

MINISTERE DES ENSEIGNEMENTS SECONDAIRE
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple - Un But - Une Foi

Direction Nationale de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE DU MALI
FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE
ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

Année Universitaire 1997-1998 n° 24

TITRE

**EPIDEMIOLOGIE DU PALUDISME ET DYNAMIQUE
DE LA CHLOROQUINO-RESISTANCE DANS UNE
ZONE DE SAVANE SOUDANO-GUINEENNE AU MALI**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 25 Avril 1998 à 10H00 devant la Faculté
de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali

Par Hamadoun GUINDO

**Pour obtenir le grade de Docteur en PHARMACIE
(Diplôme d'Etat)**

Examineurs :

Président : Professeur Amadou DIALLO
Membres : Docteur Adama BERTHE
Docteur Abderhamane Sideye MAIGA
Directeur de thèse : Professeur Ogobara K. DOUMBO

Ce travail a été financé par le projet Mali-Tulane, TMRC/NIH ID : 1P 50 AI 3946101

ADMINISTRATION

DOYEN :**MOUSSA TRAORE** - PROFESSEUR

1er ASSESSEUR: **AROUNA KEITA** - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

2ème ASSESSEUR : **ALHOUSSEYNI AG MOHAMED** - MAITRE DE CONFERENCES
AGREGE

SECRETAIRE PRINCIPAL: **BAKARY CISSE** - MAITRE DE CONFERENCES

ECONOME: **MAMADOU DIANE** CONTROLEUR DES FINANCES

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Aliou BA	Ophthalmologie
Mr Bocar SALL	Ortho-Traumato.Sécourisme
Mr Souléyman SANGARE	Pneumo-phtisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L.TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Mohamed TOURE	Pédiatrie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine Interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Ennérologie

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

D.E.R.CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. **PROFESSEURS**

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Ortho-Traumatologie
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie

2. **MAITRES DE CONFERENCES AGREGES**

Mr Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Alhousséini Ag MOHAMED	O.R.L. Chef de DER

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mme SY Aissata SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif Diakité	Gynéco-Obstétrique

4. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mme DIALLO Fatimata.S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesth.-Réanimation
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Générale
Mr Sékou SIDIBE	Ortho.Traumatologie
Mr Abdoulaye K.DIALLO	Anesthésie-Réanimation
Mr Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Tiéman COULIBALY	Ortho.Traumatologie
Mme TRAORE J.THOMAS	Ophtalmologie
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale

5. ASSISTANTS

Mr Ibrahim ALWATA	Ortho.Traumatologie
Mr Sadio YENA	Chirurgie Générale

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Bréhima KOUMARE	Bactériologie-Virologie
Mr Siné BAYO	Anatomie-Path.Histoembryologie
Mr Gaoussou KANOUTE	Chimie analytique
Mr Yéya T.TOURE	Biologie
Mr Amadou DIALLO	Biologie Chef de D.E.R.
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Yénimégué A.DEMBELE	Chimie Organique
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique
Mr Bakary M.CISSE	Biochimie
Mr Abdrahamane S.MAIGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE	Biologie
Mr Sekou F.M.TRAORE	Entomologie médicale
Mr Abdoulaye DABO	Malacologie, Biologie Animale
Mr N'yenigue Simon KOITA	Chimie organique
Mr Abdrahamane TOUNKARA	Biochimie
Mr Flabou BOUGOUDOGO	Bactériologie
Mr Amadou TOURE	Histoembryologie
Mr Ibrahim I.MAIGA	Bactériologie
Mr Benoît KOUMARE	Chimie Analytique

D.E.R.DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine interne.
Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane MAIGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie, Chef de DER
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Bah KEITA	Pneumo-Phtysiologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Leprologie
Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne

3. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Abdel Kader TRAORE	Med.Interne
Mr Moussa Y.MAIGA	Gastroenterologie
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastroenterologie
Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mme Tatiana KEITA	Pédiatrie

3. ASSISTANTS

Mr Adama D.KEITA	Radiologie
------------------	------------

D E R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1.PROFESSEURS

Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
--------------------------	-------------

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Arouna KEITA	Matière Médicale (Chef de D.E.R.)
Mr Ousmane DOUMBIA	Pharmacie-Chimique.

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Elimane MARIKO	Pharmacologie
-------------------	---------------

3. MAITRE ASSISTANT

Mr Drissa DIALLO	Matières Médicales
Mr Alou KEITA	Galénique
Mr Ababacar I.MAIGA	Toxicologie

DEDICACES

Je dedie ce travail:

---- Aux **ORPHELINS** du monde entier. Confiez-vous à DIEU et travaillez. Ne faites pas de votre situation un cas social et ne vous prosternez devant qui que se soit pour ses avoir. Demandez juste ce qu'on vous doit.

Ce travail est le votre.

---- Aux victimes du paludisme, aux enfants et femmes enceintes qui constituent sa population cible.

---- A mon ami, frère, collègue j'ai nommé Souleymane GUIROU qui nous a quitté très tôt en 1992 par suite de quoi ? du paludisme. Ainsi en a décidé le **GRAND**, personne n'y pût l'empêcher. Tu n'es pas présent physiquement ce jour solennel pour assister ton ami mais je suis certain que dans ton paradis tu penses à moi. J'étais et je suis encore convaincu que tu étais l'un des collègues sur le quel notre promotion du lycée «d'Octobre 1986 à juillet 1989» pouvait compter et être fier. Rassures toi que tu es et demeureras toujours présent dans nos pensées. Je te suis très reconnaissant.

Puisse ce travail, te faire plaisir dans ta dernière demeure.

Ainsi soit- il. Amen!

---- A mes grands parents *in memorium* tant maternels que paternels.

---- A ma grand-mère *feue* **Guiréye GUINDO**. Tu as été une grand-mère, une mère et un père pour moi. Après le décès de notre père (ton unique garçon), tu t'es investie de toutes tes forces pour nous rendre la vie agréable parmi nos camarades. Tu m'as conduit à l'école comme l'avait recommandé notre père avant de s'éteindre. Tu m'as suivi jusqu'à ce que, tu répondis à ton tour à l'appel du tout puissant. Ce travail est le fruit de ta bravoure de ton courage et de ta rigueur. Tu n'as pas fait l'école des blancs mais tu as été une éducatrice exemplaire pour moi, pour les enfants de notre quartier mais aussi pour les adultes. Tu concilia beaucoup de couples au village. Rassures toi grand-mère tes attentes seront comblées et dors en paix.

Puisse Allah te donner le bonheur infini de l'autre monde.

Ainsi que soit. Amen!

---A mon père *in memoriam* : **Agadou GUINDO**.

Je ne vous ai pas assez connu. Quand le CLEMENT, le MISERICORDIEUX vous retirait son souffle je venais juste de boucler mes sept ans. Vous m'avez conduit les premiers pas à l'école de vous mêmes et avez souhaité que la grand-mère prenne les relais quand vous serrez absent d'ici. Les mots me manquent pour vous signifier quoique se soit. Nous avons voulu que vous restiez pendant longtemps à nos côtés, mais hélas l'OMNIPOTENT a décidé le contraire. Qu'il vous accueille dans son bonheur éternel.

Réposez-vous en paix chère père.

--- A ma mère **Yanaye GUINDO**:

Vous m'avez enseigné le respect de son semblable, le courage, la dignité, le travail bien fait. Je souhaite que ce travail vous apporte une toute petite lueur d'espoir. Qu'il soit pour moi le plus petit cadeau que je puisse vous offrir. Que l'ADORALBE vous accorde encore longue vie auprès de vos siens.

Trouvez ici l'expression de mon indéfectible amour filial chère mère.

--- A mes tantes: (feue)Yapènè à Anakila, Yacougnon et Yassé à Diankabou, Dado et (feue)Yabodio à Karakindé.

Vous avez donné le meilleur de vous mêmes pour participer activement à notre éducation.

Nous vous sommes sincèrement reconnaissants.

--- A mes frères (Boucari et Issa) et à ma soeur (Fatoumata) je vous dit courage, courage mille et une fois.

--- A Mlle Sabou DIAKITE très affectueusement et encore beaucoup de compréhension.

REMERCIEMENTS :

Nos remerciements vont :

---- A DIEU TOUT PUISSANT

Seul vous, pouvez nous guider dans le bon chemin, nous aider dans nos épreuves quotidiennes, continuez à nous assister encore le POURVOYEUR, le PROTECTEUR, le CHEF SUPREME, la LUMIERE.

---- A mes parents d'Anakila, de Kadiawéré , de Diankabou, de Endem, de Tom-din qui, certains par leurs apports moraux, d'autres par leurs apports matériels me permirent d'arriver au bout d'une étape de l'étude scolaire.

----A mes promotionnaires de l'école fondamentale de Diankabou et au corps enseignant de 1976 à 1986 en particulier Mamadou S KANE, Ibrahima MAIGA, Mr DIALLO, Améré TESSOUGUE, Lassina TRAORE, Djibril SISSOKO et Hamadoun Tioubado DICKO.

---- A mes promotionnaires et amis du Lycée Public de SEVARE notamment Moumouni GUINDO, Allaye GUINDO, Malick GUINDO, Ousmane GUINDO (O-G), Nouhoum GUINDO, Déné KODIO, Eizabeth KODIO, Omou SABE, Lassina Gadi TIMBINE, Djibril KASSOGUE , Hamadoun Lamine CISSE, Romain DACKO, Domion DOUYON, Makan SARR et au corps enseignant de 1986 à 1989.

---- Aux familles FOFANA, KODIO, DOLO, GUINDO à Sévaré ; SABE à Mopti.

---- A Gouro FOFANA pour ses bien faits.

---- Aux familles GUINDO à Boukassoumbougou, Hypodrome, Magnambougou, Kalabancoro.

---- Aux familles BOCOUM, LANDOURE, COULIBALY, SOUMARE, SARR, MAIGA à Lafiabougou.

---- A Yoro Bocoum et Fatoumata Landouré je vous en suis très très reconnaissant.

---- Au Docteur COULIBALY qui m'a accueilli et me traite comme un frère, à sa famille et au personnel de l'Officine le (M'PEWO).

---- Aux familles DICKO à Korofina, TRAORE à Bolibana.

---- A la famille Samou DIAKITE à Sikasso.

---A tous les étudiants au Mali, particulièrement ceux de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

---- A tous mes promotionnaires de la Faculté (promotion 1989-1995) notamment :

Ousmane Farka MAIGA, Sambou DABO, Mahamadoun GUINDO, Amadou Makan Sarr, Soumaïla COUMARE et Mariam BOCOUM.

---A tous mes voisins de chambre à l'internat (des chambres RDC-11, E2-16, E1-2 et E1-7) merci pour votre coopération et votre compréhension.

--- A l'administration de la faculté (FMPOS).

--Aux corps enseignants en particulier Moussa HARAMA, Ousmane DOUMBIA, Ababacar MAIGA, Elimane MARIKO, Drissa DIALLO, Arouna KEITA, Bacary CISSE (secrétaire principal de la FMPOS). Toute ma reconnaissance et mon profond respect.

--A la population de Bancoumana qui a participé avec enthousiasme et sérieux à la réalisation de ce travail particulièrement les enfants de 0 à 9 ans.

--Aux guides qui, activement nous ont aidé au suivi complet et correct de nos patients.

--A la famille Bandiougou CAMARA qui me renforça mon goût pour la vie en campagne.

---- Aux agents du centre de santé de Bancoumana pour leur franche collaboration.

Aux chercheurs du DEAP/MRTC

Je ne citerai pas de noms au risque d'en oublier certains ;

... à mes camarades promotionnaires du DEAP, merci pour votre sincère collaboration.

... à mes cadets du DEAP, beaucoup de courage, plein de succès et surtout assez de patience.

.. à mes aînés du service, pour l'esprit d'équipe que avez cultivé et enseigné à vos cadets.

... aux chauffeurs, aux manoeuvres et à l'administration pour la convivialité avec laquelle nous avons travaillé.

Aux Responsables et aux Financiers du DEAP/MRTC.

... aux Professeurs: Philip RANCK, Amadou DIALLO, SANGARE Constance SOUCKO, Ogobara K DOUMBO, Yeya Tiémoko TOURE ; pour vos qualités qui ont permis la création et la montée au sommet international de ce service mais aussi pour la bonne formation que reçoivent vos élèves.

... au Docteur SAKAI pour son apport matériel et moral.

... au projet Mali-Tulane, TMRC/NIH pour son apport matériel.

Aux membres du jury :

--- A notre maître et président du jury Professeur Amadou DIALLO

Professeur de biologie animale, de zoologie et de génétique à la FMPO

Chef de DER des sciences fondamentales à la FMPO.

Vous nous aviez enseigné avec éloquence, de façon claire, précise et sérieuse vos cours de biologie, de zoologie et de génétique

Nous avons beaucoup bénéficié de vos précieux conseils et de votre disponibilité pendant la réalisation de ce travail.

Votre disponibilité, votre simplicité, votre abord facile m'ont assez émerveillé.

Permettez- nous chère maître de vous exprimer toute notre gratitude et nos sincères respects.

--- A notre maître et juge Docteur Adama BERTHE.

Spécialiste en santé publique, Chef de la division d'Epidémiologie du Mali.

Votre simplicité, votre abord facile, votre disponibilité m'ont énormément touché. Votre esprit critiques en santé publique j'en suis sûr va améliorer la qualité scientifique de ce travail. Nous voudrions vous connaître encore d'avantage. Permettez nous de vous exprimer nos remerciements les plus sincères.

--- A notre maître et juge Docteur Abderhamane Sideye MAIGA.

Maître de conférence en parasitologie, mycologie.

Chargé de cours de parasitologie et de mycologie à la FMPO.

Nous avons beaucoup apprécié l'atmosphère et les qualités avec lesquelles vous nous aviez transmis une partie de vos connaissances en parasitologie et en mycologie.

Votre franchise et vos approches concrètes des choses font de vous un maître idéal.

Merci infiniment chère maître.

--- Au directeur de thèse, professeur Ogobara K DOUMBO.

Professeur agrégé de parasitologie mycologie, Médecin chef du D.E.A.P.

Directeur du cours d'épidémiologie pour cadres supérieurs de la santé en Afrique,

Merci de la confiance que vous avez portée en nous pour mener ce travail. Vous nous avez appris pendant notre séjour dans votre département la patience, le sens de l'esprit d'équipe, du dévouement, de l'endurance et de la persévérance dans le travail bien fait. Nous vous en sommes très reconnaissant et nous vous assurons de notre profonde gratitude.

**EPIDEMIOLOGIE DU PALUDISME ET
DYNAMIQUE DE LA CHLOROQUINO-
RESISTANCE DANS UNE ZONE DE SAVANE
SOUDANO-GUINEENNE AU MALI.**

TABLE DE MATIERES:

I	INTRODUCTION	1
	-Hypothèse de recherche.....	4
II	OBJECTIFS	4
III	RAPPELS	5
	Amino-4-quinoléines.....	5
	Amino-alcools.....	11
	Hypothèses du mécanisme d'action des antipaludiques.....	14
	Mécanisme d'action des antipaludiques.....	15
	Définition de la chimiorésistance.....	16
	Mécanisme de la chimiorésistance.....	16
	Conditions d'apparition des souches chimiorésistante.....	16
	Facteurs favorisant l'emergence et la diffusion de la chimiorésistance.....	17
	Hypothèse de la pression médicamenteuse.....	17
	Immunité de la population.....	17
	Voyages.....	18
	Rôle de l'anophèle dans la diffusion de la résistance.....	18
	Tests d'évaluation de la chimiorésistance.....	19
IV	METHODOLOGIE	27
	Lieu d'étude.....	27
	Population d'étude.....	31
	Période d'étude.....	32
	Type d'étude.....	32
	Echantillonnage.....	32
	Personnel.....	33
	Déroulement du travail sur le terrain.....	35
	Management de données.....	43
	Organisation du traitement à la chloroquine.....	44
V	RESULTATS	45
	-Passages transversaux	
	Pression médicamenteuse.....	45
	Résultats parasitologiques.....	46
	Indices plasmodiques.....	47
	Indices gamétocytiques.....	48
	Formule parasitaire.....	50
	Indices spléniques.....	52
	Prévalence des accès fébriles.....	53
	-Suivi longitudinal	
	Place du paludisme dans les consultations au CSCOM de Bncoumana.....	54
	Taux d'incidence palustre par tranches d'âge.....	56
	Saisonnalité des cas cliniques de paludisme par an.....	58
	Temps moyen de réinfection.....	59
	Evolution des densités parasitaires ua cours du traitement.....	60
	Paludisme grave selon la définition du projet TMRC.....	62
	Mortalité.....	65
	Létalité.....	65

Prurit.....	65
-Résistances parasitologiques à la chloroquine.....	66
-Echecs thérapeutiques à la chloroquine.....	72
VI Commentaires et discussion.....	79
VII Conclusion et recommandations.....	87
VIII Résumé.....	89
Références bibliographiques.....	91
Annexe.	

LISTE DES ABREVIATIONS.

ADN : Acide DeoxyriboNucléique

al : allieled

ARN : Acide ribonucléique.

C-6, C-9, C-8 : Carbone en position 6, 9, et 8.

5-Cl, 6-Cl, 7-Cl, 8-Cl : Chlore en position 5, 6, 7 et 8.

DDT : Dichloro-Diphenyl-Trichloroéthane.

DEAP : Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires.

ETP : Echec thérapeutique précoce.

ETT : Echec thérapeutique tardif.

GE : Goutte épaisse.

IG : Indice gamétocytaire

IP : Indice plasmodique.

IS : Indice splénique.

J0 : Premier jour du suivi

J1 : deuxième jour du suivi.

J2 : Troisième jour du suivi

J3 : Quatrième jour du suivi

J7 : huitième jour du suivi.

J14 : Quinzième jour du suivi.

M.R.T.C : Malaria research and training center.

NIH : National Institut of Health.

PNLA : Programme National de Lutte Antipaludique.

P. falciparum : *Plasmodium falciparum*.

P^H : Potentiel d'hydrogène.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

RCS : Réponse clinique satisfaisante.

RI : Résistance parasitologique de type I.

RII : Résistance parasitologique de type II.

RIII : Résistance parasitologique de type III.

S : Sensible.

S.R.O : Solution de réhydratation orale.

T.M.R.C : Tropical Medecine Research Center.

INTRODUCTION - OBJECTIFS - RAPPELS

I INTRODUCTION.

Le paludisme ou malaria est une érythrocytopathie hémolysante et fébrile due au développement et à la multiplication dans l'organisme (les hépatocytes puis les hématies) d'une des quatre espèces plasmodiales inféodées à l'homme. Il s'agit du *Plasmodium falciparum*, du *Plasmodium ovale*, du *Plasmodium malariae* et du *Plasmodium vivax* ; qui sont transmis par la piqûre de l'Anophèle femelle.

Aujourd'hui encore cette parasitose reste un problème redoutable de santé publique dans les pays tropicaux. En effet les estimations de l'OMS (1992)[39] révèlent, plus de 110 millions de cas observés chaque année à travers le monde dont 90 millions en Afrique au sud du Sahara. Selon Mouchet et *al.* sur le continent africain le paludisme est devenu une composante de l'environnement.

En Afrique au sud du Sahara le paludisme tue 1 à 2 millions d'enfants chaque année. Un enfant sur 20 meurt du paludisme avant l'âge de 5 ans [39].

La mortalité et la morbidité directement attribuables au paludisme constituent un obstacle majeur au développement socio-économique de nos pays. Dans nos zones rurales les périodes de haute transmission palustre riment avec les moments de pleines activités champêtres.

Au Mali, le paludisme est présent presque sur tout le territoire avec une prévalence qui augmente du nord vers le sud. Les 4 espèces plasmodiales sont retrouvées avec une prédominance de *Plasmodium falciparum*, elle est la plus dangereuse, responsable de l'accès pernicieux. En effet elle représente 85 à 95% de la formule parasitaire [27]. Elle est responsable de 13% de mortalité et de 15,6% de morbidité dans la population générale [16].

Les stratégies de lutte ont subi une évolution considérable en fonction des nouvelles connaissances sur la maladie. Pour la protection, la découverte d'insecticides à effets rémanents tel le DDT a suscité de grands espoirs. L'éradication du paludisme alors paraissait possible et la 8ème assemblée générale de l'OMS recommandait en 1955 une campagne d'éradication [37]. Ce programme très ambitieux était basé sur la lutte anti-

vectorielle par l'utilisation d'insecticide de contact. Quant au traitement curatif il a évolué des traitements traditionnels par l'utilisation des écorces de plantes comme la *quinquina* (infusion et poudre) à l'utilisation des médicaments modernes, naturels et synthétiques de plus en plus efficaces. Nous pouvons citer : la quinine (alcaloïde naturel extrait de quinquina) pour le traitement des cas graves, la chloroquine, l'amodiaquine pour le traitement des accès simples, la sulfadoxine-pyriméthamine pour le traitement de deuxième recours. Ces trois groupes pharmacologiques sont recommandés au Mali par le PNLA (Programme National de Lutte Antipaludique). D'autres antipaludiques sont commercialisés au Mali : il s'agit de l'halofantrine, de la méfloquine, l'association sulfadoxine-pyriméthamine-méfloquine, du proguanil, du cycloproguanil, de la pyriméthamine, des dérivés du *qinghaosu* (l'arthémète, de l'arthémisine).

Cependant depuis les années 1960 l'OMS a constaté l'échec des tentatives d'éradication de la maladie par l'usage des insecticides. Dès lors elle a préconisé des stratégies de lutte dans le but de contrôler la mortalité et la morbidité de la maladie plutôt que de vouloir l'éradiquer. Ce nouveau programme utilise comme arme, la chimioprophylaxie des groupes cibles et la chimiothérapie systématique des accès fébriles, associés à l'usage des supports imprégnés des insecticides pyréthroïdes. L'espoir a été fondé sur l'utilisation des amino-4-quinoléines, particulièrement la chloroquine qui était l'antipaludique idéal, peu cher, efficace et dénué de toxicité [38]. C'est la politique que le Mali adopta depuis 1993 avec le Programme National de Lutte Antipaludique (PNLA).

L'utilisation à base communautaire de la chloroquine dans la prévention et la prise en charge systématique des cas de fièvre fait courir un risque de la diminution des souches de *P. falciparum* sensibles et l'émergence des mutants résistants.

En effet en 1960 YOUNG et MOORE ont observé le premier cas d'échec de la chloroquine dans le traitement d'une infestation à *Plasmodium falciparum* en Colombie. Des cas similaires furent rapportés du Venezuela et du Brésil [43]. A la même période, l'existence des souches de *P. falciparum* chloroquino-résistantes a été signalée en Thaïlande, dans la presqu'île Malaisie, au Viet-nam chez les militaires américains.

Entre 1975 et 1980 en Amérique du Sud les résistances se sont étendues à toute l'Amazonie, sur les Guyanes, le Surinam, le Vénézuéla, la Colombie, sur le Pérou, le Brésil et la frontière Bolivie-B Brésil. En Amérique centrale les résistances n'avaient été décrites qu'au Panama [3]. Pendant la même période au Sud-Est Asiatique, la diffusion de ce phénomène toucha de nombreuses populations du Sud de la Chine, de la Malaisie, d'Indonésie, des Philippines. Les polychimiorésistances ont rapidement suivi dans les frontières Thaïlande-Laos, en Birmanie, au Viet-nam, à Bornéon et quelques îles privilégiées [3].

Dans le sous continent Indien la diffusion est partie par contiguïté du Bangladesh dans toutes les régions Est de l'Inde et du Nord jusqu'au Népal [3].

En Afrique, les premiers cas furent suspectés en 1972 en Ethiopie et sur la côte-est de Madagascar et en 1975 au Mozambique. En 1978 quelques cas sporadiques ont été décrits aux Comores et à Madagascar. La confirmation *in vitro* est intervenue au Kenya et en Tanzanie en 1978. En 1982 la résistance a été signalée au Soudan, en 1983 au Malawi, au Botswana, au Zimbabwe et au Mozambique. En 1984 l'extension du phénomène était notable en Afrique centrale par le Rwanda, le Burundi, le Zaïre, la Namibie, l'Angola. Le Cameroun, la Guinée-Equatoriale, le Gabon et le Congo-Brazzaville furent progressivement touchés en 1985.

Le phénomène est apparu en Afrique de l'ouest en 1986 au sud du Bénin, au Togo, au Ghana, au Nigéria et en Côte d'Ivoire en 1987.

Au Mali, les premiers cas de chloroquino-résistance ont été signalés en 1987 chez des expatriés français ayant séjourné au Mali et les premiers cas chez les autochtones ont été décrits en 1989 à Sako[7].

Aujourd'hui nous disposons d'une batterie de tests qui nous permettent d'évaluer les niveaux de résistance. Ces techniques d'évaluation des chimiorésistances sont les tests *in vivo* standardisés de l'OMS de 7, 14, ou 28 jours, le test simplifié du C.R.C.P/O.C.C.G.E, les tests *in vitro* dont celui de Krogstad, la PCR (Polymérase Chain Reaction), le microtest et le semi-microtest de l'OMS.

Depuis l'apparition de la chloroquino-résistance, plusieurs études furent menées au Mali. Cependant elles présentent certaines insuffisances. Les unes ont été réalisées sur un échantillon très réduit [7], d'autres sur des périodes assez courtes de suivi 7 jours [26]. Pour combler ses lacunes et évaluer l'évolution de la chloroquino-résistance il nous a paru opportun de faire une étude sur l'épidémiologie du paludisme et la dynamique de la chloroquino-résistance dans une zone de la savane soudano-guinéenne, sur un grand échantillon de sujets, pendant deux saisons de transmission, et sur une période de suivi assez longue (14jours), par le test *in vivo* actualisé de l'OMS [40].

Hypothèse : *L'administration de la chloroquine à base communautaire bien conduite dans une zone d'endémie palustre pour le traitement curatif et la prévention du paludisme n'augmenterait pas des cas de chloroquino-résistances.*

Pour tester cette hypothèse nous nous sommes fixés les objectifs suivants.

II Objectifs:

1) Objectif général.

Evaluer le niveau et la dynamique de la chloroquino-résistance dans une zone soudano-guinéenne au Mali après l'application de la stratégie de prise en charge à base communautaire.

2) Objectifs spécifiques.

2-1- Déterminer le niveau d'endémicité du paludisme par de enquêtes cliniques (IS) et parasitologiques (IP, IG) chez les enfants de 0-9 ans à Bancoumana.

2-2- Déterminer le rôle d'une surveillance active biologique dans la prise en charge des cas febriles au niveau communautaire.

2-3- Estimer le niveau et la dynamique de la chloroquino-résistance pendant deux saisons de transmission.

2-4- Déterminer les taux d'échec thérapeutique : Echec Thérapeutique Précoce (ETP) et Echec Thérapeutique Tardif (ETT) à la chloroquine.

2-5- Déterminer la proportion du prurit résultant de l'ingestion de la chloroquine.

III- Rappels .

1- Rélations structures-activités de quelques classes d'antipaludiques.

Définition: Un antipaludique est un produit naturel ou de synthèse qui, administré par la voie orale, ou par la voie parentérale, ou encore par la voie rectale, à dose unique ou à doses répétées permet de détruire le parasite du paludisme ou de bloquer sa croissance dans le but de prévenir ou de guérir de la maladie palustre.

