

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



U.S.T.T-B

UNIVERSITE DES SCIENCES
DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO

REPUBLIQUE DU MALI

UN peuple - Un But - Une Foi



FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021

N°.....

THESE

**MESURE DE LA TRANSMISSION DU PALUDISME
AU NIVEAU COMMUNAUTAIRE PAR LA
TECHNIQUE DE GORGEMENT DIRECT DE *Anopheles
coluzzii* SUR LA PEAU A BANCOUMANA, MALI**

**Présentée et soutenue publiquement le 11/05/2021 devant le jury de
la Faculté de Pharmacie**

Par Monsieur Ladji SACKO

**Pour obtenir le grade de docteur en Pharmacie
(Diplôme d'Etat)**

Jury

Président : Pr Sékou F. TRAORE

Membre : Pr Alpha Seydou YARO

Membre : Dr Adama DAO

Co-directeur : Dr Mamadou B. COULIBALY

Directeur : Pr Mahamadou DIAKITE

DEDICACES

Je dédie ce travail:

➤ **A toute notre famille « Hidjila »**

Chers tous de ma famille natale, au nom du lien sacrée de la consanguinité, ceci est la moindre façon de vous exprimer l'amour que je ressens pour vous. Je ne saurais vous remercier pour vos soutiens et conseils que vous m'avez prodigués. Trouvez ici ma profonde reconnaissance.

➤ **A mon père Sekou Hamala SACKO**

Vous m'avez donné la vie, votre souhait était que tous vos enfants aillent à l'école sans exception de sexe. Ta rigueur dans les combats de la vie, ton dévouement pour le bien-être commun, ta sagesse et ton sens de famille ont guidés mes pas. Que Dieu vous accorde une longue vie et une meilleure santé.

➤ **A ma mère Mariam HADARA**

Pour l'amour et les sacrifices consentis à moi depuis l'enfance jusqu'ici, trouvez ici ma profonde reconnaissance.

Chère Mère, je ne trouve pas de mots pour exprimer mes sentiments. Maman, je ne saurais jamais te remercier assez pour tout l'amour donné, les sacrifices consentis à mes frères et sœurs ainsi qu'à moi. Tu as été pour moi une véritable éducatrice, une école par ta personnalité, ton intelligence et ta sagesse. Tu as su préparer un peuple de haute naissance. Ton enseignement ton indulgence ton franc parlé ton amour pour ton prochain et ta tendresse m'ont couvert de dignité et de sincérité. Je te dédie ce travail, comme preuve de respect, de gratitude, d'amour et de reconnaissance. Qu'ALLAH t'accorde une longue vie et à nous tes enfants pour te rendre toujours plus fière.

REMERCIEMENTS

➤ **A Allah** (Soub haanahou wa Taalla) et à son **prophète Mohamed** (paix et salut sur lui). Je prie le Seigneur d'accepter ce modeste travail en témoignage de ma reconnaissance et de ma foi.

➤ **Au professeur Yeya Tiemoko Touré**

Nous vous remercions pour les efforts et les sacrifices consentis pour la création de ce grand centre de recherche et de formation DEAP/MRTC.

Nos remerciements vont également à l'endroit du corps professoral de la Faculté de Pharmacie de l'Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB) pour la qualité de l'enseignement dispensé.

➤ **Au professeur Mahamadou DIAKITE**

Nous vous remercions pour la délicatesse avec laquelle vous avez accepté et dirigé ce travail. Cher maître, l'occasion est opportune pour moi de vous témoigner toute ma reconnaissance de m'avoir accepté et accompagné dans la voie de la recherche sur le paludisme dans votre centre MRTC.

➤ **Au Dr Mamadou B Coulibaly**

Je vous remercie de m'avoir donné l'opportunité de ce parcours remarquable dans votre laboratoire et de m'avoir accordé votre confiance. Vous avez toujours été présents quand j'avais besoin de vous, et c'est bien pour cela que vous méritez, aujourd'hui, un bouquet de remerciements! Votre dévouement, dynamisme, et votre enthousiasme ont beaucoup contribué à l'élaboration de ce travail.

➤ **A mes encadreurs : Dr Daman Sylla, Adama Sacko, Boubacar Coulibaly, Abdramane Fofana.**

Je vous remercie pour la gentillesse avec laquelle vous avez dirigé ce travail. Vous m'avez accordé votre attention, et guidé de vos conseils pour réaliser ce travail, en m'accordant avec beaucoup d'amabilité une partie de votre précieux temps. Des personnes extraordinaires, toujours présentes, disponibles et surtout sincères, préparer ce travail avec vous était un pur moment de joie, je ne vous remercierai jamais assez pour le temps que vous m'avez accordé. Merci Veuillez trouver ici, chers encadreurs, l'expression de ma haute considération et de ma profonde reconnaissance.

➤ **A tout le personnel du MRTC (DEAP)**

Mes remerciements vont à toute l'équipe du MRTC/ DEAP/ FAPH, Chacun de vous a su donner le maximum de lui-même pour m'aider chaque fois que je me trouvais dans la nécessité.

➤ **L'équipe d'entomologie :**

Vous avez toujours répondu présent et avec enthousiasme quand j'avais besoin de vous. Vous m'avez gratifié de tant de respect.

C'est le lieu de vous remercier pour les efforts déployés en ma faveur. Je vous souhaite une bonne carrière et trouvez ici ma profonde considération à votre égards.

➤ **A toute l'équipe clinique et data de Bancoumana.**

En témoigne de la grande joie que j'ai éprouvée en travaillant avec vous.

➤ **A l'équipe de laboratoire du collège Américain de pathologistes (Lab.CAP)**

Merci d'avoir m'aidé dans l'élaboration de ce document, pour votre écoute attentive et pour votre constante disponibilité.

➤ **A nos guides de Bancoumana**

Pour l'ambiance accueillante que vous faites régner au sein du centre, vous avez facilité mon séjour à Bancoumana je vous en remercie.

➤ **Au personnel de l'officine "Pharmacie du Sud"**

La formation dont j'ai bénéficiée au sein de votre officine m'a été et me sera d'un grand apport dans ma vie et dans ma carrière. Veuillez recevoir l'expression de mon profond attachement.

➤ **A la promotion du professeur Albert Y DEMBELE**

Mes amis (es) et camarades de la 10^{ème} promotion du numerus clausus. En souvenirs des moments de joies et de peines vécues ensemble sur le chemin des études médicales trouvez en guise de souvenir mon profond respect et ma profonde considération.

➤ **A mes amis, je me garde de citer les noms de peur d'en oublier.**

Je vous remercie de tout cœur, en particulier. Veuillez accepter chers amis(es) mes sincères remerciements et ma profonde gratitude.

➤ **A mes oncles et mes tantes**

C'est avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie, que je dédie ces efforts à mes très chers, respectueux oncles et tantes qui m'ont soutenus au cours de mes longues études. Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense satisfaction et le profond sentiment que je vous accorde au gré de vos efforts inébranlable, de votre courage intrépide et de votre soutien sans faille.

➤ **A mes sœurs et frères**

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler. Vous êtes et vous serez toujours mes premiers compagnons pour la vie.

➤ **A tous les habitants de Kamba**

Je ne saurais vous remercier pour vos soutiens et conseils que vous m'avez prodigués. Trouvez ici ma profonde reconnaissance.

Président du Jury

Professeur Sékou Fantamady Traoré,

- **PhD en entomologie médicale**
- **Professeur de Génétique et de biologie cellulaire**
- **Co-directeur du MRTC et Directeur du département d'entomologie et des maladies à transmission vectorielle.**

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations témoigne de l'immense honneur que vous nous faites. Votre attachement au travail scientifique, vos qualités hautement intellectuelles et votre sens de l'effort font de vous un modèle de maître à suivre. Veuillez trouver dans ce travail cher maître, l'expression de notre profond respect et nos vifs remerciements.

A notre Maître et juge,

Pr Alpha Seydou YARO,

- **PhD en Entomologie- Parasitologie médicale;**
- **Maître de conférences des Universités du CAMES;**
- **Chef de DER Biologie de la FST-USTTB;**
- **Chargé des cours de l'entomologie médicale à la FST;**
- **Chercheur principal au MRTC-Entomologie.**

En acceptant d'apprécier ce modeste travail, vous contribuer cher maître à son indispensable amélioration. Votre grande disponibilité, votre simplicité et votre sens aigu du travail bien accompli font de vous un encadreur à la limite de la perfection. Cher maître soyez rassuré de notre profonde gratitude.

A notre Maître et juge,

Dr Adama DAO,

- **PhD en Entomologie- Parasitologie médicale;**
- **Chargé de Recherche à la FMOS;**
- **Chercheur principal au MRTC-Entomologie;**
- **Chef d'unité d'écologie moléculaire au MRTC- Entomologie.**

En acceptant d'apprécier ce modeste travail, vous contribuer cher maitre à son indispensable amélioration. Votre grande disponibilité, votre rigueur et votre sens aigu du travail bien accompli font de vous un encadreur exceptionnel. Cher maître soyez rassuré de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et co-directeur de thèse,

Docteur Mamadou B. COULIBALY

- **Docteur en Pharmacie,**
- **PhD en sciences biologiques,**
- **Chef de l'unité génomique et protéomique du MRTC.**

Cher maître, nous vous remercions de la confiance que vous nous avez placée en nous proposant ce travail. Votre honnêteté intellectuelle, votre grand abord facile ont satisfaits notre admiration. Nous sommes très fiers et très honorés d'être comptés parmi vos disciples. Cher maître c'est un immense plaisir de vous manifester ici, solennellement notre profonde gratitude et notre sincère remerciement.

A notre Maître et Directeur de thèse,

Pr Mahamadou DIAKITE

- **PhD en Immunogénétique à l'université d'Oxford ;**
- **Vice-recteur de l'USTTB ;**
- **Responsable du laboratoire d'immunogénétique et parasitologie MRTC ;**
- **Directeur scientifique adjoint du Centre Universitaire de Recherche Clinique ;**
- **Secrétaire permanent du comité d'éthique de l'USTTB ;**

Perfectionniste chevronné, vos qualités académiques, votre grande culture scientifique et votre rigueur imposent respect et admiration. Nous vous sommes redevables de l'aboutissement de ce travail et en témoignage de notre estime infinie, nous vous prions cher maître d'accepter l'expression de notre haute considération.

LISTE DES ABREVIATIONS

% : pourcentage

An: *Anopheles*

CD4 : Cluster (agrégat) de Différenciation 4

CD8 : Cluster (agrégat) de Différenciation 8

DEAP : Département épidémiologique des affections parasitaires

DSF: Direct skin feeding (gorgement direct sur la peau)

FAPH : Faculté de pharmacie

Fig: figure

FMOS : Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

GE: goutte épaisse

CAP-Lab: laboratoire certifié par le collège américain de pathologistes

LMIV: Laboratoire d'Immunologie et de Vaccinologie du Paludisme

MRTC: Centre de Recherche et de Formation sur le Paludisme

NIAID: Institut National d'Allergie et des Maladies Infectieuses

NIH : Instituts Nationaux de la Santé (USA)

OMS : Organisation mondiale de la santé

Pfs25/Pfs230 : Antigène de Surface des zygotes et ookinète des stades de *P. falciparum* chez le moustique

Pfs230: protéine de surface de *plasmodium falciparum* de 230 kDa

Pfs25: protéine de surface de *plasmodium falciparum* de 25 kDa

Pfs48/45: combinaison de protéines de surface de *plasmodium falciparum* de 48 kDa et 45 kDa

RTS, S: Région centrale de la CSP, cellules T, Surface d'hépatite B et la protéine S

PI: Principal Investigateur

s.l: sens large

s.s: sens strict

SMFA: Standard Membrane Feeding Assay (essai de gorgement par membrane standard)

TBV: Transmission Blocking Vaccine (vaccin bloquant la transmission)

USA: Etats unis d'Amérique

USTTB: Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

Table des matières

1. INTRODUCTION	1
2. OBJECTIFS	4
2.1 . Objectif général.....	4
2.2 . Objectifs spécifiques	4
3. GENERALITES	5
3.1 . Généralités sur la transmission du paludisme	5
3.2 . Facteurs influençant l’infectivité des moustiques par le parasite	6
3.2.1 . Les facteurs liés aux vecteurs	6
3.2.2 . Les facteurs liés aux gamétocytes	7
3.2.3 . Les facteurs liés à l’hôte humain	8
3.3 . Généralités sur les essais expérimentaux de gorgement des moustiques	9
3.3.1 . Gorgement direct sur la peau.....	9
3.3.2 . Gorgement sur membrane	10
3.3.3 . But des infections expérimentales	10
3.3.4 . Historique et applications.....	11
3.4 . Généralité sur les vaccins bloquant la transmission (TBV)	12
3.4.1 . Antigènes de pré-fécondation	13
3.4.2 . Antigènes de post-fécondation	13
3.4.3 . Chitine comme antigène.....	15
3.4.4 . Candidats vaccins au stade hépatique.....	15
3.4.5 . Candidats vaccin des cellules immunitaires CD4 et CD8	15
3.4.6 . CSP ou Circumsporozoite Protein	15
3.4.7 . Autres candidats au stade mérozoïte	16
3.4.8 . Candidats vaccins au stade érythrocytaire	16
3.4.9 . Antigène de surface du mérozoïte - MSP3	17
3.4.10. Antigène de surface du mérozoïte - MSP1	17
3.4.11. Antigène de surface du mérozoïte - MSP4	17
4. METHODOLOGIE.....	18
4.1 . Type et période de l’étude	18
4.2 . Site d’étude	18
4.3 . Critères d’inclusion et de non-inclusion.....	19
4.3.1 . Critères d’inclusion	19
4.3.2 . Critères de non-inclusion.....	19
4.4 . Détermination de la prévalence parasitaire	20
4.4.1 . Confection et lecture de la goutte épaisse	20
4.4.2 . Paramètres mesurés.....	20
4.5 . Détermination du taux de positivité des DSF.....	21
4.5.1 . Technique et matériels pour le DSF.....	21
4.5.2 . Paramètres mesurés.....	23
4.6 . Saisie et analyse des données	23
4.7 . Considération éthique.....	23
5. RESULTATS:.....	24
5.1 . Répartition démographique de la population.....	24
5.2 . Détermination de la prévalence parasitaire	25

