

**MINISTRE DES ENSEIGNEMENTS
REPUBLIQUE DU MALI
SECONDAIRE, SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

- Une Foi



Un Peuple – Un But



**FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET
D'ODONTO – STOMATOLOGIE**

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2010-2011

N°...../

Thèse :

**Epidémiologie du paludisme dans une zone
soudanoguinéenne du Mali, Kambila cercle de
Kati.**

Présentée et soutenue publiquement le 18/Mars /2011

Devant le jury de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Par M. Seydou Dia

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine (Diplôme D'état)

Jury

<u>Président :</u>	Pr. Ogobara	K.	DOUMBO
<u>Directeur de Thèse :</u>	Pr. Boubacar		TRAORE
<u>Co-directeur de Thèse :</u>	Dr. Kassoum		KAYENTAO
<u>Membres :</u>	Pr. Mahamadou	Ali	THERA
	Dr. Mahamadou	Soumana	SISSOKO

DEDICACES

A mon père,

Feu Salif Dia

Pour l'éducation

Pour l'amour

En témoignage de ma profonde affection

Je te remercie papa pour l'aide que tu n'as cessé de m'apporter et pour les valeurs de courage et de persévérance que tu nous as inculqué.

Ce travail est le tien.

A ma mère,

Aissata Doucouré

Pour ton amour,

Pour tous tes sacrifices,
ta patience

Pour toute l'affection maternelle dont tu as fait preuve

En témoignage de mon éternelle reconnaissance.

A mes frères et sœurs :

Issouf, Oumar dit Barou, Houléyematou, Aissata dite Goggo, Zeinabou dite Laveille, Diahara dite Ina.

Je sais la fierté que vous affichez à mon égard, je tiens donc à vous exprimer mes sentiments fraternels.

Amour fraternel !

REMERCIEMENTS

A l'Eternel Dieu le Miséricordieux

Louange et Gloire à Toi.

A mon Papa Oumar Dia

Vous m'avez appris à marcher pour la toute première fois sur le chemin de l'école.

Merci pour tout.

A ma tante Aissata Dia dite Goggo et famille

Votre fils que je suis vous dit merci de tout cœur.

Les simples mots ne pourront jamais exprimer ce que vous avez fait pour moi.

Ce travail est le votre.

Que Dieu tout Puissant vous le paye au centuple.

En témoignage de mon respect et ma profonde gratitude

A Mme Traoré Hawa Ali Traoré et famille

En témoignage de mon amour, de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A mon oncle Idrissa Doucouré

Mes mamans: Arkietou Dourouré, Mariame Doucouré

En témoignage de mon amour et de ma profonde admiration

Que Dieu vous protège et vous prête bonne santé et longue vie.

Je voudrais dire merci à :

Dalata Dia et Famille, Moctar Ba et famille, Souleymane Traoré et Famille, Oumar Haidarra et famille, Baba Dia et famille, Boubacar Maiga, Jémila Dia, Hawa Dia, Tanti Dia, Mariame Dia, Abdoul Dia et famille, Nasser Dia, Koura Traoré, Fanta Dia, Fanta Traoré, Soumaila Traoré, Dalata Traoré, Mounna Maiga, Seydou Dia, Madou Coulibaly, Madou Ndiaye,

A tous mes cousins et à toutes mes cousines,

A tous mes neveux et à toutes mes nièces,

A mes tantes

A mes oncles

A mes camarades d'enfance.

Grand merci

À tous mes Maîtres de l'enseignement primaire, secondaire, et supérieure

À tous ceux qui ont participé à ma formation

Que Dieu vous bénisse

A mes camarades de promotion 2000-2006

Merci pour les moments passés ensemble

Merci pour votre aide et soutien.

A l'association des élèves et étudiants ressortissants du nord **GAKASSINEY**

A l'association des élèves et étudiants ressortissants de Tombouctou **ASEERT**

A l'association santé plus de la commune IV

Merci pour les leçons de la vie

Je voulais vivre ce temps à l'association pour l'éternité! Mais...! Comme on le dit à chaque époque son temps. Je vous dis encore merci.

A mes encadreurs du MRTC/DEAP.

Pr Boubacar Traoré ; Dr Aissata Ongoiba, Dr Kassoum Kayentao ; Dr Didier Doumtabé ;
Dr Doumbo Safiatou Niaré.

Aux camarades et collègues du PREMA

Dr Younoussé Koné ; Dr Abdramane Traoré ; Dr Moussa Niangaly;
Dr Hamadoune Diakité; Dr Sidi Koné; Dr Abdramane Batilly; Dr Ousmane Sangaré ;
Dr Hawa Soumaré; Dr Sory Traoré ; Dr Ousmane Coulibaly
Merci pour l'initiation à la recherche.

A la famille PREMA :

Plus qu'une équipe de recherche nous sommes une famille.

Merci pour m'avoir accueilli dans cette famille.

Tout le personnel du MRTC/DEAP un grand merci

A Dr Salaha Garba, Dr Hameye Sall, Dr Harouna Sogoba, Alassane Mono, Ramata Mono,
Madou Coulibaly; Baba Diarra.

En témoignage de mon amitié sincère.

Aux familles Traoré, Bathily, Doucouré, Coulibaly, Dia, Doucouré
Un grand merci

Merci à tous ceux qui ont de près ou de loin contribué à la réalisation de ce travail.

LISTE DES FIGURES

Figures	Pages
1 : Estimation de la durée de la transmission du paludisme au mali basée sur le nombre de mois consécutif avec au moins 60 mm de pluie.....	8
2 : Cycle biologique du <i>Plasmodium</i> humain.....	10

3 : Pluviométrie de Kambila au cours des quatre années de suivi.....	26
4 : Plan du village de Kambila.....	27
5 : Schéma de la cohorte.....	29
6 : Goutte épaisse.....	33
7 : Frottis mince.....	32
8 : Les principales manifestations cliniques du paludisme rencontrées.....	45
9 : Indice plasmodique au cours des passages transversaux dans la population d'étude.....	47
10 : Estimation du délai de survenu du premier épisodes de paludisme chez les enfants et les adultes de la cohorte selon la méthode de Kaplan-Meier.....	48

LISTE DES TABLEAUX

I : Répartition de la population d'étude par classe d'âge et par sexe.

II : Répartition de la population d'étude par classe d'âge et par ethnie.

III : Répartition de la population d'étude par groupe sanguin.

IV : Répartition de la population d'étude par type d'hémoglobine.

V : Répartition de la population d'étude par classe d'âge et par hémoglobinopathie (déficit en G6PD*A) au niveau du sexe féminin.

VI : Répartition de la population d'étude par classe d'âge et par hémoglobinopathie (déficit en G6PD*A) au niveau du sexe masculin.

VII : Répartition de la population d'étude par classes d'âge et par hémoglobinopathie (thalassémie- α).

VIII : Répartition des exclus de l'étude selon le motif au cours des quatre années de suivi.

IX: Prévalence de l'anémie par passage au cours du suivi actif.

X : Indice plasmodique au cours du suivi actif dans la population d'étude.

XI : Incidence du paludisme par classe d'âge au cours du suivi passif.

XII : Moyenne d'épisodes de paludisme par classe d'âge au cours du passif.

XIII : Relation entre fièvre et paludisme selon la classe d'âge au cours du suivi passif.

XIV : Répartitions des sujets selon la fièvre objectivée et la présence de *Plasmodium falciparum*.

XV : Relation entre fièvre objectivée et parasitémie au cours du suivi passif.

XVI : Relation entre fièvre et anémie au cours du suivi passif.

XVII : Répartition des cas de paludisme par année.

XVII : Répartition des formes graves par classe d'âge dans le groupe des enfants.

GLOSSAIRE

°C : Degré Celsius.

C.E.I : Comité d'Ethique Institutionnel.

CSCOM : Centre de Santé Communautaire.

CPN: Consultation Pré Natale.

dl: Décilitre.

DEAP : Département Epidémiologie des Affections Parasitaires.

FMPOS : Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie.

FM : Frottis Mince.

G6PD : Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase

G6PD*A : Déficit en Glucose 6 Phospho-Déshydrogénase A.

GE : Goutte Epaisse.

g : Gramme.

Hb : Hémoglobine.

IC : Intervalle de Confiance.

Ig : Immunoglobuline.

IG : Indice Gamétocytaire.

IP : Indice Plasmodique.

IR : Insuffisance Rénale.

IS : Indice Splénique.

Max : Maximum.

MGDP : Moyenne Géométrique des Densités Parasitaires.

Min : Minimum.

mm Hg : Millimètre de Mercure.

MRTC: Malaria Research and Training Center.

NIAID: National Institute of Allergy and Infectious Disease.

NIH: National Institutes of Health.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

P : *Plasmodium*

PDESC : Programme de Développement Economique Social et Culturel.

Perses : Personnes

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

SP : Sulfadoxine Pyriméthamine

TPI : Traitement Préventif Intermittent

µl : Microlitre.

µmol/l : Micromole par litre.

Indice plasmodique(IP) : Représente le pourcentage de sujets examinés présentant des hématozoaires dans leur sang périphérique, quelque soit la forme ou l'espèce plasmodiale en cause.

Incidence : C'est le nombre de nouveaux cas d'une maladie pendant une période de temps donnée et dans une population déterminée.

Prévalence : C'est le nombre de cas de maladie ou de personne malade existant ou survenant dans une population déterminée, sans distinction entre les cas nouveaux et les cas anciens.

Suivi passif : Le sujet malade se présente en consultation médicale de lui-même.

Suivi actif : Les sujets de la cohorte sont recherchés activement pour l'évaluation des paramètres cliniques et ou biologiques.

Anémie : Nous avons défini l'anémie comme étant un taux d'hémoglobine inférieur ou égale à 12g/dl.

Anémie modérée : elle est dite modérée si le taux d'hémoglobine est compris entre 7 et 12g/dl.

Anémie sévère : L'anémie est dite sévère si le taux d'hémoglobine est inférieur à 7g/dl.

	Pages
INTRODUCTION.....	1
OBJECTIFS.....	3
1. L'objectif général.....	3
2. Les objectifs spécifiques.....	3
I. GENERALITES.....	4
A. EPIDEMIOLOGIE.....	4
1. Répartition géographique.....	4
1.1 Paludisme dans le monde.....	4
1.2 Les différents faciès épidémiologiques du paludisme.....	4
2. Agents pathogènes et	
vecteurs.....	6
3. Mode de transmission.	
.....	7
4. Facteurs favorisant la transmission.....	8

B. PHYSIOPATHOLOGIE.....	9
1. Cycle biologique des <i>plasmodiums</i> humains.....	9
2. Conséquence du cycle : Effets morbides, leur mécanisme.....	11
2.1 Accès palustre simple.....	11
2.2 Paludisme grave ou compliqué.....	11
2.3 Anémie palustre.....	11
2.4 Splénomégalie palustre.....	12
2.5 Formes cliniques	12
2.6 Réceptivité de l'homme au paludisme-résistance innée.....	14
C. ASPECTSCLINIQUES.....	15
1. Type clinique.....	15
1.1 Symptôme.....	15
1.2 Biologie.....	15
1.3 Evolution.....	16
2. Complications.....	16
E. TRAITEMENT.....	18
1. Curatif.....	18
2. Prophylaxie.....	19
3. Les antipaludiques et les moyens de lutte utilisés.....	20
3. 1. Définition.....	20
3. 2. Classification.....	20
3. 3. Les associations.....	20
3. 4 Programme National de Lutte contre le Paludisme au Mali (PNLP/Mali).....	21
II. METHODOLOGIE.....	22
1. Choix de Kambila.....	22
2. Historique	22
3. Situation géographique.....	22
3.1. Caractéristiques physiques.....	22
3.2. Démographie.....	24
3.3. Activités économiques	24
3.4. Infrastructures socio-sanitaires	25
4. Type et période d'étude.....	26
5. Echantillonnage.....	27

6. Taille de l'échantillon.....	27
7. Procédure du consentement éclairé	27
8. Enrôlement des volontaires.....	27
9. Sélection et recrutement des sujets.....	28
10. Personnel de travail sur le terrain.....	29
11. Technique d'étude.....	29
A. Mesure et collecte des variables.....	29
B. Variables mesurées	29
B.1. Variables sociodémographiques	29
B.2. Evaluation clinique et traitement (Variables cliniques).....	29
B.2.1. Matériels.....	29
B.2.2. Paramètres cliniques.	29
B.2.3 L'évaluation de la température.....	30
B.2.4. Appréciation de la rate.....	30
B.3. Variables paracliniques.....	30
B.3.1. Etude parasitologique.	30
B.3.1.1. Matériel et réactif.....	30
B.3.1.2. Goutte épaisse.....	31
B.3.1.3. Frottis mince.....	33
B.3.2. Paramètres biologiques.	33
B.3.2.1. Détermination du taux d'hémoglobine.	33
C. Organisation du travail.....	34
12. Prise en charge des malades.....	36
13. Collecte des données et monitoring.....	36
14. Considérations éthiques.	37
15. Monitoring des événements adverses et les reports.....	37
10. Collecte, Saisie, Analyse des données.....	38
III.RESULTATS.....	40
1. Résultats globaux.....	40
2. Résultats cliniques et parasitologique.....	44
VI. COMMENTAIRE ET DISCUSSION.....	53
1. Résultats globaux	53
2. Résultats cliniques et parasitologiques.	54
V. CONCLUSION.....	59

VI. RECOMMANDATIONS.....	60
REFFERENCES.....	61

Hommage aux membres du jury

A notre maître et Président du jury

Professeur Amagana DOLO

Maître de conférence Agrégé de Parasitologie-Mycologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Chef du DER Sciences Fondamentales.

Vous nous honorez en acceptant de présider le jury de ce modeste travail.
Vos qualités d'endurance et de rigueur font de vous un maître à admirer dont l'exemple est à suivre.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude ainsi que notre profond et respectueux attachement.

A notre maître et juge

Professeur Mahamadou Ali THERA

Professeur Agrégé de Parasitologie-Mycologie.

Responsable de l'Unité de Développement de Vaccins Antipaludiques (MMVDU) du MRTC de la FMPOS.

Cher maître, vous nous honorez en acceptant de prendre votre précieux temps pour juger ce travail. Votre simplicité, vos qualités scientifiques et humaines font de vous un maître respecté au sein de notre faculté.

Nous vous disons un grand merci et veuillez recevoir l'expression de nos sentiments de gratitude et de profond respect.

A notre Maître et juge

Docteur Mahamadou Soumana SISSOKO

Coordinateur du Cours Supérieur d'Epidémiologie pour cadres supérieurs de la santé en Afrique.

Chercheur au MRTC de la FMPOS.

Les mots nous manquent pour vous exprimer toute notre joie de vous compter parmi les membres du jury. Vos qualités humaines font de vous un maître admiré.

Trouvez ici cher Maître, l'expression de notre profond respect et de notre profonde gratitude.

A notre maître et directeur de thèse.

Professeur Boubacar TRAORE

Maître de conférence de Parasitologie – Mycologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d’Odonto- Stomatologie.

Responsable de l’unité Paludisme et Grossesse (PREMA) du MRTC.

1^{er} Assesseur du Doyen de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d’Odonto- Stomatologie.

Vous m’avez fait honneur en m’acceptant dans votre équipe.

Votre modestie, votre disponibilité, votre humanisme et vos connaissances scientifiques immenses nous ont beaucoup marqués.

Soyez assurez cher maître de notre sincère admiration et notre profond respect.

A notre maître et co-directeur de thèse

Docteur Kassoum KAYENTAO

Titulaire d’un Master en Santé Publique, Spécialité Bio-statistique.

Co-Responsable de l’unité Paludisme et Grossesse du MRTC.

Cher Maître, votre rigueur scientifique, votre disponibilité et votre sollicitude vis-à-vis de vos élèves témoignent votre sens élevé du travail bien fait et votre souci de transmettre vos connaissances à vos cadets.

Nous vous remercions d'avoir accepté de codiriger ce travail malgré vos multiples occupations.

Recevez ici, cher Maître, le témoignage de notre profonde gratitude, ainsi que notre grande admiration.

INTRODUCTION :

Erythrocytopathie fébrile et hémolysante, le paludisme ou malaria est dû au développement et à la multiplication d'une ou plusieurs des cinq espèces plasmodiales inféodées à l'homme : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax* et *Plasmodium knowlesi*. Ces parasites sont inoculés à l'homme par la piqûre infestante d'un moustique femelle anophèle femelle du genre *Anophèles*, lors d'un repas sanguin¹.

L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'en 2006, 3,3 milliards de personnes étaient exposées au paludisme dont 97% en Afrique. On estime à 247 millions le nombre d'épisode de paludisme, à 881 000 le nombre de décès du paludisme, dont 91% en Afrique avec 85% des cas chez les enfants de moins de cinq ans².

Son impact socio-économique est considérable : baisse de la productivité, coût des soins et d'hospitalisation surtout en zone rurale où la saison de forte transmission du paludisme coïncide avec l'épuisement des réserves de céréales et la période de pleine activité champêtre. Le coup économique global du paludisme est estimé à 12 milliards de dollars US par an pour l'Afrique seule.

Dans la zone subtropicale et au Mali deux principaux vecteurs sont incriminés dans la transmission du paludisme : *Anophèles gambiae s.l* et *Anophèles funestus*³. Les données parasitologiques obtenues lors des différents travaux au Mali, montrent que quatre espèces plasmodiales sont rencontrées : *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. vivax*. *Plasmodium falciparum* est l'espèce la plus répandue et la plus meurtrière surtout en saison de transmission et représente 85 à 95% de la formule parasitaire⁴.

La maladie sévit sur tout le territoire du Mali. Elle est responsable de 34 à 39% des motifs de consultation dans les services de santé⁵. Le paludisme est la première cause de mortalité (13%) et de morbidité (15,6%) dans la population générale⁶ ; il demeure la principale étiologie des anémies sévères observées chez la femme enceinte et chez les enfants en zone tropicale. Dans le service de médecine interne du Point G, le paludisme est responsable de 12,8% des syndromes fébriles⁷. La mortalité spécifique liée à cette érythrocytopathie dans la population des enfants de moins de 5 ans est estimée entre 25 et 35% de la population infanto-juvénile globale⁸. Ces décès sont imputables à deux complications principales : le neuropaludisme et l'anémie.

Les campagnes d'éradications entreprises par l'OMS depuis les années 1958 se sont soldées par un échec dans la majorité des pays d'endémie d'Afrique. Le non prise en compte des réalités épidémiologiques et socio-anthropologiques pourrait expliquer en partie l'échec de ces campagnes.

Actuellement, l'OMS préconise une stratégie basée sur quatre composantes à savoir :

- Le diagnostic rapide et le traitement précoce des cas
- La planification et la mise en œuvre des mesures de prévention sélective et durable y compris la lutte antivectorielle (la pulvérisation intra domiciliaire et traitement préventif intermittente).
- La détection précoce et la prévention des épidémies.
- Le renforcement des capacités locales en matière de recherche fondamentale et appliquée pour une évaluation régulière de la situation du paludisme dans les pays.

Le Mali dispose, depuis 1993 d'un programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) sous forme de déclaration de politique nationale de lutte contre le paludisme. Ce programme actuellement (en 2009) régie en direction nationale de lutte contre le paludisme doté d'une certaine autonomie de gestion.

L'établissement d'une carte épidémiologique pour chaque zone devient nécessaire afin de mettre en œuvre des stratégies de lutte adaptées aux différentes particularités locales.

Ainsi la présente étude, a pour but de décrire l'épidémiologie du paludisme dans une zone soudano guinéenne du Mali, Kambila, cercle de Kati.

OBJECTIFS :

1. L'objectif général :

- ✓ Décrire l'épidémiologie du paludisme à Kambila mai 2006 à décembre 2009.

2. Les objectifs spécifiques :

- ✓ Déterminer l'incidence du paludisme à Kambila de mai-2006 à décembre 2009.
- ✓ Déterminer l'indice plasmodique du paludisme à Kambila de mai-2006 à décembre 2009.
- ✓ Identifier les formes cliniques du paludisme rencontrées à Kambila.
- ✓ Décrire les principales manifestations cliniques du paludisme à Kambila.
- ✓ Déterminer la prévalence de l'anémie à Kambila de mai 2006 à décembre 2009.

I. GENERALITES :

A. EPIDEMIOLOGIE :

1. REPARTITION GEOGRAPHIQUE :

1.1. LE PALUDISME DANS LE MONDE :

Le paludisme est une endémie mondialement répandue. Il est une des premières causes de mortalité infantile dans les pays en voie de développement. D'après l'OMS en 2006, le paludisme sévissait d'une manière endémique dans 109 pays dont la répartition géographique est la suivante : 45 en Afrique, 21 en Amérique, 4 en Europe, 14 en méditerranée orientale, 8 en Asie du Sud-est et 9 du pacifique occidental.

