

**Ministère de L'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique**

République du Mali
Un Peuple—Un But—Une Foi



U.S.T.T-B

**UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES
ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO**



FACULTE DE PHARMACIE

Année académique : 2022-2023

N°

MEMOIRE

**ETUDE DE PARAMETRES HEMATOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES
CHEZ LES PORTEURS ASYMPTOMATIQUES DES FORMES ASEXUEES
ET SEXUEES DE *PLASMODIUM FALCIPARUM* PARTICIPANT A UN
ESSAI CLINIQUE A OUELESSEBOUGOU**

**Présenté et soutenu le 07/11/2023 devant
la faculté de Pharmacie**

Par *Dr. Kadiatou Touncko SIDIBE*

**Pour obtenir le Diplôme d'Etudes Spécialisées de Biologie clinique
(D.E.S)**

Jury

Président : Pr. Amagana DOLO
Examineur : Pr. Djibril Mamadou COULIBALY
Examineur : Dr. Almahamoudou MAHAMAR
Directeur : Pr. Souleymane DAMA

AU NOM D'ALLAH LE TRES MISERICORDIEUX LE
TOUT MI SERICORDIEUX.

Louanges à Allah. Nous le louons, implorons Son
Secours, demandons son pardon.

Que la miséricorde d'Allah soit le prophète
Muhammad (S.A.W).

DEDICACES

DEDICACES

A tous ceux qui m'ont appris le sens du savoir et le respect du devoir.

A ceux qui resteront pour moi, une source de bonheur, d'amour et d'affection.

A mon adorable papa Mamadou SIDIBE,

A ma jolie maman Oumou DOUCOURE,

A mon cœur et très cher mari Nouhoum COULIBALY,

A mes frères et sœurs Dramane, Hawa et Djenèba,

A mes fils Hamidou, Ousmane et Demba,

Une dédicace spéciale à la mémoire de mon fils feu Mamadou Coulibaly, tu es parti si jeune mais tu resteras à jamais dans nos cœur mon bébé tu vas beaucoup nous manquer. Ta maman qui t'aimeras à jamais.

A la mémoire de mon beau-père feu Ousmane COULIBALY

A ma belle-mère

A la mémoire de mes grands-parents

A mes beaux-frères et belles-sœurs

A toute la famille COULIBALY, SIDIBE et DOUCOURE,

A tous les miens,

Qu'ils trouvent ici, l'expression de ma reconnaissance pour tout l'amour et les encouragements qu'ils m'ont témoigné durant toutes ces années d'étude.

REMERCIEMENTS

REMERCIEMENTS

Au Pr Alassane DICKO

Tout d'abord je voudrais remercier le Pr Alassane DICKO, le fait de m'avoir permis d'intégrer votre équipe en me proposant un sujet très intéressant sur la biologie. C'est également grâce à votre collaboration que j'ai eu la chance de travailler avec cette équipe de recherche qui est le vôtre, ce qui s'est avérée être une expérience très enrichissante. Votre capacité d'analyse et votre enthousiasme m'ont montré que le monde de la recherche pouvait être un univers très passionnant.

Au Pr Amagana DOLO

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury cher maître.

Votre disponibilité, votre amour du travail bien fait ainsi que vos multiples qualités humaines et sociales font de vous un maître admiré de tous.

Qu'Allah le tout puissant vous donne santé et longévité à fin que plusieurs générations d'apprenant puissent bénéficier de la qualité de votre enseignement.

Au Pr Souleymane DAMA

Cher Maître, ça été un grand honneur pour moi le fait d'avoir accepté de diriger ce travail malgré votre emploi du temps et de vos occupations.

Ce travail est le résultat de votre expérience, de vos qualités professionnelles ainsi que vos connaissances en parasito-mycologie.

Vous avez dirigé ce travail dans une atmosphère cordiale tout en gardant votre œil critique et votre sens du travail bien fait.

Veillez trouver dans ce document, l'expression de notre profonde gratitude.

A Dr Almahamoudou MAHAMAR

Les mots me manquent cher maitre pour vous gratifier ma reconnaissance pour cette faveur que vous m'avez fait en me donnant ce sujet.

Vous avez été pour moi un grand frère et un mentor durant toutes ces années, je ne peux que remercier le bon dieu de m'avoir permis de faire votre connaissance.

Si nous soutenons aujourd'hui, c'est grâce à vos efforts inlassables.

Recevez ici, cher maitre , toute ma gratitude. Je n'oublierai jamais tout ce que vous avez eu à faire pour la réalisation de ce document qui est le vôtre.

Qu'Allah le tout puissant vous guide toujours et encore dans vos projets, qu'Il vous récompense pour tout ce que vous faites.

Au Pr Djibril Mamadou COULIBALY

Je tiens également à vous exprimer ma profonde gratitude cher professeur en acceptant de juger ce travail, vous avez été le meilleur des exemple, rare sont les professeurs qui peuvent transmettre l'amour d'une discipline et je dirais que grâce à vous je ne regrette nullement mon choix. J'espère que je serai aussi bon comme vous en tant que pharmacienne biologiste et marchée sur vos pas comme biochimiste.

A tous mes collègues du MRTC du laboratoire de recherche de Ouéléssébougou

A tous mes professeurs et encadreurs du DES de biologie clinique

Au Pr Aminata MAIGA pour ses encouragements et ses conseils durant ces 5 années de formation

A Dr Mamadou KEITA

A mes camarades du DES Dr DAO Moussa, Dr Moussa GOITA, Dr Issa KONTAO, Dr DIARRA Youssouf, Dr Tiemogo MALIKITE et Dr MAIGA Fatoumata O.

A Dr Kalifa DIARRA

A Dr Amadou Makhan SARR

A Mr Alassane Mahamane Maiga interne en pharmacie

A Dr Oumarou TESSOUKE

A Dr Mohamed Ag BARAIKA

A Dr Fadima COULIBALY

Mes remerciements vont à tous ceux qui, de par leur gentillesse, m'ont encouragé dans cette formation.

Enfin que toute personne ayant contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail, trouve ici l'expression de ma sincère gratitude.

LA LISTE DES SIGLES ETABREVIATIONS

BNDA : la Banque Nationale de Développement Agricole

BPC : les bonnes pratiques cliniques

CTA : les Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine

CPN : Consultation prénatal

CSRéf : Centre de santé de référence

CSCOM : Centre de santé communautaire

°C : Degré Celsius

EDM : l'Energie du Mali

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay

EPI : Equipements de protection individuel

FBH : La fièvre bilieuse hémoglobinurie

GE : Goutte épaisse

GSK : GlaxoSmithKline

HC5D : Huma Count 5D

ICAM-1 : InterCellular Adhesion Molecule

IEC : Les Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IFI : Immunofluorescence indirecte

IFN α : Interferon alpha

IgG : Immunoglobuline G

IL-1: Interleukin 1

IL-6: Interleukine 6

IP : Indice plasmodique

IG : Indice gaméocytaire

IM : Intra musculaire

IV : Intra veineux

IS : Indice splénique

LDH : Lactate déshydrogénase

LSHTM: *London School of hygiene and tropical Medicine*

MRTC: *MALARIA RESEARCH AND TRAINING CENTER MRTC*

NIAID/NIH : *National Institute of Allergy and Infectious Diseases /National Institutes of Health*

PCR : Protéine C réactif

OMS : Organisation mondiale de la santé

OHVN : l'Office de la Haute Vallée du Niger

PfEMP1 : *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1

PVE : Le paludisme viscéral évolutif

PNLP : le programme national de lutte contre le paludisme

RN-7 : la route nationale N°7

TDR : Test de diagnostic rapide

TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha

QBC : Quantitative Buffy Coat

TIE : Taux d'inoculation entomologique

TPI : le traitement préventif intermittent

Ph : Potentiel d'hydrogen

SP : Sulphadoxine pyrimetroprime

VIH : Virus de l'immunodéficience humain

LA LISTE DES TABLEAUX

Tableaux I : Prévalence de l'infection palustre, des gamétocytes et formule parasitaire en 2020 et en 2021.	39
Tableau II : Répartition de la densité gamétocytes selon le sexe	41
Tableau III : Répartition de la densité gamétocytes suivant les tranches d'âge...	42
Tableau IV : Répartition du nombre de gamétocyte suivant le taux d'hémoglobine	43
Tableau V : Répartition du nombre de gamétocytes suivant le nombre de globules rouge	44
Tableau VI : Répartition du nombre de gamétocytes suivant le nombre de plaquette	45
Tableau VII : Répartition du nombre de gamétocytes suivant le nombre de globules blanc	46
Tableau VIII : Répartition du nombre de gamétocytes suivant le taux d'hématocrite	47
Tableau IX : Répartition du nombre de gamétocytes suivant le taux de créatine	48
Tableau X : Répartition du nombre de gamétocytes suivant le taux de L'ALAT.	49
Tableau XI : Répartition du nombre de gamétocytes suivant le taux de L'ASAT	49
Tableau XII : Variation du taux d'hémoglobine suivant le portage des formes asexuée	50
Tableau XIII : Variation du nombre de globules rouge suivant le portage des formes asexuée	51

Tableau XIV : Variation du taux de plaquettes suivant le portage des formes asexuée	51
Tableau XV : Variation du nombre de globules blanc suivant le portage des formes asexuée	52
Tableau XVI : Variation du taux d'hématocrite suivant le portage des formes asexuée	52
Tableau XVII : Variation du taux de la créatinine suivant le portage des formes asexuée	53
Tableau XVIII : Variation du taux d'ALAT suivant le portage des formes asexuée	54
Tableau XIX : Variation du taux d'ASAT suivant le portage des formes asexuée	54

LA LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cycle de vie du parasite du plasmodium	08
Figure 2 : Répartition géographique du paludisme dans le monde	11
Figure 3 : Carte du Mali montrant le district sanitaire de Ouéléssébougou	26
Figure 4 : Répartition des porteurs de gamétocytes selon le sexe	40
Figure 5 : Distribution du taux de portage de gamétocytes selon l'âge	41

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION.....	01
2. HYPOTHESE	03
3. OBJECTIFS	04
3.1 Objectif général.....	04
3.2 Objectifs spécifiques.....	04
4. GENERALITES.....	05
4.1 Epidémiologie	05
4.2 Physiopathologie.....	12
4.3 Signes Cliniques.....	12
4.4 Diagnostic Biologique.....	14
4.5 Traitement.....	15
4.6 Prévention.....	19
5. METHODOLOGIE	23
5.1 Site de l'étude	23
5.2 Type d'étude	27
5.3 Période d'étude.....	27
5.4 Population d'étude	27
5.5 Critères d'inclusion et de non-inclusion.....	27
5.6 Procédure de l'étude.....	28
5.7 Variables biologiques	29
5.8 Gestion et analyse des données.....	34
5.9 Considérations éthiques.....	33
6. RESULTATS.....	39
6.1 Les indicateurs paludométriques sur l'ensemble des personnes dépistées.....	39

6.2	Caractéristiques démographiques des porteurs de gamétocytes ayant participés à l'essai clinique	40
6.3	Paramètres hématologiques chez les porteurs asymptomatiques de gamétocytes de <i>Plasmodium falciparum</i>	43
6.4	Paramètres biochimiques chez les porteurs asymptomatiques de gamétocytes de <i>Plasmodium falciparum</i>	48
6.5	Paramètres hématologiques chez les porteurs asymptomatiques de formes asexuées de <i>Plasmodium falciparum</i>	50
6.6	Paramètres biochimiques chez les porteurs asymptomatiques de formes asexuées de <i>Plasmodium falciparum</i>	53
7.	COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS	55
8.	CONCLUSION	58
9.	LES PERSPECTIVES	59
10.	LES RECOMMANDATIONS.....	60
11	RESUME.....	61
12.	LES REFERENCES	62

1. INTRODUCTION

Le paludisme est une érythrocytopathie due à un protozoaire du genre *Plasmodium* et transmis par la piqûre d'un vecteur, l'anophèle femelle.

Le paludisme étant la première parasitose mondiale, selon le dernier rapport sur le paludisme dans le monde, les estimations font état de 14 millions de cas de paludisme en plus en 2020 par rapport à 2019 (241 millions contre 227 millions), la majeure partie de cette hausse trouvant son origine dans les pays africains **(1)**. Le paludisme est endémique dans plus de 90 pays dans lesquels vivent 2 400 millions de personnes ; cela représente 40% de la population mondiale. En Afrique sub-saharienne où se concentrent 90% des cas de paludisme, le contrôle de cette maladie constitue un défi majeur **(2)**.