5.2.1 . Prévalence parasitaire à <i>Plasmodium falciparum</i>	25
5.2.2 . Prévalence gamétocytaire à <i>Plasmodium falciparum</i>	26
5.3 . Taux de positivité des DSF.....	27
5.3.1 . Taux de gorgement et taux de survie des moustiques.....	27
5.3.2 . Les taux d'infections oocystiques de <i>An. coluzzii</i>	28
5.3.3 . Taux de positivité des DSF par groupe d'âge et par mois.....	29
6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	30
6.1 . Prévalence parasitaires	30
6.2 . Taux de positivité des DSF	30
7. LIMITES DE L'ETUDE	32
8. CONCLUSION	33
9. RECOMMANDATIONS.....	34
10 . RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	35

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : DENSITE MINIMALE ET MAXIMALE DES GAMETOCYTES POUR L'INFECTION DU VECTEUR PAR LE PLASMODIUM.....	7
---	---

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1: CARTE ECO-CLIMATIQUE DU MALI MONTRANT LE SITE D'ETUDE BANCOUMANA	19
FIGURE 2: PHOTO MONTRANT UNE SEANCE DU DSF	22
FIGURE 3: REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE PAR TRANCHES D'AGE.....	24
FIGURE 4 : VARIATION MENSUELLE DE LA PREVALENCE PARASITEMIQUE A <i>P.FALCIPARUM</i> PAR GROUPE D'AGE.....	25
FIGURE 5 : VARIATION MENSUELLE DE LA PREVALENCE DE LA GAMETOCYTEMIE A <i>P.FALCIPARUM</i> PAR GROUPE D'AGE	26
FIGURE 6 : LE TAUX DE GORGEMENT ET DE SURVIE D'AN. COLUZZII APRES DSF A BANCOUMANA DE MARS 2018 A MARS 2020.	27
FIGURE 7 : VARIATION MENSUELLE DU TAUX D'INFECTION OOCYSTIQUE DE AN. COLUZZII.....	28
FIGURE 8 : VARIATION MENSUELLE DU TAUX DE POSITIVITE DES DSF PAR GROUPES D'AGE ET PAR MOIS A BANCOUMANA DE MARS 2018 A MARS 2020.....	29

1. INTRODUCTION

Le paludisme est une érythrocytopathie due à un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'humain par la piqure d'un moustique (Anophèle femelle). Cinq espèces plasmodiales ont été décrites chez l'humain : *P. falciparum* (Welch, 1897), *P. malariae* (Laveran, 1881), *P. ovale* (Stephens, 1922), *P. vivax* (GRASSI, 1899) et *P. knowlesi* (Knowles, Gupta, 1932) qui, initialement décrit chez les primates, a été trouvé infectant pour l'humain (Ng et al., 2008).

Les trois espèces plasmodiales du paludisme humain couramment rencontrées au Mali sont : *Plasmodium falciparum*, *P. malariae* et *P. ovale*.

Le *P. falciparum* représente 97,8% de la formule parasitaire (Assadou et al., 2017) et provoque les formes graves et compliquées du paludisme.

De nos jours certains cas de *Plasmodium vivax* ont été rapportés dans le nord Mali (DOUMBO et al., 1991; Bernabeu et al., 2012; Niangaly et al., 2017).

En Afrique la transmission se fait majoritairement par cinq espèces d'anophèles : *Anopheles gambiae s.l.*, *An. funestus*, *An. nili*, *An. moucheti* et *An. mascarensis* (Fontenille et al., 2003). Au Mali, les principaux vecteurs du paludisme sont : *Anopheles gambiae*, *Anopheles arabiensis*, *Anopheles funestus* et *Anopheles coluzzii* (Touré et al., 1998).

Selon l'OMS, il y a eu environ 229 millions de cas de paludisme au niveau mondial avec 409 000 cas de décès en 2019. Le taux de létalité en cette année s'est élevé à 0,18%. En Afrique il y a eu 215 millions de cas de paludisme en 2019 soit 94% des décès sur le plan mondial (OMS, 2020). En 2018, selon le système d'information sanitaire du Mali, il a été enregistré 2 614 104 cas de paludisme avec 1001 décès.

Face au fléau meurtrier et persistant du paludisme dans les pays tropicaux, et aux difficultés auxquelles sont confrontées les stratégies de lutte antipaludique (résistance des parasites aux antipaludiques, résistance des moustiques aux insecticides couramment utilisés), l'OMS encourage de plus en plus les efforts pour une meilleure compréhension de la biologie du moustique et de ses interactions avec le parasite dans la quête de nouveaux outils et stratégies de lutte. L'une des approches nouvelles est le développement de vaccins antipaludiques qui pourraient venir compléter l'arsenal d'outils disponibles. Parmi ces vaccins en développement ceux qui bloquent la transmission du paludisme ont reçu un regain d'attention.

A la surface de *Plasmodium falciparum* au stade sexuel sont exprimés les antigènes Pfs25, Pfs230. Les anticorps contre ces antigènes ont montré une activité de blocage du développement du parasite chez le vecteur. Ainsi, les avancées récentes contribuant à une meilleure

compréhension sur les interactions anophèle-*Plasmodium* tels les mécanismes de réponses anti-pathogène chez les moustiques constituent des cibles importantes pour la mise au point de ces vaccins bloquant la transmission (TBV) chez le vecteur. Le concept de vaccin bloquant la transmission tire son origine des travaux de Carter et Gwadz sur la transmission du paludisme chez les oiseaux avec *Plasmodium gallinaceum* comme parasite (Carter et al., 1979). Indépendamment l'un de l'autre, ces deux auteurs ont montré que des poulets vaccinés avec des gamètes de *Plasmodium* développaient une immunité qui bloquait le développement sporogonique du parasite chez le moustique. A l'issue de ces observations, plusieurs travaux ont été développés sur les aspects immunologiques du paludisme humain ainsi que d'autres modèles, afin d'identifier les antigènes parasitaires responsables de cette immunité limitant la transmission (Kaushal et al., 1983).

Un vaccin bloquant la transmission a pour principe de stimuler chez les humains la production d'anticorps capables de bloquer le développement du parasite chez le moustique afin de rompre la transmission du paludisme. Un tel vaccin ne protège pas directement une personne vaccinée contre le paludisme mais il (le vaccin) réduit plutôt la probabilité que d'autres membres de la communauté à laquelle appartient la personne vaccinée attrapent le paludisme. Avec le temps la probabilité de contracter le paludisme pour la personne vaccinée aussi est réduit. En plus il est admis qu'un vaccin de blocage de la transmission (TBV), administré à toute une communauté (spécifiquement en un point dans le temps) pourrait réduire de manière drastique le nombre de parasites échangés entre les moustiques et les humains. Au fil du temps le nombre de moustiques et de personnes porteurs de parasites va décliner. Ceci, en conséquence, va aussi réduire l'incidence de l'infection palustre dans cette communauté et créer ce qu'on appelle l'immunité communautaire (O. Doumbo et al., 2018).

Un TBV pourrait bénéficier de la transmission focale du paludisme. Les moustiques concentrant généralement leurs mouvements dans un rayon d'environ 1,5 km (il y a des exceptions (Ghebreyesus et al., 1999), la transmission tend à être focale ou locale donc spécifique à une zone limitée. A cet effet chaque individu vacciné a le potentiel de réduire le nombre de parasites qui circulent entre les moustiques et les humains. En fait un TBV, dans une zone de forte transmission, vise à vider le « réservoir de parasites » au sein d'une communauté. Ainsi pour un usage efficient d'un TBV, il s'avère donc important de mesurer la transmission du paludisme dans une communauté donnée avant d'y déployer un tel vaccin (Assadou et al., 2017).

Au Mali, les premières activités de recherche sur les TBV remontent dans les années 1990. Des études ont fait l'objet de thèses et de publications sur les outils d'évaluation des TBV (Mamadou B Coulibaly, 1999, thèse de pharmacie; Diallo et al., 2008), en l'occurrence l'investigation des gorgements expérimentaux (aussi appelés infections expérimentales ou infections artificielles) des moustiques comme outil d'évaluation des TBV. Il s'agit du gorgement direct sur membrane et du gorgement direct sur la peau.

Les activités relatives au développement des TBV ont connu un ralentissement dû à une perte d'intérêt des bailleurs de fond au niveau global. Vers le milieu des années 2000 il eut un regain d'intérêt pour les TBV. Ainsi, au Mali, des essais cliniques ont été mis en place pour tester différentes molécules ou combinaisons de molécules candidates vaccinales (Sagara et al., 2018). Une de ces études a été effectuée à Bancoumana, un village situé à 60km au sud-ouest de Bamako. A cet effet Bancoumana est une communauté d'intérêt pour un éventuel déploiement d'un TBV. Dans ce cadre il est impératif de mesurer la transmission du paludisme à Bancoumana. Généralement la transmission est mesurée sur la base des éléments naturels sans intervention de l'humain dans le processus de transmission proprement dit (le passage des parasites entre les moustiques et les humains). Aujourd'hui la technique du gorgement direct sur la peau (ou Direct Skin Feeding=DSF) est l'outil d'évaluation d'un TBV le plus en vue car plus proche des conditions naturelles (comparée à la technique de gorgement direct sur membrane). En fait, dans le cadre d'une étude d'évaluation d'un vaccin, la technique de DSF consiste à gorger des femelles néonates sur des volontaires et disséquer les moustiques huit jours après pour mesurer le blocage de la transmission du parasite des humains aux moustiques. C'est une technique ancienne (Toure et al., 1998), sécurisée et acceptée par les populations (Toure et al., 1998; Diallo et al., 2008 ; Coulibaly M B et al., 2017). Si le DSF est l'outil le plus proche des conditions naturelles pour l'évaluation des TBV peut-il être utilisé pour mesurer la transmission du paludisme dans une communauté ? La mesure de la transmission à travers le DSF a l'avantage d'identifier les individus « réservoirs de parasites ». C'est dans ce cadre que cette étude se propose de mesurer la transmission du paludisme à Bancoumana en utilisant le gorgement direct de *Anopheles coluzzii* sur la peau.

2. OBJECTIFS

2.1 . Objectif général

Evaluer la transmission du paludisme au niveau communautaire par gorgement direct de *Anopheles coluzzii* sur la peau à Bancoumana

2.2 . Objectifs spécifiques

- Déterminer la prévalence mensuelle de la parasitémie à *Plasmodium falciparum* par groupe d'âge
- Déterminer la prévalence mensuelle de la gametocytémie à *Plasmodium falciparum* par groupe d'âge
- Déterminer le taux de gorgement et le taux de survie hebdomadaire de *Anopheles coluzzii*
- Déterminer le taux d'infection oocystique de *Anopheles coluzzii* par mois
- Déterminer le taux de positivité des DSF par groupe d'âge et par mois

3. GENERALITES

3.1 . Généralités sur la transmission du paludisme

Le paludisme humain est causé par les parasites du genre *Plasmodium* qui parcourent leur cycle biologique chez l'homme et chez certaines espèces de moustiques. Les cinq espèces de *Plasmodium* qui causent le paludisme chez l'homme sont : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. knowlesi*. Parmi ceux-ci, *P. falciparum* est le plus important dans la plupart des régions tropicales et est responsable de nombreux cas graves et de décès dus au paludisme.

La transmission du paludisme est influencée par l'environnement, les facteurs sociaux et comportementaux de l'hôte, du vecteur, parasite, (Bousema et al, 2006). 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 (O. Doumbo, 1992) :

- une zone soudano-guinéenne à transmission saisonnière longue (plus de 6 mois). Dans cette zone, l'indice plasmodique (IP) chez les enfants est supérieur à 80%. L'état de prémunition est acquis vers l'âge de 5-6 ans ;
- une zone sahélienne à transmission saisonnière courte (moins de 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 de la région de Koulikoro et 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 plurimodale comprenant le delta intérieur du fleuve Niger et les zones de barrages 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 L'IP est inférieur à 10% et les adultes peuvent faire des formes graves et compliquées de paludisme.

Selon Assadou et al., 2017, une étude a été réalisée à Bancoumana où la prévalence de l'infection palustre variait selon les groupes d'âge et selon les mois et les années. Par exemple, dans le groupe d'âge de 5 à 14 ans, alors que la prévalence de l'infection palustre était plus élevée en juillet 2011 qu'en juillet 2012, le contraire a été observé en comparant octobre 2011 (32%) à octobre 2012 (45%). L'infection palustre chez les adultes était supérieure à 10% pendant toute la saison de transmission des deux années. Les taux de portage des gamétocytes n'ont pas varié de manière significative entre les groupes d'âge en 2011 et 2012. En novembre 2011, parmi les

quatre groupes d'âge, le taux de portage des gamétocytes le plus élevé a été trouvé dans le groupe d'âge de 5 à 14 ans (13,2%, 9/68), tandis que le taux de portage le plus faible a été observé dans le groupe d'âge de 3 à 11 mois (4,4%, 2/45). En octobre 2012, parmi les deux groupes d'âge, le taux de portage le plus élevé était de 15 à 35 ans (26,6%, 4/15), contre 5 à 14 ans (13,2%, 7/53). Le taux de portage des gamétocytes différait légèrement entre les deux groupes d'âge (5 à 14 ans et 15 à 35 ans) mais n'était pas statistiquement significatif ($p = 0,08$).

3.2 . Facteurs influençant l'infectivité des moustiques par le parasite

3.2.1 . Les facteurs liés aux vecteurs

L'anophèle femelle est à la fois hôte et vecteur biologique du paludisme. Les moustiques possèdent un système immunitaire leur permettant de combattre différents microorganismes tels que des bactéries mais aussi les plasmodia et ainsi limiter l'infection plasmodiale chez les moustiques. Leur degré de réceptivité aux plasmodia et leur capacité à les développer, et à les transmettre, dépendraient de leur exposition antérieure à des microbes, ce qui peut être très variable d'une région géographique à l'autre (Coz & Picq, 1972). Mais, de leur côté, les plasmodia peuvent éviter ces défenses immunitaires non spécifiques des anophèles au point de leur permettre une évolution complète et leur transmission biologique par le moustique.

La longévité du moustique doit être supérieure à la durée du cycle sporogonique pour assurer la transmission.