1.2 LES DIFFERENTS FACIES EPIDEMIOLOGIQUES DU PALUDISME :

EN AFRIQUE :

L'Afrique est un continent qui présente sur le plan géographique plusieurs faciès épidémiologiques hétérogènes et dynamiques. De nombreux facteurs tels que les facteurs naturels, anthropologiques et biologiques interviennent dans la définition des faciès épidémiologiques.

L'Afrique compte cinq (5) faciès épidémiologiques : **faciès équatorial, faciès tropical, faciès sahélien, faciès désertique, faciès montagnard et austral.**

Les **îles des Comores et Madagascar** réunissent sur leur territoire la plupart des différents faciès Africaines⁹.

AU MALI :

Au Mali, il existe cinq (5) faciès épidémiologiques de transmission du paludisme⁷:

- Une zone soudanienne à transmission saisonnière longue de 4 à 6 mois, avec une Pluviométrie de 1250 mm d'eau par an. Le paludisme y est holo-endémique avec un indice plasmodique (IP) d'environ 85% de juin à novembre. La prémunition 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 avec une pluviométrie de 200 à 800 mm d'eau par an. Le paludisme y est hyper-endémique avec un indice plasmodique variant entre 50 et 75%. ; La prémunition est atteinte autour de 9 ans et le neuropaludisme est une des complications les plus fréquentes entre 1 à 9 ans.

- Une zone de transmission sporadique voire épidémique correspondant au Sahara avec 200 mm d'eau par an. L'IP est inférieur à 50% ; même les adultes de cette zone sont exposés au risque de paludisme grave ou compliqué.
- Des 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, avec l'IP 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 de Bamako courent aussi le risque de paludisme grave.

2. Agents pathogènes et vecteurs :

2.1 Agents pathogènes :

Cinq espèces plasmodiales inféodées à l'homme, ce sont :

- ***Plasmodium falciparum*** : responsable de la fièvre tierce maligne, est l'espèce la plus redoutable et la plus intensément répandue. Elle est responsable de la quasi-totalité des décès dus au paludisme. Elle représente 85 à 90% de la formule parasitaire au Mali. Il attaque aussi bien les érythrocytes jeunes (réticulocytes) que les plus âgés¹⁰. L'espèce *P. falciparum* est surtout répandue dans les zones intertropicales où le paludisme sévit de façon endémique.

- ***Plasmodium malariae*** : représente 10 à 14%, est l'agent de la fièvre quarte, c'est un parasite qui a surtout des affinités pour les globules rouges âgés, il est essentiellement présent en Afrique et en Asie. Cette espèce n'est pas meurtrière mais peut entraîner des rechutes jusqu'à 20 ans après la primo-infection due à la présence des formes pré-érythrocytaires (formes latentes ou hypnozoïtes) s'exprimant à l'occasion d'une agression, telle une splénectomie¹¹.

- ***Plasmodium ovale*** : représente moins de 1%. Il est responsable de la fièvre tierce bénigne, présent surtout dans les régions où *P. vivax* est absent ou rare (Afrique noire). Cette espèce ne tue pas mais entraîne des rechutes plusieurs années (2 à 5 ans) après l'inoculation sporozoaire

- ***Plasmodium vivax*** : sa présence a été confirmée au Nord du Mali dans nos populations leucodermes en 1998 sous forme de foyers autochtones¹².

Cette espèce est aussi responsable de la fièvre tierce bénigne. Il faut noter que pour ce parasite, la pénétration dans les hématies nécessite la présence de l'antigène Duffy¹³. Ce qui explique sa répartition géographique actuelle (Asie et Amérique et exceptionnellement en Afrique du Nord).

-***Plasmodium knowlesi*** : espèce dont l'inféodation à l'homme a été récemment mise en évidence.

Le *Plasmodium* est un sporozoaire ayant deux types de multiplication :

- une multiplication sexuée (sporogonie) chez le moustique,
- une multiplication asexuée (schizogonie) chez l'homme.

2.2 Vecteurs :

Le vecteur est un moustique *culicida* du genre *Anophèles*. Les espèces vectrices sont nombreuses et d'autant plus redoutables qu'elles ont une affinité pour l'homme (espèces anthropophiles). Elles se nourrissent et se reposent dans les maisons (espèces endophiles ou domiciliaires). Seule la femelle hématophage assure la transmission.

Au Mali, ce sont les membres du complexe *Anophèles gambiae sl* et *Anophèles funestus* qui transmettent le paludisme entre 18 heures et 6 heures du matin. Leur durée de vie moyenne est d'un mois Erreur : source de la référence non trouvée.

3. Mode de transmission :

L'épidémiologie du paludisme comporte l'étude de quatre éléments dont la réunion simultanée est indispensable au développement de la maladie :

- La présence d'hommes porteurs de gamétocytes du *Plasmodium* dans leur sang périphérique : le développement du parasite ne se poursuit que lorsque les gamétocytes sont ingérés par le moustique *Anophèles*. Cela suppose que le portage des formes sexuées soit essentiel dans le développement du parasite, en effet c'est chez le moustique anophèle qu'a lieu les recombinaisons durant la méiose **Erreur : source de la référence non trouvée**¹⁴. Ainsi, les porteurs de gamétocytes sont essentiels dans la transmission, d'où l'idée de la recherche d'un vaccin bloquant la transmission entre l'homme et le vecteur.
- L'existence d'une population d'anophèles vecteurs : très souvent la présence des *anophèles* ne signifie pas la transmission malgré la présence de porteur de gamétocytes. Pour qu'il ait une transmission il faudra une compatibilité entre le parasite et le vecteur. Le parasite a besoin de conditions physiologiques pouvant permettre son développement (sa morphogénèse) en défiant la réponse immunitaire de son hôte. Ainsi, il y a une spécificité d'interaction entre le parasite et le vecteur qui est la base du maintien de la transmission d'un agent infectieux. En général, la chaîne épidémiologique du paludisme requiert cette compatibilité.
- La présence d'hommes réceptifs au *Plasmodium* : des études ont bien montré la présence des récepteurs antigéniques par lesquels le parasite pénètre les globules rouges. C'est ainsi que les antigènes Duffy sont nécessaires pour l'infection des hématies par le *plasmodium*

*vivax*¹⁵. C'est pour cette raison que les infections par *P. vivax* sont rares dans la population mélanoderme qui est Duffy négatif en Afrique.

- Des conditions écologiques favorables¹⁵. A côté de cette mode de transmission naturelle il existe le paludisme transfusionnel.

4. Facteurs favorisant la transmission :

Les facteurs environnementaux tels que la température, la pluviométrie et l'humidité relative sont des éléments déterminants dans l'épidémiologie du paludisme.

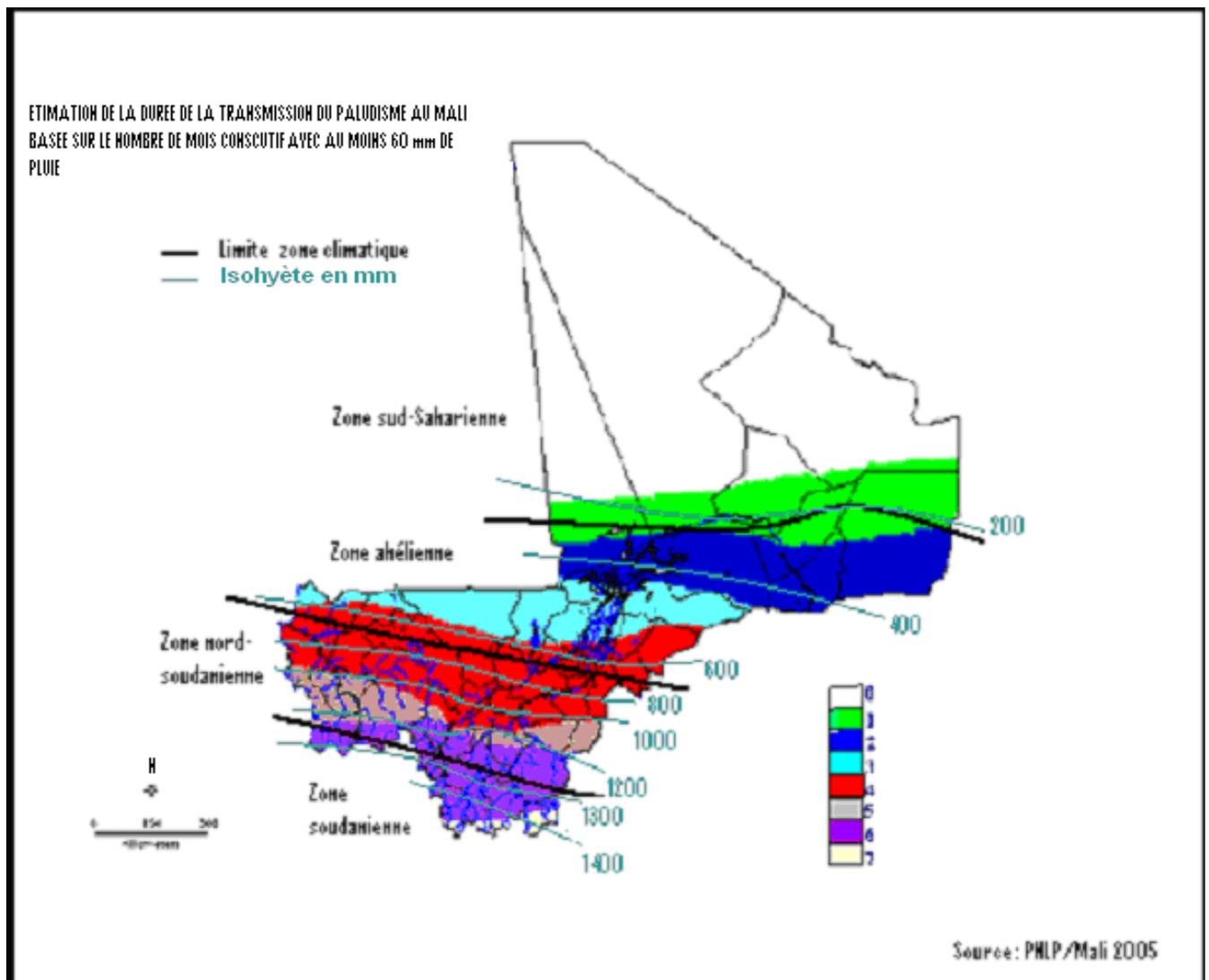


Figure 1 : ESTIMATION de la durée de la transmission du paludisme au Mali basée sur le nombre de mois consécutif avec au moins 60 mm de pluie.

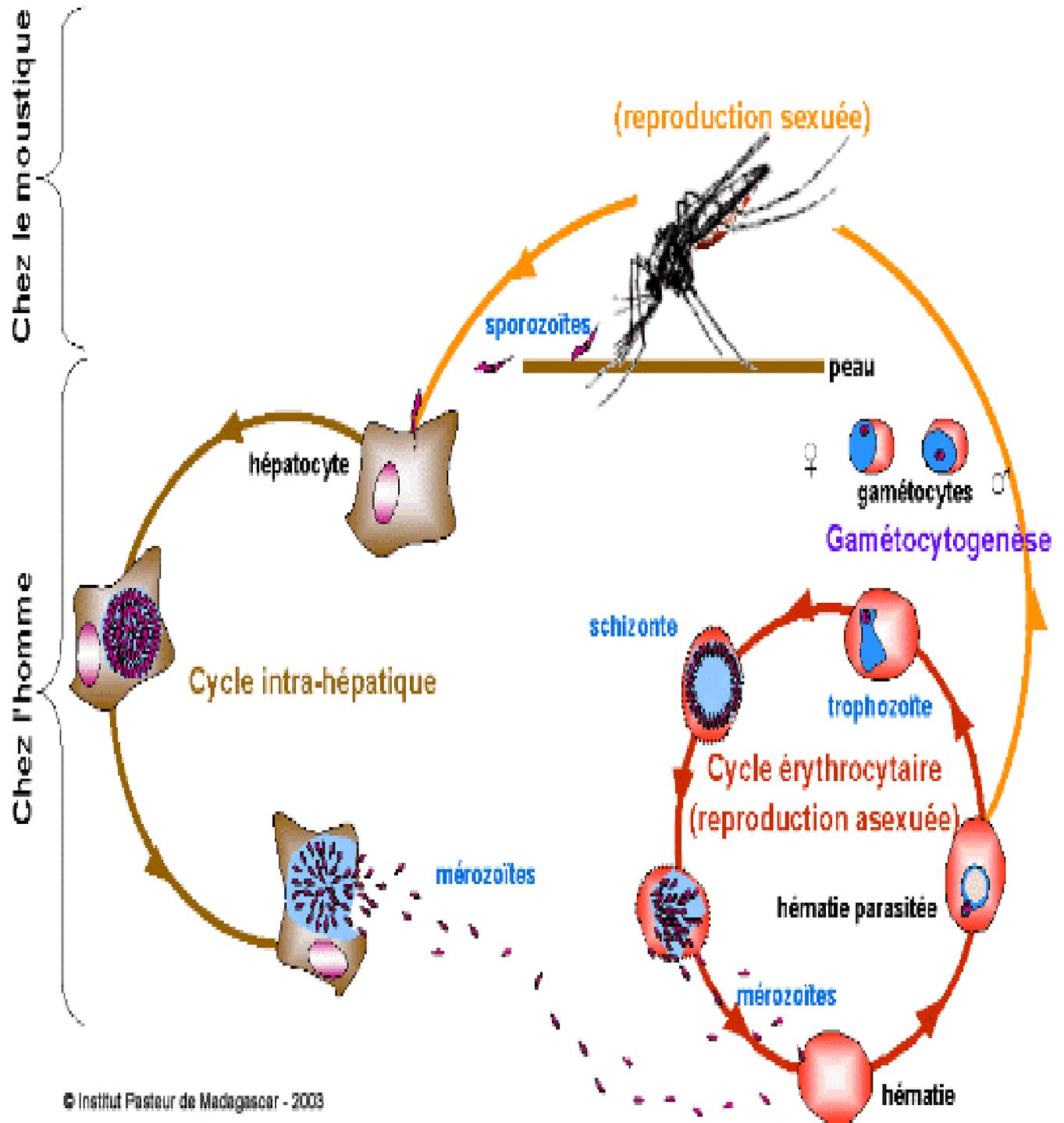
B. CYCLE BIOLOGIQUE DES *PLASMODIES* HUMAINES :

Inoculés à l'homme par la piqûre infestante de l'anophèle femelle. Les sporozoïtes transitent 30 minutes dans le sang puis colonisent le foie où ils restent quiescents (hypnozoïtes) pour *P. ovale* et *P. vivax* (dont la présence explique les rechutes) ou par multiplication nucléaire. Ils deviennent des schizontes intra-hépatocytaires ou corps bleus : c'est la phase pré-érythrocytaire qui dure 7 à 21 jours en fonction de l'espèce plasmodiale.

Après un temps variable la rupture des corps bleus libère des mérozoïtes qui par endocytose pénètrent dans les globules rouges, débute ainsi le cycle schizogonique sanguin ou phase érythrocytaire. Dans les globules rouges, les mérozoïtes prennent à mesure de leur croissance différentes formes appelées trophozoïtes puis schizontes à la suite d'une multiplication nucléaire et enfin, corps en rosace en 48 heures pour *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* et en 72 heures pour *P. malariae*. Ils font éclater les globules rouges libérant ainsi de nouvelles mérozoïtes qui vont infester d'autres hématies. L'accès fébrile est lié à la libération de pyrogènes lors de l'éclatement des globules rouges.

Après plusieurs cycles érythrocytaires, certains parasites se différencient en formes sexuées appelées gamétocytes, prenant dans le cas de *P. falciparum* la forme en fesselle. Ils ne peuvent poursuivre leur évolution qu'après avoir été aspirés par l'anophèle femelle lors de son repas sanguin. Dans l'estomac de l'insecte, le gamétocyte mâle subit une exflagellation donnant plusieurs gamètes mâles mobiles. Le gamète femelle est fécondé (gamogonie) donnant naissance à l'ookinète. L'ookinète migre sous la paroi épithéliale de l'estomac puis s'enkyste à sa face externe (ookyste). Si la température est suffisante, les ookystes donnent naissance aux sporozoïtes qui migrent alors jusqu'aux glandes salivaires. Chez le moustique, l'ensemble du cycle se déroule entre 10 et 40 jours selon la température extérieure et l'espèce plasmodiale¹⁵.

Le paludisme résulte de ce cercle vicieux entre l'homme et le moustique, rare sont les antipaludiques qui agissent sur la phase tissulaire hépatique, à l'inverse, nombreux sont les médicaments qui agissent à la phase érythrocytaire sanguin sur les quatre espèces plasmodiales (figure 2).



Source : Institut Pasteur de Madagascar-2003

Figure 2 : Cycle biologique du *Plasmodium* humain.

2. Conséquence du cycle : Effets morbides, leur mécanisme

2.1 Accès palustre simple :

Pour la fièvre, le facteur déclanchant est la présence du pigment malarique ou hémozoïne dans le sang. Il provient de l'éclatement des hématies parasitées et agirait sur les centres bulbaires thermorégulateurs. La fièvre peut avoir une allure continue (cycle endo-érythrocytaire mal synchronisé) ou avoir une périodicité (cycle endo-érythrocytaire bien synchronisé avec libération régulièrement répétée de pigment malarique dans le sang).

L'hépatomégalie et surtout la splénomégalie sont la conséquence de l'hyperactivité du système monocyte-macrophage chargé de débarrasser l'organisme aussi bien du pigment malarique que des débris érythrocytaires.

2.2 Paludisme grave ou compliqué :

Seule l'espèce *P. falciparum* est responsable du paludisme grave ou compliqué. Il s'observe chez les sujets non immuns (jeunes enfants, expatriés, sujets vivants en zone hypo-endémique). Malgré de nombreuses études récentes en paludologie, le mécanisme du paludisme grave ou compliqué reste complexe.

2.3 Anémie palustre :

En zone sub-saharienne, le concept d'anémie palustre est difficile à définir, l'on reconnaît à l'anémie souvent des étiologies multifactorielles. Mais elle atteint avec prédilection les nourrissons, les enfants et les femmes enceintes notamment les primigestes. L'anémie est le plus souvent attribuée au paludisme quand elle survient chez les malades en période de transmission intense du paludisme (saison des pluies et surtout vers la fin de celle-ci).

L'anémie associée est un facteur de pronostic de la maladie palustre ; elle est la conséquence de la lyse des globules rouges non parasités qui serait secondaire aux modifications survenant à la surface de ces cellules au cours de l'infection palustre notamment la surexpression des IgG et des protéines d'origine parasitaires¹⁶. On ne connaît pas chez l'homme l'importance relative de cette hémolyse concernant les globules rouges non parasités. Par contre, l'hémolyse secondaire à l'introduction du sporozoïte des plasmodies dans l'organisme était la plus connue pour expliquer l'anémie observée au cours d'une infection palustre. Plus récemment l'accent a été mis sur le rôle d'un déficit de production de la moelle hématopoïétique à cause d'un phénomène de dysérythropoïèse.

Dans cette inhibition intervient des facteurs parasitaires, les médiateurs solubles libérés par les lymphocytes ou les macrophages, un dysfonctionnement des macrophages.

Mais il est primordial de savoir que le plus souvent, l'anémie survient en zone sub-saharienne sur des terrains déficitaires en éléments nécessaires à l'érythropoïèse notamment le fer. Elle peut être associée à d'autres affections virales et bactériennes responsables d'un état inflammatoire pouvant entraîner un déficit de production érythrocytaire par trouble de l'utilisation du fer par les érythroblastes^{17 18}.

Les mécanismes de l'anémie associée au paludisme sont encore incomplètement élucidés mais la conjonction de ces deux mécanismes constitue un facteur d'aggravation et de mauvaise tolérance à l'anémie.

2.4 Splénomégalie palustre :

La rate, organe essentiel, agit comme moyen de défense par séquestration d'hématies parasitées et sans doute d'hématies saines sensibilisées par des antigènes plasmodiaux. Elle participe également aux déclenchements des mécanismes cellulaires et humoraux. L'hypertrophie de la rate est la conséquence de l'hyperactivité du système monocytes-macrophages chargé de débarrasser l'organisme aussi bien du pigment malarique que des débris érythrocytaires.

Chez l'enfant de 4 mois à 10 ans, la fréquence de la splénomégalie est considérée comme un bon indice de la morbidité palustre. Dans les zones d'endémie palustre stable, elle disparaît progressivement entre 10 et 15 ans, témoignant de l'acquisition de la prémunition.

2.5 Formes cliniques :

2.5.1. Le paludisme de primo-invasion :

Il frappe les sujets neufs et les enfants de moins de 5 ans. IL associe habituellement :

- une fièvre à 39-40°C, continue, parfois irrégulière ;
- un malaise général : courbatures, céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée (classique "embarras gastrique fébrile") et des myalgies.

