

**Ministère de l'Education
Nationale**

**République du Mali
Un Peuple-Un But-Une Foi**

**Université de Bamako
Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'OdontoStomatologie**

Année Universitaire 2004-2005

Thèse N°/_____

***Le Paludisme au Mali: Bilan de Dix Huit
Années d'Activités de Recherche et de Lutte
(1985– 2003)***

THESE

Presentée et soutenue publiquement le2005 devant la Faculté de
Médecine, de Pharmacie et d'OdontoStomatologie.

Par

Mademoiselle **Oumou H. SAADE**

Pour Obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

JURY :

President : Professeur **Ogobara K. DOUMBO**

Membres : Docteur **Georges DAKONO**

Co-directeur : Docteur **Massambou SACKO**

Directeur : Professeur **Amagana DOLO**

DEDICACES

A *feu* mon père : Ateef SAADE

Tu as été pour moi le meilleur père que puisse rêver une fille par tes sacrifices, tes encouragements, ta patience, ton amour et ta confiance. Saches que tu es toujours présent pour moi par la pensée et que mon plus grand regret dans la vie est que tu ne sois pas là en ce jour où se concrétise ton espoir de me voir devenir médecin. Repose en paix et n'oublies pas que je t'aime.

A « papa » Jean Claude SAADE

Je n'exprimerai jamais assez l'amour et l'admiration que j'ai pour toi. Si je suis ici aujourd'hui, c'est grâce à toi. Tu étais là chaque fois que j'ai eu besoin de toi, tu m'as toujours soutenue dans mes moments difficiles. Considère ce travail comme le fruit de ma reconnaissance pour tous les efforts consentis. Puisse Dieu te donner une longue et heureuse vie.

A ma mère : Oumou KONATE

Merci pour la vie que tu m'a donnée, tes bénédictions. Puisse Dieu te maintenir encore longtemps en bonne santé près de nous pour que nous puissions adoucir tes vieux jours.

A mes sœurs : Marie, Christine, Chantal, Nathalie SAADE

Par votre présence, vos soutiens, votre tendresse, votre affection qui ne m'ont jamais fait défaut. Puisse Dieu resserrer toujours nos liens dans la santé, la joie, l'amour.

A mon frère Souleymane KONATE

Merci pour tes conseils, tes encouragements et ton amour à mon égard. Tu as toujours suivi mes études avec intérêt et tu n'as ménagé aucun effort pour ma réussite. Cette thèse est aussi la tienne. Que l'Éternel te garde dans sa bonté.

A mon frère *feu* Joseph SAADE

La mort t'a arraché trop tôt à nous, nous laissant dans la nostalgie. Que ton âme repose en paix. Amen!

A mes frères : Georges, Henri, Mansour SAADE

Bon courage pour la vie! C'est l'occasion de vous dire aussi que le travail anoblit l'homme.

A mes sœurs et compagnes : Hélène SAADE, Fadima TALL, Maha NAMAN

Notre cohabitation n'a pas été sans frictions mais quels bons moments nous avons passé ensemble, j'en garde encore un souvenir heureux. C'est l'occasion pour moi de vous remercier pour vos conseils avisés, vos encouragements, votre soutien, votre affection.

A mes amies : Bakadia KONE, Ata DIALLO, Nathalie NTEUGUIA

Que de chemin parcouru ensemble! J'espère que notre vie de famille future ne sera pas un obstacle à notre amitié et que nous continuerons toujours à nous chamailler et à nous reconcilier de plus belle. Plein succès à toutes.

A tous mes cousins et cousines :

Feu Aguib, *feue* Djamilla, Monique, Nicole, Assan, Bintan, Apa, Adé et tous les autres.

A tous mes neveux et nièces :

Que ce travail soit un exemple pour vous.

A mes oncles et tantes :

Merci pour la confiance que vous avez placée en moi.

A mes chers oncle et tante Hélène et Samir SAADE :

Merci pour l'accueil si chaleureux, la bonté et la tendresse que vous avez eu à mon égard lors de mon séjour chez vous.

A mes grands parents :

Quel regret j'ai de ne pas vous avoir connu. Réposez en paix.

A mes beaux frères et belles sœurs :

Merci.

REMERCIEMENTS

A tout le personnel du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP).

A tout le personnel du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires, du Centre de Recherche et de Formation sur le Paludisme de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (DEAP/MRTC/FMPOS), en particulier aux membres du MDRU (Malaria Drug Resistance Unity), Mr Mamadou Ba, Dr Fatou Diarrassouba, Adama Sacko, Dr Alpha Adamou, Dr Guimogo Dolo, Dr Nafomo, Mr S. Karambé, Sékou Doumbo, Abdoulaye Fofana, Cheick Coulibaly.