1-1 AMINO-4-QUINOLEINES:

- Chloroquine

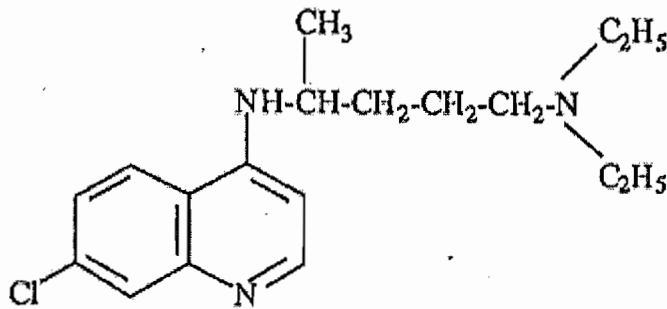


figure : 1 Structure de la chloroquine

Hydroxychloroquine (Plaquenil®)

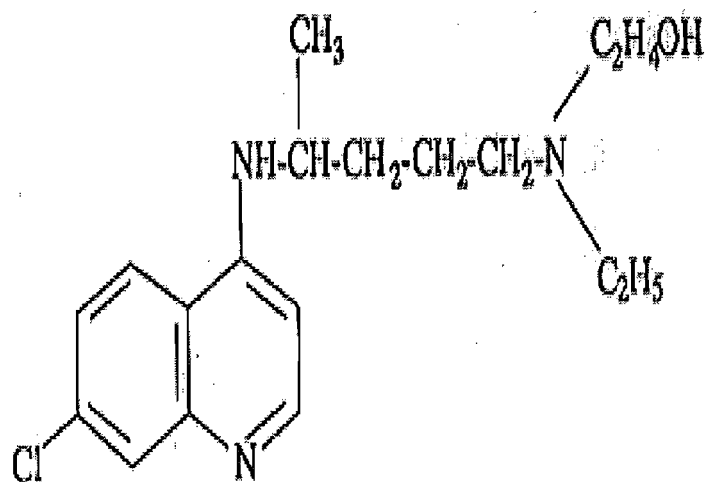


Figure : 2 structure de l'hydroxy-chloroquine

Oxychloroquine

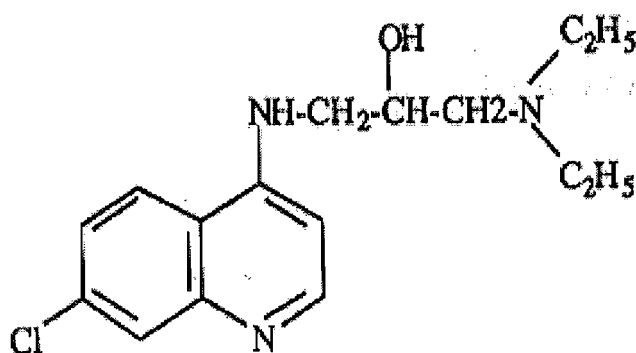


Figure 3: Structure de l'oxychloroquine

- Novaldiamine

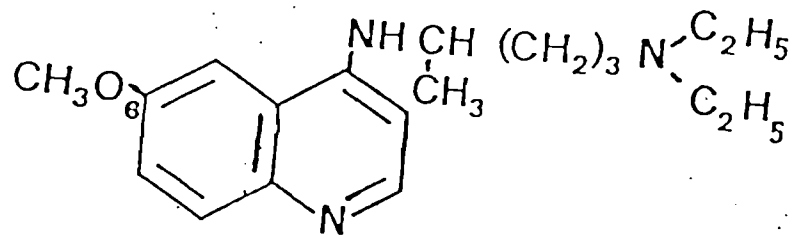


Figure 4 : Structure de la novaldiamine

- Dabéquine

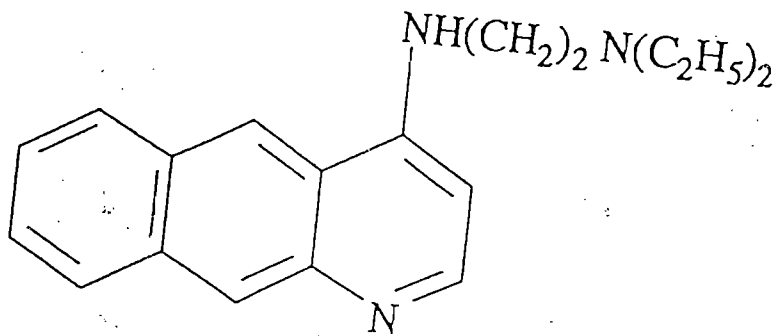


Figure 5: Structure de la dabéquine

Amodiaquine

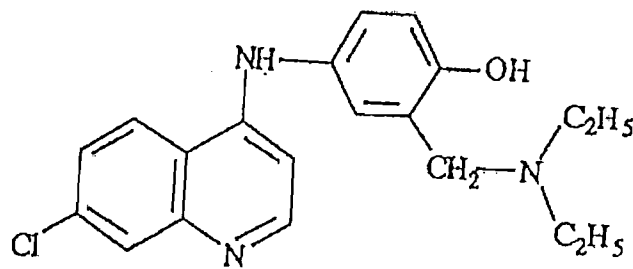


Figure 6 : Structure de l'amodiaquine

Amopyroquine

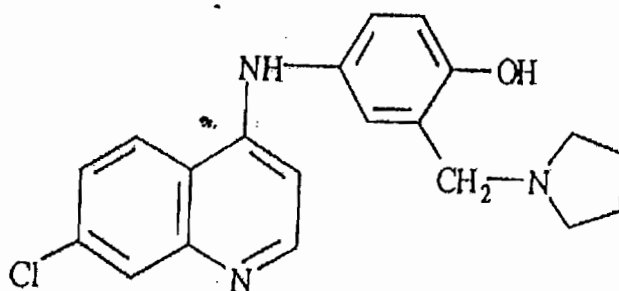


Figure 6 : Structure de l'amopyroquine

- Cycloquine

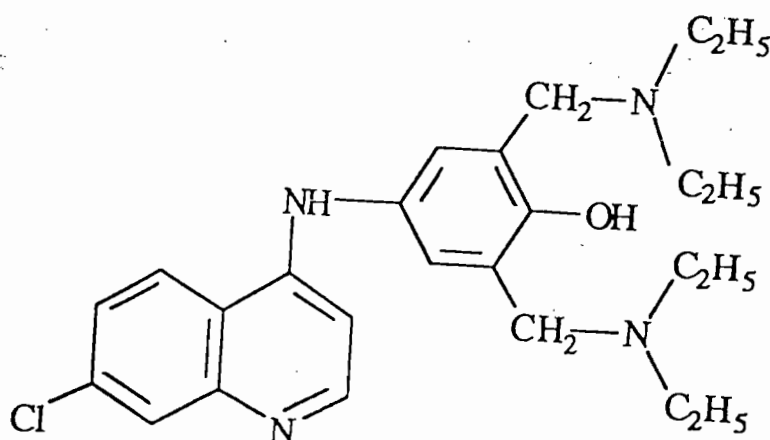


Figure 7 : Structure de la cycloquine

noyau, toujours avec la chaîne latérale de la chloroquine en position 4 diminuent l'activité antipaludique [49].

Parmi les différents substituants en diverses positions du noyau le 7-Cl est le plus actif [11]. De même que parmi les analogues d'amodiaquine, le 7-Cl est le plus actif.

Modification de la chaîne latérale.

La distance entre l'azote du groupe aminé en position 4 et de l'azote du groupe aminé tertiaire de la chaîne latérale est importante. Toutes les molécules (chloroquine, déséthylechloroquine amodiaquine, amopyroquine, cycloquine, tébuquine) avec 2 à 5 atomes de carbone entre les deux atomes d'azote gardent leur activité antipaludique. Après 5 atomes de carbone entre les 2 azotes le produit devient moins actif et plus toxique chez les plasmodies aviaires [49].

Groupe aryle, alkyle, hydroxyle, alkyoxy et thioéther.

En général un groupe aryle diminue l'activité tandis qu'un substituant (autre que le méthyle) produit un dérivé plus toxique que la chloroquine [49]. Un substituant hydroxyle ou alkyoxy sur un des atomes de carbone dans la chaîne latérale rend le dérivé un peu moins actif et moins toxique que la chloroquine chez Plasmodium humain mais n'offre pas d'avantages que la chloroquine. Un thioéther dans la chaîne diminue l'activité.

1-2 AMINO-ALCOOLS:

Alcaloïde naturel.

Quinine : Elle reste très efficace (shizontocide) sur les souches de *P.falciparum* chloroquino-résistantes.

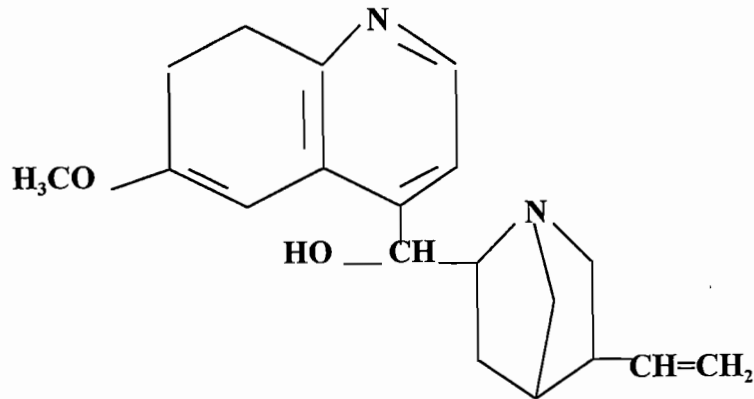


Figure 9 : Structure de la quinine

Quinoléine-méthanol.

Méfloquine :

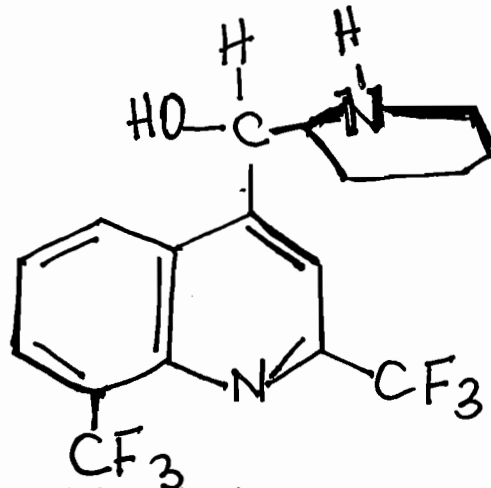
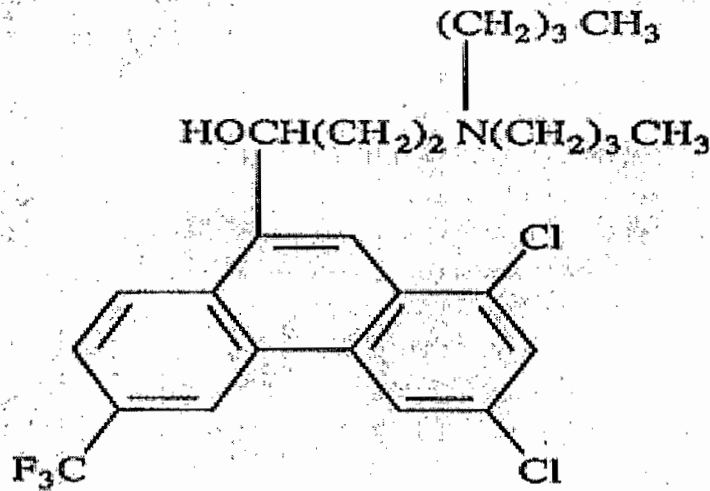


Figure 10 : Structure de la méfloquine

Elle est cinq fois plus active que la chloroquine contre *P.falciparum* chloroquino-sensible, efficace contre les souches chloroquino-résistantes et/ou pyriméthamino-résistantes, beaucoup moins toxique à une dose très élevée que la chloroquine, notamment dépourvue de phototoxicité et bien tolérée chez l'homme [45].

Phénantrène-alcool.

Halofantrine : Elle est active (shizontocide) sur les souches de *P.falciparum* multirésistantes (chloroquine et ou pyriméthamine).



Halofantrine

figure 11 : Structure de l'halofantrine

La structure générale des alcool-méthanol consiste en deux ou trois noyaux : quinoléine et quiniclidine, liés par un pont hydroxyméthylène (quinine, méfloquine) ; ou un groupement phénanthrénique (cas de l'halofantrine).

Le noyau quinoléine peut être substitué en position 6 par un méthoxy : quinine, quinidine, ou non substitué cinchonine, cinchonidine.

Le noyau quiniclidine peut être substitué en position 3 par un groupement vinyle ou éthyle.

- La juxtaposition de l'hydroxyl alcoolique et de l'atome d'azote quiniclidique est nécessaire à l'activité antipaludique, et seuls les produits présentant une configuration érythro entre les deux carbones asymétriques C-8 et C-9 sont actifs. Il a été montré que la présence du groupement hydroxyl sur C-9 est essentiel pour l'activité antiplasmodiale [49] [52].

- La présence du groupement méthoxy en position 6 n'est pas indispensable à l'activité.

- L'introduction d'un halogène en C-6 ou en C-8 entraîne l'augmentation de l'activité (en particulier le chlore Cl).

- La position 2 du cycle quinoléique est important. L'introduction d'un groupement phényl à cette position 2 favorise l'augmentation de l'activité par la protection contre l'oxydation biologique de cette position. Cependant les phényl 2 quinoléines amino-4-alcool sont très phototoxiques. La substitution par un groupement trifluorométhyl entraîne une élévation de l'activité sans phototoxicité.

Remarque : La diversité des noyaux parmi les amino-alcools témoigne de la faible importance de la structure spécifique du noyau sur l'activité antipaludique.

La caractéristique majeure qui détermine cette activité des dérivés appartenant aux amino-alcools est la distance intramoléculaire entre l'azote et l'oxygène. Ceci est non seulement pour les alcaloïdes de quinquina, les 4-quinoléine-méthanols, les 9-phénanthrène-méthanols et les pyridine-méthanols mais aussi pour les bases de Mannich. L'activité antipaludique des amino-alcools est liée à au moins deux conditions structurales : La séparation des groupes aminé et alcool par un ou deux atomes de carbone et de la distance N-O intramoléculaire, l'optimum étant de 3,0 Armstrong.

Pour la quinine N-O = 3,04 [9] ; les deux isomères actifs de la méfloquine 2,75 et 2,85 Armstrong [25].

Les mécanismes d'action des antipaludiques restent encore peu connus. Cependant certaines hypothèses tentent d'en expliquer ces mécanismes.

2- **Hypothèses du mécanisme d'action des antipaludiques:**

Plusieurs hypothèses ont été décrites pour expliquer le mécanisme d'action des antipaludiques. En effet l'hypothèse de l'interaction entre les amino-4-quinoléines et les nucléoprotéines du parasite est le premier mécanisme d'action qui a été évoqué dans les années 1950-1960. Cette hypothèse repose sur les travaux expérimentaux utilisant l'ADN et l'ARN de différentes sources de bactéries ou de levures et des techniques indirectes, telles la spectrophotométrie, la résonance magnétique nucléaire du proton, la dialyse d'équilibre et la sédimentation du complexe ligand-ADN par ultracentrifugation. Deux équipes américaines ont beaucoup travaillé en se basant sur cette hypothèse. Il s'agit de

Cohen et Yielding du National Institutes of Health (NIH)[12] et de Hahn et ses collègues du Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR)[2]. Ces 2 équipes ont proposé chacune un modèle. La première a avancé un modèle de l'entassement ou *stacking model* [55]. Dans ce modèle les molécules des amino-4-quinoléines sont supposées entassées les unes sur les autres dans le grand sillon de l'ADN. Quant à la deuxième équipe elle a proposé un modèle d'intercalation. Pour cette équipe la chloroquine s'intercale entre les deux brins d'ADN [36]. Ces deux équipes ont abouti à la même conclusion que les antipaludiques agissent par inhibition de la synthèse de l'ADN et de l'ARN polymérase du parasite.

Cette hypothèse, après plusieurs études, par plusieurs auteurs et sur les certaines classes d'antipaludiques est demeurée peu convainquante et fut abandonnée depuis le début des années 1970 et remplacée par les nouvelles hypothèses dont celle de la ferriprotoporphyrine IX de Fitch (ou mécanisme de toxicité membranaire par une concentration élevée et spécifique de la chloroquine dans les interactions chloroquine et la ferriprotoporphyrine IX) et du gradient du pH de Homewood, Duve et Krogstad et celui du blocage de la dégradation enzymatique de l'hémoglobine de Le Bras J et col [30].

Qu'est ce que c'est la ferriprotoporphyrine(ou hématine)? C'est un produit lytique mais éphémère de la décomposition de l'hémoglobine à l'intérieur de la vacuole du parasite [52], elle est un hème oxydé qui se lie normalement à la protéine liant l'hème produite par le parasite pour former le pigment malarique ou (hemozoine), produit non toxique [21] [6].

3-Mécanisme d'action des antipaludiques :

Les amino-4-quinoléines sont des schizontocides de la phase érythrocytaire sans action sur les formes exo-érythrocytaires tissulaires hépatiques. Ils n'ont pas d'action sur les gamétocytes de *P. falciparum*.

- Il ya un gradient de p^H de l'espace extracellulaire à l'espace intracellulaire des hématies. Ce gradient de p^H s'accroît lorsque le globule est parasité car il ya production d'acide lactique par glycolyse plasmodiale. Ceci entraîne un p^H très acide à l'intérieur de la vacuole nutritive du plasmodium [28].

- Le parasite se nourrit en digérant l'hémoglobine de l'hématie. L'oxydation de l'hème donne de la ferriprotoporphyrineIX (FP) qui est toxique pour le parasite. Ce produit d'oxydation est aussi detoxifié par les protéines plasmodiales permettant ainsi son développement [28].

- La chloroquine étant lipophile peut traverser les membranes cellulaires. Elle a aussi les caractéristiques de pouvoir se lier à un proton H^+ . C'est la protonation. Le complexe chloroquine- H^+ devient insoluble dans les lipides et se concentre dans la vacuole parasitophore. Cette concentration est de 200 fois dans l'hématie parasitée et de 20 fois dans le globule rouge sain. De plus la chloroquine se lie de façon préférentielle à la FPIX. Le complexe chloroquine-FPIX ainsi formé est toxique pour les membranes plasmodiales et érythrocytaires. Il provoque une fuite du potassium (K^+) et la destruction du parasite [28].

Selon Le Bras et col.[29], les antimalariques agissent par blocage de la dégradation enzymatique de l'hémoglobine source principale d'acides aminés du parasite intra érythrocytaire. La cible moléculaire serait l'hème polymérase, enzyme qui detoxifierait l'hème par la formation d'hémozoïne insoluble ou pigment malarique.

Il arrive souvent chez certains parasites, qu'un ou tous ces mécanismes ne fonctionnent pas normalement. Le parasite devient donc résistant à ces médicaments d'où la notion de la chimio-résistance.

Définition de la chimiorésistance : En matière de paludisme la pharmaco-résistance a été définie comme l'aptitude d'une souche d'hématozoaire à survivre ou à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament efficace employé à des doses égales ou supérieures aux doses recommandées mais dans les limites de la tolérance du sujet [7]

4- Mécanismes de chimiorésistance des parasites aux amino-4-quinoléines.

--Des mécanismes d'action on peut tenter d'expliquer les *mécanismes de résistance de P.falciparum à la chloroquine.*

- Une altération des mécanismes de concentration de la chloroquine dans l'hématie et dans la vacuole nutritive du parasite.

- Une présence chez le parasite résistant d'une protéine ayant une plus forte affinité pour la FPIX entrant en compétition avec la chloroquine.

Ces mécanismes pourraient coexister pour qu'il y ait chimio-résistance et expliquer ainsi son caractère progressif.

5- Conditions d'apparition des souches chimiorésistantes :

Les parasites du paludisme se maintiennent en vie grâce à l'hôte vertébré (homme) où ils se multiplient de manière asexuée et par l'hôte invertébré (Anophele femelle) où s'effectue la reproduction sexuée donc échange de gènes. Pendant la méiose dans l'estomac du moustique, il se produit souvent des mutations génétiques au niveau de l'ADN du parasite. Les éléments nouveaux formés sont différents de la majorité des individus de la population initiale. Si ces mutants ont des caractéristiques telles qu'ils entravent les mécanismes d'action des amino-4-quinoléines, il apparait donc des mutants de *P.falciparum* résistants à ces produits. Ainsi, l'apparition des mutants résistants est un phénomène, produit de la manière spontanée et aléatoire qui n'est pas lié à la prise de tel ou tel antipaludique. Ceci veut dire que dans une zone d'endémie palustre des mutants résistants peuvent exister avant même l'utilisation de tout antipaludique [7].

Cette mutation est de type chromosomique stable et apparait brusquement avec une intensité variable selon les médicaments. En effet pour la chloroquine des fortes résistances sont dues à plusieurs mutations successives, indépendantes les unes des autres

tandis que une seule mutation peut donner une résistance de forte intensité à la pyriméthamine [7].

En définitive l'émergence d'une souche chimio-résistante nécessite obligatoirement la présence des mutants existants.

6- Facteurs favorisant l'émergence et la diffusion de la chimiorésistance :

6-1- Hypothèse de la pression médicamenteuse :

En règle générale dans une zone d'endémie les premiers mutants qui apparaissent sont moins nombreux que les individus sensibles. Selon la loi de l'équilibre biologique, leur nombre reste peu élevé tant qu'il n'y a pas d'interventions extrinsèques. Dans de telle zone l'utilisation de l'antipaludique va diminuer voire éliminer les souches sensibles et l'équilibre biologique est rompu en faveur des mutants résistants. De là on peut déduire que: plus on utilise un médicament efficace contre les individus sensibles plus on sélectionnera les mutants résistants. En effet la résistance à la chloroquine a été souvent observée dans les pays où elle était employée massivement en chimioprophylaxie . On peut donc dire que c'est la pression médicamenteuse qui permet l'émergence des mutants pré-existants et non l'adaptation progressive des parasites à des doses croissantes d'antimalarique utilisé.

6-2- Immunité de la population :

L'immunité (cellulaire ou humorale) agit de la même manière sur les Plasmodiums qu'ils soient sensibles ou résistants à un médicament. Dans une zone d'endémie palustre, ou dans une zone de transmission continue, le degré de l'immunité de la population est élevé et les mutants résistants qui échappent aux effets du médicament sont détruits par les facteurs de l'immunité. Dans une population où l'immunité est insuffisante (expatriés, jeunes, déficients immunitaires) les mutants résistants peuvent se multiplier et provoquer des manifestations cliniques. Ce groupe de sujets permet donc la diffusion des mutants résistants s'ils font la chimioprophylaxie de masse.

6-3- Voyages:

Un voyageur non immun peut apporter des gamétocytes des mutants résistants d'une zone de chimio-résistance dans une zone encore indemne de cette situation. Ce sujet dangereux de cette zone d'accueil permettra ainsi le développement et la dissémination des souches résistantes.

6-4 Rôle de l'anophèle dans la diffusion de la résistance:

L'anophèle femelle peut de manière non négligeable jouer un rôle dans l'extension des souches résistantes . En effet en Asie du Sud-Est on a établi une relation directe entre la diffusion des souches de *P.falciparum* résistantes à la chloroquine et l'existence de *Anopheles balabalis* anthropo-exophile [7]. Cette habitude trophique d'*Anopheles balabalis* rend sa lutte très délicate.

Signalons enfin les cas de fausses résistances. Les fausses résistances sont liées aux conditions suivantes :

- Troubles d'absorption médicamenteuse : défaut d'absorption intestinale, vomissements, diarrhées incoercibles éliminant le médicament avant qu'il n'agisse.
- Troubles du métabolisme: les déficiences enzymatiques du sujet ne permettent pas au produit d'être sous sa forme de métabolite actif dans le plasma.

7- Tests d'évaluation de la chimiorésistance :

Il s'agit des épreuves d'évaluation *in vitro* ou *in vivo* de la réponse de *P.falciparum* à la chloroquine.

7-1-. Tests *in vivo* :

Actuellement trois types de tests sont utilisés pour l'évaluation de la chloroquinorésistance chez l'homme:

- le test standard de l'OMS de 28 jours
- le test standard de l'OMS de 7 jours et de 14 jours
- le test simplifié du C.R.C.P/O.C.C.G.E.

7-1-1 Test standard de l'OMS: (épreuve prolongée).

Principe: Il consiste à administrer chez les individus présentant une infection monospécifique à *P.falciparum* et une chloroquinurie négative une dose de 25mg de chloroquine base /kg de poids corporel en trois jours et à suivre l'évolution de la parasitémie et des signes cliniques pendant une période d'observation de 7 à 28 jours.

Pour notre étude nous avons pratiqué les tests *in vivo* simplifiés de l'OMS de 14 jours.

7-1-2- Test *in vivo* standart de l'OMS de 14 jours de 1996 [40].

L'évaluation de la réponse de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine a été réalisée par les tests *in vivo* de l'OMS standard (épreuve de 14 jours).

Principe: Ce test consiste à administrer la dose de 25mg de chloroquine base par kilogramme de poids corporel répartie en 3 jours et à suivre l'évolution de la parasitémie pendant une période de 14 jours.

La chloroquine 100 mg de base en comprimés sécables que nous avons utilisée venait de l'UMPP et du GIE (IDA) santé pour tous.

Mode opératoire :

Nous avons administré 25 mg de chloroquine base par kilogramme de poids corporel répartis sur 3 jours aux enfants sélectionnés pour le test *in vivo*. Le suivi a été fait selon le schéma suivant :

Jour 0: -Prise de la température;

-Prise du poids;

-Première dose de 10 mg/kg de poids corporel en une prise unique;

- Une goutte épaisse;
- Palpation de la rate;
- Confettis.

Jour 1: -Deuxième dose de 10 mg/kg de poids corporel en une prise unique;

- Prise de la température;

Jour 2: -Dernière dose de 5 mg/kg de poids corporel en une prise unique;

- Prise de la température;

Jour 3: -Une goutte épaisse pour le contrôle de la parasitémie;

- Prise de la température;
- Palpation de la rate.

Jour 7: -Prise de la température;

- Palpation de la rate;
- Une goutte épaisse pour le contrôle de la parasitémie.

Jour 14: -Prise de la température;

- Palpation de la rate;
- Une goutte épaisse pour le contrôle de la parasitémie;
- Hématocrite pour les sujets ayant une hémotocrite à j0 inférieure à 30%;
- Confettis.

Mode d'administration de la chloroquine: Les comprimés étaient administrés per os aux enfants par les médecins après avoir estimé leur poids. Ils étaient gardés en observation pendant quelques minutes (30mns) ou on recommandait aux parents de ramener l'enfant s'il vomissait 1 à 2 heures après qu'ils soient rentrés à la maison pour éviter des pertes de vue car les villageois sont en presque totalité des agriculteurs, leurs garder pendant 30 mns ou plus était un risque de ne plus les revoir pour une seconde fois. Le produit était écrasé puis la poudre mélangée avec un peu d'eau (SRO) pour l'administrer aux tous petits. Pour les grands enfants les comprimés étaient directement employés avec quelques gorgées d'eau. On les demandait d'ouvrir la bouche pour s'assurer si le médicament a été avalé.

C'est à partir du test *in vivo* de 14 jours que sont évalués les échecs thérapeutiques (résistances parasito-cliniques), et les résistances parasitologiques.

Interprétation des résultats :

Echecs thérapeutiques. [40]

Après une cure correcte de la chloroquine 3 groupes de réponses ont été observés. Il s'agit :

-*Echec Thérapeutique Précoce (ETP)* qui se définit par l'un des signes suivants au cours des 3 premiers jours de suivi :

*Apparition des signes de danger ou d'un paludisme grave les jours 1, 2, 3 en présence d'une parasitémie.

