

Université des Sciences Techniques et
Technologiques de Bamako (USTTB)



République du Mali

Un Peuple-Un But- Une Foi



FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

Année Universitaire 2018 – 2019

N°...../M

TITRE

**Etude de la morbidité et des désordres biologiques
chez les adultes âgés de 18 à 50 ans dans un site d'essai
clinique de vaccin contre le paludisme en 2013, 2015,
et 2017, Bancoumana, Mali.**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 9 mars 2019
Devant le jury de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie Par

M. Seydou SANKARE

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(Diplôme d'état)**

Composition du jury

Président :	Prof. Mahamadou A. Thera
Membre du jury:	Dr. Mamady Kone
Co-directeur:	Dr. Mahamadoun Hamady A. Maiga
Directeur :	Dr. Issaka Sagara

FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018– 2019

ADMINISTRATION

DOYEN : Mr Seydou DOUMBIA - PROFESSEUR

VICE-DOYEN : Mr Ousmane FAYE - PROFESSEUR

SECRETAIRE PRINCIPAL : Mr Monzon TRAORE-MAITREASSISTANT

AGENT COMPTABLE : Mr Harouna SIDIBE – INSPECTEUR DU TRESOR

LES ENSEIGNANTS A LA RETRAITE

Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacologie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Entérologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
Mr Siné BAYO	Anatomie-Pathologie Histo-embryologie
Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique
Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne
Mr Boulkassoum HAIDARA	Législation
Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie – Traumatologie
Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mme SY Assitan SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdourahamane S. MAIGA	Parasitologie
Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Amadou DIALLO	Zoologie - Biologie
Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco Obstétrique
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Bréhima KOUMARE	Bactériologie – Virologie
Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Souleymane DIALLO	Pneumologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie

Mr Seydou DIAKITE	Cardiologie
Mr Amadou TOURE	Histo-embryologie
Mr. Mahamane Kalilou MAIGA	Néphrologie
Mr. Filifing SISSOKO	Chirurgie générale
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie générale
Mr Somita KEITA	Dermato-Léprologie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastro-entérologie
Mr Alhousseini Ag MOHAED	O.R.L
Mme TRAORE J. THOMAS	Ophtalmologie
Mr Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
Mr Yeya Tiémoko TOURE	Entomologie Médicale, Biologie cellulaire Génétique
Mr Sékou SIDIBE	Orthopédie Traumatologie
Mr Adama SANGARE	Orthopédie Traumatologie
Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie
Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie-Diabétologie

LES ENSEIGNANTS DECEDES

Mr Mohamed TOURE	Pédiatrie
Mr Alou BA	Ophtalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie-traumatologie Secourisme
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Abdel Kader TRAORE (DIOP)	Chirurgie Générale
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Boubacar dit Fassara SISSOKO	Pneumologie
Mr Modibo SISSOKO	Psychiatrie
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie – Traumatologie
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	ORL
Mr Bouraïma MAIGA	Gynéco/Obstétrique
Mr. Mady MACALOU	Orthopédie/Traumatologie
Mr Tiémoko D. COULIBALY	Odontologie
Mr Mahamadou TOURE	Radiologie
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
Mr Ogobara K DOUMBO	Parasitologie – Mycologie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique
Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie

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

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Mamadou TRAORE	Gynéco-obstétrique
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
Mr Mohamed Amadou KEITA	O R L
Mr Youssouf COULYBALY	Anesthésie Réanimation
Mr Adegné TOGO	Chirurgie Générale
Mr Sadio YENA	Chirurgie Thoracique
Mr Mohamed Amadou KEITA	O.R.L
Mr Samba Karim TIMBO	O.R.L et Chirurgie cervico-faciale, Chef de DER
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie –Réanimation
Mr. Djibo Mahamane DIANGO	Anesthésie-réanimation
Mr Ali TEMBELY	Urologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie Réanimation

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHE

Mr Tiéman COULIBALY	Orthopédie Traumatologie
Mme Diénéba DOUMBIA	Anesthésie/Réanimation
Mr Mohamed KEITA	Anesthésie Réanimation
Mr Broulaye Massoulé SAMAKE	Anesthésie Réanimation
Mr Lamine TRAORE	Ophthalmologie
Mr Niani MOUNKORO	Gynécologie/Obstétrique
Mr Ibrahima TEGUETE	Gynécologie/Obstétrique
Mr Youssouf TRAORE	Gynécologie/Obstétrique
Mr Moustapha TOURE	Gynécologie/Obstétrique
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Mamadou Lamine DIAKITE	Urologie
Mr Honoré Jean Gabriel BERTHE	Urologie
Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
Mr Lassana KANTE	Chirurgie Générale
Mr Bakary Tientigui DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Alhassane TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Drissa TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Adama Konoba KOITA	Chirurgie Générale
Mr Bréhima COULIBALY	Chirurgie Générale
Mr Birama TOGOLA	Chirurgie Générale
Mr Drissa KANIKOMO	Neuro Chirurgie
Mr Oumar DIALLO	Neurochirurgie
Mr Yacaria COULIBALY	Chirurgie Pédiatrique
Mr Mamby KEITA	Chirurgie Pédiatrique

Mr. Moussa Abdoulaye OUATTARA	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
Mr Seydou TOGO	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
Mme Kadiatou SINGARE	ORL-Rhino-Laryngologie
Mr Hamidou Baba SACKO	ORL
Mr Hamady TRAORE	Odonto-Stomatologie
Mr Aladji Seidou DEMBELE	Anesthésie Réanimation
Mme Fatoumata SYLLA	Ophthalmologie

3. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGES DE RECHERCHE

Mr Youssouf SOW	Chirurgie Générale
Mr Koniba KEITA	Chirurgie Générale
Mr Sidiki KEITA	Chirurgie Générale
Mr Soumaïla KEITA	Chirurgie Générale
Mr Amadou TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Bréhima BENGALY	Chirurgie Générale
Mr Madiassa KONATE	Chirurgie Générale
Mr Sékou Bréhima KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Boubacar KAREMBE	Chirurgie Viscérale ou générale
Mr Abdoulaye DIARRA	Chirurgie Viscérale ou générale
Mr. Idrissa TOUNKARA	Chirurgie Viscérale ou générale
Mr Ibrahima SANKARE	Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire
Mr Abdoul Aziz MAIGA	Chirurgie thoracique
Mr Ahmed BA	Chirurgie Dentaire
Mr Seydou GUEYE	Chirurgie Buccale
Mr Issa AMADOU	Chirurgie pédiatrique
Mr Mohamed Kassim DJIRE	Chirurgie pédiatrique
Mr Boubacary GUINDO	ORL-CCF
Mr Siaka SOUMAORO	ORL
Mr Youssouf SIDIBE	ORL
Mr Fatogoma Issa KONE	ORL
Mr Nouhoum DIANI	Anesthésie Réanimation
Mme Fadima Koréïssy TALL	Anesthésie Réanimation
Mr Seydina Alioune BEYE	Anesthésie Réanimation
Mr Hammadoun DICKO	Anesthésie Réanimation
Mr Moustapha Issa MANGANE	Anesthésie Réanimation
Mr Thierno Madane DIOP	Anesthésie Réanimation
Mr Mamadou Karim TOURE	Anesthésie Réanimation
Mr Abdoul Hamidou HALMEIMOUN	Anesthésie Réanimation
Mr Daouda DIALLO	Anesthésie Réanimation
Mr Abdoulaye TRAORE	Anesthésie Réanimation
Mr Siriman Abdoulaye KOITA	Anesthésie Réanimation
Mr. Mahamadoun Coulibaly	Anesthésie Réanimation
Mr Boubacar BA	Odontostomatologie
Mr Abdoulaye KASSAMBARA	Odontostomatologie

Mr Mamadou DIARRA	Ophtalmologie
Mme Aïssatou SIMAGA	Ophtalmologie
Mr Seydou BAKAYOKO	Ophtalmologie
Mr Sidi Mohamed COULIBALY	Ophtalmologie
Mr Adama GUINDO	Ophtalmologie
Mme Fatimata KONANDJI	Ophtalmologie
Mr Adoulaye NAPO	Ophtalmologie
Mr Nouhoum GUIROU	Ophtalmologie
Mr Bougadari COULIBALY	Prothèse Scellés
Mme Kadidia Oumar TOURE	Orthopédie Dentofaciale
Mr Oumar COULIBALY	Neurochirurgie
Mr Mahamadou DAMA	Neurochirurgie
Mr Youssouf SOGOBA	Neurochirurgie
Mr Mamadou Salia DIARRA	Neurochirurgie
Mr Moussa DIALLO	Neurochirurgie
Mr Abdoul Kadri MOUSSA	Orthopédie traumatologie
Mr Layes TOURE	Orthopédie traumatologie
Mr Mahamadou DIALLO	Orthopédie traumatologie
Mr Louis TRAORE	Orthopédie traumatologie
Mme Hapssa KOITA	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Mr Alhousseiny TOURE	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Mr Amady COULIBALY	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Mr Amadou KOSSOGUE	Urologie
Mr Dramane Nafo CISSE	Urologie
Mr Mamadou Tidiani COULIBALY	Urologie
Mr Moussa Salifou DIALLO	Urologie
Mr Alkadri DIARRA	Urologie
Mr Tioukany THERA	Gynécologie
Mr Soumana Oumar TRAORE	Gynécologie Obstétrique
Mr Abdoulaye SISSOKO	Gynécologie Obstétrique
Mme Aminata KOUMA	Gynécologie Obstétrique
Mr Mamadou SIMA	Gynécologie Obstétrique
Mr Seydou FANE	Gynécologie Obstétrique
Mr Amadou BOCOUM	Gynécologie Obstétrique
Mr Ibrahim ONGOIBA	Gynécologie Obstétrique
Mr Ibrahima Ousmane KANTE	Gynécologie Obstétrique
Mr Alassane TRAORE	Gynécologie Obstétrique
Mr Oumar WANE	Chirurgie Dentaire
Mr Ousseynou DIAWARA	Parodontologie
Mr Amsalah NIANG	Odonto Preventive et Sociale
Mr Mamadou Ba	Chirurgie Buccale

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

Mme Lydia B. SITA	Stomatologie
-------------------	--------------

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

Mr Ibrahim I. MAIGA	Bactériologie – Virologie
Mr Cheick Bougadari TRAORE	Anatomie-Pathologie Chef de DER
Mr Bakarou KAMATE	Anatomie-Pathologie
Mr Mahamadou A. THERA	Parasitologie - Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHE

Mr Djibril SANGARE	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Guimogo DOLO	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Bokary Y. SACKO	Biochimie
Mr Bakary MAIGA	Immunologie
Mme Safiatou NIARE	Parasitologie - Mycologie

3. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGES DE RECHERCHE

Mr Abdoulaye KONE	Parasitologie - Mycologie
Mr Sanou Kho COULIBALY	Toxicologie
Mr Mamoudou MAIGA	Bactériologie-Virologie
Mme Aminata MAIGA	Bactériologie Virologie
Mme Djeneba Bocar FOFANA	Bactériologie Virologie
Mr Sidi Boula SISSOKO	Histologie embryologie et cytogénétique
Mr Bréhima DIAKITE	Génétique et Pathologie Moléculaire
Mr Yaya KASSOGUE	Génétique et Pathologie Moléculaire
Mr Bourama COULIBALY	Anatomie pathologique
Mr Boubacar Sidiki Ibrahim DRAME	Biologie Médicale/Biochimie
Mr Mamadou BA	Parasitologie Entomologie
Mr Moussa FANE	Parasitologie Entomologie
Mr Bamodi SIMAGA	Physiologie
Mr Oumar SAMASSEKOU	Génétique/Génomique
Mr Nouhoum SACKO	Hématologie/Oncologie Cancérologie
Mme Mariam TRAORE	Pharmacologie
Mr Saidou BALAM	Immunologie
Mme Arhamatoulaye MAIGA	Biochimie
Mr Aboubacar Allassane OUMAR	Pharmacologie
Mr Karim TRAORE	Maladies Infectieuses

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

Mr Hama Abdoulaye DIALLO	Immunologie
Mr Harouna BAMBA	Anatomie Pathologie
Mr Moussa KEITA	Entomologie Parasitologie

Mr Yacouba FOFANA	Hématologie
Mr Diakalia Siaka BERTHE	Hématologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS/ DIRECTEURS DE RECHERCHE

Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie – Hépatologie
Mr. Moussa T. DIARRA	Gastro-entérologie – Hépatologie
Mr Cheick Oumar GUINTO	Neurologie
Mr Boubakar DIALLO	Cardiologie
Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Adama D. KEITA	Radiologie
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie
Mr Boubacar TOGO	Pédiatrie
Mr Ousmane FAYE	Dermatologie
Mr Youssoufa Mamoudou MAIGA	Neurologie
Mr Daouda K. MINTA	Maladies Infectieuses
Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
Mr Sounkalo DAO	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mr Yacouba TOLOBA	Pneumo-Phtisiologie Chef de DER

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mme KAYA Assétou SOUCKO	Médecine Interne
Mme Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mme Fatoumata DICKO	Pédiatrie
Mr Abdoul Aziz DIAKITE	Pédiatrie
Mr Idrissa Ah. CISSE	Rhumatologie/Dermatologie
Mr Mamadou B. DIARRA	Cardiologie
Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
Mr Ilo Bella DIALL	Cardiologie
Mr Ichaka MENTA	Cardiologie
Mr Souleymane COULIBALY	Cardiologie
Mr Anselme KONATE	Hépatogastro-entérologie
Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie
Bah KEITA	Pneumo-Physiologie
Mr Japhet Pobanou THERA	Médecine Légale/Ophthalmologie
Mr Mahamadou DIALLO	Radiodiagnostic imagerie médicale

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

Mr Mahamadoun GUINDO	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Salia COULIBALY	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Koniba DIABATE	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Adama DIAKITE	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Aphou Sallé KONE	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Mody Abdoulaye CAMARA	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Mamadou N'DIAYE	Radiologie et Imagerie Médicale
Mme Hawa DIARRA	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Issa CISSE	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Mamadou DEMBELE	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Ouncoumba DIARRA	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Ilias GUINDO	Radiologie et Imagerie Médicale
Abdoulaye KONE	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Alassane KOUMARE	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Aboubacar Sidiki N'DIAYE	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Souleymane SANOGO	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Ousmane TRAORE	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Boubacar DIALLO	Médecine Interne
Mr Djibril SY	Médecine Interne
Mme Djenebou TRAORE	Médecine Interne
Mme Djénéba DIALLO	Néphrologie
Mr Hamadoun YATTARA	Néphrologie
Mr Seydou SY	Néphrologie
Mr Hamidou Oumar BA	Cardiologie
Mr Massama KONATE	Cardiologie
Mr Ibrahima SANGARE	Cardiologie
Mr Youssouf CAMARA	Cardiologie
Mr Samba SIDIBE	Cardiologie
Mr Asmaou KEITA	Cardiologie
Mr Mamadou TOURE	Cardiologie
Mme Coumba Adiaratou THIAM	Cardiologie
Mr Mamadou DIAKITE	Cardiologie
Mr Bourama Dembélé	Cardiologie
Mr Boubacar Sonfo	Cardiologie
Mme Mariam Sako	Cardiologie
Mr Hourouma SOW	Hepato-Gastro-enterologie
Mme Kadiatou DOUMBIA	Hepato-Gastro-enterologie
Mme Sanra Déborah SANOGO	Hepato-Gastro-enterologie
Mr Issa KONATE	Maladies Infectieuses et Tropicales