Au Dr Moctar Diallo, vous m'avez été d'une aide précieuse pour la réalisation de ce travail. Veuillez accepter l'expression de ma profonde reconnaissance.

Au Dr Mamadou Sissoko, merci pour votre collaboration et votre soutien.

Au Dr Boubacar Maiga, merci pour votre disponibilité et vos conseils avisés pour l'amélioration de ce travail sans oublier votre gentillesse.

Aux informaticiens : Sidy Soumaré, Madame Soumaré, Mady Diarra, Amadou Diallo.

A ma tante Mme Coulibaly Assitan.

A tout le personnel de la bibliothèque de la FMPOS, particulièrement Sékou et Doumbia.

A tout le personnel du service de Cardiologie B de l'Hôpital National du Point G.

A Mr Balla Traoré.

Aux Familles:

Bittar (San, Bamako)

Naman (San, Bamako)

Konaté (Bolibana, Bamako)

Bouzaide (Fana)

Coulibaly (Niono)

Dembélé (Bamako)

Koita (Bamako)

Ouattara (Bamako)

Koné (Point G Village)

AUX MEMBRES DU JURY

A notre maître et président du jury

Professeur Ogobara K DOUMBO

Professeur de parasitologie-mycologie,

Professeur titulaire de Parasitologie à la Faculté de Médecine de pharmacie et d'Odonto-Stomatologie .

Cher Maître,

Vous nous faites un immense honneur en acceptant de présider ce jury.

Nous avons bénéficié de votre enseignement de qualité, votre savoir scientifique et votre amour du travail bien fait. Trouvez ici toute notre admiration ainsi que notre profond respect.

A notre maître et juge

Docteur Georges DAKONO

Coordinateur du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP).

Cher Maître, nous avons été très affectés par la gentillesse avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.

Acceptez ici nos remerciements les plus sincères.

A notre maître et co-directeur de thèse

Docteur Massambou Sacko

Maître Assistant en Santé Publique

Permettez-nous de vous remercier cher Maître de la confiance que vous nous avez faite en nous proposant ce travail.

Nous avons été impressionnés par votre disponibilité, vos qualités scientifiques et humaines tout au long de cette thèse.

Recevez ici toute notre reconnaissance et nos sincères remerciements.

A notre maître et directeur de thèse

Professeur Amagana Dolo

Agrégé de parasitologie-mycologie

**Maître de conférences de parasitologie à la Faculté de Médecine de pharmacie et
d'Odonto-Stomatologie .**

Cher Maître, c'est un honneur pour nous d'avoir travaillé à vos côtés, de profiter de votre rigueur scientifique, de la valeur de vos connaissances.

Au-delà de votre compétence, votre disponibilité et votre engagement pour un travail bien fait, forcent l'admiration et le respect.

Cher Maître, permettez nous, de vous exprimer notre gratitude et nos remerciements les plus sincères.

LISTE DES ABREVIATIONS

ASACOBBA : Association de Santé Communautaire de Bankoni
ASACOSA : Association de Santé Communautaire de Sabalibougou
AIEA : Agence Internationale de l'Energie Atomique
Anti-TRAP : Thrombospondin Related Adhesive Protein
Anti-CS : Circumsporozoïte
An. : Anopheles
AQ : Amodiaquine
AS : Artésunate
CAP: Comportements, Attitudes et Pratiques
CDC : Center for Disease Control
CIA : Central Intelligence Agency
CQ : Chloroquine
CPN : Consultation Périnatale
CPS : Cellule de la Planification et de de la Statistique
CNIIEC : Centre Nationale d'Information, d'Education, et de Communication pour la Santé
CNTS : Centre National pour la Transfusion Sanguine
CG2 : Candidate Gene 2
CRDI : Centre de Recherche et de Développement International
CEE : Communauté Economique Européenne
CTB : Coopération Technique Belge
CSCOM : Centre de Santé Communautaire
DDT : Dichloro Diphényle Trichloracétique
DE : Division de l'Epidémiologie
DEA : Diplôme d'Etude Appliquée
DEAP : Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires
DHA : Division Hygiène et Assainissement
DNSP : Direction Nationale de la Santé Publique
DSFC : Division Santé Familiale et Communautaire
dhfr : dihydrofolate réductase
dhps : dihydropteroate synthetase
EEG : Electro-Encéphalo-Grappe
ETT: Echec Thérapeutique Tardif
ETP : Echec Thérapeutique Précoce
FAST : Faculté des Sciences et de la Technologie
FM: Frottis Mince
FMPOS : Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie
GE: Goutte Epaisse
GIS/RS : Système d'Information Géographique
gp 190 : glycoprotéine 190
G6PD : Glucose 6 Phosphate Déshydrogenase
GFI : Genotype Failure Indice
GRI : Genotype Resistance Indice
GTZ : Coopération Allemande