***Une température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ le jour 2 avec une parasitémie supérieure à celle de J0**

***Une température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ le jour 3 avec une parasitémie.**

*Une parasitémie au jour 3 supérieure à 25% de la parasitémie initiale.

-*Echec Thérapeutique Tardif (ETT)* qui se définit en présence de l'un des signes suivants entre les Jours 4 et les Jours 14 de suivi:

* Apparition des signes de danger ou d'un paludisme grave en présence d'une parasitémie n'importe quel jour entre le jour 4 et le jour 14 sans que le malade ait auparavant répondu aux critères d'ETP .

***Une température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ en présence d'une parasitémie n'importe quel jour entre le jour 4 et le jour 14 du suivi sans que le malade ait au paravant répondu aux critères d'ETP.**

-*Réponse Clinique Satisfaisante (RCS)*: Elle est définie par:

* Absence de parasitémie au jour 14 quelque soit la température de suivi sans qu'auparavant le malade ait répondu aux critères d'ETP et d'ETT.

*Une température axillaire $< 37,5^{\circ}\text{C}$ avec ou sans parasitémie sans que le malade ait au paravant répondu aux critères d'ETP et d'ETT.

NB: Les zones en gras sont les conditions que nous avons utilisé pour nos analyses

Résistances parasitologiques :

Après quatorze jours de suivi nous pouvons nous prononcer sur la sensibilité ou la résistance du parasite.

-**Une souche de *P. falciparum* est dite sensible** lorsque les parasitémies à J3, à J7 et à J14 sont nulles ou la parasitémie à J3 est <25% de la parasitémie à J0 et que les parasitémies à J7, à J14 sont nulles.

-Si la souche de *P. falciparum* n'est pas sensible elle est résistante. On distingue trois sortes de résistances: une résistance RI, une résistance RII et une résistance RIII.

- **Une souche de *P. falciparum* est dite résistante de type RI** lorsqu'à une parasitémie J3 inférieure à 25% de la parasitémie initiale est associée une parasitémie positive entre J7 et J14.

- **Une souche de *P. falciparum* est dite résistante de type RII** lorsque la parasitémie à J3 est inférieure à 25% de la parasitémie J0 en présence d'une parasitémie positive à J7.

- **Une souche de *P. falciparum* est dite résistante de type RIII** lorsque la parasitémie à J3 est supérieure ou égale à 25% de la parasitémie J0. ou lorsque la parasitémie augmente progressivement de J0 à J14.

7-1-3-Test standard simplifié de l'OMS :(épreuve de 7 jours).

Principe : Il est le même que celui du test prolongé sauf que la période du suivi est plus courte et dure 7 jours.

7-1-4-Test simplifié du C.R.C.P/O.C.C.G.E:

Principe: Il consiste à administrer chez les individus présentant une infection monospécifique à *P. falciparum* et une chloroquinurie négative, une dose de 10 mg de chloroquine base/kg de poids corporel en une seule prise avec un seul contrôle parasitologique à J7.

Avantages et inconvénients des tests *in vivo* : [18]

Avantages:

- Adhésion facile des populations car elle y trouvent un intérêt médical immédiat.
- Réalisation beaucoup plus simple et aisée (même par un agent de santé de base).
- Matériel utilisable simple et un personnel peu qualifié.
- Ils permettent également de déterminer le niveau de résistance et d'adopter un schéma thérapeutique adéquat.
- Ils peuvent fournir des éléments de la pharmacovigilance de l'antipaludique utilisé.

Inconvénients:

- Critères d'inclusion souvent difficiles à mettre en pratique entre autre l'absence de la prise antérieure d'antipaludiques.
- Difficultés de mettre les sujets hors d'état de réinfection en zone d'endémie surtout pendant la saison de transmission (épreuve de 28 jours)
- Temps de réalisation est assez long (minimum 7 jours)
- Insuffisance liée à la technique microscopique, en particulier la sensibilité, la spécificité, qui sont fonction de la compétence du microscopiste.
- Difficulté pour le test *in vivo* de 7 jours de faire la différence entre le niveau de résistance RI et la sensibilité.
- Fausses résistances liées aux troubles du métabolisme du médicament, le niveau immunitaire du malade, les troubles d'absorption du médicament.
- Effets secondaires inévitables à l'ingestion de l'antipaludique utilisé, et les contre indications.

7-2- Tests *in vitro*: Ce sont des réactions en tube qui évaluent la sensibilité des souches de *P.falciparum* à la chloroquine et aux autres antimalariques schizontocides. Ces tests sont souvent utilisés dans les essais pharmacologiques pour l'évaluation et la mise au point de nouveaux médicaments antimalariques. Les principes de ces tests diffèrent suivant le mécanisme de résistance ou d'action à mettre en évidence. Citons quelques *tests in vitro*.

- la macrotechnique de Rieckamann,
- le microtest de l'OMS,
- le semi-microtest de LeBra et Deloron,
- le Rapide Test du Dr KROGSTAD et
- la Polymerase Chain Reaction (PCR).

Nous décrivons dans ce document les principes, avantages et inconvénients de ces tests *in vitro*.

7-2-1- Macrotechnique de RIECKAMANN :

Principe: Elle consiste à faire pousser le *P.falciparum* sur un milieu de culture en présence de différentes concentrations de médicaments antimalariques pendant 24 heures à 37°C et d'en déduire le pourcentage d'inhibition.

7-2-2- Test rapide du Dr KROGSTAD :

Ce test a été mis au point en 1991 par le Dr KROGSTAD de l'université de Tulane aux Etats Unis d'Amérique.

Il est appelé Test Rapide de KROGSTAD à cause de son temps d'exécution plus court par rapport aux tests standard de l'OMS, soit 2 heures.

Il utilise un β compteur à scintillation liquide, le vérapamil et de la chloroquine marquée au tritium. La scintillation liquide est une méthode de détection et de comptage de la décroissance radioactive. L'échantillon radioactif est mélangé au cocktail de scintillation. La désintégration d'un radionucléide produit une particule ionisante. Une partie de l'énergie cinétique de cette particule est transférée au scintillateur qui la convertit en énergie lumineuse, laquelle est détectée par le système de scintillation.

Principe: Il est basé sur la capacité du vérapamil à bloquer l'excrétion et l'exocytose de la chloroquine de la vacuole parasitophore des souches chloroquino-résistantes de *P.falciparum*.

Le sang parasité est incubé dans une solution de chloroquine marquée à l'hydrogène tritié (^3H)

avec et sans vérapamil.

La radioactivité des deux échantillons est comptée dans un béta compteur à scintillation liquide en DPM (désintégration par minute). La différence de DPM entre les deux échantillons est l'expression même de la sensibilité d'une souche du parasite à la chloroquine.

Avantages du test rapide de KROGSTAD:

-Il a un meilleur délai d'exécution (2 ou 3 heures) entre le prélèvement et l'apparition des résultats.

-Les critères d'inclusion et les étapes de mise en route sont faciles à réaliser sur le terrain par rapport aux tests types OMS.

-Il n'y a pas de risque de contamination et de l'effet des anticorps car il utilise le culot globulaire parasité et non le sang total.

-Il évite les facteurs individuels induisant les résistances.

-Il détecte les résistances précoces.

-Grâce à son automatisation, il permet de traiter une centaine d'échantillons à la fois.

Inconvénients: Cependant il a des inconvénients majeurs dont un matériel assez lourd, disponible que dans les centres spécialisés; un personnel qualifié; adapté que pour la chloroquine; risque lié à l'utilisation des matériels radioactifs et nécessite des parasites vivants.

7-2-3- Microtest MARKII de l'OMS:

Il résulte de la modification du macrotest par les mêmes auteurs qui se sont inspirés de la technique de culture continue de TRAGER et JENSEN. Pour ce test l'OMS fournit un kit spécial pour la pratique.

Principe:

Il consiste à mettre en culture pendant 24 à 48 heures, à la température de 37⁰c, du sang monoparasité par *P. falciparum* sur des plaques de titration sensibilisées avec différents antipaludiques à doses croissantes. Le Kit fournit des doses critiques de sensibilité pour chaque médicament.

7-2-4-Polymerase Chain Reaction «P.C.R » :

Principe:

Il consiste à une extraction puis un reproduction *in vitro* de la duplication de l'ADN par extension d'amorces en présence d'un ADN polymérase et à la révélation de l'ADN néoformé.

Inconvénients des tests *in vitro*.

- Critères d'inclusions difficiles à réunir.
- Conditions rigoureuses de prélèvement et de culture très difficile à réaliser sur le terrain (risque de contamination).
- Les faibles parasitémies sont exclues pour l'inclusion.
- Nécessité d'un matériel lourd et d'un personnel qualifié.
- Problème d'anticorps demeure car le test utilise le sang total.
- Difficultés de culture de certaines souches sauvages (RO33).
- Problème d'infection mixte avec *P.malariae* .
- Taux de réussite en général faible (<40%).
- Incapacité de déterminer la résistance clinique.

Avantages par rapport aux tests *in vivo*.

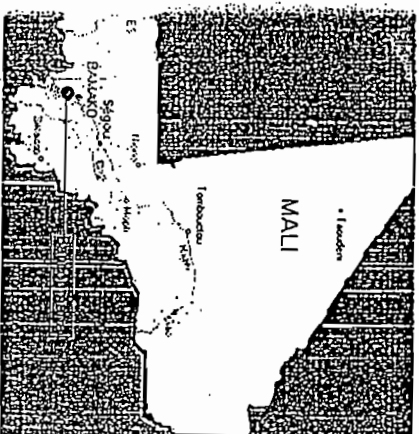
- Court temps d'exécution 24-48 heures.
- Pas de problème de biodisponibilité ni des troubles du métabolisme du médicament.
- Possibilité de tester plusieurs antimalariques sur les mêmes souches plasmodiales à la fois.

METHODOLOGIE

IV METHODOLOGIE.

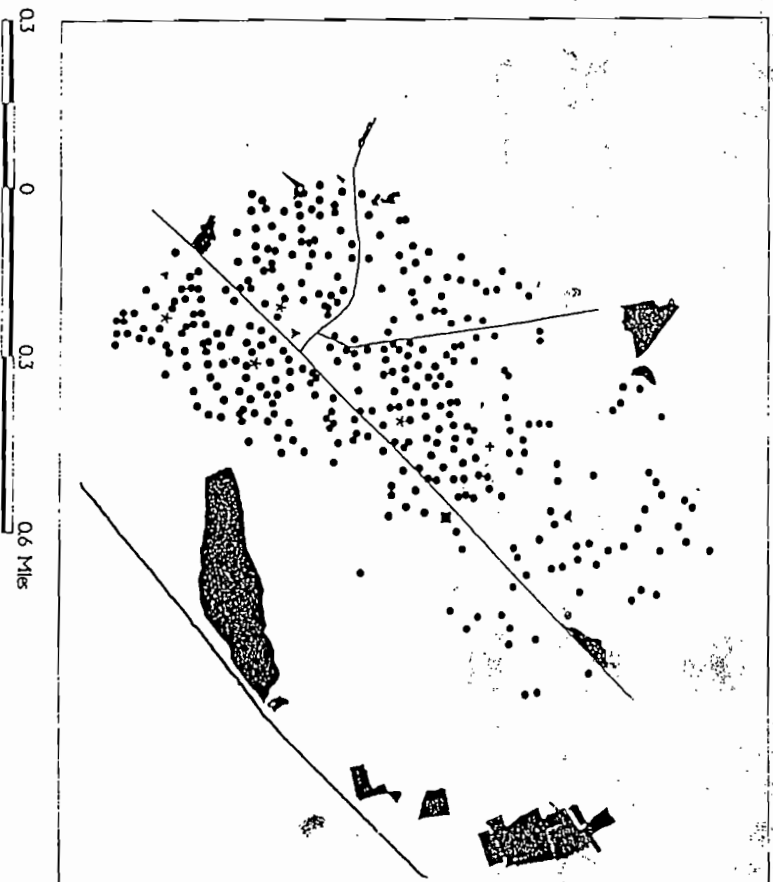
1- Lieu d'étude. Notre lieu d'étude a été le village de Bancommana.

Carte.



Village de Bancommana

- Route
- Rizières
- Reperes
- Marché
- Mosquée
- Police
- Ecole
- Station Météo
- Principaux gîtes lavaires
- Depressions
- Concessions
- Centre de santé
- Canal



Source: TMRC, 1997.

Source: DEAP/MRTC 1997

Figure 12: Carte du village d'étude

1-1- HISTORIQUE : Le village de Bancoumana a été fondé au 16ème siècle par un guerrier du nom de Namakan KEITA. Du retour d'une razzia il trouva le site de Bancoumana propice à l'agriculture et à la chasse. Il s'installa et ordonna à ses frères de conduire les captifs à Naréna son village d'origine. Son grand frère n'ayant pas approuvé une telle initiative dépêcha quelqu'un pour le retour en famille de Namakan. Fasciné par la chasse, il refusa de se plier à la volonté de son frère aîné. C'est de là que vient le nom (Ban-couma-na) qui signifie en malinké (Refus de la parole).

Plus tard, trois frères CAMARA (Soridjan, Faran et Kolowilé) venus de Siby s'installèrent d'abord à Tonfara (zone située entre Kollé et Koursalé) puis à Bali. Pour des raisons conflictuelles, ils vinrent à Bancoumana avec la permission des Keita fondateurs. Ils donnèrent ainsi leurs noms au trois quartiers actuels de Bancoumana que sont : Soridjana, Farana, Kolowiléna. Le premier chef de village fut Soridjan qui donna une quantité de son propre sang en guise de sacrifice pour la prospérité du village.(communication orale, Naman KEITA, ancien directeur de l'école de Bancoumana.

1-2- Géographie : Bancoumana est un village situé dans la zone de savane sud soudanienne du Mali. Il est situé à 5 kms de la rive gauche du fleuve Niger, et à 60 kms au sud-ouest de Bamako. Il est limité à l'Est par le village de Kollé, à l'Ouest par le village de Nanguilabougou, au Nord par Samako et au Sud par le village de Dankassan sur la rive droite du fleuve Djoliba.

Pour la bonne faisabilité de notre étude et selon leur situation par rapport aux principaux axes routiers qui traversent le village nous l'avons divisé en quatre blocs.

Le bloc 1 est situé à gauche de la route reliant Bamako à Kankan (en Guinée) du côté du fleuve.

Le bloc 2 se trouve entre les routes Bamako-Kankan et Bancoucoumana-Karan. Ces deux routes se rencontrent au niveau du marché .

Le bloc 3 est situé entre les routes Bancoumana-Karan et Bancoumana-Siby. Cette route Bancoumana-Siby se joint à la route Bamako-Kankan au niveau du marché.

Le bloc 4 se trouve entre les routes Bancoumana-Siby et Bamako-Kankan.

Les blocs 1 et 2 sont proches des cours d'eau (les champs de riz) et des principaux gîtes larvaires du village. Au bloc 4 aussi se situent de nombreux gîtes larvaires

Ses coordonnées géographiques sont 8°20 longitude Ouest et 12°20 latitude Nord.

1-3- RELIEF ET HYDROGRAPHIE : Le village de Bancoumana est situé dans un demi Talweg [5]. Le relief est peu marqué. On y observe des prolongements des monts Mandingues au Nord. Au Sud du village s'étend une grande plaine inondable propice à la culture du riz et du tabac. Vers la sortie (côté sud) se trouve la mare sacrée qui forme par endroit d'innombrables gîtes larvaires en saison pluvieuse. En plus du fleuve Niger à 5 kms, le village est arrosé par un cour d'eau permanent, la Koba, située à 500 ms à l'Ouest .

1-4- Climat et végétation :

- **Climat :** Le climat est de type sud-soudanien. La mousson, vent maritime, et l'harmattan vent continental, se partagent l'année. L'année est divisée en deux saisons :

- Une saison pluvieuse qui va de mai à octobre avec le maximum de pluies en août et septembre.
- Une saison sèche qui se divise en période fraîche de novembre à janvier et en période chaude de fevrier à avril.

Les pluviométries annuelles sont représentées sur le tableau si dessous.

Rélévées pluviométriques ou pluviométrie/mm3 de 1996 et 1997.		
MOIS	1996	1997
janvier	0	0
fevrier	19	0
mars	3	0
avril	0,9	94,7
mai	90,4	106,7
juin	86,6	108,4
juillet	164,2	350,7
août	337,6	367,3
septembre	262,4	119,7
octobre	17,9	65,7
novembre	0	0
décembre	0	0
Total	982	1213,2

- **Végétation** : C'est une savane arborée typique du climat soudanien. On y distingue :

--une strate herbacée avec des espèces telles que *Penisetum pedicellatum*, *Cymbopogon giganteus*, *Andropogon sp.*

--une strate arbustive essentiellement composée par *Guiera senegalensis*, *Combretum sp.*, *Jatropha curcas*, *Dicrostachys glomerata*, *Coclospermum tinctorium*.

--une strate arborée avec de belles essences mais en voie de disparition. Elle est constituée par *Vitellaria paradoxa*, *Khaya senegalensis*, *Parkia biglobosa*, *Bombax costatum*, *Lanea acida*.

Sur les berges de la Koba persiste une végétation lianescente (surtout *Saba senegalensis*) et des vestiges d'une galerie forestière aux essences de la savane guinéenne : *Isobertinia doka*, *Securidaca longipedoncula*, *Syzigium guineense*, *Combretum velutinum*.

1-5- Population : Le village de Bancoumana compte environ 10000 habitants dont 2700 enfants de moins de 10 ans selon le recensement effectué par notre équipe en 1997).

Groupes ethniques:

Les habitants de Bancoumana sont essentiellement des malinké. Quelques bambana et peulhs y vivent aussi.

Coutumes locales : Les habitants de Bancoumana sont essentiellement musulmans (environ 95%). Il existe cependant des animistes.

Habitats : On y trouve deux sortes d'habitations :

- des cases rondes avec toits en pailles ;
- des maisons rectangulaires avec toits en tôles ou en pailles.

1-6 Activités économiques :

L'économie est essentiellement agro-pastorale. On distingue deux groupes de culture:

- cultures vivrières : riz, mil, sorgho et des tubercules ;
- cultures industrielles : tabacs , coton et arachides.

L'élevage est une activité secondaire. On trouve des bovins, ovins et caprins.

Quelques ânes et chevaux sont utilisés comme animaux de trait.

1-7- Infrastructures socio-sanitaires :

Le village dispose d'un centre de santé qui comprend un dispensaire construit en 1958 et une maternité construite en 1963.

Un centre de santé communautaire dirigé par un médecin a été créé en avril 1993 par la population de Bancoumana .

Le village dispose d'une école fondamentale créée depuis 1952 et d'une Medersa. Bancoumana est un centre commercial à cause de sa foire hebdomadaire qui a lieu chaque lundi.

Raisons du choix de Bancoumana!

Nous avons choisi Bancoumana pour les raisons suivantes:

- C'est une zone d'endémie palustre à transmission hyperendémique, l'automédication est élevée (68,6%) [15].
- C'est aussi une zone où le DEAP/MRTC a effectué plusieurs études sans problèmes majeurs (Dolo 1997, Bagayogo 1996, Ouattara 1997).
- Bancoumana est également un village où l'adhésion de la population est franche pour tout travail visant à améliorer son état de santé.
- C'est aussi un village disposant un centre de santé communautaire bien fréquentée par les habitants du village et des villages environnants.
- C'est aussi suite au recommandation d'une étude sur la chloroquino-résistance réalisée au DEAP (Kouriba 1993)..
- C'est le site d'étude du projet TMRC (Tropical Medecine Research Center).

2-Population d'étude.

Elle était composée de tous les enfants de 0-9ans vivants dans le village pendant notre période d'étude.

3- Période d'étude.

Notre étude s'est déroulée en deux phases :

- La première phase de juin 1996 à décembre 1996 avec des passages transversaux chaque deux mois (juin, août et octobre) et un suivi longitudinal de juillet à décembre.
- La deuxième phase en 1997 avec des passages transversaux en mars, juin, août, octobre et un suivi longitudinal de juillet à décembre 1997.

4- Type d'étude.

C'est une étude longitudinale d'une cohorte de 2300 enfants .

5- Echantillonnage.

Comme nous l'avions annoncé dans la population d'étude notre échantillonnage était exhaustif et concernait tous les enfants de 0-9 ans vivants à Bancoumana pour les passages transversaux, et les suivis longitudinaux.

Pour les tests de résistance à la chloroquine et des échecs thérapeutiques nous avons choisi un sous échantillon de l'ensemble des sujets ayant bénéficiés du traitement au centre.

Nos critères d'inclusions du suivi longitudinal sont les suivants:

Pour l'étude de morbidité palustre :

- Etre âgé de 0 à 9 ans.
- Etre résidant à Bancoumana.
- Avoir une température à J0 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ou au moins un signe majeur en faveur du paludisme (céphalées, diarrhées, vomissement, douleurs abdominales, coma, convulsion).
- Avoir une goutte épaisse positive à J0.

Pour l'évaluation de la chloroquino-résistance parasitologique et des échecs thérapeutiques

les sujets inclus doivent :

- Etre inclus dans l'étude de la morbidité et mortalité.
- Avoir une infection monospécifique à *P.falciparum*
- Avoir une parasitémie comprise entre 2000 parasites/mm³ et 100000 parasites/mm³ et une température comprise entre 37.5⁰c et 39.5⁰c pour les échecs thérapeutiques.
- Avoir une parasitémie supérieure à 1000 parasites/mm³ pour les résistances.
- Etre capable d'absorber la chloroquine par voie orale pour une cure complète du traitement.
- Ne pas vomir une heure après l'ingestion du médicament,
- Avoir le consentement (les patients ou leurs accompagnants) pour la poursuite du suivi.

Critères de non inclusion.

- Les patients qui ne remplissaient pas les conditions citées plus haut et ceux n'habitant pas à Bancoumana ne sont pas retenus pour notre étude.

6- Personnel.

-Passages transversaux:

Le personnel était composé de médecins, pharmaciens, de biologistes, tous du DEAP et des guides (autochtones du village). Ce personnel était réparti en trois postes distincts : poste 1 pour l'identification des enfants, poste 2 pour la clinique et le poste 3 pour les prélèvements biologiques.

Les guides avaient pour tâche de chercher les enfants jusque dans les familles et de faciliter leur identification au niveau du poste 1.

- Suivi longitudinal:

Ici le personnel était composé d'une équipe pour la clinique et d'une autre pour la biologie, tous du DEAP.

-Equipe clinique : elle était composée de trois médecins

-Equipe de biologie : était composé d'un thésard en pharmacie qui a effectué tous les examens biologiques (moi-même).

7-Techniques et matériels.

Nous avons utilisé la technique de goutte épaisse, de l'hématocrite, de la palpation de la rate et les tests *in vivo* standardisés de l'OMS de 14 jours.

Matériel:

Clinique:

- Un bureau de consultation (table, des chaises).
- Un registre de consultation.
- Une liste de tous les enfants de 0-9 ans du village.).
- Des fiches cliniques.
- Des fiches de liaison.
- Des écritoires (crayons, bics, marqueurs).
- Des thermomètres électroniques (marque Philipp).
- Des peses personnes.
- Des tensiomètres.
- Des gants.
- Un stock de médicaments.

Parasitologie:

- Un registre pour les résultats parasitologiques.
- Une table.
- Une chaise

Les autres matériels ont été énumérés dans la : confection, coloration, examination des gouttes ; évaluation de l'hématocrite .

Saisie et analyse des données.

- un microordinateur portatif (Pentium Microsoft Window95) sur le terrain.

8-Déroulement du travail sur le terrain.

-Passages transversaux:

Une semaine avant le passage, une équipe se rendait à Bancoumana pour vérifier la présence des enfants de la cohorte. Pendant le passage le travail était organisé de la manière suivante :

--**Poste 1: Identification** était faite par des médecins qui ont fait le recensement du village donc établi la liste démographique. Ils étaient aidés par les guides du village.

Les numéros d'ordres, les numéros d'identification les filiations (mères, chefs de familles) des enfants tous portés sur une carte donnée pendant le premier passage sont vérifiés. Après avoir confirmé tous ces paramètres l'enfant est dirigé au poste 2.

--**Poste 2: poste clinique.** Les variables mesurées étaient le poids, la température, et la rate. Ce poste était tenu par deux médecins; un prenait la température et le poids pour leurs porter sur la carte individuelle de l'enfant, après il donnait la carte au second médecin qui palpait la rate puis portait ces valeurs ainsi obtenues (poids, température, rate) dans un registre où figuraient tous les enfants de la cohorte. L'enfant était ensuite dirigé au poste de prélèvement.

-Poste 3: poste de prélèvements biologiques.

C'était les pharmaciens et biologistes qui opéraient au niveau de ce poste. Ici aussi l'identité de l'enfant était vérifié en confrontant les numéros d'ordre, l'âge, nom, prénoms portés sur la carte individuelle et ceux contenus dans le registre. Après cette vérification le numéro d'ordre, les noms et prénoms et la date du prélèvement sont portés sur le papier confettis puis le numéro d'ordre et la date du prélèvement sur la lame porte objet. Après ceci les goutte épaisses (GE), les confettis sont confectionnés et gardés dans des boîtes de collections OMS (GE) et rangés dans la malle (confettis) jusqu'à leur séchage. Chaque confettis était ensuite mis dans une enveloppe pour une bonne conservation. Les gouttes épaisses étaient colorées 24 heures après leur confection puis classées par ordre croissant dans des paquets et acheminées au D.E.A.P pour la lecture.

- Suivi longitudinal:

Ce travail n'est pas le premier réalisé par notre département dans cette localité. L'adhésion (consentement) des villageois pour tout travail tendant à améliorer leur état de santé a été acquise depuis les premiers travaux effectués par le DEAP/MRTC. Avant de démarrer ce travail une campagne d'information et de sensibilisation a été faite par les responsables du département.

Ils ont tenus plusieurs réunions avec les villageois pour leur expliquer les objectifs de l'étude. L'agrément du comité d'éthique de la faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS) a été obtenu avant de commencer le travail.

Sur le terrain l'enquête était essentiellement faite manière passive c'est-à-dire les patients venaient d'eux mêmes au centre et quelque fois de façon active pour une bonne évaluation de incidences (les guides se rendaient deux fois par semaine pour dépister les cas fébriles et les diriger au centre).

Que l'enquête soit passive ou active l'étude a été réalisée sur des porteurs symptomatiques. Le travail commençait le matin. Les enfants accompagnés de leurs parents le plus souvent de leur mère étaient admis au centre de santé. Ils s'asseyaient en rang selon leur ordre d'arrivée. Sauf en cas d'une urgence les premiers venus étaient les premiers consultés. Dans la salle chaque enfant était vu par un médecin. Le médecin faisait l'examen clinique. En cas de présomption du paludisme il faisait le prélèvement qu'il adressait au biologiste pour la confirmation. Les splénomégalies étaient classées suivant la classification de Hackett [40] qui décrit comme :

-RATE 0 : rate normale, non palpable même en inspiration forcée.