Mr Abdoulaye Mamadou TRAORE	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Yacouba CISSOKO	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean Paul DEMBELE	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Garan DABO	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Mamadou A. CISSE	Médecine d'Urgence
Mr Seydou HASSANE	Neurologie
Mr Guida LANDOURE	Neurologie
Mr Thomas COULIBALY	Neurologie
Mr Adama Seydou SISSOKO	Neurologie- Neurophysiologie
Mr Dianguina dit Noumou SOUMARE	Pneumologie
Mme Khadidia OUATTARA	Pneumologie
Mr Pakuy Pierre MOUNKORO	Psychiatrie
Mr Souleymane dit Papa COULIBALY	Psychiatrie
Mr Siritio BERTHE	Dermatologie
Mr Adama Aguisa DICKO	Dermatologie
Mr Yamoussa KARABINTA	Dermatologie
Mr Mamadou GASSAMA	Dermatologie
Mr Belco MAIGA	Pédiatrie
Mme Djeneba KONATE	Pédiatrie
Mr Fousseyni TRAORE	Pédiatrie
Mr Karamoko SACKO	Pédiatrie
Mme Fatoumata Léonie DIAKITE	Pédiatrie
Mme Lala N'Drainy SIDIBE	Pédiatrie
Mme Djénéba SYLLA	Endocrinologie, Maladies Métaboliques
Mr Djigui KEITA	Rhumatologie
Mr Souleymane SIDIBE	Médecine de la Famille/Communautaire
Mr Drissa Mansa SIDIBE	Médecine de la Famille/Communautaire
Mr Salia KEITA	Médecine de la Famille/Communautaire
Mr Issa Souleymane GOITA	Médecine de la Famille/Communautaire

4. ASSISTANTS/ ATTACHES DE RECHERCHE

Mr Boubacari Ali TOURE	Hématologie Clinique
------------------------	----------------------

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR/ DIRECTEURS DE RECHERCHE

Mr Seydou DOUMBIA	Epidémiologie
Mr Hamadoun SANGHO	Santé Publique, Chef de D.E.R.
Mr Samba DIOP	Anthropologie Médicale et Ethique en santé
Mr Mamadou Souncalo TRAORE	Santé Publique

2. MAITRES DE CONFERENCES/ MAITRES DE RECHERCHE

Mr Cheick Oumar BAGAYOKO	Informatique Médicale
Mr Massambou SACKO	Santé Publique
Mr Adama DIAWARA	Santé Publique
Mr Modibo DIARRA	Nutrition

3. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGES DE RECHERCHE

Mr Hammadoun Aly SANGO	Santé Publique
Mr Ousmane LY	Santé Publique
Mr Ogobara KODIO	Santé Publique
Mr Oumar THIERO	Biostatistique/Bioinformatique
Mr Cheick Abou COLIBALY	Epidémiologie
Mr Modibo SANGARE	Pédagogie en Anglais Adapté à la Recherche Biomédicale
Mr Abdrahamane COULIBALY	Anthropologie Médicale

4. ASSISTANTS/ ATTACHES DE RECHERCHE

Mr Seydou DIARRA	Anthropologie Médicale
Mr Cheick O DIAWARA	Bibliothèques
Mr Abdrahamane ANNE	Bibliothéconomie-Bibliographie
Mr Mohamed Mounine TRAORE	Santé Communautaire
Mr Mohamed Lamine TRAORE	Santé communautaire
Mr Housseini DOLO	Epidémiologie
Mr. Souleymane Sékou DIARRA	Epidémiologie
Mr Yaya dit Sadio SARRO	Epidémiologie
Mr Moctar TOUNKARA	Epidémiologie

Mr Nouhoum TELLY	Epidémiologie
Mr Bassirou DIARRA	Recherche Opérationnel
Mme Fatoumata KONATE	Nutrition Diéretique
Mr Bakary DIARRA	Santé Publique
Mr Baba DIALLO	Epidémiologie
Mr Bakary COULIBALY	Bibliothèques

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr Souleymane GUINDO	Gestion
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Rouillah DIAKITE	Biophysique, Médecine Nucléaire
Mr Alou DIARRA	Cardiologie
Mme Assétou FOFANA	Maladies infectieuses
Mr Abdoulaye KALLE	Gastroentérologie
Mr Mamadou KAREMBE	Neurologie
Mme Fatouma Sirifi GUINDO	Médecine de Famille
Mr Alassane PEROU	Radiologie
Mr Boubacar ZIBEROU	Physique
Mr Boubakary Sidiki MAIGA	Chimie Organique
Mme Daoulata MARIKO	Stomatologie
Mr Elimane MARIKO	Pharmacologie
Mr Issa COULIBALY	Gestion
Mr Klétigui Casmir DEMBELE	Biochimie
Mr Souleymane SAWADOGO	Informatique

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Lamine GAYE	Physiologie
-----------------	-------------

DEDICACES

A Dieu,

Le tout puissant, le clément, l'omniscient, le miséricordieux, le tout miséricordieux pour m'avoir donné la force et le courage de réaliser ce modeste travail.

Mes premières pensées durant la rédaction de ce document sont destinées aux spéciales personnes, sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour :

A mon père : Feu Abdoulaye Sankare

Je sais combien tu aimerais voir ce jour arrivé, j'aimerais tellement que tu sois à mes côtés en ce moment précis mais DIEU le tout puissant en a décidé autrement. Les mots me manquent pour exprimer tout le bien et soutien que tu fis à mon égard. Tu n'as jamais failli à ton devoir de père. Homme de cœur, papa soit fier et dors en paix dans la grâce d'Allah. Ce travail est et restera le tien.

A ma mère : Aminata Traore

Ton sens pour l'éducation de tes enfants, ta détermination pour leur réussite, ton admiration pour mes amis font de toi une maman exemplaire. Tu ne dormais jamais quand je préparais mes examens. Tu partageais avec moi les moments très émotionnels d'attente des résultats, je n'oublierais jamais ces moments. Tu as toujours veillé sur moi sur tous les plans.

Maman !trouves en ce travail un début de résultats de tes efforts et de tous les sacrifices que tu as pu consentir pour moi. Ce travail est le tien.

A mon tonton : Dr. Hamidou Diallo

Tu seras toujours un modèle pour moi à travers ta bravoure, ton affection pour moi depuis ; tu as été toujours à mes côtés dans les moments les plus difficiles. Tu m'as soutenu dans toutes mes entreprises de façon morale et financière. Enfin tu as fait de moi un de tes fils. Tonton, ce travail est le tien.

A mes sœurs : Fatoumata Sangare, Magninè Sankaré, Ana Sankaré, Awa Sangare,

Vous avez fait de moi votre frère très respectueux, votre admiration pour moi m'a toujours exhorté à plus de persévérance afin de pouvoir donner à mes frères les bons exemples que vous m'avez enseignés. Je vous souhaite plein de succès dans la vie.

A mon frère : Abdoul K.K Sankaré

Ton respect et ton affection pour moi, ton courage pour servir la famille font de toi un frère admiré par tous .Ce travail est le tien.

A mes amis et frères : Samory Diakité, Hamidou Wedraogo, Dr Seydou Traore, Alassane Dembele, Abdoul Karim Sangaré, Dr Mahamadou Kaya, Dr Djidal Doumbia, Dr Boubacar Sissoko, Dr Oumar Diakite, Tidiane Diallo, Mamadou Diarra, Grand Père Simplicie Kaboré
Vos encouragements pour la réalisation de ce travail me tiennent encore à l'esprit. Que le tout puissant guide vos pas dans le droit chemin. Je vous souhaite plein de succès dans la vie.

A ma femme : Hawa Gafouré Diané

Malgré les longues heures de solitude endurées ta patience et tes encouragements ne m'ont jamais faits défaut ; trouves ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A mon fils : Abdoulaye Sankaré dit Daddy

Considère ce modeste travail comme une esquisse de chemin que je voudrais te montrer afin de susciter chez toi beaucoup de courage.

A mes tontons et mes tantes :

Kassim Sankaré, Zoumana Sangaré, Modibo Sankaré, Salif Sankaré, Oumar Sankaré, Youssouf Traoré, Moussa Traoré, Alpha Traoré, Ousmane Diallo, Maminata Ballo, Lalaissa Diallo, Mama Diarra,

Merci pour vos encouragements, vos conseils et vos soutiens puisse DIEU le tout puissant renforcer l'amour qui nous lie.

A notre très cher Professeur Feu OGOBARA DOUMBO

De votre vivant, vous avez toujours œuvré pour notre réussite, c'est le fruit de vos efforts. Dormez en paix cher maître. Amen !

Au Prof Issaka Sagara,

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

Au Dr Mahamadoun Hamady A. MAIGA,

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

A mes aînés :

Dr Mamady Koné, Dr Kourané Sissoko, Dr Sibiri Sissoko, Dr Bouran Sidibé, Dr Mohamed Lamine Maiga, Dr Agness, Dr Amatigué Ziguimé,

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

L'amour et l'attention particulière avec lesquels vous m'avez traité depuis mon arrivée resteront gravés dans ma mémoire. Merci de vos conseils et de m'avoir guidé les pas dans le domaine de la recherche. Que Dieu vous donne grand succès dans la vie.

A mes amis au laboratoire du MRTC :

Dr Dembelé Sadio Diarra, Abdoulaye Djiguiba, Boukary Togo, Adama Wattara, Dr Bayaya Haidara, Modibo Traoré, Dr Sidiki Perou, Ousmane Abel Poudiougou, Dr Boubacar Dembele, Dr Diarra Boubacar.

Vous avez toujours répondu présent et avec enthousiasme quand j'avais besoin de vous. Vous m'avez gratifié de tant de respect. Je vous souhaite plein de succès dans la vie.

A mes collègues au laboratoire du MRTC :

Syntri Sanogo, Moussa B Kanouté, Aissata Dioba Doumbia, Bourama Samaké, Amadou Konaté, Allaye Tolo, Baba Djiguiba, Korotoumou Goita, Kadi Cissé, Aly Togora, Drissa Dembele, Dr Balla Diarra, Dr Bakary Diallo, Doucouré

Tous, vous avez répondu présent et avec enthousiasme à mes appels pour me servir le long de ce travail.

C'est le lieu de vous remercier pour tout ce que vous fîtes pour moi. Je vous souhaite une bonne carrière professionnelle.

A nos collègues Data managers :

Ismael Thera, Sirima, Moussa Tienta, Papa Moriba Coulibaly, Abdoulaye Doumbia,
Pour tous vos soutiens et sages conseils tout au long de la réalisation de ce travail. Je vous prie d'accepter ma profonde reconnaissance.

A toute l'équipe d'entomologie du MRTC.

A tous les chauffeurs du MRTC

Merci de nous avoir fait parcourir le Mandé en toute sécurité. Je vous remercie pour votre disponibilité.

A tous les guides de Bancoumana plus précisément à mon ami Modibo Diabaté.

A notre manœuvre et jardinier Mr Yacouba Camara et Mr Solomane Camara.

A tous les personelles du CSCOM de Bancoumana.

Aux cuisinières Mamou Camara, Bintou Kanssaye, Mariam Ongoiba.

Votre gentillesse et vos conseils ne m'ont jamais fait défaut. Que Dieu vous accompagne dans vos projets de tous les jours.

A tout le village de Bancoumana.

A tous les étudiants de la FMOS et FAPH.

Au Mali ma chère patrie.

HOMMAGES AUX HONNORABLES MEMBRES JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Professeur MAHAMADOU ALI THERA M.D., M.P.H., Ph.D.,

- ❖ **Professeur Titulaire de Parasitologie-Mycologie à la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB)**
- ❖ **Directeur Scientifique du BMP (Bandiagara Malaria Project) du MRTC**
- ❖ **Membre de l'Académie des Sciences du Mali.**

Cher Maître,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Votre disponibilité, votre modestie, vous nous avez enseigné l'amour de la médecine, ainsi que vos multiples qualités humaines et sociales font de vous un maître respecté et admiré de tous.

Trouvez ici cher maître l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Mamady Koné

- ❖ **Médecin chercheur au MRTC/DEAP/FMOS/FAPH**
- ❖ **Coordinateur Clinique de l'essai vaccinal du site de Sotuba.**

Cher Maître,

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de siéger à ce jury. Votre générosité, votre rigueur scientifique ainsi que votre accueil fraternel font de vous un maître admiré de tous. Cher maître veuillez accepter notre profonde considération et reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR

Docteur Mahamadoun Hamady Assadou Maiga

- ❖ **Médecin, Epidémiologiste et chercheur au MRTC/DEAP/FMOS/FAPH**
- ❖ **Coordinateur Clinique de l'essai vaccinal du site de Bancoumana.**

Cher Maître,

C'est une chance pour nous de vous compter parmi les membres de ce jury. Nous avons été impressionnés par votre qualité scientifique, votre disponibilité et la qualité de votre raisonnement font de vous un exemple à suivre. Retrouvez ici cher maître l'expression de nos sincères remerciements.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur Issaka SAGARA

- ❖ **Médecin, biostatisticien chercheur au MRTC/DEAP/FMOS-FAPH,**
- ❖ **Chef de l'unité de biostatistique et de data management au MRTC/DEAP/FMOS de Bamako.**
- ❖ **Principal Investigateur (PI) des essais vaccinaux du site de Bancoumana, Donéguébougou et Sotuba**

Cher Maître,

Nous avons toujours admiré vos qualités scientifiques. Vous avez cultivé en nous le sens du travail bien fait et la rigueur scientifique. Recevez ici cher maître toute notre reconnaissance et nos sincères remerciements.

LISTE DES SIGLLES ET ABREVIATIONS

AE	Evènement adverse / Adverse event
ALAT	Alanine Amino Transférase
AbsNeut	Neutrophile Absolue
Ag	Antigène
AgHbs	Antigène Hbs
β -hCG	Hormone Choriogonadotrophine humaine β
CBC/NFS	Numération formule sanguine/ Cell blood count
CFR	Code de régulation fédérale/Code of Fédéral Regulations
CRF	Cahier d'observation/case report form
CSCOM	Centre de santé communautaire
CTLs	Cellule T cytotoxique spécifique du virus
FMPOS	Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto Stomatologie
Federal Wide Assurance	Bonne pratiques cliniques /Good Clinical Practice
Freq	Fréquence
GCP	Bonne pratiques cliniques /Good Clinical Practice
HCV	Virus de l'Hépatite C/hepatitis C virus
HIV	Virus de l'immunodéficience humaine/human immunodeficiency virus

IP	Indice plasmodique
IM	Intramusculaire/intramuscular
IRB	Comité institutionnel de revue (comité éthique)/ Institutional Review Borad
IND	Nouveau produit en investigation/Investigational New Drug
LMIV	Laboratory of Malaria Immunology and Vaccinology (NIAID)
MRTC	Malaria Research and Training Center (Mali)
n	Nombre (se réfère aux sujets ou participants)
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH
SOP	Procédures Opératoires Standardisées /Standard Operating Procedures
USTTB	Université des Sciences, Techniques & Technologies de Bamako
WBC	Globules blancs/white blood cell
WHO	Organisation Mondiale de la Santé/World Health Organization
WRBIR	Walter Reed Army Institute of Research