HGT : Hôpital Gabriel Touré
HPG : Hôpital du Point G
HRP : Antigène Protéique Riche en Histidine
IEC : Information Education Communication
IER : Institut d'Economie Rurale
IOTA : Institut d'Ophthalmologie Tropicale de l'Afrique
Ig G, E : Immunoglobuline G, E
IG : Indice Gamétoctique
IP : Indice Plasmodique
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
INRSP: Institut National de Recherche en Santé Publique
IS : Indice Splénique
ISFRA : Institut Supérieur de Formation et de la Recherche Appliquée
IRD : Institut de Recherche pour le Développement
kdr: knock down resistance
LDH : Lactase-Déshydrogénase
LNS : Laboratoire National de la Santé
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
LCV : Laboratoire Central Vétérinaire
MQ : Mefloquine
MII : Moustiquaire Imprégnée d'Insecticide
MST : Maladie Sexuellement Transmissible
MRTC: Malaria Research and Training Center
NIH: National Institutes of Health
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONG : Organisation Non Gouvernementale
OR : Odds Ratio
P. : Plasmodium
PCIME : Prise en Charge Intégrée des Maladies de l'Enfance
PCR: Polymerase Chain Reaction
Pfprt: *Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter
PhD : Philosophic Doctor
PIB: Produit Intérieur Brut
PMA : Paquet Minimum d'Activité
PNLS : Programme National de Lutte contre le Sida
PNUD : Programme des Nations Unies pour le développement
PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme
PRODESS : Programme de Développement Socio-Sanitaire
QBC : Quantitative Buffy-Coat
RBM: Roll Back Malaria
RCPA : Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate
SIDA : Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise
SLIS : Annuaire Statistique Sanitaire du Système Local d'Informations
s.l. : Sensus lato (sens large)
s.s. : Sensus stricto (sens strict)
SP : Sulfadoxine-Pyriméthamine

TDR : Tropical Diseases Research

TPI : Traitement Préventif Intermittent

UNICEF : Fonds des Nations Unies pour l'Aide à l'Enfance

UFR : Unité de Formation et de Recherche

USAID: United States Aid International for Development

SOMMAIRE

I- INTRODUCTION	1
II – OBJECTIFS	4
Objectif général.....	4
Objectifs spécifiques.....	4
III – GENERALITES	5
1. Définition.....	5
2. Cycle biologique.....	5
3. Généralités sur la clinique du paludisme.....	10
4. Diagnostic du paludisme.....	13
5. La lutte antipaludique.....	14
6. Classification des antipaludiques.....	15
IV – METHODOLOGIE	22
1. Cadre de l'étude.....	22
2. Type et Période d'étude.....	34
3. Collecte des données.....	34
V – RESULTATS	36
1. Résultats globaux.....	36
2. Epidémiologie du paludisme au Mali.....	37
3. Comportements, Attitudes et Pratiques.....	40
4. Les vecteurs de la transmission et la lutte antivectorielle.....	44
5. Les aspects cliniques.....	48
6. Le diagnostic biologique.....	52
7. La chimiosensibilité des parasites aux antipaludiques au Mali.....	54
8. Essais cliniques sur les antipaludiques au Mali.....	58
9. Le paludisme et la grossesse au Mali.....	61
10. Les aspects hématologiques du paludisme au Mali.....	65
11. Les aspects immunologiques du paludisme au Mali.....	69
12. Impact de la recherche sur les indicateurs paludométriques.....	71
13. Impact de la recherche sur la prise en charge communautaire.....	72
14. Impact de la recherche sur les stratégies de contrôle.....	73
15. Collaboration inter-institutionnelle.....	73
16. La lutte contre le paludisme au Mali.....	76
VI – COMMENTAIRE ET DISCUSSION	79
VII – CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	89
VIII – BIBLIOGRAPHIE	91

I- INTRODUCTION

Endémie parasitaire majeure, le paludisme touche particulièrement les zones tropicales défavorisées d’Afrique, d’Asie, et d’Amérique latine représentant au total 2,4 milliards de personnes, soit 40% de la population mondiale. De nos jours 500 millions de cas cliniques sont observés de part le monde chaque année avec 3 millions de décès par an. Les couches payant un lourd tribut à la maladie sont les enfants âgés de 0 – 5 ans les femmes enceintes et les sujets neufs [116].