L'examen physique trouve une discrète hépatomégalie douloureuse sans splénomégalie.

2.5.2. Accès palustre simple :

Les accès se produisent selon une périodicité de 36 à 48 heures pour *P. falciparum*. Ils évoluent de façon stéréotypée en trois (3) phases :

- **phase de frissons** : (dure une heure) : sensation de froid intense, le malade grelotte et accumule des couvertures. La température monte à 39°C, le pouls est rapide, la tension artérielle est basse ; il existe parfois une splénomégalie.

- **phase de chaleur** : (2 à 6 heures) : la température atteint 40°C ; la peau est brûlante. Le malade rejette les couvertures. Soif, nausée, céphalées sont fréquentes. La rate diminue de volume.

- **phase de sueurs** : (1 à 2 heures) abondantes, le malade mouille ses draps. La température chute et est suivie de sensation de bien-être.

L'accès palustre est considéré comme simple, car il n'est associé à aucun signe de gravité.

2.5.3. L'accès palustre grave et compliqué :

L'OMS, le définit en 2000 comme étant la présence de forme asexuées de *P. falciparum* dans l'étalement de sang associé à un ou plusieurs des signes cliniques et biologiques suivants¹⁹ :

- Taux d'hémoglobine $\leq 5\text{g/dl}$
- Parasitémie $\geq 100\ 000/\text{UI}$
- Prostration
- détresse respiratoire
- saignement
- Hémoglobinurie massive
- Convulsion ressentie
- Coma ou obnubilation
- Incapacité de boire ou de manger
- Jaunisse

On associe à ces critères : les troubles digestifs (vomissements, diarrhée), une densité parasitaire $\geq 5\%$ d'hématies parasitées, hyper-pyrexie $\geq 40^\circ\text{C}$, 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 absence d'autres causes neurologique.

2.5.4. La fièvre bilieuse hémoglobinurique :

Elle est rare, mais il y a actuellement une résurgence de ce syndrome, dû à un accident immuno-allergique à la quinine et à d'autres molécules qui lui sont chimiquement proches (ce sont tous des amino-alcools : méfloquine, halofantrine). C'est la conséquence directe de l'apparition des résistances à la chloroquine de *P. falciparum* en Afrique centrale et de l'Ouest justifiant l'utilisation intempestive et itérative de la quinine et autres molécules apparentées. Elle survient chez les sujets résidant en zone d'endémie, chroniquement impaludés. Il s'agit d'un tableau d'hémolyse aiguë intravasculaire associant :

- une fièvre élevée ;
- des vomissements ;

- des lombalgies suivies d'émission d'urines rouges "porto" ;
- parfois état de choc et oligo-anurie
- ictère grave et pâleur, hépato-splénomégalie.

Biologiquement, il y a une anémie sévère de type hémolytique, une hémoglobinurie, une cylindrurie et une insuffisance rénale. Sur le frottis mince et la goutte épaisse, il existe peu ou pas d'hématozoaires.

2.5.5. Le paludisme viscéral évolutif :

C'est une fébricule qui s'accompagne d'une altération de l'état général dont l'amaigrissement est le principal symptôme. Sa caractéristique essentielle est la présence d'une volumineuse splénomégalie sensible, constante chez l'enfant. L'examen clinique retrouve des signes en faveur d'une anémie : pâleur, dyspnée, tachycardie, œdème des membres inférieurs. En zone d'endémie, les enfants de 2 à 5 ans sont les plus touchés. La goutte épaisse révèle parfois de rare *P. falciparum*. L'évolution sous traitement se fait vers la guérison. En l'absence de traitement, les poussées se succèdent mais une régression est possible lors de l'acquisition d'immunité efficace.

2.6. Réceptivité de l'homme au paludisme - résistance innée :

Il s'agit d'un état réfractaire d'origine héréditaire et non immunologique, lié à une propriété inhérente à l'homme.

Des facteurs de résistance innée impliqués dans le cycle pré-érythrocytaire des *Plasmodiums*. Cette résistance résulte de facteurs situés à la surface des hématies ou à l'intérieur du globule rouge.

2.7. Les hémoglobinopathies :

2.7.1. L'hémoglobinopathie S (HbS):

La drépanocytose est une affection héréditaire à transmission autosomique récessive, caractérisée par une anomalie de structure de l'hémoglobine, qui consiste en un remplacement de l'acide glutamique en position 6 sur la chaîne bêta par la valine ; l'hémoglobine anormale est appelée hémoglobine S (HbS). La superposition des cartes de distribution de l'hémoglobine S et du Plasmodium falciparum est à l'origine de plusieurs théories sur les relations entre drépanocytose et paludisme. L'hypothèse souvent admise pour expliquer cette superposition est une résistance que conférerait l'hémoglobine S contre l'infection palustre laquelle interviendrait alors, comme un facteur de sélection des drépanocytaires hétérozygotes au profit des sujets normaux^{20 21 22 23}. Les études *in vitro* et *in vivo* relatives aux bases moléculaires, cellulaires et immunologiques du mécanisme qui

pourrait sous-tendre la protection du drépanocytaire hétérozygote contre le paludisme grave sont nombreuses et controversées^{25 26 24 25 26}. L'incidence élevée de l'hémoglobine S dans certaines populations suggère que cette hémoglobinopathie conférerait un avantage sélectif en faveur des individus qui en sont porteurs. Cet avantage s'exercerait comme une résistance accrue aux manifestations graves du *Plasmodium falciparum*. Les arguments positifs en faveur de cette hypothèse sont émis dans une revue récente²⁷. Une réduction du risque de presque 90 % de paludisme grave et compliqué a été observée chez les sujets hétérozygotes (AS)²⁷. D'autre part, une diminution de la parasitémie a été rapportée²⁸.

2.7.2. Déficit en G6PD :

La glucose-6-phosphate déshydrogénase est une enzyme de la voie des pentoses mono-phosphate. Elle catalyse l'oxydation du glucose-6-phosphate en 6-phosphogluconate, seule source d'énergie pour les globules rouges pour faire face aux agressions dont ils sont soumis régulièrement²⁹. Il existe plusieurs variantes de cette enzyme. L'enzyme de référence est la G6PD B (+) rencontrée dans toutes les races. Dans la race noire on observe avec une grande fréquence le variant A (+) qui ne diffère du variant de référence que par un seul acide aminé en position 376 au niveau de la chaîne des acides aminés, où l'acide aspartique remplace l'arginine. La transmission de ce déficit est liée au sexe car le gène de la G6PD est localisé sur le chromosome X. ce qui explique le mode de transmission du déficit avec des sujets mâles hémizygotés pour l'anomalie et des femmes, transmettant l'anomalie mais, habituellement, cliniquement indemnes.

Il se superpose à la carte de l'endémie palustre et se retrouve, bien entendu, dans toutes les populations originaires de ces régions. Ce déficit protège contre les formes graves de paludisme en offrant un milieu défavorable au développement d'un parasite, lui-même très sensible aux oxydants. La contrepartie de cet avantage est un risque hémolytique accru. La coexistence, dans une même région géographique, d'une parasitose, d'une mutation protectrice, et de traditions (alimentaires ou culturelles) pose le problème d'évolutions convergentes³⁰.

C. ASPECTS CLINIQUES :

1. Type clinique de description :

1.1 Symptôme :

1.1.1 Période d'incubation :

Dans les jours (jusqu'à 2 semaines) qui suivent la piqûre infestante d'un anophèle, on n'observe aucun trouble. Lorsque les *Plasmodies* commencent à gagner le sang et à se multiplier, apparaissent les signes évocateurs avec surtout, une fièvre sans périodicité particulière, accompagnée fréquemment de troubles digestifs à type d'embarras gastrique. Progressivement la maladie évolue vers la phase d'état.

1.1.2 Phase d'état :

Elle est caractérisée par l'existence d'accès fébriles particuliers, qui sont marqués par :

- Une périodicité particulière (tous les 2 ou 3 jours), mais cette périodicité peut être masquée par les poly-infections ;
- La succession, au cours de chaque accès, de 3 phases caractéristiques :
 - frissons (pendant plusieurs heures, le malade souffre d'hypothermie et n'arrive guère à se réchauffer)
 - chaleur (pendant 2 à 3 heures, la température du malade s'élève, entraînant d'importants maux de tête) ;
 - enfin sueurs (annonçant la fin de l'accès palustre et s'accompagnent d'une sensation de bien-être, de délivrance).

En dehors des accès fébriles, le paludisme à la période d'état entraîne une augmentation quelque fois très importante du volume de la rate et une anémie profonde.

1.2 Biologique :

La recherche des plasmodies dans les hématies par frottis mince et goutte épaisse (figure 6 et 7) après coloration panoptique est le premier examen à demander, et exigeant un résultat

immédiat. Le paludisme est une urgence médicale. Le laboratoire doit préciser l'espèce de *Plasmodium* en cause et quantifier la parasitémie.

- Avec *P. falciparum*, on trouve habituellement des trophozoïtes et des gamétocytes, parfois un poly parasitisme, évocateur de la malignité ;

- Au contraire tous les stades de la schizogonie érythrocytaires et des gamétocytes peuvent se voir à l'examen du sang périphérique avec les autres espèces.

- L'anémie est constante avec un taux élevé de réticulocytes, une hémoglobine basse longue à remonter après traitement. Elle s'ajoute souvent à une anémie chronique d'étiologie autre en zone tropicale.

- L'étude de la lignée blanche montre une augmentation des polynucléaires neutrophiles, en phase d'invasion à laquelle succède une neutropénie. Des leucocytes mélanifères ne se voient qu'après une longue impaludation.

- La thrombopénie est constante, importante et se restaure remarquablement sous traitement. Les plaquettes sont séquestrées et non détruites

- Une hyperbilirubinémie libre est due à l'hémolyse conjuguée, elle est due au dysfonctionnement hépatique.

- Le cholestérol abaissé ;

- Le protidogramme montre une augmentation des gammaglobulines d'abord des IgM puis des IgG, ces dernières ne retournent que très lentement à la normale.

- Les anticorps spécifiques apparaissent tôt, leur intérêt diagnostique est limité.

- L'intégrité de la fonction rénale doit être contrôlée sur les taux d'urée et de créatinine plasmatique.

1.3 Evolution :

Elle peut, dans certains cas être favorable avec, progressivement l'espacement et l'atténuation des accès.

Plus fréquemment et tout particulièrement chez les expatriés, les touristes ou chez les jeunes enfants et les femmes enceintes vivants en zone d'endémie, l'évolution peut se faire vers la survenue de diverses complications dont la plus grave est l'atteinte cérébrale ou neuropaludisme encore appelé accès pernicieux. En absence de diagnostic et de traitement thérapeutique efficace et rapide imposant une hospitalisation dans un service spécialisé, cette complication est le plus souvent mortelle.

2. Complications : sont essentiellement :

- Des accidents méningés ;

- des complications hépatologiques : fièvres rémittentes, bilieuses avec des vomissements bilieux répétés, diarrhée, déshydratation, hépatalgie avec gros foie, ictère.
- Des complications neuropsychiatriques surtout fréquentes au cours des accès perniciox (*P. falciparum*), mais également dans le paludisme aigu infantile.

E. TRAITEMENT

1. Curatif :

1. 1. But :

Le but du traitement est de soulager les malades par une amélioration des signes cliniques et d'obtenir une clairance parasitaire.

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

1. 2 Moyens :

Selon leur activité les antipaludiques sont classés en deux groupes :

- **Les schizonticides**, sont actifs sur les formes endo-érythrocytaires (chloroquine, amodiaquine, quinine, méfloquine...). D'après leur mode d'action on peut distinguer :
 - Les schizonticides sanguins électifs qui tuent le parasite dans l'hématie ou plasmocides (chloroquine, amodiaquine, méfloquine, halofantrine, sulfadoxine et pyriméthamine, proguanil et les dérivés de quinghaousu).
 - Les antimétabolites d'action lente qui inhibent la croissance du parasite en bloquant la division de son noyau et qui sont les plasmostatiques.
- **les gamétocides** (pamaquine, primaquine, rhocloquine, rhodoquine) qui sont actifs à la fois sur les gamétocytes et sur les parasites intra-hépatiques (forme exo-érythrocytaire). Elles ne sont plus utilisées pour obtenir une cure radical des infections à *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*³¹.

Selon leur structure chimique, ils se composent de :

- Amino-4-quinoléines : chloroquine, hydroxychloroquine, oxycloquine, novaldiamine...etc.
- Méthanol-quinoléines : primaquine, pamaquine, pentaquine, plasmocide...;
- Biguanides et diaminopyridines : proguanil, chlorproguanil, Pyriméthamine ;
- Sulfamides composés de sulfadoxine et la sulfaméthopyridazine ;
- Molécules dérivées de quinghaosu : l'arthémeter, l'artémésinine, l'artesunate et le sodium artesunate.
- Antibiotiques : doxycycline, clindamycine, et érythromycine³².

1. 3 Les associations

Les molécules sont administrées simultanément afin de prévenir l'apparition des souches chimiorésistantes en utilisant des dérivés à action synergique ayant des mécanismes d'action différents ou complémentaires.

- Sulfadoxine + pyriméthamine : Fansidar[®]
- Dapsone + pyriméthamine : Maloprim[®]
- Proguanil (hydrochloride) + atovaquone : Malarone[®]
- Artemether + luméfántrine : Coartem[®]
- Artesunate +Sulfadoxine-Pyriméthamine: Coarinate FCD[®]
- Artesunate+Amodiaquine : Falcimon[®]

1. 4 Indication :

Au Mali, Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP/Mali), s'est fixé les objectifs suivants ⁷:

- ❖ Objectifs généraux :
 - Réduire la morbidité et la mortalité dues au paludisme ;
 - Renforcer la lutte dans le cadre des soins de santé primaire ;
 - Surveiller l'évolution de l'épidémiologie de la maladie et la chimiosensibilité des souches de *P. falciparum* ;
 - Evaluer l'impact socioéconomique de la maladie chez les adultes.
- ❖ Objectifs spécifiques :
 - Réduire de 50% les cas sévères et les complications dans les formations sanitaires ;
 - Instaurer la chimioprophylaxie chez 80% des femmes enceintes ;
 - Réduire de 75% le taux de létalité hospitalière ;

- Rendre possible le diagnostic ou la reconnaissance au niveau périphérique ;
- Réduire le contact homme vecteur par des mesures de protection individuelle et collective ;
- Déterminer la part réelle du paludisme dans l'absentéisme des adultes.

Pour atteindre ces objectifs le PNLP a suggéré les recommandations suivantes :

- L'utilisation des combinaisons thérapeutique à base d'artémésinine pour le traitement des cas simples en tenant compte de certains critères qui sont : l'efficacité thérapeutique, l'innocuité clinique, l'influence sur l'acceptabilité et l'observance du traitement, le rapport coût/ efficacité, l'aptitude à retarder la pharmacoresistance, la disponibilité et possibilité d'une utilisation géographique large.
- Pour la prévention du paludisme chez la femme enceinte la SP est recommandée en TPI
- Le traitement des cas graves et compliqués, la quinine injectable est retenue.

Choix des antipaludiques :

- Artesunate + Amodiaquine (AS + AQ) :

Présentation :

* Forme pédiatrique :

25mg/67.5mg : boîte de 6 comprimés.

50mg/135mg : boîte de 6 comprimés.

* Forme adulte :

100/270mg : boîte de 6 comprimés.

- Artemether + Luméfantrine (AT + LU) B/L 20mg/120mg : boîte de 8, 12, et 24 comprimés.

- Sulfadoxine 500 mg + Pyriméthamine 25 mg : Fansidar® (étui de 3 comprimés).

- Sulfadoxine 400 mg + Pyriméthamine 20 mg : Fansidar® (boîte de 2 ampoules en injection intra musculaire).

- Quinine : injectable (100mg, 200mg, 400mg, 600mg) comprimé (300mg, 500mg...)

NB : Tout cas de paludisme chez la femme enceinte doit être considéré comme grave ou compliqué et par conséquent être traité avec la quinine.

2. Prophylaxie : La prophylaxie collective et individuelle, c'est la première ligne de défense contre l'infection.

2.1 Collective :

Elle consiste à agir sur le milieu en le modifiant (ex : assainissement des marais, lutte contre les larves de moustique) ; aspergions résiduelles intra et extradomiciliaire.

2.2 Individuelle :

Elle consiste à se protéger des piqûres de moustiques par l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide, de produits répulsifs sur les parties découvertes du corps, d'insecticides (spray, serpentins...).

2.3 La chimio-prévention : est la deuxième ligne de défense. Elle a pour but d'empêcher la survenue de la maladie. Elle n'empêche pas l'impaludation ; ce qui explique pourquoi il est nécessaire de continuer son traitement 2 mois après le séjour dans une zone impaludée. La chimio prévention doit être systématique chez la femme enceinte en zone de transmission. Le traitement intermittent préventif(TIP), utilisant au moins deux doses curatives de Sulfadoxine-Pyriméthamine à partir du deuxième trimestre jusqu'au huitième mois de la grossesse, est actuellement préconisé par l'OMS.

II. METHODOLOGIE

1. CHOIX DE KAMBILA :

Le village a été choisi pour les raisons suivantes :

- Sa localisation dans le faciès de transmission soudanienne, transmission longue du paludisme (4 à 6 mois),
- l'adhésion de la population depuis le début des activités de recherche du DEAP qui remonte aux années 199,
- la proximité géographique de Bamako et du laboratoire du MRTC. En effet Kambila est situé à 26 km au nord de Bamako, soit 25-30 min en voiture ceci nous permet de faire parvenir les échantillons de sang frais au laboratoire du MRTC pour des études immunologiques,
- l'accessibilité géographique, Kambila est désenclavé par la route nationale I (Bamako-Kayes).

2. HISTORIQUE

La commune rurale de Kambila a pris le nom de son chef lieu de commune. Le nom Kambila vient du mot bambara << an kan bena >> c'est-à-dire on s'est mis d'accord pour s'installer ici et mettre en garde (en sécurité) nos objets. Le village de Kambila a été créé il y a 300 ans par Kitakoro Kané un vieux chasseur venant de Kénékou (Koulikoro) à la recherche de gibiers. Le village est actuellement sur son troisième site. Les fondateurs sont les Kané ensuite viennent les Coulibaly, les Konaré, les Diarra, et les Sangaré. Au départ, les premiers habitants étaient des musulmans, mais avec les guerres tribales à l'époque ils se sont transformés en animistes pour avoir des pouvoirs surnaturels. Ils ont adoré un fétiche du

nom de « Ganf Oba » qui est adoré même aujourd'hui pour la protection et l'enrichissement du village. Avec l'avènement de la démocratie, la décentralisation a pris de l'ampleur et on assiste à la création de plusieurs communes dont la commune rurale de Kambila avec la loi n°96-659 SI.

3. SITUATION GEOGRAPHIQUE

3. 1. Caractéristiques physiques

a) Situation géographique

- La commune rurale de Kambila est limitée :
 - A l'Est par la commune urbaine de Kati ;
 - A l'Ouest par la commune rurale de Diago ;
 - Au Nord par la commune rurale de Yelekebougou ;
 - Au Sud par la commune III de Bamako (voir figure 3.)
- Le village de Kambila est limité :
 - Au nord et à l'ouest par Diago
 - Au Sud-est par Kati
 - Au Nord-est par Tieneguebougou

1. Relief :

Il est surtout marqué par les monts mandingues et une partie caractérisé par la cuirasse ferrugineuse, d'où cette appellation caractéristique du Bélédougou.

2. Sols :

Ils sont peu fertiles et sont de type limoneux et argileux

d) Climat :

Le climat est de type soudanien caractérisé par deux saisons : la saison sèche et la saison pluvieuse

Végétation et flore :

Le type de végétation est la savane arborée transformée en savane herbacée avec un couvert végétal assez dense dominé par les monocotylédones.

Faune :

Elle est presque absente car on ne rencontre plus de grands gibiers, seulement quelques petits animaux.

Hydrographie :

Le réseau hydrographique est constitué de deux types de cours d'eaux :

- les cours d'eau temporaires qui tarissent vite surtout en année de déficit pulsométrique.

- les cours d'eau Permanents qui ne tarissent pas : Bamagla, Doufing de Sidjé.

3.2. Démographie :

a) Généralités :

La commune rurale de Kambila compte environ 12.238 habitants (PDESC 2005-2009) avec une forte proportion de jeunes. Elle a une superficie de 429,25km².

