

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE.

REPUBLIQUE DU MALI.

Un Peuple-Un But-Une Foi

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO
FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE.

ANNEE ACADEMIQUE 2020-2021

THESE N° _____

TITRE

**LES FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES A L'INFECTION PALUSTRE CHEZ LES ENFANTS
DE 0 A 10 ANS A OUELESSEBOUGOU, MALI**

THESE

Présentée et soutenue publiquement devant la faculté de médecine et d'odontostomatologie
(FMOS)

le 13/08/2021.....par Monsieur

Soumaïla Diarra

Pour obtenir le grade de docteur en médecine

(Diplôme d'Etat).

JURY

<u>PRESIDENT</u> :	Prof. Mouctar DIALLO
<u>MEMBRE DU JURY</u> :	Dr Souleymane DIARRA
<u>MEMBRE DU JURY</u> :	Dr Yacouba CISSOKO
<u>CO-DIRECTEUR</u> :	Dr.Djibrilla Issiaka TOURE
<u>DIRECTEUR DE THESE</u> :	Prof. Alassane DICKO

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

DEDICACES

A ALLAH TOUT PUISSANT !!!

Merci de m'avoir donné la force et le courage de mener à terme ce travail.

A ma mère Djéneba Traoré

Chère mère, éducatrice exemplaire tu n'es jamais fatigué. Tu m'as appris à accepter et aimer les autres avec leurs différences en cultivant ainsi en moi les vertus de la tolérance et de l'amour du prochain sur un fond de tendresse et d'affectivité. Trouve ici chère mère l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon amour indéfectible.

A la mémoire de mon père Soumana Diarra

Cher père tu as toujours été soucieux de l'avenir de la famille. Tu n'as jamais su faire la différence entre tes enfants et ceux des autres par ce que pour toi tous les enfants étaient les tiens. Ton amour pour la famille, ta dignité, ton enseignement, ton sens de l'honneur et tes soucis du travail bien fait nous servent de modèle. Homme humble et modeste, tu m'avais toujours dit de faire avec amour, honnêteté, loyauté et courage tout ce j'entreprends dans la vie sans jamais abandonner quelque soient les circonstances. Mon admiration pour toi est sans limite. Ce travail est tien. Que ton âme repose en Paix. AMEN !!!

A mes frères et sœurs DIARRA

Votre soutien ne m'a jamais fait défaut et soyez en rassuré du mien car unis pour le meilleur et le pire nous sommes condamné à œuvrer main dans la main pour soulever haut et fort le flambeau de la famille DIARRA. Ce travail est le fruit de notre fraternité. Que nos liens fraternels se resserrent davantage !

A mes oncles: Mama et Soumaila Keita.

Votre soutien ne m'a jamais fait défaut et soyez en rassuré du mien car unis pour le meilleur et le pire nous sommes condamné à œuvrer main dans la main pour soulever haut et fort le flambeau de la famille. Ce travail est le fruit de notre aide. Que nos liens se resserrent davantage !

Au Mahamadou Almahamoudou Maïga

Tu as été plus qu'un collègue et un ami, tu es mon frère. Tu as été un véritable conseiller pour moi. Tu as toujours répondu présent et avec enthousiasme quand j'avais besoin de toi. Tu m'as gratifié de tant de respect. La solidarité a été grande tant dans la compréhension que dans la disponibilité. Merci du fond du cœur pour l'empathie et du soutien qui n'ont jamais fait défaut. En ce moment solennel je te dis merci pour tout. Ce travail est le tien.

REMERCIEMENTS

Je tiens à adresser mes sincères remerciements:

A ma chère partie, le Mali

Je prie pour que la paix, la stabilité et la quiétude qui étaient les tiennes te reviennent à jamais.

Au Professeur Alassane DICKO et au Dr Djibrilla Issiaka TOURE qui ont bien voulu m'accepter dans leur équipe de recherche et de m'avoir formé durant ce travail.

A tous mes enseignants du primaire au secondaire

A tout le corps professoral de la faculté de médecine et d'odontostomatologie (FMOS)

A ma famille DIARRA a Koury

Sitan DIARRA, Assetou DIARRA, Vamara DIARRA, Alaqqane DIARRA, Moussa DIARRA, Mariam DIARRA, Drissa DIARRA, Yaya DIARRA, Mamadou DIARRA, Soumaila TRAORE, Mariam TRAORE, Mohamed DIARRA etc....

Votre simplicité, votre sensibilité aux problèmes des autres font de vous une famille admirable. Je vous dis tout simplement merci pour tout ce que vous avez fait pour moi et puisse Dieu vous récompenser pour vos bienfaits.

A la famille KEITA à Bamako

Mama KEITA ,Soumaila KEITA,Sitan DIARRA ,Mayamba KEITA, Aboubacar KEITA,Yaya KEITA ,
Moussa KEITA, Sidiki KEITA etc Il m'est particulièrement difficile de trouver les mots exacts
pour vous dire merci. Vous m'avez accueilli les bras ouverts. Chacun de vous n'a ménagé aucun
effort pour donner le meilleur de lui-même pour que je puisse parvenir au bout de ce long
chemin. Merci pour cet accueil chaleureux dont je suis l'objet. Recevez ici toute ma gratitude et
mon profond respect.

**A Mr Sidiki DENON et famille ainsi qu'à son ami Sinaly SIDIBE et Brehima YALCOUYE et famille
tous à BAMAKO** Je vous remercie tous de m'avoir soutenu et donner le courage de parcourir ce
long chemin. Votre soutien a été sans faille. Je ne saurai jamais vous oublier. Ce travail est le
fruit de vos efforts conjugués.

A mes amis de la faculté de médecine et d'odontostomatologie (FMOS)

Tata TOURE ,Amadou B DEMBELE, Mamadou TRAORE, Oumar DIARRA etc... Vous avez été pour
moi des frères, des compagnons de lutte. Je souhaite que ce lien soit encore plus solide et qu'il ne
soit jamais altéré jusqu'à la fin de nos jours. Ce travail est le vôtre.

A mes aînés et à mes collègues thésards du MRTC a OUELESSEBOUGOU

Dr Youssoufa SIDIBE, Dr Gaoussou SANTARA, Dr Moussa M. TRAORE, Dr Almouhamoudou
MAHAMAR, Dr Oumar Ataher TOURE, Dr Seydou TRAORE, Dr Ibrahim SOUMBOUNOU,
Mamoudou SAMASEKOU, Oumar DICKO, Dr NIAMBELE, Makono DIALLO, Seydina MAGIRAGA,
Oulematou N'DIAYE, Issiaka SAMAKE. Tous, vous avez répondu présent et avec enthousiasme à
mes appels pour me servir le long de ce travail. Je vous souhaite plein de succès dans la vie.

Au Dr Djibrilla Issiaka TOURE

Votre rigueur scientifique, votre disponibilité, et votre souci du travail bien fait ont été d'un
grand apport dans la réalisation de ce travail. Je vous remercie du fond du cœur pour la marque
de confiance que vous avez place en moi.

Au Dr Halimatou DIAWARA

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

Au Dr Mahamadou Almahamoudou

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

Au Dr Moussa M TRAORE

J'ai été très ravi d'apprendre auprès de vous cher grand frère. Votre soutien moral, votre gentillesse et vos conseils ne m'ont jamais fait défaut. Ce travail est en fait le vôtre. Que Dieu vous accompagne dans vos projets de tous les jours. Amen !

Dr Gaoussou SANTARA

Ce fut un grand honneur de travailler et d'apprendre avec vous grâce à votre rigueur scientifique, votre disponibilité, vos encouragements qui ont été d'un grand apport dans la réalisation de ce travail. Je vous remercie du fond du cœur.

Au Dr Youssoufa SIDIBE

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

Au Dr Seydou TRAORE

Votre collaboration a été d'un intérêt particulier pour moi en tant que chercheur dévoué mais aussi dans la qualité des conseils prodigués. Votre sens de rigueur, de soucis constant du travail bien fait font de vous un modèle de chercheur pour moi. Soyez rassurer que je préserverai ces valeurs que vous avez su inculquer en moi. Veuillez accepter ici mon profonde reconnaissance et mes sincères remerciements.

Au Dr Ibrahim SOUMBOUNOU

Votre abord m'a été utile et bénéfique. J'ai découvert en vous une personnalité simple, aimable et respectueuse. Veuillez accepter ici mon profonde reconnaissance et mes sincères remerciements.

Au Dr Mamoudou SAMASEKOU

Votre franc parlé, votre ouverture à tout le monde et votre souci du travail bien fait a fait de vous un grand frère exemplaire pour moi. Veuillez accepter ici mon profonde reconnaissance et mes sincères remerciements.

Au Dr Oumar DICKO

Votre empathie, votre esprit critique et votre respect envers moi me sera inoubliable. Veuillez accepter ici mon profonde reconnaissance et mes sincères remerciements.

Aux techniciens du MRTC à OUELESSEBOUGOU

Bakary S DIARRA, Sekouba KEITA, Adama DEMBELE, Adama SISSOKO, Idrissa SAMAKE, Ladjji DIARASSOUBA. 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 votre bonne collaboration. Je vous souhaite une bonne carrière professionnelle.

Aux sages-femmes et infirmières du MRTC à OUELESSEBOUGOU

Korotimi DEMBELE, Ami FANE, Wassa Z. DOUMBIA, Saran SAMAKE. Merci pour votre franche collaboration. Bonne carrière a vous toutes.

Aux Data managers à Ouélessébougou

Ibrahim DIARRA, Alhousseyni DICKO, Merci pour votre fraternité.

A tous nos guides à OUELESSEBOUGOU

Madou DOUMBIA, Dama DOUBIA, Bakary SAMAKE, Sidy DIALLO. Un grand merci à chacun de vous.

Aux chauffeurs du MRTC à OUELESSEBOUGOU

Gabriel SAMAKE, Madou DIALLO etc..... Merci de nous avoir fait parcourir le "Djitoumou" en toute sécurité. Je vous dis du fond du cœur merci pour votre disponibilité.

A notre planton : Lassine SAMAKE

Aux gardiens : Keriba SAMAKE, Moussa SAMAKE et Dramane DOUMBIA

A la cuisinière : Birassoum TRAORE, Merci pour tes plats délicieux qui m'a toujours fait reprendre de l'énergie lorsque j'étais épuisé merci pour ta conscience professionnelle et ton souci pour le travail bien fait.

A toute la population du district sanitaire de Ouélessébougou pour sa collaboration.

A tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail

HOMMAGES AU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Professeur Mouctar DIALLO

- Titulaire d'un doctorat (PhD) en Parasitologie et Entomologie médicale ;
- Professeur de Parasitologie, Mycologie à la faculté de Pharmacie (PAPH) ;
- Responsable de l'unité de diagnostic parasitaire au Malaria Research and Training Center à la FMOS et FAPH ;
- Chef de DER des sciences fondamentale de la FAPH ;
- Président de l'association des biologistes techniciens de laboratoire du Mali.

Permettez-nous de vous remercier cher maître de la confiance que vous nous avez faite en acceptant de présider ce jury. Nous avons beaucoup admiré vos immenses qualités humaines, sociales et scientifiques tout au long de ce travail. Vous avez cultivé en nous, le sens du travail bien fait. Votre simplicité, votre disponibilité, votre rigueur, votre dynamisme font de vous un maître apprécié de tous. Trouvez ici, cher maître l'expression de notre profonde gratitude et de notre indéfectible disponibilité.

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY

Dr Souleymane S DIARRA

- Médecin spécialiste en Epidémiologie
- Assistant au DER de Santé Publique, FMOS/USTTB
- Ancien Coordinateur clinique du projet Immuno-EPI/ MRTC
- Chef de service des opérations d'urgence de santé Publique, DOU-SP/INSP
- Coordinateur pays du projet Afrique contre les épidémies

Cher maitre

Ce travail est avant tout le fruit de vos efforts. Votre humanité, votre simplicité, la clarté de vos enseignements, votre amour pour le travail bien fait imposent respect et admiration. Merci pour votre soutien et les conseils que vous nous avez prodigués. Permettez-moi cher maitre de vous adresser l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY

Dr Yacouba CISSOKO

- Praticien hospitalier au CHU de Point G
- Maître-assistant en Infectiologie à la faculté de médecine et d'odontostomatologie

Cher maître,

Nous nous réjouissons de votre présence au sein de ce jury. C'est un grand honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger ce travail malgré vos multiples occupations. Cher maître, votre simplicité, votre sourire constant, votre esprit critique, votre rigueur scientifique, et votre pragmatisme nous ont conduits vers vous. Trouver ici l'expression de notre plus haute considération.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTRICE DE THESE

Dr Djibrilla Issiaka TOURE

- Médecin spécialiste en santé publique,
- Diplôme universitaire sur le VIH et IST de l'université Paris VII
- Coordinateur clinique des essais de vaccine a Ouelessebouyou

Cher maître, Vos critiques et suggestions ont été d'un apport inestimable pour la réalisation de ce document. Nous avons apprécié vos qualités humaines et scientifiques tout au long de ce travail. Votre sens élevé du travail bien fait, votre disponibilité constante et surtout votre patience font de vous un maître respectable et admiré. Trouvez ici toute notre admiration ainsi que notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Prof Alassane DICKO

- Professeur titulaire en épidémiologie et de santé publique,
- Responsable du centre de recherche de Ouelessebouyou
- Chef de l'Unité d'épidémiologie, Bio-statistique et gestion des données au Malaria research and training Center, Faculté de pharmacie, Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie,

- Directeur de programme de recherche à la Faculté de pharmacie et à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie.

Cher maitre, Vous nous avez fait un immense honneur en nous acceptant dans votre équipe de recherche médicale. Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez placée en nous proposant ce travail. Tout au long de ce travail nous avons apprécié vos grandes qualités scientifiques et humaines, vos enseignements et surtout votre sens élevé de la responsabilité et de la rigueur dans le travail. Vous nous avez cultivé l'esprit d'équipe, l'endurance, la persévérance, le travail bien fait et surtout la patience. Que ce travail soit pour nous le moyen de vous exprimer une fois de plus notre disponibilité et notre haute considération.

LISTE DES ABREVIATIONS, DES FIGURES ET DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS

ACT : Artémisinin Combinaison Treatment

AMA : Apical Membrane Antigen

AQ : Amodiaquine

BNDA : Banque Nationale de Développement Agricole du Mali

CIVD : Coagulation Intra Vasculaire Disséminée

CPN : Consultation Périnatale

CPS : Chimio prévention du Paludisme Saisonnier

CRF : Case Report Form

CSCom : Centre de Santé Communautaire

CSP : Circum Sporozoite Protein

CSRéf : Centre de Santé de Référence

CTA : Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine

EDM : Energie Du Mali

EDSM : Enquête Démographique et de Sante du Mali

ELISA: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay

FM : Frottis Mince

GE : Goutte Epaisse

G6PD : Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase

GLURP : Glutamate Rich Protein

GSK: GlaxoSmithKline

ICAM : Intercellular Molecule Adhesion

IgG : Immunoglobulin G

IgM : Immunoglobulin M

IV : Intra Veineux

Kg : Kilogramme

LSHTM : London School of Hygiene & Tropical Medicine

ml : Millilitre

MILD : Moustiquaires Imprégnées d'Insecticide Longue Durée d'action

MGG: May-Grünwald-Giemsa

MRTC: Malaria Research and Training Center

MSP : Merozoite Surface Protein

NIAID : National Institute of Allergy and Infectious Diseases

NIH : National Institutes of Health

OHVN : Office de la Haute Vallée du Niger

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymérase Chain Reaction

PID : Pulvérisation Intra Domiciliaire

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

PRODESS : Programme de Développement Sanitaire et Social

QBC : Quantitative Buffy Coat

RESA: Ring-infected Erythrocyte Surface Antigen

SNPP : Syndrome Neurologique Post-Paludisme

SOTELMA : Société de Télécommunication du Mali

SP : Sulfadoxine-Pyriméthamine

SPH : Splénomégalie Palustre Hyperréactive

TDR: Test de Diagnostic Rapide

TNF: Tumor Necrosis Factor

USA: United States of America

VSA : Variantes de Surface Antigénique

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Le cycle biologique des anophèles.....	7
Figure 2 : Cycle du Plasmodium	12
Figure 3 : Carte du Mali montrant le site d'étude, Ouelessebougou.	39
Figure 4 : Indice gamétocytaire à <i>P. falciparum</i>	49

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I Formes cliniques selon l'espèce de Plasmodium (source).....	19
Tableau II : Critères de gravité 2000 de l'OMS du paludisme grave	20
Tableau III : Présentation et Posologie de l'Artemether 20 mg - Lumefantrine 120 mg, comprimé (CP).....	32
Tableau IV : Présentation et Posologie de l'artesunate-amodiaquine.....	32
Tableau V : Prise en charge des autres complications du paludisme grave chez l'enfant, associe au traitement anti palustre.	34
Tableau VI : Présentation et Posologie d'Artemether pour les enfants de 0-5 ans.....	35
Tableau VII : Présentation et Posologie d'Artemether pour les enfants de plus de 5 ans.....	35
Tableau VIII : Répartition des enfants par tranche d'âge selon la résidence.	45
Tableau IX : Répartition des enfants selon la tranche d'âge et le sexe	45
Tableau X : Indice plasmodique du paludisme selon la résidence	46
Tableau XI : Indice plasmodique de l'infection palustre à P. falciparum selon l'âge	46
Tableau XII : Indice plasmodique de l'infection palustre selon l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide a longue durée.	47
Tableau XIII : Couverture CPS des enfants ayant reçu au moins un passage.....	47
Tableau XIV : Indice plasmodique de l'infection palustre selon la couverture CPS	48
Tableau XV : Facteurs de risque associés à l'indice plasmodique chez les enfants de moins de 5 ans	48
Tableau XVI : Indice gamétocytaire à P. falciparum selon de la zone de résidence	49
Tableau XVII : Indice gamétocytaire à P.falciparum selon l'âge.....	50
Tableau XVIII : Indice gamétocytaire à P. falciparum selon la couverture CPS.....	50
Tableau XIX : Indice gamétocytaire à P. falciparum selon l'utilisation des moustiquaires	51

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION.....	1
2	OBJECTIFS	3
2.1	Objectif général :.....	3
2.2	Objectifs spécifiques :.....	3
3	GENERALITES	4
3.1	Définition.....	4
3.2	Epidémiologie	4
3.2.1	Les vecteurs :.....	5
3.2.2	Les parasites :.....	7
3.3	Indices épidémiologiques :	9
3.3.1	Indices chez l'homme :	9
3.3.2	Indices chez le vecteur :.....	9
3.4	Cycle biologique :.....	10
3.4.1	Chez l'homme ou la phase asexuée : la schizogonie :.....	10
3.4.2	Chez l'anophèle femelle ou la phase sexuée :.....	11
3.5	Physiopathologie du paludisme :.....	12
3.5.1	Accès palustre simple :	12
3.5.2	Paludisme grave :	13
3.5.3	Paludisme et immunité :.....	13
3.6	PLASMODIUM FALCIPARUM : UN DEFI SCIENTIFIQUE :	14
3.6.1	Les stratégies d'échappement de plasmodium à la réponse immune :.....	14
3.6.2	Variabilité génétique :	14
3.6.3	Polymorphisme génétique :.....	14
3.6.4	Les difficultés du développement du/des vaccin(s) contre le paludisme :	15
3.7	Diagnostic du paludisme :.....	17