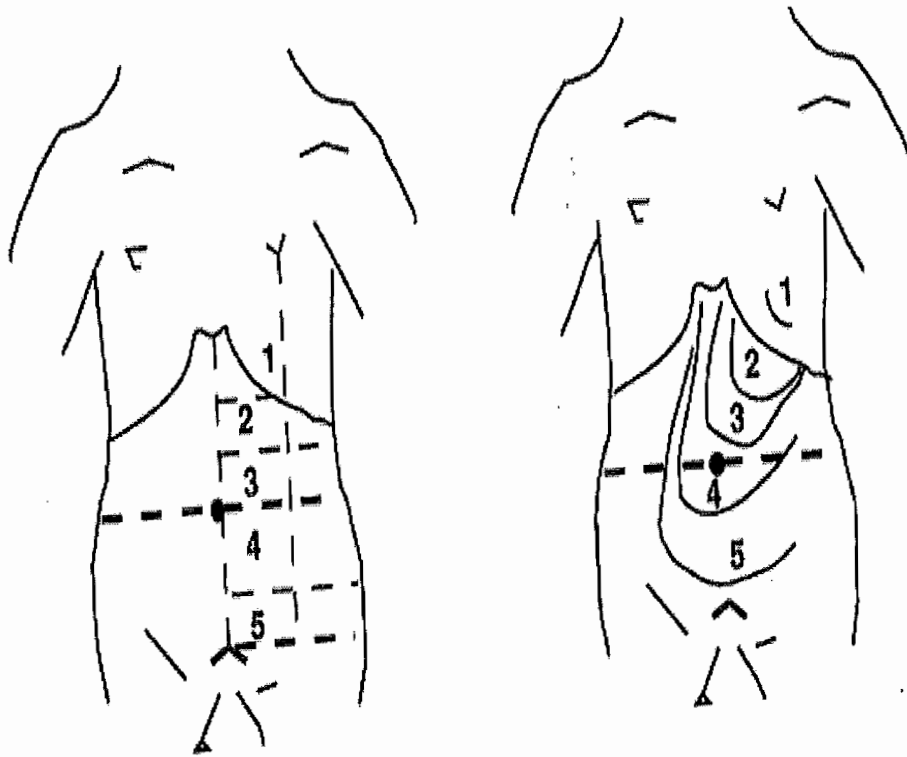
-RATE I : rate palpable à l'inspiration profonde.

-RATE II : rate palpable sur la ligne mamelonnaire gauche , ne dépassant pas une ligne horizontale passant à égale distance entre le rebord costal et l'ombilic.

-RATE III : rate dépassant cette ligne sans dépasser l'ombilic.

-RATE IV : rate dépassant l'ombilic sans franchir l'horizontale passant égale distance entre l'ombilic et la symphise pubienne.

-RATE V : rate dépassant cette ligne horizontale.



Le médecin prenait ensuite le poids du malade avec une pèse personne standardisée. Les sujets se mettaient en position debout pour ceux qui pouvaient s'arrêter et la position assise pour les tous petits qui ne pouvaient pas adopter la station verticale. Il procédait quelques fois à la double pesée pour les petits qui refusaient de s'asseoir sur la balance. Dans des cas pareils il pesait l'accompagnant et le patient ensemble. Il déduisait le poids du patient en faisant la soustraction du poids de l'accompagnant au poids de l'ensemble. Après avoir apprécié ou mesurer toutes ces valeurs (température, poids , rate,), il posait son diagnostic et instaurait son schéma thérapeutique. En cas de présomption du paludisme il faisait les prélèvement de goutte épaisse et de l'hématocrite. Les hématocrites étaient placés sur une cire selon leur ordre de prélèvement et mis dans un endroit humide. Le traitement se faisait au centre par les médecins. Pour les sujets qui vomissaient ou qui avaient des diarrhées incoercibles recevaient la quinine en IM pour le premier jour (J0). Les jours suivants si ces troubles cessaient ils recevaient soit la chloroquine ou la sulfadoxine-pyriméthamine. Pour ceux qui ne présentaient pas ces troubles la chloroquine était administrée par la voie orale pour la totalité de la cure. Les sujets diagnostiqués paludéens étaient revus à J1, J2, J3, J7 et J14. En dehors de ces jours cités les patients étaient examinés chaque fois

qu'ils presentaient de la fièvre ou avaient des malaises.

L'équipe de parasitologie s'occupait de l'examen des prélèvements biologiques (GE et l'hématocrite).

Confection des gouttes épaisses.

Matériel:

- Des lames porte-objets à bords dépolis.
- Des lancettes (vaccinostyles) stériles.
- Des tampons d'alcool.
- Des crayons de papier.
- Des boîtes de collection.
- Des gants.

Mode opératoire:

La GE était confectionnée par les médecins. L'un des doigts de la main gauche était désinfecté avec un tampon d'alcool. A l'aide d'une lancette stérile à usage unique une ponction était faite sur la pulpe du doigt désinfecté. La première goutte de sang était éliminée par du coton sec. La seconde goutte un peu plus grosse que la première était déposée au centre d'une lame porte-objet qui portait déjà le numéro d'ordre ou d'identification de l'enfant à prélever, son jour (soit J0, J3, J7, ou J14) de suivi et la date du prélèvement. Grâce à l'angle d'une seconde lame la défibrinisation mécanique était faite par des mouvements circulaires qui partaient du centre vers l'extérieur de manière à étaler le sang en un cercle d'environ 1cm de diamètre.

Les gouttes ainsi confectionnées étaient placées dans des boîtes de collection, type OMS pour le séchage et la protection contre les poussières et mouches. Après séchage on procédait à la coloration.

Coloration des gouttes épaisses.

Matériel:

- Eau distillée.
- Des comprimés tampons (Buffer tablet p^H 7,2).
- Du Giemsa pur.
- Des bacs de coloration (pour 20 et 100 lames).
- Un ratélier.
- Une minuterie.

Technique (mode opératoire)

La technique de coloration au Giemsa à 3% et à un seul temps de 45 minutes a été choisie. Après séchage les lames étaient enlevées dans des boites de collection et classées une à une dans le bac de coloration. La solution de Giemsa à 3% (c'est-à-dire 3 ml de Giemsa pur pour 97 ml d'eau tamponnée) était versée dans le bac en prenant soin d'immerger toutes les lames. Le couvercle du bac était ensuite placé. Après 45 minutes de réaction on procédait au rinçage. On chassait d'abord la fine pellicule du colorant avec de l'eau tamponnée puis on rinçait toutes les lames avec de l'eau de robinet ou du puits . On imprimait sur le bac de légers mouvements de translation puis on versait tout doucement toute l'eau du bac. Les lames étaient enlevées une à une comme on les avait classé, et disposées sur le ratélier pour le séchage cette fois-ci à l'air ambiant mais protégées des poussières.

Les gouttes séchées étaient immédiatement examinées et les résultats portés sur les fiches cliniques de suivi et dans le registre de parasitologie.

Lecture des gouttes épaisses.

Matériel.

- Un compteur manuel.
- Une calculatrice.
- De l'huile d'immersion.
- Un microscope électrique binoculaire.
- Un groupe électrogène avec une rallonge, un stabilisateur.
- Des papiers hygiéniques et un lens paper.

Technique

On a effectué un suivi biologique actif. Tous les prélèvements, pour inclusion (J0) et pour le suivi (J3, J7 et J14) étaient lus sur place et le jour du prélèvement.. On déposait une goutte d'huile d'immersion sur la goutte épaisse. On plaçait la lame sur la platine du microscope. A l'aide du chariot on plaçait le prélèvement dans une bonne position qui permettait à la lumière de pouvoir traverser en même temps la goutte (partie où l'huile est déposée), l'objectif du microscope et l'oculaire. Les vis macrométriques et micrométriques permettaient une mise au point nette. Cette netteté nous permettait de distinguer les éléments parasitaires et les leucocytes. Le comptage à l'aide du compteur manuel intéressait les parasites et les leucocytes. Il débutait dès l'observation d'un parasite dans le champ qui était visionné et finissait quand on atteignait 300 leucocyte, dans certaines conditions on s'arrêtait dès que 500 parasites sont comptés et que le nombre de leucocytes obtenu était inférieur à 200. La charge parasitaire était exprimée en rapportant le nombre de parasites pour 300 leucocytes à 7500 leucocytes. Nous avons considéré 7500 leucocytes comme la moyenne du nombre leucocytaire par mm³ de sang au Mali.

Mode de calcul de la parasitémie.

Soit N la parasitémie par mm³ de sang, X le nombre de parasites comptés et Y le nombre de leucocytes correspondant à X. La parasitémie N est déterminée par la formule :

$$N = X \cdot 7500 / Y \text{ parasites par mm}^3 \text{ de sang.}$$

Evaluation de l'anémie

Matériel.

- Vaccinostyles stériles.
- Tampons d'alcool
- Coton sec
- Des microtubes pour hematocrite de 10 microlitres.
- Une microcentrifugeuse.
- Un lecteur pour hematocrites.
- Des papiers collants pour coller les numéros des hématocrites correspondants.
- Un appareil frigorifique du cescom pour la conservation des prélèvements d'hematocrite.

Technique

L'anémie était déterminée par la mesure de l'hematocrite. La ponction faite sur le doigt désinfecté on prélevait du sang avec le tube à hématocrite. Ce tube était rempli au 2/3 de son volume total. Le sang prélevé est centrifugé à 1500 tours/minute pendant 5 minutes. La lecture se faisait sur un lecteur gradué en estimant le rapport du culot globulaire sur le volume total du sang prélevé. Les hématocrites ont été mesurés selon la méthode du micro-hématocrite décrite par Lévy-Lambert [40]. Chez les personnes en bonne santé, l'hématocrite exprimé en % est environ trois fois supérieure à la concentration d'hémoglobine lorsque cette dernière est exprimée en gramme par décilitre (g/dl).

Tout taux d'hématocrite < 30% a été considéré comme anémie.

Evaluation de la surveillance active biologique: Le diagnostic du paludisme étant exclusivement microscopique par la découverte des parasites dans le prélèvements donc le rôle du biologiste est capitale tant pour le screening que dans le suivi. Ce rôle peut être évalué en déterminant la proportion des sujets présumés malades de paludisme et qui ont été prélevés tandis que les GE se sont avérées négatives sur le total de paludéens présumés. Si la lecture n'étaient pas active ces sujets négatifs devraient être traités pour paludisme pendant les trois jours de la cure d'où une perte de médicaments. La surveillance biologique active permet de déceler les échecs thérapeutiques ou de résistances à temps conduisant ainsi à revoir le premier traitement en changeant le produit de départ par un autre médicament supposé être actif sur le parasite. Ainsi cette surveillance contribue à améliorer de manière efficiente la prise en charge des patients.

Détermination du taux de prurit : Nous nous sommes intéressés aux déclarations soit des parents ou du patient pour évaluer le taux de prurit et sur nos constatations après avoir administré une dose de chloroquine. Nous avons qualifié de prurit constaté ceux que nous mêmes avons observés. Nos constats se basaient sur des lésions de grattage ou sur les ongles brillants et aiguillés, un état somnolant que l'enfant présentait quelques heures ou 1 à 2 jours après qu'il ait reçu une dose de chloroquine.

Pour les raisons d'éthique une fois que l'enfant manifesta ce phénomène on s'abstenait à lui donner de nouveau la chloroquine. Il était remplacé par la sulfadoxine-pyriméthamine si la voie orale était indiquée.

Cas cliniques de paludisme.

Etait considéré comme cas clinique tout sujet présumé palustre et confirmé par une goutte épaisse positive.

Paludisme grave selon la définition du TMRC.

Etait dit atteint de paludisme grave tout patient qui remplissait l'une des conditions suivantes :

- Température axillaire à J0 $\geq 40^{\circ}\text{C}$ avec une parasitémie positive à J0.
- Hématocrite $< 15\%$ à J0 avec une parasitémie positive à J0.
- Parasitémie à J0 ≥ 100000 *P.falciparum*/mm³ de sang.
- Coma ou convulsion avec une parasitémie positive .

Périodes dans une saison de transmission.

- juillet-août : saison pluvieuse humide.
- septembre-octobre : fin de la saison pluvieuse.
- novembre-décembre : saison sèche froide.

Evaluation de la chimiosensibilité de *P.falciparum* à la chloroquine :

Nous avons adopté le protocole des tests *in vivo* de 14 jours de l'OMS de 1996. Ce test est détaillé dans les rappels bibliographiques.

9- Management et analyses des données :

Nos données ont été récoltées sur des fiches individuelles (suivi longitudinal). Elles ont été stockées dans des classeurs puis dans une armoire métallique fermable à clé.

Les données ont été saisies sur le logiciel VISUALDBASE, le texte sur Word 97 et l'analyse a été effectuée sur Epi6.

Les chi² (p corrigés) de Yatts et de Fischer ont été utilisés pour les analyses.

Nous avons utilisé la présentation tabulaire et graphique pour résumer nos résultats.

10-Organisation du traitement des accès fébriles à base communautaire par de la chloroquine.

Le village de Bancoumana dispose actuellement d'un centre de santé communautaire dirigé par un médecin. Au départ il était un dispensaire dirigé par un infirmier. La population soucieuse de l'amélioration de sa santé mis en place un comité de gestion du centre composé par des autochtones. Le fonctionnement de ce CSCOM obéit au plan de développement établi par le comité de gestion. En effet les tarifs des actes varient selon qu'on soit adhérent ou non adhérent. Le centre dispose d'un bloc de consultation médicale et de la petite chirurgie, d'une maternité avec une unité de vaccination, d'une pharmacie approvisionnée en médicaments DCI.

La population a mis à la disposition de notre équipe des guides afin de nous aider dans la recherche des enfants dans les familles mais aussi pour leur formation. En effet en 1996 ces guides ont participé au dépistage actif des cas fébriles avec les médecins. Pendant la saison sèche ils poursuivirent eux seuls ce dépistage et dirigèrent les cas fébriles au centre de santé qui ont été traités par le médecin du centre. La chloroquine de 100 mg base a été utilisée à la posologie de 25 mg/kg de poids corporel répartie sur 3 jours. Le traitement à la chloroquine se faisait pour tout accès fébrile en dehors de toute autre cause évidente comme l'a stipulé l'OMS dans sa stratégie du traitement systématique des accès fébriles.

Le traitement à base communautaire était donc organisé comme suit :

- Dépistage actif et ou passif des accès fébriles par les médecins et ou des guides dans les familles,
- Acheminement de ces sujets au centre,
- Traitement par la chloroquine si la voie orale est possible devant toute suspicion de paludisme.
- Posologie de 25 mg/kg de poids corporel en 3 jours (10 mg/ kg le premier et le deuxième jour puis 5 mg/kg le troisième jour du suivi).

RESULTATS

V- RESULTATS:

1. Préssion médicamenteuse. (*Inventaire des médicaments disponibles à Bancoumana*)

Elle est estimée par la quantité d'antipaludiques consommés dans la localité.

Pour pouvoir évaluer cette quantité nous nous sommes intéressés aux quantités d'antipaludiques délivrés par le centre de santé communautaire de Bancoumana (BENSO), ceux vendus par les dépositaires (depôt DRAME, dépôt NIAGALE, dépôt BROULAYE) et les quantités d'antipaludiques utilisés par l'équipe du D.E.A.P/T.M.R.C. Cependant il faut signaler que ces médicaments sont vendus par les étalagistes aussi à Bancoumana dont les quantités n'ont pu être déterminées.

Tableau 1: Quantités d'antipaludiques delivrés par le centre de santé (BENSO).

Médicaments/Années	1996	1997
Chloroquine 100mg	9722 comprimés	21435 comprimés
Chloroquine 150 mg	1000 comprimés	0
Chloroquine sirops de 50ml	90 flacons	109 flacons
Fansidar (400 mg +25 mg)	1933 comprimés	984 comprimés
Quinine 200 mg	4293 comprimés	673 comprimés
Quinine 300 mg	0	987 comprimés
Quinine 200 mg	1828 ampoules	1208 ampoules
Sumaquine 400mg	706 ampoules	967 ampoules

Tableau 2 : Quantités d'antipaludiques vendus dans les dépôts.

Médicaments	Dépôt Broulaye	Dépôt Dramé	Dépôt Niakalé
Chloroquine 100mg comp	1500 cps/mois	2000 cps/mois	1500 cps/mois
Chloroquine sirops	100 flacons/mois	480 flacons/an	20 flacons/mois
Amodiaquine	400 à 500 cps/mois	500 cps/mois	400 à 500 cps/mois
Fansidar	15 à 18 cps/an	3 cp/an	45cps/en 1996 et 0 en 1997
Malarial	0	100 sachets/an	0
Sumaquine 0,20	150ampoules/mois	250ampoules par hivernage	40 ampoules/mois
Sumaquine 0,40	150ampoules/mois	250 ampoules par /hivernage	60 ampoules/mois

Tableau 3 : Quantités d'antipaludiques administrés par le DEAP/MRTC.

Médicaments	1996	1997
Chloroquine 100mg comp	8000 comprimés	8300 comprimés
Chloroquine sirops	0	0
Amodiaquine	0	0
Fansidar	12 comprimés	90 comprimés et 14 ampoules
Malarial	0	0
Sumaquine 0,20	1700 ampoules	900 ampoules
sumaquine 0,40	1300 ampoules	350 ampoules

NB: Tous ces antipaludiques ne sont pas consommés uniquement par les habitants de Bancoumana, moins par les enfants seulement. Toute personne consultée au BENSO pouvait être en possession de ces médicaments. De plus les habitants des villages environnants de Bancoumana achetaient ces produits tout comme au Benso qu'aux dépôts. Les produits du D.E.A.P sont consommés que, par les enfants de 0 à 9 ans de Bancoumana.

En cas de prurit, la chloroquine était remplacée par la sulfadoxine-pyriméthamine (médicament de 2^{ème} recours) car dans notre stock on ne possédait pas d'amodiaquine mais à cause aussi de son hépatotoxicité et de son hématotoxicité si son administration est répétée plusieurs fois au cours d'une même saison.

2- Résultats parasitologiques.

2-1-Passages transversaux.

2-1-1- Résultats démographiques.

Tableau 4: Répartition de la population d'étude par passage et par sexe:

Passages	sexe		Total	Ratio
	Masculin	Féminin		
Juin 1996	875	814	1689	1,07
Août 1996	932	864	1796	1,08
Octobre1996	977	863	1840	1,02
Mars 1997	974	855	1829	1,02
Juin1997	951	862	1813	1,10
Août 1997	1017	935	1952	1,09
Octobre 1997	1116	1014	2130	1,10
Total	7342	6207	13549	1,18

Le ratio était compris entre 1,02 et 1,10 par passage en faveur du sexe masculin.

Tableau 5 : Répartition de la population d'étude par tranches d'âge et par passages (octobre 1996, octobre 1997).

Tranche d'age	Passages	
	Octobre1996	Octobre1997
<1 an	95	164
1-2 ans	355	393
3-4 ans	391	386
>=5 ans	999	1187
Total	1840	2130

Tableau 6 : Répartition de la population d'étude par Bloc et par passage (octobre1996, octobre1997).

Tranche d'age	Passages	
	Octobre1996	Octobre1997
Bloc 1	764	896
Bloc 2	257	280
Bloc 3	254	283
Bloc 4	565	671
Total	1840	2130

2-1-2- Résultats parasitologiques.

Tableau 7: Répartition de l'indice plasmodique par passage:

Passages/GE	GE+	GE-	Total	IP en %
Juin 1996	917	772	1689	54,29
Août 1996	1039	755	1794	57,92
Octobre 1996	1356	484	1840	73,70
Mars 1997	1000	829	1829	54,67
Juin 1997	1038	775	1813	57,25
Août 1997	1263	689	1952	64,70
Octobre 1997	1492	638	2130	70,05
Total	8105	4942	13047	62,12

L'indice plasmodique suit une fluctuation mensuelle hautement significative entre les passages en 1996 ($\chi^2=162,38$ $p<10^{-8}$). L'IP le plus élevé a été obtenu en octobre 1996 (73,70) et le plus faible en juin 1996 (54,29%)

En 1997 l'IP le plus élevé a été aussi observé en octobre 1997 (70,05%) et le plus faible en mars 1997 (54,67%) ($\chi^2=123,65$ $p<10^{-8}$).

Entre les deux saisons la différence de l'IP n'est pas statistiquement significative ($p=0,19$).

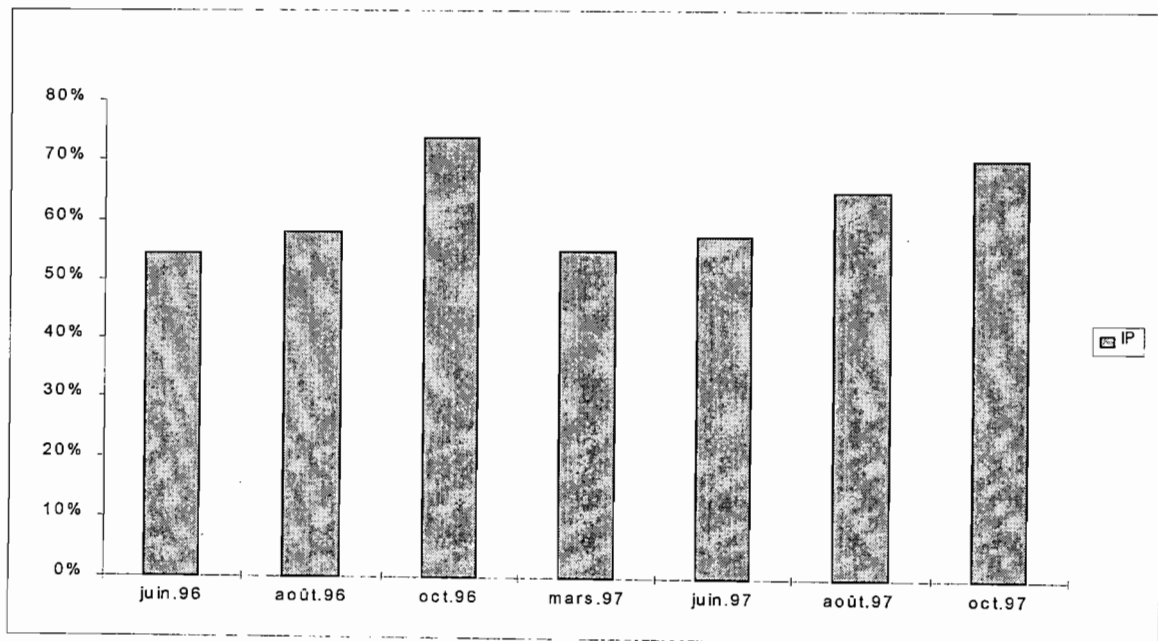


Figure13: Répartition de l'indice plasmodique par passage:

Tableau 8: Répartition de l'indice gamétocytaire(IG) par passage:

Passages/Gamétocytes	Gaméto+	Gaméto-	Total	IG en %
Juin 1996	92	1597	1689	5,45
Août 1996	108	1686	1794	6,02
Octobre 1996	148	1692	1840	8,04
Mars 1997	96	1733	1829	5,53
Juin 1997	76	1737	1813	4,38
Août 1997	199	1753	1952	10,19
Octobre 1997	146	1984	2130	7,36
Total	865	12182	13047	6,63

L'IG a subi une fluctuation mensuelle statistiquement significative en 1996 ($\chi^2=9,71$ $p=0,0042$). L'IG le plus élevé fut observé en octobre 1996 (8,04%) et le plus faible en juin 1996 (5,45%). En 1997 il a été observé aussi une variation statistiquement significative ($p<10^{-8}$). Cette variation n'avait pas un seul sens. Entre mars et juin 1997 il y avait une diminution tandis qu'entre juin et août on a observé une augmentation, puis une diminution entre août et octobre. Entre les deux saisons également la variation était hautement significative ($p=0,00001$). Cette variation se situait entre les mois d'août 1996 et d'août 1997 ($p=4.10^{-6}$). Elle était en augmentation en 1997 (10,19%) par rapport en 1996 (6,02%).

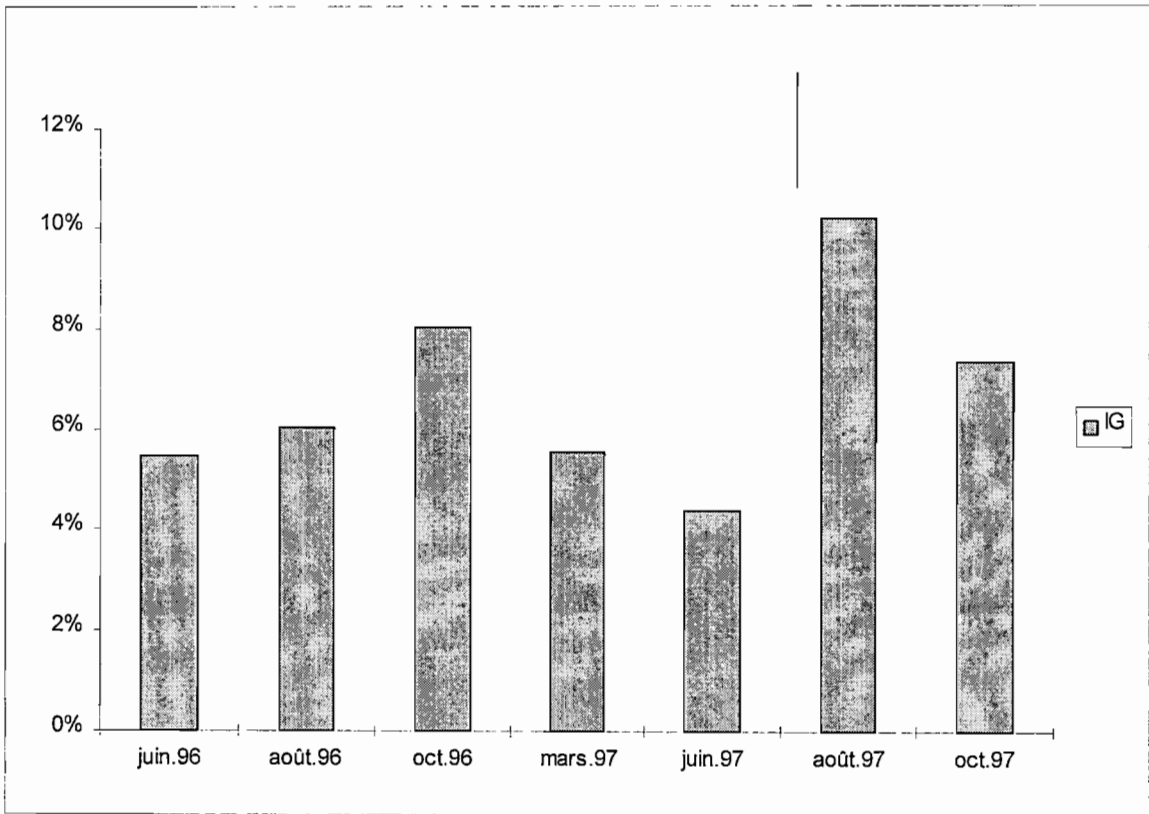


Figure 14: Répartition de l'indice gamétocytaire(IG) par passage:

Tableau 9: Formule parasitaire.

Passages	Espèces parasitaires											
	P.f		P.m		P.o		P.f + P.m		P.f + P.m + P.o		P.f + P.o	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Juin 1996	822	92,25	13	1,46	1	0,1	48	5,39	0	0	7	0,8
Août 1996	968	96,22	10	1	0	0	28	2,78	0	0	0	0
Octobre 1996	1254	96,31	0	0	10	0,77	26	2	0	0	12	0,92
Mars 1997	946	96,83	9	0,92	2	0,2	19	1,94	0	0	1	0,10
Juin 1997	957	94,01	11	1,08	8	0,79	26	2,55	0	0	16	1,57
Août 1997	1147	96,06	5	0,42	5	0,42	20	1,68	1	0,08	16	1,34
Octobre 1997	1339	92,60	23	1,59	12	0,83	50	3,46	2	0,14	20	1,38

Le *P.falciparum* était prédominant (92,25-96,83%) de la formule suivi de l'association P.f + P.m (1,68-5,39%).