Le village de Kambila compte environ 1456 habitants (Kambila recensement de Mai 2006/MRTC/DEAP/FMPOS). IL a une superficie de 2 km²

b) Composition ethnique:

La population est composée de : Sarakolés, Bambaras, Peulhs et Malinkés ; la langue de communication interethnique est le Bamana.

c) Mouvements migratoires :

Les ressources de la commune sont surtout basées sur l'agriculture et le maraîchage ; cependant ces dernières années on observe des cas d'exodes de jeunes vers les centres urbains et les pays avoisinant (Côte d'ivoire, Sénégal, Mauritanie).

3.3 Activités économiques :

a) L'agriculture :

L'agriculture est la principale activité économique et est pratiquée par la grande majorité de la population ; elle occupe une place importante dans la vie économique du village et est surtout axée sur la culture céréalière.

La grande partie de ces récoltes est consommée et une partie vendue. A côté de la culture des céréales nous avons le maraîchage, il occupe une place importante après les grandes cultures sèches et demeure la principale source de revenus monétaires ; Il permet d'améliorer les revenus des populations et contribue aussi à l'alimentation. Cette activité est pratiquée aussi bien par les hommes que par les femmes.

b) L'élevage :

L'élevage occupe le second rang après l'agriculture.

Le cheptel est composé de : Bovins, ovins, caprins, asiens, et de volailles.

La commune possède le plus grand marché de bétail : appelé le DRAL, situé dans le village de Kambila avec une fréquentation hebdomadaire de 2000 à 3000 têtes de bovins, 400 à 500 têtes d'ovins et caprins et 50 à 100 têtes d'asiens selon les saisons (PDESC 2005).

c) La pêche :

Elle est presque absente, très peu pratiquée car la plupart des cours d'eau sont saisonniers.

d) Autres activités :

Exploitation forestière : basée sur

- la cueillette : La mangue, la goyave, les noix de karité, le tamarin, les lianes goines, le zamban de la gomme arabique etc.

-la coupe de bois : Activité très répandue. Les arbres sont abattus y compris les espèces protégées, les produits sont utilisés pour le bois de cuisine, la vente ou la production de charbon de bois. Ces activités sont peu génératrices à cause de la déforestation abusive et la diminution des pluviométries

3.4 Infrastructures socio sanitaires :

- Le village de Kambila possède : un centre de sante crée en 2006 ; une école dont un 1^{er} cycle (1^{ere} à la 6^{eme} Année) crée en 1976 et un second cycle (7^{eme} à la 9^{eme} Année) crée 2007 ; un centre d'état civil crée 2000, une caisse de microcrédit, deux fontaines à motricité humaine, une mosquée et une église.

- **Le centre de santé de Kambila :**

- ✓ **Description de la maternité :**

Elle comprend six salles reparties comme suite :

- Une salle de consultation prénatale (C P N)
- Une salle d'accouchement
- Une salle de surveillance d'une capacité de trois lits
- Une salle de consultation générale, cette salle est utilisée par l'équipe du DEAP pour les consultations.
- Une salle de soins utilisée comme laboratoire par l'équipe du D.E.A.P.
- Un point de vente de médicament

- ✓ **Le personnel :**

- Le personnel du centre de santé: le chef de poste médical (aide soignant formé par le DEAP), la matrone, et le gérant du point de vente
- L'équipe du DEAP : Un médecin, un étudiant thésard que je suis, un aide soignant, et deux guides qui travaillent en étroite collaboration.

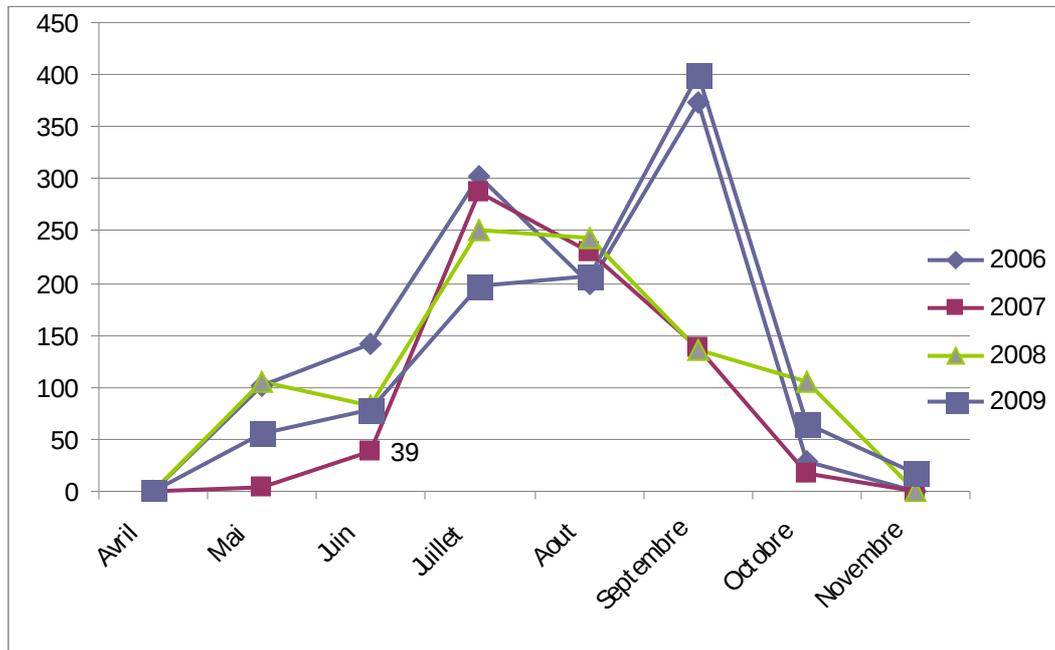


Figure 3: Pluviométrie de Kambila au cours des quatre années d'étude.

4. TYPE D'ETUDE :

Il s'agissait d'une étude longitudinale ayant consisté à un suivi de cohorte d'enfants de 2 à 10 ans et d'adultes de 18 à 25 ans. Après l'enrôlement (avril 2006) nous avons effectué un suivi passif pour la détection des cas de paludisme maladie mais aussi des suivi actif en juillet 2006, septembre 2006, novembre 2006, avril 2007, octobre 2007, avril 2008, novembre 2008, et mai 2009.

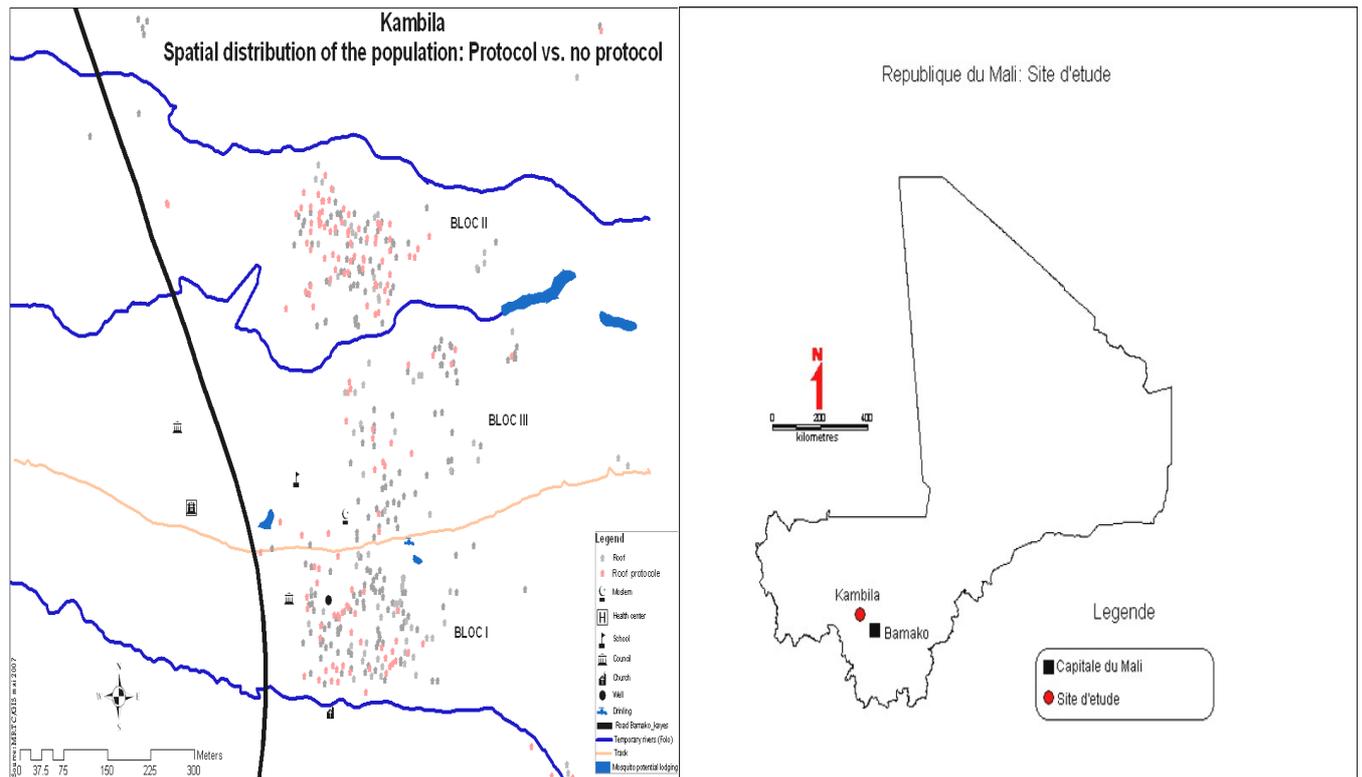


FIGURE 4: Pan du village de kambila

SOURCE : Crompton et al. 2007

5. ECHANTILLONNAGE :

Notre étude est parti intégrante d'une cohorte sur l'étude des cellules B mémoires spécifiques à *Plasmodium falciparum*.

La taille de notre échantillon a été calculée selon l'incidence estimée des cellules B mémoires dans une zone d'endémicité palustre. Si nous supposons que le nombre de cas de paludisme incident est distribuée selon la loi de poisson avec une moyenne égale à 0,8 pour le groupe possédant des cellules B mémoires, et de 1,2 pour le groupe n'en possédant pas. Nous supposons que 40% des sujets dans cette zone présenteront des cellules B mémoires (Dorfman et al 2005). Ces assomptions sont en accord avec les données obtenues dans un village similaire proche de notre site (Donéguébougou). En utilisant le calcul standard de la taille de l'échantillon en se basant sur les principes de la normalité. Nous notons que les tests bilatéraux avec un niveau de signification de 0,05 et nous aurons besoin d'un total de 200. Puisque nous nous attendons à avoir moins de 12,5% de perdue de vue nous aurons donc besoin au total de 225 sujets. L'échantillonnage est fait de façon aléatoire selon la méthode de sondage par pas au sein des différents groupes d'âge.

La population d'étude était basée sur 225 participants sains repartis en 4 groupes selon les classes d'âge : 2-4 ans, 5-7 ans, 8-10 ans, et 18-25 ans ; le recrutement est fait à travers la randomisation en block (grappe) dans la sélection des participants dans le village.

6. PROCEDURE DU CONSENTEMENT ECLAIRE:

Les volontaires ont été invités à participer à l'étude. Les volontaire ou parents/accompagnants d'enfants qui étaient éligibles, recevront une description de l'étude, et si le volontaire/parent exprime sa volonté de participer, ou de faire participer son enfant, une explication détaillée a été donné dans la langue locale (le Bamana). Les différents points importants concernaient la liberté de participation, et se retiré à tout moment de l'étude sans pénalité à l'endroit du participant/parent. Le consentement est inscrit dans un formulaire en français approuvé par les Comités d'Etiques Institutionnels (CEI) de la faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie du Mali et du NIAID/NIH des USA. Pour le cas des participants ou parents illettrés, le consentement est expliqué en présence d'un témoin.

7. ENROLEMENT DES VOLONTAIRES :

Chaque volontaire consentant et enrôlé, reçoit un numéro d'identification unique pour toute la période de l'étude. Le numéro du participant est utilisé pour étiqueter les données cliniques et les échantillons de laboratoire.

Après enrôlement, les investigateurs cliniques :

- Faisaient un examen clinique complet et recherchaient les antécédents

Médicaux de chaque volontaire.

- Prélevaient une goutte de sang (au bout du doigt) pour la réalisation du taux d'hémoglobine, de la goutte épaisse et le frottis mince et un prélèvement veineux pour les analyses immunologiques.

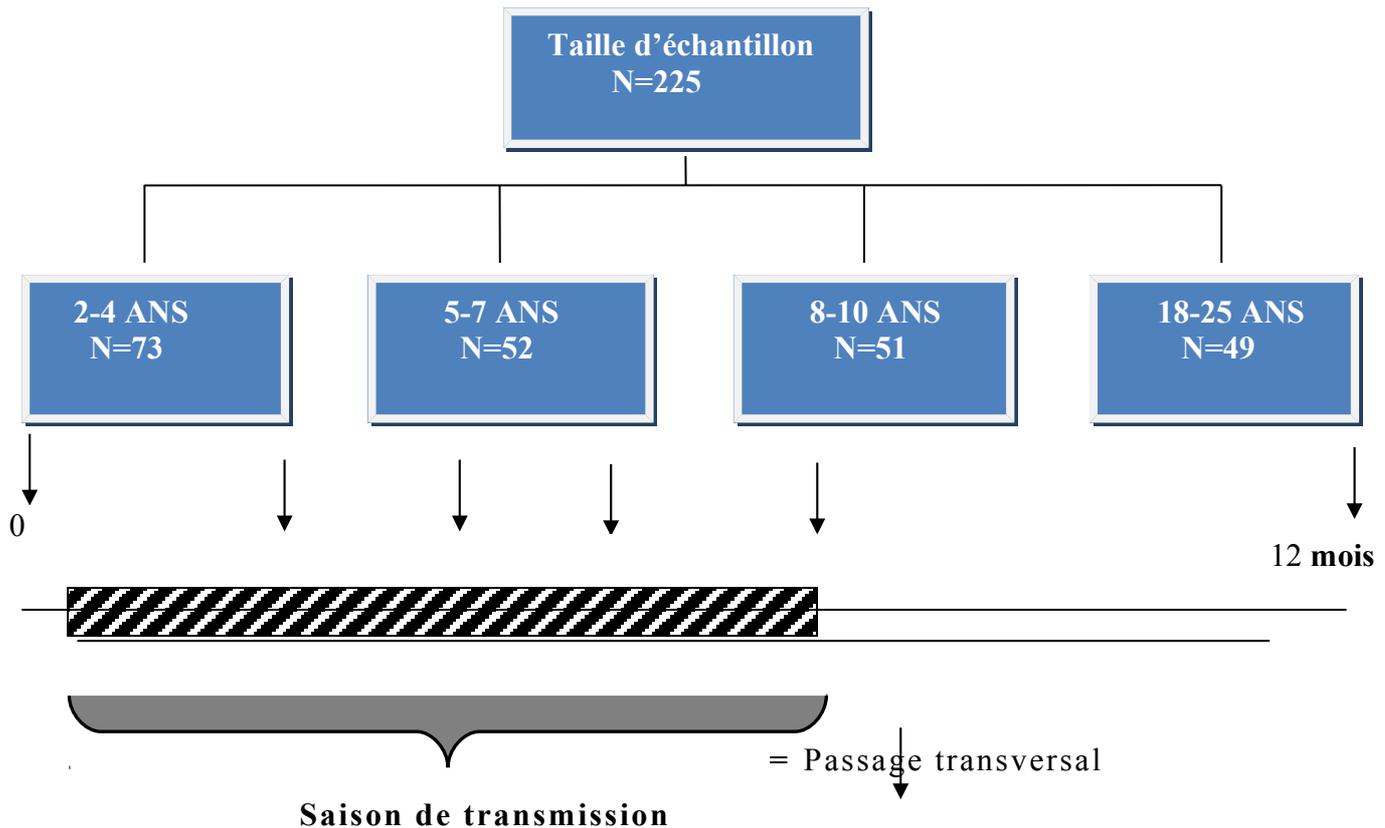


FIGURE 5: Schémas de la cohorte VI : visite imprévue

8. SELECTION ET RECRUTEMENT DES SUJETS:

❖ Critères d'inclusion des volontaires sains à l'enrôlement :

- Etre âge 2-25ans
- Résident à Kambila.
- Ne pas avoir l'intention de voyage pendant la période d'étude.
- Avoir le consentement (adulte) pour la participation à l'étude.
- Avoir l'assentiment des (parents ou tuteurs) pour la participation de son enfant à l'étude.

❖ Critère de non inclusion :

- Saigner activement ou avoir un taux d'hémoglobine ≤ 5 g/dl.
- Avoir une température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ou avoir une maladie du système à l'enrôlement.

- Participer à une étude d'essai vaccinal ou d'essai médicamenteux les 30 jours précédents l'étude.
- Utiliser des corticoïdes ou médicaments immunosuppresseurs les 30 jours précédant.
- Recevoir un vaccin atténué les quatre semaines passées ou un vaccin inactif les deux semaines passées avant l'inclusion à l'étude.

9. PERSONNEL DE TRAVAIL SUR LE TERRAIN :

L'équipe permanente est composée d'un médecin, d'un étudiant en année de thèse d'un aide soignant et de deux guides. Cette équipe est renforcée lors des passages transversaux par 3 à 4 médecins ou faisant fonction d'interne.

10. TECHNIQUE D'ETUDE :

A. Mesure et collecte des variables :

Les données sociodémographiques et cliniques ont été collectées au moyen d'un questionnaire élaboré suivant les objectifs de l'étude. Nous avons mesuré les paramètres cliniques, parasitologiques et biologiques.

B. Variables mesurées :

B.1 Variables sociodémographiques :

Les variables sociodémographiques retenues sont : l'âge, le sexe, le poids, et la taille.

B.2 Evaluation clinique et traitement (Variables cliniques) :

B.2.1 Matériels :

- thermomètre électronique ;
- stéthoscope et tensiomètre ;
- questionnaire ;
- stylo ;
- registre ;
- Fiche de paillasse ;
- pèse-personne ;
- alcool ;
- coton hydrophile ;
- poubelle ;

B.2.2 Paramètres cliniques :

L'étude clinique a consisté en :

- la prise de la température corporelle (axillaire) ;

- la prise de la taille (exprimée en centimètre) ;
- la prise du poids corporel (exprimée en kilogrammes) ;
- l'appréciation de la coloration des muqueuses ;
- l'interrogatoire à la recherche de signe ou de symptôme ;
- la palpation de la rate (la classification de Hackett a été utilisée pour apprécier la taille de la rate) chez les enfants.

B.2.3 L'évaluation de la température :

La température était prise à l'aide d'un thermomètre électronique placé sous l'aisselle. L'audition d'un signal émis par l'appareil signe la fin de la prise de température et le chiffre lu est considéré comme la température corporelle. La fièvre a été définie par une température axillaire supérieure à 37,5°C.

B.2.4 Appréciation de la rate :

La taille de la rate a été déterminée selon la classification de Hackett :

0 = Rate non palpable même en inspiration profonde ;

1 = Rate palpable en inspiration profonde ;

2 = Rate palpable en respiration normale sur la ligne mamelonnaire gauche ne dépassant pas la ligne horizontale passant à égale distance entre le rebord costal gauche et l'ombilic ;

3 = Rate descendant en dessous de cette ligne, sans dépasser la ligne horizontale passant par l'ombilic ;

4 = Rate dépassant cette dernière ligne mais ne franchissant pas l'horizontale passant à égale distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne

5 = Rate descendant en dessous de cette ligne.

B.3. Variables paracliniques :

B.3.1 Etude parasitologique :

La parasitémie et la détermination de l'espèce plasmodiale ont été faites à partir de la goutte épaisse et du frottis mince

B.3.1.1 Matériel et réactifs :

Ils comprennent :

- fiche de paillasse
- registre
- stylo
- règle
- hemocue
- lames porte objets ;

- vaccinostyle (lancette) stériles ;
- alcool à 90° ;
- méthanol ;
- compteur ;
- gants ;
- garrot
- coton hydrophile ;
- papier hygiénique ;
- sparadrap ;
- épicrotinière ;
- huile d'immersion ;
- bac de coloration ;
- crayon de papier ;
- marqueurs indélébiles ;
- boîtes OMS de conservation de lames ;
- solution de Giemsa ;
- eau distillée tamponnée (pH= 7,2) ;
- râteliers ;
- microscope optique ;
- eau de javel ;
- poubelles.

B.3.1.2 Goutte épaisse :

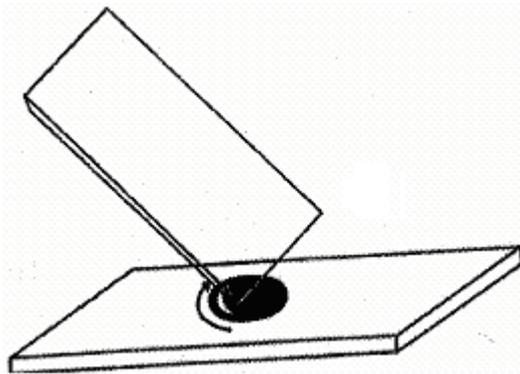
Elle consiste à la détermination de l'espèce plasmodiale, du stade de développement du parasite et de la charge parasitaire.