Il y a aussi des facteurs génétiques du vecteur qui réduisent leur infection aux plasmodia. Tout récemment, il a été montré, chez des populations d'*An. gambiae* du Mali, que le gène APL1 (*Anopheles Plasmodium-response leucine-rich repeat 1*) sur le bras chromosomique 2L gouverne la résistance individuelle à l'infection du moustique par *P. falciparum* avec une réduction du nombre d'oocystes produits (Riehle et al., 2006). Un autre locus, nommé « East Africa *P. falciparum* Infection intensity (EA_Pfin1) », a été identifié dans la même région du bras 2L chez des populations d'*An. gambiae* du Kenya. Sa présence expliquerait 75 % de l'absence de développement de *Plasmodium* chez le vecteur (Riehle et al., 2007). On notera que le même mécanisme de « résistance » d'*An. gambiae* à *P. falciparum*, ou un mécanisme contrôlé par la même région du génome, est largement distribué dans l'aire de répartition d'*An. gambiae*. De façon générale, une réponse locale interviendrait lors des processus invasifs du *Plasmodium* (ookinète et sporozoïte) tandis que des réponses systémiques interviendraient sur la stimulation indirecte de certaines molécules (Dimopoulos, Seeley, Wolf, & Kafatos, 1998).

3.2.2 . Les facteurs liés aux gamétocytes

A ce niveau, deux paramètres sont importants à savoir : la densité et l'âge des gamétocytes.

3.2.2.1 . Densité gamétocytaire

Pour s'infecter un anophèle doit ingérer au moment de son repas sanguin un certain nombre de gamétocytes matures mâles et femelles. Pour (GREEN, 1929), les densités minimales et maximales pour infecter les vecteurs seraient fonction de l'espèce plasmodiale avec les valeurs indiquées par le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Densité minimale et maximale des gamétocytes pour l'infection du vecteur par le *Plasmodium*

Espèce plasmodiale	Densité minimale/ul	Densité maximale/ul
<i>P. falciparum</i>	42	2310
<i>P. vivax</i>	10	900
<i>P. malariae</i>	27	300

Cette notion de densité gamétocytaire maximale a été précisée comme un seuil supérieur au-delà duquel le succès de l'infection des anophèles n'augmente plus (Paul *et al.* 2007). Cependant il semble une tendance générale à l'augmentation de l'infectivité avec celle de la densité gamétocytaire jusqu'à la maximale.

Pour (Coz & Picq, 1972), le pourcentage d'*An. gambiae* infectés serait fonction de la densité de gamétocytes de *P. falciparum* avec les résultats suivants :

- 20 gamétocytes/ μ l = > 5 % d'*An. gambiae* infectés ;
- 50 gamétocytes/ μ l = > 61 % d'infections ;
- 175 gamétocytes/ μ l = > 79 % d'infections ;
- 500 gamétocytes/ μ l = > presque tous les spécimens infectés.

3.2.2.2 . Age des gamétocytes

Les gamétocytes présentent une infectivité maximale quand ils ont un âge moyen, ni trop jeune ni trop vieux. Les gamétocytes qui viennent d'apparaître dans la circulation sanguine ne sont pas (ou peu) infectants et ils doivent subir une maturation de 24 heures pour le devenir. Par contre, ceux présents dans la circulation périphérique depuis plus d'une semaine présenteraient une infectivité réduite. *In vitro*, seules les cultures synchrones de gamétocytes morphologiquement

matures depuis 4-9 jours ont la capacité d'infecter des moustiques avec un maximum d'infectivité limité à deux jours consécutifs (Lensen et al., 1999).

3.2.3 . Les facteurs liés à l'hôte humain

Trois principaux facteurs semblent intervenir dans le passage des parasites de l'homme à l'anophèle.

3.2.3.1 . Facteurs immunologiques naturels

Ces facteurs bloquent ou réduisent le développement du *Plasmodium* dans l'estomac du vecteur. Ils ont été mis en évidence, notamment, à partir d'infections expérimentales d'*An. gambiae* avec des gamétocytes de *P. falciparum* prélevés chez des sujets vivant en zone d'endémie (« immuns=plasma d'un sujet présentant une immunité contre le plasmodium »). Ces gamétocytes ont été mélangés soit à un plasma « substitué » de sujet sans expérience palustre (immunologiquement « naïf »), soit à celui du sujet immun lui-même. De façon très constante, l'infection avec du plasma substitué aboutit à un plus fort pourcentage d'anophèles infectés (Mulder et al., 1994). Il apparaît alors que les populations humaines vivant en zone d'endémie développent, naturellement, certains facteurs immunologiques qui limitent, ou empêchent, l'évolution du *Plasmodium* dans les anophèles. La présence de ces facteurs, essentiellement des anticorps, est liée à l'âge des porteurs et corrobore la notion ancienne d'une influence de l'acquisition de la prémunition sur la réduction de l'infectivité des sujets humains vis-à-vis des anophèles.

3.2.3.2 . Médicaments antipaludiques

Ce sujet a fait l'objet de nombreuses études (Pudney, Billingsley, & Sinden, 1994) ; (Butcher, 1997) ; (Chen, Tu, Wang, Li, & Yang, 1998) ; (Targett et al., 2001) ; (Coleman, Polska, Eikarat, Kollars, & Sattabongkot, 2001). Des résultats contrastés ont été observés selon les médicaments utilisés. La chloroquine perturbe le métabolisme des jeunes gamétocytes en cours de gamétocytogenèse et pourrait, ainsi, s'opposer à l'apparition dans le sang périphérique de gamétocytes matures sensibles. Mais elle paraît aussi avoir un effet stimulant l'infectivité des gamétocytes eux-mêmes. La sulfadoxine-pyriméthamine a un double effet : gamétocytogène (qui se manifeste chez le sujet humain) et sporonticide (qui se manifeste chez l'anophèle). Les dérivés de l'artémisine (comme l'artéméther) ont aussi un effet gamétocytocide qui réduit, sans la bloquer complètement, l'infectivité post-thérapeutique. Au Sénégal, lors d'études *in vivo* de la chimiosensibilité de *P. falciparum* (Robert, Sokhna, Rogier, Ariey, & Trape, 2003), la

gamétocytémie post-thérapeutique à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine a été plus élevée chez les patients avec des infections chimiorésistantes que chez ceux ayant des infections chimiosensibles. L'augmentation de la gamétocytémie a été d'autant plus forte que le niveau de résistance a été plus élevé. Au 7^e jour après un traitement à la chloroquine, les sujets ayant des souches résistantes paraissent 4 fois plus infectants pour les vecteurs que les sujets à souches sensibles. Il n'a pas été observé de différences d'infectivité, que les souches plasmodiales soient de type RI ou RII ou RIII (qui correspondent à des niveaux croissants de résistance). Ces résultats ont été confirmés en Gambie (Hallett et al., 2006).

3.2.3.3 . Trait drépanocytaire

Le trait drépanocytaire du sujet porteur de gamétocytes facilite le développement sporogonique. Les gamétocytes qui se développent dans des hématies contenant une hémoglobine de type S (génotypes AS ou SS) sont morphologiquement normaux en conditions d'oxygénation habituelle. Les gamétocytes des sujets AS sont capables d'infecter des anophèles et ils ont un potentiel infectant accru, de l'ordre de quatre fois supérieur chez un sujet drépanocytaire par rapport à un sujet AA. Cette augmentation du pouvoir infectant des gamétocytes chez les drépanocytaires (peut-être liée à la falciformation spontanée des érythrocytes AS dans l'estomac des anophèles) pourrait avoir une implication épidémiologique dans les zones à forte prévalence du trait (par exemple 20 % au Congo), par l'augmentation du niveau global de transmission (Robert et al., 1996).

À l'opposé, d'autres facteurs se sont montrés neutres dans leur influence sur l'infectivité des gamétocytes vis-à-vis des anophèles ; en particulier, le sexe des porteurs de gamétocytes, leur groupe sanguin, leur facteur rhésus, leur température, ainsi que la présence et la densité de parasites sanguins asexués (Robert et al., 1996).

3.3 . Généralités sur les essais expérimentaux de gorgement des moustiques

L'infection expérimentale des anophèles par les plasmodies est une technique difficile, mais ce n'est pas une fin en soi (Klein, Lima, Tada, & Miller, 1991), ce sont des infections provoquées des moustiques. Il en existe deux méthodes.

3.3.1 . Gorgement direct sur la peau

C'est une méthode qui consiste à gorger directement des moustiques d'élevage contenus dans un pot (30 moustiques/pot) sur une partie du corps (avant-bras, mollet ou cheville) des volontaires pendant quinze minutes (Coulibaly M B et al., 2017). Cette technique est aussi appelée en

anglais «Direct Skin Feeding » (DSF). Le DSF est une technique très proche des conditions de transmission naturelle et s'est révélé sans risques majeur pour les participants (Diallo et al., 2008); (Coulibaly M B et al., 2017). La méthode directe, la plus adaptée à la zone rurale, consiste à gorger des moustiques sur un échantillon démographiquement représentatif de la population générale sans s'intéresser au préalable à la parasitémie, soit directement sur les sujets (Githeko et al., 1992). Alors un facteur K (la probabilité K à un moustique de s'infester en prenant un repas de sang) de détermination de l'infectivité peut être calculé par le pouvoir infectant de la population exprimé comme le taux moyen de moustiques infectés par rapport au nombre gorgé représente alors la probabilité K.

3.3.2 . Gorgement sur membrane

C'est le test de gorgement des moustiques avec du sang à travers une membrane (Baudruche, Parafilm, etc.) dans un feeder connecté au "feeder-machine" pendant 30min (Mamadou B Coulibaly, 1999, thèse de Doctorat en Pharmacie). Lorsqu'on utilise du sang infecté prélevé chez un porteur de gamétocytes, cette technique prend l'appellation anglo-saxonne de « **Direct Membrane Feeding Assay** » DMFA (Diallo et al., 2008). Une approche indirecte, plus simple dans la pratique en milieu urbain, consiste à rechercher d'abord les porteurs de gamétocytes, à déterminer ainsi le réservoir infectant potentiel (indice gaméocytaire), puis à infecter expérimentalement les moustiques d'élevage avec le sang de ces porteurs pour déterminer la susceptibilité des anophèles aux différentes souches plasmodiales (Graves et al., 1988).

3.3.3 . But des infections expérimentales

Les infestations expérimentales sont des techniques mises au point pour plusieurs buts dont on peut citer (la liste n'est pas exhaustive):

- Evaluer la susceptibilité des espèces d'anophèles aux différentes espèces plasmodiales (Klein et al., 1991) ;
- Etudier les facteurs qui déterminent la transmission hôte humain-vecteur du parasite (GAMAGE-MENDIS et al., 1992) ;
- Estimer l'infection d'une population humaine pour une souche de moustiques (Boudin, Olivier, Molez, Chiron, & Ambroise-Thomas, 1993) ;
- Déterminer l'effet des médicaments antipaludiques sur les stades sexués de *Plasmodium* (Talman et al., 2020) ;
- Evaluer les candidats vaccins bloquant la transmission du parasite (Sagara et al., 2018).

3.3.4 . Historique et applications

Ross, sous l'impulsion de Manson, débute ses expériences aux Indes en août 1897, il lui écrit pour l'informer de sa découverte. Il fit se nourrir des moustiques sur des patients dont le sang contenait de nombreux gamétocytes et les disséqua à différents jours d'incubation, pour avoir la preuve de leur infection. Au 4ème jour, il note des « peculiar pigmented cells (oocystes de plasmodia) » dans la paroi de l'estomac ; dans les jours qui suivent, ces cellules augmentent en taille. Ce fut la première démonstration du développement de *P. falciparum* chez le moustique (Ronald Ross, 1897). Puis, dans les mois qui suivirent, il découvrit le développement de l'oocyste en sporozoïte chez *P. relictum*, (Farnert, Snounou, Rooth, & Bjorkman, 1997) et la concentration de ceux-ci dans les glandes salivaires du moustique. C'est suite à ces constatations, qu'il entreprit d'infecter des oiseaux sains à l'aide de moustiques nourris sur des oiseaux impaludés ; démontrant ainsi que le paludisme était transmis par la piqûre de l'anophèle femelle (R Ross, 1898). Malheureusement, pour lui, il ne put faire la même démonstration chez l'être humain, suite à un changement d'affectation.

En effet, la même année, Bignami réussit à infecter un volontaire sain par la piqûre de moustiques prélevés dans les environs de Rome. Il ne restait qu'à décrire le cycle de *P. falciparum* chez le moustique ; il s'adressa donc à l'entomologiste italien Grassi, spécialiste des moustiques. Pour cela, Grassi envoyait régulièrement son technicien collecter des *Culex sp* qu'il donnait à Bignami et Bastianelli pour qu'ils soient nourris sur des patients infectés. Mais jamais, Grassi n'observa le développement de parasites chez ces moustiques. En octobre 1898, les *Culex* se firent rares et son technicien lui ramena des *Anopheles claviger*. Grassi, mécontent, donna tout de même les moustiques à ses collaborateurs. A sa grande surprise, le parasite se développait chez ce nouveau moustique. Il ne leur fallut que deux mois pour suivre le cycle complet de *P. falciparum* et *P. vivax* chez le moustique (Grassi, 1899). En 1899, la sporogonie de *P. malariae* fut décrite (Grassi, 1899) et en 1900 parut la désormais célèbre « Studi di un zoologo sulla Malaria » (l'étude d'un zoologiste sur la malaria). La même année, Schaudinn met au point la nomenclature des différents stades de développement parasitaire ; nomenclature toujours en vigueur de nos jours (Schaudinn, 1900 ; Bischoff, 2001). Le premier gorgement d'un arthropode hématophage (*Glossina palpalis*) par la technique de membrane a été réalisé par Rodhain en 1912 (Tarshis, 1958). En 1950, Muirhead-Thomson a publié les premières études qui ont permis de déterminer dans des zones de paludisme, la proportion de personnes qui sont infectieuses pour les moustiques. Ainsi, il trouva à Goal Coast (actuel Ghana) que 10-11% des

individus étaient infectieux pour les moustiques (Muirhead-Thomson, 1954). Les méthodes d'infestation directe et sur membrane ont été utilisées pour l'évaluation de l'immunité de blocage de la transmission du paludisme en cherchant les facteurs influents (Tchuinkam, T., Mulder, B., Verhave, J. P., Boudin, C., Carnevale, P., & Robert, 1993).