Malgré les stratégies actuelles de lutte et la recommandation du premier vaccin antipaludique, le vaccin RTS, S/ASO1E, les efforts continuent dans le développement de nouveaux vaccins et des nouvelles stratégies de lutte notamment les médicaments bloquant la transmission. La prévention du paludisme est difficile et aucun médicament n'est universellement efficace **(3)**.

Le paludisme est également considéré comme la première cause de morbidité et de mortalité au Mali. Au niveau mondial ; le Mali fait partie des dix pays où le nombre de cas de décès du paludisme est plus élevé, 3% des cas de décès dans le monde et 6 % des cas d'Afrique de l'Ouest. Entre 2016 et 2019, le nombre de cas a chuté de 13%, passant de 384 à 334 pour 1000 de la population à risque, tandis que le nombre de décès chutait de 21 %, passant de 0,76 à 0,59 pour 1000 de la population à risque **(4)**.

Parmi les espèces de *Plasmodium* inféodées à l'homme, l'espèce *P. falciparum* a été à l'origine de 99,7 % des cas estimés de paludisme dans la région africaine de l'OMS, de 50 % des cas dans la région de l'Asie du Sud-Est, de 71 % dans la

région de la Méditerranée orientale et de 65 % dans la Région du Pacifique occidental.

Des études antérieures ont montré que les paramètres biologiques tels que l'hémogramme et certains paramètres biochimiques du sang sont modifiés au cours du paludisme symptomatique. Cependant, très peu de données existent sur l'impact du portage asymptomatique des formes asexuées et sexuées de *Plasmodium* sur les paramètres biologiques. C'est ainsi que nous nous sommes proposés d'évaluer les paramètres biochimiques et hématologiques chez des porteurs asymptomatiques des formes asexuées et sexuées de *Plasmodium falciparum* dans le district sanitaire de Ouéléssébougou.

Question de recherche : le portage asymptomatique des formes asexuées et sexuées de *Plasmodium falciparum* affecterait-il les paramètres biochimiques et hématologiques chez l'Homme ?

1. HYPOTHESE

Le portage asymptomatique des formes asexuées et sexuées de *Plasmodium* pourrait modifier négativement quelques paramètres biochimiques et hématologiques chez les personnes âgées de 10 à 50 ans.

2. OBJECTIFS

Objectif général

Etudier l'impact du portage asymptomatique des formes asexuées et sexuées de *Plasmodium* sur quelques paramètres biochimiques et hématologiques chez les personnes âgées de 10 à 50 ans.

Objectifs spécifiques

1. Déterminer la prévalence du portage asymptomatique des formes asexuées de *Plasmodium falciparum* en zone rurale au Mali
2. Déterminer la prévalence du portage asymptomatique des formes sexuées de *Plasmodium falciparum* en zone rurale au Mali
3. Déterminer le profil hématologique du portage asymptomatique des formes asexuées de *Plasmodium falciparum*
4. Déterminer le profil biochimique du portage asymptomatique des formes sexuées de *Plasmodium falciparum* à travers le dosage de la créatinine et des transaminases

4. GENERALITES

4.1 EPIDEMIOLOGIE

4.1.1 Agents pathogènes

4.1.1.1 Taxonomie

L'agent pathogène du paludisme est le Plasmodium.

Au plan taxonomique, il appartient à :

- Phylum des Apicomplexa ;
- Classe des Sporozoea;
- Sous-classe des Coccidia ;
- Ordre des Eucoccidiida ;
- Sous-ordre des Haemosporiina ;
- Famille des Plasmodiidae ;
- Genre *Plasmodium* (5).

D'une façon générale, quatre espèces plasmodiales parasitent l'homme.

Ce sont : *Plasmodium falciparum* : c'est l'espèce la plus redoutable car responsable de l'accès palustre pernicieux qui peut entraîner la mort, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi*.

4.1.1.2 Morphologie

Le Plasmodium est un protozoaire polymorphe intra-érythrocytaire de 2 à 5 micromètres de diamètre. Au cours de son évolution chez l'Homme, au sein des globules rouges, il se présente sous plusieurs formes :

- Trophozoïte
- Schizonte

- Gamétocyte

Après coloration au May-Grunwald-Giemsa ou au Giemsa, les trophozoïtes de *Plasmodium* présentent un aspect annulaire avec un noyau rouge, un cytoplasme bleu et une vacuole nutritive incolore.

Les schizontes quant à eux, sont constitués de plusieurs noyaux présents dans une masse cytoplasmique et dont le nombre varie selon l'espèce.

On note aussi la présence du pigment malarique ou hémozoïne de couleur jaune-brun. A maturité, les schizontes sont appelés corps en rosace et renferme plusieurs mérozoïtes en plus de l'hémozoïne(6).

Les gamétocytes sont arrondis pour toutes les espèces sauf *P. falciparum* dont le gamétocyte présente un aspect en forme de faucille ou de banane (aspect falciforme). Il faut noter que *P. knowlesi* présente les mêmes caractéristiques morphologiques que *P. malariae* après coloration au GIEMSA mais en est différent au plan génétique d'où la nécessité de tests moléculaires pour le diagnostic différentiel.

4.1.2 Vecteurs :

Ce sont les hôtes définitifs qui hébergent les stades sexués du *Plasmodium*. Les vecteurs du paludisme sont des moustiques femelles qui appartiennent à l'embranchement des Arthropodes, à la classe des Insectes, à l'ordre des Diptères, au sous-ordre des Nématocères, à la famille des Culicidae, à la sous-famille des Anophelinae, au genre Anophèles.

Sur les 400 espèces d'anophèles répandues dans le monde, seulement une soixantaine sont des vecteurs du paludisme et une vingtaine, à elles seules, sont à l'origine de la plupart des cas de transmission de la maladie.

En Afrique, les deux principaux complexes d'espèces vectrices sont : *A. funestus* et *A. gambiae*. Seule la femelle d'anophèle est hématophage.

4.1.3 Modes de transmission

Le mode de transmission du paludisme le plus fréquent est la piqûre d'un anophèle femelle infesté. Deux autres modes peuvent être observés. Il s'agit de la transmission par transfusion de sang infesté et la transmission transplacentaire in utero de la mère à l'enfant.

Il a été également signalé des cas de transmission par transplantation d'organes, toxicomanie en partageant les seringues, accident de travail dans les hôpitaux.

4.1.4 Cycle biologique :

Le cycle évolutif du Plasmodium se déroule en deux phases :

- une phase asexuée ou schizogonique chez l'Homme;
- une phase sexuée ou sporogonique chez le moustique.

Le parasite est transmis à l'homme par l'anophèle femelle lors du repas sanguin. Le stade infectieux du parasite, appelé sporozoïte, est introduit dans la circulation sanguine humaine. Très vite, les sporozoïtes disparaissent de la circulation et infectent les hépatocytes. Dans les cellules du foie, les sporozoïtes se multiplient pour former des schizontes pré érythrocytaires, qui contiennent chacun des milliers de mérozoïtes. Les mérozoïtes libérés envahissent les érythrocytes où ils continuent le stade asexué du cycle. Les signes cliniques ne sont observés qu'à partir du moment où le cycle intra-érythrocytaire est en place. Le parasite à l'intérieur des hématies récemment envahies est nommé stade anneau. Les anneaux deviennent ensuite des trophozoïdes qui, par divisions asexuées, vont donner des schizontes contenant 8 à 24 mérozoïtes. Les mérozoïtes sont ensuite libérés et envahissent de nouvelles hématies. Les gamétocytes, la forme sexuée différenciée du parasite, se développent à partir de certains mérozoïtes. Le moustique est infecté par les gamétocytes mâles et femelles, au moment d'un repas sanguin sur un hôte infecté. Dans l'intestin moyen du moustique, les microgamètes fertilisent les macro-gamètes (stades extra-érythrocytaires sexués)

résultant en un ookinète zygote (diploïde). Les ookinètes traversent la paroi de l'intestin et forment des oocystes qui vont se transformer en de nombreux sporozoïtes (haploïde). Les sporozoïtes migrent jusqu'aux glandes salivaires du moustique, prêts à démarrer un nouveau cycle au prochain repas sanguin (7).

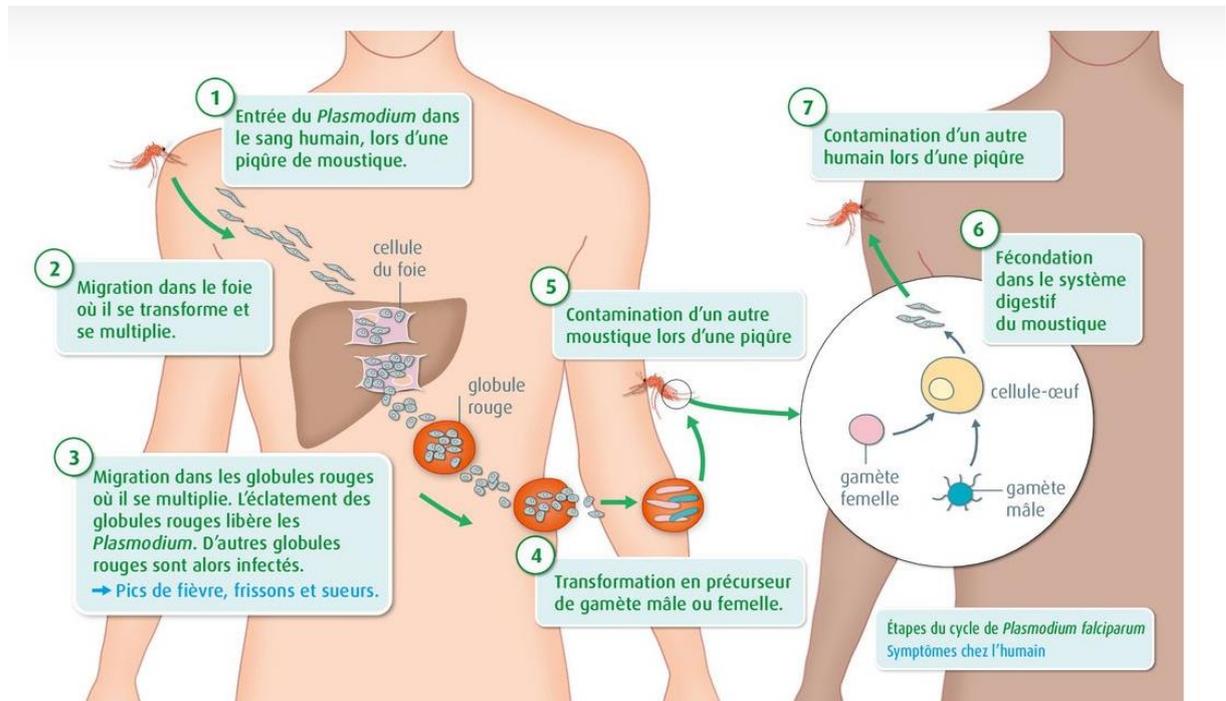


Figure 1 : Cycle de vie du parasite du plasmodium (8)

4.1.5 Facteurs favorisant et paramètres épidémiologiques

4.1.5.1 Facteurs favorisants

4.1.5.2 Facteurs généraux :

- Température (voir cycle sporogonique), climat tropical et subtropical surtout
- Environnement : présence de gîtes larvaires d'Anophèles (petites collections d'eaux claires)

4.1.5.3 Facteurs liés au vecteur :

- Densité anophélienne

- Comportement trophique : l'anthropophilie, l'endophilie et l'endophagie déterminent une bonne capacité vectorielle

- Résistance aux insecticides

4.1.5.4 Facteurs liés aux parasites

- Mécanismes d'échappement immunitaire par variation antigénique (aussi présence d'hypnozoïtes)

- Résistance aux antipaludiques

4.1.5.5 Facteurs liés à l'homme :

- Etat de prémunition, âge (jeunes enfants), grossesse

- Activités humaines : riziculture (données contradictoires), crevasses près des carrières ou après passage de gros engins, voyages

- Présence de porteurs asymptomatiques.

4.1.6 Paramètres épidémiologiques

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

Dans la population humaine, on détermine 3 indices :

- **Indice splénique (IS)** = (nombre de sujets porteurs de splénomégalie / effectif de la population) X 100. Il est mesuré chez les enfants de 2 à 9 ans.