3.7.1	Diagnostic clinique :	17
3.7.2	Diagnostic biologique :	24
3.7.2.1	Diagnostic direct :	24
3.7.2.2	Diagnostic indirect :	27
3.7.2.3	Bilan de gravité :	28
3.7.2.4	Diagnostic différentiel :	28
3.8	Lutte antipaludique :	28
3.8.1	Prévention :	28
3.8.2	Traitement :	31
3.8.2.1	Traitement curatif :	31
3.8.2.1.1	Pour la prise en charge des cas de paludisme simple :	32
3.8.2.1.2	Pour la prise en charge du paludisme grave et compliqué :	33
3.8.2.1.3	Traitement du paludisme chez la femme enceinte	37
4	METHODOLOGIE :	38
4.1	Site de l'étude :	38
4.1.1	Situation :	40
4.1.2	Population :	40
4.1.3	Activités socio-économiques et culturelles :	40
4.1.4	Climat et hydrographie :	40
4.1.5	Infrastructures et équipements :	40
4.2	Type et période d'étude :	42
4.3	Population d'étude :	42
4.3.1	Critères d'inclusion :	42
4.3.2	Critères de non-inclusion :	42
4.4	Procédures :	42
4.5	Collecte, gestion et analyse des données :	44

4.6	Considération éthique :.....	44
5	RESULTATS :.....	45
5.1	Caractéristiques sociodémographique.....	45
5.2	Caractéristiques épidémiologiques.....	46
6	DISCUSSION.....	52
6.1	Concernant la méthodologie.....	52
6.2	Concernant les caractéristiques sociodémographiques.....	52
6.2.1	La résidence.....	52
6.2.2	La tranche d'âge.....	53
6.3	Concernant les caractéristiques épidémiologiques.....	53
6.3.1	Concernant l'indice plasmodique de l'infection palustre.....	53
6.3.2	Concernant l'indice gamétocytaire.....	54
6.3.3	Concernant l'utilisation de MILD.....	54
6.3.4	Concernant la couverture de la CPS :.....	55
7	CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS :.....	55
7.1	Conclusions :.....	55
7.2	Recommandations :.....	55
8	REFERENCES:.....	56
9	ANNEXES.....	65

I. INTRODUCTION

Le paludisme est l'une des plus fréquentes et dangereuses maladies parasitaires tropicales dans le monde en général et en Afrique en particulier. En 2019, le nombre de cas de paludisme était estimé à 229 millions dans le monde dont 94 % (215 millions) dans la région Afrique de l'OMS. Durant la même période, le nombre de décès dû au paludisme a été estimé à 409 000 cas. Les enfants de moins de 5 ans ont représenté 67 % des décès associés au paludisme dans le monde en 2019[1]. En 2017, 93 % des cas de décès ont été enregistré en Afrique et *P. falciparum* est le parasite du paludisme le plus prévalent en Afrique ; il est en effet à l'origine de 99,7 % des cas de paludisme estimés en 2017 [2].

Le Mali, à l'instar de la plupart des pays de l'Afrique subsaharienne, enregistre le paludisme comme la première cause de mortalité et de morbidité. En 2018, selon le système d'information sanitaire, 2 614 104 cas de paludisme confirmés et 1 001 décès ont été enregistrés. Le paludisme constituait le premier motif de consultation avec (39 %) [3] dont 98,21% liés à l'espèce *P. falciparum* [4]. Toujours au Mali, en 2018 la prévalence du paludisme chez les enfants de 6-59 mois sur la base des tests de diagnostic rapide était de 19 % [3] et de 36 % selon les résultats de l'examen microscopique [5]. Ces estimations ont le mérite d'attirer l'attention sur le problème posé par cette endémie. Dans notre zone d'étude dans la région de Koulikoro la prévalence du paludisme était estimée à 22% chez les enfants selon le même rapport d'enquête démographique de santé de 2018.

En plus des pertes en vies humaines, le paludisme coûte cher en dépenses de santé publique et constitue un facteur d'aggravation de la pauvreté, une cause d'inégalité et un frein au développement [6].

Le choix de la tranche d'âge s'explique par le fait que les nombreuses interventions contre le paludisme essentiellement chez les enfants de 0 à 5 ans peuvent entraîner un changement de la tranche d'âge de survenu de nombreux cas de paludisme. Il a été affirmé par Pemberton-Ross et al (2015) que les programmes de CPS devraient avoir des effets globalement très positifs sur la santé, un déplacement de la morbidité chez les enfants plus âgées [7]. Nous cherchons à évaluer le taux d'infection palustre chez les enfants de moins de 5 ans car ce groupe d'âge a le plus grand nombre de décès et de morbidités dus au paludisme. Le fait d'étendre à 10 ans s'explique par le fait que les enfants de plus de 5 ans

présentent le risque le plus élevé de paludisme asymptomatique et gamétocytaire en raison d'une faible utilisation de MILD ce qui les met en danger selon Van Eijk AM et al (2020) [8].

La politique nationale de lutte contre le paludisme au Mali repose actuellement sur :

i) La prévention du paludisme par l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée (MILD) et la pulvérisation intra-domiciliaire (PID); ii) L'utilisation de tests de diagnostic rapide et le traitement par des médicaments antipaludiques pour la prise en charge précoce des cas fébriles ; iii) Le traitement préventif chez les nourrissons, les enfants (Chimio-prévention du paludisme saisonnier – CPS) et le traitement préventif intermittent chez les femmes enceintes (SP) ; iv) l'intensification de la lutte contre la résistance aux médicaments et aux insecticides qui est en train de se développer.

Sous l'effet de l'amélioration conjointe des mesures de lutte anti-palustre, le paludisme avait régressé depuis 2010 dans toutes les régions du monde mais le rapport sur le paludisme dans le monde publié le 20 novembre 2018 indique une augmentation des chiffres mondiaux en 2017 par rapport à 2015 et à 2016 [9]. Ce pendant on s'inquiète de la diminution de l'efficacité des combinaisons à base d'Artémésinine à la frontière entre la Thaïlande et le Cambodge, un site historique d'émergence de résistance aux médicaments antipaludiques [10].

Il existe un constat évident entre l'importance de tous les efforts déployés et la relative modestie des résultats obtenus. Malgré les efforts continus en matière de lutte et de prévention le paludisme reste encore un problème de santé chez les enfants. C'est pour cela qu'il nous a paru important de s'intéresser à l'évolution de la prévalence du paludisme pour en tirer tous les enseignements utiles pour le futur. C'est dans ce cadre que nous avons entrepris ce présent travail dans le but d'apporter une meilleure compréhension de l'épidémiologie de l'infection palustre pour ajuster les futures stratégies de lutte.

1 OBJECTIFS

2.1 Objectif général :

Evaluer les facteurs de risque de l'infection palustre chez les enfants de 0 à 10 ans à Ouelessebouyou à la fin de la saison de transmission du paludisme.

2.2 Objectifs spécifiques :

- ❖ Evaluer l'indice plasmodique et gametocytaire à *P. falciparum* chez les enfants de 0 à 10 ans selon la zone de résidence,
- ❖ Evaluer l'indice plasmodique à *P. falciparum* chez les enfants de 0 à 10 ans selon l'utilisation des mesures de prévention (la chimioprévention du paludisme saisonnier et les moustiquaires imprégnées d'insecticide).
- ❖ Evaluer le niveau d'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide et la couverture de la chimioprévention du paludisme saisonnier,

2 GENERALITES

2.1 Définition

Le paludisme (malaria en anglais) est une parasitose due à des hématozoaires du genre *Plasmodium*, transmise par des moustiques du genre Anophèles. Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* (plus de 140), touchant diverses espèces animales mais seulement cinq de ces espèces sont retrouvées chez humaine. Il s'agit de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi*, parasite habituel des singes (macaques) d'Asie qui vient de passer récemment chez l'homme [11]. Chez l'homme les espèces *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* représentent la plus grande menace.

2.2 Epidémiologie

Le paludisme reste, malheureusement, de nos jours un des grands fléaux de l'humanité. Il sévit dans les zones tropicales et particulièrement en Afrique subsaharienne. Les enfants sont particulièrement vulnérables ; ils représentent plus des deux tiers des décès dus au paludisme dans le monde.

En 2019, près de la moitié de la population mondiale était exposée au paludisme. La plupart des cas et des décès surviennent en Afrique subsaharienne. Cependant, les régions OMS de l'Asie du Sud-Est, de la Méditerranée orientale, du Pacifique occidental et des Amériques signalent également un nombre important de cas et de décès. Il y avait environ 229 millions de cas de paludisme en 2019, et le nombre estimé de décès dus au paludisme s'élevait à 409 000. La Région africaine de l'OMS supporte une part disproportionnée du fardeau mondial du paludisme. En 2019, la région comptait 94% des cas et des décès de paludisme. Les enfants de moins de 5 ans constituent le groupe le plus vulnérable touché par le paludisme; en 2019, ils représentaient environ les deux tiers de tous les décès dus au paludisme dans le monde [12].

Au Mali en 1993, le paludisme était la première cause des affections fébriles (82,4 %) et l'incidence des cas cliniques a commencé à augmenter à partir du mois de juillet (15,2%) et a atteint son pic en octobre (37,3 %) puis décru progressivement jusqu'au mois de décembre (1,9 %) où les cas sont rares [13].

Le paludisme constitue le principal motif de consultation. Il est également la principale cause de mortalité et de morbidité surtout chez les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes. La maladie représente en 2012, 42% de toutes les consultations pour tous les groupes d'âge. On a enregistré dans les établissements de santé 2 111 434 cas de paludisme (1 465 046 de cas simples et 646 388 cas graves) avec 1833 décès, soit un taux de létalité de 0,87 ‰ [14]. Le paludisme constitue donc un problème majeur de santé publique au Mali. En plus des pertes en vies humaines, le paludisme coûte cher en dépenses de santé publique. Enfin, le paludisme constitue un facteur d'aggravation de la pauvreté, une cause d'inégalité et un frein au développement. En Côte d'Ivoire les résultats d'une étude indiquent que les coûts directs associés au paludisme représentent en moyenne 12 à 14% du revenu des ménages dont les membres actifs perdent en outre 4 à 7 jours de travail [15].

Les cartes du paludisme montrent sa présence dans la majeure partie du monde tropical et subtropical et plus de deux milliards d'êtres humains seraient sous sa menace [16]. Mais l'impact de cette maladie en termes de santé publique, c'est-à-dire de mortalité et de morbidité, varie considérablement d'un pays à l'autre, d'une province à l'autre. Cette diversité repose sur trois paramètres:

- ❖ les modalités de la transmission liées à la présence de biotopes favorables aux anophèles et à la qualité vectrice des espèces présentes ;
- ❖ les espèces de Plasmodium impliquées
- ❖ les réactions de défense des êtres humains face à l'agression [17].

2.2.1 Les vecteurs :

Le vecteur est un moustique culicidea du genre anophèles. Les espèces vectrices sont nombreuses et d'autant plus redoutables qu'elles ont une affinité pour l'homme (espèces anthropophiles). Elles se nourrissent et se reposent dans les maisons (espèces endophiles ou domiciliaires). Seule la femelle hématophage assure la transmission. Actuellement 484 espèces sont identifiées, mais seulement une soixantaine d'entre elles sont vectrices du paludisme à l'être humain. Le principal vecteur en cause étant anophèles gambiae sur le continent africain, où il cohabite avec *A. funestus* et *A. arabiensis* [18, 19]. La répartition des anophèles à travers le monde est beaucoup plus étendue que celle du paludisme, d'où la notion d'anophélisme sans paludisme. La dispersion par le vol des moustiques est de l'ordre de quelques centaines de mètres, voire quelques kilomètres, à laquelle s'ajoute la dispersion

passive par le vent et les moyens de transports (bateaux, avions...). Leur espérance de vie est courte, de 1 à 2 mois [19]. Le type de gîte larvaire varie suivant les espèces, généralement constitué d'eau non polluée et non agitée. Ainsi *An. gambiae* aime les eaux propres, pauvres en matières organiques [19, 20]. Ces espèces du complexe *An. gambiae* sont morphologiquement identiques, mais présentent des barrières de reproduction et des préférences écologiques distinctes. L'espèce *An. Gambiae* s.s. est composée de trois formes chromosomiques (Bamako, Mopti, savane) qui contribuent toutes à la transmission du paludisme. Les cinq entités vectrices montrent des différences significatives de distributions géographiques et saisonnières de leurs fréquences relatives [21].

Ainsi *An. gambiae* s.s. s'observe essentiellement dans les zones humides du Sud et au Nord, dans les zones d'inondation du fleuve Niger ; alors qu'*An. arabiensis* se rencontre dans les zones plus sèches et éloignées des terres inondées. Les formes Bamako et Savane s'observent essentiellement en saison des pluies alors que la forme Mopti et *An. arabiensis* se rencontrent aussi bien en saison des pluies qu'en saison sèche. Ces différents taxa coexistent souvent avec *An. funestus*, qui est responsable de transmission pendant la saison sèche fraîche entretenant un système de transmission par relais [22].

✓ **Le cycle biologique des anophèles :**

Le cycle biologique des anophèles comprend deux phases :

- ❖ une phase aquatique pour les stades preimaginaux ou immatures : œuf, larves (avec 4 stades larvaires entrecoupés chacun d'une mue) et nymphe ; les stades larvaires concernent une période de croissance avec une augmentation notable de taille qui peut être de l'ordre de 10 fois, du stade I au stade IV ; ce phénomène d'accroissement ne se retrouvera plus dans la phase ultérieure ;
- ❖ une phase aérienne pour le stade adulte ou imaginal, avec des mâles et des femelles. C'est la période de reproduction et de dispersion. Le mâle se nourrit exclusivement de jus sucrés, tandis que la femelle s'alimente non seulement de jus sucrés (qui procurent l'énergie nécessaire pour le vol) mais aussi de sang humain et (ou) animal qui permet le développement des ovaires. Chez les anophèles, seule la femelle est hématophage et c'est au cours d'un repas de sang qu'elle peut ingérer et (ou) transmettre le parasite.

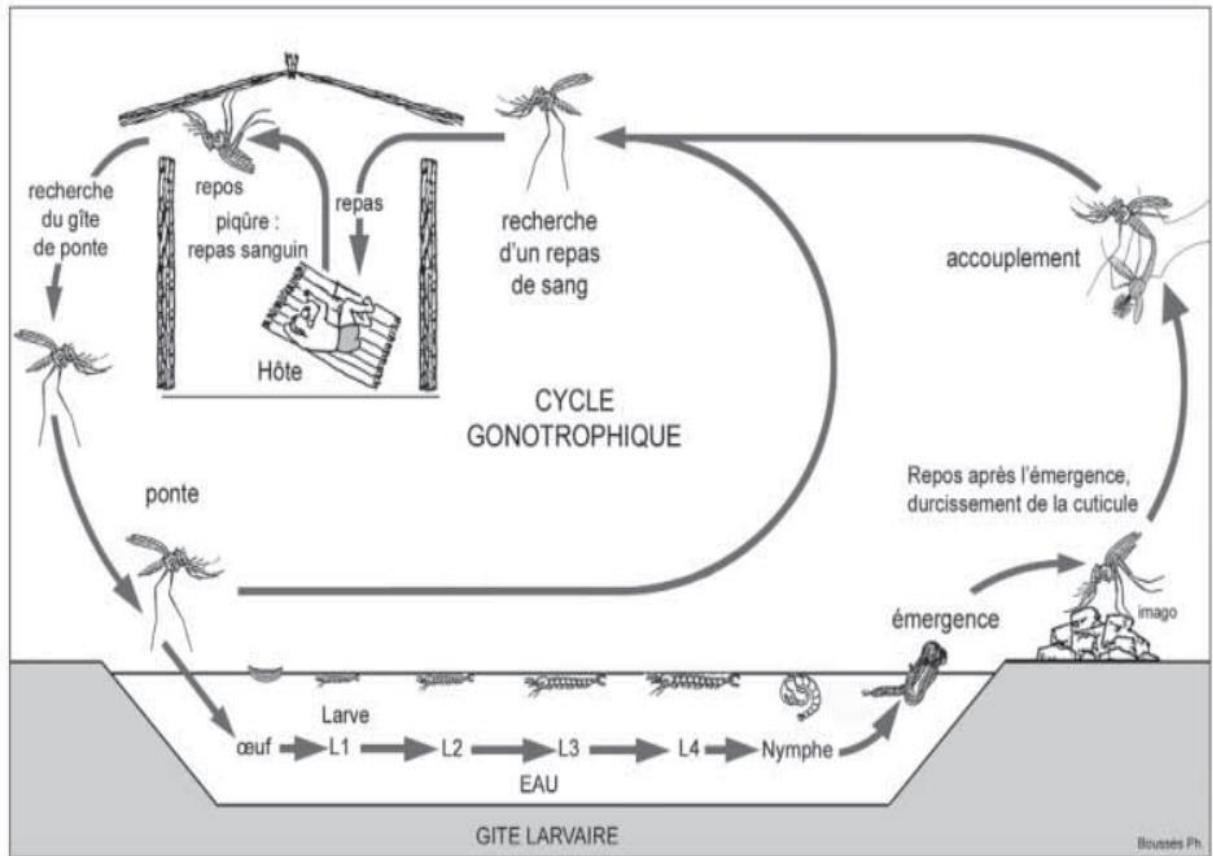


Figure 1 : Le cycle biologique des anophèles [17].

Ce cycle est fondamentalement similaire pour tous les moustiques, mais avec des variations éthologiques selon les espèces et les conditions écologiques.

2.2.2 Les parasites :

Le paludisme est causé par des parasites du genre Plasmodium et transmis par des moustiques femelles appartenant au genre Anophèles. Les plasmodiums sont des protozoaires appartenant à l'embranchement des sporozoaires, à l'ordre des Haemosporidiae, à la classe des Haemosporidiae et à la famille des Plasmodidae.

Trois acteurs sont nécessaires pour le développement du paludisme : l'agent pathogène (le parasite), le vecteur (le moustique) et l'hôte (l'homme). A ces 3 acteurs, il s'ajoute les conditions écologiques favorables. Le paludisme humain est provoqué par cinq espèces de Plasmodium [19]:

- ***Plasmodium falciparum*** : il est responsable de la fièvre tierce maligne et est l'espèce qui tue le plus et est aussi résistante à la chloroquine. L'espèce *P. falciparum* est surtout répandue dans les zones intertropicales où le paludisme sévit de façon endémique.
- ***Plasmodium vivax***: il est responsable de la fièvre tierce bénigne. Il a une distribution plus étendue que *Plasmodium falciparum*, sauf en Afrique subsaharienne. Sa présence a été confirmée au nord du Mali dans nos populations leucodermes en 1988. Il faut noter que pour ce parasite, la pénétration dans les hématies nécessite la présence de l'antigène Duffy. Ce qui explique sa répartition géographique actuelle (Asie, Amérique et exceptionnellement en Afrique du Nord).
- ***Plasmodium ovale*** : il représente moins de 1%. Il est responsable de la fièvre tierce bénigne. Il est présent surtout dans les régions où *P. vivax* est absent ou rare (Afrique noire). Cette espèce ne tue pas mais entraîne des rechutes plusieurs années (2 à 5 ans) après l'inoculation sporozoaire.
- ***Plasmodium malariae***: il représente 10 à 14% et est l'agent de la fièvre quarte, c'est un parasite qui a surtout des affinités pour les globules rouges âgés, il est essentiellement présent en Afrique et en Asie. Cette espèce n'est pas meurtrière mais peut entraîner des rechutes jusqu' à 20 ans après la primo-infection due à la présence des formes pré érythrocytaires (formes latentes ou hypnozoïtes) s'exprimant à l'occasion d'une agression, telle une splénectomie.
- ***Plasmodium knwolesi*** : responsable du paludisme du singe dont l'inféodation à l'homme a été récemment mise en évidence.