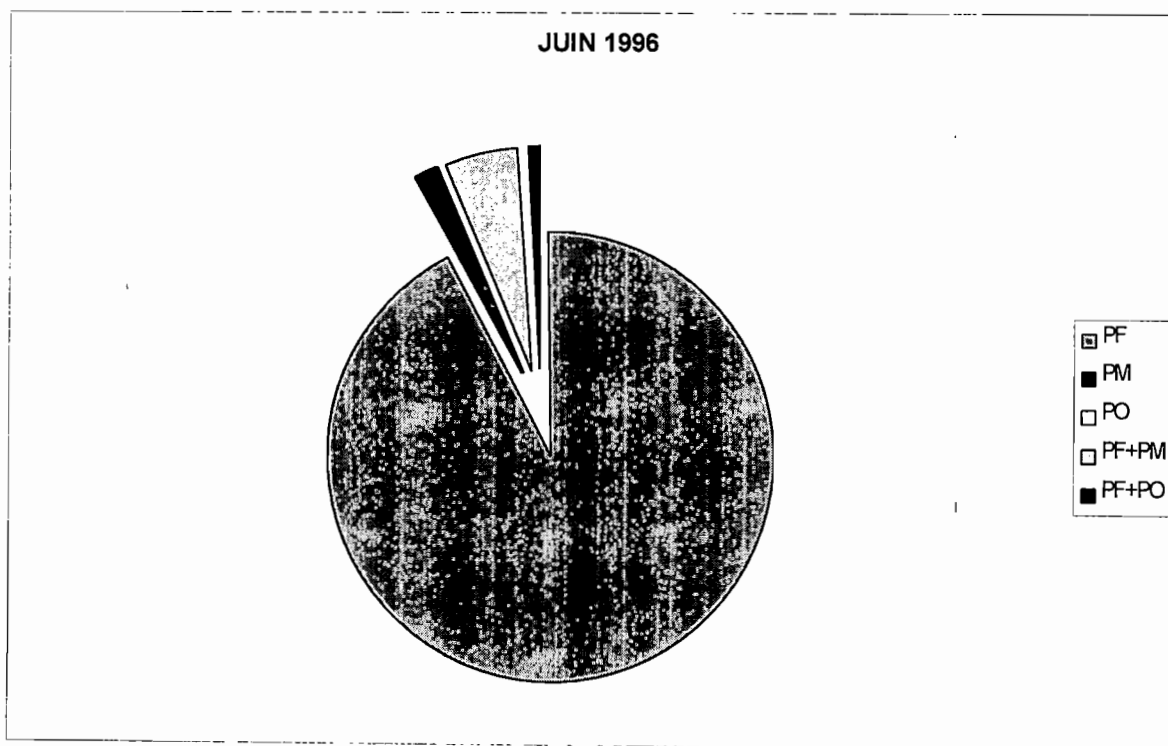


Figure 15 : Formule parasitaire du passage de juin 1996

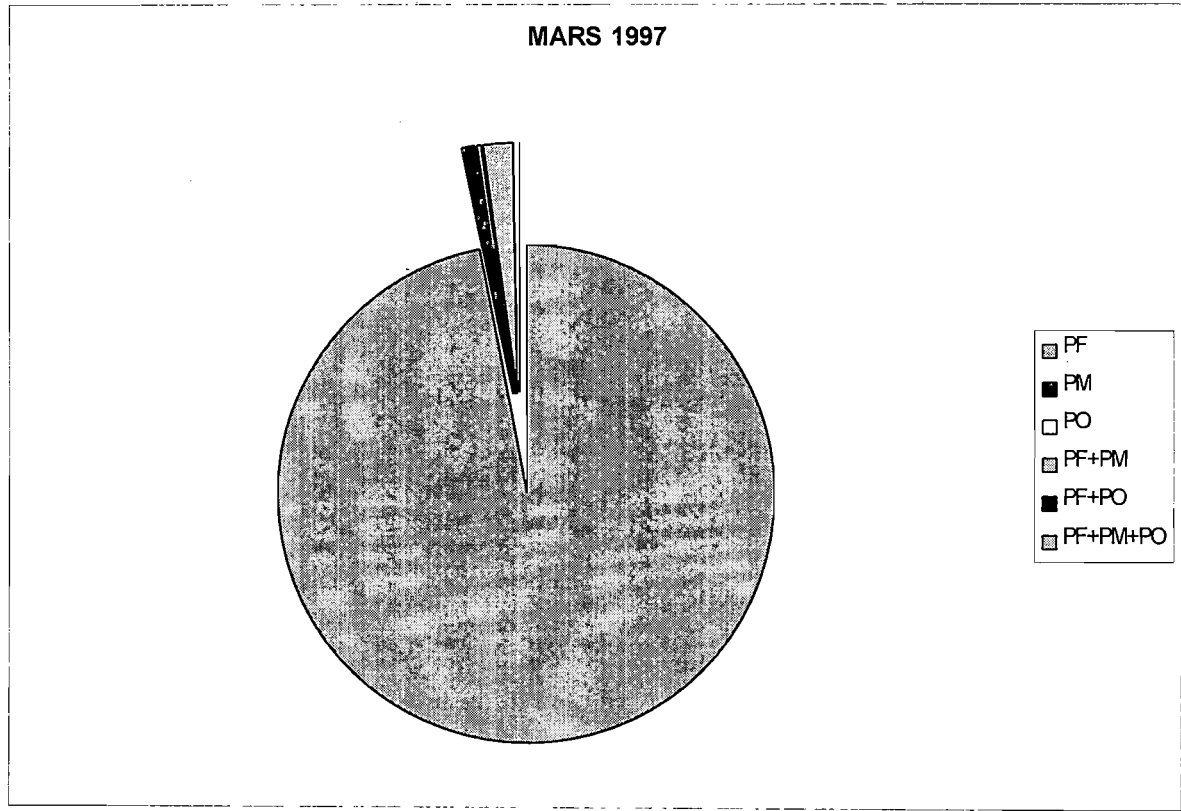


Figure 16 : Formule parasitaire du passage d'octobre 1997

2-1-3. Résultats cliniques (IS, accès fébriles):

Tableau 10: Répartition de l'indice splénique (IS) par passage:

Passages/Splénomégalie	Rate+	Rate-	Total	IS en %
Juin 1996	346	1382	1727	19,98
Août 1996	603	1145	1748	34,90
Octobre 1996	1019	895	1914	53,24
Mars 1997	651	1231	1882	34,59
Juin 1997	62	1828	1890	3,28
Août 1997	911	1145	2056	44,30
Octobre 1997	949	1204	2153	44,08
Total	4540	8830	13370	33,96

L'examen de ce tableau montre une fluctuation mensuelle hautement significative de l'IS en 1996 ($\chi^2=436,77$ $p<10^{-8}$). L'IS le plus élevé a été observé en octobre 1996 (53,24%) et le plus faible en juin 1996 (19,98%).

Pour l'année 1997 l'IS le plus élevé est obtenu en août 1997 (44,30%) et le plus faible en juin 1997 (3,28%) ($\chi^2=1005,55$ $p<10^{-8}$).

Entre les deux années aussi la variation statistique était significative ($p=10^{-8}$). Elle fût en baisse entre juin 1996 (19,98%) et juin 1997 (3,28%) et entre octobre 1996 (53,24%) et octobre 1997(44,08%).Cependant elle a augmenté entre août 1996 (34,90) et août 1997 (44,30%).

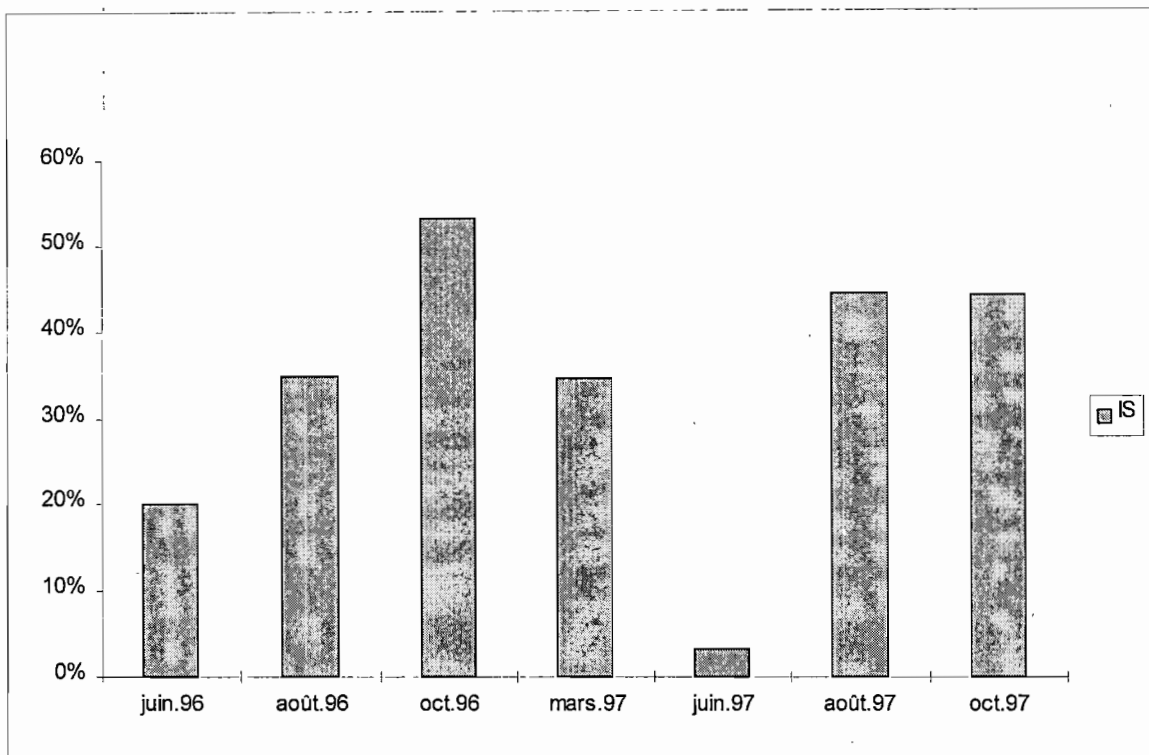


Figure 17: Répartition de l'indice splénique (IS) par passage

Tableau 11: Prévalence des accès fébriles (PF) par passage:

Passages/Fièvre	Fièvre+	Fièvre-	Total	PF en %
Juin 1996	129	1600	1729	7,46
Août 1996	158	1584	1742	9,07
Octobre 1996	184	1725	1909	9,64
Mars 1997	57	1803	1860	3,06
Juin 1997	106	1770	1876	5,65
Août 1997	123	1832	1955	6,29
Octobre 1997	93	2058	2151	4,32
Total	850	12372	13222	6,40

La variation mensuelle des accès fébriles n'était pas statistiquement significative en 1996 $p=0,057$.

L'évolution des accès fébriles en 1997 a subi une fluctuation mensuelle hautement

significative ($\chi^2=25,63$ $p=10^{-5}$) . Le plus fort taux des cas de fièvre a été observé en août 1997 (6,29%) et le plus faible taux en mars 1997 (3,06%). Entre les deux années ($p=0,012$), nous avons constaté une baisse globale des accès fébriles en 1997 par rapport à l'année 1996..

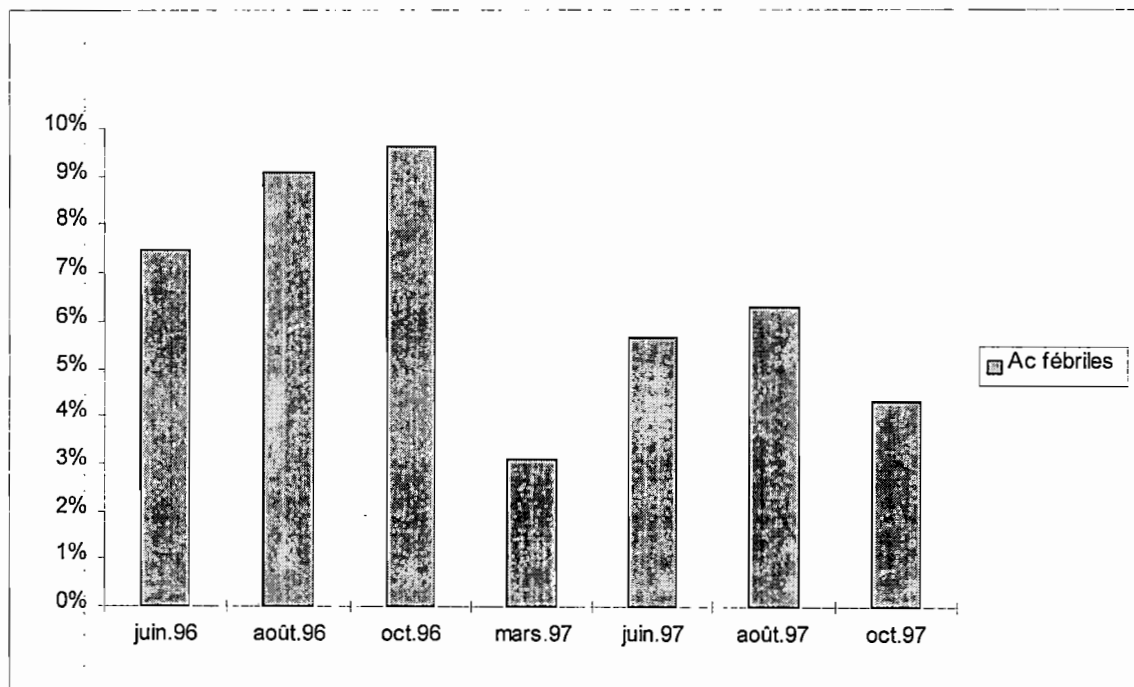


Figure 18 : Prévalence des accès fébriles (PF) par passage

2-2- SUIVI LONGITUDINAL:

** Etude de la morbidité palustre:

2-2-1- Place du paludisme dans les consultations au CSCOM lors du suivi longitudinal.

En 1996 il y a eu 2132 consultations parmi les quelles 1582 ont été présumées palustres et ont bénéficié des prélèvements de sang pour la GE et pour l'hématocrite.

En 1997, 2272 consultations ont été effectuées dont 1852 présumées palustres.

Tableau 12: Proportion des GE+ par an:

GE	Années			
	1996		1997	
GE +	1335	(84.39%)	1641	(88.60%)
GE -	247	(15.61%)	211	(11.40%)
Total	1582	(100%)	1852	(100%)

chi2=13,15 p=0,0002.

Les proportions des GE positives étaient en hausse en 1997 par rapport à l'an 1996

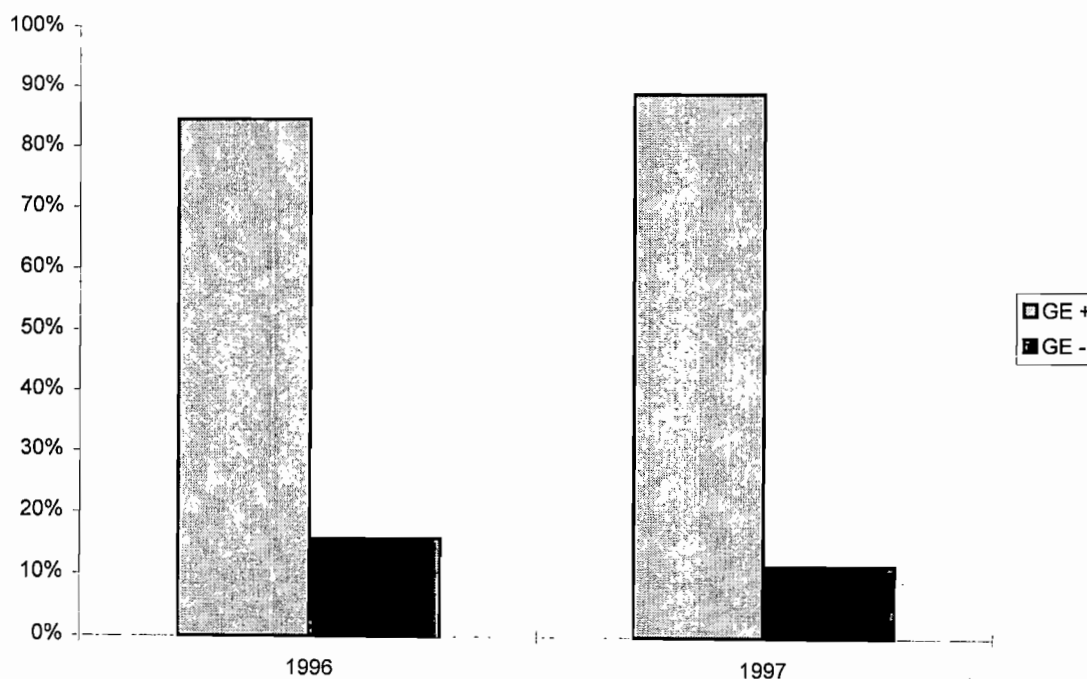


Figure 19: Proportion des gouttes épaisses positives par an:

2-2-2- Taux d'incidence annuelle des accès palustres par tranches d'âge

Tableau 14: Taux d'incidence annuelle des cas de paludisme par tranches d'âge

Tranches d'âge / Cas	1996			1997		
	Cas+	N	Taux%	Cas+	N	Taux%
< 1 an	78	95	82,10	108	164	66
1-2 ans	376	355	106	538	393	140
3-4 ans	385	391	98,5	454	386	120
>=5 ans	496	999	49,6	541	1187	46
Total	1335	1840	72,6	1641	2130	77

chi2=531,31 p<10-8

chi2=221,43 p=0,000001

Les enfants de 1 à 2 ans étaient les plus touchés en 1996 et en 1997 par le paludisme

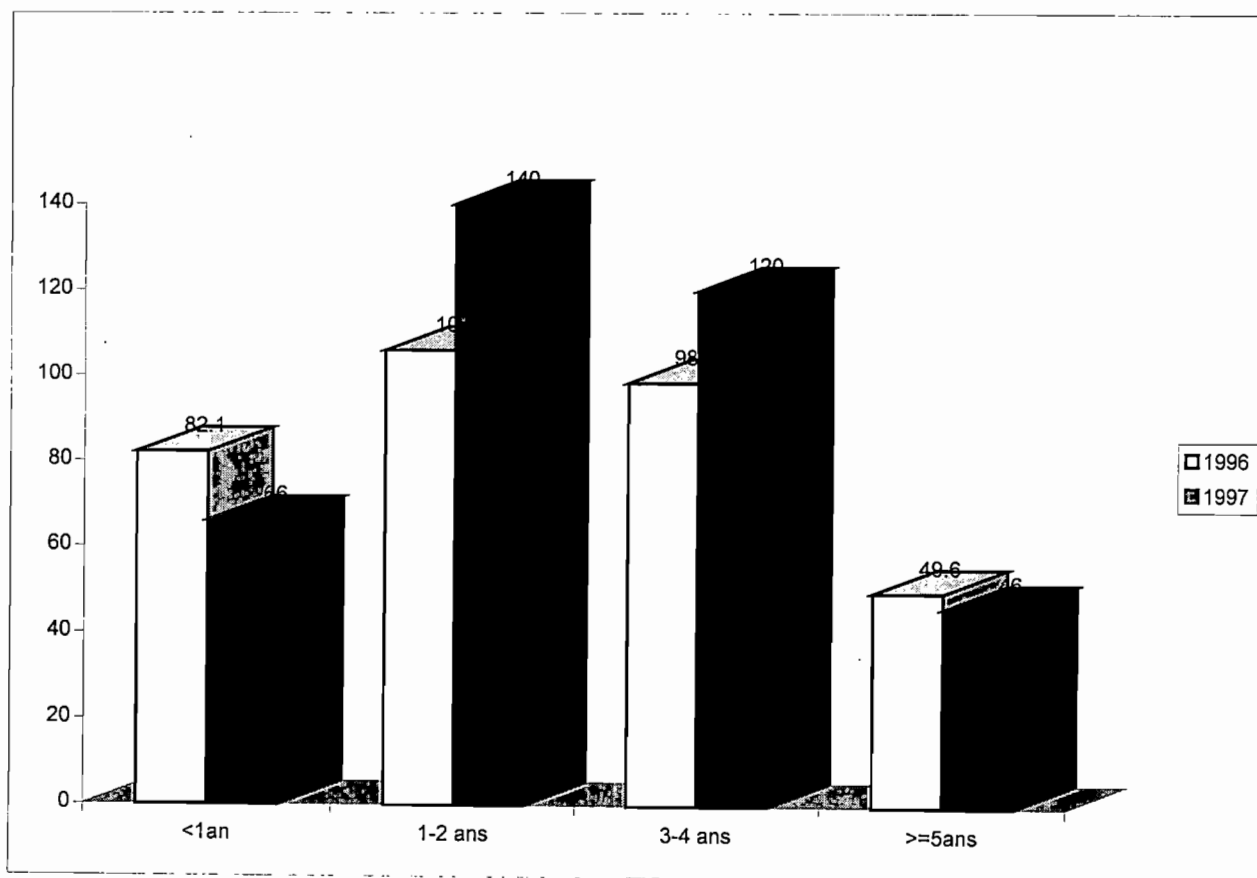


figure 20: Taux d'incidence annuelle des cas de paludisme par tranche d'âge.

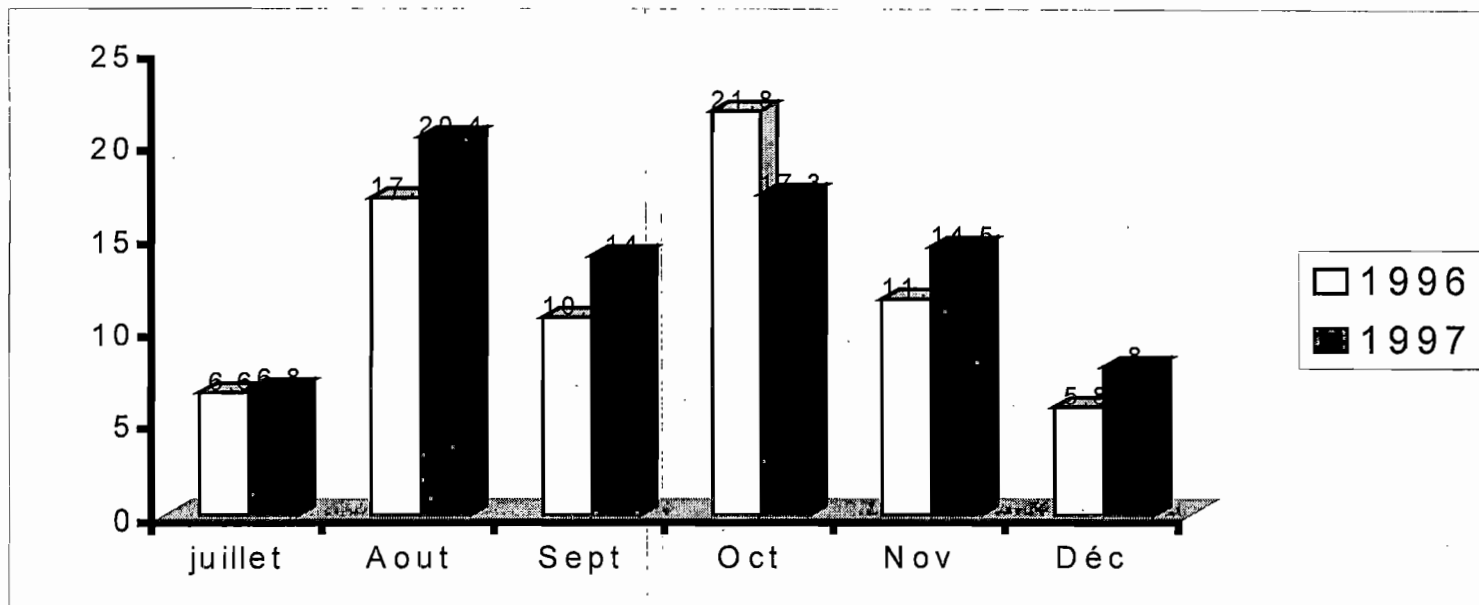
2-2-3--Saisonnalité des cas cliniques de paludisme par an

Tableau 15 : Taux d'incidence mensuelle des cas de paludisme par saison.

Mois/ Cas	1996			1997		
	Cas+	N	Taux	Cas+	N	Taux
Juillet	111	1689	6,6	123	1813	6,8
Août	308	1796	17,1	399	1952	20,4
Septembre	192	1796	10,7	274	1952	14,0
Octobre	401	1840	21,8	368	2130	17,3
Novembre	216	1840	11,7	308	2130	14,5
Décembre	107	1840	5,8	169	2130	8
Total	1335	1840	74,2	1641	2130	77,0

chi2=212,29 p<10⁻⁸

chi2=234,41 p<10⁻⁸



Le mois d'octobre a enregistré le taux le plus élevé des cas de paludisme en 1996 et en 1997 entre les deux saisons chi2=27,08; p=5.10⁻⁵ la variation des taux d'incidence palustre par mois était statistiquement significative.

figure 21 : Taux d'incidence mensuelle des cas de paludisme par saison.

Tableau 16 : le temps moyen de réinfection en 1997 (moyenne de temps entre 2 épisodes successifs).

Episodes	observations	Moyenne	Minimum	Maximum
Episode 2-1	430	53	13	150
Episode 3-2	174	42	15	122
Episode 4-3	48	37	18	72
Episode 5-4	7	31	21	49

Le temps de réinfection a été déterminé par le nombre de jours qui separent deux épisodes d'accès palustre pour un même sujet (datej0 de l'accès 2 – datej0 de l'accès 1).

Tableau 17: Evolution de la moyenne des densités parasitaires au cours du traitement en 1997.

Parsitémie	Datej0	Datej3	Datej7	Datej14
0	220	1368	1513	1278
25-1000	108	96	18	64
1025-2000	52	23	5	18
2025-3500	30	15	3	16
3525-5000	36	8	5	15
5025-15000	211	43	16	56
15025-50000	549	25	5	60
>=50025	616	2	2	38
Total	1821	1580	1567	1545

Pour toutes les tranches de parasitémie on a observé une diminution du nombre de j3 à j7 par rapport à j0 (sauf les négatives qui augmentaient). L'évolution a été dans l'ensemble très bonne.