- **Indice plasmodique (IP)** = (nombre de sujets examinés présentant des hématozoaires / effectif de la population) X 100. Il est utilisé chez les enfants de moins de 10 ans.

- **Indice gamétocytaire (IG)** = (nombre de sujets examinés présentant des gamétocytes dans le sang / effectif de la population) X 100.

Les indices splénique et plasmodique permettent la classification des zones d'endémie :

- Zone hypo-endémique : IS < 10% IP < 25%
- Zone méso-endémique : IS = 11-50% IP = 26-50%
- Zone hyper-endémique : IS = 51-75% IP = 51-75%
- Zone holo-endémique : IS > 75% IP > 75%.

L'indice gaméocytaire indique le potentiel infestant de la collectivité humaine vis-à-vis des anophèles.

Dans les enquêtes épidémiologiques, on utilise également le taux d'inoculation entomologique (TIE) qui est déterminé à partir du nombre quotidien de piqûres d'anophèles reçus par chaque habitant et de l'indice sporozoïtique (taux d'anophèles femelles porteuses de sporozoïtes).

4.1.7 Répartition géographique

La répartition géographique du paludisme varie d'un continent à un autre.

Afrique : le paludisme est très largement répandu en Afrique subsaharienne. Il existe une transmission faible et intermittente en Afrique du nord (Algérie) ainsi qu'au Cap-Vert et à l'île Maurice.

L'île de la Réunion en est indemne.

Asie : Asie du sud-est (Myanmar, Sud de la Chine, Thaïlande, Vietnam, Cambodge, Malaisie ...), côte ouest de la péninsule arabique, Yémen

Océanie : certaines îles (Nouvelle Guinée, Salomon, Vanuatu).

Europe : paludisme officiellement éradiqué mais présence de cas importés (paludisme dit d'importation).

Amérique : Amérique centrale et du sud.

Les Caraïbes en sont indemnes sauf Haïti et une partie de la République dominicaine. Le paludisme a été éradiqué en Amérique du nord.

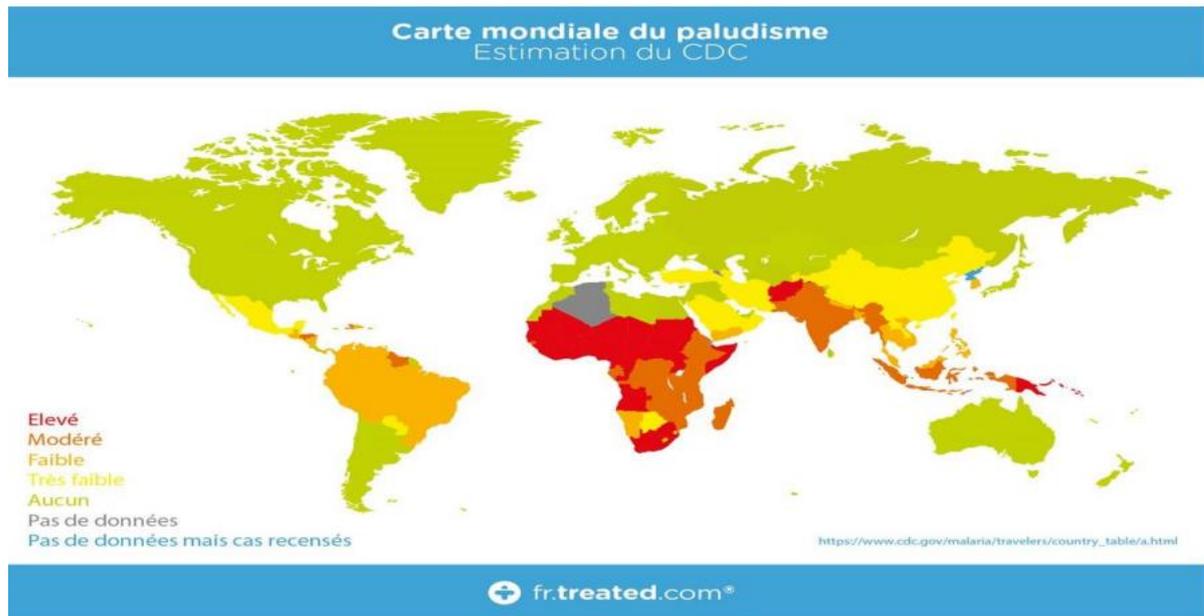


Figure 2 : Répartition géographique du paludisme dans le monde(9)

Au Mali, il y a quatre faciès épidémiologiques récemment décrits:

- ✓ une zone de très faible transmission où l'incidence ajustée est inférieure à 100 cas pour 1000 personnes-années,
- ✓ une zone de faible transmission où l'incidence ajustée est entre 100 et 250 cas pour 1000 personnes-années,
- ✓ une zone de transmission modérée où l'incidence ajustée est entre 250 et 450 cas pour 1000 personnes-années,
- ✓ une zone de forte transmission où l'incidence ajustée est supérieure 450 cas pour 1000 personnes-années (10).

4.2 PHYSIOPATHOLOGIE

4.2.1 Conséquences de l'infection palustre sur les organes

La physiopathologie du paludisme est encore imparfaitement connue mais les répercussions de l'infection palustre sur certains organes ont été bien décrites

a) Sang

La phase de schizogonie érythrocytaire entraîne une hémolyse en partie responsable d'une anémie d'installation progressive, grave chez les jeunes enfants

et les femmes enceintes. L'hémoglobine libérée par l'hémolyse provoque une surcharge rénale et est partiellement transformée en bilirubine dans le foie. L'excès est éliminé dans les urines, entraînant une hémoglobinurie. D'autre part, l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite pour son développement amène la précipitation dans son cytoplasme de granules de pigment (hémozoïne) composés d'hème, toxique pour le parasite, enrobé de protéines du parasite pour le rendre inactif, dont la libération lors de l'éclatement du globule rouge est en partie responsable de la fièvre. Les plaquettes sont séquestrées par des mécanismes encore mal précisés, probablement immunologiques. La conséquence en est une thrombopénie, perturbation biologique fréquemment et précocement observée au cours d'un accès palustre.

b) Rate

La rate tente de séquestrer et de détruire les hématies parasitées et celles sensibilisées aux antigènes plasmodiaux. Concernant l'espèce *P. falciparum*, la rate a la capacité de retenir (filtre mécanique) et de détruire une faible proportion des hématies hébergeant des trophozoïtes jeunes de *P. falciparum* et beaucoup plus efficacement toutes les hématies contenant des formes matures du parasite (trophozoïtes âgés, schizontes). Elle participe donc au contrôle de la parasitémie mais elle peut aggraver l'anémie. En conséquence, elle devient progressivement hypertrophique, molle et congestive.

c) Foie

La schizogonie exo-érythrocytaire ne produit aucune lésion inflammatoire. Moins d'une centaine de cellules hépatiques sont parasitées. Leur destruction lors de la schizogonie hépatique passe inaperçue(11).

4.2.2 Physiopathologie de l'accès grave

Le neuropaludisme (ou accès pernicieux) et l'anémie grave sont les complications majeures du paludisme à *P. falciparum*. Plusieurs théories probablement complémentaires sont actuellement retenues, notamment la séquestration d'hématies parasitées par des formes matures de Plasmodium, adhérant aux cellules endothéliales des microvaisseaux, et l'intervention de cytokines ou autres médiateurs.

a) Séquestration

Les hématies parasitées par les stades trophozoïtes âgés et schizontes de *P. falciparum* ont, contrairement aux autres espèces, la capacité de se fixer aux cellules endothéliales des capillaires (cerveau, avec risque de coma par neuropaludisme, mais aussi reins, foie, poumons...). Ces formes matures sont donc absentes de la circulation sanguine périphérique. Cette séquestration est due à des phénomènes d'adhérence cellulaire (cytoadhérence) entre les hématies parasitées et les cellules endothéliales de ces capillaires, sous la dépendance d'interactions entre des récepteurs moléculaires plasmodiaux présents à la surface des hématies parasitées (en particulier PfEMP1) et des récepteurs spécifiques des cellules endothéliales (en particulier ICAM1). Le blocage des hématies parasitées dans les capillaires provoque un ralentissement circulatoire, directement proportionnel au nombre d'hématies parasitées (phénomène mécanique). Cette séquestration est de plus amplifiée par une déformabilité moindre des hématies parasitées et par la formation de « rosettes » (agrégats constitués d'une hématie parasitée à laquelle adhèrent plusieurs hématies non parasitées). Le ralentissement de la circulation capillaire provoque une hypoxie tissulaire, qui active le métabolisme cellulaire de glycolyse anaérobie avec pour conséquence l'acidose lactique et des dysfonctions organiques.

b) Cytokines et autres médiateurs

Des cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IFN γ , IL-1, IL-6...) sont produites en cascade au cours de l'accès grave (phénomène inflammatoire). Leur action se conjugue au phénomène de ralentissement circulatoire conséquence de la séquestration(11).

4.3 SIGNES CLINIQUES

Les signes cliniques du paludisme sont divers dans leur expression et leur gravité. Classiquement, ils se répartissent en accès palustres non compliqués et en accès palustres compliqués ou graves. Il existe d'autres formes cliniques telles que le paludisme viscéral évolutif, la néphrite quartane et la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

- Dans les accès non compliqués, nous avons l'accès de primo-invasion et l'accès intermittent.

- ✓ L'accès de primo-invasion, qui a lieu chez des sujets non immuns ou à immunité antiplasmodiale faible, se caractérise par un tableau clinique évoquant un embarras gastrique fébrile. Ainsi, l'on peut observer une fièvre pouvant atteindre 39°C à 40°C, des myalgies et céphalées accompagnées de troubles digestifs à type de douleurs abdominales, nausées ou vomissements, diarrhées avec parfois constipation.
- ✓ Au cours de l'accès palustre intermittent ou accès palustre à fièvre périodique, nous observons une succession de trois stades : le stade des frissons, le stade de chaleur et celui de sueurs. Ces trois stades vont se répéter chez le malade selon un rythme tierce ou quarte en fonction de l'espèce plasmodiale. En effet, ils surviennent toutes les 48 heures pour *P. vivax*, *P. ovale* et parfois *P. falciparum* ; toutes les 72 heures pour *P. malariae*. Les accès palustres simples présentent une évolution favorable en cas de prise en charge rapide et efficace.

A l'opposé, ils peuvent évoluer vers le paludisme viscéral évolutif ou le paludisme compliqué notamment avec *P. falciparum*.

- **L'accès palustre grave ou compliqué** est décrit par l'OMS par un ensemble de critères cliniques et biologiques. Ainsi, au plan clinique, nous avons la prostration, les troubles de la conscience (coma de stade II), une détresse respiratoire (acidose respiratoire), des crises convulsives, un collapsus circulatoire, un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée, un œdème pulmonaire, un ictère et une hémoglobinurie. L'examen paraclinique sera caractérisé par l'un des signes suivants : hyperparasitémie (>4% chez le sujet non immun et > 20% chez le sujet immun), anémie sévère (taux d'hémoglobine < 5 g / dl), hypoglycémie, acidose, hyperlactatémie, hypercréatininémie.

- **Le paludisme viscéral évolutif (PVE)** survient, en zone d'endémie, chez les sujets soumis à des infestations palustres massives et répétées, ne se soumettant pas à une prophylaxie ou à un traitement efficace et qui présentent une faible immunité antipalustre. La symptomatologie du PVE associe une anémie avec pâleur, asthénie, anorexie et parfois dyspnée, une splénomégalie (constante chez l'enfant) et une fébricule (température oscillant entre 38° et 38°5 C).

- **La fièvre bilieuse hémoglobinurique (FBH)** est un syndrome immunoallergique lié au paludisme à *P. falciparum*. Elle survient chez des sujets ayant des antécédents d'accès à *P. falciparum* et qui prenaient irrégulièrement une prophylaxie et/ou des traitements par la quinine. De plus en plus d'autres médicaments antipaludiques tels les autres amino-alcools pris seuls ou en association seraient impliqués. Suite à une nouvelle prise de l'allergène, on observe brutalement des lombalgies, de la pâleur et de la fièvre. Rapidement apparaissent un ictère, une oligurie avec des urines rouge-porto et une hypotension. Le pronostic est généralement mauvais et dépend de la capacité à pouvoir instituer rapidement une réanimation avec ex-sangino-transfusion et épuration extra-rénale.