3.4 . Généralité sur les vaccins bloquant la transmission (TBV)

Les vaccins bloquant la transmission induisent des anticorps empêchant la maturation des stades sexués du parasite chez le moustique. Les formes sexuées se développent dans les globules rouges quelques semaines après infestation et deviennent infectantes pour les moustiques qui piquent des sujets infestés. Avec une large couverture de la vaccination, ces vaccins pourraient réduire la transmission du paludisme dans les régions d'endémie en diminuant le nombre de moustiques infectants. Un vaccin bloquant la transmission contribuerait également à empêcher l'apparition de parasites pharmaco résistants et/ou de variantes susceptibles d'échapper au vaccin, sélectionnés sous l'effet de vaccins de stades sanguins asexués et de stades pré-érythrocytaires partiellement efficaces (Engers, 2001). Au stade des formes sexuées du parasite dans le sang, les chercheurs tentent d'obtenir un vaccin dit « altruiste ». Ces candidats vaccins vont induire chez l'être humain la production d'anticorps. Ces anticorps ingérés par le moustique lors de son repas sanguin, vont bloquer le développement du parasite au stade de gamétocyte. Ainsi, la transmission du parasite à un autre hôte sera interrompue et le cycle du paludisme aussi. Le paludisme se transmet dans un périmètre de quelques centaines de mètres de la source infectée et le TBV apparaît comme le moyen de protéger toute une communauté (Dumay, 2003). Le TBV cible les antigènes présents dans les gamètes et la production d'anticorps est stimulée. Ces derniers, qui circulent librement dans le sang, sont ingérés par le moustique pendant son repas sanguin et détruisent les différentes étapes du parasite dans le système alimentaire du moustique.

Ce type d'immunité est utilisé par les anticorps contre les antigènes des protéines de surface du parasite, qui ont émergé des globules rouges nouvellement infectés dans l'intestin du moustique. Les anticorps sont provoqués par la vaccination de l'hôte intermédiaire et ingérés par le moustique. Les gamétocytes dans les globules rouges de l'hôte intermédiaire immunisé ne seront pas infectés. Les anticorps contre les gamètes empêchent leur fécondation, détruisent les gamètes ou zygotes dans les 10 à 15 minutes après l'entrée dans le système alimentaire du moustique. Les anticorps agissant sur les ookinètes sont efficaces 12 à 24 heures au plus tard pour les empêcher

de pénétrer l'intestin de devenir des oocystes et de former les sporozoïtes, lesquels pourraient éventuellement infecter un autre hôte intermédiaire (Dumay, 2003).

3.4.1 . Antigènes de pré-fécondation

Plusieurs antigènes ont été identifiés comme étant présents majoritairement sur les surfaces des gamètes mâles et femelles. Les plus fréquemment étudiés sont Pfs230 et Pfs48/50 contre lesquels des anticorps agissent pour bloquer la transmission in vitro. C'est une preuve que ces protéines peuvent être impliquées dans le processus de fécondation. Cependant, un travail important est nécessaire avant que le blocage de la transmission du parasite soit pleinement efficace in vivo. Le développement de ces antigènes pour un vaccin est toujours au stade initial de la recherche. Pendant une infection naturelle, ces antigènes de pré-fécondation sont aussi présents dans l'hôte intermédiaire, lequel dans un individu vacciné peut entraîner une augmentation naturelle des anticorps (Dumay, 2003).

➤ Pfs48 / 45

Un autre candidat TBV pour contrôler la propagation de *P. falciparum* est Pfs 48/45.

Le Pfs 45/48 gène code pour une unique protéine qui migre comme une double bande dans des conditions non-réductrices (Milek, Stunnenberg, & Konings, 2000). Cette protéine est exprimée aux surfaces des gamétocytes et gamètes de *P. falciparum* et a un rôle central dans la fertilité des gamètes mâles (Van Dijk et al., 2001). Les tentatives pour exprimer cette protéine dans sa forme native en utilisant différents systèmes, tels que bactériémie (Milek, DeVries, et al., 1998), le virus de la vaccine (Milek, Roeffen, et al., 1998) et la levure (Milek et al., 2000) ont échoué en raison de pliage incorrect. Cependant, l'expression de la forme recombinante de Pfs 48/45 (Pfs48/45-10C) dans *E. coli* suit ou les étapes de repliement correct dans 10-20%, induite chimiquement (Outchkourov et al., 2007).

➤ Pfs 230

Une protéine de 230kDa exprimée sur la surface de gamétocytes. L'activité de blocage des antiPfs-230 anticorps n'a été détectée, qu'en présence des protéines du complément uniquement (Kaslow et al., 1988).

3.4.2 . Antigènes de post-fécondation

La deuxième classe des antigènes consiste en protéines exprimées exclusivement ou en prédominance sur les zygotes ou les ookinètes, lesquels ne sont pas présents dans l'hôte intermédiaire. Les réponses des anticorps ne peuvent donc pas être décuplées après une infection naturelle. Une étude d'ADN génomique, a localisé 10 descendances de gènes de Pfs28 et Pfs25

sur le chromosome 10 ayant le même mode de transmission génétique (Duffy & Kaslow, 1997). Ces protéines sont des cibles pour les anticorps qui interfèrent avec la maturation des ookinètes et la formation des oocystes. Bien qu'elles ne montrent aucune synergie, P25 et P28 ont partiellement des fonctions redondantes. La même étude a suggéré que ni l'une ni l'autre de ces molécules ne doivent être utilisées individuellement en ce qui concerne la survie du parasite mais l'absence de résultats communs à P25 et P28 subsistent. Il apparaît donc essentiel de cibler ces molécules simultanément dans un vaccin. Le candidat TBV-Pfs25 est disponible, au Mali en cours d'essai de phase Ib/IIa sur des volontaires humains. Après avoir été réalisé chez des adultes non exposés au paludisme aux Etats Unis.

➤ **Pfs25**

Pfs25 est une protéine de 25 kDa exprimée sur la surface de zygote et ookinète stades de *P. falciparum* et composée de quatre tandem facteur de croissance épidermique dans les domaines l'EGF en anglais « epidermal growth factor » est une hormone protéique (Kaslow et al., 1988). Le potentiel de TBV-Pfs25 a été démontré à l'aide du virus de la vaccine (virus à ADN bicaténaire, linéaire qui appartient à la famille des Poxviridae) en insérant dans le virus de la vaccine le gène codant des protéines Pfs25, l'infectivité des *An. freeborni* avec *P. falciparum* à l'aide d'un repas de sang total infecté, a réduit artificiellement à 40% l'infectiosité lorsque 25 ug / ml d'anticorps monoclonaux Pfs25 étaient ajoutés au sang total. L'infectiosité était presque éliminée quand la concentration d'anticorps monoclonaux a été portée à 200 ug / ml et de l'activité de blocage de la transmission était complète (Kaslow et al., 1991).

➤ **Pfs28**

Pfs28 est une protéine de 28 kDa exprimée et conservée sur les surfaces cornues de *P. falciparum*, dans une phase transitoire entre zygote et ookinète. Cet antigène également a été testé dans les essais de blocage de la transmission d'activité aux Etats unis. Les anticorps produits par l'injection de la levure exprimée Pfs28 (yPfs28), avec de l'alun (c'est un sel d'aluminium, immunoactivateur et un système de délivrance chez l'être humain pour une utilisation appropriée) réduit de manière significative l'infectivité de *A. freeborni* avec *P. falciparum*. Une faible infectivité a été démontrée lors de la vaccination avec yPfs28 et yPfs25 antigènes ensemble (Duffy & Kaslow, 1997). L'activité de blocage de la Transmission contre *P. falciparum* a été encore améliorée lorsque Pfs25 et Pfs28 étaient exprimées comme une seule protéine chimique dans la levure, la 25-28c protéine recombinante. La vaccination avec 25-28c protéine recombinante a arrêté complètement le développement des oocystes plus tôt, en utilisant

une dose plus faible et pendant une grande période, que la vaccination soit avec Pfs25 ou Pfs28 seul ou une combinaison des deux (Gozar, Price, & Kaslow, 1998).

3.4.3 . Chitine comme antigène

Après que le sang qui ait servi de repas au moustique atteigne le système alimentaire de ce dernier, les cellules épithéliales dans l'intestin sécrètent une chitine qui va entourer complètement la nourriture. Pour traverser cette barrière, le parasite sécrète aussi une chitine. La chitine qui est sécrétée par l'intestin du moustique sert à réguler les propriétés (perméabilité et épaisseur) de la poche. Si les anticorps contre le moustique inhibent la chitine alors la poche sera plus difficile à traverser par le parasite. Ceci peut être utilisé dans le cadre d'un TBV. Des expériences sur ces anticorps sont en progrès (Dumay, 2003).

3.4.4 . Candidats vaccins au stade hépatique

Un vaccin qui ciblerait le stade hépatique du parasite serait le seul vaccin capable d'empêcher les manifestations cliniques du paludisme. Un tel vaccin serait bénéfique pour les individus qui n'ont jamais été exposé au parasite (populations locales et voyageurs) et qui représentent une population à haut risque (Dumay, 2003). La réponse immunitaire qui doit neutraliser les sporozoïtes est spécifique et différente de ce qui est demandé pour détruire le parasite dans les autres stades de son évolution. Un vaccin efficace devra neutraliser chaque sporozoïte parce que chacun a la potentialité de devenir plus de 30 000 merozoïtes. C'est particulièrement difficile car les sporozoïtes ne circulent que quelques minutes dans le sang. Il est donc nécessaire qu'une forte concentration d'anticorps soit présente dans le sang. Une fois que les sporozoïtes sont à l'intérieur du foie, ils sont protégés contre les attaques du système immunitaire humain et sont donc plus difficiles à détruire (Dumay, 2003).

3.4.5 . Candidats vaccin des cellules immunitaires CD4 et CD8

Il a été découvert des protéines à la surface du sporozoïte qui provoquent une réponse immunitaire et offrent une protection contre le parasite en empêchant sa progression. Ce candidat vaccin contient les cellules immunitaires CD4 et CD8 qui reconnaissent dans le sang le parasite et œuvrent à sa destruction. Cette opération a déjà été réalisée in vitro (Dumay, 2003).

3.4.6 . CSP ou Circumsporozoïte Protein

Une autre protéine du sporozoïte a été identifiée. Celle-ci se développe essentiellement dans les glandes salivaires du moustique. Il s'agit de la CSP ou Circumsporozoïte Protein. Les résultats positifs des études sur la réponse immunitaire de CSP ont montré que cette protéine pouvait être utilisée dans l'élaboration d'un vaccin (Dumay, 2003).

3.4.7 . Autres candidats au stade mérozoïte

Peu de temps après que le sporozoïte ait envahi le foie, un nouvel antigène appelé LSA1 (liver stage antigen 1) est synthétisé par le parasite. Il est visible sur la surface du merozoïte qui se développe. LSA1 (liver stage antigen 1) est proposé comme candidat vaccin parce qu'il peut être utilisé pour développer une réponse immunitaire au parasite dans le foie. LSA1 a une séquence relativement uniforme présente dans toutes les variétés du paludisme, suggérant ainsi un rôle crucial dans le développement de ce dernier. Il apparaît donc comme un ingrédient prometteur dans l'élaboration d'un vaccin candidat (Dumay, 2003). Le RTS, S est le nom scientifique donné à ce candidat vaccin antipaludique et en reflète la composition. Le « R » représente la région répétée centrale de la protéine de circumsporozoïte du *Plasmodium falciparum* (CSP), le « T » se réfère aux cellules T des épitopes du CSP, et le « S » correspond à l'antigène de surface d'hépatite B (HBsAg). Ceux-ci sont combinés dans une seule protéine de fusion (« RTS ») et sont co-exprimés dans des cellules de levure avec le HBsAg libre. La protéine de fusion « RTS » et la protéine « S » s'assemblent spontanément en particules « RTS,S ». AS01A et AS02A (émulsion propriétaire huile dans eau et tampon de phosphate salin avec lipidique A et le QS21 des immunostimulants) ont été utilisés comme adjuvants. C'est le vaccin candidat le plus avancé, en phase III de l'essai clinique, dont les résultats ont été publiés en 2012, dernière étape avant un potentiel feu vert pour la commercialisation. Mais ce vaccin n'a permis de protéger que 31 % des nourrissons et 56 % des enfants un peu plus âgés (Genton B, 2001). A l'issue des résultats des essais de phase III du vaccin RTS,S/AS01 en 2014, il a été démontré une efficacité contre le paludisme d'environ 36% sur 4 ans sur un schéma à 4 doses chez les enfants âgés de 4 à 17 mois (Hogan et al., 2020). Si les projets pilotes démontrent à la fois un impact positif sur la santé et résolvent les problèmes de sécurité restants, un déploiement plus large pourrait être recommandé à partir de 2021.

3.4.8 . Candidats vaccins au stade érythrocytaire

Créer un vaccin pour sensibiliser le système immunitaire aux globules rouges infectés est difficile. La raison principale étant le manque de connaissance sur la réaction du système immunitaire avec la cellule infectée. Deux types de vaccins sont envisagés : ceux qui empêchent le parasite d'envahir les globules rouges ou de s'y développer et ceux qui miment l'état de prémunition. Ces derniers sont aussi nommés « vaccins anti-maladie », car ils luttent contre les pathologies induites par le parasite (Dumay, 2003).

3.4.9 . Antigène de surface du mérozoïte - MSP3

Un antigène de surface du mérozoïte, MSP3 (merozoïte surface antigen 3) a été identifié comme étant la cible du mécanisme de défense majeure contre l'infection au stade érythrocytaire. Des études en zone endémique (Sénégal) ont largement confirmé l'intérêt de cette molécule : il existe en effet une très forte corrélation entre la présence d'anticorps dirigés contre MSP3 et la protection acquise par l'exposition naturelle à l'infection. Des essais d'immunisation par MSP3 ont donné des résultats encourageants chez le primate, qui ont justifié la mise en route d'essais chez l'être humain (Dumay, 2003).

3.4.10 . Antigène de surface du mérozoïte - MSP1

De plus, un groupe de chercheurs étudie une protéine de surface du parasite présente au stade érythrocytaire: la MSP1 (merozoïte surface antigen 1) et plus particulièrement une partie de cette protéine nommée P19 (Assani et al., 2002). Il a été démontré que si on bloquait la P19, le parasite ne pouvait plus continuer son cycle, d'où l'intérêt de tenter de stimuler le système immunitaire contre elle. La P19, produite dans un virus d'insecte, a déjà fait l'objet d'une dizaine d'essai d'immunisation chez le singe Saïmiri, à l'Institut Pasteur de Guyane et à l'université de New York. D'excellentes protections ont été obtenues en utilisant P19. Mais les résultats devront être nuancés lorsque l'immunisation sera réalisée chez l'être humain.