■ Mode d'opération

Après identification le numéro du sujet ainsi que la date du prélèvement sont inscrits au crayon au bout de la lame ; le troisième ou le quatrième doigt de la main gauche du sujet est désinfecté avec un tampon d'alcool. Le côté du bout du doigt le moins sensible est choisi. A l'aide d'un vaccinostyle stérile, on fait une ponction capillaire d'un coup sec. De la main gauche, on presse le doigt piqué pour obtenir une goutte de sang.

La première goutte est éliminée à l'aide d'un coton sec, ensuite une goutte de sang est déposée au centre d'une lame étiquetée. A l'aide de l'extrémité d'une autre lame, décrire des mouvements circulaires et centrifuges jusqu'à atteindre environ un centimètre de diamètre.

Les lames ont été séchées à l'air libre et ou à l'aide de séchoir électrique à l'abri de la poussière et des mouches (figure 6).



→ Sens de l'étalement

Figure 6: Goutte épaisse

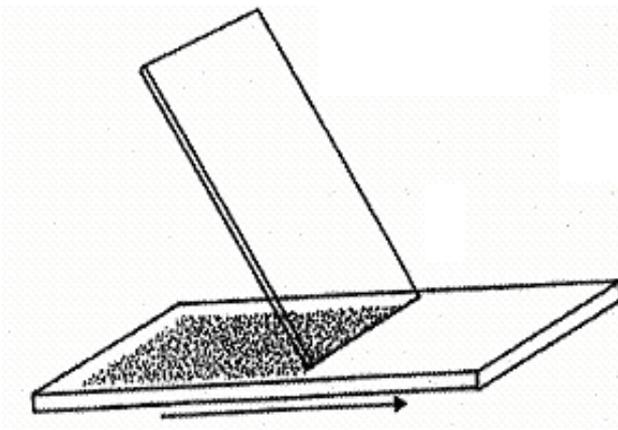
B.3.1.3. Frottis mince :

Les frottis sont effectués pour la détermination des espèces ainsi que celle des différents stades de développement des plasmodies.

■ Mode opératoire

On recueille une goutte de sang de 10 μ l environ en la mettant délicatement en contact avec une extrémité de la lame d'étalement portant la goutte épaisse. On tient la lame d'une main et de l'autre on pose le bord parfaitement lisse d'une autre lame (lame rodée) juste devant la goutte de sang, de telle sorte à avoir un angle de 45° environ de la première.

On fait glisser la lame rodée jusqu'à ce qu'elle touche la goutte de sang. On laisse la goutte s'étaler tout le long du bord de la lame rodée puis, on la pousse jusqu'au bout de la lame d'étalement d'un mouvement doux et régulier. (figure7).



→ Sens de l'étalement

Figure 7: Frottis mince

■ Coloration

La technique de coloration au Giemsa diluée à 5% dans de l'eau tamponnée pH= 7,2. Cette technique permet en même temps la déshémoglobination et la coloration selon un plan horizontal stable et immergé. A l'aide d'un portoir, les lames sont soigneusement glissées dans la solution de giemsa selon un plan horizontal. Au bout de 45 minutes, les lames sont soigneusement retirées de la solution de giemsa et rincées à l'eau de robinet dans un bac. Les lames sont ensuite séchées sur un râtelier.

■ Examen microscopique :

La lecture des lames se fait au microscope optique binoculaire à l'objectif 100 à l'immersion. La méthode quantitative de Payen (Payen et al. 1989) a été utilisée pour la détermination de la parasitémie sur la goutte épaisse. La densité parasitaire a été déterminée sur 300 leucocytes puis rapportée à 7500 leucocytes pour avoir la parasitémie par mm³ de sang. Les lectures (goutte épaisse et de frottis mince) ont été faites au MRTC pour les lames des passages transversaux et directement sur place pour les lames du suivi longitudinal.

■ Calcul de la parasitémie : La parasitémie a été calculée suivant la formule de Payen :

$$X = 7500Y/300$$

X = parasitémie par mm³ de sang.

Y = nombre de formes asexuées de *Plasmodium* comptée pour 300 leucocytes.

B.3.2 Paramètres biologiques :

B.3.2.1 Détermination du taux d'hémoglobine :

Le taux d'hémoglobine a été déterminé par la méthode spectrophotométrique en utilisant l'appareil portable HemoCue® (Hemocue AB, Ängelholm, Suède n°651450) fonctionnant sur batterie ou sur courant alternatif.

■ Matériels et réactifs nécessaires pour le dosage avec l'HemoCue®

- Micro-cuvettes;
- batterie de 1,5 volt ;
- coton ;
- alcool à 70° ;
- gants en polyvinyle stériles ;
- vaccinostyle.

■ Principe de détermination du taux d'hémoglobine à l'HemoCue®

Il est basé sur la transformation de l'hémoglobine en azide méthémoglobine dont l'absorption est mesurée aux longueurs d'ondes de 750 et 880 nm.

La méthémoglobine désoxycholate de sodium contenue dans la micro-cuvette hémolyse les hématies, le nitrite de sodium transforme l'hémoglobine en méthémoglobine et azide de sodium qui en se liant à la méthémoglobine formera avec celle-ci de l'azide méthémoglobine.

■ **Mode opératoire pour le dosage à l'HemoCue®**

- Allumer l'HemoCue® en position "power on" ;
- tirer la porte cuvette en position d'insertion, on entend un dé clic d'arrêt qu'on ne doit pas dépasser ;
- attendre l'affichage de "READY" sur l'écran de lecture ;
- tester l'HemoCue® avec la cuvette de contrôle ;
- noter le résultat affiché après le bip sonore et vérifier qu'il ne diffère pas du résultat attendu donné par le fabricant sur la notice d'accompagnement (12 ± 0.3 g/dl);
- doser les échantillons de la façon suivante : remplir la micro-cuvette (1 Ul de sang) et placer dans la position de la lecture, puis remettre la porte cuvette dans la position d'insertion et le résultat s'affiche après un bip sonore ;
- Les résultats sont directement affichés sur l'écran de lecture du photomètre en g/dl.
- Les résultats sont portés sur la feuille de paillasse.

B.3.2.2 Détermination du Déficit en Glucose-6-Phosphate déshydrogénase :

Le principe consiste à faire le diagnostic de la mutation ponctuelle au niveau du gène de la G 6PD par une PCR nichée. Au cours de cette technique, le produit issu d'une première PCR est de nouveau amplifié à l'aide d'un second couple d'amorce, qui s'hybride à une partie interne (nichée) de la séquence amplifiée.

En mélangeant le couple d'amorce avec l'ADN de l'homme dans des conditions d'hybridation, elles se positionnent en face de leurs séquences complémentaires respectives. Puis en faisant agir une ADN polymérase (Taq polymérase), chaque amorce est allongée dans le sens 5'=>3' d'une séquence exactement complémentaire du brin recopié.

B .3.2.3. Détermination du groupe sanguin ABO

Le groupe sanguin a été déterminé selon **la méthode de Beth Vincent**

- Principe : le système ABO est défini par l'existence de deux antigènes (agglutinogènes) A et B portés par les hématies et de deux anticorps (agglutinines) naturels et réguliers anti-A et anti-B présent dans le sérum. Un sujet normal ne peut posséder, dans son sang, l'antigène et l'anticorps correspondant.

La combinaison de ces différents facteurs permet de définir quatre groupes.

- Mode opératoire : il consiste à poser sur une plaque d'opaline, quatre gouttes de sang séparément en colonne de l'individu à grouper ; déposer sur chaque goutte de sang une goutte de sérum spécifique et mélanger avec le fond du tube à hémolyse.

Tableau : Expression des résultats (Beth Vincent)

Sérum test (Beth Vincent)			Présence d'agglutination
Anti-A	Anti-B	Anti-A et Anti-B	
+	-	+	Antigène A
-	+	+	Antigène B
+	-	+	Antigène AB
-	+	-	Antigène O

+ = présence d'agglutination

- = absence d'agglutination

B.3.2.4 : Electrophorèse de l'hémoglobine :

Nous avons réalisé l'électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin.

- Principe : il consiste à faire migrer un hémolysât sur une plaque d'acétate de cellulose à PH alcalin. Les différentes fractions de l'hémoglobine migrent plus ou moins rapidement en fonction de leur poids moléculaire et de leur charge électrique.

- Résultats et interprétation :

L'évaluation qualitative était visuelle, la plaque de migration était inspectée et on déterminait la présence ou non d'hémoglobine anormale. L'hémoglobine S migre à mi-distance entre l'hémoglobine Adulte 2 (HbA₂) et l'hémoglobine Adulte1 (HbA₁). Les hémoglobines D, G, et P présentent la même migration électro-phorétique que l'hémoglobine S. Le test d'Emmel permettait de confirmer la présence de HbS.

Les hémoglobines C et les hémoglobines E migrent comme l'hémoglobine S.

L'hémoglobine Fœtale (HbF) migre entre l'hémoglobine S et l'hémoglobine A₁.

C. Organisation du travail :

Le travail était organisé au tour de trois postes:

❖ Inclusion

- **Procédure de dépistage et enrôlement des sujets:**

Premier contacte entre le participant et les investigateurs cliniques après consentement communautaire.

Ce poste était composé d'investigateur de guide et d'un témoin. Le travail consistait à identifier les participants à travers un cahier de recensement, leur attribue un numéro

d'enrôlement ; il consiste également à expliquer le consentement dans la langue locale et les faire consentir.

Après obtention d'un consentement éclairé ou d'un assentiment le volontaire passe pour les examens cliniques et biologiques comme décrits en dessous (procédure clinique et biologique) ; s'il est jugé éligible à participer à l'étude ; une carte d'identification lui est attribué sur laquelle est inscrit le numéro de recensement, la date d'inclusion et le numéro d'identification. Cette carte a été soigneusement gardée par le participant durant toute la durée de l'étude, à chaque visite le participant est identifié par sa carte.

- **Procédure clinique et biologique :**

Un examen clinique complet a été effectué. Les participants étaient ensuite orientés vers la salle de prélèvement (biologie), cette salle était composée de médecins et étudiants en fin de cycle), dont

- Un premier s'occupait de l'étiquetage des lames et les confettis
- Un deuxième s'occupait des prélèvements
- Un troisième pour l'enregistrement des données sur la fiche de paillasse.

Après ces différents postes, le participant retournait à l'identification pour obtention sa compensation.

- ❖ **Passages transversaux :**

A chaque passage transversal, une équipe pluridisciplinaire constituée de médecins cliniciens et biologistes, d'étudiants en médecine et d'infirmiers est dépêchée dans le village dans le cadre des passages transversaux (suivi actif). A chaque passage l'équipe se fait assister par deux guides dans l'organisation du travail. Quelques jours avant l'arrivée de l'équipe tous les participants sont informés à travers nos guides qui nous aidaient à convoquer les sujets au centre de santé. Durant ces passages l'équipe procédait à une évaluation clinique et biologique de l'état de santé de tous les sujets.

Le centre était organisé en trois postes de travail : l'identification et la clinique, la biologie et la vérification et l'enregistrement des données.

- **L'identification et la clinique :**

C'est le premier poste où les sujets passaient par ordre d'arrivée après convocation munis de leur carte d'identification. Ici, après vérification et identification à travers leur carte, le passage à ce poste est sanctionné par examen physique une croix sur la liste de convocation et une feuille de papier sur laquelle l'investigateur clinique met le numéro d'identification du sujet; cette feuille comporte également les paramètres cliniques (plaintes, poids, taille,

température axillaire, fréquence cardiaque et respiratoire, examen physique.) et biologiques (goutte épaisse, frottis mince, confettis, taux d'hémoglobine, test de grossesse). Ce document source est amène par le sujet au laboratoire puis à l'enregistrement il est retiré.

- **La biologie :**

C'est le second poste de travail, lieu de prélèvement d'échantillon de sang. Ici après identification et examen clinique, chaque sujet est piqué au doigt pour recueillir quelques gouttes de sang. Ce sang servait pour la confection de la goutte épaisse, le frottis mince, le confetti et à la détermination du taux d'hémoglobine.

- **L'enregistrement :**

C'est le dernier poste où la feuille de papier était retirée, enregistrer et garde comme document source pour la saisie des données et les monitorages. C'est à ce poste que chaque sujet a reçu sa compensation.

- ❖ **Suivi longitudinal :**

En cas de maladie de ces sujets, la prise en charge est assurée par l'équipe permanente. Cette équipe sentinelle à le devoir de suivre l'état de santé des sujets jusqu' à la fin de l'étude. A chaque consultation, le sujet vient avec sa carte d'identification et il est enregistré dans le registre de suivi clinique (suivi passif). Après l'interrogatoire et l'examen physique, le patient passe si nécessaire en biologie (laboratoire) en fonction de l'orientation de diagnostique des examens complémentaires sont demandés ; particulièrement pour les cas de paludisme.

Le biologiste effectue une goutte épaisse, un frottis mince, et détermine le taux d'hémoglobine. En ce qui concerne le traitement, nous avons opté pour la prise de médicament sous surveillance, c'est ainsi que les malades venaient prendre ses doses au centre durant tout le traitement.

11. PRISE EN CHARGE DES MALADIES :

Elle était en fonction de l'étiologie, tout les cas de paludisme sont traités à Kambila pendant toute la dure de l'étude par l'équipe qui est installée sur le site. Les épisodes de paludisme non compliqués sont traités par artesunate-Amodiaquine comme recommandé par le Programme National de Lutte contre le Paludisme(PNLP) :

-Artesunate 4 mg/kg poids sans dépasser 200mg en prise unique.

-Amodiaquine 10mg/kg poids sans dépasser 600mg en prise unique.

Tout les sujets sont suivis pendant au moins 30 minutes après le traitement à la recherche d'effets secondaires. En cas de vomissement avant 30 minutes, la dose entière est administré, en cas de vomissent dans les 30 minutes qui suivent le traitement la moitié de la dose était

administrée. Les cas de paludismes sévères sont totalement évalués et traités par la quinine de façon approprié selon les recommandations du PNLP.

13. COLLECTE DES DONNEES ET MONITORAGE :

Pour chaque participant à l'étude est attribué un dossier médical qui contient les antécédents médicaux, les examens cliniques, les analyses de laboratoire et les traitements. Tous les dossiers sont gardés dans une armoire fermée à clé.

Les dossiers remplis sont revus par l'investigateur clinique ; le monitoring interne est fait par un autre investigateur clinique; le monitoring externe est biannuel et assuré par des moniteurs internationaux.

14. CONSIDERATION ETHIQUE :

Nous avons obtenu préalablement l'approbation des comités d'éthiques de la faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie et du NIAID/NIH. Au tout début de l'étude nous avons entrepris des visites de courtoisie aux différentes autorités communautaires. Au cours de ces visites, nous avons donné des explications détaillées sur l'étude et nous avons répondu aux questions. Nous avons obtenu le consentement communautaire et le consentement individuel éclairé de tous les participants. La confidentialité a été garantie par l'utilisation d'un numéro d'identification, l'arrangement des dossiers dans une armoire fermée à clé accessible seulement aux investigateurs de l'étude. Les participants ont bénéficié d'un suivi médical gratuit durant la durée de l'étude, le bénéfice direct par la prise en charge gratuite de toute affection diagnostiquée aux frais de l'étude et conformément aux normes et procédures de prise en charge des maladies en vigueur au Mali. Pour les cas de paludisme, la prise en charge a été assurée conformément aux directives du Programme National de Lutte contre le paludisme(PNLP). Les participants à l'étude ont reçu une compensation à l'inclusion, à chaque passage transversal et à chaque prélèvement veineux (bénéfice indirecte) correspondant à :

- 20 kilogramme de riz et un sachet de lait de 200 gramme pour chaque participant. En guise de compensation pour le temps perdu pour les raisons de l'étude.

Les risques liés à l'étude sont :

- l'infection du point de piqûre,
- l'infection du point de prélèvement,

Ces risques ont été minimisés par observation stricte des règles de GCP et GLP.

15. MONITORAGE DES EVENEMENTS ADVERSE ET LES RAPPORT :

Tout les événements adresses sérieux ont été rapportés au CEI de la FMPOS et du NIAID/NIH conformément au règlement GLP/GCP (durant les 7 jours de la notification du cas).

15.1. Définition :

15.1.1. Evénements adresses :

Tout événement médical temporairement lié à l'étude sans être nécessairement une cause directe de l'étude et survenant chez un participant à l'étude est appelée événement adresse.

15.1.2. Evénement adresse sérieux :

Un événement adresse sérieux, doit répondre à un des critères suivants :

1. Décès pendant la période de surveillance définit du protocole.
2. Menaçant la vie : définit par un événement qui place le sujet à un risque immédiat de mort au moment de l'événement et sans se placer dans un contexte que l'événement pourrait hypothétiquement causer la mort.
3. Hospitalisation pendant la période de surveillance du protocole : définit comme séjour à l'hôpital ou dans une salle d'urgence pour un traitement pendant au moins une nuit. Ce traitement est en principe non approprié pour les patients soignés à l'externe.
4. Résultats d'anomalies congénitales ou de perte fœtale.
5. Résultats d'une incapacité persistante.
6. Tout événement médical pouvant entraîner la mort, menace la vie ou demande l'hospitalisation pourrait être considéré comme événement adresse sérieux.

15.1.3. Evaluation d'événements adresses :

L'évaluation de la sécurité concerne l'évaluation clinique immédiate. Après prélèvement de sang, les sujets de l'étude seront encouragés à venir à la clinique pour tous symptômes ou signes développés après prélèvement veineux. Bien que non demandé dans le cadre de la recherche. Nous avons encouragé le suivi passif des patients en leur demandant d'informer l'équipe de recherche sur la survenue de toute complication liée au paludisme.

16. Collecte, saisie, analyse des données :

Les données ont été collectées dans les cahiers d'observations. Les dossiers et les échantillons de produits biologiques des participants ne portent pas le nom, mais portaient un numéro d'identification attribué à chaque participant. Une double saisie a été faite pour réduire les erreurs de saisie. Une série de monitoring interne et externe ont été instaurés pour une qualité

des données. Le logiciel Microsoft Access a été utilisé pour la saisie des données, l'analyse a été faite sur le logiciel Stata 9. Les tests suivants ont été utilisés pour l'analyse des données :

-Le test Chi² de Pearson pour la comparaison des proportions.

-les moyennes ont été comparées en utilisant le t-test, et l'analyse de variance.

-Le taux d'incidence du paludisme a été déterminé à partir du nombre de nouveaux cas (numérateur) et temps d'exposition des volontaires au risque pendant l'étude (dénominateur).

Ce taux a été exprimé pour 1000 personnes jour (et année).

III. RESULTATS :

1. Résultats globaux :

1.1. Résultats démographiques

Tableau I: Répartition de la population d'étude par classe d'âge.

Sexe	Classes d'âge				Total
	2-4	5-7	8-10	18-25	
Effectif	73	52	51	49	225
Fréquence	32,44%	23,11%	22,66%	21,77%	100%

Notre population d'étude était constituée d'enfants et d'adultes, les enfants de 2-4 ans représentaient 32,44% de l'effectif total, les 5-7ans représentaient 23,11% de l'effectif total, et des 8-10 ans représentaient 22,67% de l'effectif total en fin les adultes (18-25 ans) représentaient 21,78% de l'effectif total.

Les sujets de sexe féminin représentaient 51,11% (115 sur 225) de la population d'étude, tandis que les sujets de sexe masculin représentaient 48,49%(110 sur 225) de la population d'étude.

Le sexe ratio était de 1,045, en faveur des femmes.