4.4 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

4.4.1 Arguments indirects de présomption

Modifications hématologiques et biochimiques

- Thrombopénie
- Anémie hémolytique

Autres : élévation de la LDH (atteinte hépatique) et de la bilirubine (subictère).

Diagnostic sérologique : détection d'anticorps

- ✓ *IFI, ELISA* : Pas utile en général chez le sujet vivant en permanence en zone d'endémie. Utile chez les sujets non immuns traités en zone d'endémie sans argument biologique de certitude (diagnostic retrospectif); en cas de PVE ou splénomégalie hyperréactive (car ici on a une paucifestation) ; contrôle des donneurs de sang à risque et enquêtes épidémiologiques.

4.4.2 Arguments directs de certitude

Diagnostic parasitologique

- ✓ Goutte épaisse et frottis mince colorés au Giemsa (techniques de référence). La goutte épaisse permet de faire le diagnostic du genre et le frottis mince de préciser l'espèce plasmodiale.
- ✓ QBC (*Quantitative Buffy Coat*). Les trophozoïtes de *Plasmodium* apparaissent avec un noyau vert fluorescent intense et un halo cytoplasmique vert pâle.
- ✓ Autres : PCR (biologie moléculaire), apposition placentaire colorée au GIEMSA ou à l'hématoxyline-éosine (recherche d'une infestation placentaire).

4.5 TRAITEMENT

4.5.1 Paludisme non compliqué

Selon, le PNLP le paludisme simple se traite efficacement par voie orale. Les traitements les plus efficaces aujourd'hui sont les Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA). Elles permettent de traiter efficacement le paludisme simple en 3 jours.

Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) sont recommandées par le programme national de lutte contre le paludisme (PNLP). Trois combinaisons ont été retenues en association avec le diagnostic rapide (TDR) par le Mali parmi les cinq proposées par l'OMS qui sont :

- a. **Artémether-luméfantrine**
- b. **Pyronaridine-artésunate**
- c. **Dihydroartémisinine-piperaquine**

✓ **Posologie :**

Artémether-luméfantrine (20/120 mg)

Pour les enfants de :

5-14 kg 1 comprimé à prendre deux fois par jour pendant trois jours.

15-24 kg 2 comprimés à prendre deux fois par jour pendant trois jours

25- 34 kg 3 comprimés à prendre deux fois par jour pendant trois jours

Plus de 35 kg et adultes 4 comprimés à prendre deux fois par jours pendant trois jours **NB** : La prise de la première dose doit être supervisée chez l'enfant. Si l'enfant vomit dans 30 minutes, reprendre la dose (12).

Pyronaridine-artésunate (180mg/60mg)

5 à 7 kg 1/2 comprimé par jour pendant 3 jours

7 à 13 kg 1 comprimé par jour pendant 3 jours

13 à 24 kg 2 comprimés par jour pendant 3 jours

45 à 65 kg 3 comprimés par jour pendant 3 jours

≥ 65 kg 4 comprimés par jour pendant 3 jours

Dihydroartémisinine-Pipéraquline (20 mg /160 mg)

5 à <7 kg 1/2 comprimé par jours pendant 3 jours

7 à <13 kg 1 comprimé par jours pendant 3 jours

13 à <24 kg 1 comprimé par jours pendant 3 jours

24 à <36 kg 2 comprimés par jours pendant 3 jours

36 à <75 kg 3 comprimés par jours pendant 3 jours

≥ 75 kg 4 comprimés par jours pendant 3 jours

4.5.2 Paludisme grave

Le traitement du paludisme grave et compliqué chez l'enfant de moins de 5 ans, repose sur deux éléments essentiels :

- ✓ Le traitement d'urgence des complications : qui est vital pour le malade. En effet, la survenue du décès peut être due à la maladie elle-même ou à ses complications.
- ✓ Le traitement spécifique antipaludique : qui est indispensable et d'une extrême urgence doit être administré très rapidement pour arrêter l'évolution de la maladie.

4.5.3 Traitement d'urgence des complications

Il s'agit de traitement symptomatique visant à corriger l'hypoglycémie, la déshydratation, l'anémie, faire baisser la fièvre, arrêter les convulsions et prendre en charge le coma et les problèmes respiratoires, rénaux et cardiovasculaires.

4.5.4 Traitement spécifique antipaludique

Le paludisme grave se traite avec :

- ✓ Artésunate injectable (IV ou IM),

- ✓ Artemether injectable (IM),
- ✓ Quinine injectable (perfusion ou IM).

Passer à la voie orale dès que l'état du patient le permet.

a) ARTESUNATE

L'artésunate est le médicament de choix pour le traitement du paludisme grave.

Elle peut être administrée en injection intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM).

Artésunate 2,4 mg/kg de poids corporel administrés par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) à l'admission ($t = 0$), puis 12 h et 24 h plus tard et, par la suite, une fois par jour pour les patients de 20 kg et plus jusqu'à ce que le patient puisse prendre ses médicaments par voie orale.

- Pour les enfants de moins de 20 kg : artésunate 3mg/kg de poids corporel conformément aux temps indiqués précédemment.
- La solution est administrée lentement par voie IV sur 2 à 3 minutes. Les voies d'administration sont la voie IV directe ou la voie IM.

Si l'on n'a pas d'artésunate injectable, il peut être remplacé par l'Artemether ou la quinine : prendre le relais avec CTA par voie orale dès que le malade peut avaler.

b) ARTEMETHER

Posologie et mode d'administration : traitement sur 5 jours par voie intramusculaire : la posologie est de 3,2mg/kg de poids corporel en une injection à l'admission du malade suivi de 1,6mg/kg en une injection par jour pendant 4 jours. Prendre le relais avec CTA par voie orale dès que le malade peut avaler

c) QUININE

Posologie recommandée :

Quinine administrée par perfusion en intraveineuse

NB : la dose de charge est administrée seulement lorsque le malade n'a pas pris de quinine dans les 24 heures précédentes ou la Méfloquine dans les 7 jours, si oui, c'est la dose d'entretien qui est retenue.

Enfants :

- Posologie : 10 mg/kg de sels de chlorhydrate de quinine (8,3 mg base) dilués dans 10 ml/kg de sérum glucosé à 10 % (ou dextrose à 4,3% ou sérum salée à 0,9 % chez les diabétiques).

Durée de la perfusion est de 2 – 4 heures d'intervalle entre le début et la fin des perfusions à chaque 8 heures ensuite passer à la voie orale avec les CTA dès que le malade peut avaler.

ou

- Posologie : 15 mg/kg de sels de chlorhydrate de quinine (12,4 mg base) dilués dans 10 ml/kg de sérum glucosé à 10 % (ou dextrose à 4,3 % ou sérum salé à 0,9 % chez les diabétiques).

Durée de la perfusion est de 2 – 4 heures Intervalle entre le début et la fin des perfusions à chaque 12 heures ensuite passer à la voie orale avec les CTA dès que le malade peut avaler (13).

4.6 PREVENTION

4.6.1 Prévention Individuelle

Lutte contre les piqûres de moustiques :

- ✓ Porter des vêtements longs le soir

- ✓ Mettre des répulsifs sur les parties découvertes du corps
- ✓ Utiliser des tortillons fumigènes ou des bombes insecticides
- ✓ Installer des moustiquaires (si possible imprégnées d'insecticides) aux portes et aux fenêtres
- ✓ Dormir sous moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII, MILDA)

4.6.2 Chimio prophylaxie :

✓ Chez la femme enceinte :

Le régime retenu est le traitement préventif intermittent (TPI) à la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) : 3 cp en prises uniques au 2ème et au 3ème trimestre de la grossesse. La première dose sera administrée à partir de la 16ème semaine de grossesse. La deuxième dose 4 semaines au moins après la première.

Chez la femme séropositive au VIH ne prenant pas de Cotrimoxazole en régime de prophylaxie primaire des infections opportunistes, une 3ème dose de SP sera donnée 1 mois après la 2ème dose.

NB : avant la 16ème semaine de grossesse, la femme sera encouragée à dormir sous MII, et ce, pendant toute la durée de la grossesse et après l'accouchement.

✓ Chez les enfants de moins de 5 ans

La chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) qui consiste à administrer des traitements complets de sulfadoxine-pyriméthamine (SP) et d'amodiaquine (AQ) aux enfants tous les mois pendant la saison du paludisme. La stratégie est très efficace, sûr et rentable pour la prévention du paludisme chez les enfants âgés de moins de 5 ans dans les zones où la transmission du paludisme est saisonnière, comme la région du Sahel en Afrique.

- ✓ **Chez les personnes transfusées:** traitement antipaludique suivi d'un contrôle.
- ✓ **Chez les touristes et expatriés**

Pour des séjours en zone d'endémie palustre de moins de 6 mois, administrer trois semaines avant de quitter le pays d'origine une chimioprophylaxie.

A poursuivre pendant toute la durée du séjour et jusqu'à 6 semaines après le retour dans le pays de résidence.

- Doxycycline (Doxy palu®) 100 mg :

- ✓ Enfant > 8 ans : 4 mg/kg/j en 1 prise /j
- ✓ Enfant > 8 ans et < 40 kg : 50 mg/j
- ✓ Adulte : 100 mg/j

- Atovaquone-proguanil (Malarone®) Adulte : Cp. 250 mg et 100 mg et Enfant : Comp. 62,5 mg et 25 mg

- ✓ Adulte: 1 comp. /j

4.6.3 Prévention collective

- Assainissement du milieu : élimination (boîtes de conserves, pneus usées...) et assèchement des gîtes larvaires
- Campagnes de pulvérisation de masse d'insecticides
- Vulgarisation de l'utilisation des MII/MILDA
- Lutte biologique : utilisation de poissons larvivores (Gambusia)
- Communication pour un changement de comportement
- Recherche vaccinale(14).

5. METHODOLOGIE

a. Site de l'étude

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

5.1.1 Localisation

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

5.1.2 Population

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

5.1.3 Activités socio-économiques et culturelles

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

5.1.4 Climat et hydrographie

Le climat est de type soudanien. Deux saisons déterminent le climat : la saison sèche (novembre-juin) avec des températures variantes entre 30 et 38°C ; la saison pluvieuse qui s'étend de juin à octobre avec des précipitations atteignant 1.000 mm en moyenne. Les parties Ouest et Sud de cette commune sont irriguées par le fleuve Niger et son affluent le Sankarani. Il existe également de nombreux marigots généralement secs en saison sèche.

5.1.5 Infrastructures et équipements

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

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

Les activités de l'étude se sont déroulées au Centre de Santé Communautaire (CSCom) central de Ouélessébougou principalement à l'unité de recherche

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

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

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

La transmission du paludisme à Ouéléssébougou est endémique et saisonnière. Le paludisme constitue la première cause de consultations. Le taux d'incidence des

accès palustres était de deux épisodes par enfant et par an, la prévalence du paludisme à *P. falciparum* était de 50% chez les enfants âgés de moins de 5 ans au cours de la saison de transmission 2014.