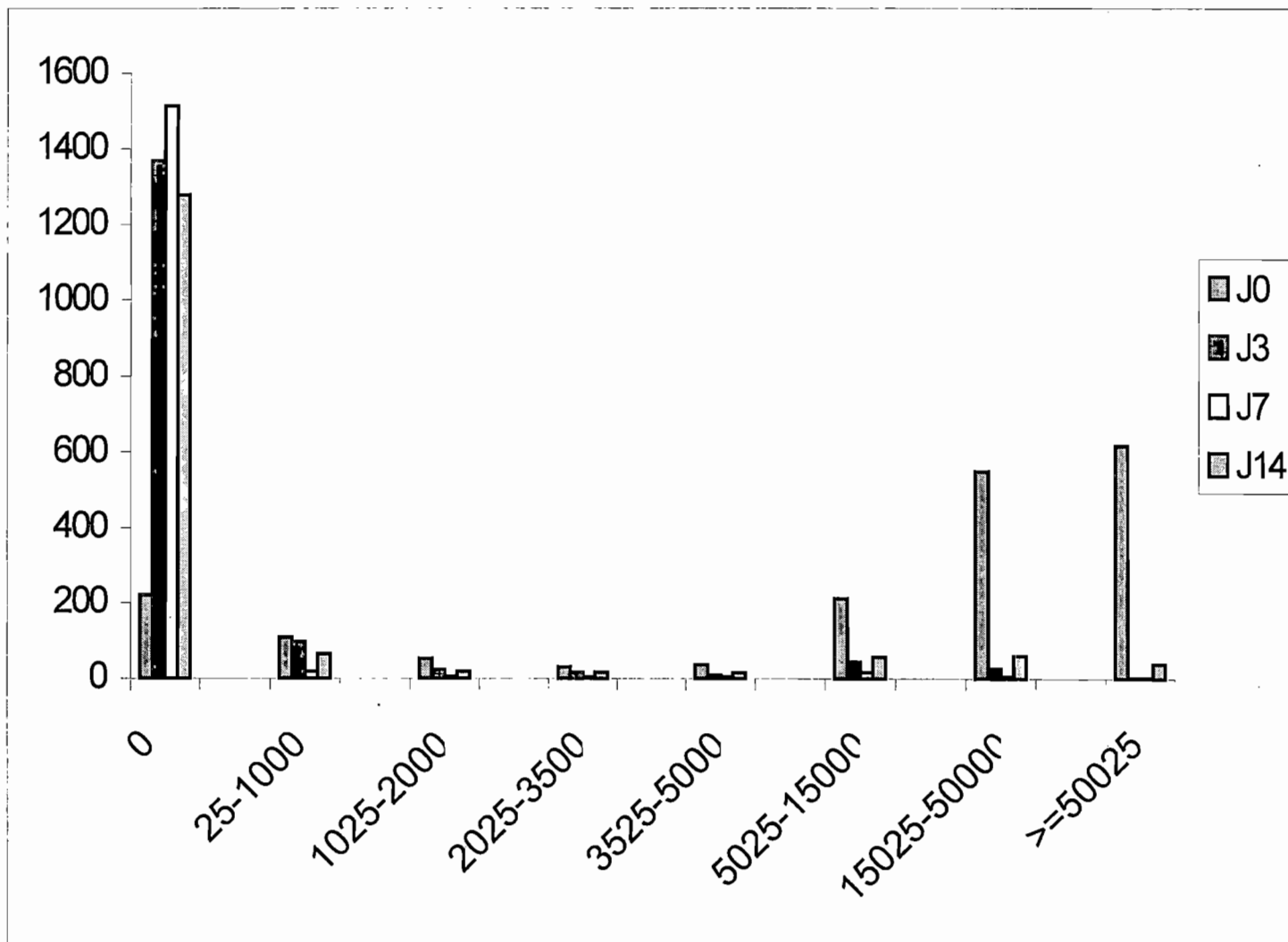


Figure 22: Evolution de la moyenne des densités parasitaires au cours du traitement

2-2-4- PALUDISME GRAVE :

Tableau 18 : Taux annuel des cas de paludisme grave.

Années	1996	1997
Paludisme graves+	440	402
Paludisme graves -	1400	1438
N	1840	2130
Taux	23,9	18,9

chi2=2,11 p=0,14 (Yatt)

Tableau 19 Répartition du taux de paludisme grave par tranches d'âge.

Années	1996			1997		
	Cas	N	Taux	Cas	N	Taux
Tranches âges/Paludisme grave						
<1 an	26	95	27,4	24	164	14,6
1-2 ans	157	355	44,2	164	393	41,7
3-4 ans	141	391	36,1	119	386	30,8
>=5 ans	116	999	11,6	95	1187	8,0
Total	440	1840	23,9	402	2130	18,9

chi2=195,93 p<10⁻⁸

chi2=263,66 p<10⁻⁸

Les enfants de 1 à 2 ans ont fait plus d'accès graves que les autres tranches d'âges pendant les deux saisons.

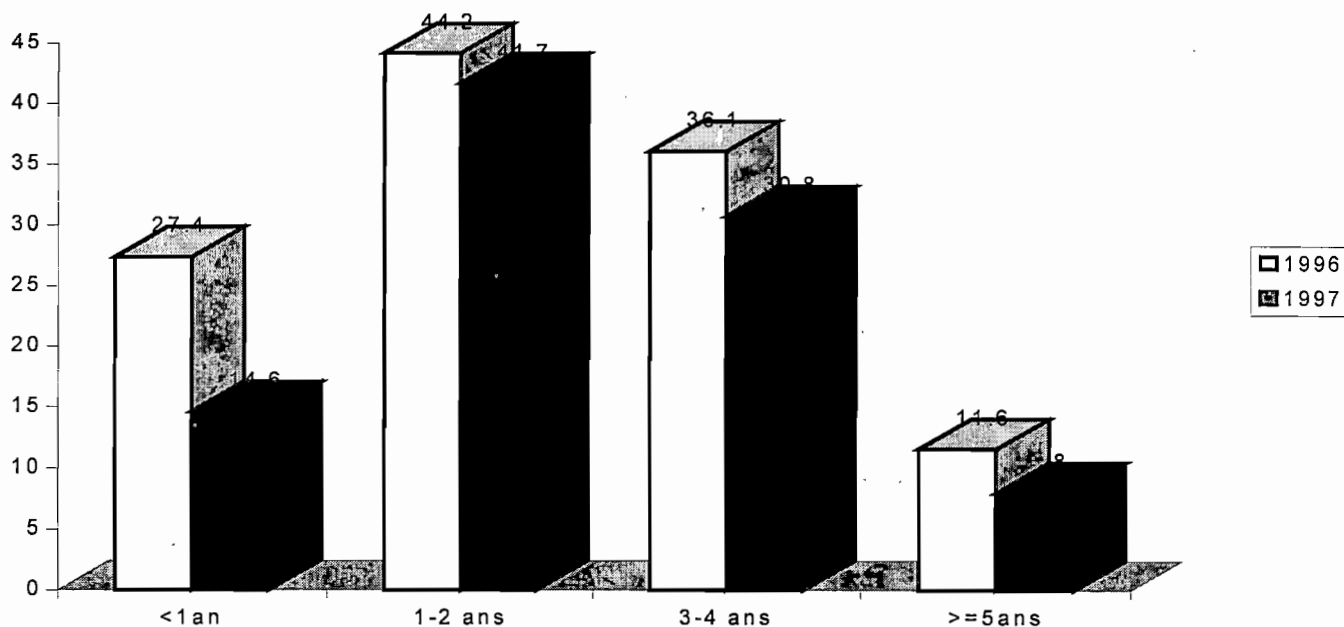


figure 23: Taux d'incidence annuelle des accès graves de paludisme par tranches des graves de paludisme par tranches d'âge

Tableau 20 : Taux mensuel des cas de paludisme grave.

Années	1996			1997		
	Cas	N	Taux	Cas	N	Taux
Juillet	50	1689	3	51	1813	2,9
Août	113	1796	6,3	99	1952	5,1
Septembre	44	1796	2,4	74	1952	3,8
Octobre	143	1840	7,8	84	2130	4,0
Novembre	60	1840	3,3	65	2130	3,1
Decembre	30	1840	1,6	29	2130	1,4
Total	440	1840	24	402	2130	18,9

chi2=126,36 $p < 10^{-8}$

chi2=49,97 $p < 10^{-8}$

Ici aussi le mois d'octobre le plus fort taux en 1996, mais en 1997 le pic a été trouvé au mois d'août.

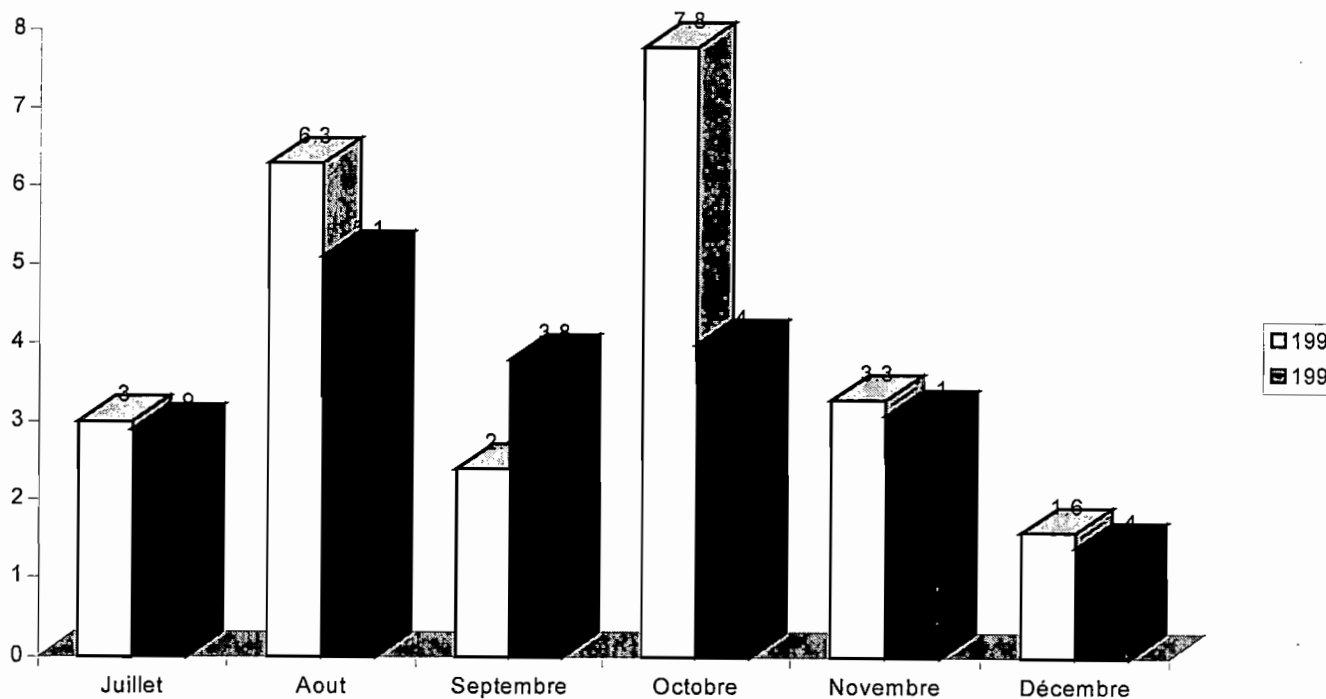


Figure 24: Taux d'incidence mensuelle des cas de paludisme grave.

2-2-5-Mortalité:

Tableau 21: la mortalité en 1997.

Année	1996	1997
Décès	24	14
Nombre d'enfants	2200	2591
Mortalité	1,1%	14/2591=0,54%

2-2-6 Létalité:

Tableau 22 : la létalité en 1997.

Année	1996	1997
Décès	3	6
Nombres de cas	1335	1641
Létalité	3/1335=0,22%	6/1641=0,37%

Cinq de ces six décès avaient un âge compris entre 1 et 3 ans.

2-2-7 Prurit:

Tableau 23 : Proportion annuelle du prurit constaté (PC).

P C /Années	1996		1997	
PC+	34	(2,9%)	64	(4,83%)
PC-	1154	(97,1%)	1260	(95,17%)
Total	1188	(100%)	1324	(100%)

chi2=6,49 p=0,011

Le taux du prurit constaté était en augmentation entre les deux saisons (2,9% en 1996 et 4,83% en 1997).

2-3- Résultats des résistances parasitologiques et des échecs thérapeutiques.

2-3-1- Résistances parasitologiques.

2-3-1-1 Résultats démographiques.

Tableau 24: Répartition de la population d'étude par tranches d'âge.

Tranches âges	1996	1997
<1an	20	25
1-2 ans	152	175
3-4 ans	194	199
>=5 ans	280	239
Total	646	638

Les enfants de 5 ans et plus étaient les plus représentés

Tableau 25: Répartition de la population d'étude par bloc et par an.

Blocs	1996	1997
Bloc 1	232	199
Bloc 2	96	73
Bloc 3	77	96
Bloc4	241	270
Total	646	638

Tableau 26: Répartition de la population d'étude par mois et par an

Mois/Années	1996	1997
Juillet	53	56
Août	156	164
Septembre	108	88
Octobre	199	150
Novembre	93	122
Décembre	37	58
Total	646	638

2-3-1-2 Résultats parasitologiques

Tableau 27: Proportion annuelle de la chloroquino-résistance :

Années	1996		1997	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Résistances	125	19,3	136	21,5
Sensibles	521	80,7	502	79,5
Total	646	100%	638	100%

$\chi^2=0,65$

$p=0,40$

L'observation de ce tableau n'a pas montré de variation significative dans l'apparition des résistances entre les deux saisons de transmission.

Tableau 28 : Proportions annuelles des types de chloroquino-résistance.

Années	1996		1997	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
RI	69	10,7	97	15,2
RII	25	3,9	23	3,6
RIII	31	4,7	17	2,7
Sensibles	521	80,7	502	79,5
Total	646	100	638	100%

chi2=8,36 p=0,01

Les résistances de niveau RI ont prédominé les deux années.

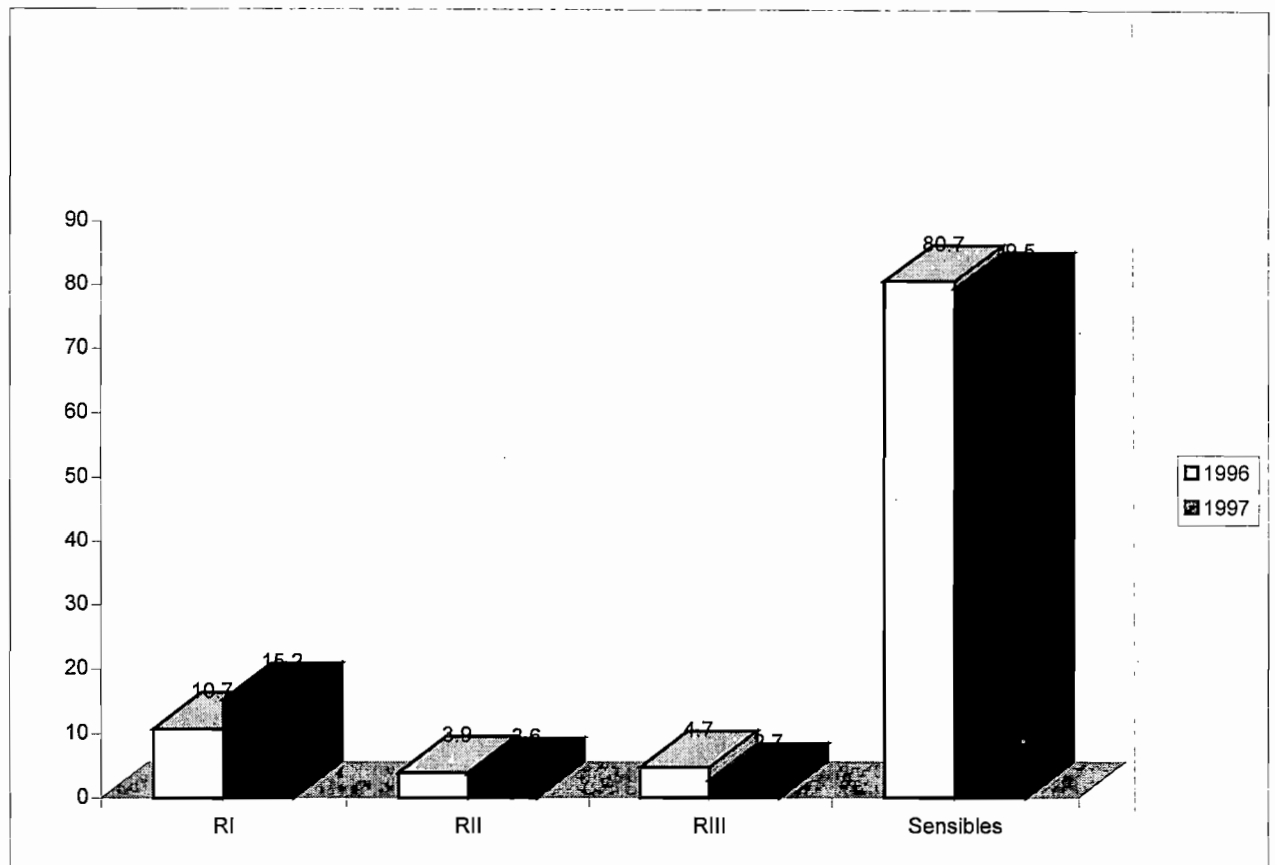


Figure 25 : Proportion annuelles des types de chloroquino-résistance.

Tableau 29: Proportion annuelle des résistances parasitologiques par tranches d'âge.

Années	1996						1997					
	RI	RII	RIII	%R	Sens	Total	RI	RII	RIII	%R	Sens	Total
<1 an	2	2	2	30	14	20	4	0	1	20	20	25
1-2 ans	26	11	11	31,6	104	152	31	10	9	28,5	125	175
3-4 ans	18	7	11	18,6	158	194	28	9	3	20,1	159	199
>=5ans	23	5	7	13,2	245	280	34	4	4	17,6	197	239
Total	69	25	31	19,3	521	646	97	23	17	21,5	502	638

chi2=15,06 p=0,001

chi2=7,64 p=0,05

Les enfants de 0 à 2 étaient les plus touchés par les résistances en 1996 et en 1997.

entre les deux saisons la variations des types de résistance par tranches d'âge n'était pas significative (chi2=0,43 p=0,93)

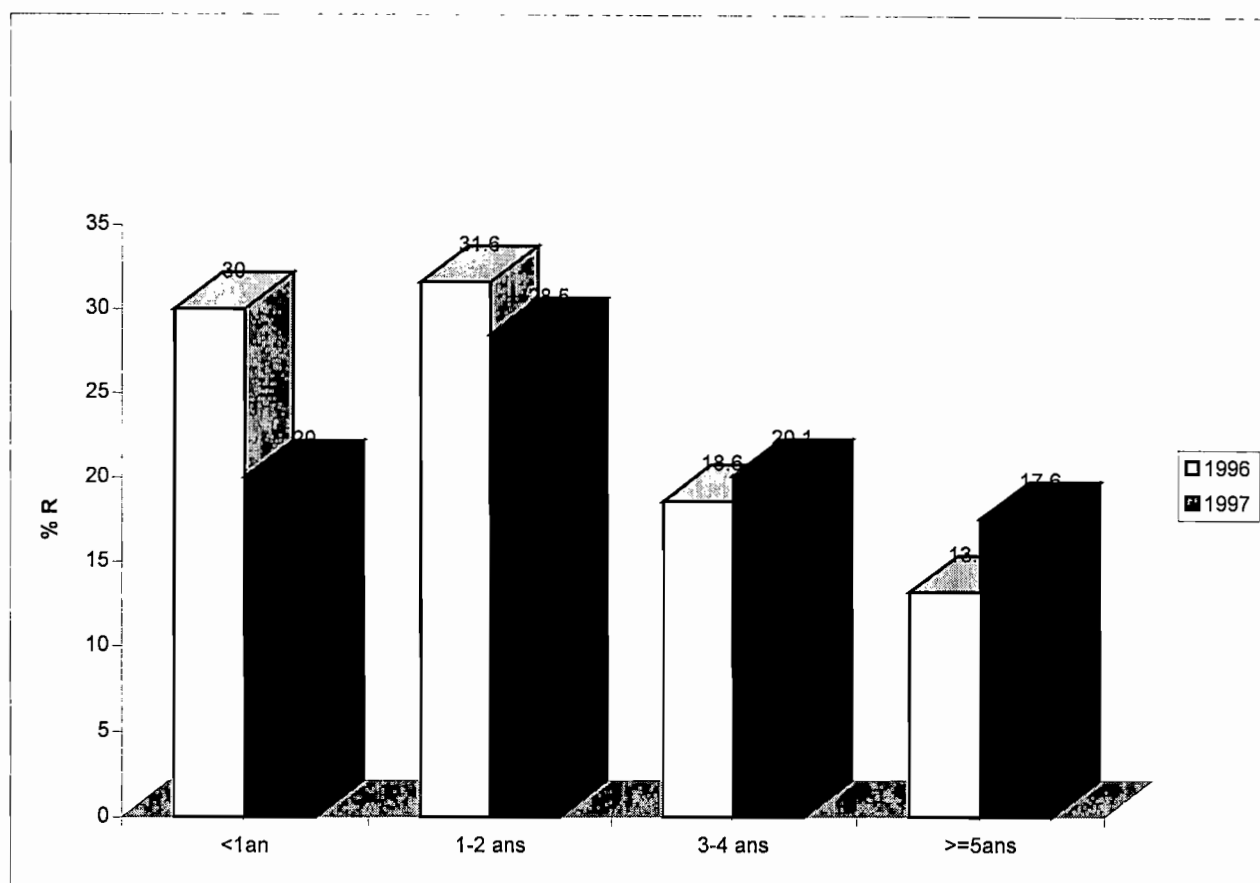


Figure 26 : Proportion annuelles des types de chloroquino-résistance par tranches d'âge.

Tableau 30 : Proportion annuelle des résistances parasitologiques par bloc.

Années	1996						1997					
	RI	RII	RIII	%R	Sens	Total	RI	RII	RIII	%R	Sens	Total
Bloc 1	27	8	11	19,8	186	232	36	8	7	25,6	148	199
Bloc 2	15	4	7	27,1	70	96	13	5	3	28,8	52	73
Bloc3	9	2	3	18,2	63	77	16	3	1	21,0	76	96
Bloc 4	18	11	10	16,3	202	141	32	7	6	16,7	235	270
Total	69	25	31	19,3	521	646	97	23	17	21,5	502	638

chi2=6,09 p=0,10

chi2=9,27 p=0,025

Pendant les deux saisons le bloc 2 a enregistré les taux les plus élevés de résistance.

entre les deux saisons les résistances en fonction des blocs ne montra pas de variation significative (chi2=1,73 p=0,63)

Tableau 31: Proportion annuelle des résistances parasitologiques par mois.

Années	1996						1997					
	RI	RII	RIII	%R	Sens	Total	RI	RII	RIII	%R	Sens	Total
Juillet	4	2	1	13,2	46	53	6	5	3	25	42	56
Août	19	10	6	22,4	121	156	27	11	5	26,2	121	164
Septembre	12	2	10	22,2	76	108	17	11	4	25	66	88
Octobre	23	9	9	20,6	158	199	25	2	3	20	120	150
Novembre	11	1	3	16,1	78	93	19	2	2	18,9	99	122
Décembre	0	1	2	8,1	34	37	3	2	0	8,6	53	58
Total	69	25	31	19,3	521	646	97	23	17	21,5	502	638

chi2=7,34 p=0,19

chi2=15,07 p=0,01

entre les deux saisons chi2=1,24 p=0,87

L'analyse de ce tableau montre que le plus fort taux des résistances parasitologiques en 1997 s'observait en août (26,2%) 43/164. La variation des résistances était statistiquement significative en 1997 (chi2=15,07 p=0,01).

Tableau 32: Proportion annuelle des résistances parasitologiques par (périodes) intra-saison.

Années	1996						1997					
	RI	RII	RIII	%R	Sens	Total	RI	RII	RIII	%R	Sens	Total
juillet-août	23	12	7	20,1	167	209	33	16	8	25,9	163	220
sept-octob	35	11	19	21,2	234	307	42	13	7	26,1	186	238
Nov-décem	11	2	5	13,9	112	130	22	4	2	15,6	152	180
Total	69	25	31	19,3	521	646	97	23	17	21,5	502	638

La proportion annuelle des résistances parasitologiques variait en fonction des périodes dans la saison de transmission en 1997 ($\chi^2=7,28$ $p=0,02$). La fréquence la plus élevée a été observée en fin de la saison des pluies (sept-octob) 26,1% (72/238) et la plus faible pendant la saison sèche froide (nov-décem) 15,6% (28/180).

En 1996 les résistances parasitologiques n'ont pas varié significativement entre les périodes intrasaison ($\chi^2=3,63$ $p=0,16$).

Les niveaux de résistances par périodes entre les deux saisons étaient comparables ($\chi^2=2,76$ $p=0,25$).

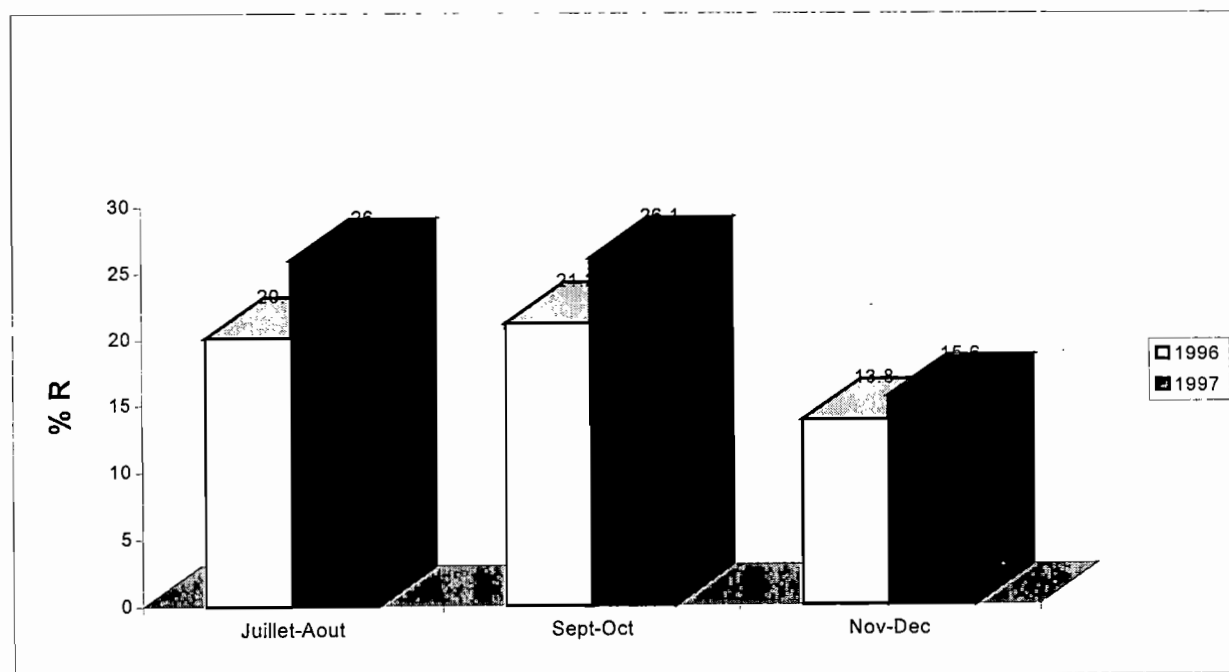


figure 27: Proportion annuelle des résistances à la chloroquine par période des saisons.

Tableau 33 : Proportion annuelle des résistances parasitologiques selon l'anémie.

Années	1996						1997					
	RI	RII	RIII	%R	Sens	Total	RI	RII	RIII	%R	Sens	Total
Anémie+	19	10	6	24	111	146	24	8	2	26,4	95	129
Anémie-	50	15	25	17	410	500	73	15	15	20,2	406	509
Total	69	25	31	19,3	521	646	97	23	17	21,5	502	638

L'analyse de ce tableau montre qu'en 1996 et en 1997 il n'existait pas une liaison statistiquement significative entre les types de résistance à la chloroquine et l'anémie ($\chi^2=2,21$ $p=0,13$ en 1996 ; $\chi^2=1,94$ $p=0,16$ en 1997). La relation entre l'anémie et les résistances ne variait pas significativement entre les deux saisons ($\chi^2=0,20$ $p=0,65$).