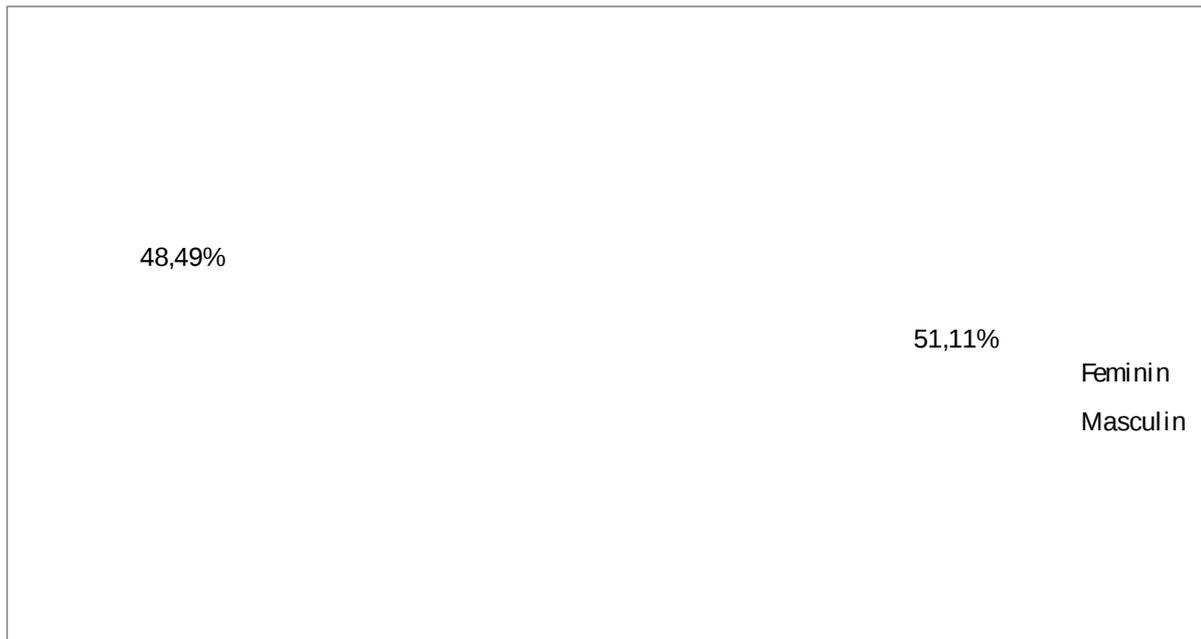


Figure 9 : répartition de la population d'étude par sexe.

Dans notre étude l'ethnie Bambara était plus représentée avec 59,56% (134 sur 225) de l'effectif total suivie des Sarakolés 34,22% (77 sur 225), des Peulhs 4,89% (11 sur 225) et des Malinkés 1,33% (3 sur 225).

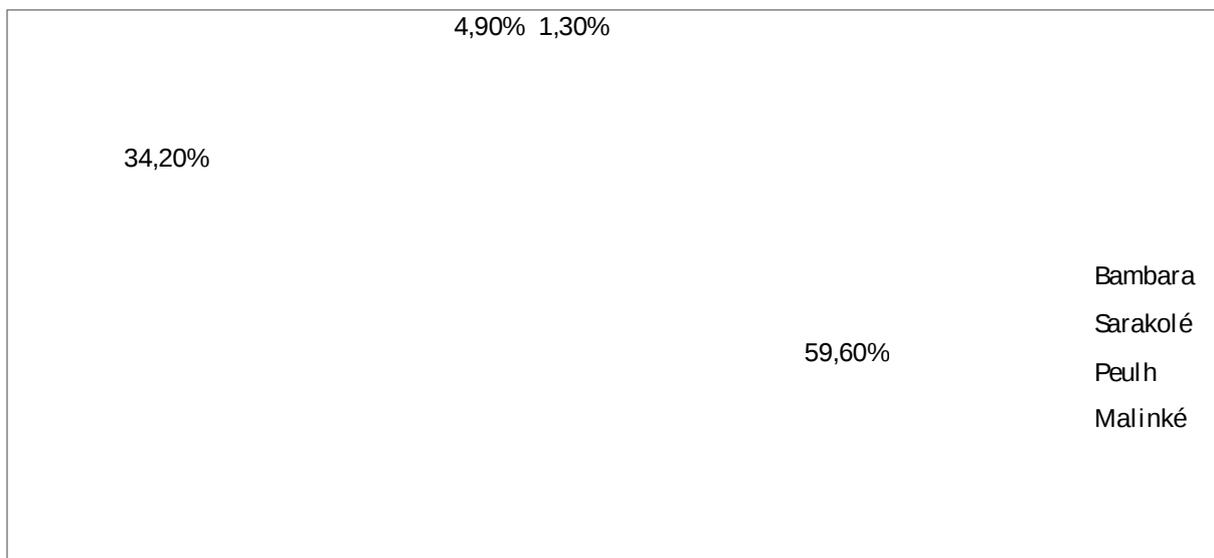


Figure 10 : répartition de la population d'étude par ethnie.

Tableau II : Répartition de la population d'étude par classe d'âge et par ethnie.

Ethnie	Classes d'âge				Total
	2-4	5-7	8-10	18-25	

Bambara	48 60,80 %	26 50,0%	27 52,91%	33 67,4%	134 59,6%
Sarakolé	21 28,77%	23 44,23%	20 39,22%	13 26,5 %	77 34,2%
Peulh	3 4,11%	3 5,77%	3 5,88%	2 4,10%	11 4,9%
Malinké	1 1,4%	0 0,00%	0 2,0%	1 2,0 %	3 1,3%
Total	73	52	51	49	225

Dans notre étude l'ethnie Bambara était plus représentée avec 59,56% de l'effectif total suivie des Sarakolés (34,22%), des Peulhs (4,89%) et des Malinkés (1,33%).

1.2. Résultats biologiques :

Tableau III: Répartition de la population d'étude par groupe sanguin ABO.

	Groupes sanguins				Total
	O	A	B	AB	
Effectifs	63	58	50	19	190
Fréquences	33,2%	30,5%	26,3%	10,0%	100%

Le groupe sanguin O était plus représentatif dans la population étudiée avec une fréquence de 33,2% de l'effectif total suivi des groupes sanguins A, B, AB avec des fréquences respectives de 30,5% ; 26,3%; 10,0% de l'effectif total.

NB : Le total concerne ceux dont les résultats sont disponibles.

Tableau VI: Répartition de la population d'étude par type d'hémoglobine.

	Type d'hémoglobine				Total
	AA	AS	AC	CC	
Effectif	160	22	29	1	212
Frequence	75,5%	10,4%	13,7%	0,5%	100%

Dans la population d'étude plus des deux tiers (75,5%) avaient un type d'hémoglobine normale, tandis que 10,4% présentaient un trait drépanocytaire, 13,7% avaient un type d'hémoglobine AC et seulement 0,5% étaient de type CC.

Tableau V: Répartition de la population d'étude par classe d'âge et par hémoglobinopathie (déficit en G6PD*A) au niveau du sexe féminin.

Classes d'âge de sexe féminin					
G6PD*A Féminin	2-4	5-7	8-10	18-25	Total
Normale	32 76,2%	23 92,0%	15 79,0%	23 88,5%	93 83,0%
Hétérozygote	6 14,3%	2 8,0%	3 15,8%	3 11,5%	14 12,5%
Homozygote	4 9,5%	0 0,0%	1 5,3%	0 0,0%	5 4,5%
Total	42	25	19	26	112

La grande majorité des sujets (83,0%) ne présentaient pas de déficit en G6PD ; 12,5% étaient déficitaires hétérozygotes et 4,5% étaient déficitaires homozygotes.

Tableau VI : Répartition de la population d'étude par classe d'âge et par hémoglobinopathie (déficit en G6PD*A) au niveau du sexe masculin.

Classes d'âge de sexe masculin					
G6PD*A Masculine	2-4	5-7	8-10	18-25	Total
—					

Normal	26	18	27	14	85
	89,66%	75,0%	90,0%	87,5%	85,86%
Hemizygote	3	6	3	2	14
	10,34%	25,0%	10,0 %	12,5%	14,14%
Total	29	24	30	16	99

Sur l'ensemble des sujets de sexe masculin, 14,14% présentaient un déficit en G6PD*A reparti comme suite : 25,0% dans le groupe des 5-7 ans, 12,5% dans le groupe des adultes, 10,3% dans le groupe des 2-4 ans et 10% dans le groupe des 8-10 ans. Les 85,86% de l'effectif total ne présentaient pas un déficit en G6PD A.

Tableau VII: Répartition de la population d'étude par classes d'âge et par hémoglobinopathie (thalassémie- α).

Thalassémie	Groupe d'âge par année				Total
	2-4	5-7	8-10	18-25	
Normal	35	34	26	30	125
	52,2%	66,7%	51,0%	71,4%	59,24%
Hétérozygote	32	15	25	12	84
	47,8%	29,4%	49,0%	28,6%	39,81%
Homozygote	0	2	0	0	2
	0,0%	3,9%	0,0%	0,0%	0,95%
Total	67	51	51	42	211

Dans la population d'étude, 39,81% des sujets présentaient une hémoglobinopathie qualitative alpha-thalassémie hétérozygote dont la fréquence en fonction des classes d'âge est la suivante : 2-4 ans, 5-7 ans, 8-10 ans et 18-25 ans respectivement 47,8%, 29,4%, 49,0 % et 28,6% ; alpha-thalassémie homozygote était observé seulement dans 0,95% de la population d'étude, tous du groupe des enfants de 5-7 ans.

2. Résultats cliniques:

Tableau VIII: Répartition des exclus de l'étude selon le motif au cours des quatre années de suivi.

	Refus	Voyages	Grossesse	consentement non renouveler	Total
Effectifs	10	12	13	26	61
Fréquence	16,39%	19,67%	21,31%	42,62%	100%

Au cours des quatre années de suivi nous avons enregistré 10 cas de refus, 12 cas de voyages, 13 cas de grossesses et 26 cas de non participation aux différentes prolongations de l'étude soit un total de 61 exclus sur 225 sujets inclus (27,11%).

Ce taux élevé (27,11%) s'explique par le fait que l'étude a connu plusieurs amendements, au lieu d'une année étude initialement prévue l'étude a été prolongée d'année en année jusqu'à quatre années d'étude.

NB : Au tout début, notre étude était prévue pour une durée de 52 semaines, une extension a été faite en avril 2008, puis en Avril 2009 et en Décembre 2009

TABLEAU IX : Prévalence de l'anémie au cours des passages transversaux.

Passage	Anémie(+)	Anémie(-)	Total	Prévalence
---------	-----------	-----------	-------	------------

Juil2006	122	101	223	54,7%
Sep2006	72	123	195	63,1%
Nov2006	124	89	213	39,7%
Avr2007	112	102	214	47,7%
Oct2007	116	70	186	62,37%
Avr2008	98	87	185	47,0%
Nov2008	60	85	145	41,38%
Mai2009	59	95	154	38,31%
Total	763	752	1515	50,36%

Les prévalences les plus élevées de l'anémie ont été observées en septembre 2006 et en octobre 2007 soit respectivement 63,1% et 62,37%. En avril 2007 et en avril 2008 nous avons observé des prévalences de l'anémie qui étaient respectivement de 47,7% et de 47%. La plus faible prévalence a été observée en Mai 2009 avec 38,31%.

Au cours du suivi parmi les symptômes les plus couramment rencontrés nous avons constaté que la fièvre était le premier signe présomptif du paludisme avec une fréquence de 41,46% suivi des céphalées (36,16%), des douleurs abdominales (13,76%) et des vomissements (9,61%).

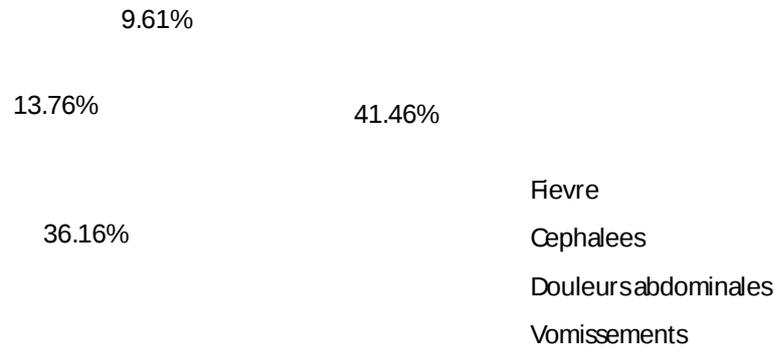


Figure 12: Les principales manifestations cliniques du paludisme rencontrées.

3. Résultats parasitologiques :

Tableau X: Indice plasmodique au cours des passages transversaux dans la population d'étude.

Passage	GE positive	GE negative	Total	IP
---------	-------------	-------------	-------	----

Juil2006	17	202	225	7,6%
Sep2006	51	140	191	26,7%
Nov2006	44	174	218	20,2%
Avr2007	34	183	217	15,7%
Oct2007	74	111	185	40,0%
Avr2008	0	185	185	0,0%
Mai2009	11	143	154	7,14%
TOTAL	231	796	1375	16,8%

Au cours des quatre années de suivi nous avons observé un IP global de 16,8% ; lors du suivi transversal, indice plasmodique (IP) le plus élevé a été observé en octobre 2007 (40,0%) et le plus faible en avril 2008 (0%). Cependant un IP relativement élevé a été observé en avril 2007(15,7%).

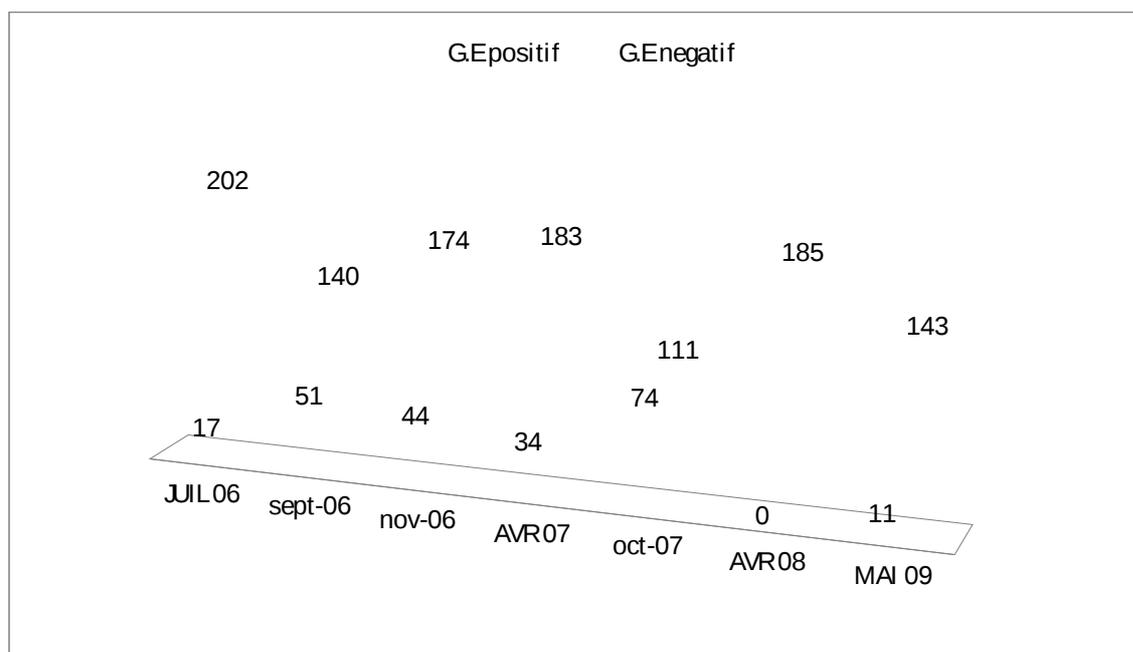


Figure 11: Indice plasmodique au cours des passages transversaux dans la population d'étude.

Tableau XI: Incidence du paludisme par classe d'âge au cours du suivi longitudinal.

Classes d'âge	Incidence du paludisme	Temps de suivi Personne par Jour	Taux d'incidence du paludisme par 1000 pers/jour	(année)
2-4	646	8392	8,46	3,1
5-7	472	6025	8,46	3,1
8-10	276	11506	4,17	1,51
18-25	33	15710	1,52	0,6
Total	1427	41713	4,65	1,69

Au cours des quatre années de suivi passif un taux d'incidence de 3,1 épisodes par 1000 personnes par année a été observé chez les enfants âgés de 2 à 7ans pour 8392 jours de suivi dans le groupe des enfants de 2-4 ans contre 6025 jours de suivi dans le groupe des enfants de 5-7 ans ; dans le groupe des enfants de 8-10 ans le taux d'incidence a été de 1,51 par 1000 personnes par année pour 11506 jours de suivi.

Chez les adultes (18-25 ans) il a été observé un taux d'incidence à 1,52 pour 1000 personnes par jours soit 0,6 par 1000 par année pour 15710 jours de suivi.

Comme l'indique le tableau, on note une diminution de l'incidence du paludisme avec l'augmentation de l'âge.

Tableau XII: Moyenne d'épisode de paludisme par classe d'âge au cours du suivi passif.

Classe d'âge	Nombre de paludisme observés	Moyenne d'épisodes de paludisme	Nombre d'épisodes de Paludisme	
			Min	Maxi
2006				
2-4	195	2,12	1	5
5-7	147	2,18	1	5
8-10	90	1,82	1	5
18-25	26	1,19	1	3
Total	458	2,03	1	5
2007				

2-4	174	2,14	1	6
5-7	115	2,10	1	5
8-10	76	1,79	1	5
18-25	7	1	1	1
Total	372	1,91	1	6
2008				
2-4	148	1,91	1	5
5-7	107	2,10	1	6
8-10	63	1,60	1	4
Total	318	1,91	1	6
2009				
2-4	129	2,05	1	6
5-7	103	2,02	1	5
8-10	47	1,49	1	3
Total	279	1,95	1	6

Au cours des quatre années de suivi nous avons observé une diminution du nombre épisodes de paludisme avec l'âge.

La courbe de survie de Kaplan-Meier appliquée à la survenue du premier épisode de paludisme a montré que les adultes avaient une meilleure survie par rapport aux enfants ($P < 0,001$). En effet dans le groupe des enfants âgés 2 à 7 ans près de la moitié (50%) avaient fait leur premier épisode palustre à 3 mois de suivi et 75% à 4 mois de suivi ; dans le groupe des enfants âgés de 8-10 ans, 50% avaient fait leur premier épisode palustre à 4 mois de suivi et 75% à 5 mois de suivi tandis que dans le groupe des adultes seulement 50% avaient leur premier épisode de paludisme après 17 mois de suivi.

←

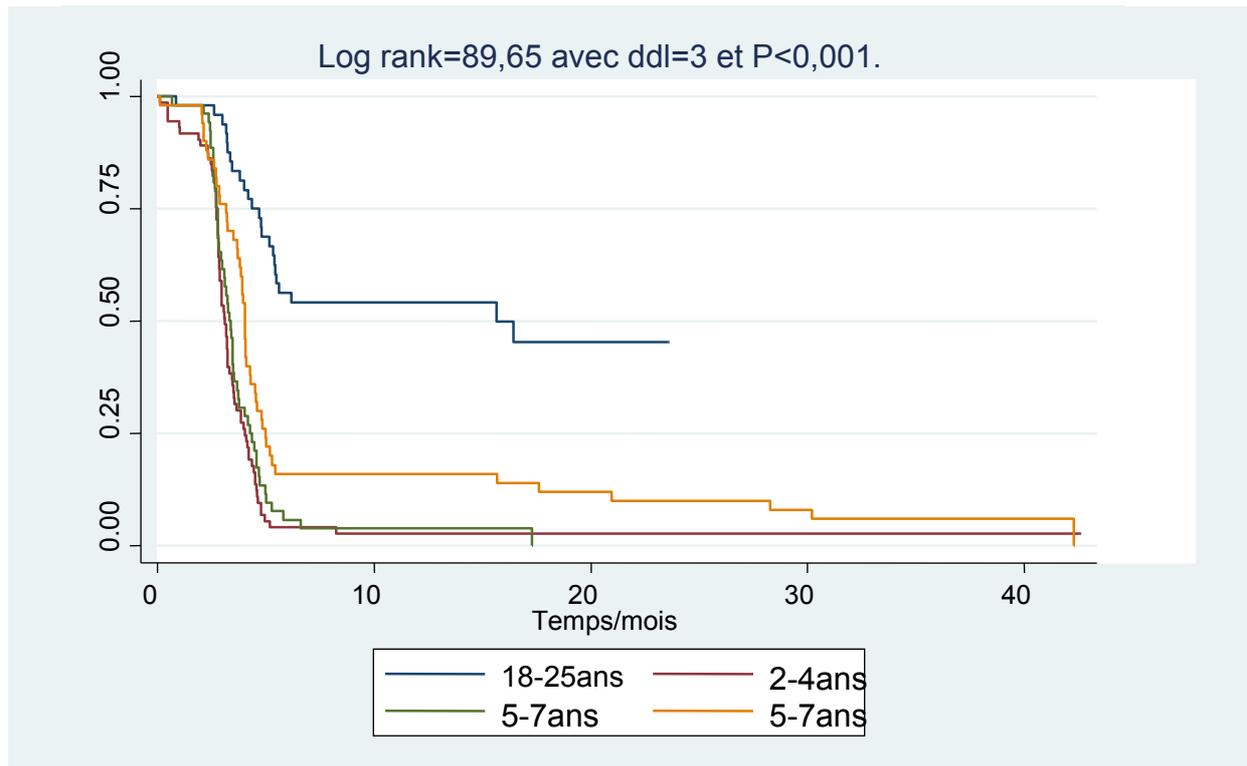


Figure 12 : estimation du délai de survenue du premier épisode de paludisme chez les enfants et les adultes de la cohorte selon la méthode de Kaplan Meier.