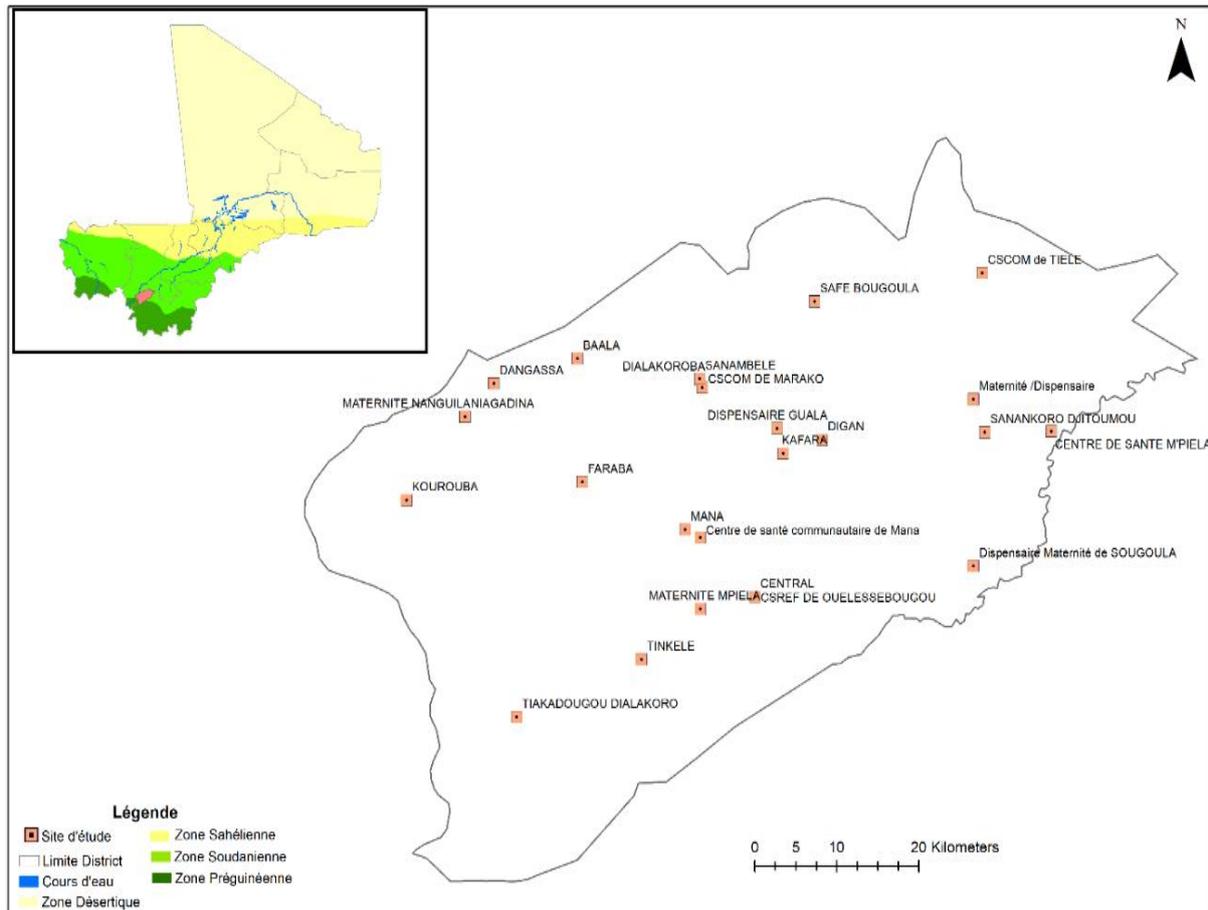


Figure 3 : Carte du Mali montrant le district sanitaire de Ouéllessébougou

b. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale réalisée dans le cadre d'un essai clinique qui visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité des médicaments antipaludiques combinés avec une faible dose de primaquine ou de tafénoquine pour prévenir la transmission du paludisme à *P. falciparum* au Mali. Il s'agit des données récoltées dans le cadre de dépistage des participants à l'essai clinique.

c. Période d'étude:

L'étude s'est déroulée entre septembre 2020 à décembre 2021. Pour la collecte des données sur le terrain, l'équipe parasito-clinique était basée sur les sites pendant toute la durée de l'étude.

d. Population d'étude

La population de l'étude est constituée par les adultes et les enfants âgés de 10 à 50 ans résidant à Ouélessébougou et environnants. Sur la base des études précédentes, nous avons sélectionné sept (07) villages sur les quinze (15) de l'aire de santé de Ouélessébougou : Morodjambougou, Moussadjiebougou, Nkorobougou, Ntentoubougou, Soussoukoro, Tenemambougou, Zelani.

e. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Critères d'inclusion :

- Accepter de prendre part à l'étude
- Age ≥ 10 ans et ≤ 50 ans

Critères de non-inclusion :

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

- Présence de signes de maladie aigue

f. Procédure de l'étude

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

i. Information et permission communautaire

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

ii. Consentement individuel

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

iii. Examen clinique

Un examen clinique complet est réalisé pour les participants avant leur inclusion dans l'étude et le prélèvement sanguin.

iv. Prélèvement pour goutte épaisse et frottis mince

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

g. Techniques de laboratoire

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

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

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

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

a) La préparation de la goutte épaisse et du frottis mince

Étiquetage de la goutte épaisse et du frottis Chaque lame est étiquetée de façon correcte et lisible avant la collecte de sang sur elle. L'étiquetage est fait sur la partie rugueuse de la lame. Les lames ont porté les informations suivantes :

- Le numéro d'identification de l'enfant
- La date et l'heure de visite

➤ Les initiales du préleveur.

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

➤ Mode opératoire de la goutte épaisse (GE)

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

➤ Frottis mince (FM)

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

Cette lame est asséchée soit par agitation à l'air soit par un séchoir, fixée, colorée, prête à être examinée.

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

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

Ne pas triturer excessivement le sang.

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

Eviter des GE trop épaisses ou des frottis trop fins.

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

➤ Coloration des lames

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

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

➤ Lecture des lames

La procédure de lecture systématique par un technicien certifié était adoptée. La lecture des lames était faite à l'aide d'un microscope optique binoculaire à immersion (objectif 100). La parasitémie était établie en comptant les formes asexuées et les formes sexuées (gamétocytes) de chaque espèce plasmodiale observée contre 200 leucocytes pour les formes asexuées et 500 pour les

gamétocytes. Les résultats sont exprimés en nombre de parasites par mm³ de sang sur la base du nombre de leucocytes obtenu à partir de la numération formule sanguine. Les frottis minces et les lames ont été lus par deux lecteurs indépendants conformément au protocole.

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

Microscope optique avec objectif à immersion (x100)

Lames porte-objets

Vaccinostyles stériles

Gants Coton hydrophile

Alcool à 70°C

Méthanol Colorant Giemsa

Détergent (Ajax)

Bac à coloration avec portoir à lames

Papier absorbant

Tissu doux et non pelucheux

Marqueur indélébile

Crayon

Râtelier

Stylo

Séchoir

Chronomètre

Eau distillée

Eau de javel

Pot d'étalement

Bassine

Eau de robinet

Eau distillée à PH=7.2

Huile à immersion

Poubelles Registre + cahiers de paillasse

Fiches de report des résultats

Boîtes de rangement des lames type OMS

Les porteurs de gamétocytes ont été invités au centre de recherche afin de faire un prélèvement sanguin pour le dosage des paramètres biochimiques et hématologiques.

ii. Les paramètres hématologiques

a) Equipement, matériels et réactifs

- HumaCount 5D
- Imprimante
- HC5D-Diluent 20 L
- HC5D CBC-Lyse 200 ml
- HC5D-Diff-Lyse 500 ml
- HC5D-Clean 50 ml
- HC5D Control 2 x 3 x 3 ml
- HC-Calibrator 1 x 2 ml
- Gants, blouse et autres EPI

Principe

Le principe du Human Diagnostics est une technique de mesure qui utilise: la méthode d'impédance électrique pour déterminer les paramètres liés aux globules rouges et aux plaquettes ; la méthode colorimétrique pour déterminer le taux d'hémoglobine; la cytométrie en flux laser pour déterminer les paramètres liés aux globules blancs. Au cours de chaque cycle d'analyse, l'échantillon est aspiré, dilué et mélangé avant que la détermination de chaque paramètre soit effectuée.

b) Les paramètres dosés :

1 L'hémoglobine :

Est une protéine de poids moléculaire 64500 Da, l'hémoglobine est constituée de quatre chaînes de globine, identiques deux à deux (dénommées α et β , pour l'hémoglobine A : $\alpha_2\beta_2$) et auxquelles sont ancrées quatre molécules d'hème. La globine est un ensemble de quatre chaînes polypeptidiques de 141 acides aminés pour la chaîne α et 146 pour la chaîne β . La structure tertiaire de chaque chaîne organise la « poche de l'hème » dans laquelle s'implante une molécule d'hème. L'hème est une molécule plane de porphyrine ayant une structure tétrapyrrolique avec, au centre, un atome de fer fixé sur quatre azotes des noyaux pyrrole. L'atome de fer garde donc deux valences libres : une pour fixer l'oxygène et l'autre pour ancrer l'hème à la globine via une histidine. Les quatre sous-unités de l'hémoglobine (une chaîne de globine et un hème) sont fixées les unes aux autres par de nombreux contacts entre acides aminés de chaque molécule de globine.

La fonction principale de l'hémoglobine est le transport de l'oxygène. Elle sert aussi à transporter du monoxyde d'azote (NO) et une partie (environ 40 %) du gaz carbonique (CO₂) des tissus aux poumons.

2 Les globules rouges :

Les globules rouges ou érythrocytes sont les cellules les plus abondantes de la circulation sanguine. La production quotidienne est de 200×10^9 par jour, et leur durée de vie est de 120 jours.

L'hématie mature est un disque biconcave ayant un diamètre de 7,8 μm et une épaisseur de 1,7 μm . La structure de la membrane permet à l'hématie de se déformer pour traverser les plus petits capillaires (5 μm de diamètre) et de reprendre sa forme. La membrane est composée d'une bicouche lipidique de phospholipides stabilisée par du cholestérol. À l'extérieur, il existe une couche riche en mucopolysaccharides contenant notamment les substances de groupes

sanguins. Les protéines peuvent être superficielles et mobiles dans la bicouche lipidique, transmembranaires ou sous-membranaires, constituant un réseau complexe, le cytosquelette, dont les principales protéines sont la spectrine, l'actine, la protéine « bande 4.1 » (désignation par la migration électrophorétique) et l'ankyrine

Ils ont pour fonction de transporter l'oxygène (O₂) des poumons vers les tissus, et d'évacuer le dioxyde de carbone (CO₂) en sens inverse (15).

3 Les plaquettes :

Plaquettes ou encore thrombocytes sont des éléments qui proviennent de la fragmentation du cytoplasme de grandes cellules hyperploïdes de la moelle osseuse : les mégacaryocytes.

Ce sont les acteurs principaux de la coagulation et cette coagulation a pour but d'empêcher le saignement par la formation du clos plaquettaire.

4 Les globules blancs :

Le terme « globules blancs » ou « leucocytes » désigne les cellules nucléées du sang, qui jouent toutes un rôle dans la défense de l'organisme contre les infections et autres agressions. On distingue morphologiquement :

- les granulocytes, ou polynucléaires, sur les caractéristiques de leur noyau (bi- ou plurisegmenté) et de leur cytoplasme, qui contient de nombreuses granulations neutrophiles, éosinophiles ou basophiles définies par leur affinité pour divers colorants;
- les cellules dites mononuclées (monocytes et lymphocytes), dont le noyau est arrondi ou peu segmenté.

Le rôle principal des globules blancs est d'assurer le maintien de l'immunité.

5 L'hématocrite :

L'hématocrite correspond au volume occupé par les hématies par rapport au volume du plasma (elle s'exprime en générale en %)(16).

Les valeurs de référence voir annexes

iii. Les paramètres biochimiques

a) Equipement, matériels et réactifs

- Appareil HumaStar (diagnostics)
- Imprimante
- Tubes primaires et godets
- Réactif et flacon réactif
- Le contrôle de qualité interne (Serodoz et Serodoz Plus)
- Le calibrant (Autocal): assurant la calibration de l'appareil
- Echantillon(s) : le sérum ou le plasma
- Pipette et embouts
- Gants, blouse et autres EPI

Principe

Le HumaStar 100 est un analyseur fiable de diagnostic in vitro des tests de routine de biochimie base sur un principe a mode ouvert, a accès aléatoire et ayant une fonction URGENCES. Le mode d'analyse est bichromatique.

Cadence HumaStar 100 : Cadence constante de **100** tests/h*pour réactifs individuels et doubles même combiné.

b) Les paramètres dosés

1 La créatininémie:

La créatininémie représente la quantité de créatinine du sang et la créatinine est un catabolite de la créatine musculaire.

Chez un sujet donné la quantité de créatinine éliminée quotidiennement est fixe, proportionnellement à sa masse musculaire. Comme la créatinine est éliminée par le rein uniquement par filtration, il existe une corrélation entre la concentration plasmatique de créatinine et la filtration glomérulaire : lorsque le débit de filtration glomérulaire baisse, une concentration plus élevée dans le sérum, et donc dans le filtrat glomérulaire, permet d'éliminer autant de créatinine. La concentration de créatinine plasmatique dans le sang est un « indicateur » du débit glomérulaire autrement dit du fonctionnement rénal.

Indications

Très larges, l'insuffisance rénale étant le plus souvent asymptomatique.

- Examen systématique en urologie et néphrologie.
- Recherche d'une insuffisance rénale au cours des affections retentissant sur le rein : HTA, diabète sucré, myélome, lupus etc.
- Surveillance d'un traitement utilisant des médicaments potentiellement néphrotoxiques : IEC, diurétiques, antalgiques, antirétroviraux, etc (16).

2 Les transaminases

Les transaminases (ou aminotransférases, terme recommandé) sont des enzymes du foie, du cœur et des muscles. Elles passent dans le sérum en cas de cytolysse hépatique ou musculaire. L'alanine-aminotransférase (ALAT, anciennement GOT) est surtout présente dans le foie, l'aspartate-aminotransférase (ASAT, anciennement GOT) dans le cœur.

Leur dosage est indiqué en cas de :

- Recherche de la cause d'une hépatomégalie, classement d'un ictère, recherche d'une maladie hépatique (toute maladie hépatique peut augmenter les transaminases).

- Vérification de la bonne tolérance hépatique d'un médicament au long cours.
- Recherche de la cause d'une « fatigue ».
- Prescription quasi systématique chez certains médecins.

Les valeurs de référence voir annexes

h. Gestion et analyse des données

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

i. Considérations éthiques

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

documents qui sortent du site ont été identifiés par un code afin de maintenir la confidentialité du participant Les participants recevaient des soins médicaux gratuits en cas de maladie.

6. RESULTATS

Du 21 octobre au 24 novembre 2020 et du 13 octobre au 16 décembre 2021, 2381 personnes âgées de 10 à 50 ans tout sexe confondu, excepté les femmes enceintes ou allaitantes ont été dépistés pour déterminer la prévalence de l'infection palustre et le portage de gamétocytes.

a. Les indicateurs paludométriques sur l'ensemble des personnes dépistées

Tableaux I : Prévalence de l'infection palustre, des gamétocytes en 2020 et en 2021.

Espèces plasmodiales	Année					
	2020 (N=1091)		2021 (N=1290)		Total (N=2381)	
	n	%	n	%	n	%
<i>Pf</i> asexués	407	37,31	481	37,29	888	37,30
<i>Pm</i> asexués	11	1,01	32	2,40	42	1,76
<i>Po</i> asexués	4	0,37	4	0,31	8	0,3
Gameto <i>Pf</i>	187	17,14	221	17,13	408	17,14
Gameto <i>Pm</i>	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Gameto <i>Po</i>	0	0,0	3	0,23	3	0,13

Pf : *Plasmodium falciparum* ; *Pm* : *Plasmodium malariae* ; *Po* : *Plasmodium ovale* ; Gameto : gametocytes.

P. falciparum prédomine avec une prévalence de 37,30%. La prévalence du *P. falciparum* était durant les deux années successives avec 37,29% et 37,30%.

Les prévalences des deux autres espèces plasmodiales sont faible et sont inférieures à 3%.

Sur les 408 porteurs de gamétocytes de *Plasmodium falciparum*, 283 ont participé à l'essai clinique et pour l'évaluation des critères d'éligibilité dont les caractéristiques démographiques sont les suivants :

b. Caractéristiques démographiques des porteurs de gamétocytes ayant participé à l'essai clinique

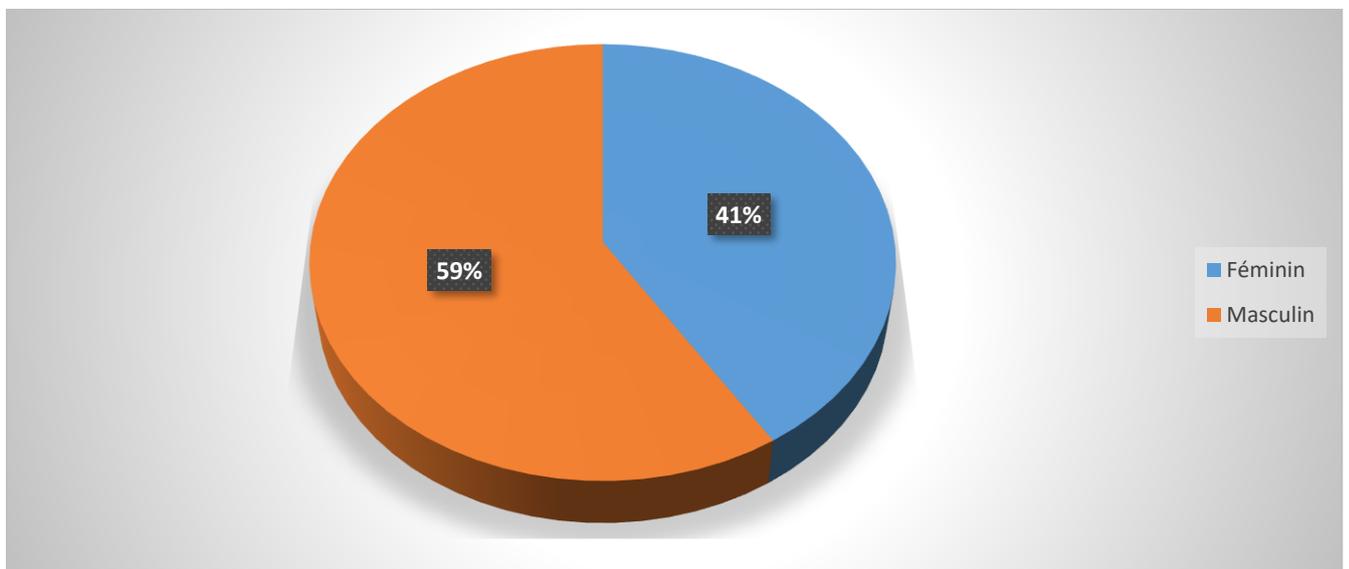


Figure 4 : Répartition des porteurs de gamétocytes selon le sexe

Sur l'ensemble des 283 participants de notre essai clinique nous avons plus de participants de sexe masculin avec 59% que de sexe féminin avec 41%.

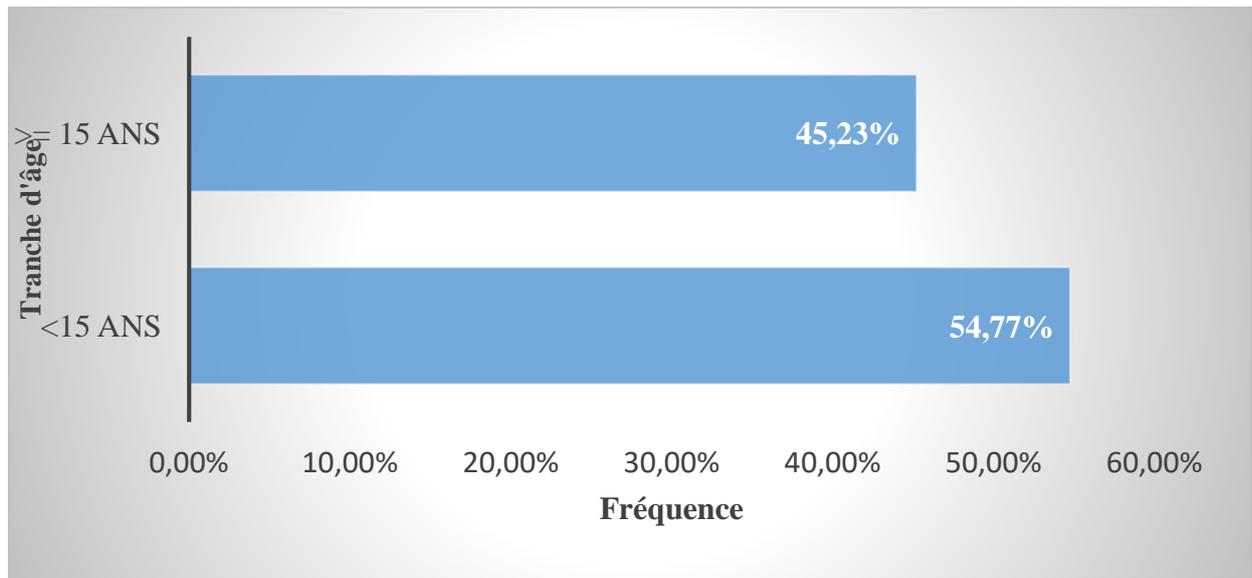


Figure 5 : Distribution du taux de portage de gamétocytes selon l'âge

Sur l'ensemble de nos 283 participants nous avons trouvé plus de participants de plus de 15 ans avec un taux de participation de 54,77% que de participants de moins de 15 ans avec un taux de 45,23%.

Tableau II : Répartition de la densité des gamétocytes selon le sexe

Sexe	Densité des gametocytes (parasites/ μ L)					
	Moins de 80		De 80 à 160		Plus de 160	
	n	%	n	%	n	%
Féminin	87	39,55	18	43,90	11	50,0
Masculin	133	60,45	23	56,10	11	50,0
Total	220	100,0	41	100,0	22	100,0

Il n'y avait de différence statistiquement significative entre les différentes densités parasitaires chez les porteurs masculins et les porteurs féminins. $\text{Chi}^2 = 1,07$ $p = 0,5851$

Tableau III : Répartition de la densité des gamétocytes suivant les tranches d'âge

Groupe d'âge	Densité des gamétocytes (parasites/ μ L)					
	Moins de 80		De 80 à 160		Plus de 160	
	n	%	n	%	n	%
<15 ans	121	55,00	22	43,90	12	50,0
\geq 15 ans	99	60,45	19	56,10	10	50,0
Total	220	100,0	41	100,0	22	100,0

Il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives entre la densité du portage des gamétocytes suivant la tranche d'âge. $\text{Chi}^2 = 0,03$, $p = 0,98$

c. Paramètres hématologiques chez les porteurs asymptomatiques de gamétocytes de *Plasmodium falciparum*

Tableau IV : Répartition du nombre de gamétocyte suivant le taux d'hémoglobine (Hb)

	Densité des gamétocytes (parasites/μL)					
	Moins de 80		De 80 à 160		Plus de 160	
	n	%	n	%	n	%
Taux d'Hb						
Bas	9	4,09	7	17,07	5	22,73
Normal	206	93,64	34	82,93	17	77,27
Élevé	5	2,27	0	0,00	0	0,00
Total	220	100,0	41	100,0	22	100,0

Plus la densité gamétocytaire augmente plus la proportion des personnes ayant un taux d'hémoglobine normal est réduit. $\text{Chi}^2 = 17,73$, $p = 0,0014$

Tableau V : Répartition du nombre de gamétocytes suivant le nombre de globules rouges (GR)

Nombre de GR	Densité des gamétocytes (parasites/ μ L)					
	Moins de 80		De 80 à 160		Plus de 160	
	n	%	n	%	n	%
Bas	16	7,27	10	24,39	4	18,18
Normal	201	91,36	29	70,73	17	77,27
Élevé	3	1,36	2	1,36	1	4,55
Total	220	100,0	41	100,0	22	100,0

Chez les participants avec moins de 5 gamétocytes, 91,36 % avaient un nombre de globule rouge normal comparés à 70,73% et 77,27% respectivement chez les participants qui avaient de 5 à 10 gamétocytes et ceux qui avaient plus de 10 gamétocytes. $\text{Chi}^2 = 15,48$, $p = 0,003$

Tableau VI : Répartition du nombre de gamétocytes suivant le nombre de plaquette

Nombre de plaquettes	Densité des gamétocytes (parasites/ μ L)					
	Moins de 80		De 80 à 160		Plus de 160	
	n	%	n	%	n	%
Bas	1	0,45	0	0,00	1	4,55
Normal	216	98,18	38	92,68	21	95,45
Élevé	3	1,36	3	7,32	0	0,00
Total	220	100,0	41	100,0	22	100,0

Chez les participants avec moins de 5 gamétocytes, 98,18% avaient un nombre de plaquette normal comparés à 92,68% et 95,45% respectivement chez les participants qui avaient 5 à 10 gamétocytes et ceux qui avaient plus de 10 gamétocytes. $p= 0,0217$

Tableau VII : Répartition du nombre de gamétocytes suivant le nombre de globules blancs

Nombre de GB	Densité des gamétocytes (parasites/ μ L)					
	Moins de 80		De 80 à 160		Plus de 160	
	n	%	n	%	n	%
Bas	11	5,00	4	9,76	0	0,00
Normal	207	94,09	35	85,37	22	100,0
Élevé	2	0,91	2	4,88	0	0,00
Total	220	100,0	41	100,0	22	100,0

Le portage asymptomatique de gamétocytes n'a pas eu d'impact sur le nombre de globules blancs avec un $\text{Chi}^2 = 7,33$, $p = 0,11$

Tableau VIII : Répartition du nombre de gamétocytes suivant le taux d'hématocrite

Taux d'hématocrite	Densité des gamétocytes (parasites/ μ L)					
	Moins de 80		De 80 à 160		Plus de 160	
	n	%	n	%	n	%
Bas	22	10,00	10	24,39	7	31,82
Normal	193	87,73	31	75,61	15	68,18
Élevé	5	2,27	0	0,00	0	0,00
Total	220	100,0	41	100,0	22	100,0

Plus la densité gamétocytaire augmente plus la proportion des personnes ayant un taux d'hématocrite normal est réduit. $\text{Chi}^2 = 13,61$; $p = 0,0087$

d. Paramètres biochimiques chez les porteurs asymptomatiques de gamétocytes de *Plasmodium falciparum*

Tableau IX : Répartition du nombre de gamétocytes suivant le taux de créatininémie

Taux de la créatinine	Densité des gamétocytes (parasites/ μ L)					
	Moins de 80		De 80 à 160		Plus de 160	
	n	%	n	%	n	%
Basse	2	0,92	1	2,44	0	0,00
Normale	71	32,72	12	29,27	7	31,82
Élevée	144	66,36	28	68,29	15	68,18
Total	220	100,0	41	100,0	22	100,0

Le portage asymptomatique de gamétocytes n'a pas eu d'impact sur le taux de la créatininémie. $\text{Chi}^2 = 1,15$; $p = 0,88$

Tableau X: Répartition du nombre de gamétocytes suivant le taux de L'ALAT

Taux d'ALAT	Densité des gametocytes (parasites/ μ L)					
	Moins de 80		De 80 à 160		Plus de 160	
	n	%	n	%	n	%
Bas	14	6,45	6	14,63	2	9,09
Normal	198	91,24	12	85,37	20	90,91
Élevé	5	2,30	0	0,00	0	0,0
Total	220	100,0	41	100,0	22	100,0

Le portage asymptomatique des gamétocytes n'a pas eu d'impact sur le taux l'ALAT. $\text{Chi}^2 = 4,57$; $p = 0,33$

Tableau XI: Répartition du nombre de gamétocytes suivant le taux de L'ASAT

Taux d'ASAT	Densité des gametocytes (parasites/ μ L)					
	Moins de 80		De 80 à 160		Plus de 160	
	n	%	n	%	n	%
Bas	152	70,05	33	80,49	16	72,73
Normal	59	27,19	7	17,07	5	22,73
Élevé	6	2,76	1	2,44	1	4,55
Total	220	100,0	41	100,0	22	100,0

Le portage asymptomatique des gamétocytes n'a pas eu d'impact sur le taux l'ASAT. $\text{Chi}^2 = 2,23$, $p = 0,69$

e. Paramètres hématologiques chez les porteurs asymptomatiques de formes asexuées de *Plasmodium falciparum*

Tableau XII : Variation du taux d'hémoglobine suivant le portage des formes asexuées

Taux d'hémoglobine	Porteurs		Non porteurs	
	n	%	n	%
Bas	10	7,63	11	7,24
Normal	118	90,08	139	91,45
Élevé	3	2,29	2	1,32
Total	131	100,00	152	100,00

Le portage des formes asexuées n'a pas eu d'impact sur le taux d'hémoglobine.

$\text{Chi}^2 = 0,41, p = 0,81$

Tableau XIII : Variation du nombre de globules rouges suivant le portage des formes asexuées

Nombre de globules rouges	Porteurs		Non porteurs	
	n	%	n	%
Bas	11	8,40	19	12,50
Normal	118	90,08	129	84,87
Élevé	2	1,53	4	2,63
Total	131	100,00	152	100,00

Le portage des formes asexuées n'a pas eu d'impact sur le nombre de globules rouges. $\text{Chi}^2 = 1,74, p = 0,41$

Tableau XIV : Variation du taux de plaquettes suivant le portage des formes asexuée

Nombre de plaquettes	Porteurs		Non porteurs	
	n	%	n	%
Bas	0	0,00	2	1,32
Normal	127	96,95	148	97,37
Élevé	4	3,05	4	1,32
Total	131	100,00	152	100,00

Le portage des formes asexuées n'a eu aucun effet sur le nombre de plaquettes. $\text{Chi}^2 = 2,73, p = 0,25$.

Tableau XV : La variation du nombre de globules blancs selon le portage des formes asexuées

Nombre de globules blancs	Porteurs		Non porteurs	
	n	%	n	%
Bas	5	3,82	10	6,58
Normal	124	94,66	140	92,11
Élevé	2	1,53	2	1,32
Total	131	100,00	152	100,00

Le portage des formes asexuées n'a eu aucun effet sur le nombre de globules blancs $\text{Chi}^2 = 1,08$, $p = 0,58$.

Tableau XVI : La variation du taux d'hématocrite selon le portage des formes asexuées

Taux d'hématocrite	Porteurs		Non porteurs	
	n	%	n	%
Bas	17	12,98	22	46,47
Normal	110	83,97	129	84,87
Élevé	4	3,05	1	0,66
Total	131	100,00	152	100,00

Le portage des formes asexuées n'a eu aucun effet sur le taux d'hématocrite $\text{Chi}^2 = 2,41$, $p = 0,30$.

f. Paramètres biochimiques chez les porteurs asymptomatiques de formes asexuées de *Plasmodium falciparum*

Tableau XVII : La variation du taux de la créatininémie suivant le portage des formes asexuée

Taux de la créatininémie	Porteurs		Non porteur	
	n	%	n	%
Basse	0	0,00	3	1,99
Normale	48	37,21	42	84,81
Élevée	81	62,79	106	70,20
Total	131	100,00	152	100,00

Le portage des formes asexuées n'a pas eu d'impact sur le taux de la créatininémie. $\text{Chi}^2 = 5,04$, $p = 0,08$.

Tableau XVIII : La variation du taux d'ALAT suivant le portage des formes asexuées

Taux de l'ALAT	Porteurs		Non porteurs	
	n	%	n	%
Bas	11	8,53	11	7,28
Normal	115	89,15	138	91,39
Élevé	3	2,33	2	1,32
Total	131	100,00	152	100,00

Le portage des formes asexuées n'a pas eu d'impact sur le taux de l'ALAT $\chi^2 = 0,57$, $p = 0,7536$.

Tableau XIX : La variation du taux d'ASAT suivant le portage des formes asexuées

Taux de l'ASAT	Porteurs		Non porteurs	
	n	%	n	%
Bas	98	75,97	103	68,21
Normal	28	21,71	43	28,48
Élevé	3	2,33	5	3,31
Total	131	100,00	152	100,00

Le portage des formes asexuées n'a pas eu d'impact sur le taux de l'ASAT, $\chi^2 = 2,08$, $p = 0,35$.

7. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Les gamétocytes de *Plasmodium falciparum*, les stades sexués responsables de la transmission du parasite de l'homme aux moustiques, sont des cibles clés pour l'élimination du paludisme. Les gamétocytes immatures sont séquestrés pendant une dizaine de jours dans la moelle osseuse puis les gamétocytes matures sont libérés dans la circulation sanguine où ils peuvent persister plusieurs semaines.

Dans la présente étude, nous avons déterminé le profil biologique et biochimique des porteurs asymptomatiques de gamétocytes et notamment comprendre comment les gamétocytes modifient les propriétés biomécaniques de leur cellule hôte.

Sur le plan hématologique nos résultats ont montré que : les paramètres hématologiques les plus significativement modifiés étaient l'hémoglobine, les globules rouges (GR), l'hématocrite et la numération plaquettaire, tandis que les globules blancs (GB) sont restés similaires quelle que soit la densité des gamétocytes. De faibles taux d'hémoglobine étaient significativement associés à une densité de gamétocytes plus élevée. Nos résultats sont comparables à ceux obtenus par Sondo P. et al au Burkina Faso en 2021 qui avaient trouvé que la probabilité de portage de gamétocytes diminue avec le taux d'hémoglobine(17). En particulier, pour chaque augmentation d'un point du taux d'hémoglobine, la probabilité du portage des gamétocytes diminuait de 19 %. En conséquence, le taux d'hémoglobine était plus faible chez les porteurs de gamétocytes que chez les patients infectés uniquement aux stades asexués. L'étude du Burkina a été réalisée sur des sujets symptomatiques.

L'anémie est une anomalie commune chez les patients paludéens. Son mécanisme physiopathologique pourrait être en rapport soit avec une augmentation de l'hémolyse intravasculaire des globules rouges parasités ou avec une diminution

de leur production (18). Nos résultats concernant l'anémie se rapprochent de ceux de Winters et al (19) effectué à New York en 1992 et de Richards et al effectué à Londres en 1994. Cependant, l'anémie était plus marquée dans l'étude de Rodrigues et al(20).

Nos résultats sont concordants avec ceux de Assya et al du Maroc en 2017 en ce qui concerne la présence des formes asexuées, qui ont trouvé un nombre normal de globules blancs. Cependant, il y'avait une thrombopénie marquée chez 90 % des participants dans cette étude (21). La thrombopénie a été fréquemment associée à l'accès palustre mais elle n'est pas constante (22). Cette différence de nombre de plaquettes de ces deux études avec la nôtre est dû au fait que nos participants étaient des porteurs asymptomatiques.

Nos résultats sont également comparables à ceux de Amsalu et al effectuée en Ethiopie en 2019 qui a trouvé que les valeurs moyennes d'hémoglobine, d'hématocrite, de plaquettes, de globules rouges et de globules blancs étaient significativement plus faibles chez les patients atteints de paludisme que chez les patients sains. La prévalence de la thrombocytopénie et de l'anémie chez les patients atteints de paludisme était respectivement de 84 % et de 67 % (23).

Concernent les paramètres biochimiques de notre étude nous n'avons observé aucun impact sur les taux de la créatine et des transaminases par rapport au portage asymptomatique des formes sexuées et asexuées du parasite du *Plasmodium falciparum*, notre étude rentre en contradiction avec celle de M Diakité et al., effectuée en 2022 dans le Service d'Hématologie CHU de Conakry (Guinée) qui ont obtenu une augmentation du taux de la créatine avec une proportion de 54% des cas (24).

Nous n'avons trouvé aucune étude concernant le portage asymptomatique des formes sexuées du parasite du *Plasmodium falciparum* qui étudiait les paramètres hématologiques et biochimiques.

A part le fait de l'élévation de la proportion de l'anémie chez nos participants asymptomatiques porteurs de formes sexuées, toutes les proportions des autres paramètres étaient normales et on suppose que cela est dû au portage asymptomatique des deux formes du parasite du *Plasmodium falciparum* en conséquent nous pouvons infirmer que le portage asymptomatique n'a aucun effet sur les paramètres hématologiques et biochimiques.

8. CONCLUSION

Notre étude nous révèle que les paramètres hématologiques (le taux d'hémoglobine, le taux d'hématocrite, le nombre des globules rouge et des plaquettes) subissent une variation en fonction du niveau élevé de la densité parasitaire des formes sexuées du *Plasmodium falciparum*, contrairement à la numération des globules blancs et les paramètres biochimiques qui restent invariables quel que soit la densité parasitaire.

9. LES PERSPECTIVES

Le paludisme est la première parasitose mondiale et la première cause de mortalité au Mali. Malgré cet état de fait, le Mali dispose de peu de données relatives aux modifications biologiques que le Paludisme pourrait engendrer dans l'organisme. En conséquence, il serait judicieux d'envisager :

- ✓ Un dosage systématique de quelques paramètres biochimiques des personnes ayant une goutte épaisse positive,
- ✓ Une numération formule sanguine de tous les cas de paludisme confirmés,
- ✓ Une étude sur les patients asymptomatiques tout en prenant en compte d'autres paramètres biologiques non évoqués dans cette étude tels que :
 - Les constantes d'hémoglobine : Le VGM, la TCMH et la CCMH.
 - Les fonctions pancréatiques, la LDH, la bilirubine et la CRP.
- ✓ Une étude des paramètres biologiques (La numération formule sanguine, l'exploration des fonctions hépatiques, des fonctions rénales, des fonctions pancréatiques et des fonctions cardiaque), chez les porteurs symptomatiques du parasite du paludisme.

10. LES RECOMMANDATIONS

Au regard de nos résultats, nous formulons les recommandations suivantes :

Aux autorités politiques

De diligenter des financements orientés sur la recherche des gamétocytes afin d'identifier des outils de lutte contre le paludisme.

Aux chercheurs

De mener des études plus approfondies pour mieux comprendre l'interaction entre l'augmentation des gamétocytes et la baisse des taux d'hémoglobine.

11. RESUME

Le paludisme est considéré comme la première parasitose dans le monde et endémique dans plus 90 pays. Notre étude avait pour but de déterminer l'impact du portage asymptomatique des forme asexuées et sexuées du *Plasmodium falciparum* chez les patients participant à Ouéléssébougou. Nous avons obtenu des prévalences de l'infection à *P.f* de 17, 1 % et de 17,13% respectivement en 2020 et en 2021 , ainsi que des prévalences du portage des formes sexuées de *P.f* de 37,31% et 37,29% respectivement en 2020 et 2021.

Sur 408 porteurs de gamétocytes de *P.f* enregistrés entre 2020 et 2021, 283 participants étaient éligibles à notre étude, on a effectué ensuite le dosage de quelque paramètres hématologiques et biochimique chez chaque participants. Nous avons vu que certains paramètres hématologiques comme le taux d'hémoglobine, le nombre de globules rouges, la numération plaquettaire et le taux d'hématocrites avaient subi des variations suivant la densité parasitaire des formes sexuées de *P.f* contrairement au nombre des globules blancs et aux paramètres biochimiques chez les porteurs asymptomatiques des formes sexuées.

Nous n'avons observé aucune variation des paramètres hématologiques et biochimiques par rapport au portage asymptotique des formes asexuées de *Plasmodium faciparum*. Au vu de ces résultats nous pouvons dire que le portage asymptomatique des formes sexuées de *P. falciparum* peut avoir un impact sur certains paramètres hématologiques contrairement aux paramètres biochimique.

ABSTRACT

Malaria is considered the world's leading parasitic disease and is endemic in over 90 countries. Our study aimed to determine the impact of asymptomatic carriage of asexual and sexual forms of *Plasmodium falciparum* in patients in Ouéléssébougou.

The 2020 and 2021 prevalences of *P.falciparum* infection observed were respectively 17.1% and 17.13%, while the prevalences of sexual forms of *P.falciparum* were 37.31% and 37.29% in 2020 and 2021, respectively.

Out of the 408 *P.falciparum* gametocyte carriers registered between 2020 and 2021, 283 participants were eligible for our study, and some hematological and biochemical parameters were determined in each participant.

We found that some hematological parameters, such as hemoglobin, red blood cell count, platelet count, and hematocrit, vary depending on parasite density of the sexual forms of *P.falciparum*, unlike white blood cell count and biochemical parameters in asymptomatic carriers of the sexual forms.

We observed no changes in hematological and biochemical parameters compared with asymptomatic carriers of asexual forms of *Plasmodium falciparum*.

Based on these results, we can say that asymptomatic carriage of sexual forms of *P. falciparum* can have an impact on specific hematological parameters, unlike biochemical parameters.

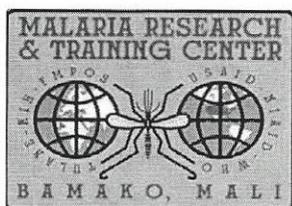
12. REFERENCES

1. Organisation mondiale de la Santé. Rapport 2021 sur le paludisme dans le monde [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://cdn.who.int>
2. **Dorkenoo AM, Kouassi KC, Afanyibo YG, Gbada K, Yakpa K, Têko M, et al.** [External Quality Assessment of Thick and Thin Blood Smear Slides for the Diagnosis of Malaria in the Lomé and Gulf Health Districts of Togo]. *Med Trop Sante Int.* 31 mars 2021;1(1): S1SQ-3476.
3. **Garcia LS.** Malaria has had a greater impact on world history than any other infectious disease. More than 300 to 500 million individuals worldwide are infected with *Plasmodium* spp, *Clin Lab Med.* Mars 2010;30(1):93-129.
4. World Health Organization (2019). World Malaria Report 2019 [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.severemalaria.org/fr/pays/mali>
5. Paludisme. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Paludisme&oldid=200306710>
6. **Trudel L.** Identification morphologique des parasites de la malaria [Internet]. [Cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/publications/372>
7. **Bousema T, Drakeley C.** Epidemiology and Infectivity of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* Gametocytes in Relation to Malaria Control and Elimination. *Clin Microbiol Rev.* avr 2011;24(2):377-410.
8. Belin Education Le Manuel numérique max - [Internet]. [Cité 24 mars 2023]. Disponible sur: <https://manuelnumeriquemax.belin.education/svt-seconde/topics/simple/svt2-ch13-245-02>
9. Répartition géographique du paludisme dans le monde – Recherche Google [Internet]. [Cité 13 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.google.com>
10. Stratification at the health district level for targeting malaria control interventions in Mali | Scientific Reports [Internet]. [Cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-11974-3>
11. **Angoulvant A, Alexandre, A, Bonnin A.** Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. 5^e éd. Paris: Elsevier Masson; 2016. 461 p. (des Référentiels des Collèges).
12. Lignes directrices de l’OMS sur le paludism [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme>

13. **Oureïba A.** Evaluation du paludisme chez les enfants De 0 à 5 ans au CSCCom de kalifabougou (Kati). [Internet] [Thèses]. USTTB; 2021 [cité 13 janv 2023]. Disponible sur:<https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4611>
14. **Pr Menan H.** Parasitologie et mycologie générales. uUniversité Felix Houphouët Bobigny UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques; 2016.
15. **Ifrah N, Maynadié M.** Hématologie. 3^e éd. Paris: Elsevier Masson; 2018. 380 p.
16. **Caquet R, Bru A.** Guide infirmier des examens de laboratoire [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2008 [cité 17 août 2022]. 356 p. Disponible sur: <https://fr.b-ok.africa/book/2219344/1be004/?wrongHash>
17. **Sondo P, Bihoun B.** *Plasmodium falciparum* gametocyte carriage in symptomatic patients shows significant association with genetically diverse infections, anaemia, and asexual stage density - PubMed [Internet]. 2021 [cité 2 juin 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33413393/>
18. **Erhart LM, Yingyuen K, Chuanak N, Buathong N, Laoboonchai A, Miller RS, et al.** Hematologic and clinical indices of malaria in a semi-immune population of western Thailand. *Am J Trop Med Hyg.* janv 2004;70(1):8-14.
19. **Winters RA, Murray HW.** Malaria--the mime revisited: fifteen more years of experience at a New York City teaching hospital. *Am J Med.* sept 1992;93(3):243-6.
20. **Rodrigues-da-Silva RN, Lima-Junior J da C, Fonseca B de PF e, Antas PRZ, Baldez A, Storer FL, et al.** Alterations in cytokines and haematological parameters during the acute and convalescent phases of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* infections. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* avr 2014;109(2):154-62.
21. **Khermach A, Khalki H, Louzi L, Zinebi A, Moudden K, Elbaaj M.** [Biological disturbances affecting people with malaria: about thirty cases]. *Pan Afr Med J.* 2017;26:174.
22. **Gentile L de.** Diagnostic biologique du paludisme d'importation à *plasmodium falciparum*. *Médecine Mal Infect.* 1 nov 1999;29:S187-203.
23. **Nefsu Awoke, Amsu Arota.** Profiles of hematological parameters in *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria patients attending Tercha General Hospital, Dawuro Zone, South Ethiopia - PMC [Internet]. [cité 24 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6407901/>

24. **Diakite M, et al** . Profil Hématologique et Biochimique du Paludisme Grave dans le service d'Hématologie de l'Hôpital National Ignace Deen de Conakry. Rev Malienne Infect Microbiol. 12 janv 2022;16(3):28-32.

Annexes



MRTC GLP Lab Reference ranges

VERSION: 2

Parameter	Units	Adult Reference Interval	Children (6-14 yrs) Reference Interval	Children (0-5 years) Reference Interval
WBC	10 ³ /μL	3.3 – 11.5	4.5 – 10.5	5.3 – 15.3
RBC				
Males	10 ⁶ /μL	3.82 – 5.87	3.58 – 5.17	3.05 – 5.12
Females	10 ⁶ /μL	3.09 – 5.5		
Hemoglobin				
Males	g/dL	10.5 – 16.2	9.6 – 13.5	7.4 – 12.4
Females	g/dL	8.5 – 14.5		
Hematocrit				
Males	%	31.2 – 48.6	29.3 – 41.3	24 – 38.6
Females	%	28.3 – 42.0		
MCV	fL	70.1 – 104.3		
MCH	pg	21.7 – 34.8		
Platelet Count				
Males	10 ³ /μL	88 – 460	138 – 455	133 – 523
Females	10 ³ /μL	144 – 413		
% Lymphocyte Count	%	21.3 – 66.1	30.8 – 62.0	36.7 – 70.7
Abs Lymphocyte Count	10 ³ /μL	1.1 – 5.2	1.8 – 5.4	2.3 – 9.5
% Granulocyte Count	%	32 – 68.1	25.5 – 59.7	23.9 – 44.9
Abs Granulocyte Count	10 ³ /μL	1.2 – 4.6	1.12 – 6.86	1.17 – 6.1
% Monocytes Count	%	5.3 – 16.3	5.5 – 6.5	5.3 – 7.6
Abs Monocytes Count	10 ³ /μL	0.2 – 1.0	0.24 – 6.5	0.26 – 1.04
Urinalysis (Dipstik)				
Specific gravity	SG value	1.000 – 1.005	1.000 – 1.005	1.000 – 1.005
pH	pH value	5 – 6	5 – 6	5 – 6
Glucose	mg/dL	< 100 (-)	< 100 (-)	< 100 (-)
Protein	mg/dL	< 10 (-)	< 10 (-)	< 10 (-)
Ketones	mg/dL	< 5 (-)	< 5 (-)	< 5 (-)
Leucocytes	WBC/ μL	< 25 (-)	< 25 (-)	< 25 (-)

Dr DARA N

DEAP/MRTC Bamako-Mali

Dr Niawanlou DARA Senior Biologist & Pharmacist

03 October 2017



MRTC GLP Lab Reference ranges

VERSION: 2

Parameter	Units	Adult Reference Interval	Children (6-14 yrs) Reference Interval	Children (0-5 years) Reference Interval
ALT (SGPT)				
Males	IU/L	13 – 61	5.06 – 53.4	0 – 50
Females	IU/L	3 – 42		
AST (SGOT)				
Males	IU/L	30 – 50	30 – 50	30 – 50
Females	IU/L	30 – 42		
GGT				
Males	IU/L	< 55	< 55	< 55
Females	IU/L	< 38	< 38	< 38
ALP				
Males	IU/L	101 – 353	175 – 420	150 – 380
Females	IU/L	82 – 293		
Total Bilirubin	mg/dL	0.1 – 0.8	<1.1	<1.1
Conjugated Bilirubin	mg/dL	0.0 – 0.3	0.0 – 0.3	0.0 – 0.3
Haptoglobin	g/L	1 – 3	0.5-2.5 g/l	
Creatinine				
Males	mg/dL	0.5 – 1.5	<0.55	0.2 – 0.7
Females	mg/dL	<0.8		
Urea				
Males	mmol/L	0.9 – 6.2	2.5 – 6.0	2.5 – 6.0
Females	mmol/L	0.9 – 5.4		
Glucose	mmol/L	3.6 – 6.4	3.6 – 6.4	3.6 – 6.4
Glucose	mg/dL	64.86 – 115.31	64.86 – 115.31	64.86 – 115.31
Albumin	g/L	33.0 – 49.9	37 – 56	35 – 52
Total protein	g/L	50.6 – 86.7	50.6 – 86.7	50.6 – 86.7
Phosphorus	mmol/L	0.8 – 1.50		
Uric Acid				
Males	µmol/L	200 – 420	120–320	120–390
Females	µmol/L	150–360		
Sodium	mmol/L	135 - 150	128- 145	128- 145
Potassium				
Males	mmol/L	3.6 - 5.2	3.5 - 5.5	3.5 - 5.5
Females	mmol/L	3.4 – 5.1		
Chloride				
Males	mmol/L	95-110	95-110	95-110
Females	mmol/L	95-110	95-110	95-110
Calcium	mmol/L	2.2 – 2.6	2.2 – 2.6	2.2 – 2.6
Magnesium	mmol/L	0.75 – 0.90	0.75 – 0.90	0.75 – 0.90

Dr. DARAN

DEAP/MRTC Bamako-Mali

Dr Niawanlou DARA Senior Biologist & Pharmacist

03 October 2017