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Répartition des volontaires dépistés par sexe en fonction des différentes années	18
Tableau II: Répartition des volontaires dépistés selon la tranche d'âge en fonction des différentes années.....	19
Tableau III: Fréquence (% , N) du paludisme infection au cours du dépistage en fonction des différentes années.....	19
Tableau IV: Fréquence (% , N) du VIH au cours du dépistage en fonction des différentes années	20
Tableau V: Fréquence N (%) du VIH en fonction du sexe au cours du dépistage selon les différentes années.....	20
Tableau VI: Fréquence N (%) du VIH au cours du dépistage selon la tranche d'âge et en fonction des différentes années.....	21
Tableau VII: Fréquence (% , N) de l'hépatite B au cours du dépistage en fonction des différentes années.....	21
Tableau VIII: Fréquence de l'hépatite B au cours des dépistages en fonction des différentes années et selon le sexe.....	22
Tableau IX: Fréquence de l'infection au virus de l'hépatite B au cours du dépistage en fonction des groupes d'âge et selon les différentes années.....	22
Tableau X : Fréquence (% , N) de l'hépatite C au cours du dépistage en fonction des différentes années.....	23
Tableau XI: Fréquence n (%) de l'hépatite C au cours des dépistages en fonction des différentes années et selon le sexe.....	23
Tableau XII: Fréquence de l'hépatite C au cours du dépistage en fonction des différentes années selon la tranche d'âge.....	24
Tableau XIII: Distribution de la morbidité au sein des volontaires dépistés selon les années	24
Tableau XVI: Fréquence de l'anomalie du QTc à l'électrocardiogramme au cours du dépistage des volontaires selon le sexe en 2017.....	27
Tableau XVII: Fréquence de l'anomalie du QTc à l'électrocardiogramme au cours du dépistage des volontaires selon la tranche d'âge en 2017.....	27
Tableau XVIII: Dispersion des paramètres biologiques au cours du dépistage des volontaires en 2013.....	28
Tableau XIX: Dispersion des paramètres biologiques au cours du dépistage des volontaires en 2015.....	28
Tableau XX: Dispersion des paramètres biologiques au cours du dépistage des volontaires en 2017.....	29
Tableau XXI: Dispersion des signes vitaux lors du dépistage en 2013	29
Tableau XXII: Dispersion des signes vitaux lors du dépistage en 2015	30
Tableau XXIII: Dispersion des constantes cliniques mesurées lors du dépistage en 2017.....	30
Tableau XXIV: Fréquence des raisons de non inclusion dans l'essai de vaccin en 2013.....	31

LISTE DES FIGURES

Figure 1: cycle biologique du plasmodium	6
Figure 2: Fréquence des pathologies au cours du dépistage chez les volontaires en 2013.	25
Figure 3: Fréquence des pathologies courantes au cours du dépistage en 2015.	26
Figure 4: Fréquence des pathologies courantes lors du dépistage en 2017.....	26
Figure 5: Fréquence de l'anomalie du QTc en 2017	26
Figure 6: Fréquence des raisons de non inclusion dans l'essai en 2015.....	33
Figure 7: Fréquence des raisons de non inclusion dans l'essai en 2017.....	34

TABLE DES MATIERES

ENSEIGNANTS EN MISSION	XII
1 INTRODUCTION :	1
2 OBJECTIFS :	3
2.1 OBJECTIF GENERAL :	3
2.2 OBJECTIFS SPECIFIQUES :	3
3 RAPPELS GENERAUX:	4
3.1 LE PALUDISME :	4
3.1.1 Définition :	4
3.1.2 Cycle de vie de <i>Plasmodium</i> :	4
3.2 PHYSIOPATHOLOGIE :	6
3.3 RAPPELS EPIDEMIOLOGIQUES :	7
3.4 CLINIQUE :	8
3.5 METHODES DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME :	9
3.6 RELATION ENTRE LE VIH ET LE SYSTEME IMMUNITAIRE :	10
3.7 LES INFECTIONS HEPATIQUES ET LE SYSTEME IMMUNITAIRE :	11
3.8 LES ESSAIS CLINIQUES	12
4 METHODOLOGIE :	14
4.1 TYPE ET PERIODE DE L'ETUDE :	14
4.2 SITE ET POPULATION D'ETUDE :	14
4.3 CRITERES D'INCLUSION :	14
4.4 CRITERES DE NON INCLUSION :	15
4.5 PARAMETRES MESURES :	15
4.6 PROCEDURES :	16
4.7 GESTION DES DONNEES:	17
4.8 CONSIDERATIONS ETHIQUES:	17
4.9 LES LIMITES DE NOTRE ETUDE:	17
5 RESULTATS	18
5.1 CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES DES VOLONTAIRES DEPISTES AU COURS DES PASSAGES EN 2013, 2015 ET 2017 :	18
5.2 FREQUENCES DES DIFFERENTES AFFECTIONS DIAGNOSTIQUEES AU COURS DES DIFFERENTS DEPISTAGES:	19
Positif	19

14,5.....	19
32.....	19
11,5.....	19
42.....	19
14,7.....	19
32.....	19
Négatif.....	19
85,5.....	19
189.....	19
88,5.....	19
322.....	19
85,3.....	19
186.....	19
Total	19
100.....	19
221.....	19
100.....	19
364.....	19
100.....	19
218.....	19
5.3 LES ANOMALIES DU TEMPS DE REPOLARISATION A L'ECG EN 2017	26
5.4 DISTRIBUTION DES PARAMETRES HEMATOLOGIQUES, DE LA CREATININE ET DE L'ALANINE AMINO TRANSFERASE	28
5.5 DISTRIBUTION DES CONSTANTES CLINIQUES LORS DES DIFFERENTS DEPISTAGES	29
5.6 FREQUENCE DES RAISONS DE NON INCLUSION DANS LES ESSAIS DE VACCIN EN 2013, 2015 ET 2017:	31
6 COMMENTAIRES ET DISCUSSION	35
7 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	38
7.1 CONCLUSION	38
7.2 RECOMMANDATIONS.....	38
8 REFERENCES	39
9 ANNEXES.....	41
8.1 VALEURS DE REFERENCES DES PARAMETRES BIOLOGIQUES EN 2013.....	41

8.2	VALEURS DE REFERENCES DES PARAMETRES BIOLOGIQUES EN 2015.....	42
8.3	VALEURS DE REFERENCES DES PARAMETRES BIOLOGIQUES EN 2017.....	43
10	RÉSUMÉ.....	44

1 INTRODUCTION :

Les maladies infectieuses occupent aujourd'hui une place très importante dans le monde. Elles sont responsables de 17 millions de décès par an, soit un tiers de la mortalité et 43 % des décès dans les pays en voie de développement, contre 1 % dans les pays industrialisés (1).

L'Afrique subsaharienne est la région la plus durement atteinte, c'est dans cette région du monde que l'on déplore 90 % des décès dus au paludisme. C'est aussi en Afrique subsaharienne que vivent près de 70% des patients atteints du VIH. L'impact de ces infections qui prévalent dans cette partie de l'Afrique est indéniable et leur poids socio-économiques à de lourdes conséquences (2).

De nombreux pays de la sous-région sont confrontés au fléau du VIH/Sida, et de son impact sur le développement, social, politique et économique. La république du Mali a fait de la lutte contre le sida, une priorité de l'action de son gouvernement. L'amélioration de la qualité de la prise en charge par l'accès au traitement et aux soins, plus spécifiquement aux antirétroviraux à toute personne infectée par le VIH lorsque son état clinique ou biologique le nécessite (3).

Au Mali, comme dans les autres pays africains, les maladies infectieuses constituent un problème de santé publique et de développement. L'infection par le VIH fait partie prenante avec une prévalence de 1,1% (4) de même que les hépatites virales avec une séroprévalence respective de l'Ag HBs de 24,9% et 2,3% pour l'hépatite virale C (5).

Au Mali l'infection palustre est une endémie majeure et est la première cause de morbidité chez les enfants de moins cinq ans et les femmes enceintes. Malgré les efforts fournis dans la lutte contre le paludisme, il se situe toujours au premier rang des affections et représente 44% des motifs de consultation dans les structures sanitaires dans la population générale(6).

La co existence de ces infections module et affecte la réponse immunitaire de l'hôte humain et constitue de ce fait un problème non seulement dans l'évaluation de la tolérance mais aussi de l'immunogénicité des vaccins antipaludiques en essai.

Ainsi dans le souci de conduire des essais cliniques de vaccins antipaludiques, nous avons procédé à un dépistage de certaines affections chroniques ayant un impact sur l'immunité ou pouvant constituer une contre-indication à tout essai avec de produits nouveaux. Il s'agissait principalement de pathologies chroniques telles que l'hypertension artérielle, l'altération de la fonction hépatique ou de la fonction rénale, les anomalies sur la numération formule sanguine(NFS), l'infection par le virus de l'immuno déficience humaine (VIH) et les hépatites virales. La connaissance de ces paramètres permettra une appréciation objective du profil épidémiologique de la population de potentiels volontaires, la détermination rigoureuse des

Etude de la morbidité et des désordres biologiques chez les adultes âgés de 18 à 50 ans dans un site d'essai clinique de vaccin contre le paludisme en 2013, 2015, et 2017 à Bancoumana, Mali.

critères d'inclusion et de non inclusion dans les essais de vaccins antipaludiques de même que l'évaluation de l'innocuité des vaccins en essai.

Le but de la présente étude est de décrire la morbidité de ces affections chez les adultes de 18-50 ans en 2013, 2015 et 2017 à Bancoumana et environnants, un site d'essai de vaccin du centre de recherche et de formation sur le paludisme (MRTC).

Ce travail contribuera à mieux définir les critères d'inclusion et de non inclusion des volontaires dans les essais futurs à Bancoumana et dans d'autres sites d'essais ayant le même profil épidémiologique.

2 OBJECTIFS :

2.1 Objectif général :

Déterminer la morbidité clinique et biologique des affections courantes chez les adultes de 18 à 50 ans à Bancoumana et environnants en 2013, 2015 et 2017.

2.2 Objectifs spécifiques :

Déterminer la prévalence des affections courantes au cours du dépistage chez les adultes de 18 à 50 ans à Bancoumana.

Déterminer la fréquence des anomalies sur la numération formule sanguine chez les adultes à Bancoumana.

Déterminer la fréquence des anomalies sur les mesures de la créatinine sérique et de l'alanine amino transférase chez les adultes à Bancoumana.

3 RAPPELS GENERAUX:

3.1 LE PALUDISME :

3.1.1 Définition :

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence et au développement dans le foie puis dans les hématies d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*. Il est transmis à l'homme par la pique infestante du moustique femelle du genre Anophèle. Parmi les quatre espèces plasmodiales qui étaient jusque-là inféodées à l'homme (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*)(7). Récemment une 5^{ème} espèce simienne : *Plasmodium knowlesi* a été découverte en Malaisie(8), ainsi qu'une 6^{ème} espèce *Plasmodium cynomolgi* avec un risque potentiel de transmission chez l'homme (9).

3.1.2 Cycle de vie de *Plasmodium* :

3.1.2.1 1.2.1 Cycle chez le moustique (ou sporogonie) :

Lors d'un repas sanguin sur un individu infecté, l'anophèle femelle ingère des gamétocytes à potentiel mâle et femelle. Ceux-ci parviennent dans l'estomac du moustique et se transforment en gamètes. Le gamète mâle subit un processus d'ex flagellation à la suite duquel les gamètes femelles sont fécondés. Il en résulte un zygote appelé ookinète (ou œuf mobile) qui va s'implanter sous la paroi stomacale de l'anophèle et former l'oocyste. Cette brève phase diploïde s'achève par une division méiotique qui sera suivie de plusieurs milliers de mitoses conduisant au développement des sporozoïtes. Ces derniers vont gagner préférentiellement les glandes salivaires du moustique et constituent les formes infectantes prêtes à être inoculées avec la salive lors du repas sanguin sur l'homme ou autre animal. L'ensemble de ce cycle se déroule en 4 à 10 jours, suivant la température extérieure et les espèces en cause(10).

3.1.2.2 Cycle chez l'homme :

-Cycle exo-érythrocytaire

Les sporozoïtes inoculés par l'anophèle femelle lors de son repas sanguin envahissent les hépatocytes en quelques minutes, grâce à une interaction entre la protéine majeure de la surface du sporozoïte et un récepteur spécifique situé sur la membrane plasmique de l'hépatocyte du côté de l'espace de Disse (espace en contact avec le sang circulant). Le sporozoïte entre alors en phase de réplication au sein de la vacuole parasitophore, et de la prolifération intracellulaire qui repousse en périphérie le noyau de la cellule. Ce dernier finit par constituer une masse multinucléée appelée schizonte (schizonte hépatocytaire). Après quelques jours de maturation,

ces schizontes éclatent et libèrent des milliers de mérozoïtes dans la circulation sanguine. Cette phase de multiplication est asymptomatique et dure de 8 à 15 jours selon les espèces.

Dans les infections dues à *P. vivax* et à *P. ovale*, on peut observer les formes dormantes appelées hypnotiques (schizogonie hépatique retardée) entraînant la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs mois après l'infection, expliquant ainsi les rechutes tardives observées avec ces espèces.

-Cycle intra érythrocytaire

C'est la phase du cycle qui est responsable des symptômes imputables au paludisme. Ces symptômes sont d'intensités variables en fonction du profil immunitaire de la personne infectée. Les mérozoïtes libérés lors de la rupture des schizontes hépatocytaires vont débiter le cycle sanguin asexué de prolifération en infectant les érythrocytes. Le mérozoïte pénètre grâce à un processus parasitaire actif et se différencie au sein de la vacuole parasitophore en anneau, puis en trophozoïte, stade à partir duquel une intense phase répliquative commence. Il donne alors naissance au schizonte qui, après une segmentation montre une forme caractéristique de rosace, entraînant la destruction des globules rouges et la libération de 8 à 32 mérozoïtes. Ces mérozoïtes vont rapidement réinfecter d'autres érythrocytes sains et commencer un nouveau cycle de réplication. L'ensemble de ce cycle dure 48 à 72 heures selon l'espèce plasmodiale.

L'apparition des gamétocytes a lieu après un certain nombre de cycles, généralement vers la deuxième semaine qui suit l'infection et ces formes peuvent persister plusieurs semaines après la guérison. Certains mérozoïtes subissent une maturation accompagnée d'une différenciation sexuée et se transforment en gamétocytes mâle et femelle. A la suite d'une nouvelle piqûre lors de son repas sanguin, les gamétocytes mâles et femelles (au dimorphisme sexuel marqué) sont ingérés par l'anophèle pour un nouveau cycle(10).

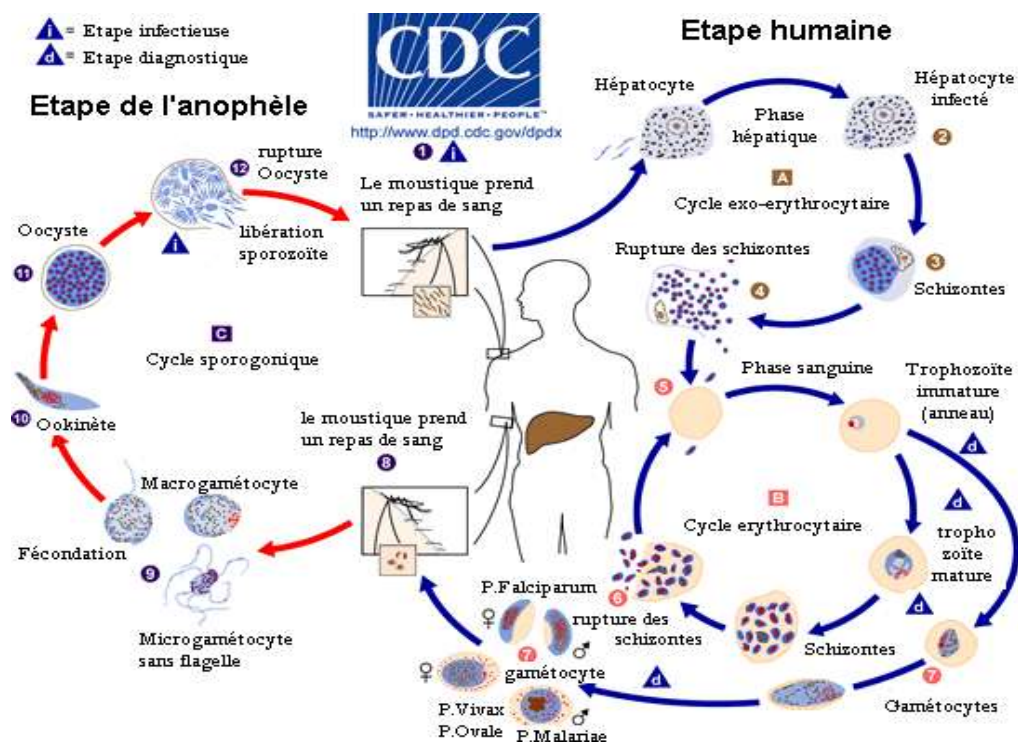


Figure 1: Cycle biologique de *Plasmodium*

Source: Centre national des maladies infectieuses (CDC, www.dpd.cdc.gov/dpdx), Atlanta, Géorgie, Division des maladies parasitaires (Département de la santé et des services humains des États-Unis).(11)

3.2 Physiopathologie :

Accès palustre simple

Lors de l'éclatement des hématies parasitées, les pigments malariques appelés hemozoin sont libérés. Ils agissent sur le centre bulbaire de la thermorégulation provoquant ainsi la fièvre quand la parasitémie atteint un certain seuil. Chez le malade, lorsque les cycles endoérythrocytaires du plasmodium se synchronisent progressivement, la libération des pigments malariques est régulièrement répétée. Ce phénomène confère ainsi à l'accès palustre sa périodicité. L'hépatomégalie et la splénomégalie surviennent suite à une hyperactivité du système monocyte, macrophage chargé de débarrasser l'organisme aussi bien des pigments malariques que des débris érythrocytaires. L'anémie est causée par l'hémolyse des globules rouges parasités.