3.4.11 . Antigène de surface du mérozoïte - MSP4

MSP4 (merozoïte surface antigen 4) est une autre protéine de surface du mérozoïte qui a été identifiée comme un candidat vaccin. En effet, plus de 94% des individus d'une population vivant dans une aire du Vietnam où le paludisme est hautement endémique ont des anticorps correspondants à MSP4 (Dumay, 2003). Cette protéine peut donc être vue comme un candidat vaccin. Les Vaccins efficaces au stade sanguin pourraient avoir un effet bloquant sur la transmission, en réduisant la densité parasitaire et la durée de la parasitémie mais moins qu'ils ne soient très efficaces, il est peu probable qu'ils auraient un rôle majeur de blocage de la transmission (Greenwood & Targett, 2009).

4. METHODOLOGIE

4.1 . Type et période de l'étude

Il s'agit d'une étude expérimentale répétée qui s'est déroulée de février 2018 à avril 2020.

4.2 . Site d'étude

Cette 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. Bancoumana 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 10 600 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.

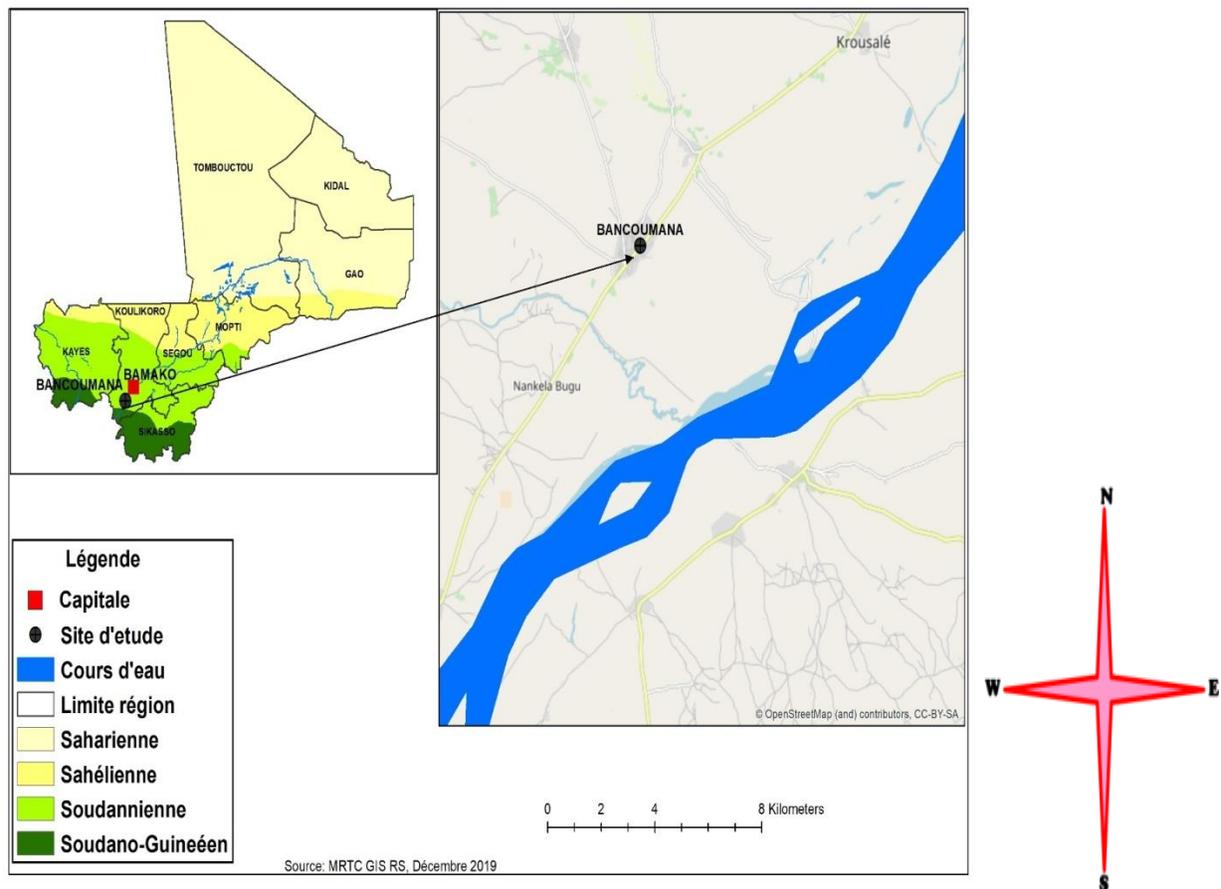


Figure 1: Carte éco-climatique du Mali montrant le site d'étude Bancoumana

4.3 . Critères d'inclusion et de non-inclusion

4.3.1 . Critères d'inclusion

- ✓ Etre volontaire ou proposé par un parent ou un tuteur pour les mineurs ;
- ✓ Etre âgé de 6 mois à 65 ans;
- ✓ Etre un résident connu de Bancoumana;
- ✓ Etre en bonne santé au moment du dépistage ;
- ✓ Accepter de participer au DSF.

4.3.2 . Critères de non-inclusion

N'ont pas été inclus dans l'étude :

- ✓ Tous les sujets ayant une maladie comportementale, cognitive ou psychiatrique qui, de l'avis de l'investigateur, affecte la capacité du sujet à comprendre le protocole de l'étude et à coopérer avec les investigateurs ;

- ✓ Tous les sujets dans une quelconque condition qui, de l'avis de l'enquêteur, compromettrait la sécurité ou les droits d'un volontaire participant à l'essai ou rendrait le sujet incapable de se conformer au protocole ;
- ✓ Tous les volontaires inscrits dans un autre essai clinique de vaccin ;
- ✓ Tous les volontaires ayant des antécédents de réaction grave aux piqûres de moustiques.

4.4 . Détermination de la prévalence parasitaire

Au cours de cette étude on a utilisé la technique de la goutte épaisse pour déterminer la prévalence parasitaire.

4.4.1 . Confection et lecture de la goutte épaisse

Ce poste est constitué de biologistes. Après l'identification des volontaires, s'est effectuée la goutte épaisse.

➤ Procédure du prélèvement

Nettoyer le bout du doigt (index ou majeur) avec un tampon d'alcool. Piquer à l'aide du vaccinostyle, essuyer la première goutte avec du coton sec. Déposer la seconde goutte sur la lame comportant le numéro d'identification et la date. Les lames sont séchées à l'air libre à l'abri des mouches et de la poussière puis arrangées dans une boîte de collection.

➤ Procédure de coloration des lames

Placer les lames dos contre ventre dans le bac de coloration. Ajouter le Giemsa dilué à l'eau distillée à 3%. Attendre 30 minutes, puis rincer avec de l'eau et laisser les lames séchées sur le râtelier.

➤ Procédure de lecture de la goutte épaisse :

La lecture de la goutte épaisse consiste à identifier et à compter par champs microscopique les différents stades et espèces parasitaires sur 300 leucocytes. Choisir le sens de la lecture (horizontal, vertical) avant de commencer et éviter de revenir sur les même champs microscopiques. Toute la lecture s'est fait au microscope à l'objectif (100).

4.4.2 . Paramètres mesurés

- **Prévalence de la parasitémie** = Nombre de sujets infectés au *P.falciparum*/nombre de sujets testés.
- **Prévalence de la gamétocytémie** = Nombre de sujets infectés au gamétocytes/nombre de sujets testés

4.5 . Détermination du taux de positivité des DSF

Durant cette étude on a procédé à des séances de gorgement direct sur la peau dans différents groupes d'âge pour mesurer la transmission du paludisme au niveau communautaire.

La positivité du gorgement a été déterminée en utilisant l'espèce *An. coluzzii* sur des volontaires par la technique de gorgement direct sur la peau sans diagnostic parasitaire préalable.

4.5.1 . Technique et matériels pour le DSF

Cette opération a été effectuée pendant la journée dans une grande salle munie de bancs et de tabourets.

Pour chaque volontaire, deux pots de trente moustiques ont été utilisés. Sur chaque pot est écrit le numéro d'identifiant du volontaire suivi de la mention DFL (pour le pot qu'on appliquait sur le côté gauche du volontaire) et DFR (pour le côté droit).

Le gorgement consiste à appliquer pendant quinze minutes les deux pots de moustiques sur les avant-bras (de préférence), les mollets ou les chevilles gauche et droit du volontaire.

Pendant le DSF les lumières de la salle étaient éteintes pour donner l'impression aux moustiques qu'il fait nuit.

Après le DSF, les nombres de moustiques dans chaque pot pour chaque volontaire qui ont pris le sang et ceux qui n'en ont pas pris sont déterminés. Les moustiques non-gorgés sont retirés. Ces informations, ainsi que la date et l'heure du DSF, la température et l'humidité au moment du DSF sont enregistrées sur la fiche du *Feeding rate* (taux de gorgement). Les pots contenant ainsi les femelles gorgées sont ensuite replacés dans les caisses et nourries avec du jus sucré. Les moustiques sont gardés à Bancoumana pendant 24 heures après le DSF avant d'être envoyés à Bamako. Le transport des moustiques de Bancoumana s'est fait dans les mêmes conditions que lors de l'aller (transport sur le terrain).

Arrivés à Bamako, les moustiques sont gardés dans une cellule bien confinée à l'intérieur de l'insectarium et nourris de jus sucré jusqu'au jour de la dissection. Le confinement est fait de grille de très fine maille pour éviter que les moustiques s'échappent. Ce confinement de la salle des moustiques provenant du DSF a pour intérêt de garantir en particulier la sécurité du personnel de laboratoire et celle de la population en général.



Figure 2 : Photo montrant une séance du DSF

➤ **Dissection**

Le 8^e jour après le gorgement, les moustiques ont été disséqués dans la zone de laboratoire sécurisée où sont manipulés les moustiques supposés infectés. La dissection consiste à extraire l'estomac du moustique sous une loupe binoculaire dans une goutte de mercurochrome.

✓ **Préparation de la solution de mercurochrome 0,5%**

- Peser et transférer 0,5 g de mercurochrome dans un flacon.
- Ajouter 100 ml d'eau distillée.
- Secouer pour rendre la solution homogène.
- La conservation de la solution se fait dans des flacons enroulés avec du papier aluminium pour éviter sa dégradation par la lumière.

✓ **Procédure de dissection**

Agiter le pot contenant les moustiques pour les assommer sans les écraser puis les mettre dans une boîte de Pétri contenant du papier absorbant mouillé. Ceci permet d'empêcher certains moustiques ayant la chance de se réveiller de s'échapper. Préparer une lame porte-objet pour deux moustiques et déposer sur chaque côté une goutte de mercurochrome. Le moustique est déposé dans la goutte. Sous une loupe binoculaire piquer le thorax à l'aide d'une aiguille et avec

la pince, tirer sur les deux derniers segments d'un mouvement continu et doux. L'estomac est ainsi extrait avec les ovaires et les tubes de Malpighi.

Enlever les autres éléments et recouvrir l'estomac avec une lamelle pour la lecture au microscope.

✓ **Procédure de Lecture des estomacs**

C'est l'examen microscopique des estomacs pour la recherche des oocystes.

Elle consiste à identifier et à dénombrer par champs microscopiques les oocystes de plasmodies. Choisir le sens de la lecture (horizontal, vertical) avant de commencer et éviter de revenir sur les même champs microscopiques. Toute la lecture s'est faite au microscope à l'objectif 10 et confirmée à l'objectif 40.

4.5.2 . Paramètres mesurés

➤ **Taux de gorgement des moustiques** = Nombre de moustiques gorgés/nombre de moustiques utilisés.

➤ **Taux de survie** = Nombre de moustiques disséqués/nombre de moustiques gorgés.

➤ **Taux d'infection** = Nombre de moustiques infectés/nombre de moustiques disséqués

➤ **Taux de DSF positifs** = Nombre de DSF positifs/nombre de DSF effectués

4.6 . Saisie et analyse 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 version20.0.

4.7 . Considération éthique

Tous les protocoles de recherches ont été approuvés par les comités éthiques du National Institut of Allergology and Infectious diseases (NIAID N° 17-I-N180) aux USA et par celui de la FMPOS (N°2017/182/CE/FMPOS).

5. RESULTATS:

5.1 . Répartition démographique de la population

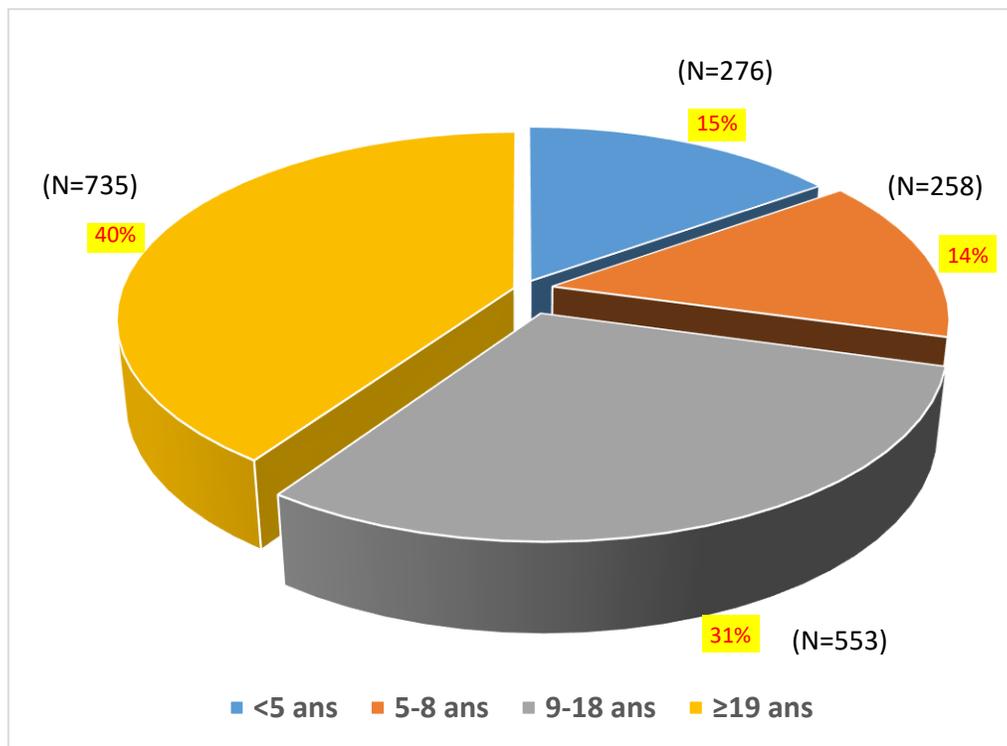


Figure 3: Répartition de la population d'étude par tranches d'âge

La moyenne d'âge était de 22 ans. L'échantillon était composé des sujets âgés de 6 mois à 65 ans.