2-3-2 Echecs thérapeutiques.

2-3-2-1 Résultats démographiques.

Tableau 34: Répartition de la population d'étude par tranches d'âge et par an.

Tranches âges	1996	1997
<1an	16	20
1-2 ans	74	106
3-4 ans	105	129
>=5 ans	161	168
Total	356	423

Tableau 35: Répartition de la population d'étude par bloc et par an.

Blocs	1996	1997
Bloc 1	124	127
Bloc 2	54	50
Bloc 3	43	60
Bloc4	135	186
Total	356	423

Tableau 36 : Répartition de la population d'étude par mois et par an

Mois/Années	1996	1997
Juillet	23	26
Août	79	102
Septembre	69	58
Octobre	110	103
Novembre	52	88
Décembre	21	46
Total	356	423

2-3-2-2-Résultats parasitologiques.

Tableau 37: Proportions annuelles des échecs thérapeutiques.

Années	1996		1997	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
ETP	28	7,9	9	2,1
ETT	8	2,2	22	5,2
RCS	320	89,9	392	92,7
Total	356	100%	423	100%

chi2=17,94 p=0,001

Le taux global des échecs thérapeutiques était plus élevé en 1996(10,1%) contre (7,3%) en 1997.

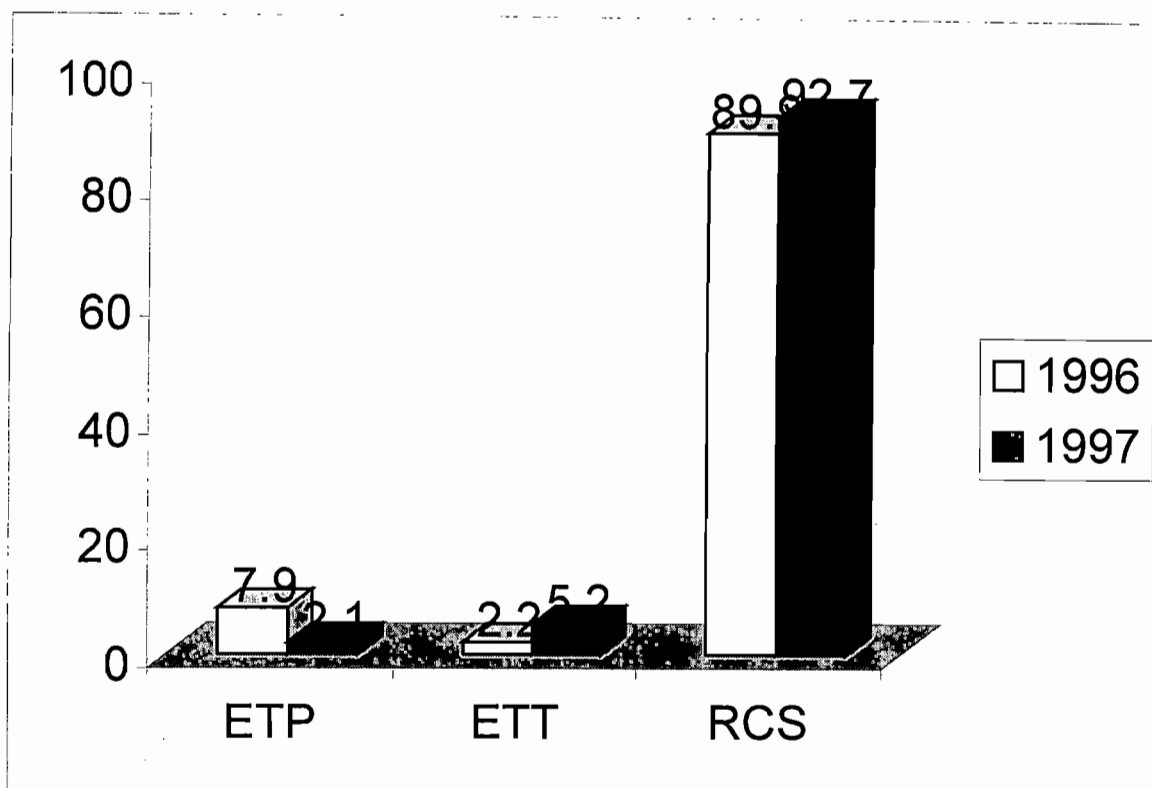


Figure 28: proportion annuelle des types d'échec thérapeutique à la chloroquine.

Tableau 38: Proportion annuelle des échecs thérapeutiques par tranches d'âge.

Années	1996					1997				
	ETP	ETT	%ET	RCS	Total	ETP	ETT	%ET	RCS	Total
<1 an	2	0	12,5	14	16	0	2	10	18	20
1-2 ans	13	4	19,0	57	74	4	10	13,2	92	106
3-4 ans	7	1	7,6	97	105	2	5	5,4	122	129
>=5ans	6	3	5,6	152	161	3	5	4,6	160	168
Total	28	8	10,1	315	356	9	22	7,3	392	423

chi2=17,91 p=0,0004

chi2=7,92 p=0,04

Entre les deux saisons la variation n'était pas significative (chi2=0,04 p=0,99).

L'âge était impliqué dans la survenue des échecs thérapeutiques pendant les deux saisons de transmission. Les enfants de moins de 1 an et de 1-2 ans ont été les plus frappés. Les proportions étaient respectivement en 1996 (12,5 et 19%) et en 1997 (10 et 13,2%). Entre

les deux saisons la variation n'était pas significative.

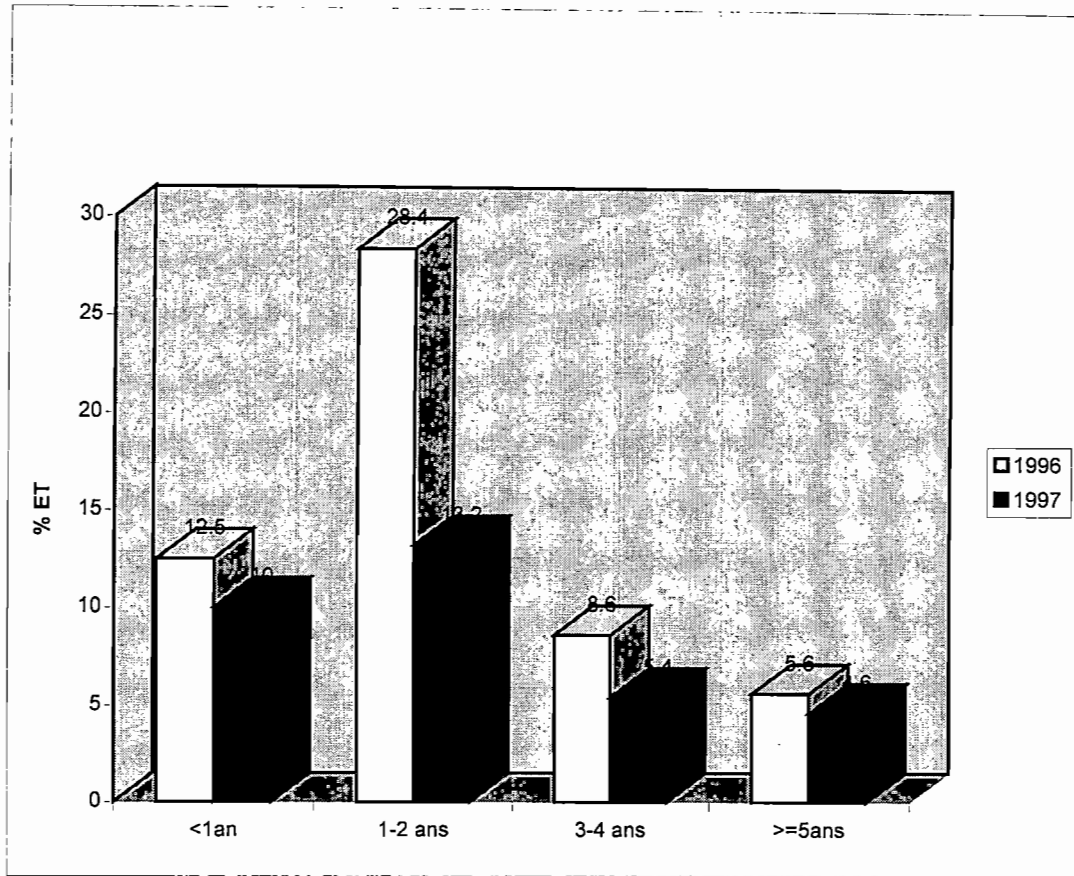


Figure 29: Proportions annuelles des échecs thérapeutiques par tranches d'âge.

Tableau 39: Proportion annuelle des échecs thérapeutiques par bloc.

Années	1996					1997				
	ETP	ETT	%ET	RCS	Total	ETP	ETT	%ET	RCS	Total
Bloc 1	12	3	12,1	109	124	1	10	2,4	116	127
Bloc 2	4	2	11,1	48	54	3	2	10	45	50
Bloc 3	1	2	7,0	40	43	1	4	8,3	55	60
Bloc 4	11	1	8,8	123	135	4	6	5,4	176	186
Total	28	8	10,1	320	356	9	22	7,3	392	423

$\chi^2=1,28$ $p=0,73$

$\chi^2=1,99$ $p=0,57$

entre les deux saisons $\chi^2=1,02$ $p=0,79$.

Il n'y a pas eu de variation significative dans la répartition des réponses cliniques par bloc pour les deux saisons ainsi qu'entre les deux saisons.

Tableau 40 : Proportion annuelle des échecs thérapeutiques par mois.

Années	1996					1997				
	ETP	ETT	%ET	RCS	Total	ETP	ETT	%ET	RCS	Total
Juillet	1	2	12	22	25	1	2	11,5	23	26
Août	5	2	8,9	72	79	1	5	5,9	96	102
Septembre	10	0	14,5	59	69	3	2	8,6	53	58
Octobre	9	3	11	98	110	3	5	7,8	95	103
Novembre	2	1	5,8	49	52	1	5	6,8	82	88
Décembre	1	0	4,8	20	21	0	3	6,5	43	46
Total	28	8	10,1	320	356	9	22	7,3	392	423

chi2=3,51 p=0,62

chi2=1,24 p=0,94

La répartition des réponses cliniques étaient comparables entre les mois

Tableau 41: Proportion annuelle des échecs thérapeutiques par période.

Années	1996					1997				
	ETP	ETT	%ET	RCS	Total	ETP	ETT	%ET	RCS	Total
Juillet-août	6	4	9,6	94	104	2	7	7,0	119	128
Sept-octob	19	3	12,3	157	179	6	7	8,1	148	161
Nov-décem	3	1	4,8	79	83	1	8	6,7	125	134
Total	28	8	10,1	315	356	9	22	7,3	392	423

chi2=5,38 p=0,16

chi2=0,22 p=0,89

entre les deux saisons chi2=3,94 p=0,13.

Les proportions des réponses cliniques par périodes intrasaison étaient comparables tant en 1996 qu'en 1997 de même qu'entre les deux saisons.

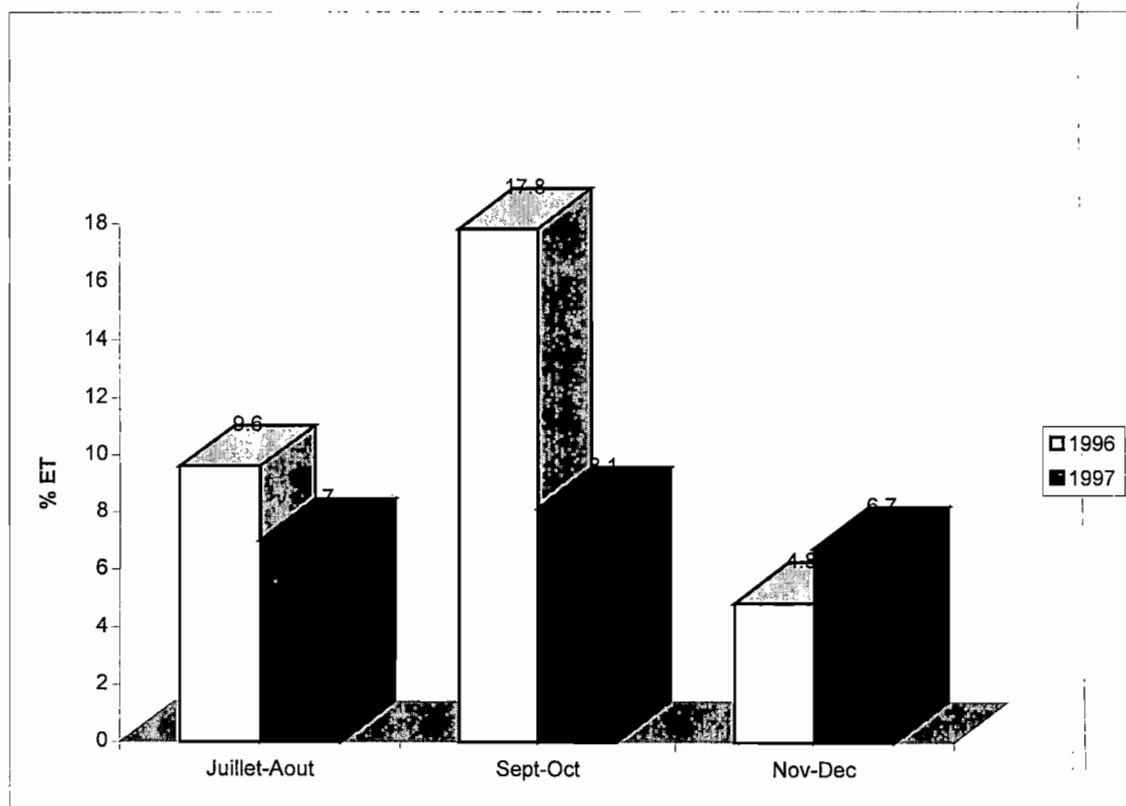


Figure 30: Proportion des échecs thérapeutiques par période.

Tableau 42: Proportion annuelle des échecs thérapeutiques selon l'anémie.

Années	1996					1997				
	ETP	ETT	%ET	RCS	Total	ETP	ETT	%ET	RCS	Total
Anémie+	9	2	13,8	69	80	1	5	6,7	84	89
Anémie-	19	6	9,1	251	276	8	17	7,5	309	334
Total	28	8	10,1	320	356	9	22	7,3	392	423

$\chi^2=1,03$ $p=0,31$ (Yatt)

$\chi^2=0,00$ $p=0,97$ (Yatt)

entre les deux saisons $\chi^2=0,59$ $p=0,44$ (Yatt). Il n'y a pas eu de liaison statistiquement significative entre l'anémie et les réponses cliniques à la chloroquine.

Tableau 43 : Concordance entre les résistances parasitologiques et les échecs thérapeutiques.

Résistances	Echecs thérapeutiques 96			Echecs thérapeutiques 97		
	ETP	ETT	RCS	ETP	ETT	RCS
RI	2	4	26	0	15	49
RII	0	4	10	0	6	6
RIII	14	0	0	9	0	0
Sensibles	12	0	274	0	0	338
Total	28	8	320	9	21	393

Kappa=0,40 $p < 10^{-5}$

Kappa=0,22 $p < 10^{-5}$

Il ya une concordance parfaite entre les niveaux de résistance parasitologique et la réponse clinique. Les cas de RIII prédisent un ETP.

Résistance à la quinine :

Après administration de trois doses des sels de quinine injectables en IM (25mg/kg poids le premier jour, 10mg/kg poids le deuxième jour et 10mg/kg poids le troisième jour) chez 103 et 95 patients répondant aux critères de résistance respectivement en 1996 et en 1997, les résultats suivants ont été obtenus.

Tableau 44 : Proportion des types de résistance à la quinine

Résistances/Années	1996		1997	
	n	%	n	%
Résistances	5	4,85	4	3,8
Sensibles	98	95,15	100	96,2
Total	103	100	104	100

Tableau 45: Echecs thérapeutiques à quinine en 1997

Echecs	1997	
ETP	0	0%
ETT	0	0%
RCS	50	100%
Total	50	100%

Il n'y avait pas d'échec thérapeutiques à la quinine à Bancoumana en 1997.

Echecs thérapeutiques à la sulfadoxine-pyriméthamine.

Tableau 46: Taux échecs thérapeutiques à la sulfadoxine-pyriméthamine en 1997

Echecs	n	%
ETP	0	0
ETT	0	0
RCS	90	100
Total	90	100

On a pas observé d'échecs thérapeutiques à la sulfadoxine pyriméthamine en 1997

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

VI COMMENTAIRES ET DISCUSSION:

1-METHODOLOGIE.

Nous avons utilisé la même méthodologie que DOLO (1993 et 1994)[19] à Bancoumana, COULIBALY(1995)[13] à Sotuba, KAYENTAO (1997)[26] à Donéguébougou, TOURE (1990)[51] à Tiénuébougou et Kambila.

Les passages transversaux ont été réalisés de façon active pour la détermination des indices plasmodiques, des indices gamétoctiques, des indices spléniques, de la prévalence des accès fébriles dans la population générale des enfants de 0-9 ans. Notre étude a porté sur cette tranche d'âge car elle constitue la couche la plus touchée par le paludisme à Bancoumana[19].

Le suivi longitudinal nous a permis de déterminer, le taux d'incidence des accès palustres; le taux d'incidence des cas graves de paludisme selon la définition du projet TMRC, le taux du prurit engendré par l'ingestion de la chloroquine, le taux et la dynamique des chloroquino-résistances (échecs thérapeutiques et résistances parasitologiques). Il a été effectué de façon passive et quelques fois active sur des porteurs symptomatiques de *P.falciparum*. Nous avons pratiqué le test *in vivo* standard de l'OMS de 14 jours pour l'évaluation des résistances parasitologiques et des échecs thérapeutiques. Ce protocole de 14 jours a l'avantage par rapport à celui de 7 jours d'observer les résistances ou les échecs thérapeutiques qui surviennent entre le 7^{ème} et le 14^{ème} jour du suivi. Son avantage par rapport à celui de 28 jours est d'avoir un grand échantillon car les pertes de vue ne sont pas élevées.

Le protocole OMS(1996)[40] a été adopté pour la détermination des échecs thérapeutiques.

Nous avons gardé les 2000 parasites/mm³ de sang fixés par le protocole de l'OMS 1996 pour les échecs thérapeutiques car nos sujets étaient des cas cliniques de paludisme.

2- RESULTATS :

2-1 Passages transversaux.

Indices plasmodiques (IP).

En 1997 tout comme en 1996 nous avons observé une variation statistique très hautement significative des indices plasmodiques par passage $P < 10^{-8}$. Les IP les plus élevés ont été obtenus aux passages d'octobre 1996 (73,70%) et d'octobre 1997 (70,05%). Les passages de juin 1996 et de mars 1997 ont donné les plus faibles IP respectivement 54,29% et 54,67%.

D'une manière générale nous avons constaté que les IP croient du début de la saison des pluies (juin) à la fin de la saison des pluies (octobre) qui correspond au pic puis diminuent (mars) (tablea 8).

EN 1993 et en 1994, DOLO[19] a trouvé des résultats similaire aux nôtres dans le même village. En effet en 1993 et en 1994 ses IP étaient en augmentation de juin à octobre (juin 1993 IP=44,76% , octobre 1993 IP= 77,9%), en 1994 (juin: IP=59,4% ; octobre: IP=62,5%).

Nos résultats étaient conformes à ceux de DICKO (1995)[17] qui trouva à Mopti une zone sahélienne, le pic des IP (73,08%) en fin de la saison des pluies (octobre) et à ceux de COULIBALY 1996 [13] qui, à Sotuba obtint un IP=33,6% en octobre 1994 et 26,9% en juin

Cependant nos résultats diffèrent de ceux de KAYENTAO (1997)[26] qui trouva le pic des IP au mois de mars (IP=82,3% et 72,3%) et de celui de TRAORE (1995)[50] qui à Sikasso une zone sud- soudanienne trouva le pic au mois d'août (IP=85,1%) au milieu de la saison des pluies sur des enfants de 0-15 ans.

Indices gamétoctiques (IG).

Nos indices gamétoctiques ont subi une variation en hausse de juin à octobre (juin, 5,45% ; août, 6,02% ; octobre 8,04%) en 1996 $p=0,0042$. Cependant en 1997 les IG ont augmenté de juin à août (4,38% à 10,19%) puis ont baissé en octobre (7,38%) avec un $p < 10^{-8}$.

DOLO[19] dans le même village en 1993 et 1994 a obtenu les résultats semblables avec un $p < 0,001$. Ses taux ont varié entre juin et octobre 1993 de 5,6% à 11,4% en augmentation. Par contre en 1994 les taux ont baissé et passèrent de 8,5% en juin à 7,6% en octobre. Nos pics ont été obtenu en octobre en 1996 (8,04%) et en août 1997

(10,19%). Nos taux les plus faibles étaient observés au début de la saison des pluies en juin (5,45% et 4,38%).

Nos résultats étaient conformes à ceux de TOURE (1990)[51] qui à Kambila (IG=15,5%) et Tiéninguébougou (13,01%) a trouvé le maximum des IG en fin de transmission en novembre et à ceux de COULIBALY (1996)[13] avec des IG=7,26% en octobre (le pic).

Par contre ils diffèrent de ceux de KAYENTAO[26] qui a trouvé le pic en mars 1995 IG=12,2 et mars 1996 IG=11,3% et de ceux de TRAORE(1990)[50] où le pic a été observé en juin IG=13,4%.

Indices spléniques (IS) :

Nos IS tous comme nos IP et IG ont subi des variations en hausse statistiquement hautement significatives par passage en 1996, en 1997 de même qu'entre les deux années ($p < 10^{-8}$). On a observé l'IS le plus élevé pour l'année 1996 au passage d'octobre (IS=53,24%) et le moins élevé en juin (IS=19,98%). Par contre en 1997 c'est au passage d'août que nous avons obtenu le maximum d'IS (44,30) et le plus faible au passage de juin (IS=3,28). DOLO[19] a trouvé les résultats semblables $p < 0,001$. Il a obtenu des taux de 11,00% en juin et 39,6% en octobre 1993 donc une hausse assez considérable. En 1994, l'observation était identique à celle de 1993. Les taux ont passé de 24,5% à 46,3% entre juin et octobre. DOUMBO[20] a observé une variation des IS entre les mois de mai (39,4%) et d'octobre (10,3%).

Accès fébriles.

Les prévalences des accès étaient plus élevées pendant les passages transversaux de 1996 (7,46% en juin, 9,64% en octobre) que celles des passages de 1997 (3,06% en juin, 6,29% en octobre). La variation était statistiquement significative entre les deux saisons de transmission $p = 0,012$ (tableau 11).

Par an, l'évolution des prévalences des accès fébriles n'était pas significative en 1996 ($p = 0,057$), par contre elles étaient statistiquement significatives en 1997 ($\chi^2 = 25,63$ $p = 10^{-5}$). La plus forte prévalence fut observée en octobre (6,29%) et la plus faible en mars (3,06%) (tableau 11).

Nos résultats diffèrent de ceux de Kayentao[26] qui obtint la plus forte prévalence en mars.

2-2 Suivi longitudinal :

Pendant les deux années 4404 consultations ont été effectuées par l'équipe du DEAP à Bancoumana. Parmi ces consultations 3444 enfants ont été prélevés pour le diagnostic du paludisme avec un sex ratio de 1,27 en faveur des garçons.

Place du paludisme dans les consultations au centre de santé de Bancoumana.

- Parmi les consultations effectuées à Bancoumana, le paludisme représentait 62,62% (1335/2132) en 1996 et 72,22% (1641/2272) en 1997 de motif de consultation.

- Les autres affections, motifs de consultation en 1996 et en 1997 étaient respectivement de 37,38% (797/2130) et 27,78% (560/2272). En effet en 1997 les bronchites avec 10,55% de consultations venait en deuxième place après le paludisme suivi de pneumopathies 2,65% et des otites 2,21% et autres 12,37%.

- La qualité diagnostique clinique du paludisme de nos médecins (qui étaient sur le terrain) était excellente. Elle a été estimée à 84,39% (1335/1582) en 1996 et à 88,60% (1641/1852) en 1997.

- Les enfants de 1 à 2 ans ont fait plus d'accès palustre que les autres tranches d'âge en 1996. Chaque enfant de cette tranche d'âge a fait en moyenne 1,06 accès.

Ils ont été les plus frappés en 1997 aussi, ils ont fait chacun en moyenne 1,40 accès. Ils étaient suivis par les enfants de 3 à 4 ans avec des taux d'incidence de 98,5% (soit 1 accès) en 1996 et de 120% (ou 1,20 accès). Les patients les moins touchés furent les enfants de 5 ans et plus avec des taux de 49,6% (un enfant sur deux a fait le paludisme) en 1996 et de 46% (un sur deux également) en 1997. Les variations étaient statistiquement significatives entre les tranches d'âge en 1996 ($\chi^2=531,31$ $p<10^{-8}$) et en 1997 ($\chi^2=221,43$ $p<10^{-8}$) (tableau 14). Nos résultats confirment que les enfants de 0 à 5 ans constituent un groupe à risque du paludisme.

- Le temps moyen pour une réinfection a été de 31 jours entre 2 épisodes palustres avec un minimum à 13 jours d'intervalle et un maximum de 150 jours (tableau 16).

- Au cours du traitement les densités parasitaires ont baissé considérablement de j0 à j14 (tableau 17).

Cas graves de paludisme:

Pendant les deux saisons de transmission les enfants de 1 à 2 ans avec des taux de (44,2 en 1996 et de 41,7 en 1997) et les enfants de 3 à 4 ans (36,1% en 1996 et 30,8% en 1997) ont fait plus de paludisme grave que les enfants de moins de 1 an et de 5 ans et plus (tableau 19), selon nos critères de gravité. Les variations étaient statistiquement significative en 1996 ($p < 10^{-8}$) et en 1997 ($p < 10^{-8}$).

Le mois d'octobre pendant les deux saisons a enregistré les plus forts taux des cas graves de paludisme (7,8% en 1996 et 4,0% en 1997) (tableau 20).

Mortalité :

En 1997 nous avons dénombré 14 cas de décès dans la population générale des enfants de notre protocole soit 0,54% (14/2591), ce taux était plus élevé en 1996 (1,1%).

Les enfants de 1 à 4 ans ont été les plus frappés avec un taux de 85,7% (12 décès/14).

Létalité:

En 1997 on a malheureusement observé 6 cas de décès dus au paludisme sur les 1641 cas diagnostiqués biologiquement soit 0,36%. Ces décès ont concerné surtout les enfants de 1 à 3 ans (5 décès/ 6). La létalité était plus faible en 1996 avec un taux de 0,22%(3/1335).

Prurit :

Le prurit est un phénomène réel à Bancoumana. Entre les saisons son taux a passé de 2,9% (34/1188) en 1996 à 4,83% (64/1324) en 1997 avec un $p=0,011$. Nos résultats sont comparables à celui de KAYENTA O [26], 5,4%.

SPENCER et col.[47] au Kenya en 1989 ont trouvé un taux de 21,5% avec un protocole identique au nôtre.

SOWUNMI et coll. en 1989 [46] ont obtenu 14% de prurit des 56 patients traités à la chloroquine.

2-3- Résistances parasitologiques:

Nous avons enregistré en 1996 ; 19,3 % de chloroquino-résistance et 21,5% en 1997. Le niveau RI était prédominant pour toutes les deux saisons. Entre les deux saisons ces taux n'ont pas évolué significativement $p=0,40$ (tableau 27). Cependant les différents niveaux de résistance ont montré une évolution significative les deux saisons $p=0,01$. Cette variation se situait au niveau des RI qui étaient en augmentation en 1997 (15,2%% par rapport à l'an 1996 (10,7%) (tableau 28).

Les enfants de 1 à 2 ans avec des proportions de (31,6 en 1996 et 28,5% en 1997) et ceux âgés de mois de 1 an avec des taux de (30% en 1996 et 20% en 1997) étaient les plus touchés par les phénomènes de résistance (tableau 29). Ceci s'expliquerait par la difficulté d'administration de la chloroquine chez ces enfants et leur mauvaise absorption du produit. Nos résultats sont conformes à ceux de Kayentao[29].

Le bloc 2 a enregistré le plus fort taux de résistance en 1997 avec 28,8% des cas (21/73). La variation des résistances en fonction des blocs n'était significative qu'en 1997 seulement ($p=0,025$).

Les mois de juillet et d'août ont donné les proportions les plus élevées de résistance en 1997 respectivement 25% (14/56) et 26,2% (42/164). Entre les mois, les résistances ont subi une variation statistiquement significative ($p=0,01$).(tableau 31).

Cependant en 1997 la période de la fin des saisons de pluies (septembre-octobre) donna la plus forte proportion des résistances (26,1%) tandis que la plus faible proportion (15,6%) était observée en saison sèche froide (novembre- décembre) (tableau 32).

Nous n'avons pas observé une liaison significative entre les résistances et l'anémie pendant les deux saisons de transmission ; ($\chi^2=2,21$ $p= 0,13$ en 1996 et $\chi^2=1,94$ $p=0,16$ en 1997) (tableau33).

Nos taux des résistances parasitologiques d'une manière générale diffèrent de ceux de - KAYENTAO[26] a trouvé à Donéguebougou 13,5% en 1994 et 17,7 en 1995) augmentation. avec $p=0,04$. Nos taux étaient plus élevés. Ceci s'expliquerait par le fait que nous avons observé des résistances tardives que Kayentao ne pouvait pas constater car ayant vu ces patients que 7 jours de suite. L'évolution de nos taux n'était pas significative entre les deux saisons de transmission.

- COULIBALY [13] a obtenu à Sotuba en 1992 et en 1994) des taux de 9,7% et 19,8% $p=0,0034$ en augmentation.
- KOURIBA[28] a trouvé à Dialakoro en 1991 et en 1992 des proportions de 3,3% et 24% en augmentation dont ($p =0,02$) et à Safo ($p=0,09$) pour des taux de 25,3% et 4,6%.

Il faut noter que Kayentao et Coulibaly ont utilisé la même méthodologie que nous. Ils travaillèrent sur des porteurs symptomatiques mais un suivi de 7 jours. Cependant nous, nous avons vu nos patients pendant 14 jours. Quant à KOURIBA son étude a porté sur les porteurs asymptomatiques recrutés lors des passages transversaux.

De nombreux auteurs dont, Villadary et col., Wolday et col., Anthine Obong et col., Plowe et col., Rastogi, Gosh et Dendrade ont tous trouvé des taux plus élevés que les nôtres. En effet:

- Villadary et col.[53] ont trouvé en 1997 une résistance globale de 45,1% (dont 34,3% de RII et 10,8%de RIII) dans la région de Tabou en Côte d'Ivoire. Ils ont travaillé sur des enfants de 1-15 ans réfugiés libériens installés à Tabou depuis 1995 (*in vivo* épreuve de 7 jours).
- Wolday D et col.[54] trouvèrent un taux de 79,5% (30,8% RI, RII=33,3% et 15,4%) sur des réfugiés Zairois à Goma en 1997.
- Anthine Obong et col.[4] au Nigéria, en milieu rural après 14 jours de suivi ont obtenu un taux global de 53,6 en 1989 et 46,4% en 1991 avec un $p=0,02$.
- Pathirana PP et col.[42] enregistrèrent un taux de 30% et 55% de niveau exclusivement RI au Srilanka dans une zone d'endémie palustre et dans une zone non endémique.
- Rastogi[44] trouvait un taux global de 33,74% (20,7% RI, 13,04% RII) à Allahabad en 1991, qui diffère du nôtre.
- Ghosh [22] au Sundargarh (Orissa en Inde) obtint 31,2% de résistance dont 15,6% de RI, 9,4% de RII et 6,2% de RIII différent également de nos taux.
- DE Andrade [14] en Chine a obtenu en 1992, 37,9% de résistance dont 24,1% RIII et 13,8% RII . Ces différents taux n'étaient pas comparables aux nôtres.

Cependant Guiguemdé, Ndyomgyeni et col, et Lepellier ont observé des taux comparables aux notres.

- Guiguemde[23] en 1990 au Burkina Faso trouvait 16% de résistance tandis qu'au Nigeria à la même période Adagu[1] enregistrait 16,03%.

- M. Morillon et al [33] au Viet nam entre 1992 et 1995 signalèrent 48,34%, 61,67% et 40,78% de chloroquinorésistance respectivement dans les régions nord, centre et sud du pays.

Ces régions nord et centre ressemblent à notre lieu d'étude.

- Ndyomgyenyi R et col [35] en Uganda en 1997 ont décrit 24% de résistance à la chloroquine (18%RII et 6% RIII).

- Lepellier et col [31] en Guyane française on obtenu en 1988 un taux de 22%

Nous signalons que ; Guiguemde, Adagu, Rastogi et Ghosh ont travaillé sur des cas fébriles recrutés pendant les passages transversaux.

2-4-Echecs thérapeutiques (résistances parasito-clinique à la chloroquine).

Pendant les deux saisons, les taux des échecs thérapeutiques (10,1% et 7,3%) ont subi une évolution significative en diminuant avec un $p = 0,001$. Il était plus élevé en 1996 (10,1%).

Seul parmi les tranches d'âge la variation statistique était significative. En 1996 les enfants de moins de 1 an(12,5%) et de 1-2 ans (19,0%) étaient les plus touchés ($p=0,004$) (tableau 38). Cette observation est valable pour 1997 ($p=0,04$) (tableau38). Les enfants de plus de 5 ans étaient les moins touchés pendant les deux saisons (5,6% et 4,6%)

Nos taux des échecs sont plus élevés par rapport à ceux de Kayentao car dans son étude les échecs thérapeutiques tardifs n'ont pas pu être observé car survenant après le septième jour du suivi.

Nous avons observé une concordance parfaite entre les résistances parasitologiques et les réponses cliniques après le traitement à la chloroquine en 1996 (Kappa=0,40 $p<10^{-5}$) de même qu'en 1997 (Kappa=0,22 $p<10^{-5}$).

CONCLUSION - RECOMMENDATIONS

VII CONCLUSION et RECOMMANDATIONS:

Au terme de notre étude nous pouvons **conclure** que :

- Le paludisme était hyperendémique, à transmission saisonnière (IP=54,29-73,70%) à Bancoumana ; l'espèce plasmodiale dominante était *Plasmodium falciparum* (92,25-96,83%) de la formule parasitaire.
- Les indices paludométriques (IP, IG, IS) augmentaient de juin (début de la période des pluies) à octobre (fin des saisons de pluies).
- Le paludisme représentait 62,2 à 72,22% des consultations des enfants de 0 à 9 ans dans le centre de santé du village au cours des surveillances cliniques.
- Les échecs thérapeutiques à la chloroquine représentaient 10,1% et 7,3% des cas traités à la chloroquine respectivement en 1996 et 1997
- Les résistances parasitologiques à la chloroquine étaient à un niveau presque stable entre les deux saisons de pluies (19,3% et 21,5%). Les résistances du type RI prédominaient (10,7% en 1996 et 15,2% en 1997).
- Le prurit à la chloroquine était un phénomène réel (2,49 et 4,83%) à Bancoumana. Il constituait un prétexte pour certaines femmes de refuser son administration à leurs enfants.
- La chloroquine reste très efficace dans le traitement des accès palustres simples avec une sensibilité parasitaire de 79,51% en 1996 à 81,23% en 1997.
- La sulfadoxine-pyriméthamine était efficace à 100% sur les souches de *P.falciparum* à Bancoumana en 1997.

Au regard de ces résultats certaines **recommandations** s'imposent:

- Une sensibilisation des populations pour une prise en charge rapide des cas de paludisme en insistant surtout sur la létalité du paludisme chez les enfants de 1 à 3 ans à Bancoumana
- Une poursuite des surveillances parasitocliniques pendant les périodes de transmission palustre si possible même pendant la saison sèche pour un meilleur contrôle des facteurs de morbidité et mortalité de la maladie.
- Une poursuite de l'utilisation de la chloroquine à dose correcte dans le traitement des accès palustres simples comme médicament de première intention.
- Une utilisation adéquate de la sulfadoxine-pyriméthamine en deuxième recours que, dans les cas de chloroquinorésistance afin d'éviter l'emergence des résistances

à la sulfadoxine-pyriméthamine.

- Un approvisionnement continu du centre aux antimalariques en toute saison de l'année.

RESUME

Nom : GUINDO

Prénom : Hamadoun

Titre de la thèse : Epidémiologie du paludisme et dynamique de la chloroquinorésistance dans une zone soudano-guinéenne du Mali.

Grade : Docteur en Pharmacie.

Date de la soutenance : 25 Aril 1998 à 10 Heures.

Ville de la soutenance : Bamako.

Pays d'origine : Mali.

Lieu de dépôt : Bibliothèque, Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie du Mali.

Secteurs d'intérêt : Santé publique, Parasitologie (Paludisme).

RESUME

Pendant deux saisons de transmission (1996 et 1997) nous avons étudié l'épidémiologie du paludisme et la dynamique de la chloroquinorésistance, déterminé le taux de prurit à la chloroquine dans une zone de la savane soudano-guinéenne au Mali.

Le paludisme était hyperendémique (IP=54,29-73,70%) dans la zone.

Les indices paludométriques (IP, IG, IS) augmentaient progressivement de juin (début de la saison des pluies) à octobre (fin de la saison des pluies) $p < 10^{-8}$. Ces indices étaient à un niveau stable entre les deux saisons de transmission.

Le *Plasmodium falciparum* était l'espèce plasmodiale dominante (92,25%-96,83%).

La mortalité générale dans la population des enfants de 0 à 9 ans était de 0,54% et la létalité palustre était à 0,36% en 1997. Ces taux étaient de 1,1% et 0,22% en 1996 respectivement pour la mortalité et la létalité.

Les échecs thérapeutiques ont été observés aux taux de 10,1% et 7,3%

Les échecs thérapeutiques précoces (ETP) prédisent des résistances de niveau RIII.

Les résistances parasitologiques étaient à des proportions de 19,3% et 21,5%. Elles n'ont pas évolué significativement entre les deux saisons de transmission.

Les résistances de type RI étaient les plus fréquentes (10,7 et 15,2%) respectivement en 1996 et 1997.

Les enfants de 0 à 4 ans étaient les plus touchés par les phénomènes de chloroquino-résistances

Les souches de *Plasmodium falciparum* à Bancoumana étaient sensibles à 100% à la sulfadoxine-pyriméthamine.

Le prurit à la chloroquine était observé à des taux de 2,49% en 1996 et 4,83 % en 1997 ; ils étaient donc en légère hausse en 1997.

Mots clés : Paludisme, zone de savane soudano-guinéenne, résistances parasitologiques, échecs thérapeutiques, chloroquine, *P. falciparum*.

Family Name: GUINDO

Given Name: Hamadou

Thesis Title: Epidemiology of malaria and the dynamics of chloroquine resistance in a south sudan savanna zone of Mali

Degree: Doctor of Pharmacy

Date of Thesis Defense: April 25, 1998

Location: Bamako

Country: Mali

Thesis Depository: The Library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Dentistry, University of Mali

Related Subjects: Public Health, Parasitology

Abstract

During two transmission seasons (1996 and 1997) we have studied the epidemiology of malaria and the dynamics of chloroquine resistance and have determined the level of pruritus to chloroquine in a south sudan savanna zone of Mali.

Malaria was hyperendemic (PI = 54.29-73.70%).

The malariometric indices (PI, GI, SI) increased from June (the beginning of the rainy season) to October (the end of the rainy season). The level of these indices were comparable between the two transmission seasons.???

Plasmodium falciparum was the predominant malaria parasite (92.25-96.83%) observed.

The overall mortality in the population of children 0-9 years of age was 0.54% and mortality due to malaria in the same age group was 0.36% in 1997. These rates were 1.1% and 0.22%, respectively, in 1996.

Treatment failure was observed at the rates of 10.1% and 7.3% in 1996 and 1997, respectively.

Early treatment failures predict RIII resistance.

Parasite resistance was 19.3% and 21.5% in 1996 and 1997, respectively. There was no significant increase in the level of resistance between the two transmission seasons.

Type RI resistance was the one most frequently observed (10.7% and 15.2% in 1996 and 1997, respectively).

Chloroquine resistance was observed with the highest frequency among children 0-4 years of age.

The strains of *Plasmodium falciparum* observed in Bancoumana were 100% susceptible to sulfadoxine-pyrimethamine.

Pruritus to chloroquine was observed at the rate of 2.49% in 1996 and 4.83% in 1997; thus, it rose slightly in 1997.

Key Words: Malaria, south sudan savanna zone, parasite resistance, treatment failure, chloroquine, *P. falciparum*.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

VIII Références bibliographiques.

1 - ADAGU I S, WARHURST D C, OGALA W N, AGUYE I, AUDU L, BAMGBOLA F O, OVWIGHO U B.

Antimalarial drug resistant of *Plasmodium falciparum* from Zaïre, Nigeria.
Transactions of the royal society of Tropical Medecine & Hygien. 1995;89(4):422-5,
1995 Jul.

2 - ALLISON J.L., O'BRIEN R.L., HAHN F.E.

DNA: Reaction with chloroquine.
Science, 1965; 149:1111-1113.

3 - AMBROISE T P., CARNAVALE P., FELIX H., MOUCHET J.

Le paludisme, Encyclopedie médico-chirurgicale. (Paris) 1984;8089A10-9.

4 - ANTINE-OBONGO E. ALARIBE A A. YOUNG MU.

Chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* among children in Calabar south eastern Nigeria.

Tropical Doctor.1997; 27 (3): 146-9.

5 - BAGAYOGO M.

Etude entomologique de la transmission du paludisme à Bancoumana (Arrondissement de Siby, Cercle de Kati).

Memoire DEA, Bamako, 1996.

6 - BANYAL H.S., FITCH C.D.

Ferriprotophyrin IX binding substances and the mode of action of chloroquine against malaria.

Life Sci. 1982;31:1141-1144.

7 - CAMARA F.

Evolution de la chimiorésistance des souches maliennes de *Plasmodium falciparum* aux amino-4-quinoléines de 1985 à 1991.

Thèse Médecine, ENMP, 1991. N° 41

8 - CHENG C. C. Structure and antimalarial activity of amino alcohols and 2-(p-chlorophenyl)-2-(4-piperidy)tetrahydrofuran.

J. Pharm. Sci. 1971;60(10): 1596-1598.

9 - CHIEN P. L., CHENG C. C. Difference in antimalarial activity between certain amino alcohol diastereomers.

J. Med. Chem. 1976;19(1):170-172.

10 - CHIEN P. L., CHENG C. C. Further side-chain modification of antimalarial phenanthrene amino alcohol.

J. Med. Chem. 1973;16(10):1093-1096.

11 - COATNEY G. R., COOPER W.C., EDDY N.B., GREENBERG J.

Survey of antimalarial agents. Chemtherapy of *Plasmodium gallinaceum* infections : Toxicity, correlation of structure and action.

Pub Health Mono, n09, US Government Printing office, Washington 1953.

12 - COEHN S.N., YIELDING K. L.

Spectrophotometric studies of the interaction of chloroquine with deoxyribonuclei acid.

J.Biol. chem 1956;240(7):3123-313.

13 - COULIBALY Y.

Epidémiologie du paludisme en milieu péri urbain de Bamako et essai d' une stratégie de lutte basée sur la l'utilisation de perméthrine et le trsaitement systématique des accès fébriles.

Thèse Médecine ENMP, Bamako, 1996 ; N° 51.

14 - DE ANDRADE J G, DE ANDRADE A L, ARAUJO E S, OLIVERA RM, SILVA S A, MARTELLI C M, ZICKER F.

A randomized clinical trial with high dose of chloroquine for treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in Brasil.

Revista do Instituto de Medecina Tropical de Sao Paulo.1992;34(5):467-73.

15 - D.E.A.P/M.R.T.C

Epidémiologie du paludisme et chloroquino-résistance dans un village sud-soudanien du Mali (Bancoumana).

Cours d'Epidémiologie pour cadres supérieurs de l'Afrique, 1994.

16 - DIANI F.

Evaluation de la situation sanitaire au Mali.

Thèse Pharmacie, ENMP, Bamako 1985 ; N° 1 .

17 - DICKO A.

Epidémiologie du paludisme dans la région de Mopti en vu de l' élaboration d' un programme régionale de lutte.

Thèse Médecine, Bamako, ENMP, 1995 ; N° 19.

18 - DIOURTE Y.

Epidémiologie moléculaire de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux antifolates au Mali: Interêt de la technique de la "Polymerase Chain Reaction" (PCR).

Thèse Pharmacie, ENMP, Bamako 1996 ; N° 14.

19 - DOLO A.

Réponse immunitaire anti-TRAP (Thrombospondin Related Adhesive Protein) et la morbidité palustre dans une zone d' hyperendémie palustre du Mali (Afrique de l'Ouest).

Thèse de Recherche en santé publique, Université de ROME "LA SAPIENZA", 1996.

20 - DOUMBO O.

Epidémiologie du paludisme au Mali: Etude de la chloroquinorésistance. Essai d' une stratégie de contrôle basée sur l' utilisation des rideaux imprégnés de perméthrine associée au traitement systématique des accès fébriles.

Thèse Doctorat Sciences Biologiques (Parasitologie, Pathologie, Ecologie), Montpellier 1992.

21 - FITCH C.D.

Mode of action of antimalarial drugs. In: Malaria and the red cell.

Ciba Foundation symposium 94. PITMAN, ed. London. 1984, 222-232.

22 - GHOSH S K. YADAV R S. SHARMA V P.

Sensitivity status of *Plasmodium falciparum* to chloroquine, amodiaquine, quinine, mefloquine, and sulfadoxine-pyrimethamine in a tribal population of District Sundargarh, Orissa.

Indian Journal of Malariology.1992;29(4):211-8.

23 - GUIGUEMDE T R. AOUBA A. OUEDRAGO J B. LAMIZANA L.

Ten-year surveillance of drug-resistant malaria in Burkina Fasso (1982-1991).

American Journal of Tropical Medicine & Hygiene.1994;50(6):699-704.

24 - HANDUNNETTI S M. GUNWARDENAD M. PATHIARNA P P. EKANAYAKE K. WEERASINGHE S. MENDIS K N.

Features of recrudescence of chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* infections confer a survival advantage on parasites and have implication for disease control.

Trans. Royal. Soc. of Trop. Med. & Hyg 1996;90 (5): 563-7.

25 - KARLE J. M., KARLE I. L. Crystal and molecular structure of the antimalarial agent 4-(tert-butyl)-2-tert-butylaminomethyl)-6-(4-chlorophenyl)phenol dihydrogen phosphate (WR 194965 phosphate).

Antimicrob. Agents Chemother. 1988;32(4): 540-546.

26 - KAYENTAO K.

Epidémiologie du paludisme et évaluation du traitement de l'accès palustre simple à la chloroquine dans le village de Donéguébougou.

Thèse Médecine, FMPO, Bamako, 1997 ; N°37.

27 - KOITA O.

Contribution à l' étude épidémiologique du paludisme le long du tronçon de la transsaharienne au Mali (août/sept).

Thèse Pharmacie, ENMP, Bamako, 1988 ; N° 26.

28 - KOURIBA B.

Epidémiologie de la chloroquinorésistance au Mali: Interêt d' un test rapide de détection des souches chloroquinorésistantes de *Plasmodium falciparum* par l' utilisation de la chloroquine tritiée (3h) et le vérapamil.

Thèse, Pharmacie, ENMP, 1993; N°20.

- 29 - **Le BRAS J., BASCO L., CHARMOT** - Cahiers d'études et des recherches francophones - Avant propos V. 3 N04 Juillet-Août 1993.
- 30 - LE BRAS J., RINGWALD P.**
Situation de la chimiorésistance du *Plasmodium falciparum* en Afrique en 1989.
Med. Trop. 1990; 50(1).
- 31 - LEPELLIER L., GAY F., NADIRE-GALLIOT M., et Coll.**
Le paludisme en Guyane. I. Situation générale de l'endémie.
Bull. Soc. Pathol. Exot. 1989; 82: 385-392.
- 32 - LOEW G. H., SAHAKIAN R.**
Conformational studies of a family of related antimalarial phenanthrene amino alcohols.
J. Med. Chem. 1977; 20(1):103-106.
- 33 - M.NORILLON, D.BAUDON, BUIDAI.**
Le paludisme au Viet-nam en 1996. Brève synthèse des connaissances épidémiologiques.
Med. Trop. 1996; 56(2):197-200.
- 34 - McCHESNEY E.W., FITCH C.D.**
-4-aminoquinolines. In molécules antipaludiques, Masson, ed 1993.
- 35 - NDYOMUGYENYI R. MAGNESUN P.**
In vivo sensitivity of *Plasmodium falciparum* to chloroquine and sulfadoxine-pyriméthamine in school children in Hoima district, western Uganda.
Acta Tropica. 1997; 66(3):137-43.
- 36 - O'BRIEN R.L., HAHN F.E.**
Chloroquine structural requirements for binding to deoxyribonucleic acid and antimalarial activity.
Antimicrob. Agents. Chemother. 1965, 315-320.
- 37 - OMS.** Comité d'Experts du Paludisme. Series Rapports Techniques N-123, 1957.
- 38 - OMS.** Comité d'Experts du Paludisme. Series Rapports Techniques N-382, 1968.
In vivo assessment of *Plasmodium falciparum* sensitivity chloroquine in Ethiopia.
Mal/ 86-1023.
- 39 - OMS (1992).**
Grandes lignes du plan d'action de l'OMS pour la lutte contre le paludisme 1993-2000.
Conférence ministérielle sur le paludisme, Amsterdam, 27 octobre 1992.

40 - OMS (1996)

Evaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques par le traitement de *Plasmodium falciparum* non compliqué dans les régions de transmission élevée.

WHO/MAL/96.1077

41 -PETTER W.

Chemotherapy and drug resistance in malaria.

Londre, Academic Press éd.1970.

42- PATHIRANA PP. HANDUNNETTI SM. GUNewardena DM. EKANAYAKA K. WEERASINGHE S. MENDIS KN.

Features of recrudescence chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* infections confer a survival advantage on parasites and have implications for disease control.

Trans. Royal. Soc. Trop. Med & Hyg. 1996;90(5):563-7

43 -PETERS W., RICHARDS W.H.

Antimalarial Drugs.

Handb. Exp. Pharm., 68/II, p.3-60, Springer verlag, Publ. 1984

44 -RASTOGI A K, JOSHI P L, BHATTACHARYA M, DWIVED S, SINGH G, RAJ B.

Resistant falciparum malaria in an endemic area of Allahabad (U.P).

Indian Journal of malarialogy.1991;28 (4): 215-7.

45- SCHMIDT L. H., GROSBY R., RASCO J., VAUGHAN D.

Antimalarial activities of various 4-quinoline methanols with special attention to WR 142490 (mefloquine).

Antimicrob. Agents Chemother. 1978;13(3):292-314

46 -SOWUNMI A, WALKER O, SALAKO L.

Pruritus and antimalarial drugs in Africa.

Lancet, 1980;2:213.

47- SPENCER H C, KASEJE D C O, BRANDLING-BENNET A D, OLOO A J.

Epidemiology of chloroquine associated pruritus in Saradidi, Kenya.

Ann. Trop. Med. Parasitol., 1987;81: 124.

48 -SWEENEY T. R., PICK P. O. 4-amino quinolines and Mannich bases. In : Antimalarial Drugs II. Current antimalarials and new drug developments. PETERS W., RICHARDS W. H. G., eds. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York Tokyo, 1984;363-385.

49 -THOMPSON P.E., WERBEL L.M.

Antimalarial agents chemistry and pharmacology.

Academic Press, New York, 1972.

50 - TRAORE S.

Epidémiologie du paludisme en zone de savane sud soudanienne au Mali: le village de Pimpéréna dans la région de Sikasso de juin 1992 à septembre 1993.

Thèse Médecine, Bamako, ENMP, 1995;N°16

51 - TOURE A.

Evaluation de l' impact des rideaux imprégnés de perméthrine sur la transmission du paludisme en zone d'endémie soudanienne du Mali.

Thèse Médecine, Bamako, ENMP, 1990; N°34.

52 - USKOKOVIC M.R., GRETHE G.

The cinchona alkaloid in Manske R.H.F (ed).

The alkaloid., 1973, vol XIV, 181-222. (*Academic Press, New York, 1973*).

53 -VILLADARY I. PAQUET C. HEMELSDAED E. BLANCHARD G. SAKIZ M.

Chimiosensibilité in vivo de *Plasmodium falciparum* dans la région de Tabou en Cote d'Ivoire.

Bul. Soc.Pathol.Exo. 1997;90 (1): 10-3.

54 - YAMADA K.A., SHERMAN I.W.

Plasmodium lophurae: Composition and properties of hemozoin, the malarial pigment.

Exp. Parasitol. 1979;48(68):61-74.

55- YIELDING K. L., BLODGET L.W., STERGLANZ H., GADIA D.

Chloroquine binding to nucleic acids. Characteristics, biological consequences, and proposed binding model for the interaction. *Prog. Mol. Sibcell. Biol 1971;2:69-90.*

ANNEXES

TMRC SUIVI CLINIQUE 97 BANCOUMANA

FICHE INDIVIDUELLE

Prénom _____ / Nom _____ / N° d'identification _____ / STDNO _____ /

Sexe _____ / Date de Naissance ____/____/____/ Poids _____ /

Observations	J0	J1	J2	J3	J	J7	J	J14
Date								
Temp. Axillaire								
Rate (0-5)								
ATCD fièvre 24 h								
ATCD Prise Med.								
Céphalées								
Dx Abdominales								
Vomissements								
Asthénie Marquée								
Troubles Resp.								
Convulsions								
Coma (Score Molyn.)								
Autres signes/aff.								
Traitement Palu (dose)								
Traitement Concomit								
Hte en %								
Parasitémie								
Diagnostic définitif								

Evaluation Générale : _____ / **1 = ETP** **2 = ETT** **3 = RCS** **4 = Exclusion** **5 = Abandon**

Traitement palustre: 0 = Aucun 1 = Chloroquine 2 = Quinine 3 = Sulfadoxine -Pyr. 4 = Amodiaquine 5 = Artemether 6 = Assoc. Antipal.

Traitement concomitant: 0 = Aucun 1 = Cotrimoxazole 2 = Cyclines 3 = β lactamines 4 = Macrolides 5 = Antipyrétique 6 = Autres médicament

Fiches de lecture des gouttes épaisses des passages transersaux.

Epidémiologie du paludisme à Bancoumana

Passage N°

Date du prélèvement...../...../199...../

Nom et Prenom du lecteur.....

Numéros d'ordre	Parasitémie pour 300 leucocytes

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de cette faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et des condisciples :

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

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

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

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

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

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