4. Analytiques :

Tableau XIII: Relation entre fièvre et paludisme selon la classe d'âge au cours du suivi passif.

Classe d'âge		Fièvre (+)		Fièvre (-)		Total	P
		Effect	fréq	Effect	fréq		
2-4ans	GE(+)	554	40,26%	90	31,69%	644	2.10^{-3}
	GE(-)	89	6,47%	30	10,56%	119	
5-7ans	GE(+)	406	29,51%	66	23,24%	472	0,18

	GE(-)	42	3,05%	11	3,87%	53	
8-10 ans	GE(+)	219	15,92%	56	19,72%	275	0,72
	GE(-)	42	3,05%	13	4,58%	55	
18-25 ans	GE(+)	19	1,38%	14	4,93%	33	0,78
	GE(-)	5	0,36%	4	1,41%	9	
Total		1376	100%	284	100%	1660	

Sur les 1660 gouttes épaisses effectuées au cours des quatre années de suivi 1376 étaient fébriles, soit 82,89% ; seulement 284 (17,1%) avaient une température axillaire inférieure ou égale à 37,5°C, et la proportion des sujets fébriles décroît avec l'augmentation de l'âge. Une relation statistiquement significative a été observée entre la fièvre et le paludisme dans le groupe des enfants de 2-4 ans ($\chi^2=9,56$ et $P < 2 \cdot 10^{-3}$).

Tableau XIV: Répartition des patients selon la fièvre objectivée et la présence du *Plasmodium falciparum*.

	Fièvre		Total	Odds Ratio
	Fébrile (n)	Non fébrile (n)		
GE positif	1198 87,06%	226 79,58%	1424 85,78%	1,73 1,23<OR< 2,43
GE négatif	178 20,42%	58 12,94%	236 14,22%	P= 10 ⁻³
Total	1376	284	1660	

NB : la fièvre étant définie par une température axillaire supérieure à 37,5 °C.

Au cours des quatre années de suivi, nous avons confectionné 1660 gouttes épaisses selon l'orientation clinique dont 85,78% (1424) étaient porteuses de *Plasmodium falciparum* sur l'étalement de sang alors que 14,22% (236) étaient négatives à *Plasmodium falciparum*. Sur les 1424 cas de paludisme confirmé, 84,13% (1198 sur 1424) étaient fébriles alors que les 15,87% ne l'étaient pas.

Tableau XV: Relation entre fièvre objectivée et la parasitémie au cours du suivi passif.

Densité parasitaire	Fièvre	Fièvre absent	Total	P
---------------------	--------	---------------	-------	---

25 - 1000	141	42	183	0,69
1001- 3000	74	26	100	0,78
3001- 5000	48	14	62	0,74
5001- 10000	91	25	116	0,53
>10000	844	119	963	2.10 ⁻³
Total	1198	226	1424	

Il existait une relation statistiquement significative entre la fièvre et la parasitémie, à un seuil >10.000 parasites par μ l de sang (Chi²=9,57 ; $p < 2.10^{-3}$).

Tableau XVI: Relation entre fièvre et anémie au cours du suivi passif.

	Anémie	Anémie absente	Total	Odds Ratio
fébrile	457 78,12%	867 86,61%	1324 83,48%	0,55 0,42<OR<0,73
non fébrile	128 21,88%	134 13,39%	262 16,52%	P= 10 ⁻⁵
Total	585	1001	1586	

Au cours des quatre années de suivi, nous avons effectué le dosage du taux d'hémoglobine 1586 fois, sur les 585 cas d'anémie diagnostiqués, 78,12% étaient fébriles contre 21,88% non fébriles; une relation statistiquement significative a été observée entre la fièvre et l'anémie (Chi²=18,70; Odds R= 0,55; $P < 2 \cdot 10^{-5}$). La fièvre pourrait donc être responsable d'une part de l'anémie observée.

Tableau XVII: Répartition des cas de paludisme par année.

	Année				Total
	2006	2007	2008	2009	
Paludisme Simple	451 98,90%	369 99,46%	318 100%	277 99,28%	1416 99,44%
Paludisme Grave	5 1,01%	1 0,27%	0 0%	2 0,72%	8 0,5%
Total	456	371	318	279	1424

Au cours des quatre années de suivi, nous avons enregistré 1424 cas de paludisme dont 99,44% (1416 cas) d'accès palustres simples, 0,5% (8 cas) d'accès palustres graves et un décès soit 0.07%.

NB : Pendant les quatre années de suivi nous avons déploré la perte un enfant de 4 ans survenu à la suite d'un paludisme grave soit un taux de létalité de 0,7%.

L'incidence des cas graves au cours des quatre années de suivi était de 0,5% ; cependant il a été observé une incidence de cas grave de 1,01% en 2006, de 0,27% en 2007, 0% en 2008 et 0,72% en 2009,

Tableau XVIII : Répartition des formes graves par classe d'âge dans le groupe des enfants.

Forme graves	Classes d'âge			Total
	2-4	5-7	8-10	
Neuropaludisme	5	2	0	7
	83,33%	100%	0%	87,5%
Anémie sévère	1	0	0	1
	16,67%	0%	0%	12,5%
Total	6	2	0	8

Pendant notre étude, nous avons enregistré 8 cas de paludisme grave dont 7 cas de neuropaludisme (87,5%) et un cas d'anémie sévère (12,5%) ; tous les cas sévères ont été enregistrés dans le groupe des enfants de 2 à 7 ans.

Sur les 7 cas de neuropaludisme, 5 étaient du groupe des enfants de 2-4 ans, soit 71,43% des cas de neuropaludisme et 2 étaient du groupe des enfants de 5-7 ans, soit 28,57% des cas de neuropaludisme; un seul cas d'anémie sévère a été observé, soit 12,5% des cas graves.

Au total, 75% des cas graves ont été enregistrés chez les enfants de 2-4 ans et 25% chez les enfants de 5-7 ans.

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

1. Résultats globaux:

Notre échantillon était constitué d'enfants de 2 à 10 ans repartis en trois groupes (2-4 ans, 5-7 ans, et 8-10 ans) et d'adultes de 18-25 ans, tous du village de Kambila.

Le sexe ratio était en faveur des femmes 1,045. L'ethnie bambara était plus représentative avec 59,6% suivi des Sarakolés 34,2%.

Concernant le groupe sanguin ABO, le groupe sanguin O était prédominant suivi des groupes sanguins A, B et AB avec une fréquence respective de **33, 2%, 30,5% et 26,3%, 10%**). . Ce résultat est comparables a ceux de A. Diawarra³³et S. Guindo³⁴, au centre national de transfusion sanguine de Bamako qui trouvaient une prédominance du groupe sanguin O avec des fréquences respective 48,5% et 46,3 % ;

En Afrique, des résultats similaires ont été observé par d'autres auteurs, notamment :

Ahmed A.O au Nigeria³⁵, Mwangi au Kenya³⁶, Sabir et coll au Maroc³⁷; et de A Loua en Guinée Conakry³⁸.

Quant au trait drépanocytaire, il était de 10,4% dans notre population étudiée. Cette fréquence était comparable à celle observée, par Batilhy en 2004 et en 2005 à Kangaba et à Kéla où il trouvait, 9,56% de sujets hétérozygotes AS dans la population des sujets impaludés de 3 mois à 5 ans en général et de 10,4% dans la population de malades appartenant à l'ethnie malinké³⁹. Ce taux de prévalence ne diffèrent pas également de ceux observés à l'issue de l'enquête de masse conduite dans trois cercles de la région de Kayes en 1984⁴⁰.

La prévalence du déficit en G6PD, était de 17% chez les sujets de sexe féminin, et légèrement en deçà (14,14%) chez leurs homologues de sexe masculin; ce résultat est proche de celui de A. Traore (13,4%) chez les sujets de sexe masculin dans une population âgée de 3 mois à 20 ans dans le village de Kangaba et Kéla⁴¹; mais différent de ceux observés par, Duflo et all au Mali dans des études réalisés en milieu urbain et périurbain où ils ont observé des prévalences de 14,31% et 15,1% respectivement chez les femmes et les hommes⁴², A. Diawara en 2005 (16,2%)²⁹ et de K. Touré en 1977 (17,7%), chez les sujets de sexe masculin.⁴³

En Afrique occidentale, notamment au Ghana et au Nigeria il a été rapporté des prévalences du déficit en G-6PD chez les sujets de sexe masculin, respectivement 24% et 25%⁴⁴

Concernant l'hémoglobinopathie α -thalassémie, elle a été retrouvée chez 40,75% de la population étudiée. L'hétérozygotie représentait 39,8% de la population étudiée dont la distribution par classe d'âge était la suivante : 47,8%, 29,4%, 49,0% et 39,8% respectivement dans les classes d'âges 2-4 ans, 5-7 ans 8-10 ans et 18-25 ans. L'alpha-thalassémie homozygote représentait 0,95% (2 cas) de la population d'étude.

2. Résultats cliniques:

Prévalence de l'anémie

Une prévalence globale de 50,36% a été observée dans l'ensemble de la population étudiée ; Ce qui est comparable au taux d'anémie modéré sur le plan national qui est de 53 %⁴⁵.

Les prévalences de l'anémie les plus élevées ont été observées en septembre 2006 et en octobre 2007 (63,1% et 62,3%), fin de la saison des pluies qui correspond au pic de transmission du paludisme; une prévalence comparable a été observée en avril 2007 et en avril 2008 avec fréquence respective 47,7% et 47,0%.

La plus faible prévalence a été observée en mai 2009 (38,31%) qui correspond à la saison sèche où la transmission du paludisme est faible voire nulle, un seul cas d'anémie sévère d'origine palustre a été observé au cours du suivi.

De cette analyse nous pensons que l'anémie résulte d'une sommation de causes, mais la part du paludisme paraît importante sinon majeure. Ce même constat a été fait par Rougemont et coll. en 1974⁴⁶; dans cette même localité en 1979 Ngombe trouva une anémie chronique avec une accentuation en fin des saisons des pluies chez les enfants âgés de 0 à 9 ans.⁴⁷

Indice plasmodique :

Un indice plasmodique global de 16,8% a été observé au cours du suivi actif, cette fréquence observée reste très en deçà de celle observée par M. Dembélé en 1989, dans cette localité 54,3% en mai et 75,1% en novembre⁴⁸, Sangho et coll (2000) qui ont trouvé un IP à 61,7% à Faladie⁴⁹, Dolo et coll (2003) trouvé 78,5% dans une étude menée à Bancoumana chez les enfants de 1 à 4 ans.⁵⁰

L'indice plasmodique (IP) variait en fonction des saisons, il était plus élevé en fin de saison de transmission (octobre)²⁹, cela corrobore avec la littérature au Mali où le pic de transmission du paludisme est observé en octobre. Nos résultats sont comparables à ceux de Guindo à Bancoumana qui ont trouvé un pic de l'IP en octobre 1996 et 1997⁵¹ et à ceux de Dicko à Mopti en Octobre 1995⁵². Cependant, nos résultats diffèrent de ceux de Kayentao qui a trouvé en 1997 à Donéguébougou un village proche de Kambila un pic en mars⁹ et de Traoré en 1995 qui trouvé le pic de l'IP en août dans la région de Sikasso chez les enfants de 0 à 15 ans⁵³.

Une différence de l'IP a été observée en avril 2007 (15,7%) et en avril 2008 (0%) ; étant donné que le mois d'avril correspond à une période de faible transmission palustre ou nulle, un IP à 15,7% en Avril 2007 pourrait s'expliquer par le fait que l'année précédente (2006) il a été observé non seulement un pic de la pluviométrie décalée en septembre, mais aussi une pluviométrie mensuelle très élevée (373mm de pluie).

Incidence du paludisme:

Au cours du suivi, nous avons enregistré un taux d'incidence global de 4,65 épisodes par 1000 personnes par jour soit 1,69 épisodes par 1000 personnes par an ; chez les enfants de 2 à 7 ans le taux d'incidence était 3,1 épisodes par 1000 personnes par an, et de 1,51 et 0,6 épisodes par 1000 personnes par an respectivement chez les enfants de 8 à 10 et les adultes . Notre taux d'incidence est comparable à celui de Kamaté B (1999) qui avait trouvé une incidence de 1,5 épisode par enfant pendant 24 semaines de suivi à Donéguébougou chez les enfants de 3 mois à 20 ans⁵⁴. Par contre Sagara I et coll (2002) avaient trouvé une incidence 1,44 épisodes par enfant par an à Sotuba, chez les enfants de 6 mois à 7ans⁵⁵. C'est dans les tranches de 2 à 4 ans et 5-7 ans que l'incidence était très élevée soit 3,1 épisodes par enfant et par an. Ces valeurs étaient comparables à celles trouvées par Lemnge et coll (1995) en Tanzanie, où ils avaient observé 3 à 3,5 épisodes par enfant par an⁵⁶, Dolo et coll (2003), qui avaient observé à Bancoumana une incidence cumulée variant entre 2 à 4 épisodes par enfant par an³⁸.

Il a été observé un maximum de 6 accès palustres par sujet et par année chez les enfants de 2-4 ans contre 5 accès palustres chez les 5-7 ans et les 8-10 ans et 3 accès palustres dans le groupe des adultes. Ce résultat est supérieur à celui de Coulibaly. Y(1994) à Sotuba⁵⁷, de Yattara. A.Z (1998) à Kalabancoro⁵⁸ et de Dolo A et coll. (2003) à Bancoumana³⁸.

Le nombre moyenne d'épisode de paludisme dans l'ensemble de la population d'étude était de 2,03 en 2006 ; 1,91 en 2007 et 2008 et 1,95 en 2009.

Cette moyenne était comprise entre 1,49 et 2,18 chez les enfants (2-7 ans); 1,49 et 1,82 chez les enfants de (8-10 ans) et de 1,09 chez les adultes (18-25 ans). Ces résultats sont comparables à ceux observés par d'autres auteurs au Mali: Diallo A (2003) à Kambila, où il avait trouvé une moyenne d'accès de 1,82 épisodes palustres par enfant⁵⁹; Sagara I et coll (2002) trouvaient une moyenne d'accès palustre de 1,44 épisodes chez les enfants de 6 mois à 7 ans à Sotuba⁴³; Kamaté B (1999) avait trouvé une moyenne de 1,5 épisodes par enfant pendant 24 semaines de suivi à Donéguébougou et 1,9 épisodes en 2000 dans le même village chez les enfants de 3 mois à 20 ans, à Sotuba (1999) il trouve 2,4 épisodes et en 2000, 1,2 épisodes par enfants pendant 24 semaines de suivi chez les enfants de 3 mois à 20 ans³⁵; Coulibaly D et coll avaient trouvé 1,7 épisodes par enfant pendant 24 semaines à Bandiagara chez les enfants de 3 mois à 20 ans³⁹.

Nous avons constaté une diminution progressive de la moyenne d'accès palustre au cours des quatre années de suivi ; cette diminution progressive peu s'expliquer par l'augmentation de l'âge de la population étudiée avec acquisition progressive d'une prémunition palustre.

La courbe de survie de Kaplan-Meier appliquée à la survenue du premier épisode de paludisme a montré que les adultes et les grands enfants avaient une meilleure survie par rapport aux enfants de petit âge.

Dans le groupe des enfants de 2-4 ans, 25% avaient fait leur premier épisode de paludisme à 2 mois de suivi, 50% à 3 mois de suivi et à 4 mois, 75% des enfants avaient fait leur premier épisode palustre tandis que à cette période (4 mois) parmi les enfants de 8-10 ans 50% avaient fait leur premier épisode, alors que chez les adultes, seulement 25% avaient fait leur premier épisode de paludisme. Ce résultat est comparable à celui observé au Burkina Faso par Bougouma C en 2004⁶⁰.

3. Résultats analytiques :

Fièvre et portage de plasmodies :

Nous avons noté 16,8 % de porteurs asymptomatiques de *Plasmodium falciparum*. La fièvre apparaît à partir d'un certain seuil de parasitémie. En effet, nous avons observé une relation statistiquement significative entre la fièvre et portage de *Plasmodium falciparum* à un seuil >10000 parasites par μl de sang ($p < 2.10^{-3}$, $\text{Chi}^2=9,57$).

Des résultats similaires ont été trouvés par Keita M (2005) à Missira⁶¹, Bougouma C (2004) au Burkina Fasso⁴⁸; Baudon et coll (1984) en région de savane à transmission permanente du Burkina Fasso⁶²; Gayé et coll (1989) en zone de savane arborée du Sénégal où le paludisme est endémique avec recrudescence en saison des pluies⁶³; Aplogana et coll (1993) au Togo⁶⁴ et Rogier (1994) au Sénégal⁶⁵. Cependant ce résultat est différent de l'observation de Kayentao K en 1994 et en 1995⁹ qui trouva à Donéguébougou, un village proche de Kambila, où les conditions écoclimatiques sont comparable à celle de notre zone d'étude, une apparition de fièvre à un seuil >3500 Tf/ μl de sang.

Fièvre et anémie:

Nous avons trouvé une relation statistiquement significative entre la présence de la fièvre et celle de l'anémie ($p < 2.10^{-5}$), ce résultat est différent de l'observation de Keita. M en 2007 à Missira⁴⁹.

Fièvre et portage de *Plasmodium falciparum*

Au cours des quatre années de suivi passive, une relation statistiquement significative a été

observé entre la fièvre et la présence de *Plasmodium falciparum* chez les enfants de 2 à 4 ans ($\text{Chi}^2 = 9,36$; $p = 0,005$). Ce même résultat a été observé par Keita M(2007) à Missira; Cela était prévisible car les enfants de moins de 5 ans ont une faible prémunition contre le paludisme à *Plasmodium falciparum*⁶⁶.

Paludisme grave

Pendant les quatre années de suivi, nous avons enregistré 8 cas de paludisme graves soit une incidence de 0,5%, ce résultat est très en deçà de ceux de Keita M à Missira, 17,2% en 2004 et 14,72% en 2005⁴⁹ et de Guindo à Mandéla 1% en 2001⁶⁷. Le neuropaludisme représentait 87,5% des cas graves et l'anémie sévère 12,5% des cas graves.

Au cours de cette étude, nous avons malheureusement observé un cas de décès dû au paludisme sur 1424 cas de paludisme diagnostiqués, soit un taux de létalité de 0,7%. Cette observation est inférieure à celle de Kayentao. K (2.06‰) à Donéguébougou⁹ et de Keita. M, 8 ‰ en 2004 à Missira. Ce faible taux de létalité témoigne d'une meilleure connaissance des mamans de la maladie qui amènent les enfants dès qu'ils sont fébriles suite aux messages d'information et de sensibilisation donnés par l'équipe de recherche à Kambila.

Le diagnostique précoce et la prise en charge rapide des cas de paludisme pourraient également expliquer cette faible létalité. Un constat similaire a été fait par Keita. M à Missira, qui a trouvé un taux de mortalité de 21,69% avant l'installation de l'équipe de recherche et de 1,86% après installation de l'équipe de recherche⁴⁹.

Les principales manifestations cliniques rencontrées pendant la période d'étude :

La fièvre a été le signe le plus retrouvé chez les cas de paludisme avec (41,46%) suivi des céphalées (36,16%), des douleurs abdominales (13,76%) et des vomissements (9,61%); des résultats similaires ont été observés au service de médecine interne de hôpital du Point G entre septembre 1988 et septembre 1989⁶⁸ et au Sénégal(1998)⁶⁹ ; mais ils diffèrent de ceux enregistrés au Burkina Faso(2004)⁴⁸, et au Togo1993⁵² qui ont trouvé comme signe présomptif du paludisme, la fièvre (94%) suivi des vomissements (4%) et diarrhée (2%).

V. CONCLUSION:

Au terme de cette étude longitudinale portant sur une cohorte d'enfants de 2 à 10 ans (n=176) et d'adultes de 18 à 25 ans (n=49) ; nous avons observé une prévalence de 10,4% de trait drépanocytaire, 15,64% de déficit en G6PD, et 39,8% de déficit alpha thalassémie A .

La prévalence de l'anémie était de 50,36% avec une moyenne du taux d'hémoglobine à 11,73g/dl.

Un indice plasmodique de 16, 8% a été observé avec un pic en fin des saisons des pluies (Octobre).

L'incidence du paludisme était de 1,69 accès palustres par 1000 pers par an, cependant ce taux était plus élevé chez les enfants de 2 à 7 ans (3,1/1000 pers/an) avec un maximum de 6 accès palustres par année.

L'incidence des cas graves de paludisme était de 0,5% avec le taux létalité de 0,7‰.

La fièvre était le premier symptôme palustre rencontré (41,46%) suivi des céphalées (36,16%), des douleurs abdominales (13,76%) et des vomissements (9,61%).