Le groupe d'âge le plus représenté était les plus de 19 ans qui représentait 40% et le groupe le moins représenté était la tranche d'âge de 5-8 ans avec 14%.

5.2 . Détermination de la prévalence parasitaire

Ce chapitre rappelle les données de la goutte épaisse des participants à l'étude.

5.2.1 . Prévalence parasitaire à *Plasmodium falciparum*

La parasitémie à *Plasmodium falciparum* était fréquente chez les participants âgés de 9-18 ans durant toute l'étude. La prévalence de la parasitémie la plus élevée a été observée dans le même groupe d'âge durant toute l'étude, mais à des mois différents : février 2018 [33,68%] ; octobre 2019 [24,68%] ; avril 2020 [10,75%]. La comparaison de la prévalence de la parasitémie mensuelle entre les différents groupes d'âge a montré une différence significative toutes les trois années de l'étude le test de Kruskal-Wallis. En 2018: [(Kruskal-Wallis statistique=33,71); (P<0,0001)] ; en 2019 : [(Kruskal-Wallis statistique=35,47); (P<0,0001)] ; en 2020 : [(Kruskal-Wallis statistique=11,63); (P=0,0007)]

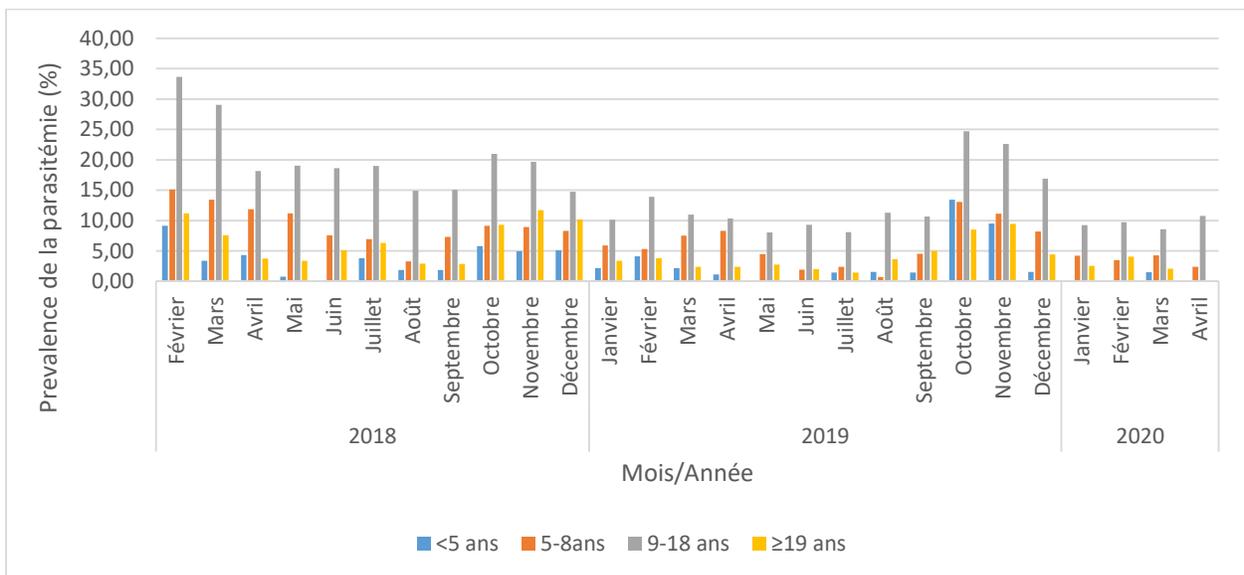


Figure 4 : Variation mensuelle de la prévalence parasitémique à *P.falciparum* par groupe d'âge.

5.2.2 . Prévalence gamétocytaire à *Plasmodium falciparum*

Durant toute l'étude, la gamétocytemie était plus fréquente chez les participants des groupes d'âge 9-18 ans et 5-8 ans. En 2018 et 2020, les plus grandes valeurs de la gamétocytemie ont été observées au mois de février dans le groupe d'âge 9-18 ans [(12,37%) ; (3,57%)] et elle de 2019 [6,85%] au mois de décembre dans le groupe d'âge 5-8 ans.

La comparaison de la prévalence de la gamétocytemie mensuelle entre les différents groupes d'âge a montré une différence significative toutes les trois années de l'étude selon le test de Kruskal-Wallis. En 2018: [(Kruskal-Wallis statistique=25,43); (P<0,0001)]; en 2019 : [(Kruskal-Wallis statistique=20,49); (P=0,0001)]; en 2020 : [(Kruskal-Wallis statistique=8,744); (P=0,0203)].

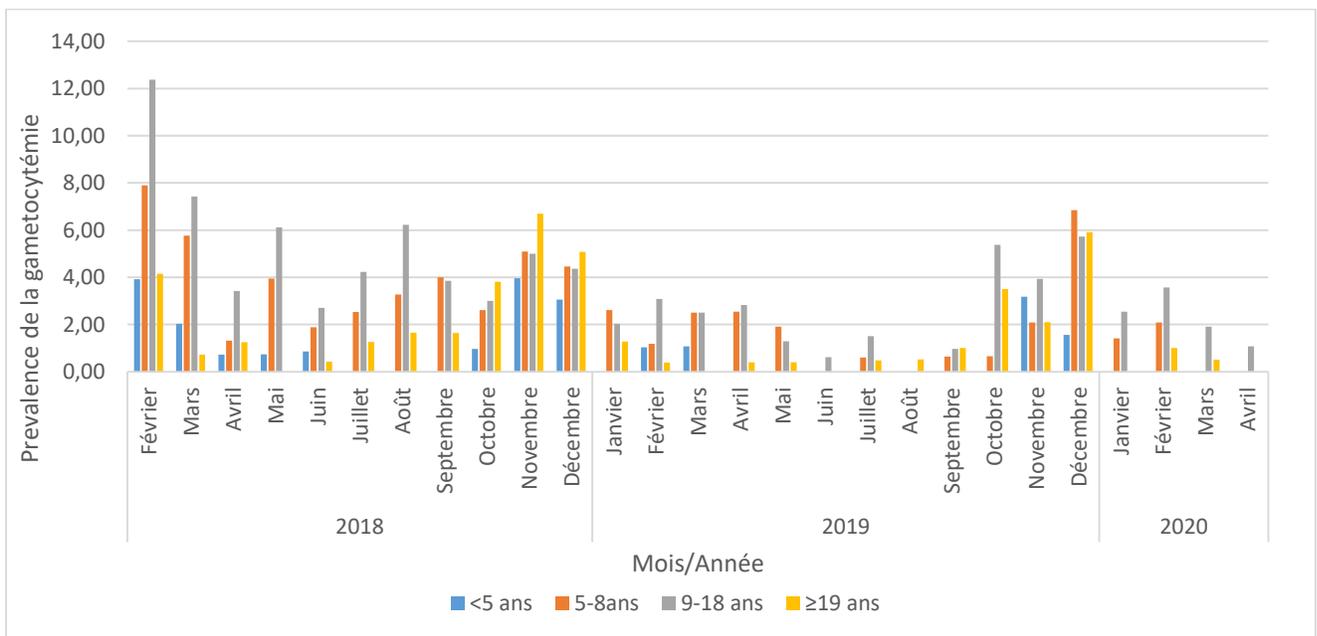


Figure 5 : Variation mensuelle de la prévalence de la gamétocytemie à *P.falciparum* par groupe d'âge

5.3 . Taux de positivité des DSF

Ce chapitre décrit les données du gorgement direct de *Anopheles coluzzii* sur la peau des sujets à Bancoumana ainsi que celles des dissections réalisées au laboratoire à Bamako.

5.3.1 . Taux de gorgement et taux de survie des moustiques

Le taux moyen de gorgement d'*An. coluzzii* était de 99,37% (N= 646260). Le taux le plus élevé (99,85% ; N=22140) a été observé en janvier 2020 et le plus faible (98,02% ; N=37260) en mars 2018.

Le taux moyen de survie hebdomadaire d'*An. coluzzii* était de 65,47% (N= 641800). Le taux le plus élevé (68,29% ; N=16661) a été observé en août 2019 le plus faible (61,12% ; N=36744) en août 2018.

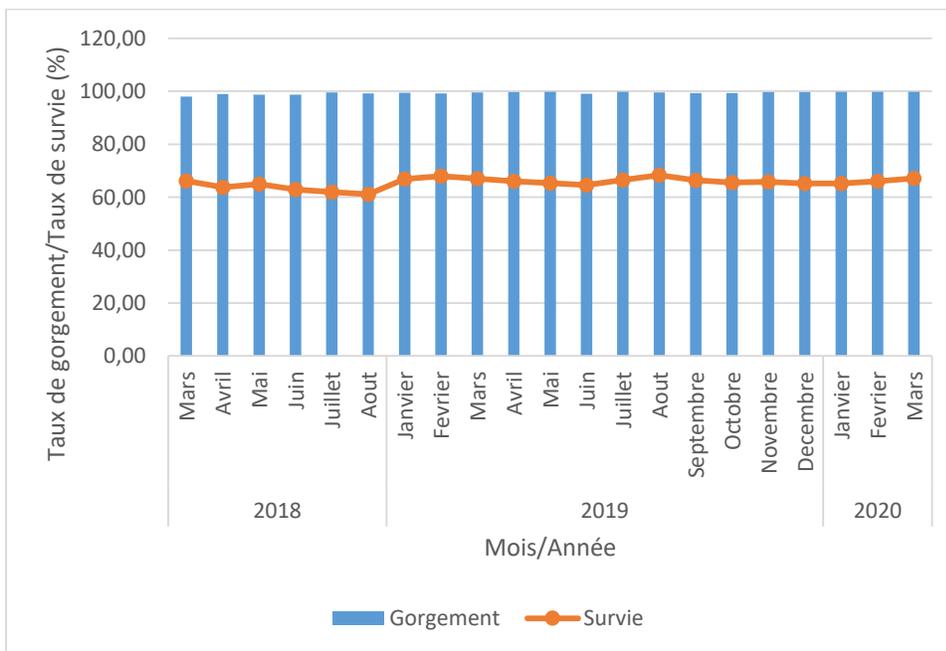


Figure 6 : Le taux de gorgement et de survie hebdomadaire d'*An. coluzzii* après DSF à Bancoumana de mars 2018 à mars 2020.

5.3.2 . Les taux d'infections oocystiques de *An. coluzzii*

Le taux moyen d'infection oocystique de *An. coluzzii* était de 0,26% (N= 419312). Le taux le plus élevé (1,38% ; N= 14228) a été observé en décembre 2019 le plus faible (0%) en mai (N= 24825), juin (N= 23683), 2018 et mars (N= 26424), juin (N= 24708), 2019.

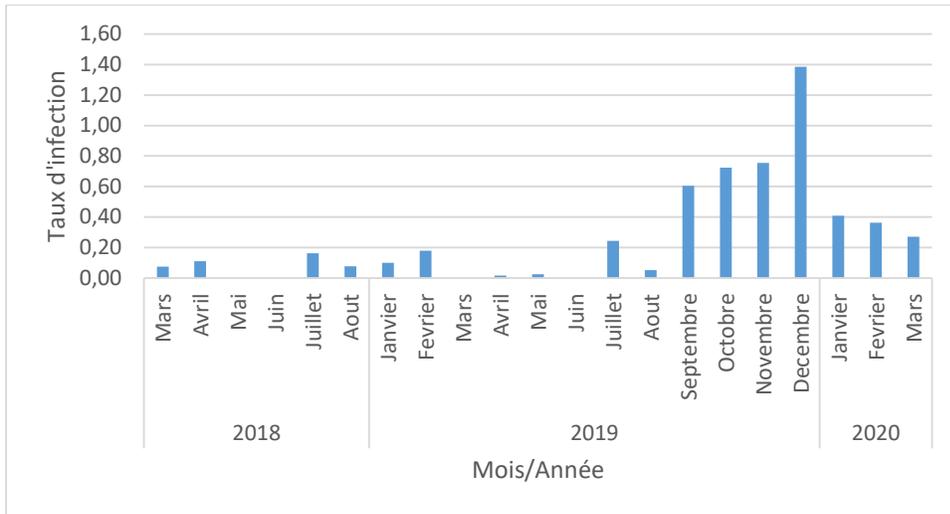


Figure 7 : Variation mensuelle du taux d'infection oocystique de *An. coluzzii*

5.3.3 . Taux de positivité des DSF par groupe d'âge et par mois

La moyenne du taux de positivité du DSF obtenue est de 1,2% (N=10 914). La positivité du DSF était plus fréquente chez les participants âgés de 9-18 ans. Les taux les plus élevés ont été observés en juillet 2018 (2,82% ; N= 284), décembre 2019 (6,71% ; N= 298) et janvier 2020 (3,92% ; N= 306).

La comparaison entre les taux de positivité du DSF par mois (Fig 8) a montré une différence significative entre les différents groupes d'âge au cours des trois années (Kruskal-Wallis, $P < 0,0001$).