Le Neuropaludisme

Les schizontes endoérythrocytaires séquestrés au niveau des capillaires cérébraux avec des protubérances à la surface des hématies seraient en cause. Ces protubérances (ou knobs) provoqueraient une cyto-adhérence entre les hématies parasitées et l'endothélium vasculaire.

Cependant d'autres hypothèses ont été évoquées : une augmentation de la perméabilité de la barrière méningée entraînant une fuite du liquide céphalorachidien et un œdème cérébral, la coagulation intra vasculaire disséminée, phénomène immuno-pathologique avec dépôt de complexes immuns.

Quel que soit le mécanisme, le ralentissement du flux capillaire intracérébral provoque l'anoxie, voir tardivement une ischémie responsable d'une hémorragie péri-vasculaire et des lésions de la substance blanche(10).

3.3 Rappels épidémiologiques :

Dans le cycle de la transmission, la population joue le rôle de réservoir des gamétocytes. La situation palustre dans une communauté peut être décrite en termes d'endémicité, qui donne des indications sur l'importance de la transmission, sur la circulation du parasite dans la communauté et sur l'intensité de la maladie. Elle permet aussi de délimiter le problème palustre dans l'espace (zones à risques) et dans le temps (saisons de transmission). C'est dire que le climat et l'altitude sont les deux éléments environnementaux clés jouant un rôle majeur dans la transmission du paludisme.

L'indice de stabilité, déterminé par Macdonald (12) caractérise l'enracinement du paludisme et permet de distinguer :

- Les zones de paludisme stable, où la forte transmission entraîne une prémunition. Celle-ci n'empêche pas les habitants d'être parasités mais limite les manifestations pathologiques aux classes d'âge les plus jeunes alors que les adultes sont peu touchés.
- Les zones de paludisme instable, où le caractère épisodique de la transmission ne permet pas le développement de la prémunition ; la maladie sévit alors sous forme d'épidémie touchant toutes les classes d'âges.

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

Au Mali, il y a une extrême variabilité de la situation épidémiologique en fonction des faciès géo climatiques. Il existe cinq modalités épidémiologiques de transmission du paludisme(13).

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

-Une zone sahélienne à transmission saisonnière courte ≤ 4 mois. Dans cette zone, l'IP se situe entre 50-70%. L'état de prémunition est rarement atteint avant l'âge de 9-10 ans ;

-Une zone de transmission sporadique voire épidémique correspondant aux régions du Nord et à certaines localités des régions de Koulikoro et de Kayes. L'IP est en dessous de 5%. Tous les groupes d'âge sont à risque de paludisme grave.

-Des zones de transmission bi ou plurimodales comprenant le delta intérieur du fleuve Niger et les zones de barrage et de riziculture. L'IP se situe entre 40-50%. L'anémie reste un phénotype clinique important ;

-Des zones peu propices à l'impaludation particulièrement dans les milieux urbains comme Bamako et Mopti où le paludisme est hypo endémique. L'IP est $\leq 10\%$ et les adultes peuvent faire des formes graves et compliquées de paludisme (14).

3.4 CLINIQUE :

Elle revêt plusieurs formes.

L'accès de primo invasion

Classiquement l'incubation est de 7 à 21 jours, elle est cliniquement muette. Le tableau est celui d'un embarras digestif fébrile. Il est fréquent chez les touristes et les jeunes enfants. Il se manifeste durant les premiers cycles de développement endo-érythrocytaire du parasite. L'accès palustre simple

Il est parfois précédé de prodromes tels que: céphalées, nausées, herpès labial. Typiquement il est caractérisé par la périodicité des symptômes.

Trois phases se succèdent :

- les frissons avec une forte température ($>38^{\circ}5$)
- la chaleur qui peut durer 3 à 4 h, accompagnée le plus souvent de céphalées
- d'importantes sueurs avec une chute thermique et douleurs abdominales.

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

L'accès palustre grave et compliqué

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

La fièvre bilieuse hémoglobinopathie

Elle survient le plus souvent chez des sujets en zone d'endémie avec des antécédents d'accès palustres et observant une prophylaxie ou des traitements intermittents par des amino alcools.

Le début est brutal marqué par une hémolyse intra-vasculaire, une anémie, un ictère, une chute de tension. Il y a la présence de douleurs intenses en barre au niveau de la ceinture pelvienne, une oligurie avec des urines « rouge-porto ». La parasitémie peut-être nulle ou modérée.

Le paludisme viscéral évolutif

Il est rencontré chez des sujets en zone d'endémie après une longue exposition aux infestations palustres. Les signes essentiels sont l'asthénie, l'anorexie, la splénomégalie et une modification des paramètres biologiques dont l'anémie. Parfois chez l'enfant, il y a un retard staturo-pondéral. Un traitement précoce et adapté permet une guérison clinique et biologique.

3.5 Méthodes de lutte contre le paludisme :

La lutte anti vectorielle est un élément essentiel de la prévention du paludisme. Il est prouvé qu'elle permet de réduire ou d'interrompre la transmission lorsque la couverture est suffisamment large. Les deux méthodes de base, largement applicables, pour lutter contre les vecteurs de la maladie, sont les moustiquaires à imprégnation durable (MID) et la pulvérisation intra domiciliaire (PID) (15). Ces deux interventions de base peuvent être complétées par un vaccin visant à interrompre la transmission de la maladie chez le vecteur. Depuis l'avènement de la biologie moléculaire et les techniques de génie génétique, plusieurs scientifiques se sont intéressés à la recherche du vaccin pouvant immuniser l'homme contre l'infection palustre(15). Cette volonté est rendue difficile par la complexité du génome parasitaire et la mauvaise

compréhension du mécanisme naturelle de l'immunité antiparasitaire(16). En matière de paludisme, le vaccin peut être de trois types :

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

- **les vaccins contre les stades sanguins asexués** visent à atténuer les manifestations graves et compliquées de la maladie. Ces vaccins pourraient permettre de réduire la morbidité et la mortalité du paludisme.

- **les vaccins qui agissent en bloquant la transmission**, conçus pour arrêter le développement du parasite chez le moustique et pour réduire ainsi ou arrêter la transmission de la maladie(17).

3.6 Relation entre le VIH et le système immunitaire :

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) responsable du syndrome d'immunodéficience acquis plus connu sous son acronyme SIDA qui est un ensemble de symptômes consécutifs à la destruction de plusieurs cellules du système immunitaire rendant l'organisme vulnérable à des multiples infections opportunistes.

Le système immunitaire est capable de repérer des éléments étrangers à notre organisme, comme les microbes (virus, bactérie, parasite) ou certaines cellules toxiques (on désigne tous ces éléments sous le nom d'antigène). Il est également capable de les reconnaître lorsqu'il les a déjà rencontrés ; c'est la mémoire immunitaire. C'est pourquoi il y a des maladies qu'on ne fait qu'une fois dans sa vie ; de la même façon, les vaccins permettent de créer une mémoire immunitaire contre des maladies graves que l'on n'a jamais attrapées. Lorsque l'antigène est identifié, le système immunitaire va développer des défenses capables de le détruire. Ces défenses sont assurées par les globules blancs du sang. Le système immunitaire est très perfectionné, et permet de lutter contre ces antigènes de plusieurs manières :

En fabriquant des anticorps, en détruisant directement des bactéries et des cellules infectées par un virus.

Pour que la réaction puisse avoir lieu, il faut qu'une autre cellule déclenche la réponse immunitaire la mieux adaptée à l'antigène. C'est le rôle des lymphocytes CD4 (qu'on appelle aussi lymphocytes T4). Si les lymphocytes CD4 ne font pas leur travail, la réponse immunitaire

ne pourra pas avoir lieu. Or, ce sont eux qui sont détruits par le VIH. Ce qui explique que, quand ils viennent à manquer, le système immunitaire devient moins capable de protéger l'organisme contre des microbes que l'on peut déjà avoir mais qui ne rendaient pas malades. Le VIH est capable de rentrer à l'intérieur d'un lymphocyte CD4 et d'y inclure son propre programme. En effet, chaque cellule, qu'il s'agisse d'un virus ou d'une cellule humaine, possède son propre programme, le code génétique (constitué d'ADN pour les cellules humaines, et d'ARN pour le VIH), qui régule son fonctionnement. Lorsque le VIH a introduit son programme dans celui du lymphocyte CD4, celui-ci va se mettre à travailler pour le virus. Il ne remplit plus ses missions au sein du système immunitaire, et consacre son activité à fabriquer des quantités importantes de VIH avant de mourir d'épuisement. Les nouveaux virus produits vont à leur tour aller infecter d'autres lymphocytes CD4 et les détruire(18).

3.7 Les infections hépatiques et le système immunitaire :

L'insuffisance hépatique est l'impossibilité qu'a le foie à assurer toutes ses nombreuses fonctions (synthèse, construction et dégradation). L'insuffisance hépatique peut-être en rapport avec une inflammation aiguë ou chronique du foie ou secondaire à une résection du foie.

Les conséquences de l'insuffisance hépatique sont très nombreuses et les plus spectaculaires sont : l'ictère par anomalie de l'excrétion de la bilirubine, et l'ascite qui est la présence de liquide dans l'abdomen en raison d'un ralentissement de l'écoulement du sang qui vascularise le foie par la veine porte, les hémorragies cutanées (ecchymoses) et saignement du nez dus à une diminution de production des facteurs de la coagulation. La confusion mentale puis le coma hépatique dus à une intoxication cérébrale par des produits devenus toxiques du fait de leur trop grande libération dans le sang sont les plus graves.

Le virus de l'hépatite B interfère d'abord avec les fonctions du foie en se répliquant dans les cellules hépatiques (hépatocytes). Au cours de l'infection par le virus de l'hépatite B, la réponse immunitaire hépatocellulaire est responsable à la fois des lésions hépatiques et de l'élimination du virus. Bien que la réaction de l'immunité naturelle ne joue pas un rôle important dans ces processus, la réponse immunitaire adaptée, en particulier celle des cellules T cytotoxiques spécifiques du virus (CTLs), contribue à la formation de la plupart des lésions hépatiques associées à l'infection par le VHB. En tuant les cellules infectées et en produisant des Cytokines antivirales capables d'éliminer le virus de l'hépatite B des hépatocytes viables(19). Bien que l'atteinte hépatique soit initiée et réalisée par les CTLs, les cellules inflammatoires non

spécifique d'un antigène peuvent aggraver les lésions immunopathologiques induites par les CTL, et l'activation des plaquettes sur le site de l'infection peut faciliter l'accumulation des CTLs dans le foie(20). Le foie étant la cible principale du virus de l'hépatite C(VHC), le virus semble se multiplier dans les lymphocytes B et les monocytes/macrophages mais peu dans les lymphocytes T. Les cellules dendritiques immatures et matures sont également sensibles à l'infection, les premières étapes de la réplication de l'ARN ayant été détectées in vitro et l'ARN répliatif in vivo dans les cellules dendritiques (CD) circulantes. Les conséquences sur la réponse immunitaire de l'hôte sont complexes étant donné que le VHC modifie les fonctions de ces cellules pour favoriser sa persistance dans l'organisme (21)

3.8 LES ESSAIS CLINIQUES

Avant d'être l'objet d'essai clinique, les nouveaux produits passent d'abord par des études précliniques sur les animaux, les tissus ou les cellules. C'est au cours de ces études que les doses minimales à tester chez l'homme sont déterminées. Avant de passer à l'homme, ces produits une fois scientifiquement testés en phase préclinique pour leur tolérance et toxicité font l'objet d'une demande d'autorisation auprès des agences de réglementation comme la FDA aux USA pour aller en essai clinique donc en évaluation chez l'homme.

Les essais cliniques chez l'homme sont habituellement classés en quatre phases :

PHASES

Phase I ou phase précoce

BUT

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

- Phase II ou phase intermédiaire Les essais de phase II sont réalisés auprès d'une population de patients plus importante (100-300). Le design est axé sur la maladie et évalue l'efficacité clinique du produit ainsi que son profil de tolérance à court terme dans la population choisie. Les essais de phase II peuvent se définir comme des « essais pilotes de phase II » conçus pour évaluer l'efficacité préliminaire ou bien la dose-réponse ou la posologie, à titre d'exemple. Il permet le choix de dose minimale efficace chez l'homme, un choix de traitement parmi plusieurs disponibles, évalue la tolérance (fréquence des effets indésirables) et étudie la pharmacocinétique chez l'homme.
- Phase III ou phase confirmative L'objectif principal de l'essai de phase III est de démontrer l'efficacité et l'innocuité du nouveau produit dans une population de taille plus importante. Ces essais sont réalisés à grande échelle (ils peuvent inclure plusieurs centaines/milliers de patients) et visent à comparer le nouveau traitement aux traitements actuellement disponibles, ou à un placebo à l'absence de traitement. Les essais de phase III sont souvent désignés comme des essais « pivots » dans la mesure où ils permettent d'appuyer l'indication stipulée dans le dossier d'enregistrement.
- Phase IV ou phase tardive Les études de phase IV sont des études entreprises après la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché. Elles sont conçues pour détecter toute réaction indésirable rare ou à long terme ou toute interaction avec d'autres médicaments dans une population générale ou dans un groupe de population spécifique. Les essais de phase IV peuvent également inclure des « études pharmaco-économiques », une « évaluation de l'efficacité ou de l'efficience d'une pratique médicale de routine », etc. (22)

4 METHODOLOGIE :

4.1 Type et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude transversale qui s'est déroulée de 2013 à 2017, pour déterminer la morbidité des affections courantes et de certains désordres biologiques chez les adultes à Bancoumana et environnant.