Parmi les cinq espèces plasmodiales inféodées à l'homme, c'est essentiellement *P. falciparum* qui essentiellement responsable des formes létales, graves et compliquées du paludisme, [15].

✓ **Morphologie microscopique :**

Il se présente sous la forme d'un protozoaire très petit (1 à 2 μm selon les formes) ; la coloration au MGG montre qu'il est constitué d'un cytoplasme bleu pâle entourant une vésicule nutritive de teinte claire, et contenant un noyau rouge et du pigment brun-doré ou noir (hémozoïne) [16].

2.3 Indices épidémiologiques :

Ils apprécient la fréquence et la distribution du paludisme au sein d'une population donnée. Ils permettent de définir différents niveaux de transmission et d'endémicité permettant ainsi d'adapter les stratégies de lutte contre le paludisme par rapport au biotope considéré.

2.3.1 Indices chez l'homme :

Indice plasmodique (IP) : C'est le pourcentage de sujets d'un groupe d'âge donné (2 à 9 ans) porteurs de formes asexuées dans le sang périphérique. Il permet de déterminer le niveau d'endémie. Lorsque la maladie est connue dans la région et que le nombre de cas est attendu compte tenu du lieu, du temps et de la population considérée, on distingue 4 niveaux (pourcentage de la population) : moins de 25% : hypo-endémie ; de 25 à 50% : méso-endémie ; de 50 à 75% : hyper-endémie ; plus de 75% : holo-endémie.

Indice splénique : C'est le pourcentage d'enfants entre 2 et 9 ans présentant une splénomégalie. Cet indice permet le classement en zones d'hypo-endémie (indice splénique de 0 à 19 %), en zones de méso-endémie (indice splénique de 20 à 49 %), en zones d'hyper-endémie (indice splénique de 50 à 75 %) et en zones d'holoendémie (indice splénique supérieur à 75 %). Il n'est plus utilisé de nos jours.

Indice gamétocytaire : Il représente le pourcentage de sujets porteurs de gamétocytes sanguins. Il indique la capacité d'une population humaine à infester les vecteurs et donc le risque d'infectivité d'une population donnée.

2.3.2 Indices chez le vecteur :

L'importance du rôle des anophèles dans la transmission est évaluée par trois indices :

Indice sporozoïtique (IS) : C'est le pourcentage d'anophèles porteurs de sporozoïtes dans les glandes salivaires.

Indice oocystique (IO) : C'est le pourcentage d'anophèles porteurs d'oocystes dans la paroi de leur estomac. Cet indice n'est pas très fiable car l'évolution sporogonique peut avorter après la formation d'oocystes.

Taux d'inoculation entomologique : Le taux d'inoculation entomologique ou TIE représente le nombre de piqûres infestantes pour l'homme et par unité de temps. Cette unité peut être exprimée en nuit, en mois ou en année selon les études entomologiques réalisées.

2.4 Cycle biologique :

Le cycle se déroule successivement chez l'homme (phase asexuée chez l'hôte intermédiaire) et chez l'anophèle (phase sexuée chez l'hôte définitif).

2.4.1 Chez l'homme ou la phase asexuée : la schizogonie :

Chez l'homme, le cycle est lui-même divisé en deux phases:

- ❖ la phase hépatique, ou pré-érythrocytaire (ou exo érythrocytaire): elle correspond a la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique;
- ❖ la phase sanguine, ou érythrocytaire: elle correspond a la phase clinique de la maladie.

✓ Schizogonie pré-érythrocytaire : hépatique :

Les sporozoïtes inoculés par l'anophèle femelle lors de son repas sanguin restent pendant une trentaine de minutes au maximum dans la peau, la lymphe et le sang. Beaucoup sont détruits par les macrophages mais certains parviennent à gagner les hépatocytes. Ils se transforment en schizontes pré-érythrocytaires (formes multi nucléées) qui, après quelques jours de maturation, éclatent et libèrent des milliers de mérozoïtes uni nucléés dans le sang (10 000 a 30 000 merozoïtes en fonction des espèces). La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes.

Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, certains sporozoïtes intrahépatiques restent quiescents (hypnozoïtes) et sont responsables d'une schizogonie hépatique retardée qui entraîne la libération dans le sang de merozoïtes plusieurs mois après la pique de moustique, expliquant ainsi les reviviscences tardives observées avec ces deux espèces. Les hypnozoïtes n'existent pas dans l'infection à *P. falciparum* (pas de rechute). Ils n'ont pas été mis en évidence non plus dans l'infection à *P. malariae* malgré l'existence de rechutes tardives ni, semble-t-il, pour *P. knowlesi*. Cette phase est asymptomatique et dure environ 6 à 15 jours selon l'espèce en question

✓ Schizogonie érythrocytaire : sanguine :

Très rapidement, les mérozoïtes pénètrent dans les globules rouges. La pénétration du mérozoïte dans l'érythrocyte et sa maturation en trophozoïte puis en schizonte prend 24, 48 ou 72 heures (en fonction de l'espèce) et conduit à la destruction du globule rouge hôte et a la libération de 8 à 32 nouveaux mérozoïtes. Ces mérozoïtes pénètrent dans de nouveaux globules rouges et débutent un nouveau cycle de réplication. Cette partie du cycle

correspond à la phase clinique: la parasitémie s'élève, le sujet devient fébrile, c'est l'accès palustre. En l'absence de traitement, tous les parasites évoluent progressivement au même rythme (ils deviennent synchrones), tous les schizontes érythrocytaires arrivent à maturation au même moment, entraînant la destruction d'un grand nombre de globules rouges de manière périodique, toutes les 24 heures (fièvre quotidienne à *P. knowlesi*), 48 heures (fièvre tierce de *P. falciparum*, *P. vivax* ou *P. ovale*) ou toutes les 72 heures (fièvre quarte de *P. malariae*). En pratique, on observe que la schizogonie de *P. falciparum* est rarement synchrones et donc la fièvre rarement tierce. Après quelques cycles érythrocytaires, certains trophozoïtes subissent une maturation d'une dizaine de jours, sans division nucléaire, accompagnée d'une différenciation sexuée: ils se transforment en gamétocytes à potentiel mâle ou femelle, qui vont rester en circulation dans le sang pendant 10 à 15 jours.

2.4.2 Chez l'anophèle femelle ou la phase sexuée :

La sporogonie des gamétocytes, ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté, se transforment en gamètes mâles et femelles qui fusionnent en un œuf libre, mobile, dénommé ookinète. Cet ookinète quitte la lumière du tube digestif, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac et se transforme en oocyste. Les cellules parasitaires se multiplient à l'intérieur de cet oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. Ces sporozoïtes sont les formes infectantes, prêtes à être inoculées avec la salive du moustique lors d'un repas sanguin sur un hôte vertébré. La durée du développement sporogonique des Plasmodium varie en fonction des conditions climatiques: entre 9 et 20 jours pour *P. falciparum* (entre, respectivement, 30°C et 20°C), un peu plus rapide pour *P. vivax* à températures équivalentes (l'espèce tolère aussi des températures plus basses: 18°C), plus long pour *P. malariae*.

Cycle du Plasmodium

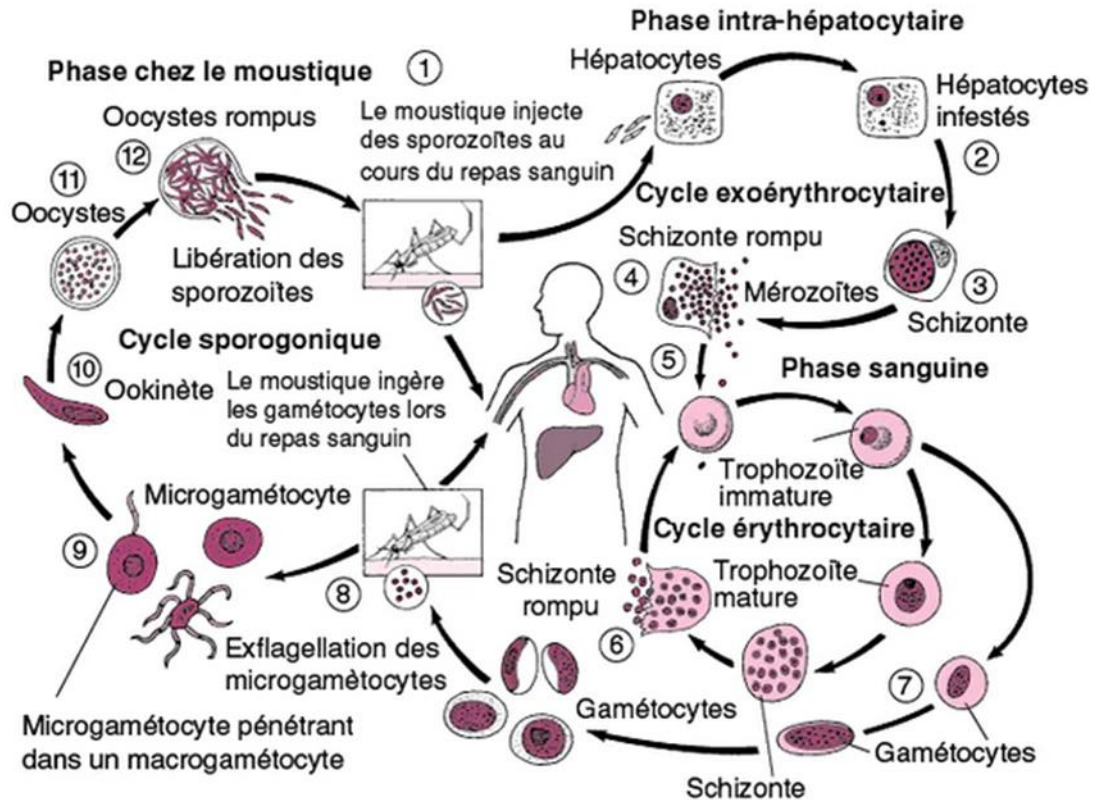


Figure 2: Cycle du Plasmodium [10].

2.5 Physiopathologie du paludisme :

2.5.1 Accès palustre simple :

Les manifestations cliniques du paludisme apparaissent au début de la phase sanguine, lorsque la parasitémie dépasse un seuil, variable selon les individus. La lyse des hématies parasitées (éclatement des schizontes mûrs ou rosaces) libère de nouveaux parasites (mérozoïtes) qui contaminent à leur tour d'autres hématies. Cette destruction entraîne aussi une libération des déchets du métabolisme plasmodial (pigments et débris cellulaires du globule rouge, ou hémozoïne), ces substances pyrogènes perturbent le fonctionnement de l'hypothalamus (production de cytokine comme le $TNF\alpha$) et causent de fortes fièvres. En cas de parasitisme intense, la destruction des globules rouges est telle qu'il apparaît une anémie hémolytique et un ictère. L'organisme réagit par une hyperplasie (production accrue) des macrophages, ce qui explique l'augmentation de taille du foie (hépatomégalie) et de la rate (splénomégalie).

2.5.2 Paludisme grave :

Plusieurs théories, probablement complémentaires sont actuellement retenues, notamment la séquestration d'hématies parasitées par des formes matures de Plasmodium, adhérant aux cellules endothéliales des micro vaisseaux, et l'intervention de cytokines ou autres médiateurs.

Les formes âgées de *P. falciparum* (trophozoïtes âgés, schizontes) disparaissent de la circulation sanguine périphérique et sont séquestrées dans les capillaires des organes profonds (cerveau mais aussi reins, poumons ...). Cette séquestration est, au moins en partie, due à des phénomènes d'adhésion cellulaire (cytoadhérence) entre les globules rouges parasités et les cellules endothéliales de ces capillaires. Cette cytoadhérence est sous la dépendance d'interactions entre des récepteurs moléculaires présents à la surface des globules rouges parasités (PfEMP1) et des récepteurs spécifiques des cellules endothéliales (ICAM-1). Cette séquestration peut aussi être accentuée par des blocages dans les capillaires due à une déformabilité moindre des hématies parasitées, et à la formation de « rosettes » : agrégats constitués d'une hématie parasitée à laquelle adhèrent plusieurs hématies non parasitées. Des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL6) et différents produits métaboliques (NO, acide lactique ...) sont produits, en cascade, au cours du neuropaludisme. Leur action se conjugue probablement au phénomène de blocage circulatoire conséquence de la séquestration.

2.5.3 Paludisme et immunité :

✓ **Immunité naturelle :**

Elle s'observe dans certaines hémoglobinopathies telles que la drépanocytose, la thalassémie et le déficit en G6PD. Dans ces cas il y a une inhibition du développement plasmodial. Les sujets ne présentant pas d'antigènes Duffy sur leurs hématies (fréquent dans la race noire) sont naturellement résistants à l'infection par *P. vivax*.

✓ **Immunité acquise :**

Chez les populations des régions où le paludisme est endémique, l'infection palustre induit de fortes réponses immunes humorales, impliquant une production à prédominance d'IgM et d'IgG mais aussi d'autres iso types d'immunoglobuline, notamment les sous classes d'IgG : IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4. Bien qu'une grande proportion de ces immunoglobulines soit non

spécifique au paludisme, reflétant une activation poly clonale de la lignée lymphocytaire B, plus de 5% d'entre elles sont des anticorps spécifiques qui réagissent avec une grande variété d'antigènes des parasites. Après plusieurs années d'infections répétées, l'homme peut acquérir une immunité, appelée prémunition. Souvent, cette immunité n'est pas stérilisante car il n'a pas été démontré de façon formelle de la disparition totale des parasites de *P. Falciparum* en l'absence de traitement, aussi elle est labile car la prémunition disparaît en l'absence de contacts fréquents entre l'être humain et le parasite (elle disparaît après 12 à 24 mois si le sujet quitte la zone d'endémie).

2.6 PLASMODIUM FALCIPARUM : UN DEFI SCIENTIFIQUE :

2.6.1 Les stratégies d'échappement de plasmodium à la réponse immune :

Le polymorphisme et la variabilité génétique sont des caractéristiques essentielles de *P. falciparum*. La variabilité génétique concerne les protéines exprimées à la surface des érythrocytes (ou variantes de surface antigénique (VSA)) qui sont codés par des gènes ayant plusieurs copies au sein d'un même génome et induisant ainsi une variabilité intense. Le polymorphisme génétique concerne quant à lui les gènes représentés en une seule copie dans le génome et dépend de l'étendue des allèles disponibles et de la reproduction sexuée.

2.6.2 Variabilité génétique :

Selon les études menées sur les gènes var (l'un des gènes les plus polymorphes décrit jusqu'à présent) et le phénotype de cytoadhésion du parasite, le taux de mutation estimé varie entre 2 et 18% par génération [23,24].

Les VSA impliquées dans le phénomène de cytoadhésion sont très variables. Lors d'une infection multi-clonale, la majeure partie des anticorps sont synthétisés spécifiquement contre le VSA le plus représenté. Les parasites porteurs de cet antigène seront neutralisés alors que les parasites mutants seront épargnés. Ils pourront donc se développer et le système immunitaire devra à nouveau produire des anticorps spécifiques du VSA majoritaire. Ainsi ces parasites échappent au système immunitaire. Par conséquent le réel défi que représente la mise en place d'un vaccin efficace sur une longue durée.

2.6.3 Polymorphisme génétique :

Le polymorphisme allélique de *P. falciparum* est important et contribue également au phénomène d'échappement immunitaire mais dans une moindre mesure que les VSA. Un

essai clinique réalisé en Papouasie Nouvelle Guinée a montré qu'un vaccin ne contenant qu'une seule version des allèles naturellement exprimés par le parasite ne peut induire qu'une protection contre les clones portant cet allèle et sélectionne ceux qui ne le portent pas [26]. Ce phénomène explique pourquoi il est nécessaire que le patient soit exposé de nombreuses fois à divers antigènes avant d'acquérir une semi-immunité prévenant les accès symptomatiques [27].

2.6.4 Les difficultés du développement du/des vaccin(s) contre le paludisme :

Pour rappel, un vaccin passe par 3 phases cliniques se déroulant chez l'homme avant d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché. La phase I permet d'évaluer l'innocuité et la tolérance de ce vaccin. Elle se réalise sur un petit nombre d'individus. La phase II recueille les données d'efficacité et d'immunogénicité auprès de plusieurs volontaires pendant 2 ans ou plus. La phase III teste l'efficacité, l'immunogénicité et confirme la tolérance au vaccin à grande échelle (entre plusieurs centaines à plusieurs milliers de personnes). Si les résultats de phase III sont conformes, le fabricant dépose une demande d'autorisation de mise sur le marché. Les études de phase IV sont aussi appelées « étude de surveillance suivant la mise sur le marché ». Cette phase post commercialisation examine la durée de protection et cherche à connaître l'efficacité du vaccin en condition réelle par rapport à son efficacité lors d'essais cliniques. Certaines études combinent plusieurs phases (annoté phase II/III, par exemple). Il est également possible de réaliser plusieurs fois certaines phases (annoté, par exemple, phases IIa, IIb).

Trois stades dans le cycle de Plasmodium peuvent être la cible d'un vaccin : le stade préérythrocytaire, le stade érythrocytaire et le stade sexué.

Les approches qui ont jusqu'à présent été développées concernant le stade pré-érythrocytaire ont pour objectif d'empêcher toute libération dans le sang de mérozoïtes provenant du schizonte hépatique. Des résultats prometteurs indiquent qu'un vaccin composé de parasites entiers inactivés par radiation pourrait induire une réponse immune protectrice [28,29].

Une autre approche se penche sur la réponse anticorps anti-Circum Sporozoite Protein (CSP) à la base du vaccin RTSS. Il s'agit du vaccin antipaludique le plus avancé chez les enfants vaccinés par le RTSS (phase III), des réductions de 56% du risque de développer un accès

palustre et de 47% du risque de développer une forme grave [30] ont été observées. Ces résultats coïncident avec ceux obtenus dans les études en phase IIb [31,32]. Cependant les résultats de l'étude en phase IIb ont également montré que ce vaccin n'induirait pas d'immunité stérilisante et que son action s'atténuerait rapidement avec le temps. Les vaccins visant à stopper le développement des parasites asexués au stade érythrocytaire cherchent à inhiber l'invasion des hématies dans le but de contrôler la parasitémie et éviter ainsi l'évolution de l'infection vers des formes cliniques. Les antigènes candidats sont portés par les mérozoites libérés par les schizontes hépatocytaires ou érythrocytaires et sont essentiellement les Merozoite Surface Protein (MSP)1, MSP2, MSP3, Apical Membrane Antigen (AMA)1, Glutamate Rich Protein (GLURP). Des expériences de transfert d'immunoglobulines (Ig) purifiées provenant d'adultes hyperimmuns à des enfants ont démontré que les réponses anticorps jouaient un rôle dans l'acquisition de l'immunité adaptative dirigée contre les stades sanguins de *P. Falciparum* [33,34]. Basé sur les informations de la durée de protection qui est très courte, le vaccin RTSS, S a été introduit en vaccination saisonnière au Mali et au Burkina dans un essai randomisé de phase IIIb pour déterminer son effet d'infériorité à la CPS qui est utilisée comme stratégie de lutte contre le paludisme. Cette étude a trouvé une efficacité protectrice à 62.8% sur les épisodes de paludisme clinique quand les deux produits sont associés.

D'autres antigènes des stades sanguins asexués ont représenté par le passé de potentiels candidats vaccins (telle que la protéine ring-infected erythrocyte surface antigen (RESA)) mais ont été délaissés suite à des essais vaccinaux d'efficacité décevante ou non répétable dans des contextes d'endémicités distincts. Les vaccins dirigés contre le stade sexué de Plasmodium permettraient de bloquer la transmission vectorielle du paludisme. Les antigènes des gamètes en sont la cible. Cependant, pour stopper la transmission, il serait nécessaire de vacciner simultanément toute la population. De plus, cette vaccination ne conférerait pas de protection individuelle et devrait potentiellement être combinée à un vaccin des stades pré-érythrocytaire ou érythrocytaire. La complexité du parasite, sa grande diversité antigénique et les stratégies d'échappement immunitaire qu'il a mis en place rendent le développement d'un vaccin difficile. Les stratégies de recherche s'orientent vers des cibles antigéniques particulières telles que peut l'être l'antigène VAR2CSA, dont le

tropisme est typiquement placentaire. Des efforts sont actuellement menés pour mettre au point un vaccin spécifiquement destiné à protéger la femme enceinte et son fœtus.

2.7 Diagnostic du paludisme :

2.7.1 Diagnostic clinique :

Le paludisme se manifeste par des accès de fièvre ou « accès palustre ». Classiquement, il est habituel de décrire l'accès de primo-invasion survenant pour la première fois chez un patient « naïf » (n'ayant plus d'immunité contre le paludisme, ou n'ayant pas rencontré le parasite auparavant), et les accès palustres récurrents survenant chez les sujets déjà infectés par le Plasmodium.

✓ Paludisme simple ou paludisme non compliqué (PNC) :

L'incubation est de 7 jours minimum jusqu'à 3 mois, selon les types de Plasmodium.

❖ Paludisme de primo-invasion

La primo-invasion par des Plasmodium autres que falciparum peut être non ou peu symptomatique, passant inaperçue. Sinon, le premier accès palustre est commun à toutes les formes de Plasmodium. Il survient chez le patient non immun : adulte ayant perdu son immunité en résidant dans une zone non-endémique, ou voyageur arrivant en zone endémique, ou enfant né et atteint pour la première fois en zone endémique.

La fièvre est le signe majeur dans 90% des cas, elle est progressivement croissante jusqu'à plus de 40°C. Elle s'accompagne d'un syndrome pseudo-grippal (céphalées, douleurs musculaires ou articulaires) et de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées...). Chez l'enfant, les signes digestifs peuvent être dominants (tableau de gastro-entérite fébrile...).

Cette fièvre est continue ou anarchique (pas de périodicité), car les cycles érythrocytaires ne sont pas encore synchronisés (cycles asynchrones).

❖ Accès récurrents

La « crise de paludisme » est caractérisée par des accès fébriles intermittents. Classiquement, chaque accès comporte 3 phases :

Phase de froid : frissons et tremblements intenses par sensation de froid extrême, alors que la température s'élève, durant environ une heure.

Phase de chaleur : fièvre en plateau à 40-41 °C, durant 3 à 4 heures.

Phase de sueurs abondantes : avec chute brutale de la fièvre en 2 à 4 heures.

Ces accès se répètent régulièrement, en fonction des cycles érythrocytaires. Classiquement, on distingue la fièvre tierce (c'est-à-dire survenant tous les deux jours) due à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* (fièvre tierce bénigne) et *Plasmodium falciparum* (fièvre tierce maligne) de la fièvre quarte (c'est-à-dire survenant tous les 3 jours) due à *P. malariae* (le terme « malaria » désignait spécifiquement la fièvre quarte).

En absence ou insuffisance de traitement, ces accès palustres peuvent se répéter pendant des mois voire des années, avec *P. ovale*, *P. vivax* et surtout avec *P. malariae*, sauf s'ils sont correctement traités et en l'absence de réinfestation (cas du paludisme d'importation, en général). Avec *P. falciparum*, l'évolution est plus courte, mais avec des risques élevés de formes létales.

Tableau I Formes cliniques selon l'espèce de *Plasmodium* [6]

Espèces	Période d'incubation	Type de fièvre	Intervalles entre les accès	Parasitémie	Complications et évolution (sans traitement)	Rechutes
<i>P. falciparum</i>	7-15 jours et plus	Fièvre tierce maligne (Malaria tropical)	± 48 heures	élevée 20% et plus	risques très graves (accès pernicieux, neuropaludisme), mais durée courte < 3 semaines.	rare, survenant au cours de la première année.
<i>P. malariae</i>	15-40 jours et plus	Fièvre quarte bénigne (Malaria quartana)	72 heures	faible < 1%	Le plus souvent bénigne, mais durée très longue > 3 semaines, jusqu'à 6 mois et plus, avec risque de syndrome néphrotique chez l'enfant	fréquentes, jusqu'à des décennies (30 ans).
<i>P. ovale</i>	9-20 jours et plus	Fièvre tierce bénigne (Malaria tertiana)	48 heures	Faible < 2%	Le plus souvent bénigne, durée longue > 3 semaines, jusqu'à 2 mois et plus.	fréquentes, jusqu'à 5 ans.

<i>P. vivax</i>	9-20 jours et plus	Fièvre tierce bénigne (Malaria tertiana)	48 heures	faible < 2%	Le plus souvent bénigne, durée longue > 3 semaines, jusqu'à 2 mois et plus	fréquentes, jusqu'à 5 ans.
------------------------	--------------------	--	-----------	-------------	--	----------------------------

✓ **Le paludisme grave :**

Le paludisme grave est du très majoritairement à *P. falciparum* et survient généralement 6 à 14 jours après l'infection. Il peut apparaître d'emblée, ou après un traitement inadapté ou tardif.

Au XXI^e siècle, il se définit par des critères cliniques et biologiques, internationaux (OMS) ou nationaux, régulièrement révisés.

- Les critères de paludisme grave ont été actualisés par l'OMS en 2000. Ces critères sont les mêmes chez l'adulte et chez l'enfant.

Tableau II : Critères de gravité 2000 de l'OMS du paludisme grave [9].

Neuropaludisme (score de Glasgow < 9, score de Blantyre <2 chez l'enfant de moins de 5 ans)
Troubles de la conscience (score de Glasgow <15 et >9)
Convulsions répétées (> 2/ 24 heures)
Prostration
Syndrome de détresse respiratoire
Ictère (clinique)
Acidose métabolique (bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L)
Anémie grave (Hb < 5g/dl ou Ht < 15%)
Hyperparasitémie (> 4% chez le sujet non immun ou > 20% chez le sujet immun)
Hypoglycémie (< 2,2 mmol/L)
Hémoglobinurie macroscopique

Insuffisance rénale
- adulte : diurèse < 400 mL /24h. ou créatininémie > 265 µmol/L - enfant : diurèse < 12mL/kg/24h ou créatininémie élevée pour l'âge
Collapsus circulatoire (TAS <50 mm Hg avant 5 ans, TAS < 80 mm Hg après 5 ans)
Hémorragie anormale
Œdème pulmonaire (radiologique)

Non traité, le paludisme sévère peut progresser rapidement et entraîner le coma et la mort en quelques jours voire quelques heures, surtout chez les jeunes enfants et les femmes enceintes qui sont particulièrement vulnérables. D'où l'intérêt d'un diagnostic d'urgence sans retard de traitement.

✓ **Autres formes cliniques :**

❖ **Accès pernicieux palustre ou neuropaludisme ou paludisme cérébral**

Il s'agit d'un accès palustre grave dominé par des manifestations neurologiques, le neuropaludisme étant lié à l'atteinte des capillaires du cerveau. C'est la « cerebral malaria » des anglo-saxons, et historiquement chez les francophones l'accès pernicieux.

Vers la fin du XXe siècle, les experts de l'OMS ont élargi la notion d'accès palustre grave, à d'autres manifestations autre que neurologiques, pour des raisons pragmatiques (même gravité du pronostic, même urgence du même traitement). Aussi au XXIe siècle, les termes d'accès ou de forme grave (français), ou de severe malaria (anglais) sont plus souvent utilisés que neuropaludisme ou cérébral malaria, plus restrictifs.

Les signes cliniques associent

- température : 39 °C jusqu'à 42 °C
- coma calme avec hypotonie et aréflexie. Chez l'adulte ; coma hypotonique sans convulsion ni signe focal; chez l'enfant, convulsions
- score de Glasgow < 9
- pas de signes méningés, mais ponction lombaire obligatoire
- convulsions > 2/24 h (enfants)
- parfois, manifestations psychiatriques au début

- anémie
- + autres critères de gravité {9}

Les autres signes neurologiques sont variables dans le temps et la localisation. Ils peuvent s'accompagner d'une anémie, d'une insuffisance hépatique, et d'une insuffisance rénale fonctionnelle et transitoire, ou d'une insuffisance rénale aiguë plus grave.

❖ **Syndrome neurologique post-paludisme**

L'existence du syndrome neurologique post-paludisme (SNPP), défini comme une encéphalopathie post-infectieuse survenant dans les deux mois qui suivent une infection à *Plasmodium falciparum*, est toujours débattue. Le syndrome neurologique post-paludisme (SNPP) peut survenir chez des patients ayant complètement guéri d'un accès palustre à *Plasmodium falciparum*. Il s'agit d'un syndrome rare, de présentation protéiforme et dont la physiopathologie n'est pas expliquée à l'heure actuelle.

✓ **Le paludisme viscéral évolutif**

Autrefois appelée cachexie palustre, ce paludisme s'observe chez des enfants de 2 à 5 ans en zone d'endémie, chez des sujets expatriés en zone d'endémie sous traitement insuffisant, et chez les migrants ne vivant plus en zone d'endémie. L'associe une altération progressive de l'état général, avec une fièvre intermittente modérée (parfois absente), une anémie chronique avec cytopénie, une splénomégalie modérée (parfois importante). La parasitémie est très faible, voire indétectable.

✓ **La fièvre bilieuse hémoglobinurique**

Il s'agit d'un syndrome rare survenant chez des européens expatriés en zone endémique tropicale, ayant des antécédents d'accès à *Plasmodium falciparum*, et prenant irrégulièrement de la quinine. Elle est d'origine immuno-allergique liée au médicament, avec hémolyse intravasculaire massive (éclatement des globules rouges à l'intérieur des vaisseaux). Le début est brutal, survenant dans les heures qui suivent la prise du médicament, avec fièvre et lombalgies, ictère et chute tensionnelle. L'anémie hémolytique entraîne une hémoglobinurie (présence d'hémoglobine dans les urines, leur donnant une couleur foncée, blackwater fever pour les anglais, ou urines rouge porto pour les français), pouvant aboutir à une insuffisance rénale aiguë. La prise de quinine en cours d'accès

palustre et le déficit en glucose 6 phosphates (G6PD) sont évoqués dans le mécanisme physiopathologique déclenché par la prise d'antipaludique. Il convient d'attirer l'attention des praticiens lors de la prescription de sels de quinine chez les européens [35].

✓ **Splénomégalie palustre hyperréactive (SPH)**

Autrefois confondue dans un ensemble dit « splénomégalies tropicales », ce paludisme chronique correspond à une réponse immunologique anormale. Plutôt rare, il se rencontre chez quelques individus qui vivent dans une zone où la malaria est endémique. Il se distingue du paludisme viscéral évolutif par une splénomégalie importante et une hépatomégalie, l'élévation d'un certain type d'immunoglobulines dans le sang (IgM, anticorps anti-palustres) et du nombre de lymphocytes à l'intérieur des sinusoides hépatiques. La parasitémie est le plus souvent indétectable. La biopsie du foie et l'examen au microscope optique permettent de porter le diagnostic. L'évolution très lente peut être défavorable par rupture de rate, surinfection, ou apparition d'un syndrome lymphoprolifératif malin.

✓ **Néphrite quartane**

Il s'agit d'une complication rénale grave par infection chronique à *Plasmodium malariae* (responsable de la fièvre quarte, d'où son nom). Elle survient le plus souvent chez l'enfant en zone endémique, après plusieurs années d'évolution. Le tableau est celui d'un syndrome néphrotique, par dépôt de complexes immunitaires (associations anticorps-antigène) au niveau des glomérules rénaux. La biopsie rénale permet d'identifier la lésion. Cet examen met en évidence des dépôts de complément (éléments intervenant dans le système immunitaire) et d'immunoglobulines (variété de protéines jouant le rôle d'anticorps). Le laboratoire détecte chez l'enfant des antigènes de *Plasmodium malariae*. L'évolution peut se faire plus ou moins rapidement vers une insuffisance rénale chronique, malgré le traitement (antipaludéens et corticoïdes).

✓ **Paludisme congénital**

Le paludisme congénital est la mise en évidence d'hématies parasitées chez le nouveau-né avant le septième jour de vie. Les sept jours correspondent au délai minimal d'incubation de *Plasmodium* après inoculation par l'anophèle. La mère transmet à son fœtus soit des plasmodiums soit des hématies parasitées ayant réussi à traverser la barrière placentaire. Bien que pouvant être présents à la naissance, les symptômes du paludisme congénital

débutent généralement entre le 10^{ème} et le 30^{ème} jour de vie et la manifestation clinique est semblable à celle d'un sepsis néonatal précoce marquant ainsi un délai à la prise en charge effective du nouveau-né infecté. L'OMS recommande au moins trois doses de sulfadoxine pyriméthamine en grossesse à intervalle d'un mois au moins. Ceci permettrait d'éviter un paludisme gestationnel considéré comme paludisme grave et un paludisme congénital pouvant entraîner un retard de croissance intra utérin, une prématurité, voire une mortalité foetale et néonatale accrue. Les manifestations cliniques du paludisme néonatal associent la fièvre, les troubles respiratoires, neurologiques et digestifs, l'anémie, l'hépatomégalie, la splénomégalie, l'ictère, les régurgitations et l'émission fréquente des selles, Bien que l'OMS ne définisse pas les critères de gravité du paludisme en période néonatale, la présence de troubles neurologiques, la détresse respiratoire et de la difficulté à s'alimenter pourraient justifier la classification comme paludisme grave [36].

✓ **Paludisme transfusionnel**

Les Plasmodiums, résistants à une température de 4°C pendant plusieurs jours, sont susceptibles d'être transmis par transfusion sanguine de sang conservé et a fortiori de sang frais.

Cliniquement, le paludisme transfusionnel ressemble à un paludisme de primo-invasion, mais d'incubation plus longue pour toutes les espèces de Plasmodium, *P. falciparum* et *P. malariae* sont le plus souvent mis en cause.

2.7.2 Diagnostic biologique :

Le diagnostic du paludisme repose sur la mise en évidence du parasite dans le sang. Il s'agit d'un diagnostic d'urgence qui doit être fait dans les deux heures qui suivent le prélèvement sanguin ,

2.7.2.1 Diagnostic direct :

C'est l'examen direct au microscope optique de prélèvements sanguins effectués de préférence avant tout traitement antipaludique, au moment des pics fébriles.

✓ **Goutte épaisse(GE)**

Elle est l'examen de référence. Sa réalisation consiste à prélever une goutte de sang, par piqûre au doigt, sur une lame porte objet et à la defibriner immédiatement par un

mouvement en spirale à l'aide d'un coin d'une autre lame non encore utilisée. Ce mouvement aura pour effet d'étaler le sang sur une surface d'environ un centimètre de diamètre. Le prélèvement est séché puis coloré, sans fixation préalable, à l'aide d'une solution aqueuse de Giemsa qui aura une action de coloration. Après coloration, seuls resteront sur la lame les leucocytes et les parasites éventuels. La numération se fait en comptant les parasites rapportés au nombre de leucocytes,

La goutte de sang épaisse permet de parcourir un volume sanguin plus large pour faire le diagnostic et de ne pas passer à côté du Plasmodium.

Les renseignements attendus sont :

- le diagnostic positif de paludisme (présence de *Plasmodium*).
- la parasitémie (pourcentage d'hématies parasitées, ou nombre de parasites par μL de sang), utile pour la surveillance du traitement.

Un examen négatif doit être renouvelé dans les 12 à 24 heures, si la suspicion clinique persiste.

✓ **Frottis mince (FM)**

La lame est colorée selon la méthode de May-Grunwald-Giemsa ou par du Giemsa après fixation à l'alcool.

Les parasites, colorés en rouge (noyau) et bleu (cytoplasme) sont retrouvés à l'intérieur des globules rouges (pas d'hémolyse dans cette technique).

Le diagnostic positif et le diagnostic d'espèce s'en trouvent facilités.

Par contre la quantité de sang examinée est plus faible que sur une goutte épaisse et cette méthode peut être mise en défaut en cas de parasitemie faible (sensibilité théorique 20 à 30 fois moindre qu'avec la goutte épaisse).

Les recommandations de la conférence de consensus de 2007, demandent d'associer frottis mince et goutte épaisse.

✓ **Le QBC (Quantitative Buffy Coat)**

C'est une méthode d'immunofluorescence directe. Le principe consiste à concentrer une petite quantité de sang par centrifugation dans un micro tube à hématoците. Les globules rouges parasités se trouvent aussi à l'interface des leucocytes et des hématies saines. L'acridine orange, agent intercalant spécifique des acides nucléiques, contenu dans les noyaux fait apparaître le parasite avec une fluorescence verte ou jaune-orangée à l'intérieur de l'hématie. Elle est intéressante dans les formes pauci-parasitaires, dans la surveillance de l'évolution de l'infection. Son principal inconvénient est la difficulté d'établir un diagnostic d'espèce. En outre la nécessité d'avoir un microscope à fluorescence peut limiter les petites structures dans l'acquisition de cet appareil,

✓ **Détection d'antigènes palustres par tests de diagnostic rapide (TDR)**

Les tests de diagnostic rapide (TDR) ont facilité l'accès au diagnostic, renversant le paradigme de « tout patient fébrile est considéré comme ayant un paludisme » dans les zones où la microscopie n'était pas disponible [37,38]. Plusieurs tests de ce type sont commercialisés. Ils reposent sur le principe de l'immunochromatographie en utilisant des bandelettes sensibilisées par des anticorps monoclonaux spécifiques détectant des antigènes plasmodiaux [39]. Ils sont réalisés avec une goutte de sang déposée sur une bandelette et ne nécessitent aucun appareillage. Détection de l'Ag histidine rich protein 2 (HRP2) : cette glycoprotéine spécifique de l'espèce *P. falciparum* est produite par tous les stades érythrocytaires asexués du parasite.

Ces tests sont crédités d'une sensibilité supérieure à 96% par rapport [40] aux techniques microscopiques classiques, lorsque la parasitémie évaluée sur la GE est supérieure à 100 parasites/ μ l [38]. Leurs seuils de détection varient de 100 à 300 parasites/ μ l [41]. La persistance de l'antigénémie après guérison et la mono spécificité vis-à-vis de *P. falciparum* constituent les inconvénients majeurs de ces tests. Des faux positifs ont été également associés à des réactions croisées avec les facteurs rhumatoïdes [42]. Les faux négatifs sont possibles et seraient dus à des mutations du gène codant pour l'HRP2 ou à la présence d'anticorps anti [43] détection des lactates déshydrogénases parasitaires (LDH) : ce sont des enzymes glycolytiques qui présentent l'avantage d'être communes aux 4 espèces plasmodiales, détectées à tous les stades sexués et asexués du parasite. Plusieurs tests sont disponibles comme le test Optimal-It (Diamed, Suisse) [41]. Les LDH ont un seuil de détection identique à celui de l'HRP2, leur clairance est par contre plus rapide faisant qu'ils

ne persistent pas dans le sang après disparition du Plasmodium, d'où leur intérêt dans la surveillance des patients traités [44]. Les TDR sont d'exécution rapide et de lecture facile pouvant être réalisés par un personnel moyennement formé. Ils sont indiqués particulièrement dans les structures non spécialisées lorsque l'examen microscopique n'est pas disponible [45]. Leurs performances dépendent essentiellement de la parasitémie [46]. Ils sont également moins performants avec les espèces autres que *P. falciparum*, particulièrement *P. ovale* [47]. Les TDR doivent être considérés comme un complément des autres méthodes diagnostiques. Leurs résultats doivent être vérifiés et complétés si possible par l'examen microscopique. Leur positivité permet une prise en charge adéquate et rapide des patients. En revanche, leur négativité ne doit pas écarter le diagnostic [48].

✓ **Diagnostic par la biologie moléculaire**

Cette méthode repose sur la détection des acides nucléiques des parasites par réaction en chaîne par polymérase (PCR), une technique plus sensible et plus spécifique que la microscopie. Elle permet la détection de parasitémies très faibles, et l'identification précise des espèces de plasmodium (dont la distinction *P. Knowlesi* et *P. malariae*). Dans les pays les plus avancés, la PCR tend à devenir la méthode de référence pour le diagnostic de recours (situation de difficultés diagnostiques). Des méthodes d'analyse plus rapides, comme la PCR en temps réel, avec obtention de résultats en moins d'une heure, sont disponibles dans des laboratoires de référence, et pourraient être compatibles avec un diagnostic d'urgence ou de routine.

2.7.2.2 **Diagnostic indirect :**

- **Méthode sérologique**

Les différentes techniques utilisées sont :

- ✓ L'immunofluorescence indirecte,
- ✓ L'immunoélectrophorèse,
- ✓ L'immunoenzymologie (ELISA),

Ces techniques d'analyse ne sont pas utilisées pour un diagnostic d'urgence, mais sont utiles dans le diagnostic rétrospectif d'une fièvre tropicale, dans la prévention du paludisme post

transfusionnel, dans les enquêtes épidémiologiques et le suivi des anticorps après un accès aigu.

2.7.2.3 Bilan de gravité :

Le bilan biologique standard permet d'évaluer un niveau de gravité, et d'aider au diagnostic différentiel : en particulier l'hémogramme, la protéine C-réactive, ionogramme, signes biologiques d'hémolyse, de souffrance hépatique ou rénale. La prise de sang peut être utilisée pour le dépistage d'autres infections, notamment virales, selon le contexte et en fonction des recommandations. Une co-infection avec le paludisme est toujours possible, mais la recherche du paludisme est prioritaire, étant donné sa plus grande fréquence et sa gravité immédiate potentielle.

2.7.2.4 Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel du paludisme se pose avec plusieurs maladies infectieuses. Cependant il ne faudra pas confondre le paludisme grave avec d'autres infections graves qui peuvent le simuler ou y être associées :

- fièvre typhoïde ;
- méningococcémie ;
- toutes autres septicémies notamment à bacille à Gram négatif ;
- spirochètoses, typhus, fièvres hémorragiques virales ;
- meningo-encephalites

2.8 Lutte antipaludique :

Depuis l'échec de la campagne d'éradication du paludisme en zone intertropicale, l'OMS préconise de nouvelles stratégies de lutte visant à réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme.

2.8.1 Prévention :

Les méthodes utilisées pour empêcher la maladie de se répandre, ou pour protéger les habitants des zones endémiques, incluent la prophylaxie par la prise de médicaments, la lutte anti vectorielles par la pulvérisation intra domiciliaire et l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée.

✓ La lutte antivectorielle :

L'utilisation du matériel imprégné d'insecticide demeure l'une des meilleures stratégies de lutte contre le paludisme. Cependant le taux de couverture des matériels imprégnés d'insecticide reste faible en général dans la majorité des pays d'endémicité palustre, et quand ils existent, ces matériels ne sont pas régulièrement réimprégnés. L'OMS estime que 15% des enfants africains dorment sous moustiquaires et seulement 2% de ces moustiquaires sont imprégnés

Au Mali une étude effectuée par (Dicko A et al) [49] en 1993-1994 dans le cercle de Mopti et de Bandiagara avait montré que la proportion d'enfants de 0 à 10 ans qui dormaient sous moustiquaires était variable d'une zone à une autre, allant de 13,3% dans la zone de Bandiagara à 95% dans les zones rurales de Mopti. A cela s'ajoute assèchement des marais (sans bouleverser le système écologique), drainage des eaux stagnantes où se développent les larves des anophèles (un vieux pneu abandonné et rempli d'eau par les pluies est suffisant au moustique pour y pondre ses œufs).

✓ **Traitement préventif intermittent chez les femmes enceintes (TPI)**

En Afrique au sud du Sahara chaque année, approximativement 31 million de grossesses sont à risque d'infection à *P. falciparum* [50] causant l'anémie maternelle et le faible poids de naissance [51,52]. Pour le contrôle de ces conséquences fâcheuses, l'organisation mondiale de la Santé (OMS) a recommandé une approche à trois volets consistant au traitement préventif intermittent utilisant la SP, l'utilisation d'insecticides, et la prise en charge rapide et correcte des cas de paludisme et d'anémie sévère [53]. Le TPI à la SP étant un des piliers majeurs de prévention du paludisme pendant la grossesse, consiste à administrer au moins deux doses de SP dont la première en début de deuxième trimestre et la deuxième en début de troisième trimestre, avec un délai minimum d'un mois entre les doses. Cela offre une clearance ou une suppression intermittente des infections asymptomatiques existantes du placenta (effet thérapeutique), puis pourrait prévenir de nouvelles infections en assurant le maintien des niveaux de suppression des médicaments (effet prophylactique post thérapeutique) à cause de l'élimination lente de la SP [54]. Depuis avril 2012, l'OMS a révisé cette stratégie en recommandant désormais une dose de SP à chaque consultation prénatale programmée à partir du deuxième trimestre de la grossesse, avec l'intervalle d'au moins un mois entre les doses successives [55]. Cela offre la possibilité d'un minimum de trois doses pendant toute la grossesse au lieu de deux. L'efficacité et la

sécurité d'utilisation de cette stratégie ont été testées pendant plusieurs essais randomisés contrôlés et quasi-randomisés conduits en Afrique de l'est, australe et de l'ouest [56]

✓ **Chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS)**

Il est recommandé par l'OMS en 2012 chez les enfants âgés de 3 à 59 mois vivant dans des zones de transmission saisonnière dans le sous-Sahel comme une stratégie de lutte contre le paludisme [57]. La stratégie de la CPS consiste à administrer un maximum de quatre cycles de traitement de SP + AQ à intervalles d'un mois à des enfants âgés de 3 à 59 mois dans les régions de forte transmission saisonnière du paludisme. Des essais cliniques ont montré une diminution de 75% du paludisme clinique avec la SP/AQ par rapport au placebo [58].

La chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS) a fait ses débuts au Mali par l'étude de Koutiala dans le contexte d'essai par l'ONG Médecins sans frontière (MSF) en 2012. En 2014, une importante étude sur la CPS a été lancée dans le district de Ouélessébougou et ayant comme objectifs entre autres la recherche d'une méthode optimale de distribution de la mise en œuvre de la CPS, le nombre de passage nécessaire et efficace, l'évaluation de l'impact de la CPS sur l'immunité au paludisme lorsqu'il est administré pendant plus d'une saison de transmission, détermination de la relation entre CPS et augmentation de la propagation des parasites résistants à la SP et AQ. L'objectif du Mali avec la CPS est d'obtenir 90% de couverture chez les enfants âgés de 3- 59 mois dans les districts sanitaires à travers l'organisation des campagnes nationales de distribution basées sur la méthode optimale obtenue à l'issue de l'étude de Ouelessebougou.

✓ **Pulvérisation intradomiciliaire (PID)**

La pulvérisation d'insecticides dans les maisons encore appelée pulvérisation intradomiciliaire (PID) à effet rémanent pour tuer les moustiques est une des principales méthodes utilisée pour lutter contre le paludisme sur une grande échelle. La PID a contribué à éliminer le paludisme dans de vastes zones en Asie, en Russie, en Europe et en Amérique latine. Des programmes de PID ont été également réalisés avec succès dans certaines parties de l'Afrique. Cependant au Mali, leur contribution dans la lutte contre le paludisme n'a pas été substantielle (seulement deux districts sur 65 sont couverts).

La famille des pyréthriinoïdes était celle des insecticides utilisés jusqu'en 2010 avant d'être remplacés par les carbamates en 2011, suite à la découverte d'une résistance de l'anophèle à cet insecticide.

2.8.2 Traitement :

Dans les zones endémiques, les traitements sont souvent peu satisfaisants et le taux de mortalité global pour tous les cas de paludisme peut atteindre un sur dix. L'utilisation massive de thérapies dépassées, de faux médicaments et la mauvaise anamnèse des symptômes sont responsables du mauvais bilan clinique. Une des difficultés majeures du traitement (curatif ou prophylactique) de paludisme réside actuellement dans la progression des résistances de *P. falciparum* vis à vis des antipaludiques en général, et de la chloroquine en particulier (antipaludique très largement utilisée à l'échelle mondiale pendant toute la 2ème moitié du 20ème siècle). Le phénomène est apparu dans les années 60. Actuellement les résistances continuent de progresser à la fois en termes géographiques (de plus en plus de pays sont touchés) et en terme d'intensité (la chloroquine n'est plus la seule molécule concernée).

2.8.2.1 Traitement curatif :

Les orientations nationales pour le traitement du paludisme sont basées sur les informations relatives aux taux d'échec thérapeutique des monothérapies et l'efficacité relative des combinaisons thérapeutiques.

Deux combinaisons à base d'artémisinine ont été retenues pour le traitement des cas simples de paludisme en tenant compte des critères:

- D'efficacité thérapeutique,
- D'innocuité clinique,
- D'acceptabilité et observance du traitement,
- De rapport coût/ efficacité,
- D'aptitude à retarder la pharmacologie résistance,
- De disponibilité et de possibilité d'une utilisation géographique large.

Les antipaludiques choisis au Mali sont :

2.8.2.1.1 Pour la prise en charge des cas de paludisme simple :

- La combinaison Artemether + Lumefantrine (AT + LU)
- La combinaison Artesunate + Amodiaquine (AS + AQ)

Tableau III : Présentation et Posologie de l'Artemether 20 mg - Lumefantrine 120 mg, comprimé (CP)

Poids / Tranches d'âge	Jour 1		Jour 2		Jour 3	
	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir
05 – 14 Kg (2 mois à 3 ans)	1cp	1cp	1cp	1cp	1cp	1cp
15 - 24 Kg (4 à 6 ans)	2 cp	2 cp	2 cp	2 cp	2 cp	2 cp
25 – 34 kg (7 à 10 ans)	3 cp	3 cp	3 cp	3 cp	3 cp	3 cp
≥ 35 Kg et adultes	4 cp	4 cp	4 cp	4 cp	4 cp	4 cp

Tableau IV : Présentation et Posologie de l'artesunate-amodiaquine

Intervalle de poids (Intervalle d'âge)	Présentation	1 ^{er} jour de traitement	2 ^{ème} jour de	3 ^{ème} jour de
≥4,5 kg à <9 kg (2 à 11 mois)	25 mg/67,5 mg Plaquette de 3 cp	1 cp	1 cp	1 cp
≥9kg à <18kg	50 mg/135 mg Plaquette de 3 cp	1 cp	1 cp	1 cp
≥18kg à <36kg (6 à 12 ans)	100 mg/270 mg	1 cp	1 cp	1 cp
≥ 36kg	100 mg/270 mg	1 cp	1 cp	1 cp

NB : la prise de la première dose doit être supervisée, si l'enfant vomit dans les 30 mn, reprendre la dose.

2.8.2.1.2 Pour la prise en charge du paludisme grave et compliqué :

Le traitement du paludisme grave et compliqué chez l'enfant de moins de 5 ans, la femme enceinte, l'adolescent ou l'adulte repose sur deux éléments essentiels :

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

La quinine, l'artesunate injectable et l'artemether injectables sont retenus pour traiter les cas de paludisme grave et compliqué.

- Tout cas de paludisme chez la femme enceinte est doit être traité avec la quinine ou l'artesunate injectable au premier trimestre et par le coartem à partir du deuxième trimestre.

❖ Le traitement d'urgence des complications :

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

✓ Le traitement de l'hypoglycémie :

Chez l'enfant ou l'adolescent administrer en IV lente :

- 3 à 5 ml /kg pour le sérum glucosé à 10% OU
- 1 ml/kg pour le sérum glucosé à 30 %.

Pour l'adulte administrer en IV lente:

- 3 à 5 ml /kg pour le sérum glucosé à 10% OU
- 1 ml/kg pour le sérum glucosé à 30 % OU
- 25 ml de sérum glucosé à 50%: Si l'on n'a que du glucosé à 50 %, on en dilue un volume dans 4 volumes d'eau stérile pour obtenir une solution à 10 % (par exemple, 0,4 ml/kg de glucosé à 50 % avec 1,6 ml/kg d'eau pour préparations injectables ou 4 ml de glucosé à 50 % avec 16 ml d'eau pour préparations injectables).
- Le glucosé hypertonique (> 20 %) n'est pas recommandé car il a un effet irritant sur les veines périphériques.

Lorsque l'administration par voie intraveineuse est impossible, donner du glucose ou toute autre solution sucrée par sonde naso-gastrique.

Tableau V : Prise en charge des autres complications du paludisme grave chez l'enfant, associée au traitement anti palustre.

Symptômes	Traitement
Acidose métabolique	Oxygénothérapie et correction de la cause : hypoglycémie, anémie, déshydratation, collapsus, septicémie
Anémie grave	Transfusion si mauvaise tolérance.
Collapsus	Remplissage vasculaire prudent.
Coma	Nursing, ventilation mécanique si score de Glasgow < 8. Hypertension intracrânienne : oxygénation et correction des facteurs adjuvants, mannitol déconseillé.
Convulsions	Pas de prévention systématique. Traitement des crises : Diazépam 0,3 mg/kg ou intra rectal 0,5 mg/kg, puis dose de charge de phénobarbital 10-20 mg/kg Si état de mal convulsif : sédation et ventilation mécanique
Hémorragie par CIVD	Plasma frais congelé.
Hyper parasitémie	Quinine IV. Exsanguino-transfusion non indiquée
Hyperthermie	Mesures physiques et paracétamol 60 mg/kg/j. Salicylés contre-indiqués. Correction de l'hypovolémie, puis relance de la diurèse par le furosémide ; si échec : épuration extra-rénale.
Insuffisance rénale	

❖ **Traitement spécifique antipaludique**

L'artésunate est le médicament de choix pour le traitement du paludisme grave. Elle peut être administrée en injection intra veineuse (IV) ou intra musculaire (IM).

- ✓ **Artésunate injectable** : 2,4 mg/kg de poids corporel administrés par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) à l'admission (t = 0), puis 12 h et 24 h plus tard et, par la

suite, une fois par jour pour les patients de 20 kg et plus jusqu'à ce que le patient puisse prendre ses médicaments par voie orale.

- ✓ **Pour les enfants de moins de 20kg : Artésunate 3mg/kg de poids corporel conformément aux temps indiqués précédemment.**
- ✓ **Artemether:** Traitement sur 5 jours par voie intramusculaire

La posologie est de 3.2mg/kg de poids corporel en une injection à l'admission du malade suivi de 1,6mg/kg en une injection par jour pendant 4 jours*

Tableau VI: Présentation et Posologie d'Artemether pour les enfants de 0-5 ans

Age	poids	Jour1	Jour2	Jour3	Jour4	Jour5
<1an	5-9kg	1 amp	½ amp	½ amp	½ amp	½ amp
2-5ans	10-15kg	2 amp	1amp	1amp	1amp	1amp

Pour les enfants de 0 - 5 ans : ampoules de 20 mg

Tableau VII : Présentation et Posologie d'Artemether pour les enfants de plus de 5 ans

**Pré
sen
tati
on :
Am**

Age	poids	Jour 1	Jour 2	Jour3	Jour4	Jour5
6 -13 ans	16-35 kg	1 amp	½ amp	½ amp	½ amp	½
14 ans et plus	≥ 35kg	2 amp	1amp	1amp	1amp	1amp

ampoules de 80 mg

En cas de non disponibilité de l'une ou l'autre présentation, le clinicien utilise celui qui est disponible en tenant compte que 1 ampoule de 80mg = 4 amp de 20mg. Prendre le relais avec CTA par voie orale dès que le malade peut avaler.

✓ **Quinine**

La Quinine administrée par perfusion en intraveineuse (IV)

- **Dose de charge:** 20 mg de sel de quinine/kg) à l'admission chez l'adulte et l'enfant.
- **Dose d'entretien :** 10 mg de sel de quinine/kg

Chez l'enfant:

- Posologie : 10 mg/kg de sels de chlorhydrate de quinine (8,3mg base) dilués dans 10 ml/kg de sérum glucosé à 10 % (ou dextrose à 4,3% ou sérum salée à 0,9 % chez les diabétiques)
- Durée de la perfusion : 2 – 4 heures
- Intervalle entre le début des perfusions : 8 heures

Passer à la voie orale avec les CTA dès que le malade peut avaler

Ou

- 15 mg/kg de sels de chlorhydrate de quinine (12,4 mg base) dilués dans 10 ml/kg de sérum glucosé à 10 % (ou dextrose à 4,3% ou sérum salée à 0,9 % chez les diabétiques)
- Durée de la perfusion : 2 – 4 heures
- Intervalle entre le début des perfusions : 12 heures

Passer à la voie orale avec les CTA dès que le malade peut avaler

Chez l'adulte:

- Posologie : 10 mg/kg de sels de quinine (8,3 mg base) dilués dans 10 ml/kg d'un soluté hypertonique en perfusion pendant 4 heures glucose à 10%, dextrose à 4,3 % ou (sérum salé isotonique à 0,9 % chez les diabétiques)
- Intervalle entre le début des perfusions : 8 heures,
- Durée de la perfusion : 4 heures.
- La durée du traitement avec la quinine est de sept (7) jours.

La Quinine par voie intramusculaire (IM)

Si l'administration en perfusion intraveineuse (IV) est impossible, donnez alors la même dose (10 mg/kg) en intra musculaire (IM) toutes les 8 heures et continuer jusqu'à ce que le malade soit capable de prendre le traitement par voie orale. L'injection doit être faite à la face antéro-externe de la cuisse.

Donner au malade de l'eau sucrée pour prévenir l'hypoglycémie

Remarque : les injections IM doivent être faites avec le maximum d'asepsie dans la face antéro-externe de la cuisse chez les enfants et non dans la fesse.

Prendre le relais avec CTA par voie orale dès que le malade peut avaler

2.8.2.1.3 Traitement du paludisme chez la femme enceinte

❖ Paludisme simple

- **Premier trimestre de la grossesse** : Sel de quinine comprimé en raison de 10mg/kg toutes les 8 heures pendant 7jours.
- **Deuxième et troisième trimestre** de la grossesse : CTA conformément à la posologie chez l'adulte.

❖ Paludisme grave :

On administrera sans tarder par voie parentérale des antipaludiques aux femmes enceintes souffrant d'un paludisme grave, quel que soit le stade de la grossesse et sans réduire la dose.

Passer à la voie orale dès que le malade peut avaler (Quinine comprimé pour les femmes enceintes au premier trimestre de la grossesse et CTA à partir du deuxième trimestre de la grossesse)

Les molécules recommandées sont :

- Artésunate capsule rectale, 10 mg/kg,
- Artéméther IM, 3,2 mg/kg,
- Sel de quinine IM, 20 mg/kg (à répartir, 10 mg/kg dans chaque cuisse) ou quinine, base 16,6 mg/kg (8,3 mg/kg dans chaque cuisse).

3 METHODOLOGIE :

3.1 Site de l'étude :

L'étude s'est déroulée dans la commune rurale de Ouelessebougou. Cette commune a un centre de santé de référence et un centre de recherche clinique localisé au sein du Centre de Santé Communautaire (CSCoM) où les études de paludisme et d'autres maladies infectieuses sont en cours depuis 2008. Le village de Ouelessebougou a été créé au 18ème siècle (vers 1700) par un cultivateur du nom de Wéressé. A l'origine c'était un simple hameau de culture en bordure du marigot qui le traverse d'Ouest en Est. Avec les déformations linguistiques ce nom est devenu Wélessé d'où l'appellation : Ouélessébougou « la case de Wélessé ».

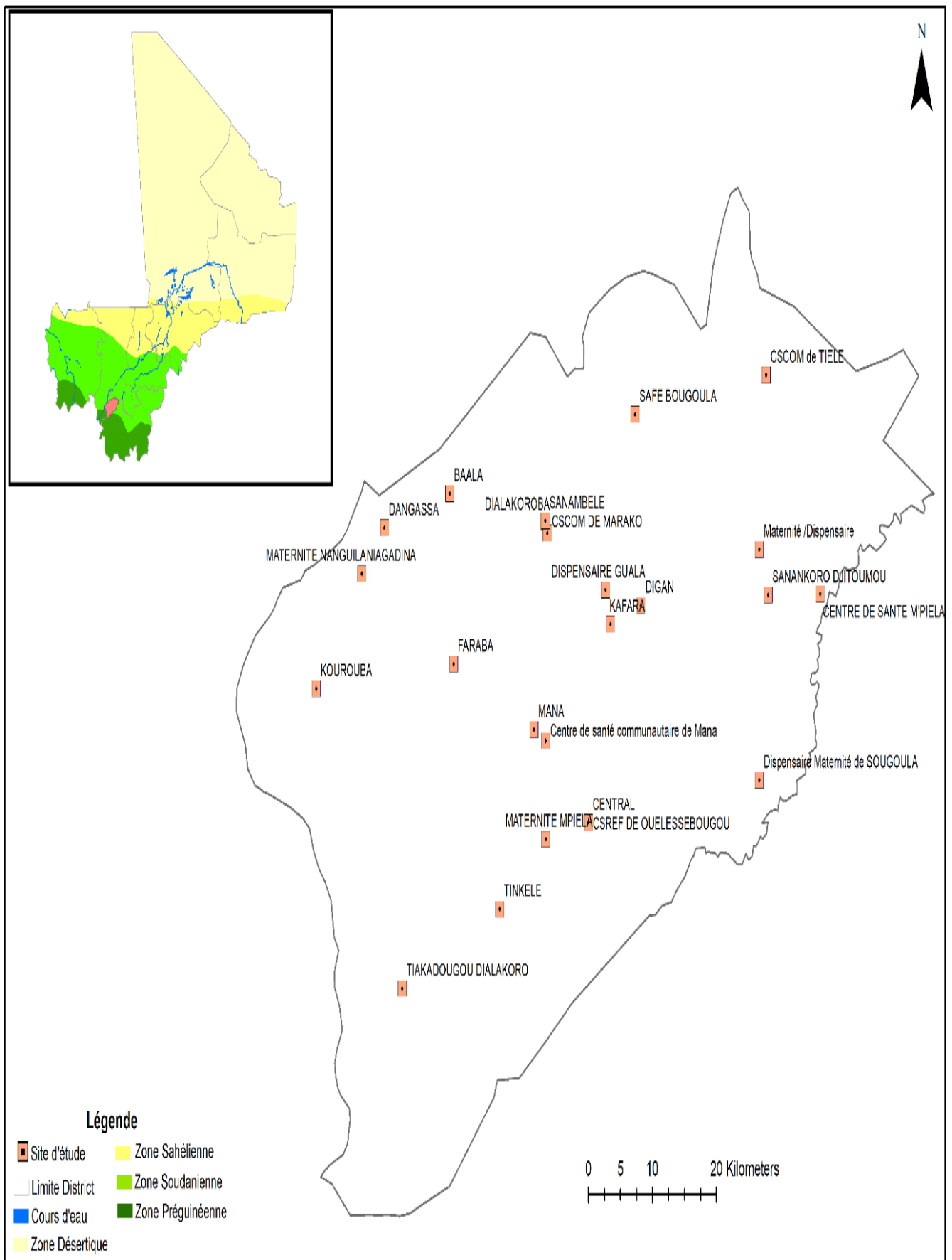


Figure 3 : Carte du Mali montrant le site d'étude, Ouelessebougu [72].

3.1.1 Situation :

Située à 80 km au sud de Bamako sur la route nationale N°7 (RN-7), la commune rurale de Ouélessébougou compte 44 villages. Elle est limitée au Nord par la commune de Dialakoroba, au Sud par la commune de Kéléya, à l'Est par la commune de Sanankoro Djitoumou et à l'Ouest par la commune de Faraba.

Son relief est dominé par de petites élévations de faible altitude ne dépassant pas 100 m et des plateaux latéritiques.

3.1.2 Population :

La Commune rurale de Ouelessebougou compte estimée 69201 habitants (enquête RGPH, 2020) à dominance jeune. Le taux de natalité est élevé et le taux de mortalité l'est moins grâce à l'action dynamique des services de santé. Un Centre de Sante de Référence et quatre CSCOMs concourant pour l'atteinte des objectifs du PRODESS. La population est composée de: Bamanans et Manikas en majorité. Il y a aussi des Korokos, des Dogons, des Mossis, des Peulhs. Ces différentes ethnies vivent en parfaite harmonie avec les Bamanans autochtones qu'ils appellent «Diatiguis». Les principales religions pratiquées sont l'Islam, le Christianisme et l'Animisme avec un taux de 90% de musulmans, 2% de protestants ,7% de catholiques et 1% d'animistes.

3.1.3 Activités socio-économiques et culturelles :

L'agriculture, le commerce et l'élevage constituent les principales activités. L'artisanat est moins développé dans la zone d'étude. La pêche est pratiquée le long du fleuve Niger. Elle est l'activité principale des Bozos, des Somonos et d'autres ethnies riveraines du fleuve.

3.1.4 Climat et hydrographie :

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

3.1.5 Infrastructures et équipements :

Sur le plan administratif on peut citer entre autres : la sous-préfecture, la Mairie, la Gendarmerie Nationale, la Douane, la Poste, l'Energie du Mali (EDM), la Banque Nationale

de Développement Agricole du Mali (BNDA), l'Office de la Haute Vallée du Niger (OHVN), les sociétés de télécommunication: SOTELMA-Malitel et Orange-Mali et le Tribunal de Justice de Paix à Compétence Etendue. La commune compte aujourd'hui 32 écoles publiques dont 16 premiers cycles, six seconds cycles, 16 écoles communautaires, quatre écoles privées, trois medersas et une école de sante privée. Sur le plan sanitaire, le District sanitaire de la commune rurale de Ouelessebougou compte 16 aires de santé. La ville de Ouélessébougou comporte un Centre de Santé de Référence (CSRéf), un Centre de Santé Communautaire (CSCoM), trois cliniques privées, deux officines de Pharmacie et deux dépôts de vente de médicaments. Les activités de l'étude se sont déroulées au Centre de Santé Communautaire (CSCoM) central de Ouelessebougou principalement au centre de recherche du MRTC qui mène depuis 2006 des études sur le paludisme et d'autres maladies infectieuses. Situé dans la zone administrative de la ville, le CSCoM est composé d'un bloc comprenant : un bureau de consultations externes, une salle de dépôt de vente des médicaments, une salle de soins, une salle d'observation, deux salles de garde, une salle d'accouchement et deux salles de CPN ; deux blocs réservés aux activités du centre de recherche MRTC, un bloc de quatre WC et une toilette, une buanderie, un incinérateur. Le CSCoM est dirigé par un technicien de santé qui travaille en étroite collaboration avec une sage-femme, une infirmière obstétricienne, trois matrones, une technicienne de santé, un aide-soignant vaccinateur, un gérant du dépôt de vente des médicaments essentiels, un manœuvre et un gardien. Le Centre de Recherche en Santé de Ouélessébougou du MRTC a été initié en 2008 sur financement de GSK et la Fondation de Bill et Melinda en collaboration avec l'Ecole d'Hygiène et de Santé Publique de Londres (London School of Hygiene and Tropical Medicine). Le centre conduit la recherche sur différents aspects du paludisme y compris l'épidémiologie, l'immunologie du paludisme, ainsi que les essais cliniques sur les médicaments et stratégies de lutte contre le paludisme en collaboration avec diverses institutions comme GSK, LSHTM, NIAID/NIH, l' Université de Kansas, Californie à San Francisco aux USA, Médecins Sans Frontières en France. L'équipe est composé de médecins, de pharmaciens, des biologistes, des sages-femmes des infirmiers, des gestionnaires de données et des étudiants et stagiaires ainsi que du personnel de soutien (chauffeurs, manœuvres, gardiens, etc.). L'équipe travaille en étroite collaboration avec le centre de santé communautaire et le centre de santé du district de Ouélessébougou. La transmission du paludisme à Ouélessébougou est endémique et saisonnière. Le paludisme constitue la

première cause de consultations. Le taux d'incidence des accès palustres était de deux épisodes par enfant et par an, la prévalence du paludisme à *P.falciparum* était de 50% chez les enfants âgés de moins de 5 ans au cours de la saison de transmission 2014 [59].

3.2 Type et période d'étude :

Cette étude est une enquête transversale pour décrire les facteurs de risque associés à l'infection palustre chez les enfants de 0 à 10 ans dans l'aire de santé du CSCOM centrale de Ouelessebougou. Cette enquête s'est déroulée en Décembre 2019 à la fin de la saison de transmission du paludisme.

3.3 Population d'étude :

Il s'agit des enfants âgés de 0 à 10 ans vivant dans l'aire de santé du CSCOM central de Ouelessebougou.

✓ Zone d'étude : dans notre enquête, Ouelessebougou a été divisé en 2 zones :

- La zone périphérique qui regroupe l'ensemble des villages relevant de notre zone d'étude a un rayon de 12 km du Centre de Recherche,
- La zone centrale était considérée comme les quartiers qui sont à l'intérieur de la ville de Ouelessebougou au tour du centre de recherche.

3.3.1 Critères d'inclusion :

- Les enfants âgés de 0-10 ans et sélectionnés résidant dans la zone d'étude,
- Le parent / tuteur comprend l'étude et est en mesure de donner le consentement éclairé pour l'enfant.

3.3.2 Critères de non-inclusion :

- Les enfants hors de la tranche d'âge et non sélectionnés.
- Les enfants non résidants de la zone d'étude.

3.4 Procédures :

• Sélection des participants :

Les enfants de la communauté sont sélectionnés au hasard (500 enfants de 0 à 10 ans) sur la liste de recensement mise à jour de l'ensemble des enfants de la zone d'étude. Les enfants

sélectionnés étaient invités au poste clinique pour participer à cette étude transversale par les biais des guides et relais des villages.

- **Procédure de consentement :**

Un consentement éclairé a été administré dans langue locale aux parents / tuteurs des enfants sélectionnés pour l'enquête transversale. Le document de consentement éclairé était utilisé pour expliquer les risques et les avantages de la participation à l'étude au parent / tuteur de l'enfant en des termes simples avant que le sujet ne soit inclus dans l'étude.

Le formulaire de consentement éclairé était signé et daté par le parent / tuteur de l'enfant et l'investigateur qui a obtenu le consentement à la participation de l'enquête en présence d'un témoin indépendant issu de la communauté de l'étude. Un parent / tuteur qui ne savait ni lire ni écrire apposait l'empreinte de son doigt à la place de la signature et une copie signée du consentement a été remise au parent/ tuteur de l'enfant.

- **Examen clinique**

Les enfants sélectionnés dont les parents / tuteurs ont donné leurs consentements étaient tous soumis à un examen clinique complet par un investigateur de l'étude.

Les paramètres anthropométriques dont la température, de la prise du poids, de la taille, du périmètre brachial, étaient mesurés pour l'ensemble des enfants par une infirmière ou un médecin de l'étude.

Les enfants qui présentaient de la fièvre (température $\geq 37,5^{\circ}$ C), une notion de fièvre pendant les dernières 24 heures ou d'autre signe de paludisme avaient bénéficié d'un test de diagnostic rapide (TDR) et pris en charge immédiatement conformément aux directives nationales de prise en charge au Mali.

- **Examen de laboratoire**

Un biologiste ou un pharmacien de l'étude était chargé de confectionner les lames pour la goutte épaisse et frottis mince, les TDR chez enfants fébriles et les papiers filtres de confettis pour la recherche des parasites du paludisme par piqure au doigt ou au talon de l'enfant.

3.5 Collecte, gestion et analyse des données :

Un questionnaire (Formulaire de Rapport des Cas : CRF) standardisé a été élaboré pour collecter les informations. Le questionnaire a été installé sur les tablettes avec l'outil de collecte RedCap. A la fin de la journée toutes les données enregistrées sur les tablettes ont été envoyées sur un serveur bien sécurisé.

Les données avaient été exportées sur Excel et nettoyées pour l'analyse statistique. Le logiciel Stata version 14.1 a été utilisé pour l'analyse des données. Un test de Chi2 a été utilisé pour comparer les proportions et un modèle de régression logistique pour chercher les facteurs de risques associés à l'indice trophozoïque et gamétocytaire.

3.6 Considération éthique :

Le protocole de notre étude a été approuvé par le comité d'éthique du Mali. Nous avons recueilli les données de l'enquête sur le serveur, ressaisi et stockées dans des bases de données sécurisées et protégées par des mots de passe. Pour garder la confidentialité des informations de l'étude, les dossiers contenant des informations permettant d'identifier les participants avaient été gardés dans des armoires fermées à clé. Les échantillons qui sont recueillis au moment de l'enquête avaient été identifiés par un numéro unique qui permet à l'équipe de l'étude de savoir sur qui l'échantillon a été prélevé. Aucun formulaire et échantillons de sang collectés ne comportait un nom.

4 RESULTATS :

4.1 Caractéristiques sociodémographique

Tableau VIII : Répartition des enfants par tranche d'âge selon la résidence.

Localités	< 5 ans		5 – 10 ans		Total
	n	%	n	%	
Ouelessebougou centre	161	53,49	140	46,51	301(100)
Ouelessebougou périphérie	76	50,33	75	49,67	151(100)
Total	237	52,43	215	47,57	452(100)

Les enfants de moins de 5 ans représentaient 53,49 % des enfants sélectionnés dans Ouelessebougou centre et 50,33 % de ceux de la périphérie+. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en fonction de la zone de résidence. $p=0,52$.

Tableau IX : Répartition des enfants selon la tranche d'âge et le sexe

sexe	< 5 ans		5 – 10 ans		Total
	n	%	n	%	
Masculin	124	57,41	92	42,59	216 (100)
Féminin	113	47,88	123	52,12	236 (100)
Total	237	52,43	215	47,57	452(100)

Dans l'échantillon, les filles étaient plus nombreuses que les garçons, cependant parmi les garçons, ceux âgés de moins de 5 ans étaient plus représentés tandis que chez les filles, celles âgées de 5 à 10 ans étaient plus majoritaires avec une différence statistiquement significative, $p=0,043$.

4.2 Caractéristiques épidémiologiques

Tableau X : Indice plasmodique du paludisme selon la résidence

Résidences	GE(+)		GE(-)		Total
	n	%	n	%	
Ouelessebougou périphérie	70	46,36	81	53,64	151 (100)
Ouelessebougou centre	31	10,30	270	89,70	301(100)
Total	101	22,35	351	77,65	452(100)

L'indice plasmodique du paludisme était significativement plus élevé en zone périphérique que centrale : 46,36% contre 10,30 % ($p < 0,001$).

Tableau XI : Indice plasmodique de l'infection palustre à *P. falciparum* selon l'âge

Tranches d'âge	GE(+)		GE(-)		Total
	n	%	n	%	
< 5 ans	35	14,77	202	85,23	237 (100)
5 - 10ans	66	30,70	149	69,30	215 (100)
Total	101	22,35	351	77,65	452(100)

L'indice plasmodique du paludisme était deux fois plus élevé chez les enfants de 5-10 ans que chez ceux de moins de 5 ans soit 30,70% contre 14,77 % ($p < 0,001$).

Tableau XII : Indice plasmodique de l'infection palustre selon l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide a longue durée.

MILD	GE(+)		GE(-)		Total
	n	%	n	%	
Oui	81	19,76	329	80,24	410 (100)
Non	20	47,62	22	52,38	42 (100)
Total	101	22,35	351	77,65	452(100)

L'indice plasmodique de l'infection palustre était deux fois plus élevé chez les enfants n'ayant pas dormis sous moustiquaires que chez les enfants qui avaient rapporté l'utilisation des moustiquaires soit 47,62 % contre 19,76 %. La différence est statistiquement significative ($p < 0,001$).

Tableau XIII : Couverture CPS selon les différents passages et la classe d'âge des enfants

Passage	< 5an		5-10ans		Total
	n	%	n	%	
0	31	13,1	149	69,3	180 (39,8)
1	5	2,1	0	0	5 (1,1)
2	7	2,9	1	0,5	8 (1,8)
3	25	10,6	7	3,3	32 (7,1)
4	169	71,3	58	26,9	227 (50,2)

La couverture globale de la CPS était de 71,31% chez les enfants de moins de 5 ans.

Tableau XIV : Indice plasmodique de l'infection palustre selon la couverture CPS

CPS	GE(+)		GE(-)		Total
	n	%	n	%	
Au moins une dose	51	22,47	176	77,53	225(100)
Aucune dose	50	22,22	175	77,78	227(100)
Total	101	22,35	351	77,65	452(100)

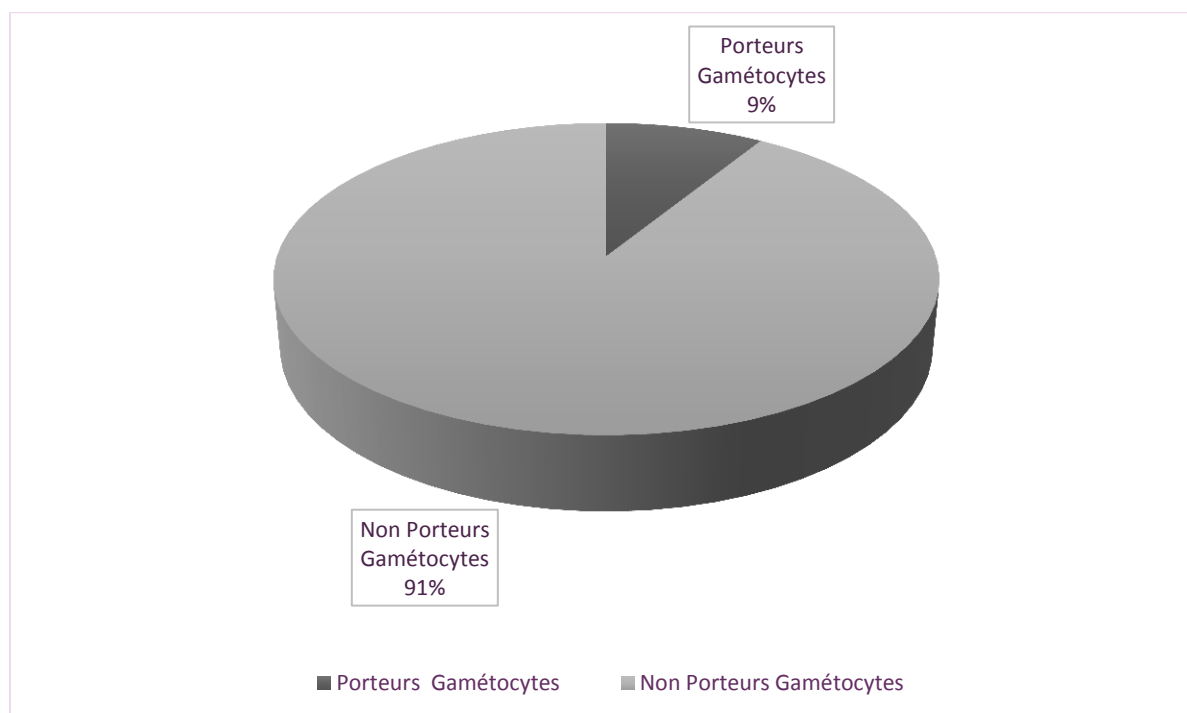
Indice plasmodique de l'infection palustre était de 22,47 % chez les enfants ayant reçu les quatre passages de la CPS et 22,22 % chez les enfants n'ayant pas reçu la CPS. La différence est statistiquement non significative, $p=0,95$

Tableau XV : Facteurs de risque associés à l'indice plasmodique chez les enfants de moins de 5 ans

	OR non ajusté	IC à 95%	OR ajusté	IC à 95%	p
CPS	0,81	(0,52-1,28)	1,25	0,52-3,07	0.62
MIILD	0,27	(0,14-0,52)	0,25	0,26-1,18	0.028
Périphérie	0,13	(0,08-1,18)	0,19	0,08-0,42	<001

La résidence en zone périphérique et l'utilisation des moustiquaires étaient fortement associés à la prévalence du paludisme chez les enfants de moins de 5 ans. ($p<0,001$).

Figure 4 : Indice gamétocytaire à *P. falciparum*



La indice gamétocytaire à *P. falciparum* était de 9 % dans notre zone d'étude.

Tableau XVI : Indice gametocytaire à *P. falciparum* selon de la zone de résidence

Résidences	Porteurs Gamétocytes		Non porteurs Gamétocytes		Total
	n	%	n	%	
Périphérie	24	15,89	127	84,11	151(100)
Centre	16	5,32	285	94,68	301(100)
Total	40	9	412	91,15	452(100)

L'indice gametocytaire était de 15,89 % en zone périphérique et 5,32 % qu'en Ouelessebougou centrale. La différence était statistiquement significative, $p < 0,001$.

Tableau XVII : Indice gamétocytaire à *P.falciparum* selon l'âge

Tranches d'âge	Porteurs Gamétocytes		Non porteurs Gamétocytes		Total
	n	%	n	%	
< 5 ans	16	6,75	221	93,25	237 (100)
5 - 10ans	24	11,16	191	88,84	215(100)
Total	40	8,85	412	91,15	452(100)

L'indice gamétocytaire à *P. falciparum* était de 6,75 % chez enfants de moins de 5 ans et 11,16 % chez les enfants de plus de 5 ans. La différence est statistiquement non significative, $p = 0.09$.

Tableau XVIII : Indice gamétocytaire à *P. falciparum* selon la couverture CPS

CPS	Porteurs Gamétocytes		Non porteurs Gamétocytes		Total
	n	%	n	%	
Oui	19	8,38	208	91,63	225(100)
Non	21	9,33	204	90,67	227(100)
Total	40	91,15	412	91,15	452(100)

L'indice gamétocytaire était de 8,38% chez les enfants ayant reçus la CPS et 9,33% chez les enfants n'ayant pas reçu de CPS. La différence est non statistiquement significative. $p= 0,71$

Tableau XIX : Indice gamétocytaire à *P. falciparum* selon l'utilisation des moustiquaires

MIILD	Porteurs Gamétocytes		Non porteurs Gamétocytes		Total
	n	%	n	%	
Oui	36	8,78	374	91,22	410(100)
Non	4	9,52	38	90,48	42(100)
Total	40	8,85	412	91,15	451(100)

La prévalence des gamétocytes était de 8,78% chez les enfants ayant dormis sous MIILD et 9,52 % chez les enfants n'ayant pas dormis sous MIILD. La différence est non statistiquement significative. $p= 0,87$

5 DISCUSSION

5.1 Concernant la méthodologie

Cette étude était une enquête transversale chez les enfants de moins de 10 ans résident à Ouelessebougou pour évaluer les facteurs de risque de l'infection palustre à la fin de la saison de transmission 2019. La sélection des enfants de l'étude était faite par un tirage au hasard sur la liste de recensement mise à jour de l'ensemble des enfants vivant dans la zone d'étude y compris la population vivante dans la zone de l'étude. Les critères d'inclusion étaient les enfants âgés de moins de 10 ans et sélectionnés et résidant dans la zone d'étude au moment de l'enquête transversale et l'obtention du consentement éclairé des parents / tuteurs de l'enfant. Notre enquête transversale pour évaluer les facteurs de risque de l'infection palustre à Ouelessebougou centre et 14 autres villages périphériques a débutée le lundi 23 décembre et elle a pris fin le vendredi 27 décembre 2019. Le choix du mois est motivé par le contexte épidémiologique du pays et de la zone d'étude, car il correspond approximativement à la fin de la saison de haute transmission et la fin de la distribution de la CPS chez les enfants de moins de 5 ans. Cela a été démontré par [A Dolo et al \(2003\) \[59\]](#) qui ont estimé que le taux de piqûres chez l'homme et le taux d'inoculation entomologique étaient maximaux respectivement en août (pic de la saison de transmission) et octobre (fin de la saison de transmission). Nous n'avons fait aucune intervention préalable à nos volontaires.

5.2 Concernant les caractéristiques sociodémographiques

5.2.1 La résidence

Nous avons sélectionné au hasard 500 enfants et recruté 452 enfants âgés de 0 à 10 ans en raison du non obtention du consentement et enfant non vu au cours de cette enquête transversale. Notre étude a concerné un échantillon de Ouelessebougou centre et de 14 villages périphériques ayant fait l'objet de dépistage sanguin à la recherche des parasites du paludisme. Le choix de ces villages s'explique d'une part par le fait qu'ils sont proches de l'aire de santé du CSCOM central où a lieu l'étude démographique depuis 2016 et d'autres parts par l'acceptabilité des habitants de ces villages aux programmes de recherche. Le nombre de sujets dépistés par jour par village était fonction du nombre des sujets consentant à participer à l'étude et en fonction du nombre d'enfant pré sélectionné par village. Les enfants de moins de 5 ans représentaient 53,49 % des enfants sélectionnés au centre de

Ouellesebougou et 50,33 % de ceux de la zone périphérique. Notre étude a trouvé un indice plasmodique élevé en zone périphérique (46,36), Cette tendance avait été confirmée par Abdoul Habib et al en Guinée qui avaient évalué la prévalence et les facteurs de risques associés à l'infection palustre chez les enfants de 6 à 9 ans [60].

5.2.2 La tranche d'âge

L'âge des enfants avait été réparti en deux tranches : les enfants de moins de 5 ans et les enfants de 5 à 10 ans à cause de la susceptibilité de chaque groupe et de l'exposition des enfants de moins de 5 ans à la CPS. Les enfants de la tranche d'âge de moins de 5 ans étaient les plus représentés avec 52,43% et de 5 à 10 ans étaient de 47,57% car les enfants de moins de 5 ans méritent une attention particulière à cause de sa vulnérabilité vis-à-vis du paludisme comparé à la tranche d'âge de 5 à 10 ans. Ils sont ceux qui sont deux fois plus susceptibles de porter des parasites et de présenter les formes graves du paludisme d'après M Touré et al (2016) [61].

5.3 Concernant les caractéristiques épidémiologiques

5.3.1 Concernant l'indice plasmodique de l'infection palustre

L'indice plasmodique était de 22,35% dans notre étude et l'espèce parasitaire était dominée par *P. falciparum*. Cet indice plasmodique était similaire à celui retrouvé par S. Doumbo et al (2018) [62] et dans l'enquête démographique en santé (EDS V) dans la région de Koulikoro qui avait respectivement 22,1% et 22 % de prévalence [63]. Malgré cette similitude des deux résultats il y avait une grande différence entre les méthodes employées. Nous avons évalué la prévalence du paludisme sans aucune intervention au préalable à la différence de Doumbo qui avait évalué la prévalence après un traitement combiné à base d'artémisinine (ACT) incluant les sujets jusqu'à 25 ans. Cela pourrait expliquer la faible prévalence observée du paludisme dans leurs cas. Notre résultat est tout à fait comparable à celui de Touré M et al (2016) [59] qui ont obtenus à Binko une prévalence à 23,8% en octobre 2010. Cela est dû au fait que cette zone est géographiquement et climatiquement proche à notre zone d'étude. Les résultats des données publiées par K.Kayentao et al (2018) [64] sur des enquêtes auprès des ménages au niveau national menées de 2000 à 2015 à montrer une prévalence de l'infection à *P. falciparum* de 2010 (38,6%) à 2012 (51,6%), suivie d'une baisse en 2015 (35,8%). Tous ces résultats sont en augmentation par rapport à notre cas. Une étude menée par A. Dicko et al (2005) [65] a montré une prévalence du paludisme de 33,6%

pendant la saison de transmission en 1993. Ce taux est supérieur par rapport à ce que nous avons obtenus car l'enquête a eu lieu pendant que la CPS n'était pas mise en œuvre au Mali. Les enfants de moins de 5 ans avaient une prévalence du paludisme à 14,77% et ceux de plus de 5 ans avait une prévalence de 30,70%. Ce résultat montre que la prévalence du paludisme étaient deux fois plus élevées chez enfants de plus de 5 ans qui ne sont plus éligible à recevoir la CPS. Cette différence pourra s'expliquer par l'efficacité de la CPS à prévenir le paludisme qui est administrée jusqu'à l'âge de 5 ans.

5.3.2 Concernant l'indice gamétocytaire

Dans notre étude l'indice gamétocytaire globale à *P. falciparum* était de 9 %. Ce taux est supérieur par rapport à la prévalence obtenu au Malawi par Jenna E Coalson et al (2016) [66] au cours d'une enquête transversales qui était de 3,3% (OR 2,24, IC à 95% 1,16-4,31). Dans notre étude la prévalence des gamétocytes étaient de 6,75 % chez enfants de moins de 5 ans qui était inférieur au 9,4% obtenu par Abdullahi Ahmad et al (2021) [67] à l'Est de la Gambie. Dans notre enquête la prévalence des gamétocytes était de 8,38% chez les enfants ayant reçus la CPS et 9,33% chez les enfants n'ayant pas reçu de CPS. Ce résultat montre l'effet positif de la CPS sur la gamétocitemie comme il a été démontré par Drissa Konaté et al (2020) [68] que le fait d'utiliser la CPS réduisait le risque d'infection palustre de 75%. La prévalence des gamétocytes était de 6,75 % chez enfants de moins de 5 ans et de 11,16 % chez les enfants de plus de 5 ans. Ce résultat est supérieur par rapport à la prévalence des gamétocytes obtenus par Mahamadoun Hamady Assadou et al (2017) [69] en 2011 qui était de 7,6%. Cela peut s'expliquer par le fait qu'ils avaient recruté jusqu'à l'âge de 50 ans et que nous nous étions limités à l'âge de 10 ans. Sachant que le risque de contracter le paludisme diminue avec l'âge.

5.3.3 Concernant l'utilisation de MILD

Indice plasmodique de l'infection palustre était de 19,76 % chez les enfants qui avaient rapporté l'utilisation des moustiquaires et 47,62 % chez les enfants n'ayant pas dormis sous moustiquaire. Ce résultat montre que l'utilisation de MILD a un impact positif sur la prévalence du paludisme. Une étude réalisée en Côte d'Ivoire par Emmanuel Tia et al (2016) [70] a montré que l'utilisation des MILD a occasionnée une réduction de 50% des accès palustres. Une autre étude menée au Kenya par Mutuku et al (2011) [71] a montré que le fait d'utiliser le MILD réduit le taux de pique de l'*An. gambiae s.l.* à 75% sachant que l'*An.*

gambiae s.l. est le principal vecteur responsable du paludisme au Mali, donc ce fait réduirai forcément la prévalence du paludisme chez les utilisateurs.

5.3.4 Concernant la couverture de la CPS :

Dans notre enquête la couverture de la CPS chez les enfants de 0 à 5 ans était de 71,31 %. Cette couverture est plus élevée que celle retrouvée (65,1%) par Barry A et al et dans le cadre de l'évaluation de la stratégie optimale de distribution de la CPS à Ouelessebougou [72]. La prévalence de l'infection palustre était de 22,47% chez les enfants ayant reçu la CPS. Cette proportion était supérieur de celle observée (18%) par Diawara F et al à Kita [73].

6 CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS :

6.1 Conclusions :

La prévalence de l'infection palustre et le portage des gamétocytes restent élevée chez les enfants particulièrement ceux de 5 à 10 ans. Des mesures de lutte additionnelles seront nécessaires pour un meilleur contrôle et l'élimination du paludisme.

6.2 Recommandations :

Au regard de ces résultats nous pouvons formuler les recommandations suivantes

Aux chercheurs de :

- Mener des études pour mieux comprendre la vulnérabilité des enfants de 5 à 10 ans.
- Mener des études pour évaluer l'impact des facteurs de risque associé à l'infection palustre chez les enfants de moins de 10 ans.

Aux autorités sanitaires de :

- Renforcer la mise en œuvre de la stratégie CPS chez les enfants de moins de 5 ans et prévoir son extension jusqu'à 10 ans ainsi que les autres mesures de prévention.

A la population de Ouelessebougou et environ de :

- Renforcer la participation aux programmes de recherche et de lutte contre le paludisme.

7 REFERENCES:

1. WHO (2020). World malaria report 2020.
2. WHO (2018). World malaria report 2018.
3. Mali. Enquête Démographique et de Santé 2018 Cellule de Planification et de Statistiques (SMC/SSDSPF); Institut National de la Statistique (INSTAT); Centre d'Études et d'Information Statistiques (INFO-STAT) Bamako, Mali; Enquête démographique et de santé (EDS VI). Mai 2018; 577p.
4. Doumbo O, Koita O, Traoré SF, Sangaré O, Coulibaly A et al (1991). Les aspects parasitologiques de l'épidémiologie du paludisme dans le Sahara malien. *Médecine d'Afrique Noire*:199, 38 (2).
5. République du Mali. Enquête sur les Indicateurs du Paludisme (EIPM) 2015.
6. Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère . Paludisme.Centre René Labusquière, Institut de Médecine Tropicale, Université de Bordeaux, 33076 Bordeaux (France). www.medecinetropicale.com.
7. Ross PP, Smith TA, Hodel EM, Kay K , Penny MA (2015). Age-shifting in malaria incidence as a result of induced immunological deficit: a simulation study. *Malar J* (2015) 14:287 DOI 10.1186/s12936-015-0805-1
8. Van Eijk AM, Hill J (2020). Back to school for malaria prevention: a new tool in the era of malaria elimination? Oct 22, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30347-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30347-8) S
9. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyto AP et al (2009).Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med*. 2009 Jul 30;361(5):455-67. doi: 10.1056/NEJMoa0808859
10. Paludisme. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL) 2014
11. Pierre Carnevale, Vincent Robert (2009). Les anophèles Biologie, transmission du *Plasmodium* et lutte antivectorielle.IRD Editions Marseille 2009.
12. Dolo A, Camara F, Poudiogo B, Touré A, Kouriba B et al (2003). Epidemiology of malaria in a village of Sudanese savannah area in Mali.2.entomo-parasitological and clinical studies, *Bull Soc Pathol Exot* 2003 Nov;96(4):308-12

13. Traoré S.F. (1989) : Etude du comportement et de la contribution à la transmission du palu des membres du complexe *Anophèles gambiae* à Banambani. Thèse de Doctorat ISFRA-Bamako.

14. EDSM-V, Enquête Démographique et de Santé du Mali (EDSM V) 2012-2013.

15. Kouadio AS, Cissé G, Obrist B, Wyss K, Zingsstag J (2008). Fardeau économique du paludisme sur les ménages démunis des quartiers défavorisés d'Abidjan, Côte d'Ivoire. 13 juin 2008. <https://doi.org/10.4000/vertigo.1776>

16. Mouchet J, Carnevale P, Coosemans M, Fontenille D, Ravaonjanahary C et al (1993). Typologie du paludisme en Afrique. *Cahiers Sante'* 1993 ; 3 : 220-38

17. Holstein M. Guide pratique de l'anophélisme en Afrique Occidentale Française (AOF). Service général d'hygiène mobile et de prophylaxie. Gouvernement général de l'AOF. Direction générale de la santé publique de Dakar. Pp 51. 1949

18. Keïta M. Baber N. Sogoba M. Maïga B. Diallo S. et al (2014) Transmission vectorielle du paludisme dans un village du bord du fleuve Niger et son hameau de pêche (Kéniéroba et Fourda, Mali) . December , Volume 107, Issue 5, pp 356–368 | Cite as

19. Toure Y.T. Génétique, écologie et capacité vectorielle des membres du complexe anophèle *gambiae* sl au Mali. Thèse es-science Aix-Marseille III, 1985.

20. Touré YT, Petrarca V, Traoré SF, Coulibaly A, Maïga HM et al (1994) : Ecological genetic studies in the chromosomal form of *Anopheles gambiae* s.s. in Mali, west Africa. *Genetica* 94:213-223

21. Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), Institut National de la Statistique (INSTAT), INFO-STAT, Institut National de la Recherche en Santé Publique (INRSP) et ICF International, 2016. Enquête sur les Indicateurs du Paludisme au Mali

(EIPM) 2015[Document électronique]. Rockville, Maryland, USA : INSTAT, INFO-STAT et ICF International. p2-3. Disponible sur : <http://www.dhsprogram.com/pubs/pdf/MIS24/MIS24.pdf> (Consulté le 02/03/21)

22. Roberts DJ, Craig AG, Berendt AR, Pinches R, Nash G, et al. (1992) Rapid switching to multiple antigenic and adhesive phenotypes in malaria. *Nature* 357: 689–92.
23. Gatton ML, Peters JM, Fowler EV, Cheng Q (2003) Switching rates of *Plasmodium falciparum* var genes: faster than we thought? *Trends Parasitol* 19: 202–8.
24. Miller LH, Good MF, Milon G (1994) Malaria pathogenesis. *Science* 264: 1878–1883.
25. Genton B, Betuela I, Felger I, Al-Yaman F, Anders RF, et al. (2002) A recombinant blood-stage malaria vaccine reduces *Plasmodium falciparum* density and exerts selective pressure on parasite populations in a phase 1-2b trial in Papua New Guinea. *J. Infect. Dis.* 185: 820–827.
26. Kobbe R, Neuhoff R, Marks F, Adjei S, Langefeld I, et al. (2006) Seasonal variation and high multiplicity of first *Plasmodium falciparum* infections in children from a holoendemic area in Ghana, West Africa. *Trop Med Int Health* 11: 613–9.
27. Roestenberg M, McCall M, Hopman J, Wiersma J, Luty AJF, et al. (2009) Protection against a malaria challenge by sporozoite inoculation. *N. Engl. J. Med.* 361: 468–477.
28. Hoffman SL, Billingsley PF, James E, Richman A, Loyevsky M, et al. (2010) Development of a metabolically active, non-replicating sporozoite vaccine to prevent *Plasmodium falciparum* malaria. *Hum Vaccin* 6: 97–106.
29. The RTS,S Clinical Trials Partnership (2011) First Results of Phase 3 Trial of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine in African Children. *N. Engl. J. Med.* 365:1863-187

30. Alonso PL, Sacarlal J, Aponte JJ, Leach A, Macete E, et al. (2004) Efficacy of the RTS,S/AS02A vaccine against Plasmodium falciparum infection and disease in young African children: randomized controlled trial. *Lancet* 364: 1411–1420.
31. Snounou G, Grüner AC, Müller-Graf CDM, Mazier D, Rénia L (2005) The Plasmodium sporozoite survives RTS,S vaccination. *Trends Parasitol.* 21: 456–461. 2
32. Cohen S, McGregor IA, Carrington S (1961) Gamma-globulin and acquired immunity to human malaria. *Nature* 192: 733–737.
33. Sabchareon A, Burnouf T, Ouattara D, Attanath P, Bouharoun-Tayoun H, et al. (1991) Parasitologic and clinical human response to immunoglobulin administration in falciparum malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 45: 297–308.
34. Bull PC, Lowe BS, Kortok M, Molyneux CS, Newbold CI, et al. (1998) Parasite antigens on the infected red cell surface are targets for naturally acquired immunity to malaria. *Nat Med* 4: 358–60.
35. Gray JC, Corran PH, Mangia E, Gaunt MW, Li Q, et al. (2007) Profiling the antibody immune response against blood stage malaria vaccine candidates. *Clin Chem* 53: 1244–53.
36. Prendkia V, Elzière C, Hamdic A., et al (2009). Post-malaria neurological syndrome .1624-0693/\$.doi:10.1016/j.reaurg.2009.03.003
37. Organisation Mondiale de la Santé. Accès universel aux tests diagnostiques du paludisme. 2013 p182.
38. Brenier-Pinchartm MP, Pinel C, Grillot R, Ambroise-Thomas P. (2000). Le diagnostic du paludisme dans les régions non endémiques : valeur, limites et complémentarité des méthodes actuelles. *Ann Biol Clin* ; 58 : 310-6.

39. World Health Organization. Malaria rapid diagnostic test performance. Results of WHO product testing of malaria RDTs: Round 4. 2014.
40. Colin L, Mallie M, Bastide J M. (2000) Diagnostic rapide du paludisme par la recherche d'antigènes circulants. Rev. Fr Lab ; 319 : 59-64.
41. Cavallo JD, Hernandez E, Gérôme P, Plotton N, Débord T, Le Vagueresse R. (1997). Antigénémie HRPII et paludisme d'importation à Plasmodium falciparum: comparaison de ParaSight-F et de l'ICT Malaria Pf. Med Trop ; 57 : 353-6.
42. Grobusch MP, Alpermann U, Schwenke S, Jelinek T, Warhurst D C. (1999). False-positive rapid test for malaria in patients with rheumoid factor. Lancet; 353: 297.
43. Lee N, Baker J, Andrews KT, Gatton ML, Bell D, et al. (2006) Effect of sequence variation in Plasmodium falciparum histidine-rich protein 2 on binding of specific monoclonal antibodies: implications for rapid diagnostic tests for malaria. J Clin Microbiol ; 44 : 2773-8.
44. Minodier P, Noel G, Blanc P, Retornaz K, Garnier J M. (2005) Tests rapides de dépistage du paludisme. ArchPediatr ; 12 : 697-9.
45. Hance P, Garnotel E, De Pina JJ, Vedy S, Ragot C et al. (2005) Tests immunochromatographiques rapides de détection du paludisme, principes et stratégies d'utilisation. Med Trop ; 65:389-93. 279
46. Minodier P. (2005) Dépistage du paludisme : tests rapides. J PediatrPuericulture; 18:386-8.
47. Grobusch MP, Hanscheid T, Zoller T, Jelinek T, Burchard G D. (2002). Rapid immunochromatographic malaria antigen detection unreliable for detecting Plasmodium malariae and Plasmodium ovale. Eur J ClinMicrobiol Infect Dis; 21: 818-20.

48. Rogier C, Henry MC, Trape JF. Evaluation épidémiologique du paludisme en zone d'endémie. *Médecine Trop Rev Corps Santé Colon.* avr 2009;69(2):123-42.
49. Dicko A. Epidémiologie du paludisme dans la région de Mopti en vue de l'élaboration d'un programme régional de lutte. Thèse de médecine, Bamako 1995, 95 – M – 19.
50. Dellicour S, Tatem AJ, Guerra CA, Snow RW, Kuile FO (2010) Quantifying the number of pregnancies at risk of malaria in 2007: a demographic study. *PLoS Med* 7: e1000221.
51. WHO/AFRO (2004) A strategic framework for malaria prevention prevention and control during pregnancy in the African region. Brazzaville: World Health Organization: Regional Office for Africa.
52. White NJ (2005) intermittent presumptive treatment for malaria. *PLoS Med* 2: e3
53. WHO (2013) WHO Policy Brief for the Implementation of Intermittent Preventive Treatment of Malaria in Pregnancy using Sulfadoxine-Pyrimethamine (IPTp-SP).
54. Kayentao K, Garner P, van Eijk AM, Naidoo I, Roper C, et al (2013)? Intermittent preventive therapy for malaria during pregnancy using 2 vs 3 or more doses of sulfadoxine-pyrimethamine and risk of low birth weight in Africa: systematic review and meta-analysis. *JMA* 309: 594-604.
55. NDiaye JL, Cissé B, Ba EH, Gomis JF, Ndour CT et al (2016) Safety of Seasonal Malaria Chemoprevention (SMC) with Sulfadoxine-Pyrimethamine plus Amodiaquine when Delivered to Children under 10 Years of Age by District Health Services in Senegal: Results from a Stepped-Wedge Cluster Randomized Trial. *PLoS One.* 2016 Oct 20;11(10):e0162563. doi: 10.1371/journal.pone.0162563.

56. Chimioprévention du paludisme saisonnier par administration de sulfadoxinepyriméthamine et d'amodiaquine aux enfants . guide de terrain juillet 2013
57. Coldiron ME, Von Seidlein L, Grais RF (2017). Seasonal malaria chemoprevention: successes and missed opportunities. *Malar J.* 2017 Nov 28;16(1):481. doi: 10.1186/s12936-017-2132-1.
58. Dicko A, Diallo AI, Tembine I, Dicko Y, Dara N et al (2011). Intermittent preventive treatment of malaria provides substantial protection against malaria in children already protected by an insecticide-treated bednet in Mali: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS Medicine* 2011; 8: e1000407.
59. Dolo A, Poudiougou B, Modiano D, Camara F, Kouriba B et al (2003) Epidemiology of Malaria in a Village of Sudanese Savannah Area in Mali (Bancoumana). 2. Entomoparasitological and Clinical Study . 2003 Nov;96(4):308-12.
60. Beavogui AH, Delamou A, Camara BS, Camara D, Kourouma K et al (2020). Prevalence of malaria and factors associated with infection in children aged 6 months to 9 years in Guinea: Results from a national cross-sectional study *Parasite Epidemiol Control.* 2020 Nov; 11: e00162. Published online 2020 Jul 2. doi: 10.1016/j.parepi.2020.e00162 PMID: PMC7378695
61. Touré M, Sanogo D, Dembele S, Diawara SI, Oppfeldt K et al (2016). Seasonality and shift in age-specific malaria prevalence and incidence in Binko and Carrière villages close to the lake in Selingué, Mali. *Malar J.* 2016 Apr 18;15:219. doi: 10.1186/s12936-016-1251-4.
62. Doumbo S N, Ongoïba A, Doumtabe D, Tuan MT, Traoré A et al (2018). Prevalence of Malaria, Intestinal and Urinary parasite infections in Kalifabougou, Mali. *Mali Med.* 2018;33(1):10-15.

63. MALI : Enquête sur les Indicateurs du Paludisme (EIPM) 2015.
64. Kayentao K, Florey LS, Mihigo J, Doumbia A, Diallo A et al (2018). Impact evaluation of malaria control interventions on morbidity and all-cause child mortality in Mali, 2000-2012. *Malar J*. 2018 Nov 14;17(1):424. doi: 10.1186/s12936-018-2573-1.
65. Dicko A, Mantel C, Kouriba B, Sagara I, Mahamadou A et al (2005). Season, fever prevalence and pyrogenic threshold for malaria disease definition in an endemic area of Mali. First published: 01 June 2005 Citations: 47
66. Coalson JF, Walldorf JA, Cohee LM, Ismail MD, Mathanga D et al (2016). High prevalence of Plasmodium falciparum gametocyte infections in school-age children using molecular detection: patterns and predictors of risk from a cross-sectional study in southern Malawi *Malar J* 2016 Nov 4;15(1):527. doi: 10.1186/s12936-016-1587-9.
67. Ahmad A , Prom A, Bradley J, Ndiath M, Etoketim B et al (2021). Gametocyte carriage after seasonal malaria chemoprevention in Plasmodium falciparum infected asymptomatic children. *Malar J* 2021 Mar 26;20(1):169. doi: 10.1186/s12936-021-03706-
68. Konaté D, Diawara SI, Touré M, Diakité SAS, Guindo A et al (2020). Effect of routine seasonal malaria chemoprevention on malaria trends in children under 5 years in Dangassa, Mali. *Malar J* / <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03202-y>
69. Assadou MH, Sagara I, Healy SA, Guindo MA, Kone M et al (2017). Malaria Infection and Gametocyte Carriage Rates in Preparation for Transmission Blocking Vaccine Trials in Bancoumana, Mali. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, Volume 97, Issue 1, 12 Jul 2017, p. 183 - 187 DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0845>.
70. Tia E, Kouadio L, Assi SB, Ouassa AMB, Ncho BT et al (2016). Impact study of an active distribution of Long-Lasting Insecticidal nets (LLINs) on the use rate and the transmission

of malaria in rural environment in the south of the Côte d'Ivoire. ISSN 2028-9324 Vol. 17 No. 4 Sep. 2016, pp. 1251-1262. <http://www.ijias.issr-journals.org/>

71. Mutuku FM, King C.H., Mungai P, Mbogo C, Mwangangi J *et al.* Impact of insecticide-treated bed nets on malaria transmission indices on the south coast of Kenya. *Malar J* 10, 356 (2011). <https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-356>
72. Barry A, Issiaka D, Traore T, Mahamar A, Diarra B *et al* (2018). Optimal mode for delivery of seasonal malaria chemoprevention in Ouelessebougou, Mali: A cluster randomized trial. *PLoS One*. 2018 Mar 5;13(3):e0193296.
73. Diawara F, Steinhardt LC, Mahamar A, Traore T, Kone DT *et al* (2017), Measuring the impact of seasonal malaria chemoprevention as part of routine malaria control in Kita, Mali. *Malar J*. 2017;16:325.

8 ANNEXES

Fiche signalétique et résumé de la thèse

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom complet: SOUMAILA DIARRA

Nationalité: Malienne

Année académique: 2020-2021

Directeur de thèse: Prof. Alassane DICKO

Date de soutenance: 13 aout 2021

Email: soumailadai62@gmail.com

Titre: Les facteurs de risque associées à l'infection palustre chez les enfants de 0 à 10 ans à Ouelessebougou, Mali.

Secteur d'intérêt: Santé Publique, Epidémiologie, Parasitologie

Lieu de dépôt: Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS)

RESUME

Contexte

Au Mali, le paludisme est un problème majeur de santé publique et de développement, car il représente la première cause de morbidité et de mortalité. Ce sont les enfants de 0-5 ans qui sont les plus vulnérables. L'objectif est d'évaluer le poids du paludisme à Ouéléssébougou et 14 autres villages environnant à la fin de la saison de transmission en décembre 2019.

Méthodes

Cette étude était une enquête transversale chez les enfants d'âges <10 ans. Il s'agissait d'estimer le taux d'infection du paludisme chez les enfants de 0 à 10 ans vivant dans la ville de Ouéléssébougou et 14 de ses villages environnant. Il s'agit d'une localité de 50335 habitants située à 80 km au sud de Bamako sur la route nationale N°7.

Notre étude constituait en une seule visite sans intervention préalable. Une fois le consentement obtenu auprès des parents / tuteurs des enfants, les volontaires étaient enregistrés et un numéro de screening par ordre d'arrivée était attribué au volontaire. Après l'interrogatoire et l'examen clinique les paramètres de l'enfant sont pris (température, poids, taille, périmètre brachial). Un biologiste ou un pharmacien effectuait un prélèvement par pique au bout du doigt ou talon de l'enfant pour réaliser une goutte épaisse, le frottis

mince et le confetti. Les données ont été enregistré sur RedCap, analysé sur Stata 14.0 en utilisant le test de Khi2 et la regression logistique avec comme seuil de significativité $p < 0,05$

Résultats

Nous avons recruté au total 452 enfants âgées de 0 à 10 ans du 23 au 27 décembre 2019. La prévalence du paludisme était de 22,4% dans notre étude et l'espèce parasitaire était dominée à 100% par *P.falciparum*. Les enfants de moins de 5 ans avaient une prévalence de 14 % inférieure à ceux ayant plus de 5 ans qui avaient une prévalence de 30 %. La prévalence du portage des gamétocytes était de 9 %. Pendant notre enquête les 54 % des enfants de moins 5 ans ayant dormis sous moustiquaire avaient une prévalence de 19 % et 47 % de prévalence chez les enfants de plus de 5 ans ayant dormis sous moustiquaire imprégné d'insecticide de longue durée d'action. La couverture CPS était de 60,6% durant notre enquête.

Conclusion

La prévalence de l'infection palustre et le portage des gamétocytes restent élevée chez les enfants particulièrement ceux de 5 à 10 ans. Des mesures de lutte additionnelles seront nécessaires pour un meilleur contrôle et l'élimination du paludisme.

Mots clé: Paludisme, Prévalence, *P. falciparum*, enfants.

MSDS

Full Name: Soumaila DIARRA

Nationality: malian

Academic year: 2020-2021

Area: Public Health, Epidemiology, Parasitology.

Defense date: 13 auguste 202

Advisor: Prof. Alassane DICKO.

Tel: +223 73 00 26 41

Email: soumailadai62@gmail.com

Title: Risk factors associated with malaria infection in children aged 0 to 10 years in Ouelessebougou, Mali

Filing location: Library of the Faculty of Medicine and Dentistry (FMOS)

Abstract

Context:

In Mali, malaria is a major public health and development problem, as it is the leading cause of morbidity and mortality. Children aged 0-5 are the most vulnerable. The objective is to assess the burden of malaria in Ouelessebougou and 14 other surrounding villages at the end of the transmission season in December 2019.

Methods:

This study was a cross-sectional survey in children aged <10 years. The aim was to estimate the rate of malaria infection in children aged 0 to 10 living in the district of Ouelessebougou. The rural commune of Ouélessébougou is located 80 km south of Bamako on the national road N ° 7 (RN-7) and has 50,335 inhabitants (RGPH survey, 2009) predominantly young. Agriculture and animal husbandry are the main activities. The climate is Sudanese.

Our study consisted of a single visit without intervention to the taker. Once consent was obtained from the parents / guardians of the children, the volunteers were registered and a screening number by order of arrival was assigned to the volunteer. After the interrogation and the clinical examination the child's parameters are taken (temperature, weight, height, MUAC). A biologist or pharmacist took a prick sample from the child's fingertip or heel to make a thick drop, thin smear and confetti.

Results:

We recruited a total of 452 children aged 0-10 years from December 23 to 27, 2019. The prevalence of malaria was 22.35% in our study and the parasite formula was 100% dominated by *P.falciparum*. Children under 5 had a prevalence of 7.74% lower than those

over 5 who had a prevalence of 14.60%. The prevalence of gametocyte carriage was 8.85%. During our survey 90.71% of the children slept under a long-acting insecticide-treated mosquito net. CPS coverage was 60.62% during our survey. The mean density of the falciparum parasites was 497.8 in children under 5 years old and 74.23 in children 5 to 10 years old with a statistically significant difference. $P < 0.001$. The mean density of P falciparum gaetocytes was 31.75 in children less than 5 years old and 34.79 in children 5 to 10 years old with a difference not statistically significant. $P = 0.88$.

Conclusions:

The prevalence of malaria infection and the carriage of gametocytes remain high in children, particularly those aged 5 to 10 years. Additional control measures will be necessary for better control and elimination of malaria.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes 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.