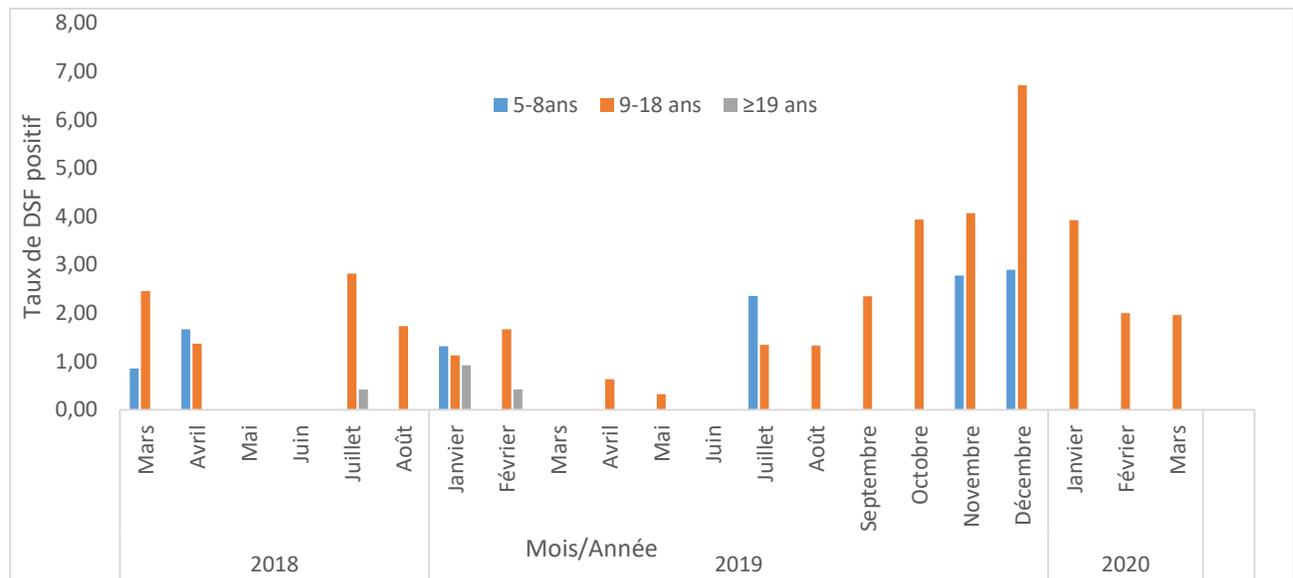


Figure 8 : Variation mensuelle du taux de positivité des DSF par groupes d'âge et par mois à Bancoumana de mars 2018 à mars 2020.

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Les résultats obtenus à partir de la méthodologie que nous avons appliquée ont suscité les commentaires et discussions par rapport aux résultats d'autres études similaires.

6.1 . Prévalence parasitaires

En observant les résultats de cette étude, on constate que le groupe d'âge 9-18 avait une prévalence parasitaire à *Plasmodium falciparum* élevée par rapport aux autres groupes (fig.4). Le pic de la prévalence parasitaire a été observé en février 2018 (saison sèche), en octobre 2019 (saison pluvieuse), et en avril 2020 dans le groupe d'âge de 9-18 ans. Comparativement à Assadou et al., 2017, les pics de 2011 et de 2012 ont été tous observés durant les mois d'octobre chez les participants de tranches d'âge 5-14 ans.

Les pics de la prévalence gamétocytaire à *plasmodium falciparum* en 2018 et 2020 ont été obtenus pendant le mois de février dans le groupe d'âge 9-18 ans (fig.5). Ce même pic a été observé en 2019 durant le mois de décembre dans le groupe d'âge 5-8 ans (fig.5). Comparativement Assadou et al., 2017, le pic a été observé durant le mois d'octobre avec le groupe d'âge 15-35 ans.

Mais la statistique a démontré qu'il n'y avait pas de différence significative avec le groupe d'âge 5-14 ans.

Ces différences pourraient s'expliquer par le fait que durant notre étude, seul en 2019 on a fait l'expérience tous les mois de l'année. En 2018 et 2020 l'étude s'est déroulée respectivement de mars en août et de janvier à mars.

Durant toute l'étude l'infection parasitaire était pérenne ce même constat a été fait par (Assadou et al., 2017), qui a montré qu'à Bancoumana la parasitémie chez les humains est détectable pendant toute l'année même si sa prévalence est faible en mai.

6.2 . Taux de positif des DSF

Le taux moyen de gorgement des moustiques (fig.6) durant cette étude était supérieur à ceux obtenus par Brickley et al., 2016 et Sagara et al., 2018. Le taux de survie des moustiques sept jours après les DSF (fig.6) était inférieur à ceux de Brickley et al., 2016 (68%) et de Sagara et al., 2018 (71,0%).

En analysant les résultats, les pics de taux d'infection oocystique durant toute cette étude ont été observés en novembre et décembre 2019 (fig.7). Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que le pic de la prévalence parasitaire a été observé au mois d'octobre 2019. Ce taux d'infection oocystique moyen était inférieur à ceux de Brickley et al., 2016 et de Sagara et al., 2018.

En disséquant les moustiques du DSF on a constaté que les résultats du taux moyen de positivité du DSF (fig.8) étaient inférieurs par rapport à ceux obtenus par Brickley et al., 2016. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que dans la présente étude, la charge parasitaire n'était pas déterminée avant les DSF. Les meilleurs taux de positivités des DSFs étaient retrouvés dans le groupe d'âge 9-18 ans.

7. LIMITES DE L'ETUDE

L'une des limites de cette étude serait de mesurer la transmission du paludisme au niveau communautaire par la capture de *Anopheles coluzzii* sauvage.

Une autre limite est que le gorgement direct sur la peau n'a pas pu être fait chez les sujets de moins de 5 ans, vu la petite surface de leurs avant-bras qui ne pouvait pas couvrir le pot et la difficulté à supporter les piqûres de moustiques.

8. CONCLUSION

La mise au point de nouveaux outils de lutte contre le paludisme comme les TBV nécessite une meilleure connaissance de la transmission du paludisme.

La mesure de la transmission du paludisme au niveau communautaire par la technique de gorgement direct de *Anopheles coluzzii* sur la peau semble un préalable indispensable à l'échantillonnage dans l'évaluation des vaccins bloquant la transmission (TBV).

Les résultats de cette étude indiquent que l'infection parasitaire est pérenne durant toute l'année et que la prévalence parasitaire était pratiquement plus élevée dans le groupe d'âge de 9-18 que les autres groupes d'âge. La prévalence gamétoctaire était plus élevée chez les participants des groupes d'âge 9-18 ans et 5-8 ans. Les taux de gorgement et de survie étaient élevés pendant toute l'étude. Les taux d'infection oocystiques les plus élevés ont été retrouvés durant la période de septembre-décembre en 2019. La positivité du DSF était aussi plus élevée chez le même groupe d'âge (9-18 ans) que les deux autres groupes d'âge.

Ces résultats nous ont montré l'importance des groupes d'âge pour un meilleur choix dans l'échantillonnage des futurs essais de vaccins bloquant la transmission au niveau communautaire.

9. RECOMMANDATIONS

A l'issu de cette étude et vu nos résultats nous recommandons:

➤ **Au PNLP**

- D'élargir la chimio prévention saisonnière au groupe d'âge 5-18 ans.
- De renforcer la collaboration avec les structures de recherche telle que la MRTC en multipliant les études sur la transmission du paludisme avec toutes ses composantes afin d'adopter de méthodes adéquats de lutte contre ladite maladie.

➤ **Au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

- De s'impliquer aux renforcements des capacités du centre de recherche et de formation sur le paludisme (MRTC)

➤ **Aux chercheurs**

- De mener des études similaires pour faciliter l'échantillonnage dans les futurs essais de vaccins bloquant la transmission

➤ **Aux populations des sites d'étude :**

- De bien renforcer la coopération afin de faciliter l'atteinte des objectifs dans les activités de recherche.

10 . REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Assadou et al. (2017). Malaria infection and gametocyte carriage rates in preparation for transmission blocking vaccine trials in Bancoumana, Mali. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 97(1), 183–187. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0845>

Assani et al. (2002). Expression of Plasmodium falciparum C-terminal region of merozoite surface protein (PfMSP119), a potential malaria vaccine candidate, in tobacco. *Plant Science*, 162(3), 335–343. [https://doi.org/10.1016/S0168-9452\(01\)00555-6](https://doi.org/10.1016/S0168-9452(01)00555-6)

Bernabeu et al. (2012). Plasmodium vivax malaria in Mali: A study from three different regions. *Malaria Journal*, 11(1), 405. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-11-405>

Bischoff. (2001). Etude de deux membres de la superfamille multigénique Pf60/var de Plasmodium falciparum, exprimés par recodage traductionnel programmé. In *Thèse de Ph.D. Université de Paris 7, Paris, France*.

Boudin, C., Olivier, M., Molez, J. F., Chiron, J. P., & Ambroise-Thomas, P. (1993). High human malarial infectivity to laboratory-bred Anopheles gambiae in a village in Burkina Faso. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 48(5), 700–706. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1993.48.700>

Bousema, J., Drakeley, C., & Sauerwein, R. (2006). Sexual-Stage Antibody Responses to P. falciparum in Endemic Populations. *Current Molecular Medicine*, 6(2), 223–229. <https://doi.org/10.2174/156652406776055140>

Brickley et al. (2016). Utilizing direct skin feeding assays for development of vaccines that interrupt malaria transmission: A systematic review of methods and case study HHS Public Access. *Vaccine*, 34(48), 5863–5870. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.027>

Butcher, G. A. (1997). Antimalarial drugs and the mosquito transmission of Plasmodium. *International Journal for Parasitology*, 27(9), 975–987. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(97\)00079-9](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(97)00079-9)

Carter, R., Gwadz, R. W., & McAuliffe, F. M. (1979). Plasmodium gallinaceum: Transmission-blocking immunity in chickens. I. Comparative immunogenicity of gametocyte- and gamete-

containing preparations. *Experimental Parasitology*, 47(2), 185–193.
[https://doi.org/10.1016/0014-4894\(79\)90072-9](https://doi.org/10.1016/0014-4894(79)90072-9)

Chen, P., Tu, Y., Wang, F., Li, F., & Yang, L. (1998). [Effect of dihydroquinghaosu on the development of *Plasmodium yoelii yoelii* in *Anopheles stephensi*]. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi = Chinese Journal of Parasitology & Parasitic Diseases*, 16(6), 421–424. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12078286>

Coleman, R. E., Polsa, N., Eikarat, N., Kollars, J., & Sattabongkot, J. (2001). Prevention of sporogony of *Plasmodium vivax* in *Anopheles dirus* mosquitoes by transmission-blocking antimalarials. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 65(3), 214–218.
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.2001.65.214>

Coulibaly M. B et al. (2017). Optimizing Direct Membrane and Direct Skin Feeding Assays for *Plasmodium falciparum* Transmission-Blocking Vaccine Trials in Bancoumana, Mali. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 97(3), 719–725. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-1000>

Coz, P. J., & Picq, T. T. J. (1972). *Étude au laboratoire de la réceptivité à Laverania falcipara d'Anopheles gambiae A et Anopheles gambiae B*. 65, 668–675.

Diallo et al. (2008). Evaluation and optimization of membrane feeding compared to direct feeding as an assay for infectivity. *Malaria Journal*, 7. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-7-248>

Dimopoulos, G., Seeley, D., Wolf, A., & Kafatos, F. C. (1998). Malaria infection of the mosquito *Anopheles gambiae* activates immune-responsive genes during critical transition stages of the parasite life cycle. *EMBO Journal*, 17(21), 6115–6123.
<https://doi.org/10.1093/emboj/17.21.6115>

Doumbo, O. (1992). 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. <Http://Www.Theses.Fr>. Retrieved from <http://www.theses.fr/1992MON20039>

Doumbo, O. K., Niaré, K., Healy, S. A., Sagara, I., & Duffy, P. E. (2018). Malaria Transmission-Blocking Vaccines: Present Status and Future Perspectives. In *Towards Malaria Elimination - A*

Leap Forward. <https://doi.org/10.5772/intechopen.77241>

DOUMBO O et al. (1991). *Les aspects parasitologiques de l'épidémiologie du paludisme dans le Sahara Malien*. 38(2), 103–109. Retrieved from

https://www.mendeley.com/catalogue/1d4ce156-ef91-3add-8682-17565f38b508/?utm_source=desktop&utm_medium=1.19.4&utm_campaign=open_catalog&use_rDocumentId=%7B82809009-fca6-3b1b-891a-b0b0950ef18a%7D

Duffy, P. E., & Kaslow, D. C. (1997). A novel malaria protein, Pfs28, and Pfs25 are genetically linked and synergistic as falciparum malaria transmission-blocking vaccines. *Infection and Immunity*, 65(3), 1109–1113. <https://doi.org/10.1128/iai.65.3.1109-1113.1997>

Dumay. (2003). *Les avancées de la recherche dans l'élaboration d'un vaccin contre le paludisme*. Thèse de doctorat, université de Lyon 1, France.

Engers, H. . (2001). Situation et perspectives en prophylaxie antipaludique. *Bull Soc Pathol Exot*, 94(2), 147–14.

Farnert, A., Snounou, G., Rooth, I., & Bjorkman, A. (1997). Daily dynamics of Plasmodium falciparum subpopulations in asymptomatic children in a holoendemic area. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 56(5), 538–547. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1997.56.538>

Fontenille D et al. (2003). *MOTS-CLES • Anophèles-Paludisme-A frique-Spécial i o n. SYSTEMATICS AND BIOLOGY OF ANOPHELES MOSQUITO VECTOR OF PLASMODIUM IN AFRICA: NEW DATA.*

GAMAGE-MENDIS, A. C., RAJAKARUNA, J., CARTER, R., & MENDIS, K. N. (1992). Transmission blocking immunity to human Plasmodium vivax malaria in an endemic population in Kataragama, Sri Lanka. *Parasite Immunology*, 14(4), 385–396. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.1992.tb00013.x>

Genton B. (2001). Vaccins antimalariques : développement de nouvelles technologies pour l'immunisation - Revue Médicale Suisse. Retrieved March 18, 2021, from <https://www.revmed.ch/RMS/2001/RMS-2348/21421>

Ghebreyesus et al. (1999). Incidence of malaria among children living near dams in northern Ethiopia: Community based incidence survey. *British Medical Journal*, 319(7211), 663–666. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7211.663>

Githeko, A. K., Brandling-Bennett, A. D., Beier, M., Atieli, F., Owaga, M., & Collins, F. H. (1992). The reservoir of plasmodium falciparum malaria in a holoendemic area of Western Kenya. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 86(4), 355–358. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(92\)90216-Y](https://doi.org/10.1016/0035-9203(92)90216-Y)

Gozar, M. M. G., Price, V. L., & Kaslow, D. C. (1998). Saccharomyces cerevisiae-secreted fusion proteins Pfs25 and Pfs28 elicit potent Plasmodium falciparum transmission-blocking antibodies in mice. *Infection and Immunity*, 66(1), 59–64. <https://doi.org/10.1128/iai.66.1.59-64.1998>

GRASSI. (1899). Ciclo evolutivo delle semilune nell' « Anopheles claviger » ed altri studi sulla malaria dall'ottobre 1898 al maggio 1899. *Atti d. Soc. Per Gli Studi d. Malaria*, 1, 14.