VI. RECOMMANDATIONS

Nous proposons au vu de nos résultats les recommandations suivantes :

Aux autorités nationales sanitaires :

- Identifier les autres causes de l'anémie à Kambila,
- Faire des études avec une taille d'échantions plus large,
- Elaborer des stratégies de lutte cibles sur les groupes d'âges les plus sensible au paludisme à *Plasmodium falciparum*,

- Elaborer des stratégies de lutte cibles sur les périodes de transmission du paludisme.

Aux autorités sanitaires locales et à la population de Kambila:

- Effectuer un dépistage rapide et une prise en charge précoce de cas de paludisme simple et grave.
- Amener les enfants au centre de santé dès les premiers signes afin de minimiser les complications et le coût du traitement,
- Eviter les pratiques néfastes (l'automédication, le charlatanisme...) qui risqueraient d'entraîner un retard dans la prise en charge et favorise une évolution vers des complications.

REFERENCES :

¹ **BRUCE-CHWATT L J:**

Epidemiology of malaria. IN Essential malariology. Second Edition. London. *William Heinemann Medical Books; 1985.*

² **WORLD MALARIA RAPORT 2008:** www.who.int/entity/malaria/publications/atoz/mal2008-sumkey-fr.pdf. visite le 21 mars 2011.

³

KEAN B, REILLY P:

Malaria-the nine recent lessons from the group of civilian travellers. *The American Journal of Medicine, Volume 61, Issue 2, Pages 159-164.*

⁴

KOITA O:

Contribution a l'étude épidémiologique du paludisme le long du tronçon de la route transsaharienne au Mali. *Thèse, pharmacie, ENMP, Bamako 1988, n 38*

⁵

OMS, PNLP, MRTC, PTF :

Manuel de formation pour la prise en charge des cas de paludisme au niveau des formations sanitaires. *Guide du formateur. Août 2005.*

⁶

DOUMBIA O :

Paludisme au Mali, passé, présent et avenir. *Thèse Médecine, Bamako;1997. 07-M-13.*

⁷

S.A. HAIDARO O. DOUMBO A. H. TRAORE O. KOITA M. DEMBELE A. DOLO E. PICHARD A. N. DIALLO O :

Place du paludisme dans les syndromes fébrile en médecine interne à hôpital du Point G. *Médecine d'Afrique Noire : 1991, 38 (2)*

⁸ **DOUMBIA C :**

Contribution des parasitoses chez les enfants du district de Bamako. *These de medecine, Bamako, ENMP, 1977 n 85*

⁹ **MOUCHET J., CARNEVALE P., COOSEMANS M. et Coll.**

Typologie du paludisme en Afrique. *Cahiers Santé 1993 ; 3 : 220-238.*

¹⁰ **RUSSELL and al:**

Practical malariology. 2nd Ed. *Oxford University Press New York. 1963; 267-268.*

¹¹ **DANIS M et MOUCHET J :**

Paludisme. *URET. Ed. Ellipse/AUPELF. 1991*

¹² **KOITA O:**

Molecular studies of clonality, transmission and severe disease in malaria. *Thèse, PhD, Tulane University, New Orleans, USA. 2000.*

¹³ **MILLER and al:**

The resistance factor to P. vivax in Blacks: the Duffy blood groupe genotype. *Fyfy. New Engl J Med 1976; 295:302-304.*

¹⁴

WALLIKER and al:

Genetic hybrids of *Plasmodium falciparum* identified by amplification of genomic DNA from single oocysts Instate of Cell, Animal and population Biology, *University of Edinburgh, Scotland, UK. Mol Biochem Parasitol. 1999 Dec; 49(2):239-243.*

¹⁵ **MOUCHE J. CARNEVALE P. COOSMANS M et coll :**

Typologie du paludisme en Afrique. *Cahiers de santé 1993; 3:220-238.*

¹⁶ **GREENBERG AG:**

Parasitology of malaria. *Am J med 1996; 101-114.*

¹⁷

PONGPONRAT E., RIGANTI M., PUNPOOWONG B., AIKAWA M :

Microvascular sequestration of parasitized erythrocytes in human falciparum malaria: a pathological study. *Am J Trop Med Hyg 1991; 44:168-175.*

¹⁸ **PHILIPSRE and PASVOL G:**

Anemia of *Plasmodium falciparum*. *Bailleres clin haematology 1992; 5:315-330.*

¹⁹ **WHO. (2000) :**

Severe *Plasmodium falciparum*. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 2000 Apr, 94 Suppl 1: S1-90.

²⁰

HALDANE J.B.S:

The rate of mutation of human genes. *Proc VIII th intern congress on Genet and Bered. 1949, Suppl. 35, 267- 273.*

²¹ **ALUOCH JR:**

Higher resistance to *Plasmodium falciparum* infection in patients with homozygous sickle cell disease in western Kenya. *Trop Med Int Health 1997 Jun; 2 (6): 568-71.*

²² **GENDREL D, KOMBILA M, NARDOU M, et AL :**

Paludisme et Hémoglobine S : interactions chez l'enfant africain. *Press Méd 1992; 21: 887-90.*

²³ **LE HESRAN JY. PERSONNE I. PERSONNE P. and AL :**

Longitudinal study of *Plasmodium falciparum* infection and immune responses in infants with or without the sickle cell trait. *Int J Epidem 1999 ; 28 : 793-98.*

²⁴ **ROBERTS DJ, WILLIAMS TN:**

Haemoglobinopathies and resistance to malaria. *Redox Rep.2003; 8(5): 304*

²⁵ **HEBBEL RP:**

Sickle hemoglobin instability a mechanism for malarial protection. *Redox Rep. 2003; 8(5): 238-40.*

²⁶ **AYIK. TURRINIF. PIGA A. ARESE P:**

Enhanced phagocytosis of ring parasitized mutant erythrocytes: a common mechanism that may explain protection against falciparum malaria in Sickle trait and beta thalassemia trait. *Blood. 2004*

NOV15; 104(10): 3364-71.

27 WILLIAMS TN, MWANGI TW, WAMBUA S, ALEXANDER ND, KORTOK M, SNOW RW, MARSH K:

Sickle cell trait and the risk of *Plasmodium falciparum* malaria and other childhood diseases. *J Infect Dis.* 2005 Jul 1; 192(1): 178-86.

28 CHIPPAUX J P, MASSOUGBODJI A; CASTEL J, AKOGBETO M, ZOHOU I, ZOHUM T:

P. falciparum or *P.malariae* parasitemia in carriers of sickle cell trait in various benin biotypes. *REV epidemiol sante publique* 1992 ; 40(4) : 246-51.

29 BEUTLER. E:

Glucose-6-Phosphate Deshydrogenase deficiency. *The New England Journal of Medicine* 1991 ; 324 : 169-174.

30 Henri Wajcman, Frédéric Galactéros:

Le déficit en glucose-6 phosphate déshydrogénase : protection contre le paludisme et risque d'accidents hémolytiques. *EMC, vol 327, n°8, pages 711-720, aout 2004*

31

ASCO LK, ROGUERI C, LE BRAS J :

Molécules antipaludiques : mécanisme d'action, mécanisme de résistance, relations structure-activité des schizonticides sanguins. *Paris. Edition Masson; 1992.*

32

ODEAU P, HERSON S, PIETTE JC :

Le paludisme, Traite de médecine 3^{ème} édition. *Med-science, Pari, Flammarion. 1996; 1663-1668.*

33 DIAWARRA A :

Le déficit en G6PD chez les donneurs de sang du C.N.T.S de Bamako. *Thèse de médecine, Bamako 2005. 36-P55.*

34 GUINDO S :

Antigènes érythrocytaires appartenant à quatre systèmes de groupes sanguins chez les donneurs de sang à Bamako. *Thèse de pharmacie, Bamako. 2005.05-P-80*

35 AHMED A. O, AGOMO P.U, ESAN G. J:

The prevalence of ABO blood antigen and antibody in Lagos, state Nigeria. *Afr.journ. Med. Sci* 1993; 22(3):49-59.

36 MWANGI J :

Blood group distribution an urban population of patient targeted blood donors. *East African medical journal* 1999 nov; 76 (11):615-617

37

SABIR et al:

The digital dermatoglyphics and ABO, Rhesus and kell blood groups in a Berber population of the High Atlas of Marrakech. *Sci* 1977; 18(3):29-34.

³⁸ **LOUA A et al :**

La fréquence des groupes sanguins ABO et rhésus D dans la population guinéenne. *Bull Soc Path Exot* 1978 ; 22 .25.

³⁹

BATHILY T :

Hémoglobine S et paludisme grave dans une population âgée de 3 mois à 5 ans dans le village de Kangaba et Kéla(Mali) de juin 2001 à janvier 2005. *Thèse, médecine, 2006-67 P -138*

⁴⁰ **ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE.**

Etat sanitaire des cercles de Kénieba, Bafoulabe, Kita (Région de Kayes, République du Mali). *Rapport final, janvier 1984, 376-p.*

⁴¹

TRAORE A :

Déficit en G6PD érythrocytaire fréquence, relation avec le paludisme dans une population âge de 3 mois à 20 ans dans le village de Kangaba et Kela région de Koulikoro (Mali). *Thèse de pharmacie Bamako 2003-34-P-54.*

⁴² **DUFLO B, DIALLO A, TOURE K, SOULA G :**

Le déficit en G-6-PD au Mali; épidémiologie et rôle pathologique. *Bulletin de la société de pathologie exotique* 1979 ; 72 : 258

⁴³ **TOURE K :**

Le Déficit en Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase G-6-PD au Mali enquête préliminaire de 308 dosage. *Thèse de médecine Bamako 1977; n°35.*

⁴⁴ **WHO Scientific Group :**

Treatment and hemoglobinopathie and allied disorders. *WHO Tech Rep Ser* 1972; 509: 61-3.

⁴⁵ **BALLO B.M et al :**

Ministère de la santé. Enquête Démographique de santé. *EDM III. ORC Macro, Calverton, Maryland, USA ; Juin 2002*

⁴⁶ **ROUGEMONT A et al :**

Taux d'haptoglobine, paludisme et anémie chez l'adulte africain. Résultats complémentaires, perspectives et problèmes méthodologiques. *Bulletin de la société de pathologie exotique, IXVII(4) :343-367.*

⁴⁷ **NGOMBE J :**

Incidence de la chimioprophylaxie antipaludique sur l'état de santé d'une population rurale au Mali, *Marseille, Faculté de médecine, thèse 1979.*

⁴⁸ **DEMBELE 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 ; 1989 n°39.*

⁴⁹ **SANGHO H, SOW S , DIALLO M, SACKO M , DIAWARA A , SANGO H.A , DOLO A, DOUMBO:**
chimio prophylaxie continue et résistance de *P.falciparum* a la chloroquine en milieu rural au Mali.
Mali medical 2004 TXIX N°3&4

⁵⁰ **DOLO A, CAMARA F, POUDIOUGOU B, TOURE A, KOURIBA B, BAGAYOKO M, SANGARE D, DIALLO M, BOSMAN A, MODIANO D, TOURE YT&, DOUMBO O. (2003).**
Epidémiologie du paludisme dans un village de savane soudanienne du Mali (Bancoumana).
Bulletin de la société de pathologie exotique, Nov (4): 308-12.

⁵¹ **GUINDO H :**

Epidémiologie du paludisme et dynamique de la chloroquinorésistance dans une zone de savane soudanoguinéenne au Mali. *Thèse Pharmacie, Bamako, 1998, 98-P-24.*

⁵²

DICKO A A :

Epidémiologie du paludisme dans la région de Mopti en vue de l'élaboration d'un programme régional de lutte. *Thèse Médecine, Bamako, 1995. n°19.*

⁵³

TRAORE S :

Epidémiologie du paludisme en zone de savane sud-soudanienne, au Mali : Le village de Pimperena dans la région de Sikasso de juin 1992 à Septembre 1993. *Thèse de Médecine, Bamako, 1996 n°16*

⁵⁴ **KAMATE B :**

Effet du niveau de transmission et de l'âge sur l'incidence du paludisme simple à Sotuba et Doneguebougou Mali en 1999 et 2000. *Thèse de Médecine. Bamako 2002, 02-M-143.*

⁵⁵ **SAGARA I, DICKO A, THERA M A, KLION A, DIEMERT D, DIALLO D A, SOGOBA M, NIAMBELE M B, YALCOUYE D, MILLER L, DOUMBO O K:**

No increase in the incidence of plasmodium falciparum malaria after stopping malaria chemoprophylaxis in children living under different entomologic inoculation rates (EIRs) in Mali.
Bulletin de la Société de pathologie exotique (1990) 2002;95(3):160-2.

⁵⁶ **LEMNGE M M. (1995) MALARIA AND FILARIASIS AT MAGODA VILLAGE IN NORTHEASTERN TANZANIA:**

Epidemiology, maloprim malaria prophylaxis and estimation of blood maloprim levels. *PhD. Thesis, Zoological Institute, Copenhagen University.*

⁵⁷ **COULIBALY D, DIALLO D A, THERA M A, DICKO A, GUINDO A B, KONE A K, CISSOKO Y, COULIBALY S, DJIMDÉ A, LYKE K, DOUMBO O, PLOWE C V:**

Impact of pre-season treatment on incidence of falciparum malaria and parasite density at a site for testing malaria vaccines in Bandiagara, Mali. *Am. J. Trop. Med. Hyg., 67(6), 2002, pp. 604-610.*

⁵⁸ **YATTARA Z A :**

Epidémiologie du paludisme et évaluation de l'impact des rideaux imprégnés de perméthrine et du traitement systématique des cas fébriles sur la morbidité palustre en milieu périurbain de Bamako à Kalaban-coro, cercle de Kati. *Thèse de médecine. Bamako 1998-M-46.*

⁵⁹ **DIALLO A :**

Evaluation d'une strategie basée sur le traitement intermittente à la Sulfadoxine-pyriméthamine comparée à la prise en charge des cas de paludisme à Kambila ; cercle de Kati, Mali. *Thèse de médecine 2005. 05-P-74*

⁶⁰ **BOUGOUMA C :**

Mortalité du paludisme en zone hyper-endémique du Burkina Faso : étude de l'indice plasmodique et de l'incidence clinique. *Thèse de médecine FMPOS, Bamako 2004. 92-P-51.*

⁶¹ **MAMADOU KEITA :**

Variations saisonnières des aspects épidémiologiques et cliniques du paludisme à Missira(Kolokani) de 2004 à 2005. *Thèse de médecine, 2007. 90-P-89.*

⁶² **BAUDON D., GAZIN P. et coll. (1984) :**

Epidémiologie clinique, morbidité palustre. *Etude médicale 48(3).123-6*

⁶³ **GAYE O, BAH I B, DIALLO S, FAYE O, BOUDON D:**

Une étude de la morbidité palustre en milieu rural et urbain au Sénégal. *Médecine. Tropicale, 49, (1) 59-62, janvier-mars 1989.*

⁶⁴

APLOGAN A, TAIROU A S, TEBENI K S, WILKINS K. KARSA T:

Morbidité palustre et fiabilité de l'examen clinique chez les enfants de 0-5ans à sotouboua (Togo). *Med. Afr. Noire: 40 (12), 713-16.*

⁶⁵ **ROGIER C, TRAPE J F:**

Etude de l'acquisition de la prémunition en zone d'Holo-et Meso-endémie palustre à Dielmo et à Ndiop (Sénégal). *Résultats préliminaires 1990-1994.*

⁶⁶ **SURYA KS, RANA C, KAUSIK C, SUDHANSHU SP, VINOD KS, PRAJESH K T, SANJIB M, SAROJ KM, TRIDIBES A, BHABANI SD, AND CHETAN EC.** Epidemiology of malaria transmission and development of natural immunity in a malaria-endemic village, San Dulakudar, in Orissa State, India. *Am. J. Trop. Med. Hyg 71(4) 2004;pp.457-465.*

⁶⁷

GUINDO O:

Epidémiologie du paludisme dans la région de Sikasso : Forme grave et compliquée à l'hôpital régionale de Sikasso ; étude CAP et saisonnière dans un village rural. *Thèse de Médecine, Bamako 2002 02-M-35.*

⁶⁸ **S.A. HAIDARO, O. DOUMBO, A.H. TRAORE, O. KOITA, M. DEMBELE A. DOLO, E. PICHARD, A.N. DIALLO :**

La place du paludisme dans les syndromes fébriles en médecine interne à l'hôpital du point "G". *Medecine d'Afrique noire.1991, vol. 38, n° 2, pp. 110-117*

⁶⁹ **TAHIROU YOUNOUSSA :**

Evaluation de la morbidité palustre et de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement des accès palustres simples à Plasmodium falciparum. Au niveau du district sanitaire de Richard Toll. *Thèse, pharm. 1998, N 25.*

Fiche signalétique

Nom: DIA

Prénom: Seydou

Nationalité: Mali

Année de soutenance: 2011

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Secteur d'intérêt : Santé publique, Epidémiologie, Parasitologie, Paludisme

Titre : **Epidémiologie du paludisme dans une zone soudanoguinéenne du Mali, Kambila cercle de Kati**

Résumé :

Dans le but d'étudier l'épidémiologie du paludisme dans une zone de transmission intense, nous avons mesuré l'indice plasmodique et l'incidence du paludisme pendant quatre années successives, de juin 2006 à décembre 2009 sur une cohorte de 225 sujets résidant à Kambila. La cohorte composée de 176 enfants âgés de 2 à 10 ans et 49 adultes âgés de 18 à 25 ans, a fait l'objet de passages transversaux effectués respectivement en juillet, septembre et novembre 2006, en avril, et octobre 2007, en avril, et novembre 2008, et en fin en mai 2009.

Au terme de notre étude, nous avons observé une prévalence moyenne de l'anémie de 50,36% avec un pic en fin de saison de pluies (63,1% et 62,3%) ; l'indice plasmodique global observé était de 16,8%.

Au cours de la surveillance passive, nous avons enregistré un taux d'incidence global de 1,69 épisodes par 1000 personnes par an ; ce taux d'incidence était respectivement de 3,1 épisodes par 1000 personnes par an chez les enfants de 2 à 7 ans ; 1,51 épisodes par 1000 personnes par an chez les enfants de 8 à 10 ans et en fin de 0,6 épisodes par 1000 personnes par an chez les adultes (18 à 25 ans). Il a également été observé un maximum de 6 accès palustres

par sujet et par année chez les enfants de 2-4 ans contre 5 accès palustres chez les enfants de 5-10 ans et 3 accès palustres dans le groupe des adultes (18-25 ans).

L'incidence des formes graves était de 4,8‰ dont le neuropaludisme représentait la forme prédominante (87,5%) suivi de l'anémie sévère (12,5%). Le taux de létalité était de 0,7‰.

Le symptôme palustre le plus fréquemment rencontré était La fièvre (41,46%) suivi des céphalées (31,16%), des douleurs abdominales (13,76%) et des vomissements (9,61%).

MOTS CLES : Paludisme, épidémiologie, soudanoguinéenne, indice plasmodique, incidence, Kambila, Mali.

Name: DIA

First name: Seydou

Nationality: Malian

Year of Defense: 2011

City of Defense: Bamako

Title: Epidemiology of malaria in a soudano guinean area of Mali, Kambila, Kati

Sector of interest: Public health, Epidemiology, Parasitology.

Place of the thesis deposit: Library of the Faculté of Medecine, Pharmacy and odonto-stomatology.

Summary

This was a longitudinal study to review malaria epidemiology in area of high transmission of Mali.

From June 2006 to December 2009, plasmodic index and malaria incidence were measured in a cohort of 225 subject composed by 176 children aged 2 to 10 years and 49 adults aged 18 to 25 years old.

We do cross sectional successively in 2006, on july, september and november, in 2007 , on april and october, in 2008 , on april and november and may 2009.

Anemia prevalence was 50.36% with pick in october and november (63.1% and 62.3%) wich is also a pick of malaria transmission we found a global plasmodic index of 16.8%.

During passive surveillance, we had an global incidence of 1.69 episodes per 1000 presons per year; this rate was respectively 3.1 episodes per 1000 persons per years in children aged 2 to 7 years; 1.5 episodes per persons per year in children aged 8 to 10 year and finally 0.6 episode/person/year in adults (18 to 25 year).

The maximum of malaria episodes season is 6 episodes per year in children age 2 to 4 ans, 5 episodes in class age 5 to 7 years and 3 episodes in adults.

Severe malaria cases were found: the most predominant form was seizure(87.5%) followed by severe anemia (12.5%).

Malaria symptoms occurred during this study were fever(41.46%), headaches(31.16%), abdominal pains(13.76%) and vomiting(9.61%).

MOTS CLES : Epidemiology, soudano guinean, incidence, index plasmodique, Mali, Kambila.

Serment D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'HIPPOCRATE, je promets et je jure au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai des soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraire.

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

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

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

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !

