

Ministère des Enseignements Secondaire
Supérieur et de la recherche scientifique

République du Mali
Un Peuple – Un But – Une Foi



Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto- Stomatologie

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2008 – 2009

N °/

TITRE

**Dynamique des Paramètres
Malariométriques en Fonction des
Ethnies à Mantéourou de 1998 à 2008**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 02 Mai 2009
devant le jury de la faculté de médecine de pharmacie
et d'Odonto-Stomatologie du Mali.

Par *M. Victor DARA*

Pour obtenir le grade de docteur en médecine
(DIPLÔME D'ETAT)

JURY

<u>Président:</u>	Professeur Ogobara K. DOUMBO
<u>Membres:</u>	Professeur Alassane DICKO
	Dr Mahamadou Soumana SISSOKO
<u>Co-directeur :</u>	Docteur Bakary MAIGA
<u>Directeur de thèse:</u>	Professeur Agrégé Amagana DOLO

DÉDICACES

A mon père : Akougnon Armand Dara

Ça été pour moi une bénédiction divine de t'avoir comme père, toi qui as tout accepté pour que je sois un enfant exemplaire, tu m'as inculqué le savoir vivre, le savoir être et le savoir faire. Tu m'as inscrit à l'école et veillé au jour le jour pour ma réussite, cher papa les mots me manquent pour témoigner ma gratitude à ton endroit, cependant en tant que fils je te demande humblement pardon pour toutes les fois où j'ai pu te blessé. Baba, que Dieu te garde parmi nous le plus longtemps que possible et te bénisse, Amen !!!

A ma mère : Yadorgo Henriette Dara

Je ne saurai comment t'exprimer ma profonde reconnaissance en ce jour béni, jour de joie que fait le Seigneur, toi qui me connais plus que tout, toi qui as tout accepté pour moi, maman ce travail est l'œuvre de tes bons conseils et de ton attachement infini à l'éducation de tes enfants. « Angnan », « Na dorgo » que Dieu maître de l'univers, t'accorde grâce sur grâce et te garde au près de nous, Amen !!!

A mes frères et sœurs :

Barthélemy dit Batou, Thérèse dite Teï, Emmanuelle dite Bébé, Jean, Kisito dit Aba, Marc, Joël, Pierre et Monique, vous avez été d'un grand apport pour moi pendant ce long processus, ce travail est aussi le vôtre.

A Mes grand-parents : Feu Assama Diougone DARA et Yapourolou Élisabeth DARA

A feu Abinem Dara, toi qui m'a accepté sans condition ici à Bamako, alors que j'étais encore « bleu » tu as tout fait pour moi, je me rappelle encore de tes bons conseils, le travail de ce jour est le fruit de tes efforts. Je te demande pardon pour tous les manquements, **cher père**, dort en paix et que Dieu tout puissant t'accueille dans sa demeure éternelle, Amen !!!

A Mme Dara Sanata Tounkara, mère exemplaire, toi qui as accepté tout supporté pour moi, tu as été d'un apport inestimable à la réalisation de ce travail, tes bénédictions ne m'ont jamais fait défaut et grâce à tout cela j'en suis là aujourd'hui. **Maman** Puisse Dieu te donner une longue et heureuse vie, Amen !!!

A mes frères et sœurs: Cheick Oumar Dara, Batourou Dara dite la vielle, Fatoumata Dara dite Yayi, Mme Tounkara Manalou Dara dite « Mou na=ma mère », Mahamadou Dara dit Baco, Fatou Dara dite Fifi, Mme Maiga Binta Dara dite Baye, Seydou Dara dit Baba ; Vous avez été d'un grand apport dans la réalisation de ce travail, chers frères et sœurs ce travail est aussi le vôtre.

REMERCIEMENTS

A mon frère, mon ami, mon compagnon de parcours, **Seyni Kanta**, plus qu'un ami tu as été pour moi un frère de sang, un espoir, depuis le Lycée de Sévaré j'usqu'aujourd'hui. Toi qui m'as supporté, soutenu dans les moments de difficultés comme dans les moments de joie, cher frère, que Dieu lui même te récompense et nous garde unis pour le reste de nos jours. La lutte continue.

A mon cousin infatigable Ousmane Dara et à toute sa famille, merci pour tous les sacrifices consentis.

A la famille Assama Dara à Kalanbancoura, merci pour tout le soutien pendant les moments de joies et de peines.

A la famille Denis Dara depuis Ségou, là où j'ai effectué mes premiers stages de vacances. Merci pour tout et que Dieu lui même vous en récompense au centuple.

A tonton Anyessa Ernest Dara et Famille depuis Sévaré merci pour tout le soutien.

A tous mes oncles et tantes, ce travail est aussi le vôtre.

A tous mes cousins et cousines, ce travail est aussi le fruit de vos efforts.

A tout le personnel de l'hôpital de Ségou : là où j'ai effectué mes débuts de stages de vacances.

Aux familles Dara dans diverses localités du Mali et d'ailleurs.

Aux pères et frères Salésiens du centre père Michel de Niaréla, merci infiniment.

Aux cecistes du Mali, la **CEC** (Communauté des Elèves et Etudiants Croyants) ne périra jamais, **Lumière – Action – pour un monde meilleur**.

Aux Jécistes du Burkina, de l'Afrique et du monde entier, à tous les anciens Jécistes. Ce travail est aussi le vôtre.

A mes amis scouts de Nante, mes amis du Canada, de Montpellier.

A ma « Madre » depuis Logroño, merci mami pour le soutien et les conseils. Que Dieu lui-même soit ton réconfort et ta lumière, puisse-t-il t'accorder longue vie et une santé de fer. Ce travail est aussi le tien, mami merci.

A Abraham Koné, Raoul Mounkoro, Bruno Dakouo, Raïssa Kassogué, Charles Dara. Ce fut pour moi un réel plaisir de travailler avec vous au bureau national de la **CEC**, merci à vous pour tout, dans la réussite de ce travail.

A la sœur Francine Diassana, merci pour tout, j'ai énormément appris en votre compagnie, ce travail est également le vôtre.

A l'abbé Noël Samaké, sœur Isabelle Dakouo, Abbé Félix Coulibaly, merci pour tout.

Aux communautés catholique, protestante du point G et à nos deux infatigables accompagnateurs abbé Gérard Blayac, sœur Julia Immaculada Rodrigues Moro. Ce travail est également le fruit de vos efforts.

A Mme Traoré Sabine Saria, à son mari et à toute sa famille.

A mes amis et compagnons de la FMPOS: Abdias Ogobara Dougnon, Etienne Togo, Kéné Mark Guindo, Eloi Dara, Antoine Dara, Jacob Dara, Philippe Dara, , Aly Guindo, Salif Koné dit Bina, Mohamed Keita, Zakari Saye, Bernadette Coulibaly, Zoumana Isaac Traoré, Mohamed Dramé, Joseph Sagara, Florent Dakouo, Florent Diarra, Théophile Traoré, Richard Diarra, Sory Ouloguem, Sarata Doumbia, Aminata Dia, Maïmouna Haidara, Théodrine Koné, Assan Coulibaly, Anou Moïse Somboro, Housseïni Dolo, Baber Kayentao, M^{lle} Aminata Koné, Sidiki B Guindo, Yacouba Kassambara, Kounindiou Dolo, Omar Dolo, Saïdou Balam, Fernand Sanou, M^{lle} Rokia Diarra dite Kia, M^{lle} Aminata Dabo, Karamogo Coulibaly dit Master, à tous les habitants de la cité de Dieu, merci pour tous vos soutiens.

A mes amis et compagnons: Christine Traoré, Aminata Thierro, Assan Traoré, Benoit Dakouo, Mme Dakouo Cathérine Mounkoro, Ibrahima Sow et famille, les Familles Sow à Bamako et Kayes, Kadiatou Sy Sow, Alphonse Dara.

A mes collègues internes du DEAP et d'autres services : Binta Barry, Hammadoun Diakité, Sidiki Konaté, Ahmadou Dembélé, René Dembélé, Boubou Sangaré, Modibo Traoré, Sory Traoré, Hawa Soumaré, Abdramane Bathily, Yamoussa Keita, Abdoul Karim Sangaré, M^{me} Dembélé Elizabeth ; Merci pour tout et beaucoup de courage pour la réalisation de vos différentes thèses.

A mes maîtres et aînés du DEAP: Merci infiniment pour tous vos efforts.

Aux Docteurs : Amadou Tapily, Abdoulaye Tapily, Nana Kodio, Paul Kamaté, Golou Togo, Younouss Koné, Hamidou Niangaly, Abdramane Traoré, Moussa Djimdé, Mèrèpen dite Agnès Guindo, Souleymane Dama, Amadou Niangaly, Etienne Guirou, Réunion Saye, Youssouf Tolo, Boureima Kodio, Mariam Bougoudogo, Richard Dolo, Kiria Koné, Samba Coumare. Merci pour la collaboration et le soutien indéfectible.

A M. Amadou Abathina Merci pour le soutien, que Dieu lui-même soit votre récompense. Ce travail est également le vôtre.

A tous les professeurs et chargés de cours à la FMPOS, pour les qualités de l'enseignement dont nous avons bénéficié.

Aux membres de l'unité d'immunologie et GLP

Aux autorités de Madougou et notables pour votre soutien.

Aux corps enseignant de Mantéourou et de Madougou, pour tout le soutien.

Aux prêtres de la Paroisse catholique de Barapireli Abbé Abel Kassogué, Abbé Sylvain Somboro et Abbé Dieudonné Somboro.

Aux informaticiens du MRTC/DEAP.

M. Mamadou Ba pour la qualité de la formation et votre générosité.

Aux chercheurs et à tout le personnel du MRTC/DEAP

A mes frères et sœurs de Guinna Dogon et de l'UNESCO de la FMPOS

A mes frères et sœurs de l'AEERK (Association des Élèves et Étudiants Ressortissants de Koundou) Ce travail est aussi le vôtre.

A nos partenaires suédois et hollandais.

A la famille Maiga à Boukassoumbougou, Sogoniko et Sévaré.

A M^{lle} Geneviève Dansira pour tout le soutien. Ce travail est également le vôtre.

A M^{lle} Hortence Traore, M^{lle} Monique Dougnon, M^{lle} Maria Koné, M^{lle} Farima Samaké, M^{me} Siafiatou Diakité, Agnès Kamissoko, Claire Rosine Pikgougoum, Georgette Nakoulma, Delmas Kinda, Tingueri Rose, Immaculée, Angel Sawadogo, Gérard Kabore, Thérèse Traoré, pour tout le soutien.

A tout le personnel du CSCOM de Madougou, du centre de santé de Barapireli, du CsRéf de Koro pour tous les efforts consentis.

A mon ami et frère Pasteur André Togo et Famille et à ses frères et sœurs.

A tous les secouristes de l'ordre de Malte du Mali et du Burkina Faso.

A toutes et tous ceux qui de près ou de loin m'ont soutenu, dans la réalisation de ce travail, que le seigneur lui même soit votre récompense

Aux victimes du paludisme

Remerciements particuliers

Docteur Bakary MAIGA

Nous avons beaucoup apprécié vos qualités humaines et vos compétences pratiques sur le terrain.

Votre contribution à la réalisation de ce travail est inestimable, au delà des connaissances que nous avons pu acquérir à vos cotés.

Veillez recevoir ici, l'expression de notre profonde gratitude.

Docteur Modibo DAO

Nous avons apprécié votre disponibilité, votre simplicité, votre rigueur et votre souci du travail bien fait. Trouvez ici l'expression de notre profonde gratitude et nos sincères remerciements.

Docteur Charles ARAMA

C'est l'occasion de vous remercier pour tous les efforts consentis pour que nous soyons là aujourd'hui. Votre générosité et votre disponibilité ne nous ont jamais fait défaut. Recevez ici nos sincères remerciements.

A toute la population de Mantéourou Dogon, Mantéourou Peulh, Naye Peulh, Naye Dogon, Dinsogou, Anakédié, Binédama et aux différents chefs des villages et conseillers qui ont accepté participer aux différentes études malgré leurs différentes occupations.

Aux aides soignants de la case de santé de Mantéourou : Yanogo Doumbo, Amainguèrè Doumbo et à la matrone Hawa Doumbo sans oublier les guides des différents villages d'études, les manœuvres et cuisinières. Merci pour tous vos efforts dans la réalisation de ce travail ; il est aussi le vôtre.



**HOMMAGES AUX
MEMBRES DU JURY**

Hommages aux membres du Jury

A notre maître et Président du jury

Professeur Ogobara K. DOUMBO

MD, PHD.

Professeur titulaire de parasitologie-Mycologie à la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Médecin chef du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires, (DEAP).

Directeur du Pôle d'Excellence de Recherche sur le paludisme, Malaria Research and Training Center (MRTC).

Membre correspondant de l'Académie Nationale de Médecine de France.

Membre honoraire « Alpha Oméga Alpha Honor Medical Society » des États Unis d'Amérique.

Permettez-nous de vous remercier cher maître, pour la confiance que vous nous avez faite en nous acceptant au sein de votre département.

Votre rigueur scientifique, votre persévérance et votre dévouement constant pour un travail bien fait, font de vous un chercheur émérite.

C'est un honneur pour nous d'être cité parmi vos élèves.

Veillez accepter cher maître le témoignage de notre sincère et profonde gratitude.

A notre maître et juge

Professeur Alassane DICKO

MD, MPH : Master Santé Publique,

Maitre de conférences en santé publique

Médecin chercheur au MRTC/DEAP

Cher maître malgré vos multiples occupations, vous avez acceptez de siéger à ce jury.

Votre esprit critique, votre rigueur scientifique, votre souci du travail bien fait, nous aiderons sans doute à améliorer la qualité de ce travail.

Permettez nous cher maître de vous exprimer toute notre gratitude et notre profond respect.

A notre maître et juge

Docteur Mahamadou Soumana Sissoko

MD

Spécialiste en santé publique, Médecin chercheur au MRTC/DEAP

Coordinateur pédagogique du cours d'épidémiologie pour cadres supérieurs de la santé en Afrique

Nous avons été fasciné, cher maître par la spontanéité avec la quelle vous avez accepté de siéger à ce jury malgré vos multiples occupations,

Votre souci du travail bien fait, votre rigueur scientifique nous aiderons à n'en point douter à améliorer la qualité du présent travail,

Tout en vous remerciant cher maître, soyez rassuré de notre profonde gratitude et de notre indéfectible attachement.

A notre maître et Co-directeur de thèse

Docteur Bakary MAIGA

MD.

Maître assistant d'Immunologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie.

Médecin chercheur au MRTC/DEAP

Cher maître, vous nous avez accueilli avec gentillesse et guidé nos premiers pas dans le département.

Nous avons admiré vos qualités d'homme de terrain, votre courtoisie, la qualité de vos enseignements et la valeur de vos connaissances ont tout temps suscité notre admiration et font de vous un maître apprécié de tous.

Nous sommes très fiers de nous compter parmi vos élèves.

Tout en vous remerciant cher maître, nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude et l'assurance de notre indéfectible attachement.

A notre maître et Directeur de thèse

Professeur Agrégé Amagana DOLO

PharmD. PHD

Maître de conférences agrégé de parasitologie-Mycoologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Responsable de l'unité d'immunologie du MRTC.

Chef de DER des sciences fondamentales de la FMPOS

Permettez-nous de vous remercier cher maître pour la confiance que vous nous avez faite, en nous proposant ce travail.

Nous avons beaucoup admiré vos immenses qualités humaines, sociales et scientifiques tout au long de ce travail. Vous avez cultivé en nous, le sens du travail bien fait.

Votre simplicité, votre disponibilité constante, votre rigueur, votre dynamisme font de vous un maître apprécié de tous.

Trouvez ici, cher maître l'expression de notre profonde gratitude et de notre indéfectible disponibilité.



**LISTE DES FUGURES ET
TABLEAUX**

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1: Cycle de développement de <i>P. falciparum</i>	8
Figure 2 : carte du cercle de Koro.....	32
Figure 3 : pluviométries enregistrées à Madougou de 1998 à 2008 en mm/mois/an.....	36
Figure 4: Classification de la splénomégalie selon Hackett.....	48
Figure 5 : Distribution des consultations selon les tranches d'âges, par ethnie et par année.....	57
Figure 6 : Répartition de l'indice splénique par groupe ethnique en fonction de l'année.....	61
Figure 7: Répartition de l'indice plasmodique (IP) entre les deux groupes ethniques en fonction des tranches d'âges.....	63
Figure 8: Taux de prévalence du paludisme selon l'ethnie et par année.....	66
Figure 9: Taux de prévalence du paludisme selon l'ethnie et selon les tranches d'âges par année.....	67
Figure 10: Morbidité attribuable au paludisme dans les consultations par année en fonction des ethnies.....	69
Figure 11: Place du paludisme parmi les autres affections dans la localité en 2006.....	70
Figure 12: Place du paludisme parmi les motifs de consultations par année.....	71
Figure 13: Répartition globale des sujets fébriles selon l'ethnie et selon la pathologie au cours des 10ans.....	72
Figure 14: Morbidité attribuable au paludisme dans les affections fébriles toutes les années cumulées.....	73
Figure 15: Répartition des sujets fébriles selon les classes d'âge en fonction des résultats de la goutte épaisse.....	74
Figure 16: Répartition de la moyenne géométrique des taux d'anticorps anti-AMA1-Fvo selon les tranches d'âge dans les groupes ethniques.....	85
Figure 17: Répartition de la moyenne géométrique des taux d'anticorps anti-.....	86
Figure 18: Répartition de la moyenne géométrique des taux d'anticorps anti-MSP1-Fvo selon les tranches d'âge dans les groupes ethniques.....	88
Figure 19: Répartition de la moyenne géométrique des taux d'anticorps anti MSP1-3D7 selon les tranches d'âge dans les groupes ethniques.....	89
Tableau 1: Répartition de la Population en fonction de l'ethnie et de l'année.....	54
Tableau 2: Distribution des consultations en fonction des années par ethnies et par mois.....	55
Tableau 3: Distribution des consultations en fonction du sexe et par année.....	56
Tableau 4: Taux d'infection d' <i>An.gambiae s.l</i> dans la localité d'étude en fonction des années et des ethnies.....	58
Tableau 5: Taux d'inoculation entomologique par ethnie et par année (TIE).....	59
Tableau 6: Répartition de l'indice splénique par groupe ethnique en fonction de l'année.....	60
Tableau 7: Répartition de l'indice plasmodique (IP) par groupe ethnique et en fonction de l'année.....	62
Tableau 8: Distribution de l'indice gamétocytaire (IG) entre les deux groupes ethniques en fonction des années.....	64
Tableau 9: : Répartition de l'indice gamétocytaire par groupe.....	65

Tableau 10: Incidence du paludisme selon le nombre d'épisodes cliniques par ethnie durant la saison de transmission de 1999 et 2000.	68
Tableau 11: : Seuil de parasitémie pyrogène chez les Dogon au cours des 3 premiers passages transversaux (Juillet 1998, Novembre 1998, Novembre 1999).	75
Tableau 12: Seuil de parasitémie pyrogène chez les Peulh au cours des 3 premiers passages transversaux (Juillet 1998, Novembre 1998, Novembre 1999).	76
Tableau 13 : Mortalité liée au paludisme dans le village de Mantéourou Dogon.....	77
Tableau 14: Mortalité globale dans le village de Mantéourou Dogon selon les tranches d'âges.	78
Tableau 15: Mortalité dans le village de Mantéourou Dogon chez les sujets de plus de 9 ans et selon la cause de décès.	79
Tableau 16: Mortalité dans le village de Mantéourou Dogon chez les sujets de plus de 9 ans en fonction du sexe.....	80
Tableau 17: Mortalité liée au paludisme dans le village de Mantéourou Dogon selon les tranches d'âges.....	81
Tableau 18: Répartition de la moyenne géométrique du taux des IgG contre les antigènes bruts de <i>P.falciparum</i> par ethnie en fonction de l'année.	82
Tableau 19: Répartition de la moyenne géométrique du taux des IgE contre les antigènes bruts de <i>P.falciparum</i> par ethnie en fonction de l'année.	83
Tableau 20: Répartition de la moyenne géométrique des taux d'anticorps anti-AMA1-Fvo et anti-AMA1-3D7 dans les groupes ethniques.....	84
Table 21: Moyenne géométrique des taux d'anticorps anti-MSP1-Fvo et anti-MSP1-3D7 dans les groupes ethniques.....	87



SIGLES ET ABRÉVITIONS

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

°C : degré celcius

ADN : Acide Désoxyribonucleïque

AMA-1: Apical Membrane Antigene

An.gambiae: *Anopheles gambiae*

Anti-AMA1-3D7: Anticorps souche

Anti-AMA1-Fvo: Anticorps souche

CD36: Cluster of Différenciation

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIDR : Cysteine Rich Inter Domain Region

CPM: Coups par minutes.

CSA :Chondroïtine-4-Sulfate

Cscom :centre de santé communautaire

CsRéf : Centre de Santé de Référence

CTA : Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine

DBL : Duffy Binding-Like

DEAP : Département d'Épidémiologie et des Affections Parasitaires

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

FMPOS : Faculté de Médecine Pharmacie et d'Odonto-stomatologie

G6PD: Glucose- 6 – Phosphate Déshydrogénase

GE: Goutte Épaisse

GIS/ GPS: Geographic Information System/Global Position System

GM-CSF : Facteur de stimulation des cellules granulocytes macrophages

Hb : Hémoglobine

Hb S : Hémoglobine S

HbA : Hémoglobine A

HbC : Hémoglobine C

HbF : Hémoglobine foétale

HCO₃ : Hydroxyde de carbone

Ht : Hématocrite

I.C : intervalle de confiance

ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecular-1

IG: Indice Gamétocytaire

IgG: Immunoglobuline G

IgE : Immunoglobuline E

IgM: Immunoglobuline M

IL-1 : interleukine 1

IL-6 : interleukine 6

IP : Indice Plasmodique

IS: Indice Splénique

MRTC: Malaria Research and Training Center

MSP-1: Merozoïtes Surface Proteine

NK : Naturelle Killer

OMI : Oedème des Membres Inférieurs

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR: Polymerase Chain Reaction

PECAM-1: Platelet-Endothelial Cell Adhesing Molecular-1

PfEMP-1: *Plasmodium.falciparum* Erythrocyte Membrane Proteine-1

PNLP : Programme Nationale de Lutte contre le Paludisme

Syn: Synonyme

TDR: Tropical Deases Research

Tf/ mm³ : Trophozoïtes par millimètre cube

TIE : Taux d'Inoculation Entomologique

TNF: Tumor Necrosis Factor

UI: Unité Internationale

UNICEF: United Nations International Children's Emergency Fund

VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecular-1

WRAIR: Walter Read Army Institute of Researc

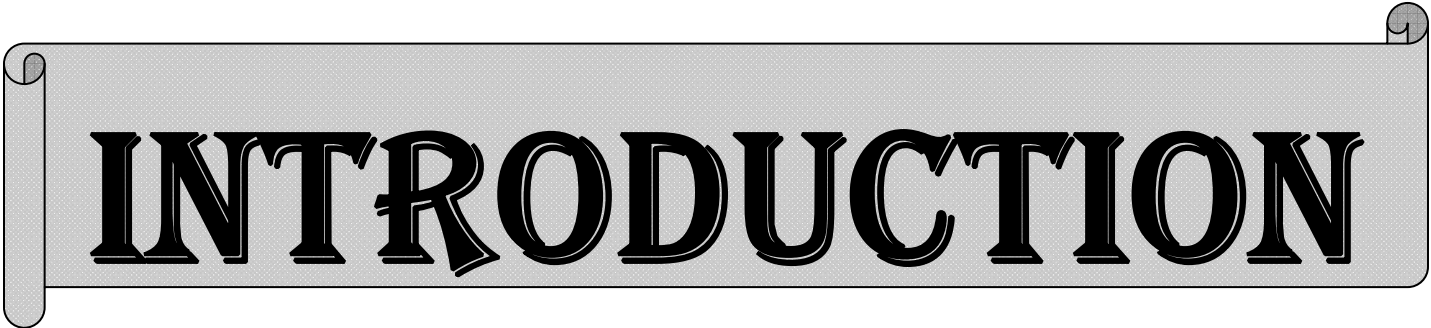


SOMMAIRE

SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION	1
II.	OBJECTIFS.....	3
II.1.	OBJECTIF GENERAL.....	3
II.2.	OBJECTIFS SPECIFIQUES.....	3
III.	GÉNÉRALITES.....	4
III.1.	ÉPIDEMIOLOGIE	4
III.1.1.	AGENTS PATHOGENES.....	4
III.1.2.	VECTEURS.....	4
III.1.3.	CYCLE DES PLASMODIES.....	5
III.1.4.	LES INDICES PALUDOMETRIQUES.....	9
III.1.5.	PROFILS EPIDEMIOLOGIQUES	10
III.2.	Étude clinique	12
III.2.1.	PHYSIOPATHOLOGIE	12
III.2.1.1.	ACCES PALUSTRE SIMPLE.....	12
III.2.1.2.	PALUDISME GRAVE ET COMPLIQUE	13
III.2.1.3.	FIEVRE BILIEUSE HEMOGLOBINURIQUE.....	15
III.2.2.	SUSCEPTIBILITES ET RESISTANCE NATURELLE AU PALUDISME	15
III.2.3.	SYMPTOMATOLOGIE DU PALUDISME.....	16
III.2.3.1.	ACCES DE PRIMO INVASION	16
III.2.3.2.	ACCES PALUSTRE SIMPLE.....	17
III.2.3.3.	ACCES PERNICIEUX OU NEUROPALUDISME.....	19
III.2.3.4.	PALUDISME VISCERAL EVOLUTIF.....	20
III.2.3.5.	FIEVRE BILIEUSE HEMOGLOBINURIQUE.....	20
III.3.	DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME.....	21
III.3.1.	SIGNES D'ORIENTATION	21
III.3.2.	PARASITOLOGIQUE.....	22
III.3.2.1.	METHODES DE MISE EN EVIDENCE DU PARASITE (TECHNIQUES CLASSIQUES).....	22
III.3.2.2.	METHODES INDIRECTES DE MISE EN EVIDENCE DES CONSTITUANTS PARASITAIRES (METHODE IMMUNOLOGIQUE)	23
III.4.1.	TRAITEMENT DES CAS CLINIQUES	26
III.4.2.	LA PREVENTION	28
IV.	MÉTHODOLOGIE.....	31
IV.1.	CADRE D'ETUDE	31
IV.1.1.	HISTORIQUE :.....	33
IV.1.2.	RELIEF.....	35
IV.1.3.	CLIMAT ET VEGETATION:.....	35

IV.1.4.	HYDROGRAPHIE	37
IV.1.5.	POPULATION	37
IV.1.6.	ACTIVITES ECONOMIQUES.....	38
IV.1.7.	INFRASTRUCTURES SOCIO-SANITAIRES.....	38
IV.2.	TYPE D'ETUDE.....	38
IV.3.	PERIODE D'ETUDE	39
IV.4.	ECHANTILLONNAGE.....	39
IV.4.1.	CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION	39
IV.4.1.1.	CRITERE D'INCLUSION.....	39
IV.4.1.2.	CRITERES DE NON-INCLUSION	40
IV.5.	PERSONNEL ET ORGANISATION DU TRAVAIL	40
IV.6.	TECHNIQUE D'ETUDE	42
IV.6.1.	ÉTUDES ENTOMOLOGIQUES	42
IV.6.2.	ÉTUDES PARASITOLOGIQUES.....	43
IV.6.3.	ÉVALUATION CLINIQUE	46
IV.6.4.	ETUDES IMMUNOLOGIQUES.....	49
IV.6.5.	TRAITEMENT DES ACCES PALUSTRES SIMPLE ET GRAVE.....	49
IV.7.	VARIABLES MESUREES	50
IV.7.1.	SOCIO-DEMOGRAPHIQUES	50
IV.7.2.	CLINIQUES	50
IV.7.3.	PARASITOLOGIQUE.....	51
IV.7.4.	ENTOMOLOGIQUE	51
IV.7.5.	IMMUNOLOGIQUE.....	51
IV.8.	CONSIDERATIONS ETHIQUES	52
IV.9.	GESTION ET ANALYSE DES DONNEES.....	52
V.	RESULTATS	54
V.1.	RESULTATS SOCIO-DEMOGRAPHIQUES	54
V.2.	RESULTATS ENTOMOLOGIQUES	58
V.3.	RESULTATS PARASITO-CLINIQUES.....	60
V.4.	ETUDE DE LA MORBIDITE ET DE LA MORTALITE PALUSTRE.....	66
V.5.	RESULTATS IMMUNOLOGIQUES.....	82
VI.	DISCUSSION	90
VII.	CONCLUSION	100
VIII.	RECOMMANDATIONS	101
IX.	RESUME	102
	SUMMARY	104
X.	REFERENCES	106



INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

Le paludisme est une maladie pouvant être mortelle. Il est dû à des parasites transmis par les piqûres de moustiques infectés (Anophèles femelles)¹.

Endémie parasitaire majeure, il touche particulièrement les zones tropicales défavorisées d'Afrique, d'Asie, et d'Amérique latine². Quelques 3,3 milliards d'être humains, vivant dans 109 pays et territoires, sont confrontés à ce risque, dont 45 pays sont situés dans la région Africaine de l'OMS³. Avec 247 millions de cas cliniques en 2006, dont 880 000 mortels, le paludisme est l'une des maladies les plus mortelles ; il touche surtout les enfants d'Afrique¹.

En Afrique, 74% de la population vit en zone stable endémique, 18% en zone à paludisme instable et seulement 7% en zone indemne de paludisme ou avec un très faible risque de paludisme^{4, 5}. L'OMS estime que 86 % des cas de paludisme clinique se produisent en Afrique et 91% des cas de décès dont 85% chez les enfants de moins de cinq ans³. Dans ce même continent le paludisme est responsable de 25 à 40% de l'ensemble des consultations externes et de 20 à 50% de toutes les hospitalisations⁶. Il tue un enfant toutes les 30 secondes^{7, 1}.

Au Mali le paludisme représente 30% des décès à l'hôpital, 38% des hospitalisations et 32% des consultations externes. Dans ce pays, il est la première cause de morbidité 32,4% et de mortalité 45,7% chez les enfants de moins de 5 ans^{6, 8}. Cette affection occupe la première place dans les étiologies des convulsions fébriles de l'enfant et du nourrisson (49,1%)⁹ et 16,7% des hospitalisations dans le service de pédiatrie du centre hospitalo-universitaire de Gabriel Touré¹⁰. Il demeure la première cause de morbidité 83,3% et de mortalité 65,8% chez les enfants de 0 à 14 ans dans le service de pédiatrie de l'hôpital régional de Sikasso¹¹.

Dans les populations au sein desquelles le paludisme est endémique, les individus ne présentent pas le même comportement vis-à-vis de l'infection palustre selon leur diversité génétique ou origine ethnique.

La différence de susceptibilité inter-ethnique au paludisme est bien décrite de nos jours, notamment en 1976 au Nigeria par Bryceson et *al.* ¹² en Gambie par Greenwood et *al.* en 1987¹³, par Modiano et *al.* en 1995-1996 au Burkina Faso^{14, 15} et par Dolo et *al.* au Mali en 2000, 2004, 2005 et 2006^{16, 17, 18, 19}.

Toutes ces études de susceptibilité au paludisme entre groupes ethniques indiquent que les Peulh étaient moins parasités, moins affectés par la maladie et présentaient de fortes réponses immunitaires antipalustres par rapport à leurs voisins non Peulh. Les groupes ethniques étaient dans les mêmes conditions de transmission selon les données entomologiques. L'utilisation des mesures de prophylaxie était comparable entre les deux groupes ethniques, ce qui excluait l'implication de facteurs socioculturels et environnementaux aux différences observées. Les données disponibles sont en faveur de l'existence d'un éventuel facteur immunogénétique de résistance des Peulh au paludisme.

Au Mali depuis 1998, des travaux sur les Peulh et les Dogon sont effectués dans la commune rurale de Madougou, cercle de Koro, où des études longitudinales et transversales ont été menées.

Au cours des études longitudinales, des données cliniques ont été enregistrées et au cours des études transversales des données cliniques, parasitologiques, entomologiques, hématologiques et immunologiques ont été collectées, mais jusqu'à nos jours nous sommes pas intéressés à la dynamique de la mortalité et de la morbidité liées au paludisme et aux autres affections dans cette localité, d'ou l'objet de ce travail.



OBJECTIFS


II. OBJECTIFS

II.1. Objectif Général

Etudier les paramètres épidémiologiques du paludisme dans le Seno : Mantéourou et villages environnants de 1998-2008 ;

II.2. Objectifs spécifiques

- ✚ Décrire l'évolution des indices paludométriques,
- ✚ Décrire la prévalence du paludisme dans la localité,
- ✚ Déterminer la place du paludisme dans les autres affections de façon générale et dans les affections fébriles de façons spécifique,
- ✚ Déterminer la mortalité liée au paludisme,
- ✚ Déterminer les paramètres immunologiques du paludisme dans la localité



GÉNÉRALITÉS

III. GÉNÉRALITÉS

III.1. Épidémiologie

III.1.1. Agents pathogènes

Les plasmodies sont des protozoaires appartenant à l'embranchement des Apicomplexa, de la classe des sporozoaires, de l'ordre des eucoccidies et de la famille des plasmodidae.

Quatre espèces plasmodiales parasites sont inféodées à l'homme : *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium ovale*²¹.

Récemment une 5^{ème} espèce : *Plasmodium Knowlesi*, une espèce simienne décrite chez l'homme en Malaisie (2007)²⁰.

P. falciparum est l'espèce la plus redoutable, celle qui tue et malheureusement la plus répandue en Afrique²¹.

III.1.2. Vecteurs

Les vecteurs du paludisme sont des anophèles c'est à dire des insectes de l'ordre des diptères de la famille des Culicidae, du genre *Anopheles*. Parmi les 400 espèces d'anophèles actuellement décrites, environ une soixantaine peut avoir un rôle en tant que vecteurs du paludisme chez l'homme.

Les vecteurs majeurs sont : *Anophèles gambiae s.l.*, *Anophèles funestus*, *Anophèles maculipennis*, *Anophèles arabiensis*²¹.

III.1.3. Cycle des plasmodies

Chez l'homme s'effectue la multiplication asexuée ou schizogonique des plasmodies :

Au cours de la piqûre, le moustique infesté injecte avec sa salive des milliers de parasites sous formes de sporozoïtes fusiformes (8 à 12 μm ×1 μm) qui ne resteraient dans la circulation sanguine qu'une demi-heure. Ils gagnent rapidement le foie où s'effectue le cycle exo érythrocytaire primaire (syn. : cycle pré érythrocytaire, schizogonie tissulaire primaire) : les sporozoïtes pénètrent dans les hépatocytes où ils se « cachent » sous le nom de cryptozoïtes ; ceux-ci grossissent, leur noyau se divisent et bientôt est constitué un corps bleu, basophile, volumineux (20 à 200 μm) contenant de nombreux noyaux, déformant l'hépatocyte hôte et repoussant son noyau en périphérie. L'éclatement du corps bleu libère de nombreux mérozoïtes qui pour la plupart, s'embolisent dans les capillaires sinusoïdaux et passent dans la circulation sanguine ; amorçant les 1ères schizogonies sanguines.

Certains parasites (sporozoïtes) restent quiescents dans l'hépatocyte, sans se transformer en corps bleu (**hypnozoïtes**). Après un temps variable, génétiquement déterminé, ces hypnozoïtes entrent en division à l'origine de nouveau corps bleus susceptibles de réensemencer le sang en mérozoïtes (pendant des mois ou même des années).

Ce phénomène n'existe que chez les espèces ***P. vivax*** et ***P. ovale***, expliquant les accès de reviviscence schizogonique tardifs. Schizogonie érythrocytaire ou endoérythrocytaire.

Plasmodium malariae se différencie des autres espèces par une par sa capacité à entraîner des reviviscences très tardives jusqu'à 20 ans après le retour de la zone d'endémie. Les mécanismes physiopathologiques responsables de ces reviviscences tardives ne sont pas totalement élucidés. L'infection est bénigne mais *P. malariae* peut parfois entraîner des complications rénales.

Dans le sang s'effectue le cycle asexuée érythrocytaire (syn. : schizogonie érythrocytaire) chaque mérozoïte pénètre par effraction dans une hématie et s'y transforme en trophozoïte : celui mesure 2 à 3 μm et possède une volumineuse vacuole nutritive qui refoule en périphérie son cytoplasme et son noyau. Il grossit, et son noyau se divise : c'est alors un schizonte multinucléé qui se charge de pigment malarique ou hemozoïne. La croissance des noyaux dont chacun s'entoure d'une plage cytoplasmique forme un corps en rosace. Parallèlement, l'hémoglobine se dégrade et dans l'hématie parasitée, apparaissent des granulations de Schüffner (*P.vivax*, *P. ovale*) des taches de Maurer (*P.falciparum*) ou des ponctuations de Ziemann (*P.malariae*). Le corps en rosace dilaté et mur éclate : cet éclatement, contemporain de l'accès fébrile, libère des mérozoïtes qui vont parasiter des hématies vierges et effectuer de nouveaux cycles schizogoniques érythrocytaires.

Chaque cycle érythrocytaire dure 48h pour *P.vivax*, *P. ovale* ou *P.falciparum* (fièvre tierce) et 72h pour *P.malariae* (fièvre quarte). Lors de l'éclatement des rosaces, l'hemozoïne libérée est phagocytée soit dans le sang par des polynucléaires neutrophiles ou des monocytes qui deviennent mélanifère, soit par des histiocytes dans le foie (cellules de Kuppfer), la rate ou la moelle hématopoïétique.

Dans le sang s'amorce enfin le cycle sexué ou sporogonique. Après plusieurs cycles schizogonique, apparaissent dans les hématies des éléments à potentiel sexué, les gamétocytes males et femelles.

Chez l'anophèle femelle s'effectue le cycle sexué ou sporogonique : En prenant son repas sanguin sur un paludéen, l'anophèle absorbe des trophozoïtes, des schizontes, des rosaces, des gamétocytes. Les éléments asexués sont digérés et seuls les gamétocytes ingérés assurent la poursuite du cycle. Dans l'estomac du moustique, le gamétocyte male se transforme en gamète par exflagellation ; le gamétocyte femelle par expulsion du corpuscule chromatinien.

La fécondation du gamète femelle (gamogonie) donne un œuf mobile, l'ookinète, qui traverse la paroi de l'estomac de l'anophèle et se fixe au niveau de sa face externe formant l'oocyste, dans lequel s'individualise les sporozoïtes (sprogonie) libérés par l'éclatement de l'oocyste, ces derniers gagnent avec prédilection les glandes salivaires de l'anophèle. La durée moyenne du cycle sporogonique est de 15 jours mais varie de 10 à 40 jours selon la température, l'humidité, l'espèce anophélienne et plasmodiale en cause^{22, 23}.

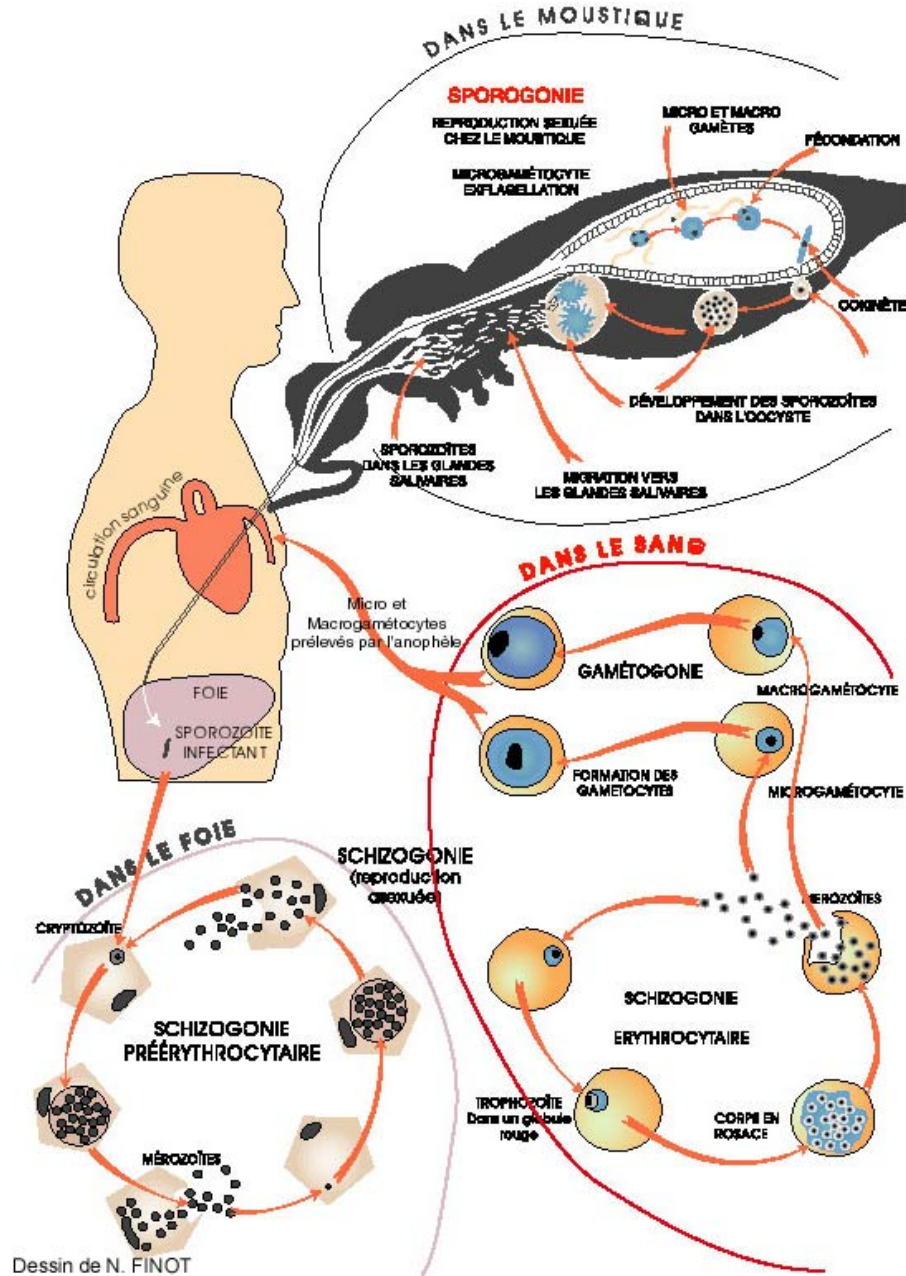


Figure 1: Cycle de développement de *P. falciparum*.

Source : http://david.roux6.free.fr/paludisme/affiche_palu.html.

III.1.4. Les indices paludométriques

La paludométrie évalue l'intensité de l'endémie palustre.

Dans la population humaine, on détermine trois indices :

- L'indice splénique, est le pourcentage des porteurs de splénomégalie ; chez les enfants de 2 à 9 ans, il est compris entre 0 et 10% en zone hypo-endémique, 11-50% en méso-endémique, 51-75% en zone holo-endémique et supérieure à 75% en zone hyper endémique.
- L'indice plasmodique est le pourcentage des sujets examinés présentant des hématozoaires dans le sang. Au cours des campagnes d'éradications on s'intéresse surtout à l'indice plasmodique des enfants de moins de 1 an qui permet de juger la fréquence des infestations récentes.
- L'indice gamétocytaire ou pourcentage des porteurs de gamétocytes, indique le potentiel infestant de la collectivité humaine vis-à-vis des anophèles²².

Dans la population anophélienne, on mesure les indices oocystique (pourcentage de femelles porteuses d'oocystes sur leur estomac), sporozoïtique (pourcentage de femelle dont les glandes salivaires contiennent des sporozoïtes). Il est donc nécessaire de s'assurer de l'anthropophile des anophèles soit en analysant le sang contenu dans leur estomac (méthode des précipitines) soit en déterminant les espèces les plus agressives pour des « appâts humains », et le taux d'inoculation entomologique (nombre de piqûres infestantes par homme et par unité de temps)²².

III.1.5. Profils épidémiologiques

L'impact de la maladie en terme de santé publique (mortalité, morbidité et impact socio-économique) varie considérablement d'une région à l'autre.

Cette hétérogénéité du paludisme a très tôt imposé la nécessité d'une classification des zones où sévit la maladie, en fonction du climat et de la végétation ou suivant la prévalence des splénomégalies chez les enfants de moins de 9 ans ; quatre niveaux d'endémicité furent ainsi déterminés ;

- ▶ Niveau hypo-endémique, moins de 25% de splénomégalies ;
- ▶ Niveau méso-endémique, de 25 à 50% de splénomégalies ;
- ▶ Niveau hyper endémique, de 50 à 75% de splénomégalies ;
- ▶ Niveau holo-endémique, avec plus de 75% de splénomégalies et disparition des splénomégalies chez l'adulte²².

Cette classification fut adoptée par la conférence sur le paludisme de l'OMS, en Afrique équatoriale en 1951 pour caractériser les diverses situations en Afrique tropicale²².

Mais cette stratification seule ne rend pas compte de l'impact du paludisme en terme de santé publique ni de ses caractéristiques épidémiologiques ; d'autres facteurs entraînent des modifications locales à l'intérieur des strates ; il s'agit de :

- La présence de rivière ou de lacs, des barrages et des périmètres d'irrigation qui allongent la période de transmission pendant la saison sèche.
- L'urbanisation qui diminue la superficie des aires propices aux gîtes d'anophèles et pollue les eaux de surface les rendant impropres au développement de ces moustiques ; l'intensité de la transmission décroît de la périphérie au centre des villes²².

Au Mali, il existe 5 faciès épidémiologiques de transmission du paludisme :

- Une zone soudano-guinéenne à transmission saisonnière longue de 6 mois. Le paludisme y est holo-endémique avec un indice Plasmodique (IP) d'environ 85% de juin à novembre. La prémuniton est acquise autour de 5 ans.
- Une zone de transmission saisonnière courte de 3 à 4 mois. Elle correspond à la zone nord-soudanienne et au sahel. Le paludisme y est hyper-endémique avec un indice Plasmodique variant entre 50 et 75%. La prémuniton est atteinte autour de 9 ans et le neuropaludisme est une des complications les plus fréquentes entre 1 et 9 ans.
- Une zone de transmission sporadique voire épidémique correspondant au Sahara. L'IP est inférieur à 5% ; même les adultes de cette zone sont exposés au risque de paludisme grave et compliqué.
- Les zones de transmission bi ou plurimodales comprenant le delta intérieur du fleuve Niger et les zones de barrage : Sélingué, Manantali et Markala. Le paludisme y est méso-endémique, l'IP est inférieur à 40%. La prévalence de l'anémie palustre est très élevée dans la tranche d'âge de moins de 9 ans
- Les zones peu propices à l'impaludation : les milieux urbains (Bamako ; Mopti). Le paludisme y est hypo-endémique avec un IP inférieur à 10%. Les adultes Bamakois courent aussi le risque de paludisme grave²⁴.

III.2. Étude clinique

III.2.1. Physiopathologie

Les manifestations cliniques du paludisme sont liées directement ou indirectement à la schizogonie érythrocytaire, alors que la schizogonie hépatique est asymptomatique. Leur gravité dépend de l'espèce plasmodiale, de la densité parasitaire, de la résistance aux antipaludiques, de la variation antigénique, de la cyto-adhérence du parasite ; du degré de prémunition et de la réceptivité génétique de l'hôte^{22, 25, 26}.

III.2.1.1. Accès palustre simple

La fièvre survient au moment de la lyse des hématies qui libèrent les mérozoïtes, l'hemozoïne (pigment malarique), et d'autres antigènes parasitaires. Elle est aussi due à des cytokines libérées par les macrophages et les cellules endothéliales de l'hôte.

Tout une série de cytokines peuvent avoir un effet pyrogène, telles que l'IL-1, IL-6 et la lymphotoxine β ; mais c'est surtout la TNF α dont le lien avec la fièvre a été mieux établi. Ces cytokines se comportent comme des pyrogènes endogènes stimulants les centres thermorégulateurs hypothalamiques. La fièvre n'apparaît que lorsque la parasitémie atteint un seuil critique, variable d'un sujet à l'autre ; ce seuil est appelé seuil pyrogène. L'allure de la fièvre est variable²⁷.

L'anémie résulte de la lyse des hématies parasitées (éclatement des rosaces, érythro-phagocytose) des hématies saines peuvent également être détruites, surtout dans les infections à *P. falciparum*, par un mécanisme immunologique ; de ce fait, la réaction de coombs est parfois positive. La splénomégalie et l'hépatomégalie, habituelles au bout d'un certain temps d'évolution, témoignent de l'hyperactivité et de la congestion de ces organes. La rate, dont le rôle est

capital, intervient par ses formations lymphoïdes (synthèse d'anticorps) et ses histiocytes (phagocytose d'hématies parasitées). Le foie intervient par l'activité phagocytaire des cellules de Kuppfer, et par la transformation de l'hémoglobine libérée en bilirubine libre, d'où le subictère²².

III.2.1.2. Paludisme grave et compliqué

La physiopathologie du paludisme grave et compliqué n'est pas complètement élucidée. Les théories actuelles attribuent un rôle central à la cyto-adhérence des hématies parasitées et leur séquestration dans les micro-capillaires endothéliaux ainsi qu'aux cytokines pro-inflammatoires^{25, 28, 29}.

- La Cyto-adhérence :

- ✚ La cyto-adhérence des hématies parasitées repose sur deux facteurs :

- Le ligand : Au niveau du globule rouge la cyto-adhérence se fait par l'intermédiaire de protubérances membranaires ou « Knobs » au sein des quelles des adhesines plasmodiales spécifiques ont pu être caractérisées. Parmi celles-ci, la PfEMP-1 est la mieux connue. Cette protéine très variable dans sa structure, sa fonction et son expression est composée de la succession de différents domaines de type CIDR (Cysteine Rich Inter Domain Region) ou de type DBL (Duffy Binding-Like)³⁰.

- ✚ Les récepteurs : Au niveau endothélial un certain nombre de récepteurs, parmi lesquels CD36, ICAM-1, selectine E, thrombospondine, VCAM, PECAM1, CSA ont été identifiés. Les combinaisons des domaines de PfEMP1 avec les récepteurs endothéliaux peuvent être diverses, chaque domaine se liant avec un récepteur différent mais spécifique d'un domaine³¹.

- La séquestration :

La séquestration est une conséquence de la cyto-adhérence ; elle est caractéristique de l'infection à *P. falciparum* : les hématies parasitées par les plasmodies en maturation (trophozoïtes âgés, schizontes, rosaces) sont séquestrées dans les veinules et les capillaires de certains viscères (cerveau, poumons, cœur, placenta).

Le métabolisme intense des plasmodies dans les viscères où siège la séquestration se fait aux dépens des cellules parenchymateuses qui sont ainsi privés d'oxygène et de glucose. Les substances produites par le métabolisme parasitaire (lactate, radicaux oxydants) exercent un effet toxique sur les cellules de l'hôte.

- Les Cytokines :

Les cytokines sont non seulement responsables de la fièvre mais aussi pourraient, lorsqu'elles sont produites en grande quantité, aggraver l'état du malade. La TNF α (ou cachectine), secrétée par les macrophages, peut provoquer plusieurs signes de complications du paludisme grave. En fait, la sécrétion de la TNF α s'intègre dans une cascade d'autres cytokines qui interviennent dans la pathogénie du paludisme grave : interleukines 1, 2, 3, 10 ; interféron gamma, GM-CSF³².

III.2.1.3. Fièvre bilieuse hémoglobinurique

Ces phénomènes seraient d'origine immuno-allergique liés à la sensibilisation des globules rouges à la prise des antipaludiques de la classe des amino-alcools. Ainsi il en résulte d'abord une destruction des globules rouges, suivie d'une anémie, une hémoglobinurie^{22, 33}.

III.2.2. Susceptibilités et résistance naturelle au paludisme

Différents types de résistance naturelle au paludisme ont été observés chez l'homme. Cette résistance naturelle est liée à des facteurs érythrocytaires et immunologiques³⁴.

- Les sujets de la race noire sont habituellement, résistants à *P.vivax* ; d'après Miller *et al.* en 1978³⁵. Cette résistance leur est conférée par le caractère Duffy négatif. En effet, l'absence de l'antigène Duffy à la surface des érythrocytes est due à une mutation ponctuelle en position -46 du promoteur du gène Duffy³⁶.

Le gène Duffy est situé sur le bras long du chromosome 1 (1q22-q23)^{37, 38}

- Ovalocytose : les hématies atteintes d'ovalocytose ne laissent pas pénétrer *P.falciparum*³⁹.

- Hémoglobinopathie ; nous pouvons citer : hémoglobinose S, hémoglobinose C, thalassémies. Elles confèrent des prédispositions génétiques de protection contre le paludisme.

- Enzymopathie (déficit en G6PD) : le déficit en G6PD agirait en diminuant le catabolisme du glucose et en abaissant le taux de glutathion érythrocytaire, il

s'ensuit une augmentation de la teneur en oxygène du milieu ambiant et un défaut de nutrition du parasite^{40, 41}.

L'infection plasmodiale entraîne une réponse immunitaire humorale et cellulaire dirigée contre les différents stades du cycle parasitaire⁴². Malgré l'importance de la diversité de cette réponse, les Plasmodies disposent d'un large éventail de moyens d'échappement aux effecteurs de la réponse immunitaire. L'immunité antipalustre est de ce fait une immunité incomplète dite de prémunition³⁶. Il s'agit d'un état apparaissant chez les sujets vivant en zone d'endémie palustre, soumis à des infections fréquentes, caractérisé par une faible parasitémie cliniquement latente ou associée à des manifestations cliniques minimales. L'acquisition de prémunition est lente (2 à 5 ans) mais elle est rapidement perdue (1 à 2 ans) lorsqu'on sort de la zone d'endémie⁴².

Les mères prémunies transmettent in-utero des IgG (immunoglobulines G) à leur enfant qui est ainsi protégé pendant les 3 à 4 premiers mois de la vie²².

III.2.3.Symptomatologie du paludisme

III.2.3.1.Accès de primo invasion

L'incubation, silencieuse, dure généralement de 7 à 21 jours selon l'espèce plasmodiale mais peut atteindre 6 à 9 mois pour certaines souches.

La symptomatologie de l'accès de primo invasion est trompeuse : la fièvre « initiale » ou fièvre d'invasion est une fièvre continue, parfois un peu irrégulière, jamais intermittente. Il s'y ajoute un malaise général, des courbatures, une céphalée intense, des nausées ou des vomissements, parfois de la diarrhée (classique « embarras gastrique fébrile ») et des myalgies. Á l'examen la rate n'est pas palpable mais peut être douloureuse ; par contre, le foie est souvent augmenté de volume surtout chez l'enfant, un bouquet

d'herpes labial est fréquent ; les urines, rares et foncées, peuvent contenir de l'albumine. Le diagnostic est difficile devant ce tableau d'embarras gastrique fébrile, on évoque une virose (grippe, dengue), une salmonellose, une méningite lymphocytaire aiguë (mais le liquide céphalorachidien est normal). Il faut penser systématiquement au paludisme, ce qui est facile en zone d'endémie, plus difficile ailleurs : l'interrogatoire géographique, retrouvant la notion d'un séjour récent, même bref, en région impaludée, est décisif. Le diagnostic est confirmé par le frottis de sang ou la goutte épaisse qui montrent les hématozoaires et en précisent l'espèce.

L'évolution d'une primo invasion correctement traitée est favorable en quelques jours. Spontanément, la guérison reste habituelle, après quelques accès fébriles irréguliers ; dans ce cas, apparaît tardivement une splénomégalie modérée ; Mais la guérison clinique témoigne seulement de la disparition des parasites érythrocytaires : des corps bleus subsistent dans le foie et seront à l'origine, dans un délai variable, d'accès de reviviscence schizogonique en cas d'infection par *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae*.

Les fièvres rémittentes à *P. vivax* sont rares. Succédant à une infestation parasitaire massive, elles réalisent un syndrome infectieux sévère : fièvre élevée, irrégulière ; altération de l'état général ; parfois obnubilation, déshydratation et même subictère. En l'absence de traitement, elles évoluent souvent vers le paludisme viscéral évolutif, jamais vers l'accès perniciosus comme les fièvres rémittentes à *P. falciparum*^{22, 43, 44}.

III.2.3.2. Accès palustre simple

Par définition, les accès « simple » ne comportent pas de signe de malignité, mais ils peuvent à tout moment évoluer vers l'accès perniciosus en cas d'infestation par *Plasmodium falciparum*, d'où l'importance de leur diagnostic et de leur traitement précoce. Ils apparaissent après une incubation de 7 à 21 jours (selon l'espèce plasmodiale) suivant la piqûre infestante, la fièvre est au

premier plan, souvent continue vers 39-40°C ou rémittente avec plusieurs clochers quotidiens. Au bout de quelques jours d'évolution elle devient parfois intermittente, surtout s'il s'agit d'une réinfestation. Mais les accès thermiques sont irréguliers ; ils surviennent à peu près tous les deux jours (fièvre « tierce maligne » irrégulière pour *Plasmodium falciparum*, par opposition à la tierce bénigne régulière à *P. vivax* ou *P. ovale*) toutes les 36 heures (« subtertian malaria » des anglo-saxons) ou encore toutes les 24 heures « double tierce ».

Frissons et sueurs sont habituels, mais la séquence frisson- chaleur- sueurs n'est jamais nettement réalisée. Les myalgies, les courbatures, les céphalées frontales sont intenses, la sensation de malaise est marquée et, au décours des poussés fébriles, le malade ne ressent pas la sensation de bien être, de règle après un accès de *P. vivax*, les troubles digestifs sont fréquents chez l'enfant : nausées, vomissement, diarrhée, douleurs abdominales, notamment de l'hypochondre gauche ; des manifestations respiratoires peuvent égarer le diagnostic.

A l'examen, outre un herpès labial, on note presque toujours une hépatomégalie et parfois une splénomégalie ; celle ci manque au début et n'apparaît qu'après un délai d'évolution ; elle est fréquente au cours des accès de réinfection.

Le diagnostic est urgent et pourtant difficile. On risque d'évoquer une salmonellose, une virose, un embarras gastrique fébrile, une méningite lymphocytaire avant de penser au paludisme ; ailleurs il faut à nouveau souligner l'importance de l'interrogatoire géographique retrouvant la notion d'un séjour récent en zone impaludée. Dans tous les cas, frottis et goutte épaisse permettent le diagnostic en montrant les trophozoïtes. L'évolution est favorable en quelques jours sous traitement correct, non traité l'accès peut cependant guérir après une quinzaine de jours de fièvre d'abord continue puis plus ou moins intermittente. Mais à tout moment, plane le risque d'évolution maligne vers l'accès pernicieux. Infarctus et rupture spontanée de la rate sont rares^{22, 45}.

III.2.3.3. Accès pernicieux ou neuropaludisme

Le neuropaludisme atteint les sujets dépourvus d'immunité. En zone de forte endémie, il s'agit surtout des enfants de 4 mois à 4 ans et des Européens récemment transplantés s'ils négligent leur chimioprophylaxie ; en zone d'hypo-endémie ou de paludisme saisonnier, les adultes autochtones mal prémunis ne sont pas à l'abri de l'accès pernicieux. Lié à une parasitémie intense, l'accès pernicieux est surtout fréquent sous les tropiques, en fin d'hivernage, période de transmission active du paludisme.

L'OMS, l'a définie comme étant la présence de formes sexuées de *P.falciparum* dans l'étalement de sang associé à un ou plusieurs des signes cliniques et biologiques suivants :

- Troubles de la conscience ; coma irréductible ayant duré plus de 30 minutes;
- Convulsions répétées : plus de 2 épisodes par 24 heures ;
- Chute brutale de la pression artérielle systolique : $\leq 70\text{mmHg}$ chez l'adulte et $\leq 50\text{mmHg}$ chez l'enfant.
- Œdème pulmonaire, ou syndrome de détresse respiratoire ;
- Ictère cutanéomuqueux ;
- Hypoglycémie: $\leq 2,2 \text{ mmol/l}$ ($0,4\text{g/l}$).
- Hg $< 7\text{g/dl}$;
- Ht $< 20\%$
- PH $\leq 7,25$;
- HCO₃ $\leq 15 \text{ mmol/l}$;
- Hyperbilirubinémie $\geq 50 \text{ mmol/l}$

On associe à ces critères: les troubles digestifs (vomissement, diarrhée) une densité parasitaire $>10\%$ d'hématies parasitées, hyperpyrexie $\geq 40^\circ\text{C}$, patients à risque (enfants de moins de 5 ans, femmes enceintes, sujets âgés), faiblesse générale empêchant le sujet de s'asseoir ou de marcher sans aide en l'absence d'autres causes neurologiques.

L'évolution de l'accès pernicieux dépend de la rapidité et de la qualité du traitement. Non traité, il est le plus souvent fatal en deux à trois jours, rapidement et correctement traité, la guérison survient sans séquelles⁴⁵.

III.2.3.4. Paludisme viscéral évolutif

Le paludisme viscéral évolutif s'observe chez des sujets mal prémunis, ne se soumettant à aucune chimioprophylaxie, exposés à des infestations parasitaires massives répétées. Il ne s'agit pas d'un véritable paludisme chronique mais de manifestation clinique d'allure subaiguë ou chronique due à la sommation des effets pathogène de plusieurs souches de Plasmodium.

Le malade est pale, amaigri, parfois dyspnéique avec OMI et souffle systolique organique. Sur une fébricule permanente, se greffent des poussées thermiques irrégulières. La splénomégalie constante, est volumineuse, sensible. L'examen du sang montre une leuconeutropénie avec présence de leucocytes mélanifères, une hypoplaquettose, une hypergammaglobulinémie. La mise en évidence de rares hématozoaires permet le diagnostic de cette fièvre au long cours.

En l'absence de traitement, le paludisme viscéral évolutif peut aboutir parfois à un état cachectique avec retard staturo-pondéral chez l'enfant. Par contre, sous l'effet des antipaludiques, la guérison est complète et spectaculaire^{22, 45}.

III.2.3.5. Fièvre bilieuse hémoglobinurique

De nos jours exceptionnels, la fièvre bilieuse hémoglobinurique ne constitue pas à proprement parler une manifestation du paludisme, mais un syndrome « para palustre » survenant chez d'anciens paludéens à *P. falciparum* soumis jadis à une chimioprophylaxie irrégulière par la quinine, mais aussi la Méfloquine et l'Halofantrine. Parmi les facteurs déclenchant immédiats on insiste sur le rôle d'une reprise de quinine, méfloquine, halofantrine et sur

celui du froid (fièvre « de débarquement ») la physiopathologie de cet accident relève vraisemblablement d'une allergie aux différents médicaments sus cité. Le début est brutal par un frisson intense, un coup de barre lombaire, suivis rapidement d'une ascension thermique à 40°C. Le malade est angoissé et parfois lombalgique. La pâleur, l'ictère, le collapsus et surtout les urines rouges porto témoignent de l'hémolyse intra vasculaire massive ; elle est confirmée au laboratoire par l'anémie vers 1 à $2 \times 10^{12}/l$, l'Hyperbilirubinémie, l'hémoglobiniémie et l'hémoglobinurie. Mais il n'existe pas ou peu de trophozoïtes de *P.falciparum*. On élimine ainsi une forme bilieuse du paludisme pernicieux à *P.falciparum* ; on discute plus rarement un accident d'hémolyse médicamenteuse par déficit érythrocytaire en G6PD. Le pronostic est fonction de l'état circulatoire et de la diurèse : spontanément la mort survient dans au moins 30% des cas par collapsus irréversible ou oligo-anurie prolongée. L'exsanguino-transfusion et l'épuration extrarénale, difficile à mettre en œuvre en zone tropicale, permettent d'attendre la reprise spontanée de la diurèse qui se reproduit habituellement vers le 8^{eme}/15^{eme} jour. La quinine est formellement proscrite en raison de son rôle déclenchant ou aggravant, les amino-4-quinoléines, en règle sans indication, sont cependant sans danger, à condition de réduire leur posologie^{22, 33, 46}.

III.3. Diagnostic biologique du paludisme

III.3.1. Signes d'orientation

Toute fièvre au retour d'une zone d'endémie palustre doit être suspectée de paludisme.

L'hémogramme montre une anémie de type hémolytique, d'intensité variable, une leucopénie inconstante parfois remplacée par une hyperleucocytose modérée à polynucléaires neutrophiles, enfin, une thrombopénie presque toujours observée dans le paludisme à *P. falciparum* mais aussi, à un degré moindre, lors des accès à *P. vivax* et *P. ovale*.

III.3.2. Parasitologique

Il s'agit d'un diagnostic d'urgence chez les groupes à risque. Il consiste à la mise en évidence des formes sanguines du parasite. Le prélèvement sanguin doit être effectué le plus près possible du pic thermique.

III.3.2.1. Méthodes de mise en évidence du parasite (techniques classiques)

❖ Le Frottis mince (FM)

Le frottis mince est utilisé dans le diagnostic d'urgence du paludisme. Une goutte de sang prélevée au bout du 3^{ème} ou 4^{ème} doigt est déposée à l'extrémité d'une lame porte-objet, une deuxième lame qu'on incline d'environ 45° est amenée au contact de cette goutte de sang, puis dans un mouvement régulier et ininterrompu, la lame inclinée entraîne derrière elle ce sang qui s'étale en couche uni stratifiée. La préparation est d'abord fixée au méthanol absolu pendant quelques secondes avant d'être colorée au Giemsa. Ce frottis montre des parasites dont le cytoplasme est bleu et le noyau rouge. La lecture est faite au microscope optique à l'immersion à l'objectif 100. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'hématies parasités. Les avantages de cette technique sont sa rapidité et la mise en évidence de l'espèce plasmodiale en cause. Cependant, le frottis mince ne permet pas de détecter les faibles parasitemies (moins de 200 parasites par μ l).

❖ **La Goutte épaisse (GE)**

C'est une technique de micro concentration sur lame. Une petite goutte de sang prélevé au troisième ou au quatrième doigt est déposée au milieu d'une lame porte-objet. Avec le bout d'une seconde lame, la goutte est uniformément étalée sur une surface de 1 à 1.5 cm de diamètre. Elle est colorée après séchage à la température ambiante au Giemsa dilué à 3% pendant 30 à 45 mn et lue au microscope à l'objectif 100. Elle doit être effectuée par un technicien spécialisé. Son principal avantage est le diagnostic de la maladie dans les cas de faibles parasitémies (10 à 20 parasites par μl de sang). Colorée au Giemsa, elle montre les parasites sans le repère de l'hématie. Les résultats sont exprimés en nombre de parasites par μl de sang. Elle permet également de déterminer la charge parasitaire et d'établir des indices épidémiologiques (l'indice plasmodique et l'indice gamétocytaire).

Il est à signaler que ces deux techniques (GE et FM) demandent un microscopiste bien expérimenté et une source de lumière sans oublier un temps d'exécution plus long (au moins 90 mn pour le résultat d'une Goutte épaisse et 15 à 20 mn pour celui d'un frottis mince)⁴⁷.

III.3.2.2. Méthodes indirectes de mise en évidence des constituants parasitaires (méthode immunologique)

❖ **Tests rapides :** (Parasight F et l'OptiMAL-IT)

Des bandelettes de nitrocellulose sont utilisées pour réaliser la détection de protéines (pfHPR2) pour le test de Parasight F ou d'enzymes parasitaires (pLDH) pour le test d'OptiMAL-IT. Ces tests ne nécessitent qu'un minimum de matériel et une formation minimale. Leur interprétation est simple

➤ **Parasight F**

Il consiste en la recherche dans le sang total de l'antigène protéique de type II riche en histidine (HPRII) de *Plasmodium falciparum*

La protéine pfHPR2 (*P. falciparum* Histidine Reich protéine 2) est relativement spécifique de ce parasite. L'utilisation de bandelettes sur lesquelles ont été fixés des anticorps anti-pfHPR2 donne une idée assez exacte de la présence ou non de parasite dans l'échantillon. Ce test a l'avantage d'être manuel et rapide pour le diagnostic du paludisme à *P falciparum*. Le kit est transportable partout, manipulable par un non-spécialiste. Cependant, il n'apporte pas de données quantitatives. D'autre part, ce test reste positif de nombreux jours après la disparition des parasites.

➤ **OptiMAL-IT**

C'est un test dont le principe est basé sur la détection d'une enzyme métabolique intracellulaire abondante produite par les plasmodies dans le sang. Cette enzyme, la lactate déshydrogénase plasmodiale (pLDH), est produite par les formes asexuées (trophozoïtes) et sexuées (gamétocytes) du parasite et elle est rapidement détectée par une série d'anticorps monoclonaux dirigés contre des isoformes de l'enzyme permettant de faire une différenciation entre les espèces plasmodiales. Il n'y a aucune réaction croisée avec la LDH humaine. Des bandelettes de nitrocellulose sont utilisées pour réaliser la détection de la pLDH.

Ce test est plus performant que le précédent et mieux adapté au diagnostic de l'infection aiguë.

Malgré le confort et les qualités de ces tests, ils ne peuvent remplacer à 100% l'observation microscopique d'un frottis sanguin et d'une goutte épaisse^{48, 45}.

❖ **Quantitative Buffy Coat (QBC)**

C'est une méthode d'immunofluorescence directe. Le principe consiste à concentrer une petite quantité de sang par centrifugation dans un micro tube à hématoците. Les globules rouges parasités se trouvent aussi à l'interface des leucocytes des hématies saines. L'acridine orange, agent intercalant spécifique des acides nucléiques, contenu dans les noyaux fait apparaître le parasite avec une fluorescence verte ou jaune orangée à l'intérieur de l'hématie.

Le QBC a une sensibilité supérieure à celle de la goutte épaisse. Elle est intéressante dans les formes pauci parasitaires, dans la surveillance de l'évolution de l'infection.

Son principal inconvénient est la difficulté d'établir un diagnostic d'espèce. En outre la nécessité d'avoir un microscope à fluorescence peut limiter les petites structures dans l'acquisition de cet appareil.

❖ **L'ELISA**

Il consiste à fixer sur un support solide des éléments contenus dans le liquide biologique. Ces antigènes solubles sont ensuite détectés à l'aide d'un anticorps marqué par une enzyme et le complexe antigène anticorps marqué par l'enzyme sera révélé par addition d'un substrat spécifique de l'enzyme. Cette technique confirme un diagnostic de paludisme lorsque la parasitémie a été réduite par un traitement anti paludique. Elle permet également de suivre la guérison par la décroissance du taux des anticorps. L'inconvénient de cette technique est que les anticorps apparaissent avec un retard de plusieurs jours sur la parasitémie et disparaissent plus tard.

❖ La Polymérase Chain Réaction (PCR)

Elle consiste à synthétiser *in vitro* en plusieurs copies un fragment de gène codant pour une protéine du plasmodium en utilisant deux amorces spécifiques. Cette technique est très spécifique et très sensible. Elle peut en plus du diagnostic permettre d'identifier les parasites résistant à certains médicaments par la recherche de mutations spécifiques. Les inconvénients de cette technique sont : Cette technique est lourde, onéreuse et nécessite un personnel qualifié et un équipement approprié⁴⁹.

III.4. La lutte antipalustre

C'est l'ensemble des mesures destinées à réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme. Cette lutte comporte :

III.4.1. Traitement des cas cliniques

Plusieurs classes de médicaments anti-paludiques ont successivement vu le jour, chacune avec ses avantages et inconvénients. Les seuls antipaludiques naturels sont la quinine (Il existe plus de 1600 dérivés dont 5 à peine sont à retenir en pratique courante), et les dérivés du Quinghaosu : Artémisinine. Tous les autres sont des antipaludiques de synthèse. Naturels ou de synthèse, ces antipaludiques peuvent être divisés en deux groupes selon leur rapidité d'action et leur aptitude à induire une résistance de la part de l'hématozoaire.

Groupe I: comprend :

- Les Amino-4-quinoléines (Chloroquine, Amodiaquine, Pyronaridine) ;
- Les Amino-alcools (Quinine, Quinidine, Méfloquine, Halofantrine) ;
- Les Acridines (Atrebine, Quinacrine)
- Les Antibiotiques (Tétracycline, Clindamycine)
- Les Aryl-amino-alcools (Artémisinine, Artémether, Artésunate) ;
- Les hydroxynaphtoquinones (Atovaquone).

Sont des antipaludiques d'action rapide et pour lesquels la résistance est longue et difficile à apparaître.

Groupe II: comprend :

- Les Antifoliques :
 - Les Sulfamides : Sulfadoxine, Sulfaméthoxazole,
 - Les Sulfones : Dapsone.
- Les Antifoliniques
 - Les Diaminopyrimidines : Pyriméthamine, Triméthoprime,
 - Diguanides : Proguanil, Chlorproguanil.

Sont des anti-paludiques d'action lente et pour lesquels la résistance apparaît rapidement ou est aisée à obtenir.

Selon le point d'impact des médicaments, on distingue :

- Les schizontocides : (Chloroquine, Amodiaquine, Quinine, Méfloquine, Proguanil, Halofantrine, Pyriméthamine, Artémisinine).
- Les gamétocytocides : Amino-8-quinoléine (Primaquine)

Comme dans la prise en charge des affections bactériennes, l'association de plusieurs molécules antipaludiques vise à améliorer l'efficacité du traitement, dans certains cas par synergie potentialisatrice, en rendant improbable l'émergence de résistances. A cet effet conformément aux recommandations de

l'OMS face à la résistance galopante de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques dans la majorité des pays endémiques, il a été mis au point des combinaisons thérapeutiques à base d'Artémisinine, pour éviter le paludisme multirésistant, il s'agit de :

- Artémether + Luméfantrine (Coartem®) ;
- Artésunate + Méfloquine (Artequin®) ;
- Artésunate + Amodiaquine (Arsucam®) ;
- Artésunate + Sulfadoxine-Pyriméthamine (Artescape®)²².

III.4.2.La prévention

Elle est collective ou individuelle. Le but est d'empêcher l'infection par le parasite.

- Collective : elle comporte
 - Les mesures d'assainissement, la suppression des eaux stagnantes,
 - L'utilisation d'insecticides rémanents, dispersions de miasmes stériles, interventions génétiques sur les espèces vectrices.
- Individuelle : elle consiste à se protéger des piqûres de moustiques par :
 - L'utilisation de moustiquaires et rideaux imprégnés, de produits répulsifs sur la peau, de fumigènes.
 - Le port de vêtements amples et longs après le coucher du soleil.

❖ Chimio prophylaxie

Elle n'empêche pas l'infestation ni obligatoirement les manifestations cliniques, même si elle a été bien observée. Elle s'adresse aux sujets non immuns se rendant en zone d'endémie à *P.falciparum* ; elle doit être efficace dès l'arrivée en zone de transmission, être maintenue pendant tout le séjour et couvrir un délai d'au moins un mois après le retour.

Elle doit être systématique chez la femme enceinte en zone d'endémie palustre.

✚ Mesures prophylactiques recommandées chez la femme enceinte.

La chloroquine a été utilisée comme antipaludique curatif et préventif chez la femme enceinte dès la première CPN, suivie d'une prise hebdomadaire de 300mg sous la recommandation de l'OMS et cela depuis 1986. Face à l'émergence et la progression croissante des souches de *Plasmodium falciparum* résistante à la chloroquine, il a été nécessaire de délivrer un outil de prévention plus efficace. Ainsi en 1998, le partenariat mondial de faire reculer le paludisme (FRP) ou Roll back malaria (RBM) a incité les dirigeants Africains à prendre d'avantage de mesures contre le paludisme. Moins de 2 ans plus tard, les chefs d'états Africains réunis à Abuja approuvaient l'initiative FRP.

En Avril 2000, la lutte contre le paludisme pendant la grossesse était un des objectifs d'Abuja lors du sommet Africain sur le projet « FRP » ⁵⁰.

Dans les zones de transmission stable à *Plasmodium falciparum*, la prévention de l'infection palustre chez la femme enceinte est basée sur un certain nombre de composantes :

- Soins prénatals focalisés de qualité et éducation sanitaire
- Le TPI : administration à toutes les femmes enceintes de 2 doses curatives en général et 3 doses chez les femmes HIV positives, avec un antipaludique efficace par exemple la Sulfadoxine-pyriméthamine lors des CPN (consultations prénatales) régulières.
- L'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides permettant de réduire le contact homme-vecteur
- La prise en charge de cas de:
 - paludisme simple par, la quinine au 1^{er} trimestre de la grossesse et par les CTA au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre.
 - Paludisme grave, par les sels de quinine en perfusion ⁵¹.

✚ Mesures prophylactiques recommandées chez les enfants.

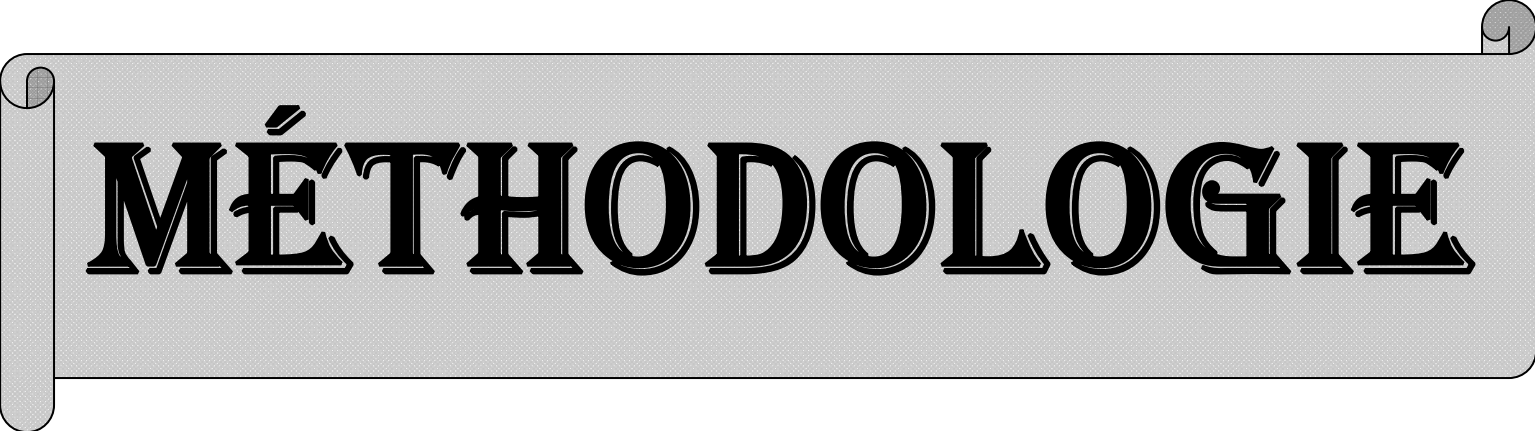
Il consiste à administrer des doses curatives complètes d'un antipaludique efficace à intervalle régulier défini à l'avance qui pourrait être fonction de la dynamique de la transmission.

C'est une stratégie qui a un double avantage (préventif et curatif) et constitue une méthode simple, maniable et donc très adaptée à notre contexte où les populations sont en majorité analphabètes.

Elle est actuellement appliquée à l'enfant. L'enfant dans les pays en développement, après une période d'immunité passive pendant 3 à 6 mois, a ensuite une période d'infection aiguë d'environ 2 ans avec anémies graves et comas palustres.

Le TPI (Traitement Préventif Intermittent) est donc une stratégie réaliste : son efficacité est prouvée chez la femme enceinte dans le cadre des problèmes de santé publique, elle doit encore être évaluée chez l'enfant⁵².

Soulignons que l'impact du TPI sur l'incidence du paludisme s'est traduit par une réduction de 40% de l'incidence des accès palustres chez les enfants de moins de 10 ans à Kambila au Mali⁵³.



MÉTHODOLOGIE

IV. MÉTHODOLOGIE

IV.1. Cadre d'étude

Notre étude a été menée dans quatre villages : Mantéourou (Dogon et Peulh), Naye (Dogon et Peulh), Binédama (village Peulh) et Anakédié (village Dogon).

Ces villages sont de la commune rurale de Madougou, Cercle de Koro, région de Mopti. Ils se trouvent environs à 850 km au Nord-est de Bamako.

La commune rurale de Madougou est située à 14°4 latitudes Nord et 3°5 longitudes Ouest.

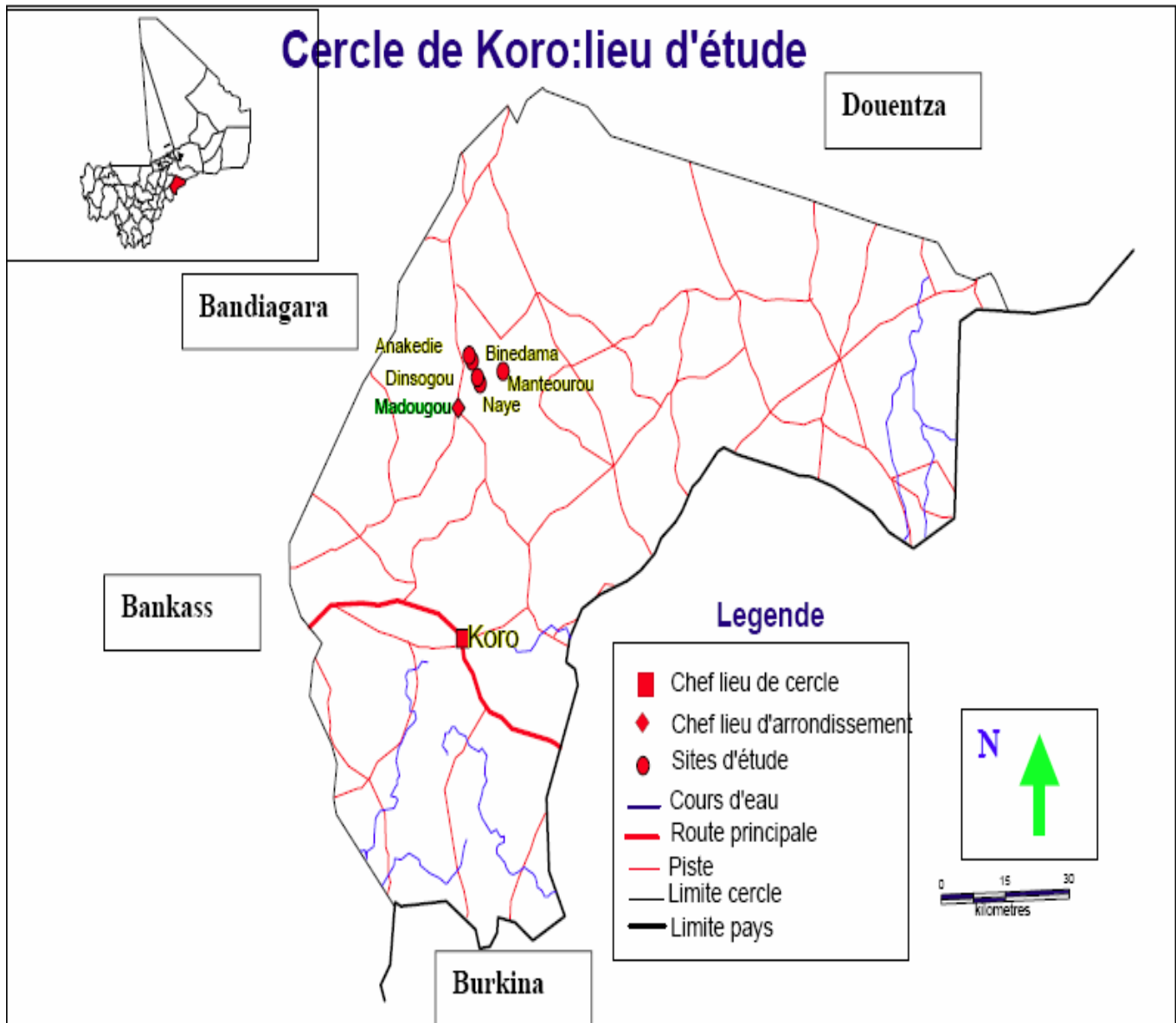
Mantéourou est situé à 14°3 latitudes Nord et 2°6 longitudes Ouest.

Naye est situé à 14°3 latitudes Nord et 3°3 longitudes Ouest.

Binédama et Anakédié sont tous deux situés à 14°3 aussi latitudes Nord et également 3°3 longitudes Ouest.

Ces villages sont distants des uns des autres par quelques kilomètres. Ainsi Mantéourou Dogon est situé à 12 km de Madougou et Mantéourou Peulh est à 1 km de Mantéourou Dogon.

Naye Peulh est à 6 km de Mantéourou Dogon et Naye Dogon est à environ 300 m de Naye Peulh. Dinsogou relève de Naye Dogon et est situé à 1,5 km de ce dernier. Anakédié est situé à 5 km de Dinsogou. Binédama est situé à 1,5 km d'Anakédié.



Source: unité GIS/GPS MRTC

Figure n° 2 : carte du cercle de Koro

IV.1.1. Historique :

■ Mantéourou Dogon

Il a été fondé il y a 67 ans (en 1942) par les Doumbo. Les habitants de ce village sont originaires de Yougo (sous-préfecture de Sangha). Ils descendirent de la falaise à la recherche de terre fertile et cultivable (communication orale du chef de village)

■ Mantéourou Peulh:

Ces habitants sont venus de Binédama à la recherche de terre propice pour l'élevage en 1948 (communication orale du chef de village)

■ Naye Dogon

Trois frères Dougnon (Amatégué, Balougo et Laya) venus de Lèwèkandé fondèrent Naye Dogon il y a environ deux siècles et demi. Les habitants de ce village sont originaires d'Iréli (communication orale du chef de village).

Naye signifie en dogon « lieu de passage ».

■ Dinsogou

Les Dara venus de Koundou (sous-préfecture de Sangha) demandèrent de l'hospitalité aux habitants de Naye Dogon qui acceptèrent volontiers. Ainsi Dinsogou fut fondé il y a environ 82 ans « 1927 » (communication orale du chef de village)

■ **Naye peulh**

Fondé il y a environ deux siècles par des éleveurs Peulh (Barry) venus du village de Darafitiga, arrondissement de N'Gouma, cercle de Douentza, région de Mopti à la recherche de terre propice pour l'élevage.

■ **Binédama**

Le plus ancien de tous ces villages, il a été créé il y a environ trois siècles par des éleveurs peulhs venus eux aussi de l'arrondissement de N'Gouma, à la recherche de pâturage et fuyant les zones de razzias.

Les peulhs de Binédama, de Naye et de Mantéourou ont la même origine (Darafitiga, arrondissement de N'Gouma, cercle de Douentza). Binédama signifie : Biné = fétiche, dama = interdit.

■ **Anakédié**

Fondé il y a environ 96 ans (1913) par Toniama Doumbo, Les habitants d'Anakédié sont des Doumbo originaires de Yougo, venus à la recherche de terre propice pour l'agriculture. Ils étaient d'abord à Binédama ; comme ils n'avaient pas de terre à cultiver, les Peulh cédèrent une partie de leur terre afin qu'ils puissent y habiter et cultiver d'où le nom de Anakédié qui veut dire en dogon village nouvellement créé ou « nouveau village » (communication orale du chef de village).

IV.1.2. Relief

Il est peu marqué, Constitué d'une vaste plaine sablonneuse avec quelques dunes par endroits.

IV.1.3. Climat et végétation:

■ Le Climat

Il est du type sahélien avec deux saisons :

- Une saison sèche qui s'étend de Octobre à Mai,
- Une saison des pluies de Juin à Septembre.

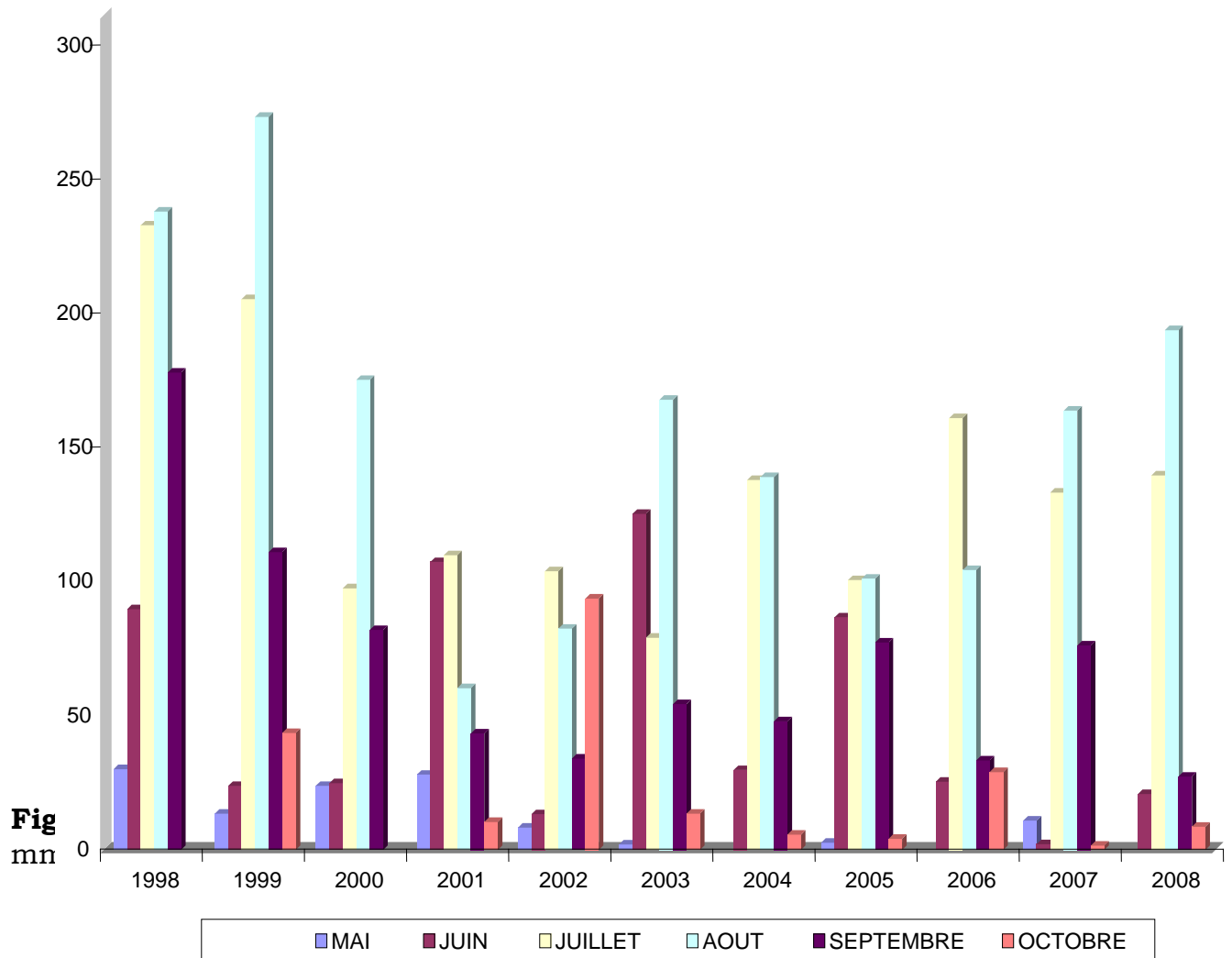
La précipitation annuelle moyenne était de 741,0 mm en 1998 et 373,9 mm en 2008.

L'harmattan souffle avec un air sec durant la saison sèche.

La transmission du paludisme est saisonnière et méso-endémique à Mantéourou avec un indice splénique globale à 25,1% en Novembre 1998 et 41,2% en Novembre 1999⁵⁷.

P.falciparum est la principale espèce plasmodiale rencontrée dans cette Région, avec 95% de la formule parasitaire, contre 4% pour *P.malariae* et L'association *P.falciparum* et *P.malariae* était de 1%⁵⁴.

Pluviométrie



■ La végétation

Elle est pauvre, cependant elle est constituée par quelques arbres et arbustes, parmi lesquels on peut citer : *Acacia albida* (balanza), *Andosonia digitata* (baobab), *Zizyphus micronata* (jujubier), *Phoenix dactylifera* (dattier), *Guiera senegalensis* (le Guiera du Sénégal), *Balanites aegyptiaca*, *Acacia nilotica* (gommier rouge), *Tamarindus indica* (tamarinier), *Azadirachta indica* (nime).

IV.1.4. Hydrographie

Ces villages d'études cités ci-dessus ne disposent d'aucun cours d'eau permanent. Cependant des mares sont alimentées par les ruissellements des eaux de pluie (constituant des gîtes larvaires).

IV.1.5. Population

La population est constituée essentiellement de Dogon, Peulh et de Rimaïbé. Ces groupes ethniques vivent en sympatrie. Il n'existe pas de brassage entre ces ethnies.

■ Coutumes :

Dans certains villages Dogon de notre étude la tradition ancestrale pratiquée est l'animisme ; Cependant, il existe des musulmans et chrétiens. Les Peulh et Rimaïbé pratiquent essentiellement la religion musulmane. L'étude de Bakary M. en 2000 a trouvé que le tô, la bouillie de mil, le lait (frais ou caillé) sont les aliments les plus consommés dans cette localité⁵⁷.

■ Habitat

Les Dogon habitent dans des maisons rectangulaires battues en banco. Ces maisons sont entourées de haies mortes (tiges de mil séchées) qui constituent les murs. Contrairement aux Dogon, les Peulh et les Rimaïbé habitent généralement soit dans des cases rondes construites en banco avec un toit en chaume soit dans des cases rondes entièrement en paille. Leurs cases sont aussi entourées par des tiges de mil séchées.

IV.1.6. Activités économiques

L'agriculture et l'élevage sont les principales activités économiques pratiquées respectivement par les Dogon et les Peulh. Les Rimaïbé pratique l'élevage et l'artisanat. A la fin de la saison des pluies la population Dogon pratique des activités génératrices de revenus.

IV.1.7. Infrastructures socio-sanitaires

Seul Mantéourou dispose d'une case de santé tenu par deux aides soignants, une matrone et appuyé par le DEAP/MRTC, d'une école fondamentale 1^{er} cycle.

Une école communautaire pour Naye peulh, Naye Dogon, Dinsogou et une pour Anakédié et Binédama qui ne sont qu'à leur début.

Raisons du choix du site :

Ce site a été choisi pour les raisons suivantes :

- ✚ Une zone d'endémie palustre ;
- ✚ disponibilité de données épidémiologiques depuis plusieurs années ;
- ✚ Entente parfaite entre la population du site et l'équipe MRTC/DEAP ;
- ✚ Inexistence de mariage inter-ethnique entre les deux groupes ethniques.

IV.2. Type d'étude

Études longitudinales de 4 à 6 mois pendant les saisons de transmissions suivant les années (Juillet à Décembre) couplés à des passages transversaux et deux surveillances cliniques de 6 mois chacune pendant la période sèche en 2007 et 2008.

IV.3. Période d'étude

Les études ont été effectuées de Juillet 1998 à Novembre 2008.

Les études transversales des différentes années ont duré chacune 2 semaines.

Les études longitudinales ont duré chacune 4-6 mois (Juillet à Décembre) suivant les années (période de transmission), et deux surveillances cliniques de 6 mois chacune en période sèche ont été effectués en 2007 et 2008.

IV.4. Echantillonnage

Un recensement exhaustif de l'ensemble de la population des villages identifiés pour ces travaux a été effectué et cela de façon régulière au cours des années. Deux numéros ont été attribués à chaque individu.

Ce recensement a été rendu facile grâce à l'existence des carnets de famille.

L'échantillonnage était exhaustif au cours des passages transversaux ;

Les études longitudinales ainsi que la surveillance clinique ont concerné toute la population résidente dans la localité d'étude; tout les cas d'accès palustre simples et graves ainsi que les autres cas d'affections ont été enregistrés.

Les études immunologiques et Hématologiques ont concerné un nombre réduit de la population d'étude.

IV.4.1. Critères d'inclusion et de non inclusion

IV.4.1.1. Critère d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- Résider dans l'un des villages : Mantéourou, Naye, Anakédié, Binédama,
- Être de l'ethnie Dogon ou Peulh,
- Être inscrit dans le registre de recensement,
- Obtenir un consentement éclairé de chaque participant ou parents/tuteurs pour les mineurs,
- Consulter au poste de santé

IV.4.1.2. Critères de non-inclusion

N'étaient pas inclus dans l'étude :

- Les sujets ne résidant pas dans l'un des villages : Mantéourou, Naye, Anakédié, Binédama,
- Les sujets non inscrits dans le registre de recensement,
- Les sujets non consentants,
- Les sujets d'autres ethnies que Dogon ou Peulh,
- Les sujets n'ayant pas consultés au poste de santé.

IV.5. Personnel et organisation du travail

■ Le personnel d'étude était constitué par :

- ✚ un parasitologue, agrégé de parasitologie –mycologie
- ✚ un médecin chercheur
- ✚ un pharmacien biologiste
- ✚ un interne en médecine
- ✚ un interne en pharmacie
- ✚ deux aides soignants
- ✚ une matrone
- ✚ deux chauffeurs
- ✚ une cuisinière
- ✚ un à deux guides par village
- ✚ un manœuvre

■ Organisation du travail :

Au cours des passages transversaux, Le personnel était reparti comme suit :

- ✚ Poste d'identification : tous les sujets ont été identifiés à ce niveau par les aides soignants.
- ✚ Poste clinique : le médecin et l'interne en médecine ont fait un examen clinique complet de chaque patient de l'étude.
- ✚ Poste de biologie : les examens biologiques (la goutte épaisse, le taux d'hémoglobine, les confettis, prélèvement veineux) ont été réalisés à ce niveau par le parasitologue, le pharmacien biologiste et l'interne en pharmacie.

Au cours des suivis longitudinaux : la collecte des données a été effectuée par un médecin chercheur, deux thésards : l'un en médecine et l'autre en pharmacie aidés par deux aides-soignants et une matrone tous basés à Mantéourou. Le personnel était reparti en différents postes :

- ✚ Poste d'identification : il était tenu par les aides-soignants et une matrone qui facilitaient la communication entre la population et notre équipe. Ils identifiaient les malades, établissaient des fiches de liaison sur lesquelles étaient mentionnées le numéro d'étude, le nom et prénom du malade, le prénom du chef de famille, le prénom et nom de la mère.
- ✚ Poste clinique : l'interne en médecine et le médecin chercheur s'occupaient de l'examen clinique complet : l'accueil, l'interrogatoire, l'examen général et l'examen physique. Ils effectuaient la palpation de la rate, cherchaient les autres pathologies couramment rencontrées dans la

localité. Tous les sujets étaient pris en charge à ce niveau par les cliniciens.

- ✚ Poste de biologie : l'interne en pharmacie confectionnait la goutte épaisse et la lecture de la goutte épaisse.

Au cours de cette période Les autres affections rencontrées ont été prises en charge par notre équipe, les cas de maladies compliquées ont été référés au niveau centre de santé de référence de Koro via le Cscm de Madougou.

Au moins nous avons effectué deux passages par semaine dans chaque village pour dépister et traiter les cas de paludisme et autres affections cela durant nos différents séjours.

IV.6. Technique d'étude

IV.6.1. Études entomologiques

Des enquêtes entomologiques ont été effectuées : en juillet 1998 et novembre 1998, en septembre 2000 et en septembre 2001. Les techniques utilisées étaient la capture de nuit et la capture de jour ou « spray-catch ».

Les captures se faisaient après aspersion d'insecticide (TIMOR) dans les chambres à coucher. Les moustiques étaient récoltés sur des draps blancs. Au cours de ces captures, le type de case, le nom des dormeurs et le nom du propriétaire sont relevés.

Les moustiques capturés sont identifiés morphologiquement, puis répartis en fonction de leur état de réplétion. L'abdomen des femelles à jeun, gorgées et gravides a été traité à la PCR et la tête thorax à l'ELISA. Les ovaires des semi-gravides ont servi à l'identification cytotaxonomique des différents taxa qui composent le complexe *An.gambiae* s.l. Le repas de sang a servi à la détermination du taux d'antropophilie, la portion tête-thorax au taux d'antigène sporozoïtique. La détermination des antigènes sporozoïtiques par la technique

ELISA a permis d'évaluer le taux d'infection. Le taux d'inoculation entomologique (TIE) a été estimé en fonction de l'agressivité par la technique de « spray-catch » et l'indice d'antigène sporozoitique.

Une séance de prospection des gîtes larvaires s'est déroulée dans chaque village au cours de chaque passage. Tous les gîtes larvaires ont été identifiés pour chaque village.

IV.6.2. Études parasitologiques

Le matériel et réactifs :

- blouses et gants
- coton hydrophile
- alcool 70 degré
- pissette
- vaccinostyles stériles
- lame porte-objet
- boîte de collection OMS
- marqueur indélébile
- solution colorant de Giemsa
- éprouvette
- comprimé tampon (Buffer, PH=7,2)
- eau distillée
- bac de coloration
- pot de rinçage des lames
- chronomètre
- râtelier
- microscope optique binoculaire
- housse de protection de microscope
- huile d'immersion

- papier hygiénique
- compteur manuel, table, tabouret
- groupe électrogène
- poubelle
- crayon de papier
- stylos
- cahier de parasitologie

Technique de la goutte épaisse :

Principe : Consistait à un étalement épais de sang circonscrit dans un cercle d'environ un centimètre de diamètre sur une lame porte objet. Elle a permis la quantification des parasites aux différents stades de développement dans le sang périphérique, de déterminer l'espèce plasmodiale. Cette procédure décrit la technique de confection, de coloration et de lecture de la goutte épaisse.

Confection : le doigt d'une main (de préférence troisième ou quatrième doigt de la main gauche) était désinfecté avec un tampon d'alcool 70 degré. Avant de piquer le doigt ainsi choisi nous nous rassurons qu'il n'existe aucune trace d'alcool. Le doigt choisi n'était ni infecté, ni œdémateux ou cyanosé. A l'aide d'un vaccinostyle stérile une ponction capillaire était effectuée à l'extrémité latérale du doigt. La première goutte ainsi obtenue était essuyée par un tampon de coton sec, la deuxième déposée au centre d'une lame porte objet propre et portant le numéro d'étude du sujet. A l'aide de l'angle d'une autre lame, nous procédions à une défibrination mécanique par un mouvement circulaire de façon à étaler le sang sur un cercle d'environ un centimètre de diamètre. Après ce geste les lames étaient gardées dans les boîtes de collection de type OMS pour séchage. Ainsi elles étaient mises à l'abri de la poussière et des mouches. Après séchage nous avons procédé à leur coloration.

Coloration et acheminement des lames :

La technique de coloration au Giemsa à 3% a été choisie. La durée de coloration des lames était de 45 minutes. Après l'épuisement de ce temps les lames étaient rincées à l'eau propre. Ensuite nous avons procédé au séchage sur râtelier à l'abri de la poussière. Les lames des passages transversaux étaient classées par ordre croissant dans des paquets de 50, scellées avec du scotch et étiquetées avant la lecture au microscope qui a lieu au D.E.A.P à Bamako et celles des études de cohortes étaient lues par l'interne en pharmacie sur le site d'étude. Les résultats ont été portés sur des fiches de suivi et dans le cahier de parasitologie.

Lecture de la goutte épaisse (quantification leucocytaire) :

Elle consistait à identifier et quantifier par champ microscopique les différents stades parasitaires sur 300 leucocytes.

La lecture de la goutte a été faite à l'aide d'un microscope optique binoculaire en immersion à l'objectif 100, la parasitémie était quantifiée suivant la méthode quantitative leucocytaire. Les parasites étaient comptés en même temps que les leucocytes sur la lame. Lorsque le nombre de 300 leucocytes était atteint, le compte était arrêté.

La parasitémie était obtenue par la formule suivante :

$$P = N \times 7.500 / 300 \text{ avec } P = 25 \times N \text{ parasites}$$

P= la parasitémie

N= nombre de parasites comptés au microscope, 300= nombre de leucocytes comptés et 7.500= moyenne leucocytaire par mm³ de sang chez l'adulte au Mali.

NB : une lame était considérée comme négative si aucun parasite n'a été identifié à la lecture sur toute la goutte épaisse.

IV.6.3. Évaluation clinique

Matériel clinique

- balance (pèse-personne) ;
- tensiomètre (brassard + stéthoscope) ;
- thermomètre électronique ;
- un otoscope ;
- matériel de petite chirurgie
- un stock de médicaments essentiels
- des fiches cliniques individuelles
- le registre de recensement de toute la population
- un registre de consultation
- bureau de consultation : tables, tabourets.
- Ecrivoires : crayons, bics.
- Gants

La prise de la température :

La température était mesurée à l'aide d'un thermomètre électronique en le plaçant sous l'aisselle, elle était exprimée en degré Celsius. Toute température supérieure ou égale à 37,5 degré Celsius était considérée comme de la fièvre.

La détermination du seuil de parasitémie pyrogène :

Des classes de parasitémie étaient déterminées chez les cas fébriles au cours des 3 premiers passages transversaux et le risque (R) pour chaque classe de parasitémie d'engendrer une fièvre étaient calculé. Ainsi la proportion de fièvre attribuable au paludisme était calculée selon la formule LAMDA (λ)= (R-1)/R⁷⁰.

La palpation de la rate :

Elle s'effectuait chez un sujet debout et permettait de classer les splénomégalies selon la classification de HACKET en 5 stades⁵⁵.

Rate 0 : rate normale non palpable même en inspiration profonde.

Rate I : rate palpable sur la ligne mammelonnaire gauche, en inspiration profonde.

Rate II : rate palpable sur la ligne mammelonnaire gauche, mais ne dépassant pas l'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 à égale distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne.

Rate V : la rate dépassant cette ligne.

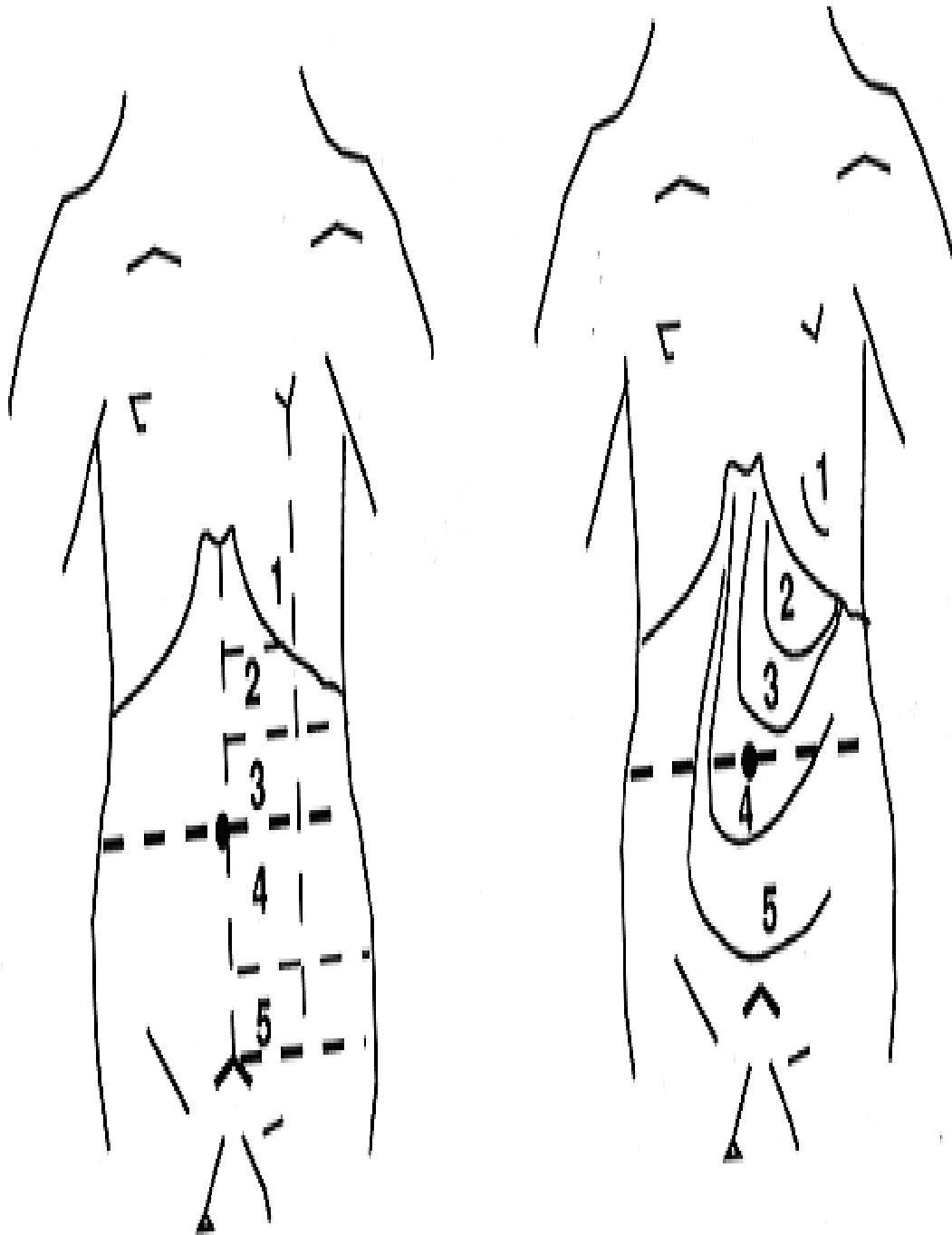


Figure 4: Classification de la splénomégalie selon Hackett⁵⁵.

IV.6.4. Etudes immunologiques

La technique ELISA (Enzyme Immuno-Sorbent Assay) a été utilisée pour le dosage des anticorps.

Principe

C'est une technique immunoenzymatique qui permet le dosage des anticorps. La technique consiste à doser l'anticorps contenu dans le sérum du patient. L'anticorps (sérum) à doser est ajouté dans le puits contenant l'antigène fixé (plaque sensibilisée). L'ajout de l'anticorps marqué au complexe (Ac-Ag) est alors visualisé par addition du révélateur.

Le niveau des anticorps Anti-AMA-1 et anti-MSP-1 dans le sérum des volontaires est mesuré par la technique ELISA. Le dosage a été effectué pour les deux souches 3D7 et FVO^{54, 56}.

IV.6.5. Traitement des accès palustres simple et grave

De 1998 jusqu'en 2004 la chloroquine en comprimé a été utilisée dans les cas d'accès palustres simples. Elle était administrée à la posologie de 25mg/kg répartie sur trois jours (10mg/kg les deux premiers jours et 5mg/kg le troisième jour).

De 2005 jusqu'en 2008 face à la chloroquino-résistance, devant les accès palustres simples une combinaison thérapeutique antipaludique a été utilisée : Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) + Amodiaquine (AQ) cette combinaison a été utilisée à cause de son efficacité qui a été prouvée et comparable aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine par plusieurs études réalisées au Mali. La SP en comprimé dosé à 500mg pour la Sulfadoxine et 25mg pour la Pyriméthamine a été administrée en prise unique à la dose d'un comprimé pour 20kg. L'Amodiaquine comprimé, dosé à 200mg a été

administrée à la dose de 10mg/kg du poids corporel en prise unique pendant trois jours.

En cas de vomissement dans les 30 minutes qui suivent l'ingestion de la dose, une dose complète a été ré-administrée. Tous les patients qui ont rejeté de nouveau cette combinaison thérapeutique, d'autres antipaludiques ont été administrés selon la posologie indiquée par le fabricant du médicament.

Les sels de quinine ont été utilisés devant les cas graves et compliqués du paludisme à la dose de 25mg/kg/j (repartis en 3 doses à 8 heures d'intervalle pendant 3 à 5 jours).

IV.7. Variables mesurées

IV.7.1. Socio-démographiques

- Âge,
- Ethnie,
- Sexe,
- Résidence.

IV.7.2. Cliniques

- Température axillaire
- Splénomégalie
- Phénotype clinique du paludisme.
- Autres affections
- Mortalité

IV.7.3.Parasitologique

- Parasitémie (GE)

IV.7.4.Entomologique

- Taux d'infection anophélienne
- Taux d'inoculation entomologique

IV.7.5.Immunologique

- Taux d'IgG et d'IgE anti-antigènes malariques totaux
- Taux des IgG anti-AMA-1 et anti-MSP-1

IV.8. Considérations éthiques

Toutes ces études ont été menées après l'approbation du comité d'éthique institutionnel de la F.M.P.O.S de l'université de Bamako, Mali. Tous les cas de paludisme et autres affections étaient pris en charge systématiquement par notre équipe. Les cas chirurgicaux et les autres affections ne pouvant pas être prise en charge au niveau de la case de santé étaient référés sur le centre de santé de référence du cercle de Koro via le centre de santé communautaire de Madougou chef lieu de la commune. Les prélèvements sanguins étaient effectués après l'obtention du consentement éclairé des sujets concernés ou l'assentiment éclairé des parents lorsque le sujet n'est pas majeur.

IV.9. Gestion et analyse des données


Les données étaient systématiquement portées dans le registre et dans des cahiers. Elles étaient ensuite reportées sur des fiches d'enquête pré-établie. Ces données ont été enregistrées soigneusement par deux personnes. Nous avons constitué une base des données (des passages transversaux et des études de cohortes) récoltées de 1998 à 2008 au niveau de la salle bio-informatique du D.E.AP. Elles ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel Epi Info 6 et SPSS 12.0.

Les tests de khi carré, la probabilité exacte de Fisher ont été utilisés pour la comparaison des paramètres cliniques, parasitologiques, entomologiques et immunologiques dans les deux ethnies (variables qualitatives).

La formule de T.SMITH a permis de calculer le seuil de parasitémie pyrogène

Le t-test a été utilisés pour la comparaison des moyennes et le Kruskal walis pour la comparaison des médianes.

Le risque alpha (α) a été fixé à 5%.



RÉSULTATS

V. RESULTATS

V.1. Résultats socio-démographiques

Tableau 1: Répartition de la Population en fonction de l'ethnie et de l'année.

Année	Type d'étude (durée)	Ethnie	Effectif recensé	Participants	Pourcentage
1998 (juillet)	E.T (2 semaines)	Dogon	1289	1232	95,6
		Peulh	403	296	73,4
1998* (Novembre)	E.T (2 semaines)	Dogon	1570	1229	78,3
		Peulh	457	134	29,3
1999* (Novembre)	E.T (2 semaines)	Dogon	2076	1223	58,9
		Peulh	857	201	23,5
2000 (septembre)	E.T (2 semaines)	Dogon	1813	1239	68,3
		Peulh	847	379	44,7
2001 (septembre)	E.T (2 semaines)	Dogon	2059	1334	64,8
		Peulh	1066	383	35,9
2005* (septembre)	E.T (2 semaines)	Dogon	2196	584	26,6
		Peulh	879	145	16,5

E.T : Etude Transversale.

*En 1998 le nombre de village ayant participé à l'étude était de 2 (Mantéourou Dogon et Peulh, Naye Dogon et Peulh) et en 1999 nous sommes passé à 4 villages en ajoutant un village Peul (Binédama) et un village Dogon (Anakédié) c'est ce qui explique l'augmentation brusque du nombre de la population entre 1998 et 1999.

*En 2005 nous avons pris un petit échantillon de la population, d'où ce faible taux de participation, 26,6% chez les Dogon et 16,5% chez les Peulh

Les taux de participations étaient plus élevés chez les Dogon par rapport à leur voisin Peulh durant les différents passages transversaux ($p < 10^{-6}$).

Tableau 2: Distribution des consultations en fonction des années par ethnies et par mois.

Année	Ethnie	Effectif recensé	Nombre de consultation	Durée/ Mois*	Fréquence des consultations /mois
1999	Dogon	2076	1595	5	15,4
	Peulh	857	499		11,6
2000	Dogon	1813	1672	6	14,7
	Peulh	847	495		8,6
2001	Dogon	2059	1311	6	10,6
	Peulh	1066	302		4,7
2002	Dogon	2075	487	2	11,8
	Peulh	885	61		3,5
2003	Dogon	2136	839	3	13,1
	Peulh	904	156		5,8
2004	Dogon	2145	449	2	10,5
	Peulh	958	91		4,8
2005	Dogon	2196	1561	5	14,2
	Peulh	879	376		8,7
2006	Dogon	2256	1402	4	15,5
	Peulh	915	356		9,8
2007	Dogon	2308	2695	12	9,7
	Peulh	847	809		8,0
2008	Dogon	2440	2279	11	8,5
	Peulh	570	471		7,5

* Durée en mois de notre équipe de recherche sur le site.

La demande de consultation externe était plus élevé chez les Dogon comparés à leur voisins Peulh durant la période d'étude ($P < 10^{-6}$).

Tableau 3: Distribution des consultations en fonction du sexe et par année.

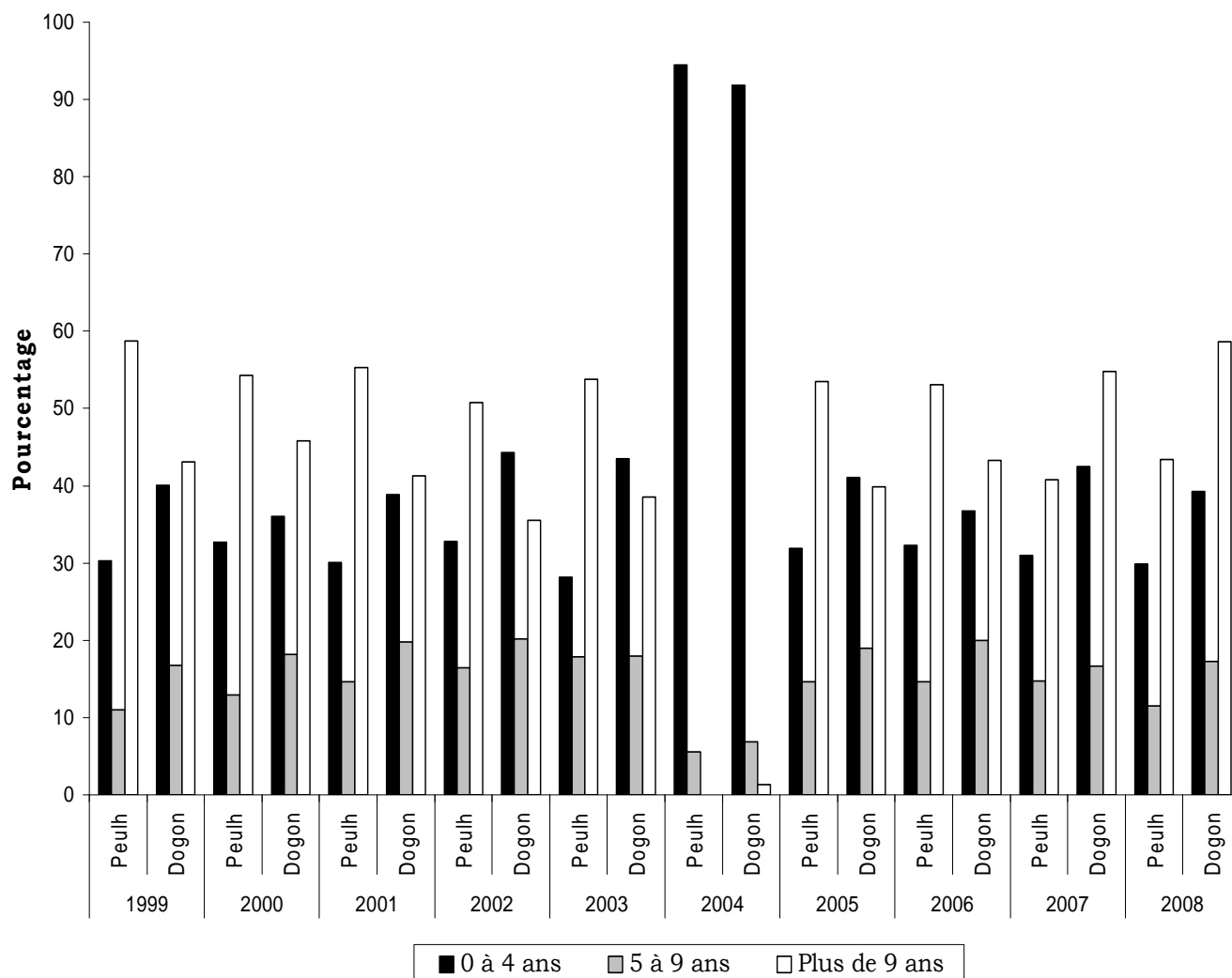
Année	Sexe				Sexe ratio (F/M)	Total
	Masculin		Féminin			
	Nombre de consultation	%	Nombre de consultation	%		
1999	1009	48,2	1085	51,8	1,08	2094
2000	991	45,7	1176	54,3	1,19	2167
2001	691	42,8	922	57,2	1,33	1613
2002	237	43,2	311	56,8	1,31	548
2003	430	43,2	565	56,8	1,31	995
2004	226	41,9	314	58,1	1,39	540
2005	888	45,8	1049	54,2	1,18	1937
2006	738	42,0	1020	58,0	1,38	1758
2007	1548	44,2	1957	55,8	1,26	3505
2008	1242	45,2	1508	54,8	1,21	2750
Total	8000	44,7	9907	55,3	1,23	17907

F=féminin

M=masculin

Le sexe féminin était beaucoup plus représenté aux consultations externes que le sexe masculin au cours des différentes années dans la localité d'étude soit un sexe ratio de 1,08 en 1999 et 1,21 en 2008 en faveur du sexe féminin.

Figure 5 : Distribution des consultations selon les tranches d'âges, par ethnie et par année.



Les sujets de plus de 9 ans étaient les plus représentés par rapport aux autres tranches d'âges à la demande de consultations externes au cours des différentes années d'étude sauf en 2004 où les sujets de 0 à 4 ans étaient les plus représentés.

V.2. Résultats entomologiques

Tableau 4: Taux d'infection d'*An.gambiae s.l* dans la localité d'étude en fonction des années et des ethnies.

Année	village	Total traité	Total positif	Taux (%)	P
Juillet 1998	Dogon	551	15	2,72	0,02
	Peulh	70	6	8,57	
Novembre 1998	Dogon	50	0	0	
	Peulh	26	0	0	
Septembre 2000	Dogon	532	36	6,77	0,6
	Peulh	455	27	5,93	
Septembre 2001	Dogon	611	71	11,62	0,2
	Peulh	626	58	9,26	

Le taux d'infection d'*An.gambiae s.l* était significativement plus élevé dans les villages Peulh que dans les villages Dogon en juillet 1998 ($p=0,02$).

Tous les moustiques du mois de novembre traités à l'ELISA étaient non porteurs d'antigènes sporozoïtiques.

Les taux d'infection moyens en milieu Dogon étaient comparables à ceux observés en milieu Peulh en 2000 et 2001.

Tableau 5: Taux d'inoculation entomologique par ethnie et par année (TIE).

Année	village	Ma (p/h/n)	IAS	TIE (p.inf/h/n)	P
Juillet 1998	Dogon	29,1	0,027	0,78	0,39
	Peulh	8,1	0,085	0,68	
Novembre 1998	Dogon	2,4	0	0	
	Peulh	3,6	0	0	
Septembr e 2000	Dogon	8,67	6,67	0,59	0,74
	Peulh	9,5	5,93	0,56	
Septembr e 2001	Dogon	3,30	11,6	0,38	0,72
	Peulh	4,14	9,26	0,38	

Nous n'avons pas observé de différence significative entre le taux d'inoculation entomologique observé en milieux Dogon et en milieu Peulh au cours des trois études : juillet 1998, septembre 2000 et en septembre 2001 ($p > 0,05$).

V.3. Résultats parasito-cliniques

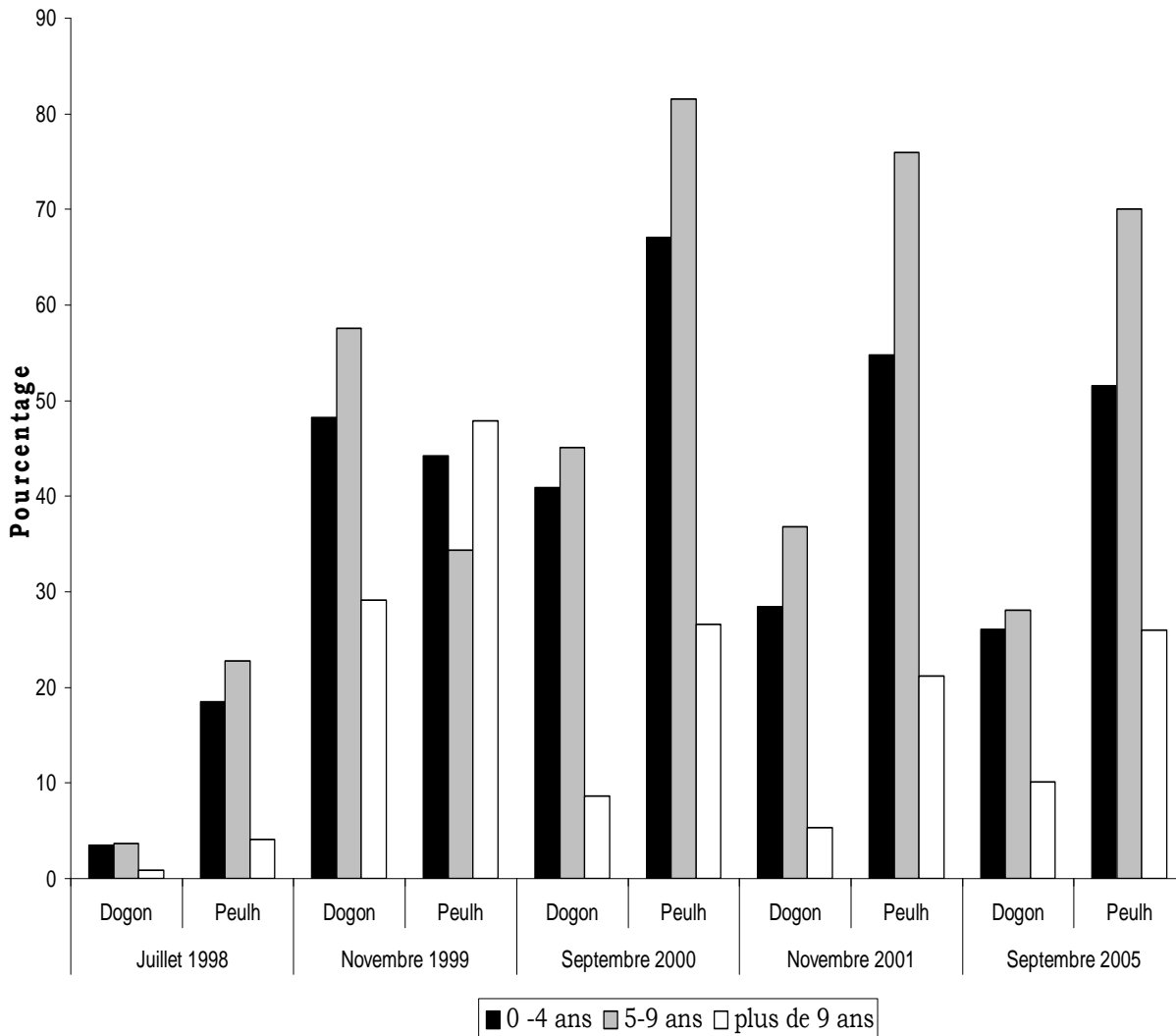
Indice splénique

Tableau 6: Répartition de l'indice splénique par groupe ethnique en fonction de l'année.

Année	Ethnie	Effectif	Rate+	IS%	P
Juillet 1998	Dogon	1072	20	1,9	<10 ⁻⁶
	Peulh	298	33	11,1	
Novembre 1998	Dogon	1120	273	24,4	<10 ⁻⁶
	Peulh	116	48	41,4	
Novembre 1999	Dogon	1055	414	39,2	0,03
	Peulh	438	198	45,2	
Septembre 2000	Dogon	1103	264	24,0	<10 ⁻⁶
	Peulh	354	154	43,5	
novembre 2001	Dogon	1328	231	18,7	<10 ⁻⁶
	Peulh	382	147	38,5	
Septembre 2005	Dogon	584	119	20,4	<10 ⁻⁶
	Peulh	145	59	40,7	

Durant les études transversales Les indices spléniques étaient significativement plus élevés chez les Peulh comparés aux Dogon ($p \leq 0,03$).

Figure 6 : Répartition de l'indice splénique par groupe ethnique en fonction de l'année.



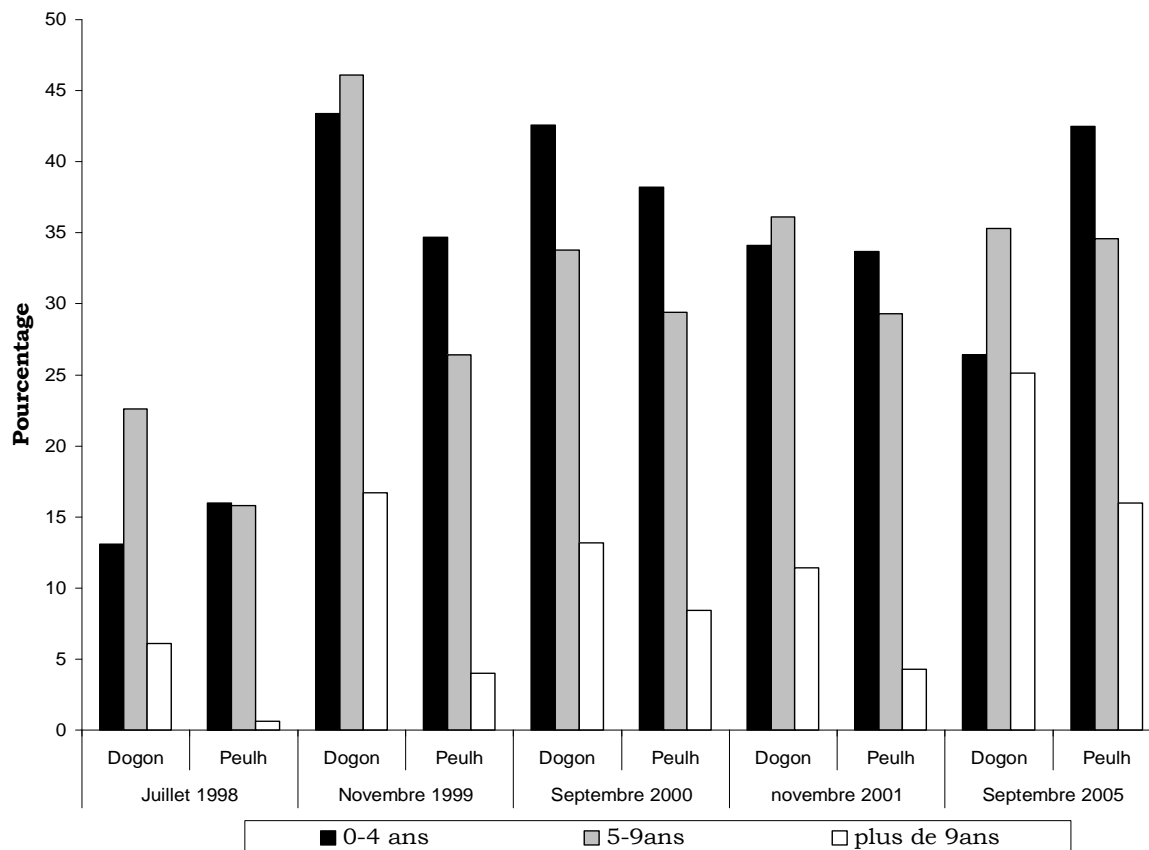
Les Peulh avaient un indice splénique significativement plus élevés que les Dogon quelque soit l'âge ($p < 10^{-6}$).

Indice plasmodique**Tableau 7:** Répartition de l'indice plasmodique (IP) par groupe ethnique et en fonction de l'année.

Année	Ethnie	Effectif	GE+	IP (%)	P
Juillet 1998	Dogon	1071	111	10,4	0,09
	Peulh	298	21	7,01	
Novembre 1998	Dogon	1116	408	36,6	<10-6
	Peulh	114	24	21,1	
Novembre 1999	Dogon	1119	331	29,6	<10-6
	Peulh	354	55	15,6	
Septembre 2000	Dogon	1030	248	24,1	0,02
	Peulh	327	59	18,0	
novembre 2001	Dogon	1251	276	22,1	0,01
	Peulh	355	57	16,1	
Septembre 2005	Dogon	557	156	28,0	0,7
	Peulh	134	35	26,1	

Au cours des différents passages transversaux les Dogon avaient un indice plasmodique significativement plus élevés que les Peulh ($p < 0,05$), sauf en Juillet 1998 et en septembre 2005 ou nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative ($p > 0,05$.)

Figure 7: Répartition de l'indice plasmodique (IP) entre les deux groupes ethniques en fonction des tranches d'âges.



Les Peulh au cours des différents passages avaient un indice plasmodique plus bas que leur voisins Dogon selon les différentes tranches d'âges ($p < 0,05$) sauf en Novembre 1998 et en Septembre 2005 ou les sujets Peulh de 0-4ans avaient un indice plasmodique significativement plus élevés que les Dogon de la même tranche d'âge ($p < 0,01$).

Indice gamétocytaire**Tableau 8:** Distribution de l'indice gamétocytaire (IG) entre les deux groupes ethniques en fonction des années.

Année	Ethnie	Effectif	Gaméto+	IG	P
Septembre 2000	Dogon	1162	33	2,8%	0,03
	Peulh	351	3	0,9%	
novembre 2001	Dogon	1251	19	1,5%	0,6
	Peulh	355	7	2,0%	
Septembre 2005	Dogon	557	54	9,7%	0,03
	Peulh	134	5	3,7%	

Les Peulh au cours des différents passages avaient un indice gamétocytaire significativement plus bas que les Dogon, sauf en novembre 2001 où nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative entre les deux groupes ethnique.

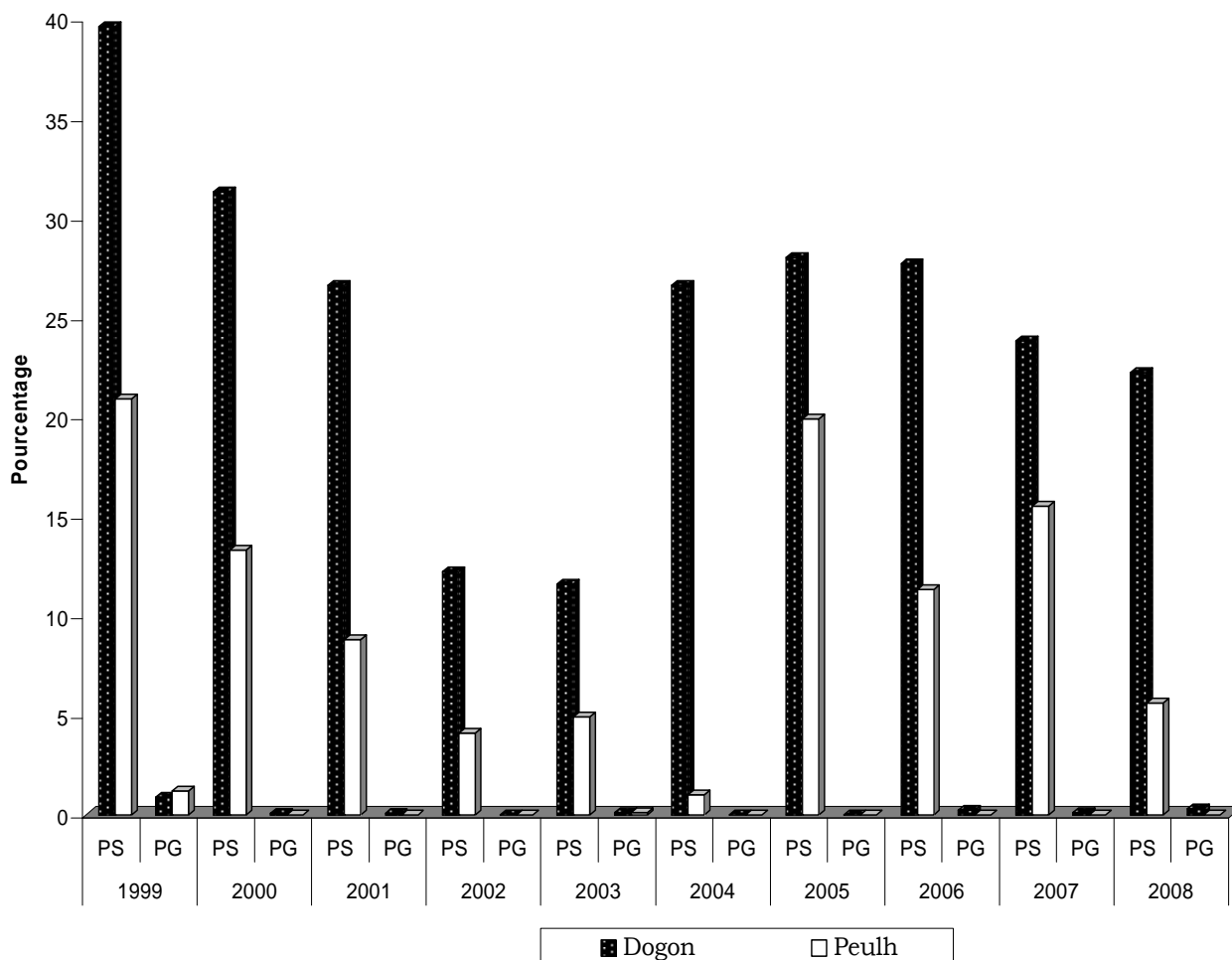
Tableau 9: Répartition de l'indice gamétocytaire par groupe.

Année	Ethnie	0-4ans		5-9ans		Plus de 9ans		P
		Gaméto (+)	IG%	Gaméto (+)	IG%	Gaméto (+)	IG%	
Nov 2001	Dogon	5/281	1,8	5/289	1,7	9/681	1,3	0,73
	Peulh	3/96	3,1	0/52	0	4/207	1,9	
Sep 2005	Dogon	17/149	11,4	26/193	13,5	11/215	5,1	0,008
	Peulh	0/27	0	2/32	6,3	3/75	4,0	

Les Peulh avaient un indice gamétocytaire plus bas que leur voisins Dogon selon les tranches d'âges ($p=0,008$) en septembre 2005, contrairement en novembre 2001 ($p=0,73$).

V.4. Etude de la morbidité et de la mortalité palustre

Figure 8: Taux de prévalence du paludisme selon l’ethnie et par année.

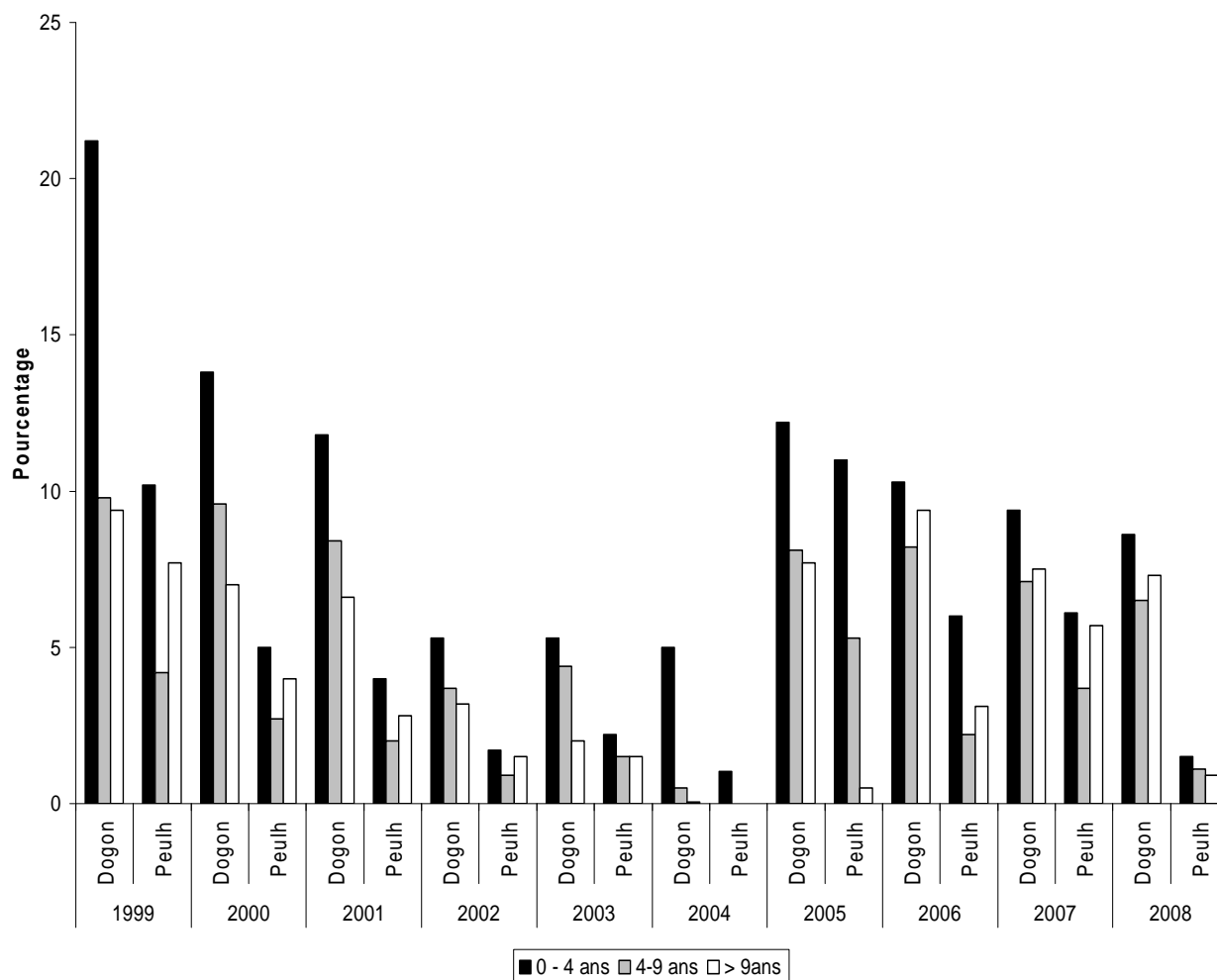


PS= Paludisme Simple

PG= Paludisme Grave

Le taux de prévalence du paludisme était significativement plus élevée chez les Dogon comparé à leurs voisins Peulh durant toutes les années ($P < 0,05$) sauf en 2003 ou nous n’avons pas observés de différence statistiquement significative ($p > 0,05$).

Figure 9: Taux de prévalence du paludisme selon l'ethnie et selon les tranches d'âges par année.



Le taux de prévalence du paludisme était plus élevée dans la classe d'âge de 0-4ans en globale et étaient plus élevée chez les Dogon comparé à leurs voisins Peulh ($p < 0,05$)

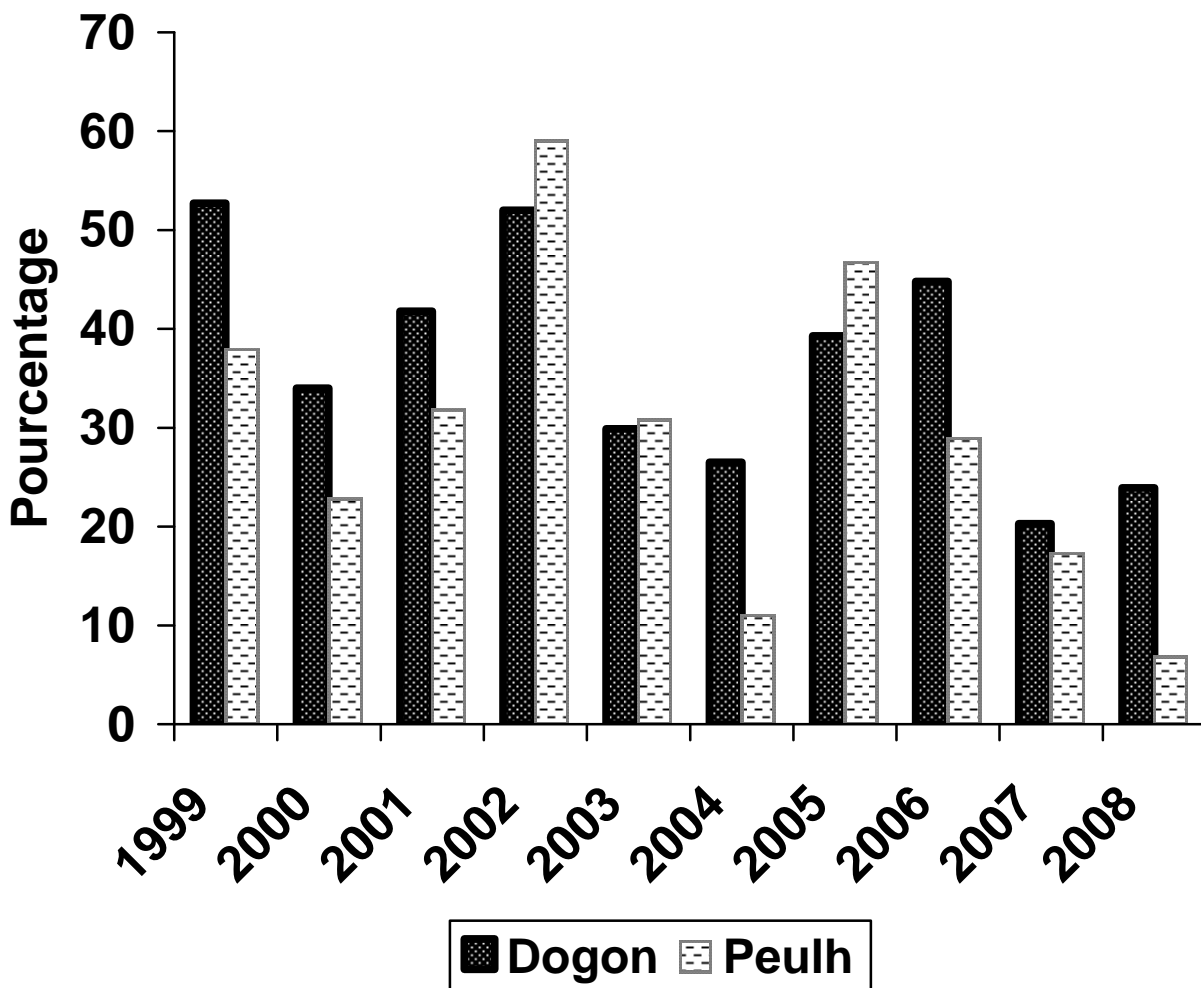
Tableau 10: Incidence du paludisme selon le nombre d'épisodes cliniques par ethnie durant la saison de transmission de 1999 et 2000.

Année	Nombre d'épisodes cliniques	Dogon	Peulh	X ²	P
1999	0	1633 (78,7%)	763 (89,0%)	59,05	<10 ⁻⁶
	1	305 (14,7%)	87 (10,2%)		
	>1	138 (6,6%)	7 (0,8%)		
	Total	2076	857		
2000	0	1488 (82,1%)	785 (92,7%)	54,65	<10 ⁻⁶
	1	252 (13,9%)	55 (6,5%)		
	>1	73 (4,0%)	7 (0,8%)		
	Total	1813	847		

Le nombre d'épisode clinique pour un sujet était inférieure ou égale à 4 durant la saison de transmission

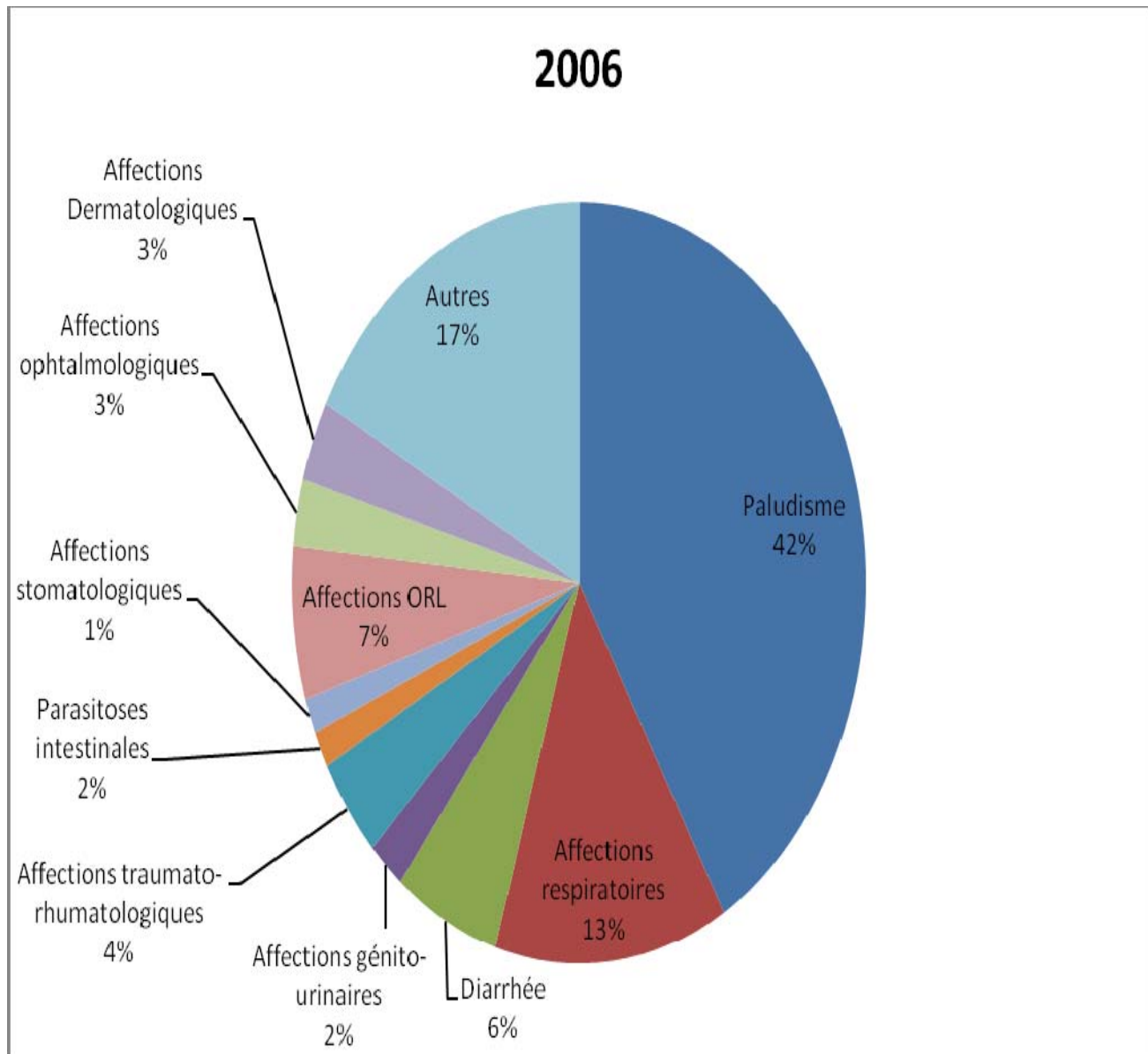
Les Peulh au cours des différentes années ont fait moins d'épisodes cliniques de paludisme comparé à leur voisins Dogon ($p < 10^{-6}$).

Figure 10: Morbidité attribuable au paludisme dans les consultations par année en fonction des ethnies.



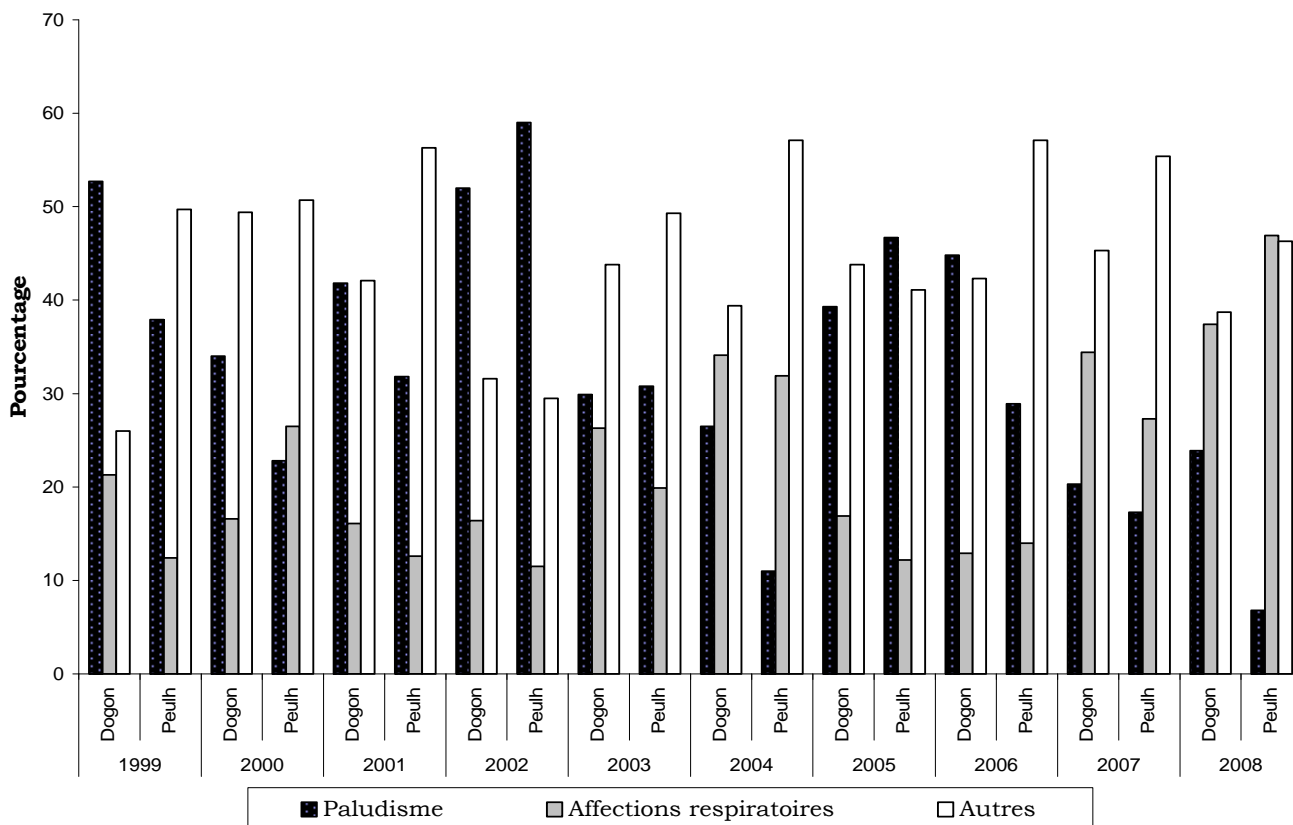
Le paludisme étaient la première cause des consultations durant les années d'études suivit des affections respiratoires sauf en 2004, 2007 et 2008 ou le paludisme était la deuxième cause des consultations après les affections respiratoires.

Figure 11: Place du paludisme parmi les autres affections dans la localité en 2006.



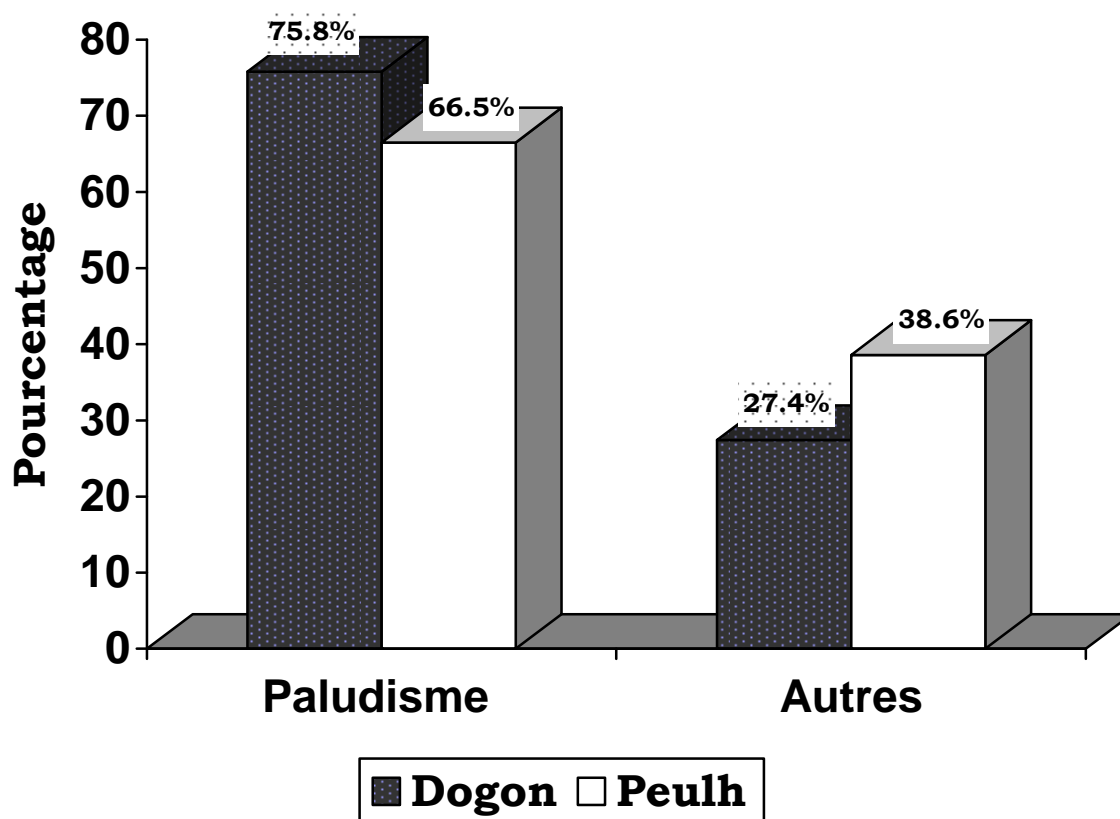
Le paludisme était la première cause de consultation durant l'année 2006 avec 42%, suivit des affections respiratoires (13%).

Figure 12: Place du paludisme parmi les motifs de consultations par année.



Le paludisme était la première cause des consultations durant les années d'études suivit des affections respiratoires sauf en 2004, 2007 et 2008 où les affections respiratoires occupaient la première cause des consultations suivit des cas de paludisme.

Figure 13: Répartition globale des sujets fébriles selon l'ethnie et selon la pathologie au cours des 10ans.

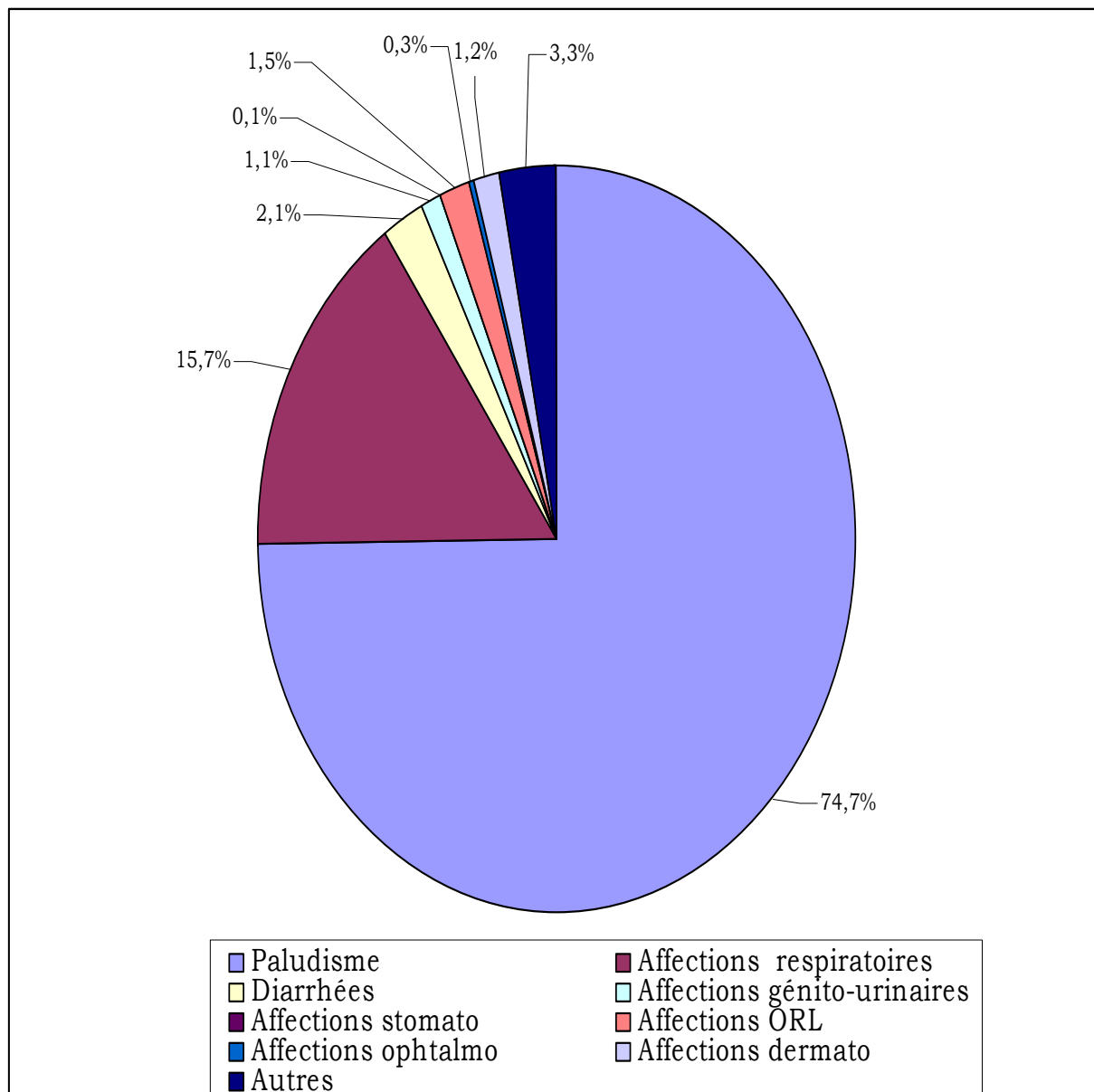


Les Dogon ont beaucoup consulté pour Fièvre comparés aux Peulh toutes pathologies confondues ($p < 10^{-6}$).

75,8% des cas de fièvre étaient d'origine palustre chez les Dogon comparé à 66,5% chez les Peulh.

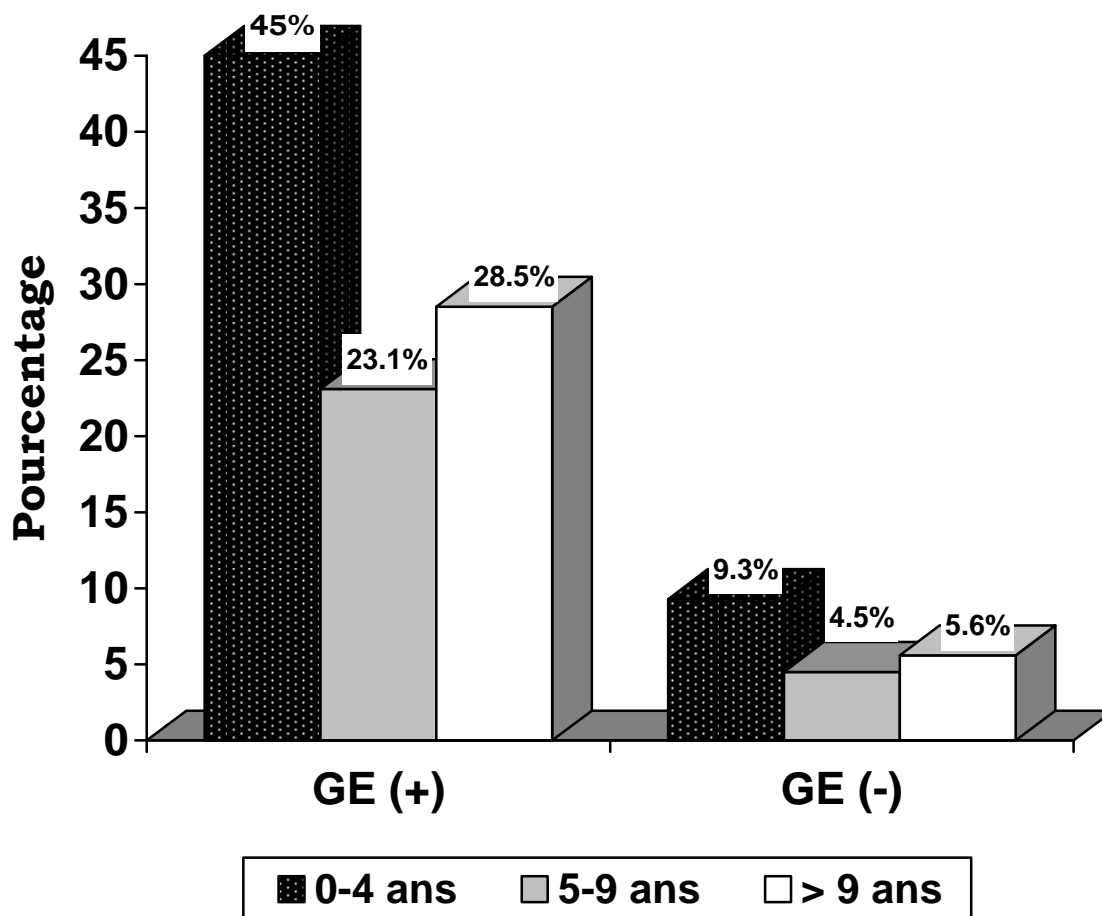
La proportion des affections fébrile dans la population était de 31,4%.

Figure 14: Morbidité attribuable au paludisme dans les affections fébriles toutes les années cumulées.



Le paludisme était la première cause des affections fébriles dans la localité d'étude soit **74,7%**, suivit des affections respiratoires avec **15,7%**.

Figure 15: Répartition des sujets fébriles selon les classes d'âge en fonction des résultats de la goutte épaisse.



La goutte épaisse était positive surtout chez les sujets fébriles ($p < 10^6$),

les sujets de 0 à 4ans ont fait beaucoup plus de fièvre (**45,0%**) avec une goutte épaisse positive que les autres classes d'âge.

Tableau 11: Seuil de parasitémie pyrogène chez les Dogon au cours des 3 premiers passages transversaux (Juillet 1998, Novembre 1998, Novembre 1999).

Parasitémie	Fièvre+	Fièvre-	%	RR(IC)	X(p)	LAMDA
0	115	2268	4,8	-		-
1-1000	30	296	9,2	1,91(1,30-2,80)	0,0001	0,48
1001-5000	14	141	9,0	1,87(1,10-3,18)	0,021	0,47
> 5000	37	115	24,3	5,04(3,62-7,03)	<10 ⁻⁶	0,80

%=pourcentage

RR=risque relatif

IC= intervalle de confiance

Chez les Dogon le seuil de parasitémie pyrogène était relativement bas et se situait autour de 1000 parasites par mm³ de sang (p=0,0001).

Tableau 12: Seuil de parasitémie pyrogène chez les Peulh au cours des 3 premiers passages transversaux (Juillet 1998, Novembre 1998, Novembre 1999).

Parasitémie	Fièvre+	Fièvre-	%	RR(IC)	X(p)	LAMDA
0	30	448	6,3	-		-
1-1000	3	25	10,7	1,71(0,55-5,25)	0,27	0,42
1001-5000	1	24	4	0,64(0,09-4,49)	0,53	0,56
> 5000	3	1	75	11,95(6,16-23,20)	0,001	0,92

%=pourcentage RR=risque relatif IC= intervalle de confiance

Chez les Peulh, le seuil de parasitémie pyrogène était relativement élevé et dépassait 5000 parasites par mm³ de sang (p=0,001).

Tableau 13 : Mortalité liée au paludisme dans le village de Mantéourou Dogon.

Année	Fréquence	Cause de décès	
		Paludisme	Autres
1999	16	5	11
2000	21	3	18
2001	12	0	12
2002	11	2	9
2003	16	2	14
2004	12	2	10
2005	12	0	12
2006	15	1	14
2007	13	0	13
2008	10	0	10
Total	138	15	123

Nous avons observé **15/138** décès liés au paludisme en 10 ans : soit **10,9%** des décès étaient imputable au paludisme de 1999 à 2008.

Tableau 14: Mortalité globale dans le village de Mantéourou Dogon selon les tranches d'âges.

Année	Classes d'âges			Total
	0-4ans	5-9ans	> 9ans	
1999	3	3	10	16
2000	4	3	14	21
2001	5	0	7	12
2002	3	2	6	11
2003	6	2	8	16
2004	4	2	6	12
2005	7	0	5	12
2006	9	2	4	15
2007	5	1	7	13
2008	5	0	5	10
Total	51	15	72	138

Le taux de mortalité global était plus élevé dans la tranche d'âge des sujets de plus de 9ans soit **52,2% (72/138)**.

Tableau 15: Mortalité dans le village de Mantéourou Dogon chez les sujets de plus de 9 ans et selon la cause de décès.

Année	Effectif	Cause de décès						
		Paludisme	Diarrhée	Trauma-rhumato	Der-mato	IRA *	Autres	Inconnu
1999	10	-	-	-	-	-	-	10
2000	14	-	-	-	-	-	-	14
2001	7	-	-	-	-	-	-	7
2002	6	1	1	1	1	0	1 HTA*	1
2003	8	0	1	0	1	2	1 Epi*	3
2004	6	1	0	0	0	0	1 Hern*	4
2005	5	0	0	0	0	0	1 Métrr*	4
2006	4	0	0	0	0	0	0	4
2007	7	1	0	0	0	0	1 HTA*	5
2008	5	0	0	0	1	0	2 HTA*	2
Total	72	3	2	1	3	2	7	54

IRA : infection respiratoire aiguë, Epi : Epilepsie, HTA : Hypertension Artérielle, Hern. : Hernie inguinale, Métrr : Métrorragie.

La majorité des causes de décès dans cette tranche d'âge n'a pas pu être diagnostiqué soit **54/72 (75%)**.

Tableau 16: Mortalité dans le village de Mantéourou Dogon chez les sujets de plus de 9 ans en fonction du sexe.

Année	Effectif	Sexe		Sexe ratio (F/M)
		Masculin	Féminin	
1999	10	4 (40)	6 (60)	1,5
2000	14	10 (71,4)	4 (28,6)	0,4
2001	7	3 (42,9)	4 (57,1)	1,33
2002	6	2 (33,3)	4 (66,7)	2
2003	8	4 (50)	4 (50)	1
2004	6	5 (83,3)	1 (16,7)	0,2
2005	5	3 (60)	2 (40)	0,7
2006	4	1 (25)	3 (75)	3
2007	7	4 (57,1)	3 (42,9)	0,8
2008	5	1 (20)	4 (80)	4
Total	72	37 (51,4)	35 (48,6)	0,49

Le taux de mortalité était comparable entre les deux sexe au cours des dix dernières années dans la tranche d'âge des sujets de plus de 9 ans ($p=0,48$)

Tableau 17: Mortalité liée au paludisme dans le village de Mantéourou Dogon selon les tranches d'âges.

Années	Classes d'âges			Total
	0-4ans	5-9ans	> 9ans	
1999	1	3	1	5
2000	1	2	0	3
2001	0	0	0	0
2002	0	1	1	2
2003	0	2	0	2
2004	0	1	1	2
2005	0	0	0	0
2006	1	0	0	1
2007	0	0	0	0
2008	0	0	0	0
Total	3	9	3	15

Le taux de décès par paludisme observé était plus élevé dans la tranche d'âge des sujets de 5-9 ans ; Soit 9 décès en 10 ans (**6,5%**).

V.5. Résultats immunologiques

Tableau 18: Répartition de la moyenne géométrique du taux des IgG contre les antigènes bruts de *P.falciparum* par ethnie en fonction de l'année.

Années	Ethnie	Effectif	IgG anti-malariques (µg/ml)	*p
2000	Dogon	31	9,54	0,0001
	Peulh	46	38,87	
2001	Dogon	47	59,41	0,36
	Peulh	38	73,48	

*t-test

La moyenne géométrique du taux des IgG anti-plasmodiales était significativement plus élevée ($p=0,0001$, t-test) chez les Peulh par rapport aux Dogon en 2000. En 2001, il n'y avait pas de différence entre les deux ethnies ($p=0,36$; t-test).

Tableau 19: Répartition de la moyenne géométrique du taux des IgE contre les antigènes bruts de *P.falciparum* par ethnie en fonction de l'année.

Années	Ethnie	Effectif	Total IgE	IgE anti-malariques (ng/ml)	*p
2000	Dogon	31	-	0,63	0,037
	Peulh	46	-	0,98	
2001	Dogon	47	31,15	0,54	<10 ⁻³
	Peulh	38	100,12	1,22	

* t-test

La moyenne géométrique du taux d'IgE anti-plasmodiales était significativement plus élevée chez les Peulh comparée aux Dogon en 2000 et en 2001.

Réponse anti-MSP1et anti-AMA-1 du passage transversal de Novembre 1999

Réponse anti-AMA-1

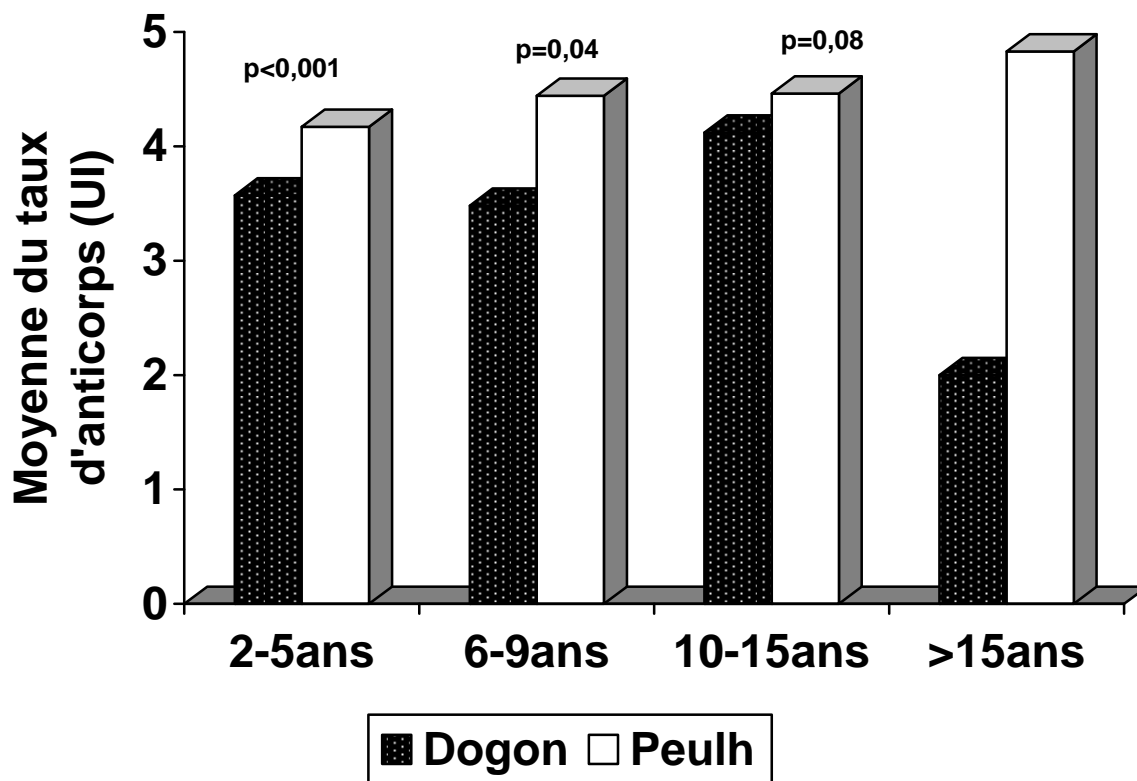
Tableau 20: Répartition de la moyenne géométrique des taux d'anticorps anti-AMA1-Fvo et anti-AMA1-3D7 dans les groupes ethniques.

Anticorps	Ethnie	Effectif	Moyenne (UI)	Ecart-Type
AMA-1-Fvo	Dogon	83	3,75	0,89
	Peulh	81	4,40	0,58
AMA-1-3D7	Dogon	82	3,83	0,84
	Peulh	77	4,33	0,61

*Kruskal Wallis.

La moyenne géométrique des taux d'anticorps anti-AMA-1-3D7 et anti-AMA1-Fvo était significativement ($p < 0,005$) plus élevée chez les Peulh que chez les Dogon.

Figure 16: Répartition de la moyenne géométrique des taux d'anticorps anti-AMA1-Fvo selon les tranches d'âge dans les groupes ethniques.

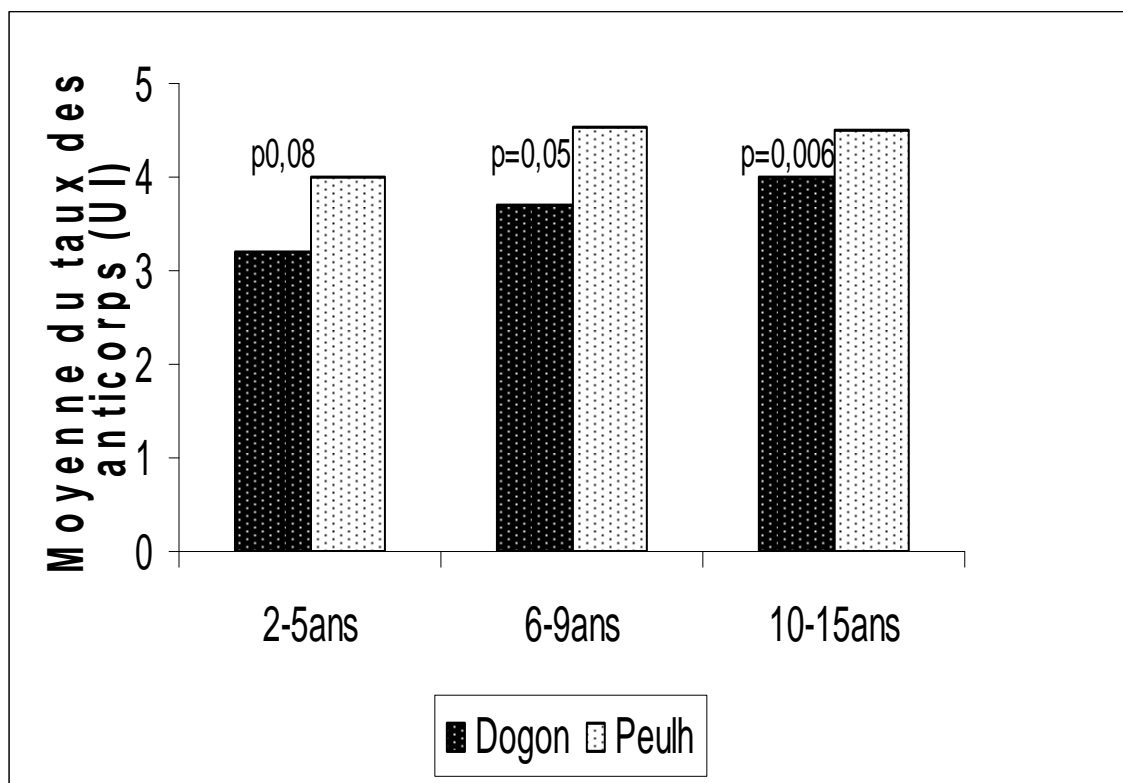


Sujets de 10-15 ans chez les Peulh=81, chez les Dogon=83

*Kruskal Wallis

Nous avons observé une différence statistiquement significative (p=0,008) entre les tranches d'âge chez les Dogon. Chez les Peulh, on ne notait pas de différence significative entre les tranches d'âges. Les Peulh dont l'âge est compris entre 2-5 ans (p <0,001) ou entre 6-9 ans (p=0,04) produisaient plus d'anticorps que les Dogon des mêmes tranches d'âge.

Figure 17: Répartition de la moyenne géométrique des taux d'anticorps anti-AMA1-3D7 selon les tranches d'âge dans les groupes ethniques.



*Kruskal Wallis

Les Peulh d'âge compris entre 10-15ans produisait significativement ($p=0,006$) plus d'anticorps que les Dogon de la même tranches d'âge. Avant 10 ans, on n'observe pas de différence significative entre les deux ethnies.

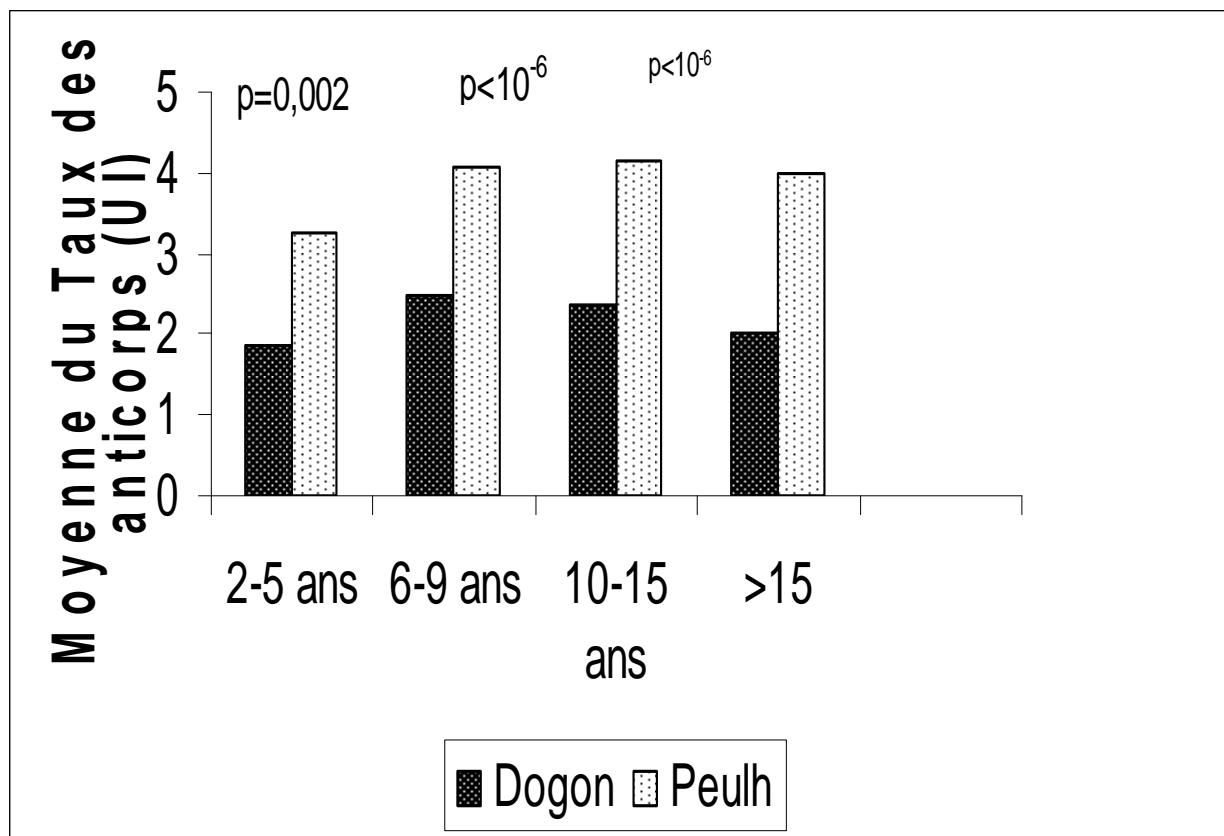
Réponse anti-MSP-1**Table 21:** Moyenne géométrique des taux d'anticorps anti-MSP1-Fvo et anti-MSP1-3D7 dans les groupes ethniques.

anticorps	Ethnie	Effectif	Moyenne (UI)	Ecart-Type	*P
MSP1-Fvo	Dogon	84	2,47	0,96	<10 ⁻⁶
	Peulh	72	3,91	0,91	
MSP1-3D7	Dogon	84	3,03	0,85	<10 ⁻⁶
	Peulh	75	3,97	0,62	

*Kruskal Wallis

La moyenne géométrique des taux d'anticorps anti-MSP1-Fvo et anti-MSP1-3D7 était significativement plus élevée (*p<10⁻⁶) chez les Peulh que chez les Dogon.

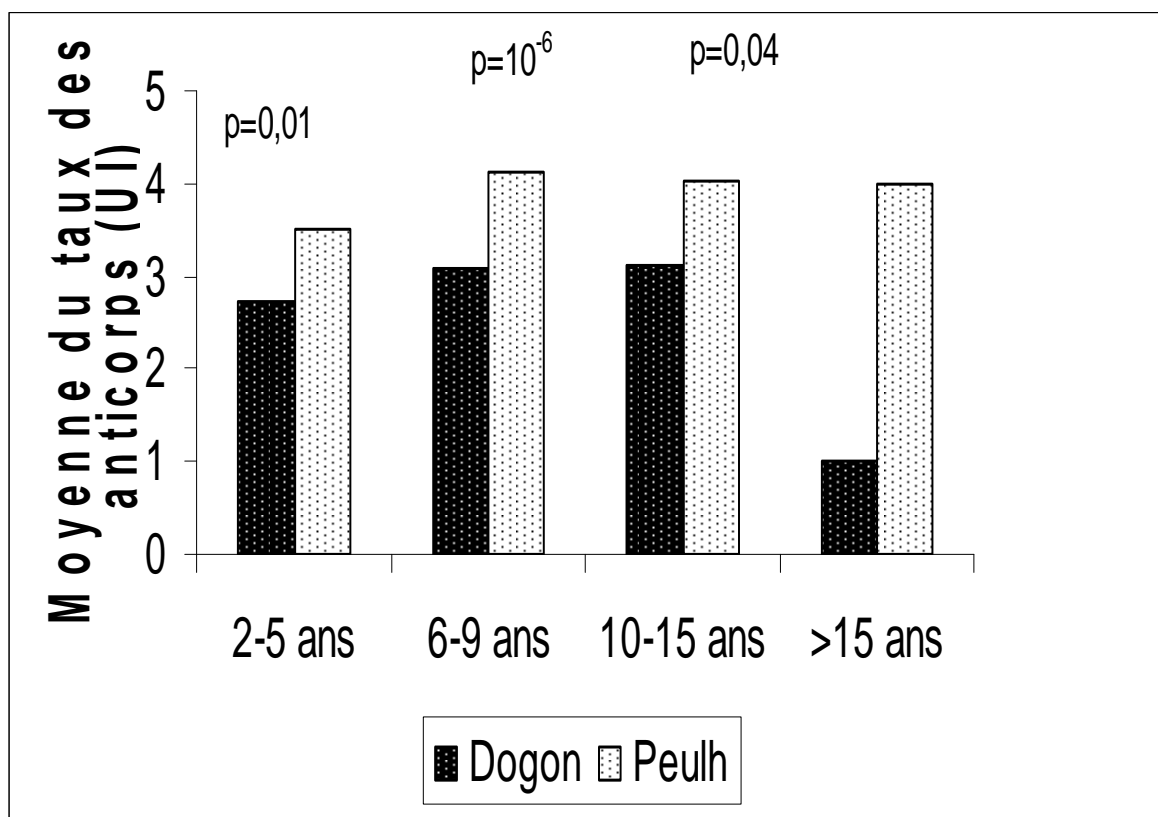
Figure 18: Répartition de la moyenne géométrique des taux d’anticorps anti-MSP1-Fvo selon les tranches d’âge dans les groupes ethniques.



*Kruskal Wallis

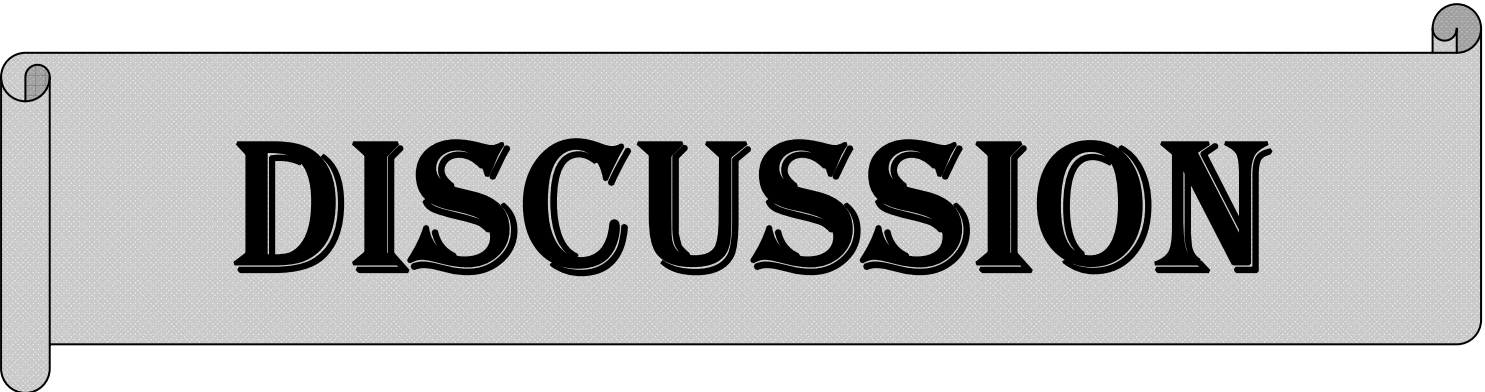
Les Peulh, toutes les tranches d’âges confondues sauf >15 ans, produisaient plus d’anticorps que les Dogon.

Figure 19: Répartition de la moyenne géométrique des taux d'anticorps anti MSP1-3D7 selon les tranches d'âge dans les groupes ethniques.



*Kruskal Wallis

Les Peulh, toutes les tranches d'âges confondues sauf >15 ans, produisaient plus d'anticorps que les Dogon.



DISCUSSION

VI. DISCUSSION

Le but de notre travail était de faire le point des différentes études cliniques, parasitologiques, entomologiques, hématologiques et immunologiques de 1998 à 2008, effectuées dans le village de Mantéourou et environnants dans le cadre des études de susceptibilités au paludisme entre deux groupes ethniques vivant en sympatrie (Dogon et Peulh).

Au plan méthodologique

Pour mener ces différentes études la localité de Mantéourou et les villages environnants dans la commune rurale de Madougou, cercle de Koro, région de Mopti qui répondait aux critères d'études a été choisie. Le site de Mantéourou est une zone d'endémie palustre où les groupes ethnique vivent en sympatrie ; il n'existe pas de brassage biologique entre eux et ils ont des habitudes alimentaires comparables^{17,57}. Les facteurs socioéconomiques et comportementaux étaient similaires dans les deux groupes ethniques^{54, 57} ; ainsi que le niveau de transmission du paludisme^{17, 57}.

Plusieurs passages transversaux respectivement en juillet 1998, novembre 1998, septembre 1999, septembre 2000, septembre 2001 et septembre 2005 ont été réalisés pour la détermination des paramètres paludométriques dans la population générale. D'autres passages transversaux ont été réalisés pour tester le statut, le niveau d'immunité antipalustre entre les deux groupes ethniques et déterminer les types d'hémoglobines dans la population.

Des passages entomologiques ont été réalisés pour déterminer le taux d'infestation des Anophèles ainsi que le taux d'inoculation entomologique entre les différents milieux (Peulh et Dogon).

Les suivis longitudinaux nous ont permis de déterminer les taux de prévalence des accès palustres (simple et grave), la place du paludisme dans les autres affections en générale et dans les affections fébriles en particuliers et aussi la mortalité liée au paludisme.

Aspects socio-démographiques

Nos différentes enquêtes transversales ont été effectuées sur un échantillon représentatif de la population au sein des différents groupes ethniques.

Le taux de participation aux différentes études s'est beaucoup amélioré au fil des différentes années, cela s'expliquerait par le fait que la majorité de la population d'étude a compris l'intérêt de nos travaux après nos différentes sensibilisations et ont participé activement aux différents passages.

Ce qui a facilité les suivis de longitudinaux et les différents prélèvements de sang pour les études immunologiques, hématologiques et parasitologiques.

Les quelques difficultés rencontrées sont inhérentes à toutes études populationnelles et n'ont pas eu d'impact significatif sur les résultats.

En effet depuis 1999 notre équipe effectue de façon permanente une surveillance clinique et une prise en charge des cas de paludisme et autres affections.

□ Etudes transversales

Aspects entomologiques

Au plan entomologique, 4 enquêtes transversales ont été effectuées pendant les périodes de transmission au niveau des sites des différents groupes ethniques pour comparer le niveau de transmission dans les zones concernées de 1998 à 2001.

Il ressort de l'analyse des données entomologiques que le niveau de transmission était comparable entre les sites des différents groupes ethniques : le taux d'inoculation entomologique était de 0,78 et 0,68 piqûre infestantes par homme et par nuit respectivement chez les Dogon et les Peulh en juillet 1998 ; il était nul en novembre 1998. Ces résultats sont similaires à celui de Niangaly. H à Pongonon qui a trouvé 0,086 en Octobre 2005 et 0,00 en Juin 2006 cette similitude pourrait se comprendre aisément puisque qu'il s'agit des mêmes faciès de transmission et pendant les mêmes périodes⁵⁸.

Le taux d'inoculation entomologique moyens à partir des captures de nuit en septembre 2000 était de 0,59 piqûre infectée/homme/nuit en milieu Dogon contre 0,56 en milieu Peulh. Il n'existe pas de différence significative entre le taux d'inoculation entomologique observé en milieu Dogon et celui du milieu Peulh.

Ces résultats diffèrent de ceux de Dembélé M., en 1989 qui a trouvé un TIE égale à 0,03 à Kambila et 0,026 à Tiénéguébougou⁵⁹ et de Traore S., en 1996 qui a trouvé 0,038 à Pimpèrèna (Sikasso)⁶⁰ cette différence est due au faite que nous avons utilisé des méthodologies différentes.

Le degré d'exposition aux piqûres infectées d'*An.gambiae* s.l. était comparable pour les deux groupes ethniques : Il a été observé 0,3835 piqûre infectée/homme/nuit en milieu Dogon contre 0,3834 en milieu Peulh en septembre 2001, ces résultats concorde avec ceux de Modiano et al 1995, 1996^{14, 15}.

Nous n'avons pas observé de différence significative entre le taux d'inoculation entomologique en milieu Dogon et celui du milieu Peulh durant les 4 passages. Le degré d'exposition aux piqûres infectées d'*An.gambiae* s.l. est donc comparable pour les deux groupes ethniques.

Les indices paludométriques

Au terme des études transversales des passages de juillet 1998 à septembre 2005 nous avons obtenu des résultats d'indice splénique statistiquement significatifs, plus élevés chez les Peulh que chez les Dogon (**p>0,05**). La même tendance de différence était observée par Bryceson et al en 1976 au Nigeria, Modiano et al en 1995 au Burkina Faso avaient obtenu des résultats similaires chez les femmes Peulh et d'autres groupes ethniques^{61, 62}. Le fait que les Peulh avaient l'indice splénique plus élevé pourrait contribuer à l'hypothèse d'une de leurs moyens de protections contre l'infection palustre.

L'indice splénique global était de 28,7% dans notre population d'étude en septembre 2000 ; 22,1% en septembre 2001 et nous avons observé une différence inter-ethnique entre les Dogon (18,7%) et les Peulh (38,5%). $P < 10^{-6}$ $\text{Khi}^2 = 77,87$.

Nos IS diffèrent de celui de Niangaly H. à Pongonon en 2005 et 2006 qui a obtenu 52,1% cela pourrai s'expliquer par le faite que nous n'avons pas utilisé la même méthodologie et dans son cas les enfants de 2 a 9 ans étaient beaucoup plus représentés (89%)⁵⁸.

Nous avons observé au cours de nos différentes études que les indicateurs paludométriques variaient selon les groupes ethniques, notamment les indices spléniques, plasmodiques et gamétoctiques.

IS était plus élevé chez les Peulh (pour les 2 groupes d'âge : 0-9 ans, > 9ans) que chez les Dogon sauf au passage 3 (Novembre 1999) où il était statistiquement comparable dans les groupes ethniques ($p > 0,05$). Cependant au cours du troisième passage, ces indices étaient plus élevés chez les Peulh pour les sujets de plus de 9ans. Les travaux antérieurs effectués au Nigeria et en Gambie ont indiqué que la fréquence des splénomégalies était plus élevée chez les Fulani (Peulh) par rapport aux autres groupes sympatriques^{12, 13}.

Les **I.P** et les **I.G** étaient nettement plus bas chez les Peulh que chez les Dogon au cours des passages.

Nos résultats parasito-cliniques sont comparables à ceux de Modiano et *al.* (1995, 1996) au Burkina Faso^{14, 15}.

L'indice plasmodique et gamétoctique étaient faibles comme ceux observés en zone d'hypoendemie. Par ailleurs nous avons observé que les Dogon (21,1%) avaient un I.P plus élevé que chez les Peulh (15,9 % ; $p = 0,00005$) en 2001. Le faible I.P pourrait s'expliquer par le fait que le site d'étude est situé dans une zone méso-endémique où l'I.P ne dépasse pas 50%. La variation saisonnière des indices plasmodiques obtenues est comparable à celle des **I.S**. Cependant, nos I.P étaient plus faibles que ceux enregistrés à Bancoumana^{66, 67}. Ceci s'expliquerait par le fait que Bancoumana est une zone hyper-endémique alors que notre site d'étude est méso-endémique.

Aspects immunologiques

Les moyennes géométriques des taux d'IgG et d'IgE anti-plasmodiales étaient significativement plus élevées chez les Peulh que chez les Dogon en 2000 et en 2001.

Ces résultats sont comparables aux travaux de Modiano et *al* (1995, 1996)^{14, 15}.

Ces observations nous ont conduit à étudier la réponse humorale au niveau des antigènes spécifiques : AMA-1 et MSP-1.

L'évaluation de la réponse humorale contre des antigènes malariques spécifiques tels que certains candidats vaccin : AMA-1 et MSP-1 au sein de ces groupes ethniques permettra de voir non seulement la distribution avant vaccination de ces antigènes dans les deux groupes ethniques mais aussi de pouvoir discuter de leur éventuelle potentialité vaccinale après la vaccination.

Les résultats montrent que tous les sujets de l'étude produisaient des anticorps anti-AMA-1 et anti MSP-1. Cela montre que ces deux antigènes existent chez des sujets vivant en zone d'endémie palustre sans un apport exogène (immunisation préalable avec un candidat vaccin). La réponse humorale contre des épitopes de *P.falciparum* est remarquablement différente au sein des groupes ethniques (Peulh et Dogon) vivant en sympatrie dans la région de Mopti au Mali.

Pour les deux antigènes AMA-1 et MSP-1, la réponse était plus élevée chez les Peulh par rapport aux Dogon. Ces résultats concordent avec la clinique qui montre une incidence du paludisme et un indice plasmodique plus bas chez les Peulh qui résulteraient du taux élevé d'anticorps. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par (Modiano et *al*,) sur la RESA (Ring-infected

Erythrocytes Surface Antigen), la Pf332 (SVTEEIAEEDK), la CSP (Circum Sporozoïte Protein), la TRAP (Thrombospondin Related Adhesion Protein) et la MSP-1.

Selon Modiano le taux des anticorps anti-RESA et anti-Pf332 étaient respectivement 65% ($p < 0,001$) et 45% ($p < 0,001$) plus élevé chez les Peulh que chez les Mossi et Rimaïbé.

Nous avons observé une variation de la moyenne géométrique des taux d'anticorps anti-AMA1 entre les différentes tranches d'âge au sein des deux groupes ethniques. Cette variation était significative $p = 0,008$ chez les Dogon par rapport à la production des anticorps anti-AMA1-Fvo. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'immunité anti-palustre s'installe de façon progressive chez les Dogon et que les Peulh disposeraient d'un facteur génétique qui interviendrait dès le bas âge. Ces résultats concordent avec ceux obtenus par Modiano et *al* en 1999 au Burkina Faso, Armead en 2004 au Cameroun et Dolo en 2003 au Mali qui ont montré respectivement une variation de la production des anticorps anti-RESA, et anti-AMA1 entre les tranches d'âge au sein d'une population donnée^{63, 64, 65}.

L'hétérogénéité humaine dans la réponse humorale et la susceptibilité différente à l'infection palustre comme observée dans notre site d'étude incite à évaluer le rôle protecteur de la réponse immune de certains antigènes spécifiques du *Plasmodium* et à une estimation de la transmission du paludisme basée sur la sérologie. De plus l'analyse des facteurs immunogénétiques impliqués dans la forte réponse immunologique des Peulh permettra d'améliorer notre compréhension sur la réponse hôte-parasite et l'influence de l'approche actuelle de la recherche vaccinale.

□ Etudes longitudinales

Etude de la morbidité et de mortalité palustre

Le paludisme avec 49,2% en 1999 ; 31,4% en 2000 ; 25,5% en 2002 représentait la 1^{ère} cause de morbidité ensuite venaient les affections respiratoires avec 10,7% en 1999 ; 18,9% en 2000 et 15,9% en 2002 cette baisse progressive de la prévalence du paludisme est probablement due à l'impact de la présence de notre équipe de recherche sur le terrain.