Graves et al. (1988). Measurement of malarial infectivity of human populations to mosquitoes in the Madang area, Papua New Guinea. *Parasitology*, 96(2), 251–263. <https://doi.org/10.1017/S003118200005825X>

GREEN. (1929). Observations on some factors influencing the infectivity of malarial gamete carriers in Malaya to Anopheles maculatus No Title. *Bulletin of the Institute for Medical Research, Federated Malay States*, (5), 1-41.

Greenwood, B., & Targett, G. (2009, September). Do we still need a malaria vaccine? *Parasite Immunology*, Vol. 31, pp. 582–586. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2009.01140.x>

Hallett et al. (2006). Chloroquine/sulphadoxine-pyrimethamine for gambian children with malaria: transmission to mosquitoes of multidrug-resistant Plasmodium falciparum. *PLoS Clinical Trials*, 1(3), e15. <https://doi.org/10.1371/journal.pctr.0010015>

Hogan, A. B., Winskill, P., & Ghani, A. C. (2020). Estimated impact of RTS,S/AS01 malaria vaccine allocation strategies in sub-Saharan Africa: A modelling study. *PLOS Medicine*, 17(11), e1003377. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003377>

- Kaslow, D. C., Isaacs, S. N., Quakyi, I. A., Gwadz, R. W., Moss, B., & Keister, D. B. (1991). Induction of *Plasmodium falciparum* transmission-blocking antibodies by recombinant vaccinia virus. *Science*, 252(5010), 1310–1313. <https://doi.org/10.1126/science.1925544>
- Kaslow et al. (1988). A vaccine candidate from the sexual stage of human malaria that contains EGF-like domains. *Nature*, 333(6168), 74–76. <https://doi.org/10.1038/333074a0>
- Kaushal, D. C., Carter, R., Renner, J., Grotendorst, C. A., Miller, L. H., & Howard, R. J. (1983). Monoclonal antibodies against surface determinants on gametes of *Plasmodium gallinaceum* block transmission of malaria parasites to mosquitoes. *The Journal of Immunology*, 131(5).
- Klein, T. A., Lima, J. B., Tada, M. S., & Miller, R. (1991). Comparative susceptibility of anopheline mosquitoes in Rondonia, Brazil to infection by *Plasmodium vivax*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 45(4), 463–470. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1991.45.463>
- Knowles, Gupta, B. M. Das. (1932). A Study of Monkey-Malaria, and Its Experimental Transmission to Man. *The Indian Medical Gazette*, 67(6), 301–320. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29010910>
- Laveran, A. (1881). Description d'un nouveau parasite découvert dans le sang des malades atteints de fièvre palustre. *CR Séances Acad Sci*, 627–630.
- Lensen, A., Bril, A., Van De Vegte, M., Van Gemert, G. J., Eling, W., & Sauerwein, R. (1999). *Plasmodium falciparum*: Infectivity of cultured, synchronized gametocytes to mosquitoes. *Experimental Parasitology*, 91(1), 101–103. <https://doi.org/10.1006/expr.1998.4354>
- Mamadou B Coulibaly, these de pharmacie. (1999). *Comparaison de deux méthodes d'infection expérimentale des moustiques comme moyens d'évaluation des vaccins de blocage de la transmission du paludisme à Bancoumana*. Université de Bamako, Mali.
- Milek, R. L. B., DeVries, A. A. F., Roeffen, W. F. G., Stunnenberg, H., Rottier, P. J. M., & Konings, R. N. H. (1998). *Plasmodium falciparum*: Heterologous synthesis of the transmission-blocking vaccine candidate Pfs48/45 in recombinant vaccinia virus-infected cells. *Experimental Parasitology*, 90(2), 165–174. <https://doi.org/10.1006/expr.1998.4315>

Milek et al. (1998). Immunological properties of recombinant proteins of the transmission blocking vaccine candidate, Pfs48/45, of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* produced in *Escherichia coli*. *Parasite Immunology*, 20(8), 377–385. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3024.1998.00171.x>

Milek, R. L. B., Stunnenberg, H. G., & Konings, R. N. H. (2000). Assembly and expression of a synthetic gene encoding the antigen Pfs48/45 of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* in yeast. *Vaccine*, 18(14), 1402–1411. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(99\)003928](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(99)003928)

Muirhead-Thomson, R. . (1954). Factors determining the true reservoir of infection of *Plasmodium falciparum* and *Wuchereria bancrofti* in a West African village. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 48(3), 208–225. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(54\)90067-X](https://doi.org/10.1016/0035-9203(54)90067-X)

Mulder B et al. (1994). Malaria transmission-blocking activity in experimental infections of *Anopheles gambiae* from naturally infected *Plasmodium falciparum* gametocyte carriers. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 88(1), 121–125. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(94\)90534-7](https://doi.org/10.1016/0035-9203(94)90534-7)

Ng, O. T et al. (2008). Naturally acquired human *Plasmodium knowlesi* infection, Singapore. *Emerging Infectious Diseases*, 14(5), 814–816. <https://doi.org/10.3201/eid1405.070863>

Niangaly et al. (2017). *Plasmodium vivax* Infections over 3 Years in Duffy Blood Group Negative Malians in Bandiagara, Mali. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 97(3), 744–752. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0254>

Outchkourov et al. (2007). Epitope analysis of the malaria surface antigen Pfs48/45 identifies a subdomain that elicits transmission blocking antibodies. *Journal of Biological Chemistry*, 282(23), 17148–17156. <https://doi.org/10.1074/jbc.M700948200>

Pudney, M., Billingsley, P. F., & Sinden, R. E. F. (1994). Inhibitory action of the anti-malarial compound atovaquone (566C80) against *Plasmodium berghei* ANKA in the mosquito, *Anopheles stephensi*. *Parasitology*, 108(4), 383–388. <https://doi.org/10.1017/S0031182000075922>

Riehle, M. M., Markianos, K., Lambrechts, L., Xia, A., Sharakhov, I., Koella, J. C., & Vernick, K. D. (2007). A major genetic locus controlling natural *Plasmodium falciparum* infection is shared by East and West African *Anopheles gambiae*. *Malaria Journal*, 6, 87. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-6-87>

Riehle M et al. (2006, April 28). Natural malaria infection in *Anopheles gambiae* is regulated by a single genomic control region. *Science*, Vol. 312, pp. 577–579. <https://doi.org/10.1126/science.1124153>

Robert, V., Read, A. F., Essong, J., Tchuinkam, T., Mulder, B., Verhave, J. P., & Carnevale, P. (1996). Effect of gametocyte sex ratio on infectivity of *Plasmodium falciparum* to *Anopheles gambiae*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 90(6), 621–624. [https://doi.org/10.1016/S0035-9203\(96\)90408-3](https://doi.org/10.1016/S0035-9203(96)90408-3)

Robert, V., Sokhna, C. S., Rogier, C., Ariey, F., & Trape, J. F. (2003). Sex ratio of *Plasmodium falciparum* gametocytes in inhabitants of Dielmo, Senegal. *Parasitology*, 127(1), 1–8. <https://doi.org/10.1017/S0031182003003299>

Ross, R. (1898). The rôle of the mosquito in the evolution of the malarial parasite. *The Lancet*, 2, 488–489.

Ross, Ronald. (1897). On some peculiar pigmented cells found in two mosquitos fed on malarial blood. *British Medical Journal*, 2(1929), 1786–1788. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.1929.1786>

Sagara et al. (2018). Safety and immunogenicity of Pfs25H-EPA/Alhydrogel, a transmission-blocking vaccine against *Plasmodium falciparum*: a randomised, double-blind, comparator-controlled, dose-escalation study in healthy Malian adults. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(9), 969–982. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30344-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30344-X)

Schaudinn. (1900). Untersuchungen über den Generationswechsel bei Coccidien. In *Zool. Jahrb., Anat. Abt.* (Vol. 13, pp. 197–292).

Stephens, J. W. W. (1922). A New Malaria Parasite of Man. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 16(4), 383–388. <https://doi.org/10.1080/00034983.1922.11684331>

Talman et al. (2020). Uptake of *Plasmodium falciparum* Gametocytes During Mosquito

Bloodmeal by Direct and Membrane Feeding. *Frontiers in Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00246>

Targett et al. (2001). Artesunate reduces but does not prevent posttreatment transmission of *Plasmodium falciparum* to *Anopheles gambiae*. *Journal of Infectious Diseases*, 183(8), 1254–1259. <https://doi.org/10.1086/319689>

Tarshis, I. B. (1958). Feeding techniques for bloodsucking arthropods. *Feeding Techniques for Bloodsucking Arthropods*, 3, 767–783.

Tchuinkam, T., Mulder, B., Verhave, J. P., Boudin, C., Carnevale, P., & Robert, V. (1993). Infections expérimentales d'*Anopheles gambiae* à *Plasmodium falciparum* de porteurs de gamétocytes naturellement infectés au Cameroun: facteurs influençant l'infectiosité des moustiques. *Trop Med Parasitol*, 44(4), 271–276.

Toure et al. (1998). Gametocyte infectivity by direct mosquito feeds in an area of seasonal malaria transmission: Implications for Bancoumana, Mali as a transmission- blocking vaccine site. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 59(3), 481–486. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1998.59.481>

Touré et al. (1998). The distribution and inversion polymorphism of chromosomally recognized taxa of the *Anopheles gambiae* complex in Mali, West Africa. *Parassitologia*, 40(4), 477–511. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10645562>

Van Dijk et al. (2001). A central role for P48/45 in malaria parasite male gamete fertility. *Cell*, 104(1), 153–164. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00199-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00199-4)

Welch. (1897). *Plasmodium falciparum* Welch, 1897 - Agent du paludisme, Agent de la malaria - Taxonomie. Retrieved December 10, 2020, from https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/840915/tab/taxo

Nom : **SACKO**

Prénom : **Ladji**

Titre : **Mesure de la transmission du paludisme au niveau communautaire par la technique de gorgement direct de *Anopheles coluzzii* sur la peau à Bancoumana, Mali.**

Année de soutenance : **2021**

Ville de soutenance : **Bamako**

Lieu de dépôt : **Bibliothèque de la faculté de pharmacie**

Secteur d'intérêt : **Santé publique, paludisme**

Résumé

Le paludisme constitue un problème majeur de santé publique dans le monde. L'accroissement de la résistance des parasites aux médicaments antipaludiques et des moustiques aux insecticides suscitent une nouvelle approche. L'espoir se focalise sur les vaccins. Les vaccins bloquant la transmission du paludisme (TBV) y figurent mais posent encore d'énormes difficultés dans l'évaluation sur le terrain. Aujourd'hui la technique de gorgement direct sur la peau (ou Direct Skin Feeding=DSF) est l'outil d'évaluation d'un TBV le plus proche des conditions naturelles (comparée à la technique de gorgement direct sur membrane).

La mesure de la transmission à travers le DSF a l'avantage d'identifier les individus « réservoirs de parasites ». C'est dans ce cadre que cette étude se propose de mesurer la transmission du paludisme à Bancoumana en utilisant le gorgement direct des moustiques sur la peau pour une meilleure évaluation des TBV

Entre mars 2018 et avril 2020, une étude longitudinale a été lancée dans le village de Bancoumana au Mali. Environ 1 800 personnes âgées de 6 mois à 65 ans ont été inscrites dans deux cohortes distinctes: la cohorte de gorgement direct sur la peau (DSF) et la cohorte de surveillance des parasites (PS). Tous les individus sont passés mensuellement pour des frottis de paludisme, tandis que les participants au DSF ont subi également un test de gorgement direct sur la peau à chaque visite en utilisant les *Anopheles coluzzii* élevés dans des insectariums. Au cours de l'étude, les données sur la parasitémie pendant les saisons sèches et pluvieuses ont été générées, indiquant que les enfants âgés de 9 à 18 ans portent le fardeau d'infection le plus élevé tout au long de l'année. Cette prépondérance de l'infection est confirmée dans les données du DSF où des tests positifs ont été observés le plus fréquemment chez les enfants âgés de 9 à 18 ans. À ce jour, plus de 10 000 DSF ont été réalisées et 89% des DSF positifs ont été observés chez les 9-18 ans, 8% chez les enfants de 5 à 8 ans et 3% chez les ≥ 19 ans.

Mots clés : **Paludisme, *Anopheles coluzzii*, gorgement direct sur la peau et vaccin bloquant la transmission.**

Name : **SACKO**

First name : **Ladji**

Title : **Measurement of malaria transmission at the community level by the direct skin feeding technical of *Anopheles coluzzii* in Bancoumana, Mali**

Year of defense : **2021**

City of defense : **Bamako**

Place of deposit : **Library of the Faculty of Pharmacy**

Sector of interest : **Public Health, Malaria**

Abstract

Malaria is a major public health problem in the world. The increasing resistance of parasites to antimalarial drugs and of mosquitoes to insecticides is prompting a new approach. Hope is focused on vaccines. Vaccines that block the transmission of malaria (TBV) are included but still cause enormous challenges in field of evaluation. Today the technique of direct skin feeding (DSF) is the tool for evaluating a TBV closest to natural conditions (compared to the technique of direct membrane feeding).

The measurement of transmission through the DSF has the advantage of identifying individuals "reservoirs of parasites". It is in this context that this study proposes to measure the transmission of malaria in Bancoumana by using the direct skin feeding of mosquitoes for a better evaluation of TBV.

Between March 2018 and April 2020, a longitudinal study was launched in the village of Bancoumana in Mali. Approximately 1,800 people aged 6 months to 65 years were enrolled in two separate cohorts: the Direct Skin Feeding (DSF) cohort and the Parasite Surveillance (PS) cohort. All individuals were monthly screened for malaria blood smear, while DSF participants also underwent a direct skin feeding test at each visit using *Anopheles coluzzii* reared in insectaries. During the study, data on parasitaemia during dry and rainy seasons was generated, indicating that children aged 9 to 18 carry the highest infection burden throughout the year. This preponderance of infection is confirmed in data from the DSF, where positive tests were most frequently observed in children aged 9 to 18 years. Today, more than 10,000 DSF have been performed and 89% of positive DSF have been observed in 9-18 year olds, 8% in children 5 to 8 years old, and 3% in children. ≥ 19 years.

Key words: **Malaria, *Anopheles coluzzii*, direct skin feeding and transmission blocking vaccine.**

SERMENT DE GALIEN

- Je jure en présence des maîtres de cette Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes chers condisciples.
- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement;
- D'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession, avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.
- 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!