4.2 Site et population d'étude :

Notre étude s'est déroulée à Bancoumana situé à 60 kilomètres au sud-ouest de Bamako, en zone d'endémie palustre. Les coordonnées géographiques du site sont : 12°20' de latitude Nord et 8°20' de longitude Ouest. Le village a été fondé au XVI^{ème} siècle par un guerrier du nom de Namakan Keita. Le village occupe une plaine à relief peu marqué. Sur le plan hydrographique, on note la proximité du fleuve Niger à 5 kilomètres à l'est, la présence d'un de ses affluents à l'ouest du village et d'une mare au sud. Le climat est de type soudano guinéen, caractérisé par une saison pluvieuse de juin à octobre, et une saison sèche de novembre à mai. La végétation est de type savane arborée, composée d'une strate herbacée, d'une strate arbustive et d'une strate arborée. Le village compte environ 10600 habitants selon les données de 2017 du MRTC. La population est composée essentiellement de Malinkés, Peuls, Bambaras et Bozos. L'économie est surtout basée sur l'agriculture. Le maraîchage (échalote, banane), l'élevage et la pêche y sont également pratiqués. Il existe un marché où se tient une foire hebdomadaire. Les infrastructures socio sanitaires dont dispose le village sont : deux écoles fondamentales, une medersa, un dispensaire créé en 1958, érigé en centre de santé communautaire (CSCoM) en 1993. Un centre de recherche et de formation sur le paludisme, John La montagne qui a été créé en 2006.

La population d'étude était constituée par les volontaires âgés de 18 à 50 ans, résidant dans le village de Bancoumana ou ses environs.

4.3 Critères d'inclusion :

Etre âgé de 18 à 50 ans.

Etre résidant de Bancoumana ou ses environs.

Avoir un bon état général de santé apparente et sans antécédent médical significatif.

Etre volontaire, attesté par la signature d'un consentement éclairé.

4.4 Critères de non inclusion :

- Les femmes enceintes ou Allaitantes.
- Avoir participé précédemment à une étude vaccinale.

4.5 Paramètres mesurés :

-Paramètres cliniques :

- L'interrogatoire (anamnèse) focalisée non seulement sur les plaintes mais aussi les antécédents médicaux.
- Examen physique y compris, la prise de la tension artérielle, de la température, du poids, de la taille, et des battements cardiaques.

La prise de la température sublinguale était faite à l'aide d'un thermomètre électronique placé sous la langue. Elle était exprimée en degré Celsius, et un examen physique complet.

-Paramètres biologique :

- Le test de grossesse sur le sérum humain (β -HCG) sur l'hormone choriogonadotropine chez les femmes.
- Le test de diagnostic rapide du paludisme et la goutte épaisse.
- La numération formule sanguine (NFS) avec cellules différenciées (détermination des plaquettes et des neutrophiles).
- Le dosage de la créatinine sérique.
- Le dosage de l'alanine amino transférase (ALAT).
- La recherche de l'antigène de surface de l'hépatite B.
- La recherche des anticorps contre le virus de l'hépatite C.
- La recherche les anticorps de dépistage du VIH.

4.6 Procédures :

La permission communautaire a été obtenue auprès des notables après une rencontre d'explication du protocole de recherche lors d'une rencontre communautaire. A cette rencontre, le chef de village, ses conseillers, les notables, les représentants des femmes et de la jeunesse de même que les responsables des organisations sociétales locales étaient présents.

Ensuite, un consentement éclairé individuel a été obtenu auprès de chaque volontaire avant le début de toute procédure clinique ou biologique. Ce consentement donnait toute l'information détaillée par rapport aux procédures de l'étude y compris les risques et les inconvénients éventuelles liées à ces procédures. Un test de compréhension des procédures de l'étude était administré pour s'assurer que le volontaire a bien compris les procédures avant la signature du consentement. Un score de compréhension d'au moins 80% était requis pour valider la compréhension des procédures de l'étude. Tous les volontaires illettrés étaient assistés par un témoin indépendant.

Un examen clinique comprenant un interrogatoire focalisé sur les antécédents médicaux, familiaux, les plaintes actuelles, les méthodes de contraception utilisés pour les femmes et un examen physique y compris les signes vitaux (prise de poids corporel, de la taille, de la tension artérielle, de la température, des battements de cœur) était conduit. Un counseling par rapport aux tests de dépistage du VIH et des hépatites était fait avant tout prélèvement de produits biologiques.

En utilisant les techniques standards, les analyses ci-après ont été effectuées au laboratoire clinique :

- Numération formule sanguine complète (NFS) avec quantification des plaquettes, des Globules blancs, le nombre absolu de neutrophiles (ANC), le taux d'hémoglobine et les plaquettes.
- Le dosage de la Créatinine sérique (Cr).
- Le dosage de l'Alanine Amino transférase (ALAT).
- Test de diagnostic rapide de l'Ag HBs.
- Test de l'HVC (test de diagnostic rapide, ELISA ou PCR).
- Test de dépistage du VIH (peut inclure les tests de diagnostic rapide, ELISA, et Western Blot si nécessaire).
- Analyse des urines avec les bandelettes.
- Tests de grossesse du β -hCG sérum et/ou Urine.

4.7 Gestion des données:

Les données ont été recueillies sur des formulaires de report de cas (FREC) puis scannées et faxées dans une base de données électronique appelée eDataFax. Après extraction des données du système eDataFax, elles ont été sauvegardées sur Excel et analysées sur SPSS version 20.0.

4.8 Considérations éthiques:

Tous les protocoles de recherches ont été approuvés par les comités éthiques du National Institut of Allergology and Infectious diseases (NIAID) du NIH aux USA et par celui de la FMPOS.

La confidentialité des données a été maintenue conformément aux exigences réglementaires. Seul le personnel autorisé avait accès aux données de l'étude et, il n'y avait qu'un numéro d'étude sur le dossier médical de chaque volontaire. Les volontaires étaient compensés pour le temps consacré aux visites.

4.9 Les limites de notre étude:

Notre dépistage n'a concerné que les volontaires âgés de 18-50 ans. Les femmes enceintes ou allaitantes de même que celles qui n'étaient pas sous contraception n'étaient pas soumises à ce dépistage.

5 RESULTATS

La morbidité à Bancoumana est présentée ici à travers la prévalence des affections courantes diagnostiquées au cours de différents passages de dépistage des volontaires pour les essais cliniques de vaccins antipaludiques effectués respectivement en Mars 2013, en Mai et Juin en 2015 et en Avril, Mai et Juin en 2017. La taille du nombre de volontaires dépistés par an variait en fonction du nombre de participants qui était souhaité pour l'enrôlement dans l'étude de recherche de vaccin planifiée pour l'année en question. En plus de ces affections couramment rencontrées nous présentons aussi la prévalence de certaines infections : HIV, Hépatite B et C. Les fonctions rénales et hépatiques étant très importantes dans l'évaluation de la tolérance des vaccins antipaludique en essai, nous nous sommes aussi intéressé à la créatinine sérique et à l'alanine amino transférase en marge de la numération formule sanguine. A travers ce travail, nous souhaitons non seulement avoir plus d'information sur le profil épidémiologique du site afin de mieux concevoir les futurs essais de recherche de vaccin, en particulier, la détermination de certains critères de non inclusion mais aussi mieux déterminer les grades de sévérité des évènements indésirables qui seront enregistrés au cours des essais de vaccins.

5.1 Caractéristiques sociodémographiques des volontaires dépistés au cours des passages en 2013, 2015 et 2017 :

Tableau I: Répartition des volontaires dépistés par sexe en fonction des différentes

	2013		2015		2017	
	%	n	%	n	%	n
Masculin	68,3	151	71,4	260	59,9	124
Féminin	31,7	70	28,6	104	40,1	83
Total	100	221	100	364	100	207

Nous avons dépisté plus de volontaires en 2015 qu'en 2013 et 2017. Il y'avait une prédominance masculine dans notre population d'étude pour toutes les années.

Tableau II: Répartition des volontaires dépistés selon la tranche d'âge en fonction des années.

	2013		2015		2017	
	%	n	%	n	%	n
18-35 ans	50,7	112	43,4	158	46,9	97
=>36 ans	49,3	109	56,6	206	53,1	110
Total	100	221	100	364	100	207

L'âge moyen était 33,64 ans en 2013, 36,86 ans en 2015 et 34,56 ans en 2017. Il y avait une prédominance de la tranche d'âge de 36 ans et plus en 2015 et 2017. Les volontaires jeunes étaient plus représentés en 2013 que les autres années.

5.2 Fréquences des différentes affections diagnostiquées au cours des différents dépistages:

Tableau III: Fréquence (% , n) du paludisme infection au cours du dépistage en fonction des années.

	2013		2015		2017	
	%	n	%	n	%	n
Positif	14,5	32	11,5	42	14,7	32
Négatif	85,5	189	88,5	322	85,3	186
Total	100	221	100	364	100	218

Le portage de *Plasmodium* persistait même en saison sèche. La prévalence du paludisme infection était comparable au cours de nos passages. Cette différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,81$).

Tableau IV: Fréquence (% , n) du VIH au cours du dépistage en fonction des années

	2013		2015		2017	
	%	n	%	n	%	n
Positif	2,8	6	9,3	34	4,4	9
Négatif	97,2	212	90,7	330	95,6	195
Total	100	218	100	364	100	204

La prévalence du VIH était plus élevée en 2015 avec 9,3%. Cette différence était statistiquement significative ($p=0,0003$). Le taux le plus faible a été enregistré en 2013 avec 2,8% ($p=0,01$).

Tableau V: Fréquence n (%) du VIH en fonction du sexe au cours du dépistage selon les différentes années

	2013		2015		2017	
	VIH+	VIH-	VIH+	VIH-	VIH+	VIH-
Masculin	3(2,0)	147(98,0)	29(11,2)	231(88,8)	6(4,8)	117(95,2)
Féminin	3(4,5)	65(95,5)	5(4,8)	99(95,2)	3(3,8)	78(96,2)
Total	6(2,8)	212(97,2)	34(9,3)	330(90,7)	9(4,4)	195(95,6)

La prévalence du VIH était plus élevée chez les volontaires de sexe masculin en 2015 et 2017. Cette différence dans l'infection était statistiquement significative entre les sexes seulement en 2015 ($p=0,04$).

Tableau VI: Fréquence n (%) du VIH au cours du dépistage selon la tranche d'âge et en fonction des années

	2013		2015		2017	
	VIH+	VIH-	VIH+	VIH-	VIH+	VIH-
18-35 ans	2(1,8)	147(98,2)	16(10,1)	142(89,9)	2(2,1)	93(97,9)
=>36ans	4(3,7)	65(96,3)	18(8,7)	188(91,3)	7(6,4)	102(93,6)
Total	6(2,8)	212(97,2)	34(9,3)	330(90,7)	9(4,4)	195(95,6)

La tranche d'âge de 36 ans et plus était plus infectée par le VIH dans notre étude et cela pendant tous les passages. Les différences observées entre les groupes d'âge n'étaient pas statistiquement significatives respectivement en 2013 ($p=0,08$), 2015 ($p=0,3$) et 2017 ($p=0,1$).

Tableau VII: Fréquence (% , n) de l'hépatite B au cours du dépistage en fonction des années.

	2013		2015		2017	
	%	n	%	n	%	n
AgHBs+	9,6	21	12,1	44	13,7	28
AgHBs-	90,4	197	87,9	320	86,3	176
Total	100	218	100	364	100	204

Il ressort une augmentation d'année en année de la fréquence des personnes positives à l'antigène HBs. La différence observée entre les années n'était cependant pas statistiquement significative ($p=0,89$).

Tableau VIII: Fréquence de l'hépatite B au cours des dépistages en fonction des différentes années et selon le sexe

	2013		2015		2017	
	AgHbs+	AgHbs-	AgHbs+	AgHbs-	AgHbs+	AgHbs-
Masculin	17(11,3)	133(88,7)	36(13,8)	224(86,2)	20(16,3)	103(83,7)
Féminin	4(5,8)	64(94,2)	8(7,8)	96(92,3)	8(9,9)	73(90,1)
Total	21(9,6)	197(90,4)	44(12,1)	320(87,9)	28(13,7)	176(86,3)

Les hommes étaient plus infectés par l'hépatite B et cela à tous les passages. Ces différences n'étaient pas significative ($p=0,77$) en aucune année. De même, il n'y'a avait aucune différence dans l'infection en fonction des différentes années ($p=0,89$).

Tableau IX: Fréquence de l'infection au virus de l'hépatite B au cours du dépistage en fonction des groupes d'âge et selon les différentes années.

	2013		2015		2017	
	AgHbs+	AgHbs-	AgHbs+	AgHbs-	AgHbs+	AgHbs-
18-35 ans	11(9,9)	100(90,1)	29(18,4)	129(81,6)	12(12,6)	83(87,4)
=>36 ans	10(9,3)	97(90,7)	15(7,3)	191(92,7)	16(19,8)	93(85,3)
Total	21(9,6)	197(90,4)	44(12,1)	320(87,9)	28(13,7)	176(86,3)

Tous les groupes d'âge étaient infectés avec une légère tendance à la hausse de l'infection chez les plus jeunes en 2013 (9,9%) et en 2015 (18,4%). Les plus âgés étaient plus infectés en 2017 (19,8%). Néanmoins, cette différence dans l'infection était statistiquement significative seulement en 2015 entre les deux groupes d'âge ($p= 0,001$). Il n'y avait aucune différence dans l'infection selon l'année et selon le groupe d'âge.

Tableau X : Fréquence (% , n) de l'hépatite C au cours du dépistage en fonction des différentes années

	2013		2015		2017	
	%	n	%	n	%	n
Positif	1,8	4	6,3	23	4,9	10
Négatif	98,2	214	93,7	341	95,1	194
Total	100	218	100	364	100	204

On constate une augmentation significative de l'infection en 2015 par rapport à 2013 ($p=0,02$). La prévalence de l'infection était plus importante en 2015 que toutes les autres années.

Tableau XI: Fréquence n (%) de l'hépatite C au cours des dépistages en fonction des différentes années et selon le sexe

	2013		2015		2017	
	VHC+	VHC-	VHC+	VHC-	VHC+	VHC-
Masculin	1(0,6)	149(99,4)	14(5,4)	246(94,6)	7(5,7)	116(94,3)
Féminin	3(4,4)	65(95,6)	9(8,7)	95(91,3)	3(3,7)	78(96,3)
Total	4(1,8)	214(98,2)	23(6,3)	341(93,7)	10(4,9)	194(95,1)

Le sexe féminin était plus infecté que les hommes en 2013 (4,4%) et en 2015 (8,7%). Cependant, en 2017 les hommes étaient plus infectés (5,7%) que les femmes. Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives ($p=0,89$). Aussi, il n'y'avait aucune différence statistiquement significative dans l'infection au virus de l'hépatite C entre les années ($p=0,27$).

Tableau XII: Fréquence de l'hépatite C au cours du dépistage en fonction des différentes années selon la tranche d'âge.

	2013		2015		2017	
	VHC+	VHC-	VHC+	VHC-	VHC+	VHC-
18-35 ans	2(1,8)	109(98,21)	8(5,1)	150(94,9)	4(4,2)	91(95,2)
=>36 ans	2(1,9)	105(98,1)	15(7,3)	191(92,7)	6(5,5)	103(94,5)
Total	4(1,8)	214(98,2)	23(6,3)	341(93,7)	10(4,9)	194(95,1)

Dans la tranche de 18-35 ans la fréquence des personnes positives à l'anticorps anti HCV était plus élevée en 2015 (5,1%). La tranche de 36 ans et plus était plus infectée et cela pour toutes les années. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les tranches d'âge et pour toutes les années ($p=0,86$).

Tableau XIII: Distribution des volontaires dépistés par année selon la présence d'une anomalie clinique et/ou biologique

	2013		2015		2017	
	N	%	n	%	n	%
Normal	120	54,3	303	83,2	189	76,5
Anormal	101	45,7	61	16,8	58	23,5
Total	221	100	364	100	247	100

La morbidité était plus importante en 2013 avec 45,7% des volontaires présentant au moins une anomalie clinique et/ou biologique. Cette différence entre 2013 et les autres années était statistiquement significative ($p=0,02$). De même, on notait une différence statistiquement significative dans la morbidité entre 2017 (23,5%) et 2015 (16,8%) ($p=0,02$).

Etude de la morbidité et des désordres biologiques chez les adultes âgés de 18 à 50 ans dans un site d'essai clinique de vaccin contre le paludisme en 2013, 2015, et 2017 à Bancoumana, Mali.

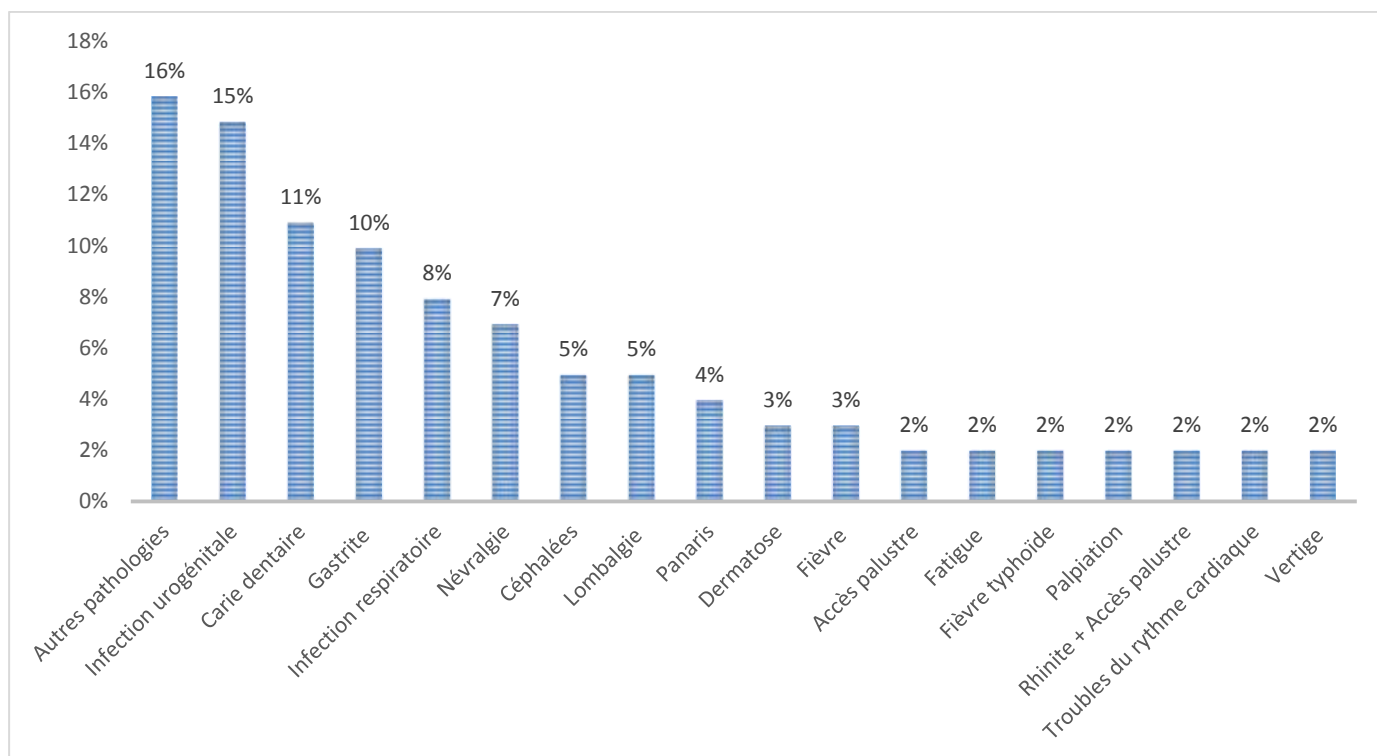


Figure 2: Fréquence des pathologies au cours du dépistage chez les volontaires en 2013.

Les infections urogénitales et la carie dentaire étaient les affections les plus fréquentes en 2013 avec respectivement 15% et 11%. Le paludisme maladie représentait 2% de toutes les affections durant notre passage.

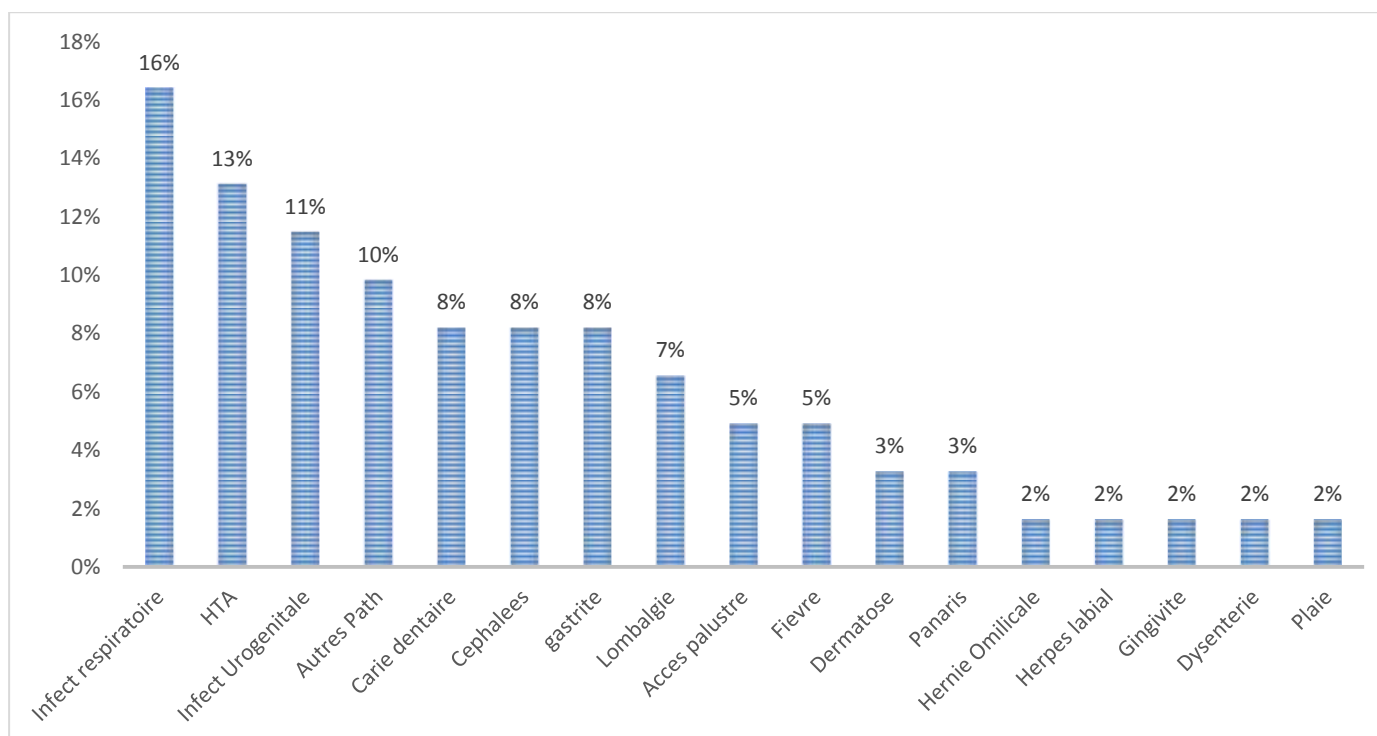


Figure 3: Fréquence des pathologies courantes au cours du dépistage en 2015.

Les infections respiratoires (16%) et l'hypertension artérielle (13%) étaient les maladies les plus fréquentes lors de notre passage en 2015. Le paludisme maladie représentait 7% des pathologies diagnostiqués.

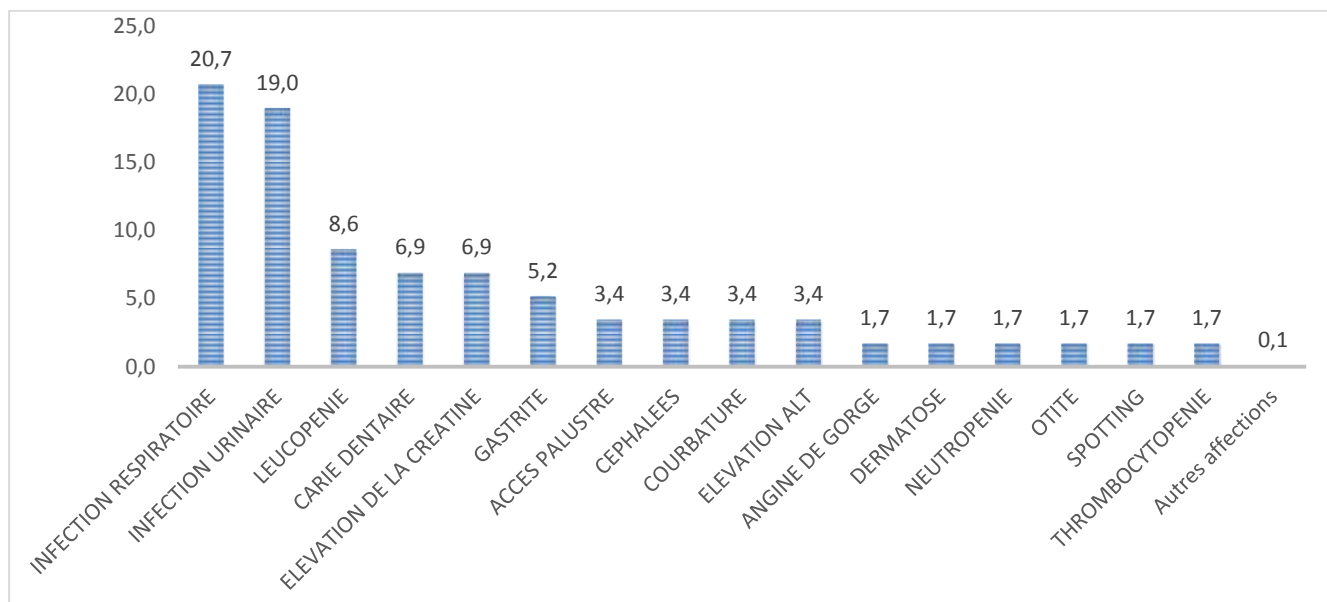


Figure 4: Fréquence des pathologies courantes lors du dépistage en 2017.

L'infection respiratoire et l'infection urinaire étaient plus fréquentes durant notre passage en 2017. La fréquence des accès palustres était de 3,4%.

5.3 Les anomalies du temps de repolarisation à l'ECG en 2017

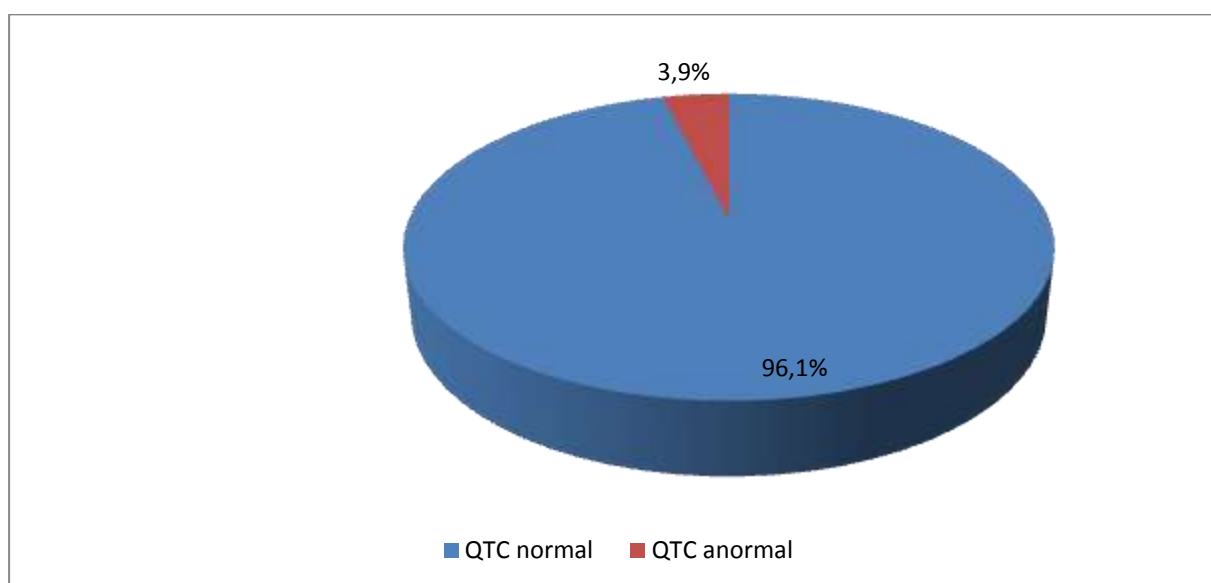


Figure 5: Fréquence de l'anomalie du QTc en 2017

Le QTC était anormal seulement chez 3,9% (7 /178) des volontaires chez qui l'électrocardiogramme a été effectué.

Tableau XIV: Fréquence de l'anomalie du QTc à l'électrocardiogramme au cours du dépistage des volontaires selon le sexe en 2017.

	Féminin	Masculin
Normal	69(93,2)	102(98,1)
Anormal	69(93,2)	2(1,9)
Total	74(100)	104(100)

Nous avons observé plus de cas de temps de repolarisation anormal chez les femmes (6,8%) que chez les hommes (2,9%). Cependant, cette différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,78$).

Tableau XV: Fréquence de l'anomalie du QTc à l'électrocardiogramme au cours du dépistage des volontaires selon la tranche d'âge en 2017.

	18 à 35 ans	=>36 ans
Normal	82(97,6)	89(94,7)
Anormal	2(2,4)	5(5,3)
Total	84(100)	94(100)

Les volontaires âgés de 36 ans et plus avaient plus souvent le QTc anormal que les volontaires plus jeunes. Néanmoins cette différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,85$).

5.4 Distribution des paramètres hématologiques, de la créatinine et de l'alanine amino transférase

Tableau XVI: Distribution des paramètres biologiques au cours du dépistage des volontaires en 2013.

	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum	Valeurs/Références
WBC	5, 7	1, 4	3, 3	11, 9	3.6 – 9.0
Hb	13, 1	1,6	6, 1	16, 5	9, 1 – 15, 8
PLAT	237, 2	61.3	71	382	144 – 413
NEUT	2, 3	10.0	0, 7	7, 7	1,3 – 4,4
CREAT	67, 6	16.1	30	120	48 - 98
ALAT	15, 7	9.6	2	86	3 – 41

Les moyennes des paramètres biologiques étaient dans les limites des valeurs de référence utilisées par le laboratoire clinique. Les perturbations les plus fréquentes étaient celles observées sur la numération formule sanguine.

Tableau XVII: Distribution des paramètres biologiques au cours du dépistage des volontaires en 2015.

	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum	Valeurs/références
WBC	5, 6	1, 46	1, 8	12, 1	3, 6 – 9, 0
Hb	13, 4	1, 67	5, 7	17, 1	9, 1 – 15, 8
PLAQ	227, 8	68, 2	54	728	144- 413
NEUT	2, 3	0, 9	0, 4	7, 6	1, 3 – 4, 4
CREAT	85, 7	17, 5	51, 5	306, 4	48 - 98
ALAT	17, 5	11, 1	9,1	145, 7	3 – 41

Les valeurs moyennes des paramètres biologiques restaient dans les limites des valeurs de référence utilisées par le laboratoire clinique. Les perturbations étaient observées sur tous les paramètres.

Tableau XVIII: Distribution des paramètres biologiques au cours du dépistage des volontaires en 2017

	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum	Valeurs/références
WBC	5, 1	1, 44	2, 2	10, 1	3, 6 – 9.0
Hb	13, 2	1, 75	5, 7	17, 5	9, 1 – 15, 8
PLAQ	224, 1	68, 6	86, 0	471, 0	144 - 413
NEUT	2, 0	1, 0	0, 7	6, 3	1, 3 – 4, 4
CREAT	83, 6	14, 4	54, 3	127, 9	48 - 98
ALAT	16,6	10,1	9,1	92	3 - 41

Les moyennes des paramètres biologiques restaient dans les limites des valeurs de référence utilisées par le laboratoire clinique. Les perturbations les plus fréquentes étaient celles de la numération formule sanguine

5.5 Distribution des constantes cliniques lors des différents dépistages

Tableau XIX: Distribution des signes vitaux lors du dépistage en 2013

	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
Tension Systolique	118,7	9,7	95	170
Tension Diastolique	75,3	6,2	60	100
Fréquence Cardiaque	74,4	9,5	52	116

Nous avons enregistré des cas d'hypertension artérielle modérés, un cas de bradycardie de même qu'un cas de tachycardie.

Tableau XX: Distribution des signes vitaux lors du dépistage en 2015

	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
Tension Systolique	118,2	13,9	90	200
Tension Diastolique	74,3	10,1	40	120
Fréquence Cardiaque	73,3	9,5	55	100

Bien que rare en fréquence, nous avons enregistré des désordres sur toutes les constantes cliniques mesurées lors du dépistage en 2015 dont des cas d'hypertension artérielle sévère.

Tableau XXI: Distribution des constantes cliniques mesurées lors du dépistage en 2017

	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
Tension Systolique	119,2	13,9	100	180
Tension Diastolique	77,6	9,9	100	120
Fréquence Cardiaque	72,1	10,6	42	111

Nous avons constaté des désordres sur tous les paramètres cliniques mesurés en 2017.

5.6 Fréquence des raisons de non inclusion dans les essais de vaccin en 2013, 2015 et 2017:

Tableau XXII: Fréquence des raisons de non inclusion dans l'essai de vaccin en 2013

	Nombre	Fréquence (%)
Absent à l'enrôlement	8	73
Accès palustre en cours	1	0,9
AgHbs positif	12	10,9
AgHbs positif, Hernie ombilicale	1	0,9
AgHbs positif, Neutropénie	3	2,7
AgHbs+, Trouble de l'humeur	1	0,9
Allergie	4	3,6
Anémie	3	2,7
Céphalées chronique	1	0,9
Créatinine élevée	7	6,4
Dermatose chronique	1	0,9
Diabète	1	0,9
Fièvre	1	0,9
Goitre	2	1,8
Grossesse	4	3,6
HCV positif	3	2,7
HCV positif, Neutropénie	1	0,9
Hématurie	6	5,5
Hématurie, AgHbs positif	1	0,9
VIH et AgHbs positive	2	1,8
VIH positif	8	7,3
HTA	7	6,4
Infection respiratoire	2	1,8

Les raisons de non inclusion en 2013 (suite) :

	Nombre	Fréquence (%)
Leucopénie	1	0,9
Neutropénie	17	15,5
Névralgie	1	0,9
Projet de voyage	3	2,7
Protéinurie	1	0,9
Protéinurie, Hématurie, AgHbs positif	1	0,9
Recrutement terminé	1	0,9
Retrait de consentement	2	1,8
Thrombocytopenie	2	1,8
Ulcère Gastro Duodéal	1	0,9
Total	110	100

La raison de non inclusion la plus fréquente était la neutropénie avec 15,5 % (17/110) suivi de la positivité de l'AgHbs 10,9%(12/110) puis de l'infection au VIH avec 7,3% (8/110). Dans 7,3% (8/116) des cas, les volontaires étaient absents du site d'étude le jour de l'enrôlement c'est à dire le jour de la première vaccination et dans 2,7% (3/110) des cas, les volontaires avaient un projet de voyage qui de facto ne permettait pas leur enrôlement.

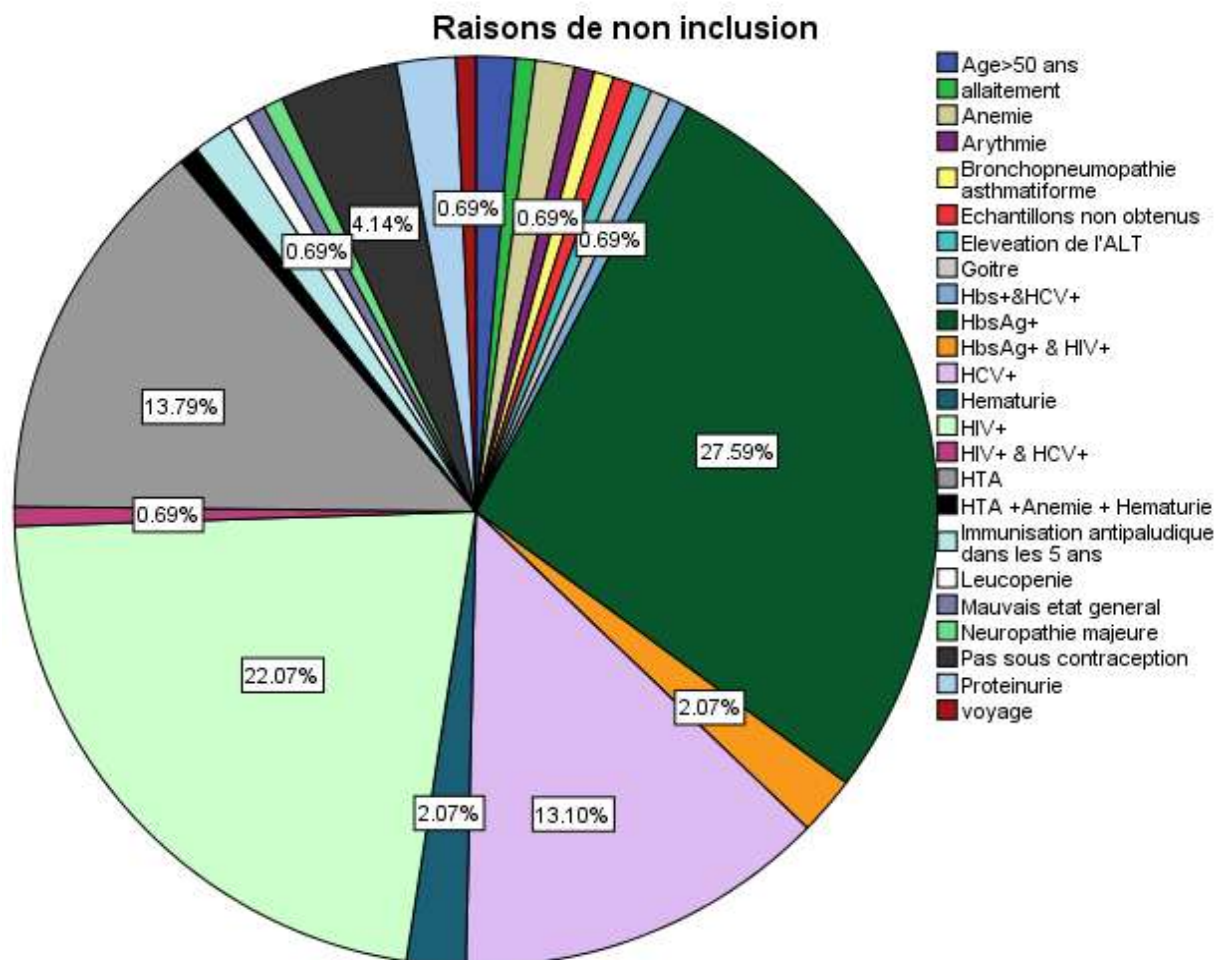


Figure 6: Fréquence des raisons de non inclusion dans l'essai en 2015.

Les infections virales représentaient la cause la plus fréquente de non inclusion dans l'essai de 2015 avec respectivement la positivité de l'AgHbs (27,59%), du VIH (22,07%) et du HCV (13,79%). Les pathologies cliniques ont éliminé peu de volontaires de l'enrôlement dans l'essai.

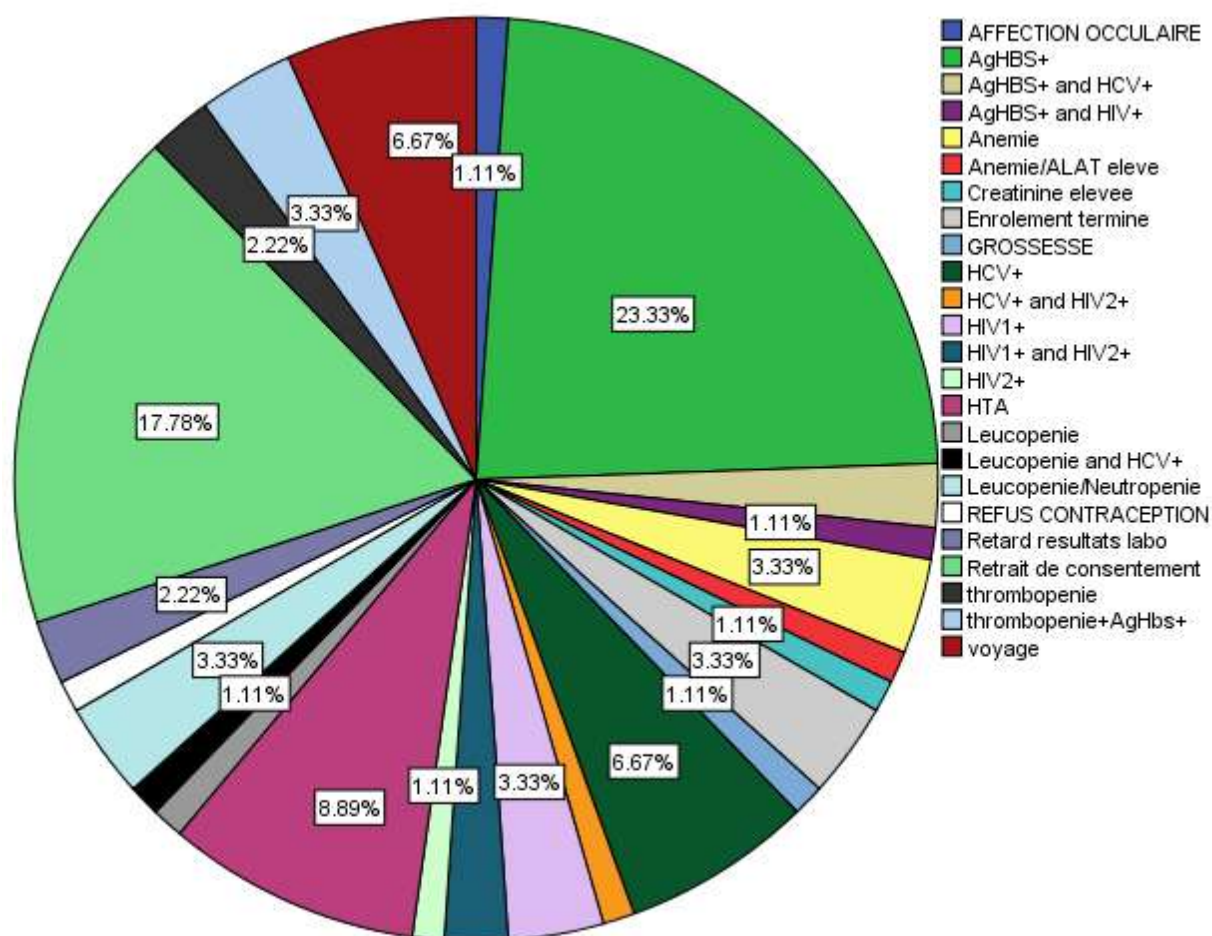


Figure 7: Fréquence des raisons de non inclusion dans l'essai en 2017.

L'AgHbs + était la raison de non inclusion la plus fréquente (23,3%), suivi du retrait de consentement (17,8%) et l'HTA (8,9%). Dans 6,7% des cas, les volontaires avaient des projets de voyage.

6 COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Les nouveaux médicaments et les vaccins doivent passer par toutes les phases d'essai clinique permettant d'attester non seulement de leur tolérance chez l'homme mais aussi de leur efficacité. Ces études ou essais cliniques par lesquels ces produits passent se font sur l'homme et donc sur les communautés. Ces communautés subissant ces essais doivent refléter des caractéristiques épidémiologiques proches de celles de tout autre communauté pouvant bénéficier de l'utilisation de ces médicaments et vaccins une fois mis sur le marché ou lors des intervention en santé publique lorsqu'il s'agit de produits utilisés dans des campagnes de masse par divers programmes d'intervention au niveau des états.

Pour le choix des sites d'essais cliniques, il est aussi important et opportun de connaître les caractéristiques épidémiologiques des communautés auxquelles les études sont destinées. Ceci aura l'avantage non seulement de mieux définir les critères d'inclusion et de non inclusion de volontaires dans ce type d'étude mais aussi de dégager des indicateurs de sévérité des évènements indésirables qui seront enregistrés au cours de ces études. Permettant donc ainsi d'utiliser des critères d'évaluation déterminés localement sur les sites d'essais au lieu d'en utiliser des déterminants venant d'études conduites sur d'autres populations très souvent différentes des populations des sites d'études à bien d'égards. En se référant sur ces types de résultats, les protocoles d'essais cliniques pourront donc être mieux conçus et produiront de facto des résultats reflétant plus les caractéristiques épidémiologiques locales.

Ce travail a été conduit dans l'objectif global de décrire la morbidité dans un site d'essais clinique de vaccins antipaludiques en utilisant les données recueillies au cours de trois passages de dépistages de volontaires en 2013, 2015 et 2017 en vue de leur inclusion dans des essais de vaccins antipaludiques.

La différence de taille de volontaires dépistés entre 2013 et 2017 avec une forte prédominance masculine et cela toutes les années tient d'une part au fait que la taille du nombre de volontaires dépistés par an variait en réalité en fonction du nombre de participants qui était souhaité pour l'enrôlement dans l'étude de recherche de vaccin planifiée pour l'année en question et, d'autre part la forte prédominance masculine s'explique par le fait que certains critères de non inclusion étaient spécifiques aux femmes dont principalement l'allaitement, la grossesse et la non utilisation de contraception fiable et cela 21 jours avant la première vaccination et l'intention de maintenir cette contraception jusqu'à 3 mois après la dernière vaccination.

Une seule visite de dépistage était planifiée pour chaque protocole au cours de laquelle l'examen clinique et les examens paracliniques sont effectués.

La prédominance des volontaires de la tranche d'âge de 36 ans et plus en 2015 et 2017 pourrait s'expliquer du fait que les personnes les plus âgées avaient plus de responsabilités locales dans la famille et s'adonnaient donc moins à l'immigration ou à se déplacer dans les mines d'or. Les volontaires plus jeunes étaient plus représentés en 2013, où les mines d'or n'étaient pas encore en exploitation de masse comme les autres années en 2015 et 2017.

Malgré la conduite des dépistages en saison sèche, nous avons constaté une prévalence non négligeable du paludisme dans la zone d'étude. Cette constatation avait été déjà faite par Assadou et al, qui, en 2013 trouve que la transmission du paludisme était permanente durant toute l'année (23). La prévalence du paludisme infection plus élevée en 2017 qu'en 2013 et 2015 bien que statistiquement non significative pourrait être due à des facteurs aussi variés que la taille des groupes dépistés selon les années, le comportement des volontaires, la pluviométrie, la capacité agressive des moustiques etc... Cette tendance à l'augmentation de l'incidence de l'infection palustre dans notre étude est parallèle à l'augmentation en 2017, des cas de paludisme clinique rapportée dans certains pays endémiques dans le rapport 2018 de l'OMS sur le paludisme (24).

L'infection au VIH variait de 2013 à 2017 avec un pic important en 2015. Cette différence dans l'infection entre l'année 2015 et les autres années pourrait s'expliquer en partie d'une part par le fait qu'en 2015 le dépistage avait été conduit dans une plus large zone (8 villages) et d'autre part du fait de l'intérêt que les populations accordaient aux soins médicaux qui étaient gratuits. Cet intérêt a probablement fait qu'une large majorité de personnes déjà affectées se sont présentés volontaires en espérant recevoir des soins plus appropriés et gratuits sans se rendre dans les centres de prise en charge agréés. Les taux d'infection au VIH sont plus élevés que le taux national du Mali même si celui de 2013 est comparable au taux que rapporte le ministère de la santé chez les donneurs de sang (2,6%)(25). Ces différences peuvent s'expliquer par les variations attendues dans la prévalence de l'infection selon la zone et selon la taille et le comportement de la population dépistée. Notre zone d'étude est une région d'orpaillage et même si les enquêtes nationales n'ont pas trouvé de différence dans l'infection entre les zones d'orpaillage et les zones résidentielles (3), cela pourrait aussi expliquer certaine différence compte tenu du fait que les orpailleurs font des vas et des viens entre ces zones et leurs

résidences et donc peuvent contracter l'infection dans la zone d'orpaillage et se faire dépisté dans la zone de résidence.

Les hépatites virales B et C sont prévalences dans la zone d'étude. Les prévalence de l'hépatite B que nous avons trouvé sont comparables à celle que rapporte le ministère de la sante chez les donneurs de sang en 2014 (13,8%) (25) mais inférieure à celle que trouve Rachel Dembele en 2009-2010 en milieu urbain à Bamako et Kati (15,85%) (26). Cependant pour l'hépatite C en dehors de 2013 (1,8%) nos taux sont supérieurs aux taux (2,4%) que trouve le ministère de la santé chez les donneurs de sang en 2014 (25) . Nous n'avons trouvé aucune différence dans la distribution de ces infections virales selon le sexe.

Nous avons enregistré plus de pathologies en générale en 2013 (45,7%) qu'en 2015 (16,8%) et 2017 (23,8%). Cette différence pourrait être expliquée en partie non seulement par la variation dans l'apparition des maladies selon les années et selon la saison mais aussi par tout autre facteur pouvant intervenir dans l'acquisition de ces pathologies. Les affections les plus fréquentes rencontrées étaient l'infection respiratoires, l'hypertension artérielle et les infections génito-urinaires. Cette observation est conforme à la tendance générale observée en pratique clinique au Mali.

Nous avons observé des perturbations sur tous les paramètres biologiques mesurés en particulier sur la numération formule sanguine. Les désordres les plus fréquents étaient ceux observés sur les leucocytes, les polynucléaires neutrophiles et les plaquettes. La plus part de ces perturbations étaient sans signification clinique. Les désordres sur la créatinine sérique et l'alanine aminotransférase étaient rares. Globalement, les variations sur ces paramètres biologiques restaient le plus souvent dans les intervalles de limite de normalité des valeurs de référence du laboratoire clinique CAP du MRTC mais très souvent loin des références indiquées dans les protocoles d'essais de vaccin.

En 2017, compte tenue de l'administration de l'Artemether lumefantrine une semaine avant la première vaccination, nous avons réalisé l'électrocardiogramme chez tous les volontaires dans le but de ne pas inclure les volontaires ayant un temps de repolarisation anormalement long (QTc <450). Cet allongement du temps de repolarisation cardiaque était rare dans notre étude.

Sur les constantes cliniques, nous avons enregistré des variations tant sur les chiffres tensionnels que sur la fréquence cardiaque. Néanmoins, ces désordres même lorsque cliniquement significatifs étaient de grade modéré ou léger à l'exception de quelques cas d'hypertension artérielle sévère.

7 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7.1 CONCLUSION

Les états co-morbides sont fréquentes dans la population d'adultes dans la zone d'étude et les affections virales telle que le VIH et les hépatites virales pouvant moduler l'immunité sont fréquentes chez les adultes à Bancoumana. De même, les paramètres biologiques dans cette communauté sont proches mais différentes des valeurs de référence indiquées dans les différents protocoles.

7.2 RECOMMANDATIONS

Aux autorités nationales :

- 1) De sensibiliser davantage sur l'intérêt du dépistage et la prévention du VIH/SIDA ;
- 2) D'encourager la population pour le dépistage de l'hépatite B et C ;
- 3) D'informer à travers les structures sanitaires locales la population quant au besoin d'intensifier les mesures préventives des maladies en général.

Au MRTC/Ogobara K DOUMBO

- 1) De déterminer des normes cliniques et biologiques locales pour chaque site d'étude de recherche ;
- 2) De tenir compte de l'existence des affections pouvant moduler l'immunité dans l'évaluation des études de vaccins antipaludiques ;
- 3) De renforcer la restitution des résultats des travaux scientifiques aux communautés locales, tout en donnant des conseils de prévention des maladies.

8 REFERENCES

1. OMS | Dossiers: maladies infectieuses [Internet]. WHO. [cited 2019 Mar 15]. Available from: http://www.who.int/features/infectious_diseases/fr/
2. WHO. HIV AIDS [Internet]. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.620?lang=en>
3. Ministère de la sante, Mali. Politique nationale de lutte contre le Sida.
4. Ministère de la sante et de l'Hygiène Publique du Mali. Enquete Demographique et de Sante du Mali, 2013. 2013.
5. Bouare N, Dolores Vaira, Andre Gothot. Prevalence of HIV and HCV infections in two populations of Malian women and serological assays performances. *World J Hepatol* 2012 Dec 27 412 365-373 ISSN 1948-5182 Online © 2012 Baishideng Rights Reserv. December 27;12(2012).
6. Ministère de la sante, Mali. Politique nationale de lutte contre le paludisme.
7. Gentilini M. *Medecine tropicale*. 5 th, Flammarion. Flammarion; 1993.
8. Bronner U, Paul CS Divis. Swedish traveller with *Plasmodium knowlesi* malaria after visiting Malaysian Borneo. 2009;
9. Ta TH, Hisam S, Lanza M, Jiram AI, Ismail N, Rubio JM. First case of a naturally acquired human infection with *Plasmodium cynomolgi*. *Malar J*. 2014 Feb 24;13:68.
10. www.unitheque.com. Biodiversité du paludisme dans le monde [Internet]. [cited 2018 Aug 3]. Available from: https://www.unitheque.com/Livre/john_libbey_eurotext/Biodiversite_du_paludisme_dans_le_monde-4330.html
11. CDC - DPDx - Malaria [Internet]. [cited 2018 Aug 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html>
12. Macdonald G. Epidemiological basis of malaria control. *Bull World Health Organ* 1956;153-5613-26. 1956;
13. Ogobara Doumbo. *Epidémiologie du paludisme au Mali : étude de la chloroquinorésistance, essai de stratégie de contrôle basée sur l'utilisation de rideaux imprégnés de perméthrine associée au traitement systématique des accès fébriles*. Université de Montpellier 2; 1992.
14. Mali Malaria Epi Profile Report_(030315)_French.pdf.
15. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030 - 9789242564990_fre.pdf [Internet]. [cited 2017 Mar 6]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/176720/1/9789242564990_fre.pdf
16. Håversen L, Silfverdal SA. *Immune function*. 2009;
17. Schramm F. Study of hepatitis C virus leukotropism by characterization of viral quasispecies in the liver transplantation setting. 10.1016/j.patbio.2008.07.007.

18. Futura. SIDA : Comment le VIH altère le système immunitaire [Internet]. Futura. [cited 2018 Aug 3]. Available from: <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/medecine-sida-vih-altere-systeme-immunitaire-9063/>
19. Iannacone M, Sitia G, Ruggeri ZM, Guidotti LG. HBV pathogenesis in animal models: recent advances on the role of platelets. *J Hepatol.* 2007 Apr;46(4):719–26.
20. Iannacone M, Sitia G, Isogawa M, Marchese P, Castro MG, Lowenstein PR, et al. Platelets mediate cytotoxic T lymphocyte-induced liver damage. *Nat Med.* 2005 Nov;11(11):1167–9.
21. Schvoerer E, Thumann C, Abraham J-D, Stoll-Keller F. Le virus de l'hépatite C et les cellules du système immunitaire. *Virologie.* 2003 Sep 1;7(5):339–51.
22. Ethical standards and training [Internet]. FHI 360. [cited 2017 Mar 6]. Available from: <https://www.fhi360.org/expertise/ethical-standards-and-training>
23. Assadou MH, Sagara I, Healy SA. Malaria Infection and Gametocyte Carriage Rates in Preparation for Transmission Blocking Vaccine Trials in Bancoumana, Mali. *Am J Trop Med Hyg.* 2017 Jul;97:183–7.
24. World Health Organization; World Malaria Report 2018. WHO, GENEVA; 2018.
25. Ministère de la sante et de l'Hygiène publique. Annuaire statistique Nationale. 2015.
26. Rachelle Dembele .Profil épidémiologique et sérologique du virus de l'Hépatite B dans un milieu urbain Bamako. [Doctorat]. [Bamako]: USTTB; 2010.

9 ANNEXES

9.1 Valeurs de références des paramètres biologiques en 2013

Biochimie

Paramètres	Reference Range
Créatinine (Femme) - $\mu\text{mol/L}$	≤ 71.8
Créatinine (Homme) - $\mu\text{mol/L}$	48 – 98
ALAT – U/L	3 – 41

¹The laboratory values provided in the table are based on Bancoumana, Malian adults (age 18-45 years old)

Hématologie

Paramètres	Reference
Hémoglobine (Femme) - g/dL	9.1 – 13.8
Hémoglobine (Homme) - g/dL	10.8 – 15.8
Globules blancs – $10^3/\mu\text{L}$	3.6 – 9.0
Neutrophile - $10^3/\mu\text{L}$	1.3 – 4.4
Lymphocyte - $10^3/\mu\text{L}$	1.3 – 4.7
Percent Lymphocyte Count - %	27.6 – 64.4
Plaquettes (Femme)- $10^3/\mu\text{L}$	144 – 413
Plaquettes Count (Homme)- $10^3/\mu\text{L}$	114 – 335

9.2 Valeurs de références des paramètres biologiques en 2015

Biochimie

Paramètres	Reference Range
Créatinine (Femme) - $\mu\text{mol/L}$	≤ 72
Créatinine (Homme) - $\mu\text{mol/L}$	48 – 98
ALAT – U/L	3 – 41

Hématologie

Paramètres	Référence
Hémoglobine (Femme) - g/dL	9,1 – 13,8
Hémoglobine (Homme) - g/dL	10,8 – 15,8
Globules blancs – $10^3/\mu\text{L}$	3,6 – 9,0
Neutrophiles Compte Abasolu - $10^3/\mu\text{L}$	1,3 – 4,4
Lymphocyte Compte Absolu - $10^3/\mu\text{L}$	1,3 – 4,4
Percent Lymphocyte Count - %	27,6 – 64,4
Plaquettes Count (Féminin)- $10^3/\mu\text{L}$	144 – 413
Plaquettes Count (Male)- $10^3/\mu\text{L}$	114 – 335

9.3 Valeurs de références des paramètres biologiques en 2017

Paramètres	Référence
Créatinine (Femme) - $\mu\text{mol/L}$	< 72
Créatinine (Homme) - $\mu\text{mol/L}$	48 – 98
ALAT – U/L	< 41

Hématologie

Paramètres	Référence
Hémoglobine (Femme) - g/dL	9,1 – 13,8
Hémoglobine (Homme) - g/dL	10,8 – 15,8
Globules blancs – $10^3/\mu\text{L}$	3,6 – 9,0
Neutrophiles/Granulocytes Compte Abasolu - $10^3/\mu\text{L}$	1,3 – 4,4
Lymphocyte Compte Absolu - $10^3/\mu\text{L}$	1,3 – 4,4
Percent Lymphocyte Count - %	27,6 – 64,4
Plaquettes Count (Femme)- $10^3/\mu\text{L}$	144 – 413
Plaquettes Count (Homme)- $10^3/\mu\text{L}$	114 – 335

10 Résumé

Nom: SANKARE

Prénom : SEYDOU

Nationalité: Malienne

Date de soutenance: 09 Mars 2019

Ville de soutenance: Bamako

Titre: Etude de la morbidité et des désordres biologiques chez les adultes âgés de 18 à 50 ans dans un site d'essai clinique de vaccin contre le paludisme en 2013, 2015, et 2017 à Bancoumana, Mali.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie(FMOS).

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

En Mars 2013, Mai et Juin en 2015 et en Avril, Mai et Juin en 2017, nous avons effectué des passages pour dépister les volontaires en vue de leur enrôlement dans des essais de vaccins antipaludiques à Bancoumana et villages environnants.

La transmission du paludisme était permanente. La prévalence du paludisme infection était plus élevée en 2017 qu'en 2013 et 2015 au cours de nos passages. Cette différence n'était pas statistiquement significative. La prévalence du VIH était statistiquement significative plus élevée en 2015 avec 9,3% ($p < 0,05$). Le taux le plus faible a été enregistré en 2013 (2,8%). La fréquence de l'AgHbs positif était respectivement de 9,6% en 2013, 12,1% en 2015 et 13,7 en 2017. Celle de l'hépatite C était respectivement de 1,8% en 2013, 6,3 % en 2015 et 4,9% en 2017. La différence entre 2015 et les autres années était statistiquement significative ($p < 0,05$). Nous avons observé des anomalies à la numération formule sanguine et sur les valeurs de l'Alanine amino transférase et la créatinine sérique.

Une co-morbidité existe dans la population d'adultes dans la zone d'étude et les affections virales telle que le VIH et les hépatites virales pouvant modulées l'immunité sont fréquentes chez les adultes à Bancoumana. Des normes biologiques doivent être définies spécifiquement pour cette zone pour mieux définir les critères de non inclusion des essais futurs.

Mots clés: Morbidité, Bancoumana, Santé publique.

Name: SANKARE

Surname: SEYDOU

Nationality: Malian

Defense Date: Mars 09, 2019

City of defense: Bamako

Title: Morbidity and biological parameters disorder in adults aged 18 to 50 years in a malaria vaccine clinical trial site in 2013, 2015, and 2017, Bancoumana, Mali.

Store place: Library of FMPOS.

Summary: Conducting malaria vaccines clinical trials is critical to assess malaria vaccines candidate safety and efficacy. Knowledge of morbidity in studies sites is essential to better determine exclusion criterias and also to determine normal values for certain parameters in these studies populations.

In March 2013, May and June in 2015 and in April, May and June in 2017, we conducted 3 cross sectional surveys in order to screen volunteers for their enrollment in malaria vaccine trials in Bancoumana and surrounding villages.

Malaria transmission was permanent. Malaria infection frequency was higher in 2017 than in 2013 and 2015 during our visits. This difference was not statistically significant. HIV prevalence was significantly higher in 2015 at 9.3% ($p < 0.05$). The lowest rate was recorded in 2013 (2.8%). The frequency of positive HbsAg was respectively 9.6% in 2013, 12.1% in 2015 and 13.7 in 2017. This frequency for hepatitis C was respectively 1.8% in 2013, 6.3% in 2015 and 4.9% in 2017. The difference between 2015 and the other years was statistically significant ($p < 0.05$). We observed abnormalities in blood cell count and in Alanine Amino Transferase and blood Creatinine values.

Co-morbidity exists in the adult population in the study area and viral conditions such as HIV and viral hepatitis that may modulate immunity are common among these adults in Bancoumana. Laboratory normal values should be defined specifically for this area to better define the exclusion criteria future trials.

Key words: Morbidity, Bancoumana, Public Health.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maitres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits a l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai a aucun partage clandestin d'honoraires. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maitres, 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 !