout produit pharmaceutique en occurrence le vaccin passe par une série de phases d'abord préclinique ensuite clinique. Après fabrication le produit fait l'objet d'essais préclinique qui mettra en évidence sa tolérance et son efficacité chez les animaux dont les résultats seront indispensables avant de mener les essais cliniques (étude chez l'homme). Ces différentes phases cliniques nécessitent des volontaires en bonne santé. Le dépistage est une étape cruciale pour enrôler des volontaires bien portants. C'est ce dépistage qui permet en effet de déterminer l'état de bonne santé apparente sur la base des examens cliniques et biologiques qui sont effectués avant l'enrôlement des participants dans l'essai.

### **VI.1 Sur le plan Méthodologique :**

Dans le cadre de notre étude les organes explorés ont été le foie, le rein et le tissu hématopoïétique. En effet le foie étant un centre de synthèse des composants indispensables à l'organisme et surtout un centre de dégradation de tout produit introduit dans le corps, il est important d'explorer son état (ALAT). En ce qui concerne le rein son exploration (Créatininémie, Hématurie et protéinurie) se justifie du fait de son rôle de filtre de l'organisme. Parce que la quasi-totalité des produits introduits dans l'organisme doit être épurée par le rein. En fin l'examen du tissu hématopoïétique s'explique par le fait que tous les produits passent par le sang et ensuite sont distribués aux différents organes grâce à la circulation sanguine. Nous nous sommes référés aux normes biologiques établies au Mali à Donéguébougou pour identifier les valeurs anormales chez les participants de 5 ans et plus. En plus de ces organes, un volontaire d'un essai vaccinal doit être indemne de certaines maladies virales en l'occurrence le VIH. Aussi, le participant doit avoir un ECG normal et enfin les femmes enceintes ou allaitantes ne doivent pas prendre part à des essais de tout produit nouveau car les effets pour la mère porteuse, le fœtus et le nouveau-né sont inconnus.

Cependant très peu d'études ont porté sur la description des pathologies et des conditions biologiques excluant les volontaires aux essais vaccinaux antipaludiques au Mali.

❖ **Les limites de notre étude :**

Nous n'avons pas pu pousser les investigations étiologiques de certains paramètres mesurés.

**VI.2 Sur le plan des résultats :**

**VI.2.1 Paramètres sociodémographiques :**

Sur le plan sociodémographique nous avons constaté que dans notre population d'étude les femmes étaient majoritaires par rapport aux hommes soit 51% avec un sexe ratio de 0,96. La majeure partie des volontaires venait de Donéguébougou avec un taux 92%.

Nous avons divisé les participants en 4 groupes d'âge : 1-4 ans ; 5-8ans ; 9-18 ans et 19ans et plus. Ensuite pour l'évaluation des anomalies biologiques en 2 groupes : 5-14 ans et 15 ans et plus, les moins de 5 ans n'étaient pas considérer. L'âge moyen des volontaires était de 21,3 avec des extrêmes de 1 et 83 ans. Ce taux est inférieur à celui de KEITA M. en 2003 à Donéguébougou avec un âge moyen de 27,2 (43). Ces différences statistiquement significatives peuvent être dues aux différences des classes d'âge des volontaires et aussi à la nature des critères d'exclusion ou à la taille des échantillons mais aussi du fait de la succession des essais cliniques chez les adultes dans cette localité.

**VI.2.2 Electrocardiogramme :**

Dans notre étude il y a eu peu de cas d'anomalies du QTc révélé à l'ECG notamment 0,43% dont la majeure partie était la classe d'âge de 15 ans et plus. Notre résultat 0,43% était inférieur à celui obtenue par SANKARE S. à Bancoumana en 2017 sur une population d'adultes saints âgés 18-50 ans (3,9%) (44). Cette différence est probablement due à la différence entre nos tailles d'échantillon.

**VI.2.3. Paramètres Cliniques :**

Dans notre étude 14,3% des anomalies cliniques étaient de type ORL/Odonto-stomatologique/Ophthalmologiques, suivie des affections hépato-gastroentérologiques avec 9,6%, des affections urinaire/rénale avec 2,6% et neurologiques soit 1,7%. Notre prévalence 14,3 était inférieur à ceux obtenus par GUNEPIN M. et Al au cabinet dentaire du groupement médico-chirurgical de Gao du 19 juillet 2013 au 24 mai 2014 soit 51,6% (45).

**Sexes et anomalies cliniques :**

Les anomalies ORL/Odonto-stomatologique/Ophtalmologiques (la carie dentaire) étaient plus fréquentes avec une prédominance pour le sexe féminin soit 16,5%. Nous avons trouvé une différence statistiquement significative entre les sexes dans la distribution des anomalies cliniques ( $P=0,001$ ).

Notre résultat 16,5% était similaires à ceux obtenus par Bouassalo komlan Mawabah en 2016 à l'Hôpital Togolais de niveau 2 de la Mission Multidimensionnelle Intégrée des Nations Unies pour la stabilisation au Mali avec 16,2 % (46) et inférieurs à ceux obtenues par Aboubacar S T KANE chez les détenus à Kangaba en 2018 avec 80,59 (47) cette différence peut s'expliquer par les conditions d'hygiène des maisons d'arrêt et aussi le contexte des camps de réfugiés

➤ **Age et anomalies cliniques :**

Les anomalies ORL/Odonto-stomatologique/Ophtalmologiques étaient prédominantes dans la tranche d'âge de 19ans et plus soit 31,8%. Nous n'avons pas trouvé une différence statistiquement significative dans la répartition des anomalies cliniques entre les tranches d'âge,  $p= 0,574$ .

**VI.2.4 Paramètres biochimiques :**

Nous avons constaté que la créatininémie était le paramètre qui était le plus souvent anormal avec 32 hommes soit 5,8% et 06 femmes soit 1%. Ces résultats doivent attirer l'attention des investigateurs et il serait intéressant de chercher à éclaircir l'étiologie de ces cas de créatinémie élevée en se proposant de calculer le débit de filtration glomérulaire. Ces valeurs étaient supérieures à celle obtenue par Théra M. à Bandiagara en 2006 qui était de 1,8% (48) et celle trouvée par Keïta M. en 2003 à Donéguebougou (2 cas sur 80 adultes) soit 2,5% (43). Cette différence est probablement due à la différence entre les valeurs de référence utilisées mais aussi aux différentes machines et méthodes utilisées. Elles étaient cependant inférieures à celles obtenues par Siby en 2008 au Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) de Bamako chez les donneurs de sang bien portants 58,3% et 56,81% chez les malades au laboratoire de biologie moléculaire appliquée (LBMA) (49). Les différences pourraient aussi être expliquées par l'âge des populations d'étude mais aussi de la zone de résidence/habitudes alimentaires (certains produits consommés dans certaines communautés peuvent contribuer à faire varier les chiffres. Notre étude nous a montré que la proportion des hommes ayant la créatininémie élevée était supérieure à celle des femmes.

La proportion des volontaires ayant L'ALAT élevée était de 0,2% soit 1 cas. Ce résultat était inférieur à celui trouvé par Hodgson et al à NAIROBI au KENYA en 2015 (50) mais ils est comparables à celui trouvé par Théra et al à Bandiagara en 2006 (4,6%) (48).

### **V I. 2.5 Paramètres hématologiques :**

Concernant les paramètres hématologiques le nombre absolu des neutrophiles et le taux d'hémoglobine et la leucopénie étaient les paramètres qui étaient le plus fréquemment anormales chez les volontaires, avec respectivement 1,8 ;1,3 et 1,6% dont la majorité avait plus de 15 ans. Nos résultats étaient nettement inférieurs à ceux obtenus par Siby en 2008 au Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) (10 sujets avaient les valeurs inférieures à la norme et 4 autres avaient la valeur supérieure à la norme) soit 30%(49). Cette différence peut s'expliquer par la différence qui existe entre nos valeurs de référence. Ils étaient également inférieurs au résultat obtenu par Keita M. à Donéguébougou en 2003 (16,25%) (43).

Les cas de leucopénie (1,6%) étaient inférieurs à celui trouvé par Siby au CNTS (28,26%) (49). Cette différence peut être attribué à la différence qu'existe dans les tranches d'âge. Cependant ils étaient comparables à celui trouvé par Hodgson (2%) (51).

Les cas de neutropénie étaient de 1,8%. Notre résultat était non comparable à celui trouvé par Assadou en 2013 a Bancoumana sur une population d'adultes saints (6,1%)  $p=0,61$  (52) et à celui de Hodgson sur les adultes en bonne santé au Kenya en 2015 ( 3,4%)  $p=0,448$  (51). Cette différence est attribuable aux différentes valeurs de référence, aux méthodes utilisées.

Concernant le taux de plaquettes (thrombopénie) notre résultat (2,9%) était légèrement supérieur à celui de Théra M. (2,7%) (48). Ces résultats étaient nettement inférieurs à ceux de Siby qui au CNTS a eu 6,52% de thrombopénie et 30,43% de thrombocytose (49). Cette différence peut être due aux différentes valeurs de référence utilisées aux méthodes utilisées ou même aux performances des appareils.

### **V I. 2.6 Sérologie :**

S'agissant du VIH, deux tests furent réalisés sur 1121 participants les observations obtiennent les résultats chacun des tests a révélé une fréquence de 0,89 %. Nous remarquons que les 0,89 % au test 1 diffèrent des 10 autres positifs du test 2. Nous décidons d'apporter un troisième test qui l'Elisa mais cette fois ci au sein des 19 positifs des 2 tests. On observe que 4

deviennent positifs au troisième test qui est l'Elisa et 15 négatifs. En total notre prévalence de VIH est de 0,004 % soit 4 participants sur 1121 volontaires.

Notre Prévalence de VIH 0,004 % était inférieur à celui obtenu par Assadou à Bancoumana en 2015 (7,5%) (52). Cette différence peut être due à certains problème de sélection des personnes dépistées, à la profession qui peut augmenter le risque de transmission (orpaillage).

Notre résultat 0,004 % était inférieur à celui trouvé par Traoré Y. et al en milieu hospitalier au Mali en 2011 (2,18%) (53), à celui trouvé par GUINOD A. à Bancoumana en 2013 (2,3%) (54) et par KORKOSS Mahamadou au centre de santé communautaire de SICORO de 2008 à 2009 (1,4%) (55).

#### **VI. 2.7 Chimie des urines :**

Nous avons constaté que la proportion des volontaires ayant l'hématurie était plus élevée que celle de protéinurie respectivement 16,8% et 3,9%. Notre prévalence d'hématurie (16,8%) était inférieure par rapport à celui de Benzeghadi et Karim en 2015 à l'université ABOU BAKR BELKAID en ALGERIE (41,25% $p=0,000$ ) (56). Ces différences peuvent être dues aux différentes tailles d'échantillon et à l'environnement de ces différents milieux. S'agissant de la protéinurie notre résultat (3,9%) était nettement inférieur à celui trouvé par ZITU Merveille TEKADIOWA au Centre Hospitalo-Universitaire du Point g en 2017 (32%)  $p=0,000$  (57) Mais supérieur à celui trouvé par Nseka NM et AL à Kinshasa en 2009 (1,4%) sur une population 3 018 participants à la campagne de dépistage de la protéinurie et des facteurs de risque de la maladie rénale chronique (MRC) à Kinshasa réalisée lors de la Journée Mondiale Rein 2007 (58).

# CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

## **VII. CONCLUSION :**

### **Parmi les paramètres les plus discriminatoires :**

La créatininémie était la plus fréquente suivie de l'hématurie et du VIH;

Les autres paramètres tel que l'hémogramme, l'alanine aminotransférase et la protéinurie  
avaient moins de place dans l'exclusion des volontaires.

ET 6 CAS DE GROSSESSES ont été observés...

## **VIII. RECOMMANDATIONS :**

Au terme de notre étude nous reformulons les recommandations suivantes :

### **VIII.1 Aux autorités :**

- ❖ De sensibiliser davantage sur l'intérêt du dépistage et la prévention du VIH/SIDA ;
- ❖ D'informer à travers les structures sanitaires locales la population quant au besoin d'intensifier les mesures préventives des maladies en générale.
- ❖ Introduire et faciliter un programme pédagogique d'enseignement de l'hygiène buccodentaire dans les zones rurales.
- ❖ Organiser des campagnes d'information afin de faire connaître les localisations de la bilharziose d'une part, et de faire changer certaines habitudes, surtout dans les régions à risque, d'autre part.
- ❖ Mieux sensibiliser la population sur les conséquences morbides de la schistosomiase

### **VII.2 Aux personnels chercheurs**

- ❖ De déterminer chaque fois que cela est faisable des normes cliniques et biologiques locales pour chaque site d'étude de recherche ;
- ❖ De restituer les résultats de leurs travaux tout en donnant à la communauté des directives préventives pour le contrôle des maladies.
- ❖ Sensibiliser le personnel sanitaire sur l'importance des analyses et du traitement approprié de la schistosomiase ;

### **VII.3 À la population**

- ❖ De participer massivement aux études de recherche.
- ❖ De respecter les mesures préventives des maladies mises en place par le gouvernement et collaborer avec les chercheurs pour l'élimination de ces affections.
- ❖ Eviter l'automédication car certains médicaments peuvent favoriser la carie dentaire.
- ❖ Promouvoir une bonne hygiène alimentaire et buccodentaire
- ❖ Consultation précoce dès l'apparition de sang dans les urines ;

# REFERENCES

## IX. REFERENCES

1. Le risque épidémique (tome 1, rapport) [Internet]. 2021 [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r04-332-1/r04-332-11.html>
2. Paludisme [Internet]. 2021 [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
3. L'OMS appelle à relancer la lutte contre le paludisme [Internet]. 2021 [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/30-11-2020-who-calls-for-reinvigorated-action-to-fight-malaria>
4. tropicale AS. Paludisme au Mali en 2020 : Plus de 2,6 millions de cas enregistrés [Internet]. [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: [http://www.santetropicale.com/sites\\_pays/actus.asp?action=lire&id=29756&rep=mali](http://www.santetropicale.com/sites_pays/actus.asp?action=lire&id=29756&rep=mali)
5. Adapter les interventions de lutte contre le paludisme dans le contexte de la COVID-19. :36.
6. Les indicateurs paludométriques de l'infection palustre chez les adultes et les enfants de sexe masculin âgés de 5 à 50 ans a ouelessebouougou, Mali [Internet]. 2021 [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <https://bibliosante.ml/handle/123456789/1930>
7. Oddoux O. Développement d'une technique de PCR en temps réel pour le diagnostic d'espèce de Plasmodium knowlesi [Internet] [other]. UHP - Université Henri Poincaré; 2010 [cité 17 oct 2021]. p. non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731726>
8. Mouchet J. Biodiversité du paludisme dans le monde. John Libbey Eurotext; 2004. 472 p.
9. White NJ. Plasmodium knowlesi: the fifth human malaria parasite. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 janv 2008;46(2):172-3.
10. Liu W, Li Y, Shaw KS, Learn GH, Plenderleith LJ, Malenke JA, et al. African origin of the malaria parasite Plasmodium vivax. Nat Commun. 2014;5:3346.
11. Niangaly A, Karthigayan Gunalan, Amed Ouattara, Coulibaly D, Sá JM, Adams M, et al. Plasmodium vivax Infections over 3 Years in Duffy Blood Group Negative Malians in Bandiagara, Mali. Am J Trop Med Hyg. 7 sept 2017;97(3):744-52.
12. Sutherland CJ, Tanomsing N, Nolder D, Oguike M, Jennison C, Pukrittayakamee S, et al. Two nonrecombining sympatric forms of the human malaria parasite Plasmodium ovale occur globally. J Infect Dis. 15 mai 2010;201(10):1544-50.
13. Oguike MC, Betson M, Burke M, Nolder D, Stothard JR, Kleinschmidt I, et al. Plasmodium ovale curtisi and Plasmodium ovale wallikeri circulate simultaneously in African communities. Int J Parasitol. 1 mai 2011;41(6):677-83.

14. Sidibe M. Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde [Internet] [Thesis]. USTTB; 2021 [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4944>
15. Sutton PL, Luo Z, Divis PCS, Friedrich VK, Conway DJ, Singh B, et al. Characterizing the genetic diversity of the monkey malaria parasite *Plasmodium cynomolgi*. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis.* juin 2016;40:243-52.
16. Fontenille D, Lochouarn L, Diatta M, Sokhna C, Dia I, Diagne N, et al. Four years' entomological study of the transmission of seasonal malaria in Senegal and the bionomics of *Anopheles gambiae* and *A. arabiensis*. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 nov 1997;91(6):647-52.
17. Coetzee M, Hunt RH, Wilkerson R, Della Torre A, Coulibaly MB, Besansky NJ. *Anopheles coluzzii* and *Anopheles amharicus*, new members of the *Anopheles gambiae* complex. *Zootaxa.* 2013;3619(3):246-74.
18. Koné C. La Place du paludisme dans les consultations au centre de santé communautaire (CSCOM) de Bancoumana cercle de Kati, Mali [Internet] [Thesis]. USTTB; 2020 [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/3870>
19. Kouakou TBT. Etude pilote sur la chimio prévention du paludisme saisonnier chez les enfants de 3 mois à 9 ans dans une zone de forte transmission au Mali : Dangassa. [Internet] [Thesis]. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2020 [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/3968>
20. Macdonald G. Epidemiological basis of malaria control. *Bull World Health Organ.* 1956;15(3-5):613-26.
21. Doumbo O. Epidémiologie du paludisme au Mali : étude de la chloroquinorésistance, essai de stratégie de contrôle basée sur l'utilisation de rideaux imprégnés de perméthrine associée au traitement systématique des accès fébriles [Internet] [These de doctorat]. Montpellier 2; 1992 [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/1992MON20039>
22. Cissé A. Influence de la persistance de *Plasmodium falciparum* et de la multiclonalité sur le risque de paludisme clinique à Kéniéroba, une zone de transmission saisonnière du Mali. 2018 [cité 28 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/1941>
23. [www.pharmacovigilanceiledefrance.fr/files/editeur/Brèves/Images/Grand%20public/2019/Paludisme\\_carte\\_2017.jpg](http://www.pharmacovigilanceiledefrance.fr/files/editeur/Brèves/Images/Grand%20public/2019/Paludisme_carte_2017.jpg) – Recherche Google [Internet]. [cité 14 déc 2021].
24. Tiwa yemeli FF. Chimio prévention du Paludisme Saisonnier avec deux combinaisons thérapeutiques (SPAQ et DHAPQ) en région nord du district Sanitaire de Koulikoro, Mali [Internet] [Thesis]. USTTB; 2021 [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4704>
25. Unvf.omsk-osma. Paludisme 31 août 2008. [Site int] disponible sur : <http://unvf.omsk-osma.ru/campus-parasitologie-mycologie/cycle2/poly/3000faq.html>.

26. - Résumé - Europe PMC [Internet]. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/med/1819422>
27. Doumbo O. Epidémiologie du paludisme au Mali : étude de la chloroquinorésistance, essai de stratégie de contrôle basée sur l'utilisation de rideaux imprégnés de perméthrine associée au traitement systématique des accès fébriles [Internet] [These de doctorat]. Montpellier 2; 1992 [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/1992MON20039>
28. ANOFEL. Paludisme. Association française des enseignants de parasitologie et mycologie. 27 2014 ; Available from : <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf> - Recherche Google [Internet]. [cité 14 déc 2021].
29. Global Epidemiology of Plasmodium vivax [Internet]. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5198891/>
30. « Paludisme campus ». <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/1.html> (consulté le janv. 04, 2020). - Recherche Google [Internet]. [cité 14 déc 2021].
31. Organisation mondiale de la Santé. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030 [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2015 [cité 17 oct 2021]. 33 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/176720>
32. Dembélé M. Étude épidémiologique et clinique du paludisme chez les femmes enceintes au centre de référence de la commune IV du district de Bamako [Internet] [Thesis]. USTTB; 2021 [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4600>
33. Kamaté F. Impact des polymorphismes de l'hémoglobine et du globule rouge sur la fréquence du paludisme dans la commune rurale de Bancoumana (Mali. 2012 [cité 28 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/1881>
34. Ganusov VV, Antia R. Imperfect Vaccines and the Evolution of Pathogens Causing Acute Infections in Vertebrates. *Evolution*. 2006;60(5):957-69.
35. L'OMS recommande l'utilisation d'un vaccin antipaludique novateur destiné aux enfants exposés au risque de contracter la maladie [Internet]. 2021 [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk>
36. Gandon S, Day T. Evidences of parasite evolution after vaccination. *Vaccine*. 18 juill 2008;26:C4-7.
37. Barclay VC, Sim D, Chan BHK, Nell LA, Rabaa MA, Bell AS, et al. The Evolutionary Consequences of Blood-Stage Vaccination on the Rodent Malaria Plasmodium chabaudi. *PLOS Biol*. 31 juill 2012;10(7):e1001368.

38. Barclay VC, Sim D, Chan BHK, Nell LA, Rabaa MA, Bell AS, et al. The Evolutionary Consequences of Blood-Stage Vaccination on the Rodent Malaria *Plasmodium chabaudi*. Schneider DS, éditeur. PLoS Biol. 31 juill 2012;10(7):e1001368.
39. Ethical standards and training | FHI 360 [Internet]. 2021 [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.fhi360.org/expertise/ethical-standards-and-training>
40. Manifestations thrombotiques au cours du VIH (A propos de 10 cas) – Centre Hospitalier Universitaire Hassan II [Internet]. 2021 [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.chu-fes.ma/manifestations-thrombotiques-au-cours-du-vih-a-propos-de-10-cas/>
41. Kuete Tasseng Y. Connaissances, Attitudes et Pratiques des Praticiens Hospitaliers sur la prise en charge du VIH au CHU du Point G. 2013 [cité 17 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/1793>
42. Koné MZ. Survenue des affections opportunistes en fonction des lymphocytes TCD4+ chez les PVVIH naives du traitement antirétroviral au service des maladies infectieuses du CHU du Point G. 2013 [cité 17 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/1818>
43. Keita Mamadou Niafou. Etude de la distribution des paramètres hématologiques et biochimiques à Donéguébougou : une expérience d'introduction des bonnes pratiques de laboratoire au MRTC/DEAP/FMPOS. 2003;
44. Sankare S. Etude de la morbidité et des désordres biologiques chez les adultes âgés de 18 à 50 ans dans un site d'essai clinique de vaccin contre le paludisme en 2013, 2015, et 2017 à Bancoumana, Mali. 2019 [cité 4 déc 2021]; Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/2082>
45. Gunepin M, Benmansour A, Derache F, Maresca S, Blatteau J-E, Risso J-J. Motifs de consultation en urgence au cabinet dentaire du groupement médico-chirurgical de Gao : quelles leçons en tirer ? *Médecine Armées*. 1 oct 2015;43:345-51.
46. BOUASSALO: Activité dentaire de l'hôpital militaire... - Google Scholar [Internet]. 2021 [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: [https://scholar.google.com/scholar?cluster=14436393502488427925&hl=fr&as\\_sdt=0,5&scioq=activite+dentaire+de+l+hopital+militaire+togolais+de+niveau+2](https://scholar.google.com/scholar?cluster=14436393502488427925&hl=fr&as_sdt=0,5&scioq=activite+dentaire+de+l+hopital+militaire+togolais+de+niveau+2)
47. Kane AST, Diallo B, Togo AK, Diarra D, Maiga AS, Kamissoko K, et al. Etat bucco-dentaire en milieu carcéral des détenus du centre de détention de Kangaba. *Mali Santé Publique*. 31 oct 2018;43-8.
48. Thera MA, Doumbo OK, Coulibaly D, Diallo DA, Sagara I, Dicko A, et al. Safety and Allele-Specific Immunogenicity of a Malaria Vaccine in Malian Adults: Results of a Phase I Randomized Trial. *PLOS Clin Trials*. 24 nov 2006;1(7):e34.
49. SIDI SIBY. Etude de la variation des paramètres biochimiques et hématologiques dans le district de BAMAKO. 2008;15(3-5):613-26.

50. Bejon P, Williams TN, Nyundo C, Hay SI, Benz D, Gething PW, et al. A micro-epidemiological analysis of febrile malaria in Coastal Kenya showing hotspots within hotspots. Pascual M, éditeur. eLife. 24 avr 2014;3:e02130.
51. Hodgson SH, Juma E, Salim A, Magiri C, Njenga D, Molyneux S, et al. Lessons learnt from the first controlled human malaria infection study conducted in Nairobi, Kenya. Malar J. 28 avr 2015;14(1):182.
52. Assadou H Mahamadoun IS, Mamady Kone KS, Bourama Kamate YS. Common findings and exclusions during enrollment of adult malian volunteers for malaria vaccine studies. ASTMH. 2016;9.
53. Traore Y, Dicko Traore F, Teguede I, Mounkoro N, Thera A, Sissoko A, et al. Prevention De La Transmission Mere Enfant Du Vih En Milieu Hospitalier Africain, Bamako-Mali. 2011 [cité 28 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/3077>
54. Merepen A. G. Frequencies of Hepatitis B, Hepatitis C and HIV Infection Among Volunteers Screened for a Malaria Transmission Blocking Vaccine Trial in Bancoumana, Mali.
55. Korkoss M. Etude rétrospective de la prévalence de l'infection à HIV chez les femmes enceintes vues en consultation prénatale du 01 janvier 2008 au 31 Décembre 2009 à l'ASACOMSI à propos de 46 cas. 2011 [cité 28 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/1127>
56. KARIMA K, BENZEGHADI H. Les infections urinaires chez les nourrissons [Thèse de Médecine Générale]. [Algérie]. 2015.
57. Zitu TM. Etude de la protéinurie à la bandelette urinaire chez les personnes vivant avec le VIH au Service des Maladies Infectieuses. 2018 [cité 14 déc 2021]; Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/2016>
58. Sumaili E, Nseka N, Makulo JR, Zinga C, Longo A, Mukendi SK. Statut socioéconomique et protéinurie: Résultats de la campagne de dépistage des maladies de rein 2007 Kinshasa. Ann Afr Med. 1 janv 2009;2.

# ANNEXE

## **X. ANNEXES :**

### **1. Mode opératoire de l'électrocardiogramme :**

#### **➤ Position des électrodes :**

**Dérivation frontale :** on fixe une électrode à l'extrémité de chaque membre

- Borne rouge : bras droit
- Borne jaune : bras gauche
- Borne noire : pied droit
- Borne verte : pied gauche

#### **➤ Dérivations précordiales :** on fixe les électrodes au niveau du thorax

- V1: 4° espace intercostal, bord droit du sternum
- V2: 4° espace intercostal, bord gauche du sternum
- V4: 5° espace intercostal gauche, sur la ligne médio claviculaire
- V3: entre V2 et V4
- V6: prolonge l'horizontale de V4 jusqu'au flanc (sur la ligne axillaire moyenne)
- V5: entre V4 et V6

#### **➤ Réalisation de l'examen**

- Volontaire allongé, torse nu, sur un plan horizontal (à plat +++)
- Dégraisser les zones cutanées où on applique les électrodes à l'éther
- Etaler une fine couche de pâte conductrice sur les électrodes
- Poser les électrodes
- Les relier à l'appareil
- Demander au volontaire de garder les jambes allongées, les bras le long du corps et de ne pas bouger pendant l'enregistrement de l'ECG.

2. Mali Laboratoire Graduation EI  $\geq$  15 ans

Valeurs hématologiques et biochimiques <sup>1,2</sup>	Bénin (Grade 1)	Moderée (Grade 2)	Sévère (Grade 3)	Menace Potentiellement la vie (Grade 4)
Hémoglobine (Homme) - mg/dL	9,5 – 10,3	8,0 – 9,4	6,5 – 7,9	<6,5 et / ou nécessitant une transfusion
Hémoglobine (Femme) mg/dL	8,0 – 9,0	7,0 – 7,9	6,0 – 6,9	<6 et / ou nécessitant une transfusion
Augmentation de WBC - 103/ $\mu$ L	11,5 – 15,0	15,1 – 20,0	20,1 – 25,0	> 25,0
Diminution de WBC- 103/ $\mu$ L	2,5 – 3,3	1,5 – 2,4	1,0 – 1,4	< 1,0 avec fièvre
Diminution des neutrophiles et des granulocytes <sup>3</sup> - 103/ $\mu$ L	0,80 – 1,00	0,50 – 0,79	< 0,50	< 0,50 avec fièvre
Diminution des Plaquettes - 103/ $\mu$ L	100 – 110	70 – 99	25 – 69	< 25
Créatinine (Homme) - $\mu$ mol/L	124,00 – 150,99	151,00 – 176,99	177,00 – 221,00	> 221,00 et nécessite une dialyse
Créatinine (Femme) - $\mu$ mol/L	107,00 – 132,99	133,00 – 159,99	160,00 – 215,99	> 216,00 et nécessite une dialyse
Tests de la fonction hépatique /ALAT - U/L	75,0 – 150,9	151,0 – 300,9	301,0 – 600,0	> 600,0

### 3. Mali Laboratoire Graduation EI, <15 ans

Valeurs hématologiques et biochimiques 1, 2	Bénin (Grade 1)	Moderée (Grade 2)	Sévère (Grade 3)	Menace Potentiellement la vie (Grade 4)
Hémoglobine (Homme/Femme) - mg/dL	7,5 – 8,4	6,1 – 7,4	5,0 – 6,0	< 5,0 g/dL
Augmentation de WBC - $10^3/\mu\text{L}$	14,5 – 16,0	16,1 – 20,0	20,1 – 30,0	>30,0
Diminution de WBC - $10^3/\mu\text{L}$	2,5 – 3,3	1,5 – 2,4	1,0 – 1,4	< 1,0 avec ou sans fièvre
Diminution des neutrophiles et des granulocytes <sup>3</sup> - $10^3/\mu\text{L}$	0,75 – 0,99	0,50 – 0,74	< 0,50	< 0,50 avec fièvre
Diminution des Plaquettes - $10^3/\mu\text{L}$	100 – 120	70 – 99	25 – 69	< 25
Créatinine (Homme/Femme) - $\mu\text{mol/L}$	95,00 – 119,99	120,00 – 149,99	150,00 – 200,00	> 200,00 et nécessite une dialyse
Tests de la fonction hépatique /ALAT - U/L	75,0 – 150,9	151,0 – 300,9	301,0 – 600,0	> 600,0

### 4. Valeurs de laboratoire normales institutionnel

Chimie <sup>1</sup>	Référence
Créatinine (Femme) - $\mu\text{mol/L}$	< 72
Créatinine (Male) - $\mu\text{mol/L}$	48 – 98
ALAT - U/L	< 41

## Hématologie

Hématologie <sup>1</sup>	Référence
Hémoglobine (Femme) - mg/dL	9,1 – 13,8
Hémoglobine (Homme) - gm/dL	10,8 – 15,8
WBC - 10 <sup>3</sup> /μL	3,6 – 9,0
Nombre absolu des neutrophiles et des granulocytes - 10 <sup>3</sup> /μL	1,3 – 4,4
Nombre absolu de lymphocytes - 10 <sup>3</sup> /μL	1,3 – 4,4
Nombre Plaquette (Femme) - 10 <sup>3</sup> /μL	144 – 413
Nombre Plaquette (Homme) - 10 <sup>3</sup> /μL	114 – 335

## Analyse d'urine d'urine /

Urine <sup>1</sup>	Référence
Proteine	None or Trace
Sang (microscopique) –	Aucun ou trace
RBC/HPF	< 5

**Enfants (5-15 ans) Intervalle de référence en hématologie \***

<b>Hematology</b>	<b>Reference Interval</b>	<b>Units</b>
WBC- Leukocytes	4.5 – 10.5	10 <sup>3</sup> /μL
Hémoglobine	9.6 – 13.5	g/dL
Nombre Plaquette	138– 455	10 <sup>3</sup> /μL
Nombre absolute Lymphocyte	1.8 – 5.4	10 <sup>3</sup> /μL
Nombre bsolute Granulocyte**	1.12 – 6.86	10 <sup>3</sup> /μL

**Intervalles de référence en biochimie \***

<b>Chimie</b>	<b>Référence Interval</b>	<b>Unités</b>
ALAT	5,06 – 53,4	U/L
Créatinine	< 48,9	μM/L

## Fiche signalétique

**Nom :** POUDIOUGO

**Prénom :** Ousmane

Abel

**Nationalité :** Malienne

**Titre :** ETUDE DE LA MORBIDITE DANS UN SITE D'ESSAI COMMUNAUTAIRE DE VACCIN BLOQUANT LA TRANSMISSION DU PALUDISME, DONEGUEBOUGOU, MALI.

**Date de soutenance :** 02 /12 /2021

**Ville de soutenance :** Bamako

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

**Secteur d'intérêt :** Santé publique, Epidémiologie et Essai clinique.

### Résumé :

La conduite des essais cliniques de vaccins antipaludiques est déterminante dans l'évaluation des différents candidats vaccins disponibles. La connaissance de la morbidité dans les sites d'essai est indispensable pour mieux déterminer les critères de non-inclusion et aussi déterminer des normes pour certains paramètres dans ces populations d'étude.

Pour atteindre ce but nous avons effectué des passages pour dépister les volontaires en vue de leur enrôlement dans des essais de vaccins antipaludiques à Donéguébougou et Sirababougou sur 1385 volontaires d'Avril à Novembre 2019 tout sexe confondu âgé d'1 an et Plus.

L'interrogatoire et l'examen physique ont été effectués par les médecins. Ensuite les volontaires sont passés au laboratoire pour les prélèvements de sang et de l'urine après leur passage au poste clinique. Les prélèvements sanguins du tube EDTA ont été mis en agitation de façon délicate avant leur analyse par les automates et les prélèvements sanguins des tubes secs ont été centrifugés après coagulation. Les sérums pour l'ELISA ont été aliquotés et mis en congélation avant leur envoie à Bamako pour l'analyse proprement dite.

Les différentes analyses des échantillons ont été réalisées selon les bonnes pratiques de laboratoire. Les résultats ont été transcrits dans les dossiers des participants et ensuite ont été enregistré dans la base des données (idatafax) pour pouvoir les exploiter.

A l'issue de notre étude il ressort que :

- ❖ 14,3 % des volontaires présentaient des anomalies au niveau des appareils Orl/Odonto-Stomatologie/Ophtalmologiques suivies des anomalies Hépatogastro-entérologiques avec 9,6 %.
- ❖ Seulement 0,43 % des volontaires avaient t l'intervalle QTc anormal.
- ❖ Les volontaires âgés de 5 ans et plus qui se sont présentés au laboratoire :
  - 8,5 % présentaient des anomalies Hématologiques ;
  - 9,5 % avaient des anomalies biochimiques ;
  - Concernant les bandelettes urinaires les cas d'Hématurie étaient plus fréquents que les cas de protéinurie respectivement 18,6 % et 3,9 %.
  - Au dépistage la fréquence du VIH était 0,004 %.
  - 6 cas de grossesse ont été observés chez les participantes en âge de procréer

Nos résultats ont été comparés avec certains résultats trouvés dans la littérature. Dans la littérature les études se sont intéressées à publier les taux d'éligibilité dans son ensemble et ne se sont pas intéressées au taux d'éligibilité par paramètres.

Il ressort au terme de notre étude que les cas de créatininémie et d'hématurie élevées étaient les conditions biologiques anormales les plus observées .Il serait d'un intérêt capital d'éclaircir certaines zones d'ombres que nos résultats montrent. Mener cette étude dans chaque site d'essais clinique aurait une importance capitale pour les études cliniques à venir.

**Mots clés :** Screening, Morbidité, Essais cliniques, Taux d'éligibilité, Donéguebougou, Mali.

**Last name : POUDIOUGO**

**First name Ousmane Abel**

**Nationality:** Malian

**Title:** STUDY OF MORBIDITY AT A COMMUNITY TEST SITE FOR MALARIA BLOCKING VACCINE, DONEGUEBOUGOU, MALI.

**Defense date:** 12/02/2021

**Defense city:** Bamako

**Place of deposit:** Library of the Faculty of Medicine and Odontostomatology.

**Sector of interest :** Public health, Epidemiology and Clinical trial.

### **Summary :**

The conduct of clinical trials of malaria vaccines is decisive in the evaluation of the various vaccine candidates available. Knowledge of the morbidity in the test sites is essential to better determine the criteria for non-inclusion and also to determine standards for certain parameters in these study populations.

To achieve this goal, we carried out passages to screen the volunteers with a view to their enrollment in antimalarial vaccine trials in Donéguébougou and Sirababougou on 1385 volunteers from April to November 2019 of all sexes, aged 1 year and over.

The interrogation and physical examination were carried out by the doctors. Then the volunteers went to the laboratory for blood and urine samples after their visit to the clinic. The blood samples from the EDTA tube were gently stirred before their analysis by the automatic devices and the blood samples from the dry tubes were centrifuged after coagulation. The sera for the ELISA were aliquoted and frozen before being sent to Bamako for the actual analysis.

The various analyzes of the samples were carried out according to good laboratory practices. The results were transcribed in the files of the participants and then were recorded in the database (idatafax) to be able to use them.

At the end of our study it emerges that :

- ❖ 14.3% of the volunteers presented abnormalities in the Orl / Odonto-Stomatology / Ophthalmological apparatuses followed by Hepato-gastroenterological abnormalities with 9.6%.
- ❖ Only 0.43% of volunteers had abnormal QTc interval.
- ❖ Volunteers aged 5 years and over who presented to the laboratory :
  - 8.5% presented with haematological abnormalities ;
  - 9.5% had biochemical abnormalities;
  - Regarding urine strips, cases of Hematuria were more frequent than cases of proteinuria, respectively 18.6% and 3.9%.
  - At screening the frequency of HIV was 0.004%.
  - 6 cases of pregnancy were observed in participants of childbearing age

Our results were compared with some results found in the literature. In the literature, the studies are interested in publishing the eligibility rates as a whole and are not interested in the eligibility rate by parameters.

It emerges at the end of our study that the cases of elevated creatinine and hematuria were the abnormal biological conditions the most observed. It would be of capital interest to clarify certain gray areas that our results show. Conducting this study at each clinical trial site would be of utmost importance for future clinical studies.

**Keywords:** Screening, Morbidity, Clinical trial, Eligibility rate, Donéguébougou, Mali

## 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'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

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

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

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

Respectueux et reconnaissant envers mes 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 couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**Je le jure !**