Nos résultats sont comparables à ceux obtenus à Bancoumana par Dolo (1996)⁶⁶ et par Guindo (1998)⁶⁷ qui ont également trouvé le paludisme comme la première cause de morbidité suivi des bronchites. Cela pourrait s'expliquer par le faite que nos différentes études ont été réalisées pendant la saison de transmission palustre dans des zones d'endémies.

Le taux d'incidence du paludisme grave était de 1,3% en 1999 soit 28 cas ; 0,036% en 2000 soit 1 cas et 1 seul cas en 2001 dans la même population.

Cette diminution significative pourrait s'expliquer par le fait qu'une surveillance clinique est effectuée depuis 10 ans pendant chaque saison de transmission ; La population a également compris l'intérêt de la prise en charge rapide des cas d'accès fébriles, ce qui a contribué à réduire significativement les cas graves de paludisme.

Nous avons observé une différence statistiquement significative ($p < 10^{-6}$ Khi2 = 141,15) quant à l'incidence du paludisme entre les Dogon (26,7 %) et les Peulh (8,8 %) en 2001 et durant les différentes années d'études.

Le paludisme était la première cause des consultations dans la population d'étude au cours des différentes années d'études sauf en 2004 où l'équipe s'est installée sur le terrain vers la fin de la saison de transmission et en 2007 et 2008 où nous avons effectués une surveillance clinique durant presque toute l'année.

Nos résultats sont comparables à celui obtenu en 2001 par Traore M., à Kayes, Ségou, Sikasso, Mopti, Gao et l'HGT qui a trouvé le paludisme comme premier motif de consultation (48%)⁶⁸.

La proportion des affections fébrile était de **31,4%** dans la population d'étude, Le paludisme était la première cause des affections fébriles dans la population d'études avec **74,7%**. Ensuite viennent les affections respiratoires avec **15,7%**.

Les Dogon faisaient beaucoup plus d'épisode fébrile, et plus de nombre d'épisodes cliniques palustres par rapport à leur voisins Peulh.

Nos résultats concorde avec ceux de Haidara S., en 1989 qui a trouvé que le paludisme était la première cause de fièvre (20%) de septembre à octobre et deuxième cause de fièvre en globale (12,8%) après les pneumopathies à l'Hôpital Gabriel Touré⁶⁹, et de Dolo et *al.* en 2003 à Bancoumana qui avait trouvé le paludisme comme la première cause des affections fébriles avec 82,4%.(Août à Octobre)⁶⁵. cela est dû au fait que nos différentes études ont été menée pendant la même période en zone d'endémie palustre (période de transmission).

Nous avons calculé le seuil de parasitémie pyrogène selon la définition de SMITH (1990)⁷⁰. par la formule de $\lambda = R - 1/R$ (R=risque relatif). Le seuil de parasitémie Pyrogène était plus élevé chez les Peulh (>5000 trophozoites/mm³ de sang) comparé aux Dogon (1-1000 trophozoites/mm³ de sang).

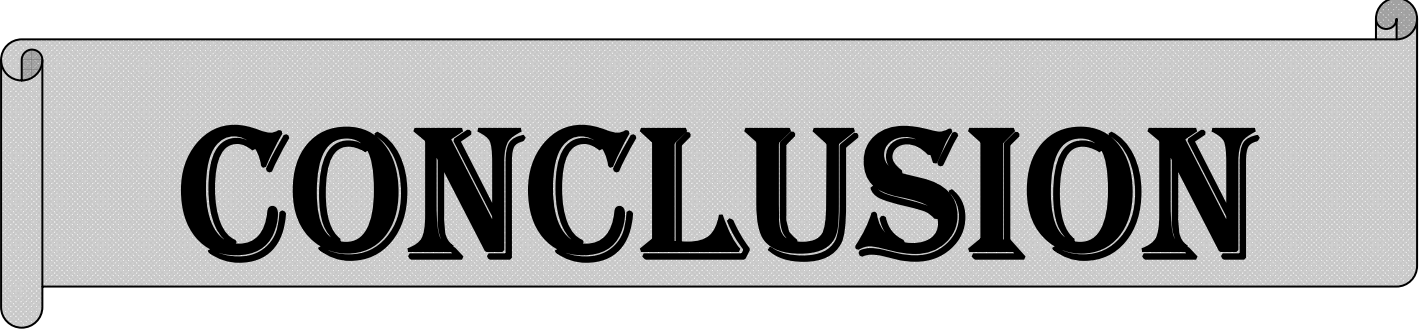
La mortalité liée au paludisme était très faible dans le village de Mantéourou Dogon soit 15 cas de décès lié au paludisme sur 138 décès au total **(10,9%)** en 10 ans.

Nous avons observé une réduction significative de la mortalité et de la morbidité palustre dans la localité d'étude au fil des années.

Nos résultats sont comparables avec celui de Coulibaly D qui a observé une réduction du taux de mortalité due au paludisme à Bandiagara entre 1997 et 2002⁷¹.

Cela pourrait s'expliquer par notre présence constante sur le terrain dans le cadre de la surveillance clinique et aussi l'accès facile de la population au traitement gratuit octroyé par notre équipe.

Cependant Nos résultats diffèrent de celui de Poudiougou B et *al.* en 1995 et 1996 qui a trouvé 16,6% de létalité due au paludisme grave et compliqué⁷²., Minta D. et *al.* en 1996 à l'HGT qui a obtenu 23%⁷³., Keita M qui a obtenu 16,7% de létalité hospitalière due au paludisme en 2001 à l'HGT⁷⁴., et 15,3% obtenu en 2001 par Traore M., à Kayes , Ségou, Sikasso, Mopti, Gao et l'HGT⁶⁸.; cette différence est due au faite que ces études ont été mené dans des centres médicaux Hospitalières de référence du pays et les études ont porté uniquement sur les cas graves et compliqués du paludisme, où la mortalité est élevée même avec une bonne prise en charge thérapeutique.



CONCLUSION

VII. CONCLUSION

Au terme de notre étude nous avons observé que :

Le paludisme est méso-endémique à transmission saisonnière dans la localité de Mantéourou et environnant.

Le taux d'inoculation entomologique et le taux d'infection d'*An.gambiae s.l* dans la localité d'étude étaient faibles.

Le paludisme durant toutes les années était la première cause de morbidité dans la population générale et était la première cause des affectons fébriles dans la localité.

Au cours des années, nous avons observé une réduction significative de l'incidence du paludisme et du taux de mortalité palustre dans la localité d'étude.

L'indice splénique était plus élevé chez les Peulh comparé au Dogon, par contre l'indice plasmodique et gamétocytaire étaient plus faibles chez les Peulh par rapport au Dogon.

Les taux d'anticorps anti plasmodiaux (d'IgE et d'IgG) et les anti-AMA-1 et anti MSP-1 étaient également plus élevés chez les Peulh.

Nos différents résultats sont en faveur de l'existence de facteurs immuno-génétiques impliqués dans le contrôle de l'infection palustre chez les Peulh.



RECOMMANDATIONS

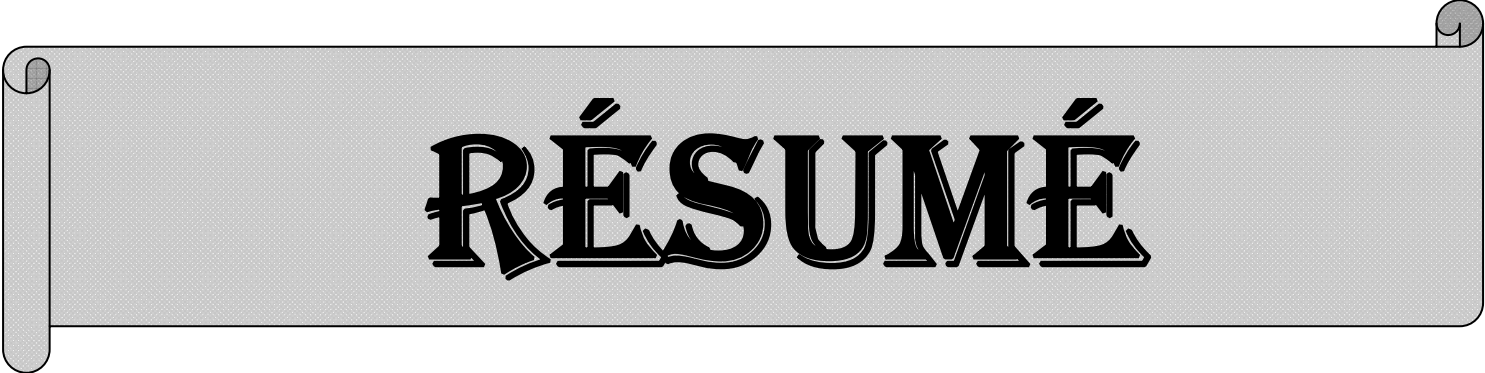
VIII. RECOMMANDATIONS

Aux termes de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

1- Poursuivre les investigations immuno-génétiques afin de mieux appréhender les phénomènes expliquant la différence de susceptibilité au paludisme entre les 2 groupes ethniques sympatrique (Dogon – Peulh).

2- Evoluer vers une définition de l'accès palustre chez les Peulh et chez les Dogon.

3- Entreprendre des études de susceptibilité au paludisme dans d'autres localités du Mali entre Peulh et leur voisin non Peulh.



RÉSUMÉ

Fiche signalétique

Nom: **DARA**

Prénom: **Victor**

Nationalité: Malienne

Année universitaire: 2008-2009

Date de soutenance: le 02 MAI 2009

Ville de soutenance: Bamako

Titre : **Dynamique des paramètres malarométriques en fonction des ethnies à Mantéourou de 1998 à 2008**

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

Secteur d'intérêt : Santé publique, Épidémiologie, Parasitologie, Entomologie, Immunologie.

Origine de la thèse : Mali

IX. RESUME

Le but de notre de travail était d'étudier les paramètres épidémiologiques du paludisme : Mantéourou et villages environnants ; après 10 ans d'investigation sur la différence de susceptibilité au paludisme entre deux groupes ethniques (Dogon-Peulh) vivant en sympatrie au Mali.

Nous avons effectuée une étude longitudinale de juillet 1998 à Novembre 2008 couplé à des passages transversaux dans la commune rurale de Madougou, région de Mopti. Les villages de Mantéourou (Dogon et Peulh), de Naye (Dogon et Peulh), de Binédama (Peulh) et Anakédié (Dogon) ont été identifiés pour cette étude.

Nous avons effectué 6 passages transversaux pendant la période de transmission du paludisme et des suivis longitudinaux durant les 10 ans.

Il ressort de ces travaux les observations suivantes :

Le paludisme est méso-endémique dans la zone,

L'IS était en général plus élevé chez les Peulh que chez les Dogon,

L'IP et IG étaient significativement plus faibles chez les Peulh comparés aux Dogon,

Le paludisme y était la première cause de morbidité suivi des affections respiratoires,

Le paludisme était la première cause des affections fébriles,

La morbidité palustre était plus élevée chez les Dogon que chez les Peulh.

Nous avons noté une réduction significative de la morbidité et de la mortalité palustre dans la population d'étude.

Les Peulh étaient moins fébrile lors des affections palustres que leur voisin Dogon.

La moyenne géométrique des taux d'anticorps anti-plasmodiaux (Ac totaux), AMA-1 et des taux anti-MSP-1 étaient significativement plus élevés chez les Peulh que chez les Dogon.

Il existerait d'autres facteurs immuno-génétiques responsables de cette différence de susceptibilité observée entre Peulh et Dogon dans la zone d'étude.

Mots clés : Paludisme, Ethnie, Incidence, Prévalence, Susceptibilité, Anticorps, Mali.

Name: **DARA**

Surname: **Victor**

Nationality: Malian

Academic year: 2008-2009

Date of defense: MAY 02, 2009

Town of defense: Bamako

Title: **Dynamic of malariometric parameters among ethnic groups in Manteourou from 1998 to 2008.**

Place of storage: Library of the Faculty of Medecine, Pharmacy and Odonto-Stomatology.

Area of Interest: Public health, Epidemiology, Parasitology, Entomology, Immunology.

Interest origin: Mali

SUMMARY

The study was to assess the epidemiological parameters of malaria in Manteourou and surrounding villages, during 10 years of investigation on the difference of susceptibility to malaria between two ethnic groups (Dogon - Fulani) living in sympatric conditions in Mali.

We carried out longitudinal and cross sectional studies from July 1998 to November 2008 in the rural area of Madougou (Mopti region). The villages of Manteourou (Dogon and Fulani), Naye (Dogon and Fulani), Binedama, and Anakedie have been identified for this study.

Our findings suggested that:

Malaria is meso-endemic in Manteourou

The spleen rate was generally higher among the Fulani than the Dogon ethnic group.

The parasite rate and gametocyte rate were significantly lower in the Fulani

than the Dogon.

Malaria was the leading cause of morbidity followed by respiratory infections.

Malaria was the leading cause of febrile illnesses;

Malaria morbidity was higher in the Dogon as compared to Fulani.

We noted a significant reduction in morbidity and mortality of malaria in the study population from 1998 from 2008.

Fulani were less febrile than Dogon during malaria disease.

Geometric mean of antibody levels of anti-plasmodial (total antibody), AMA-1 and anti-MSP-1 were significantly higher in Fulani than Dogon

There are other immuno-genetic factors responsible explaining this difference in susceptibility observed between Fulani and Dogon in the study area

Key words: Malaria, Ethnicity, Incidence, Prevalence, Susceptibility, Antibodies, Mali.



RÉFÉRENCES

X. REFERENCES

1 OMS

Aide mémoire N° 94.
Révisé en Janvier 2009.

2 OMS

Aide Mémoire : Paludisme, 1998, N° 94.

3 OMS

World Malaria Report 2008.

4 OMS

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.

5 MEDECINE TROPICALE

Marc Gentilini.
Flammarion Médecine - Sciences
3ème édition 1982, 4ème tirage, juillet 1985.

6 OMS/UNICEF 2003

Le rapport sur le paludisme en Afrique 2003.

7 OMS

Rapport sur la santé dans le monde: la vie au 21^{ème} siècle : une perspective pour tous. 1997.

8 PNLP Mali.

Rapport Annuel de Programme National de lutte contre le Paludisme au Mali.
2004. Bamako, Mali.

9 Dembélé G.

Place du paludisme dans les hospitalisations pédiatrique de L'HGT.
Thèse de médecine .Bamako 1991 N°31.

10 Diawara F

Contribution a l'étude des convulsions fébriles de l'enfant et du nourrisson a L'Hôpital Gabriel Toure.

Thèse de médecine, 121_91m07

11 Guindo O.

Epidémiologie du paludisme dans la région de Sikasso : formes graves et compliquées a l'Hôpital Régional de Sikasso, étude CAP et saisonnalité dans un village rural.

Thèse Médecine. Bamako, 2002, FMPOS. N: 02-M-104.

12 Bryceson ADM, Fleming AF, Edington GM.

Splenomegalie in Northern Nigeria. *Acta Trop*. 1976; 33:424-426.

13 Greenwood BM, Groenendaal F, Bradley AK, Greenwood AM, Shenton F, Tulloch S, Hayes R.

Ethnic differences in the prevalency of splenomegaly and malaria in the Gambia. *Ann Trop Med Parasitol*. 1987; 81: 345-354.

14 Modiano D, Petrarca V, Sirima BS, Nebie I, Diallo D, Lamizana L, Esposito F, Coluzzi M.

Plasmodium falciparum malaria in sympatric ethnic groups of Burkina Faso, West Africa. *Parasitologia* 1995, **37**: 255-259.

15 MODIANO D., Petrarca. V., Petrarca V., Sirima B.S., Nebie I., Diallo D., Esposito F., and Coluzzi M.

Different response to *Plasmodium falciparum* malaria in West Africa sympatric ethnic groups.

Proc. Nat. Acad. USA. Vol. 93, pp. 13206-13211, November 1996

Medical Sciences

16 Dolo A, Modiano D, Guindo H, Dolo G, Maïga B, Coulibaly D, Toure Y, Coluzzi M, Doumbo O.

Interethnic comparisons of malaria susceptibility in Mali *Parassitologia* 42 (Suppl.1), 2000; **131**.

17 Dolo A, Modiano D, Maïga B, Daou M, Dolo G, Guindo H, Ba M, Maïga H, Coulibaly D, Perlman H, Blomberg MT, Toure YT, Coluzzi M, Doumbo O.

Difference in susceptibility to malaria between two sympatric ethnic groups in Mali. *Am J Trop. Med Hyg*; 2005 Mar, 72(3): 243-248.

18 Farouk, Salah E., Amagana Dolo, Sandor Berezky, Bourema Kouriba^b, Boubacar Maïga, Anna Färnert, Hedvig Perlman, Scott Montgomery, Masashi Hayano, Ogobara K. Doumbo, Marita Troye-Blomberg

Article I. Different antibody and cytokine-mediated responses to *Plasmodium falciparum* parasite in two sympatric ethnic tribes living in Mali. *Microbes infect.* 2005 janv. 7(1): 110-117. Epub 2004 Dec 16.

19 S. Berezky, A. Dolo, B. Maïga, M. Hayano, F. Granath, S.M. Montgomery, M. Daou, C. Arama, M. Troye-Blomberg, O.K. Doumbo, A. Farnert.

Spleen enlargement and genetic diversity of *Plasmodium falciparum* infection in two ethnic groups with different malaria susceptibility in Mali, West Africa. *Transactions of the Royal society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2006 Mar; 100(3): 248-257.

20 Bronner U, Divis PC, Farnet A, Singh B.

Swedish traveller with *Plasmodium Knowlesi* malaria after visiting Malaysian Borneo.

Malar J. 2009 janv 16, 8:15.

21 Gentilini M.

Médecine Tropicale : in Paludisme. 5^{ème} édition, Paris. Flammarion Médecine-sciences 1993 : pp 91-122

22 MEDECINE TROPICALE

Marc Gentilini.

Flammarion Médecine - Sciences

3^{ème} édition 1982, 4^{ème} tirage, juillet 1985.

23 Gentilini M.

Le paludisme dans Médecine Tropicale. Paris : *Flammarion*, **1990 : 91:122.**

24 Doumbo O.

Épidémiologie du paludisme au Mali. Etude de la chloroquinoristance.

Essai de stratégie de contrôle basée sur l'utilisation des rideaux imprégnés de perméthrine associée au traitement systématique des accès fébriles.

Thèse de Doctorat sciences Biologiques (Parasitologie, pathologie, Ecologie), Montpellier, 1992.

25 Miller L. H., Baruch D. I., Marsh K., Doumbo O. K.

The Pathogenic basis of Malaria *Nature* 2002; (42): 251-6.

26 OMS

Diagnostic et prise en charge du paludisme grave à falciparum ; Guide du Stagiaire, Genève, 2002 ; **101p.**

27 Angulo I. and Fresno M.

Cytokines in the pathogenesis of and protection against malaria
Clin Diag Lab Immunol; 2002; **9(6)**: 1145-52.

28 Angulo I. and Fresno M.

Cytokines in the pathogenesis of and protection against malaria
Clin Diag Lab Immunol; 2002; **9(96)**: 1145-52.

29 Clark I. A., Allewa L. M., Mills A. C. and Cowden W. B.

Pathogenesis of Malaria and clinically similar conditions *Clin. Microbiol. Rev*;
2004; **17: (3)** 509-39.

30 D.I. Baruch, J.A. Gormely, C. Ma, R.J. Howard and B.L. Pasloske.

Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1 as a parasitized erythrocyte receptor for adherence to CD36, thrombospondin, and intercellular adhesion molecule 1, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 1996; PP. 3497-3502.

31 X.Z. Su, V.M. Heatwole, S.P. Wertheimer, F. Guinet, J.A. Herrfeldt and D.S. Peterson et al.,

The large diverse gene family var encodes proteins involved in cytoadherence and antigenic variation of *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes, cell **82**: 1995; pp. 89-100.

32 OMS

UNICEF, World Malaria Report 2005 (Roll Back Malaria). **24.**

33 ANN O'FEL (1996-1997).

Association Française des Enseignants de parasitologie.
Parasitologie Mycologie. Ed. Collections Références.

34 Ambroise Thomas P.

Physiopathologie, réceptivité, résistance innée Danis M., Mouchet J. *Paludisme*, Paris, Ellipses / Aupelf 1991 ; **pp 61-5.**

- 35 Miller L. H., Mc Ginniss M.H., Holland PV., Sigmon P.**
The Duffy Blood group phenotype in American Blacks infected with *P. vivax* in Vietnam. *Am J of Trop Med Hyg* 1978; **27**: 1069-1072.
- 36 Tournamille C, Colin Y, Cartron JP, Van LE, Kim C.**
Distribution of a GATA motif in the Duffy gene promoter abolishes erythroid gene expression in Duffy-negative individuals. *Nat Genet* 1995; **10**: 224-8.
- 37 CARTRON JP.** Les groupes sanguins. In : Traité d'immunologie, Flammarion, Médecine-sciences (Paris). 1993; 187-238.
- 38** www.adhet.org : Immuno-hématologie érythrocytaire.
20 Avril 2009.
- 39 Kidson C, Lamont G, Saul A, and Nurse Gt.**
Erythrocytes from Melanesians are resistant to invasion by malaria parasites in culture. *Proc Natl Acad Sci* 1981; **78**: (58) 29-32.
- 40 Friedman Mj.**
Ultra structure damage to the malaria sickle cell. *J Protoz* 1979; **26**; 195-199.
- 41 Friedman Mj.**
Oxydant damage mediates red cell resistance to malaria, *Nature* 1979; **280**: 245-247.
- 42 Camus D.**
La réponse immune de l'hôte et l'adaptation du parasite.
Danis M. Mouchet, J. Paludisme, Paris, Ellipses/ Aupelf 1991 ; pp 66-71
- 43 Berezky S, Montgomery SM, Troye-Blomberg M, Rooth I, Shaw M.A, Farnert A.**
Evaluated anti-malarial IgE in asymptomatic individuals is associated with reduced risk for subsequent clinical malaria. *Int J Parasitol.* 2004; 34: 935-942.
- 44 Gentilini M.**
Médecine Tropicale.
Ed Flammarion, Médecine et sciences. 1993.

45 PILLY E. (1994).

Associations des Professeurs de Pathologie Infectieuse et Tropicale (APITT).
Maladies Infectieuses. Ed. 2M2.

46 Pierre A.

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien.

Paludisme. Actualités 2004.

Mise à jour le 21/09/2004.

47 DOUMBO O ; OUATTARA N.I ; KOITA O ; MAHARAUX A ; TOURE Y; TRAORE S.F ET QUILICI M.

Approche écogéographique du paludisme en milieu urbain : Ville de Bamako au Mali.

Ecol. Hum ; 1989 ; 8(3) : 3-15

48 OMS

Directives pour le traitement du paludisme Classification NLM : WC 770

ISBN 978 92 4 154694 2

WHO/HTM/MAL/2006.1108

49 O. DOUMBO, G. KOITA, S.F. TRAORE, O. SANGARE, A. COULIBALY, V. ROBERT, G. SOULA, M. QUILICI, Y.T. TOURE.

Les aspects parasitologiques de l'épidémiologie du paludisme dans le Sahara Malien. Médecine d'Afrique noire : 1991

50 Déclaration d'Abuja et le plan d'action. Extrait du sommet Africain pour faire reculer le paludisme, Abuja, 25 Avril **2000** (WHO/CDS/RBM/2000.17).

(Le 17/Mars/2009).

http://www.rollbackmalaria.org/docs/abuja_declaration_fr.pdf

51 WHO 2006. Guidelines for the treatment of malaria, Geneva,

WHO/HTM/MAL/2006.1108 (Le 18/Avril/2009)

<http://www.who.int/malaria/docs/TreatmentGuidelines2006.pdf>

- 52 Rosen B.J., Breman J.G.** Malaria intermittent preventive treatment in infants, chemoprophylaxis, and childhood vaccinations. *Lancet*, 2004, 363, 1386-1388.
- 53** Evaluation d'une stratégie basée sur le TPI à la SP comparée à la prise en charge rapide des cas de paludisme à Kambila cercle de Kati, Mali. *Thèse Med N° 72 Bamako, Mali Juin 2005.*
- 54 Arama C.**
Facteurs immunogénétiques et parasitaires impliqués dans la susceptibilité au paludisme dans deux groupes vivant en sympatrie au Mali. *Thèse de pharmacie. Bamako, 2002 N° 45.*
- 55 Hackett. LW**
Spleen measurement in malaria. *J Nat Mal Soc*, 1994; **3**: 11-13.
- 56 Coulibaly M.**
Réponse humorale anti-AMA-1 et anti-MSP-1 de deux groupes ethniques vivant en sympatrie dans la région de Mopti au Mali. *Thèse de Pharm Bko 2004 ; N° 66 : 24.*
- 57 Maiga B.**
Susceptibilité au paludisme et groupes Ethniques sympatriques dans le cercle de Koro (Mopti). *Thèse Med Bko, 2000 ; N° 105.*
- 58 Niangaly Hamidou.**
Épidémiologie du paludisme dans un village sahélien du Mali : Pongonon *Thèse Méd. Bamako, FMPOS, 2009.*
- 59 Dembélé M.**
Evaluation entomologique, parasitologique et clinique de l'efficacité des rideaux et couvertures imprégnés à la perméthrine dans la stratégie de contrôle du paludisme. *Thèse Médecine .Bamako, ENMP, 1990. N-M-89.*

60 Traoré S.

Epidémiologie du paludisme en zone de savane Sud-Soudanienne au Mali : le village de Pimpèrèna dans la region de Sikasso de Juin 1992 à Septembre 1993. *Thèse de Medecine*. Bamako, ENMP, 1996. N : 96-M-16.

61 Bryceson ADM, Fleming AF, Edington GM.

Splenomegalie in Northern Nigeria. *Acta Trop.* 1987; 33(3): 185-214.

62 Mosmann TR, Coffman RL. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev immunol* 1987; 7: 145-173.

63 Modiano D., Chicchiuini A., Petrarca V., Sirima B.S., Luomi G., Roggero M.A., Corradin G., Coluzzi M., Esposito F.

Interethnic differences in the humoral response to non-repetitive region of the *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 2001; 414: 305-308.

64 Armead H., Johnson et al.

Human leucocyte Antigen class II alleles influence levels of antibodies to the *Plasmodium falciparum* asexual-stage AMA-1 but not to MSP-2 and MSP-1. *Infection and immunology*, 2004, p.2762-2771, vol.72, N°5.

65 Dolo A., Thera M.A., Baby M., et al.

Strain-specific antibody responses to potential malaria vaccine antigens in Mali. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2003, **69** (3) *Suppl*: 495

66 Dolo A.

Réponse immunitaire anti-TRAP (Thrombo-spondin Related Adhesive Protein) et la morbidité palustre dans une zone d'hyperendémie palustre au Mali (Afrique de l'Ouest). *Thèse Doctorat*, Université de Rome « LA SAPIENZA », 1996.

67 Guindo H.

Épidémiologie du paludisme et dynamique de la chloroquino-résistance dans une zone de savane soudano-guinéenne au Mali.

Thèse de pharmacie Bamako, 1998, N°24

68 Traoré A. M.

Analyse de la situation du paludisme au Mali. Prise en charge du paludisme grave et compliqué.

Thèse Méd. Bamako, FMPOS, 2003.N : 01-M-121

69 Haidara S.A., Doumbo O., Traoré A. H., Koita o., Dembélé M., Dolo A., Pichard E., Diallo A.N.

Place du paludisme dans les syndromes fébriles en médecine interne à l'Hôpital du point G.

Medecine d'Afrique Noire : 1991, 38 (2).

70 T SMITH

Attributable Fraction estimate and Case Definitions for malaria in Endemic Areas :

Statics in Medicine, vol 13, 2345-2358 (1994).

71 Coulibaly D., Thèra M.A., Kayentao K., Sissoko M.S., Guindo A., Koné A.k., Diop S., Diakité C., Cissé M.O., Plowe C., Diallo D., Wellems T., Doumbo O.

Impact de la prise en charge communautaire sur la morbidité et la mortalité liées au paludisme. 1997-2002.

Rapport d'activité Bandiagara Malaria Project (BMP), 2003.

72 Poudiougou B., Sidibé T., Doumbo O., Minta D., Dolo A., Traoré M.S., Keita M.M., Touré M.

Épidémiologie du paludisme grave de l'enfant au Mali.

Mali Médical 1996 T XI N° 3 et 4.

73 Minta D., Doumbo O., Keita M.M., Sidibé T., Poudiougou B., Dolo A., Pichard E.

Morbidité et létalité palustre dans le service de pédiatrie de Bamako durant la saison de transmission 1993-1994.

Mali Médical 1996 T XI N° 3 et 4.

74 Keita M.

Etude des aspects cliniques, biologiques et évolutifs du paludisme grave et compliqué.

Thèse de Médecine. Bamako, FMPOS, 2002. N : 02-M-7.