Quatre espèces plasmodiales sont responsables de la maladie chez l’homme. Il s’agit de *Plasmodium falciparum*, qui est l’espèce la plus pathogène et responsable des formes graves et mortelles, elle est aussi la plus dominante en Afrique ; *Plasmodium malariae* , *Plasmodium ovale* et *Plasmodium vivax* qui sont responsables de rechutes à long terme.

L’Afrique est de loin le continent le plus touché avec 90% des cas de décès dus paludisme recensés dans ses zones tropicales. Selon les estimations de l’OMS [117], en Afrique le paludisme tue un enfant toutes les 30 secondes, et constitue 10% du poids total de la maladie du continent, 40% des dépenses de la santé publique et plus de 12 milliards de dollars en perte du Produit Intérieur Brut (PIB).

Au Mali, le paludisme représente 34 % des motifs de consultations pour l’ensemble des consultations, 34 % dans la tranche d’âge de moins de 1 an et 39 % chez les enfants de 1 à 4 ans [7]. Kéita en 1996 [28] a observé au cours de son étude à Sikasso (Mali), que 42% des cas d’anémie sont d’origine palustre chez les femmes enceintes.

L’épidémiologie du paludisme diffère selon les régions éco-climatiques naturelles. Elle est saisonnière et stable dans les savanes du sud et instable dans les zones saharo-sahéliennes. La lutte contre le paludisme qui demeure encore de nos jours un problème majeur de santé publique se fait à travers une structure spécialisée, le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), mise en place en 1993. Cette structure entre dans le cadre global de la lutte contre la maladie à travers le Programme de

Développement Socio – Sanitaire (PRODESS). Le PNLP a pour objectif de réduire la morbidité et la mortalité dues au paludisme, et pour cela il met en œuvre la stratégie mondiale de lutte contre le paludisme basée sur la prise en charge précoce et adéquate des cas cliniques, la chimioprophylaxie des groupes cibles, et la réduction du contact homme – vecteur par l’utilisation de supports imprégnés d’insecticides et la promotion des actions d’hygiène et d’assainissement.

Toujours dans cette optique de lutte, le PNLP travaille en étroite collaboration avec des institutions de recherche qui sont le Département d’Epidemiologie des Affections Parasitaires (DEAP), de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d’Odontostomatologie, et l’Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP) à travers ses départements de médecine traditionnelle et de santé communautaire. Ces institutions, dont les activités de recherche s’inscrivent dans le cadre de la résistance du vecteur, le développement de médicaments traditionnels, les supports imprégnés ; de la formation et de la surveillance de la chimiorésistance aux antipaludiques utilisés ont permis au PNLP d’élaborer des stratégies de lutte et de contrôle (Document PNLP, 1993).

Au regard de la gravité de l’endémie palustre pour les pays en développement, le Mali en particulier, et sa répercussion dans tous les secteurs de la vie, la lutte contre le paludisme est devenue l’une des premières priorités du Ministère de la Santé. Dès lors la capitalisation des expériences de lutte antipaludique prend une importance particulière.

Dans cette optique la rencontre de Mopti en 1998, a permis de comprendre que de nombreuses structures maliennes ont au fil du temps développé des activités de recherche et des expériences dans le domaine de la lutte contre le paludisme. Pour les participants, les résultats issus de ces activités pouvaient permettre d’atteindre quelques objectifs pour faire reculer ce fléau. Cependant l’impact des actions de lutte était encore faiblement décrit et les séminaristes ont recommandé de repertorier les institutions de recherche, et d’évaluer leurs activités en vue de canaliser les efforts et les ressources qui ont été, selon eux, peu organisés.

Jusqu’à l’heure actuelle aucun travail de synthèse des activités de recherche n’a été encore entrepris pour apporter un éclairage aux actions de lutte.

L’idée d’évaluer l’état d’avancement de ces travaux a suscité encore de nombreuses questions dont les principales sont: Quels sont les travaux effectués ? Les résultats de ces

travaux ont permis d'aboutir à quoi ? Quels ont été leurs impacts sur la situation du paludisme au Mali ?

Devant le nombre important d'activités entreprises par différentes institutions dans le domaine de la lutte contre le paludisme, nous nous sommes proposés d'élaborer un bilan d'envergure nationale. Pour cela, nous nous sommes intéressés aux aspects communautaires, cliniques, parasitologiques, hématologiques, immunologiques, vectoriels et aux aspects paludisme et grossesse des travaux effectués au Mali. Ce qui nous permettra d'établir une situation précise de la maladie et des efforts menés tant dans la lutte antivectorielle que dans la lutte contre le parasite.

Pour réaliser ce travail, nous nous sommes fixés les objectifs suivants :

II- OBJECTIFS :

Objectif général :

Evaluer au niveau national toutes les activités réalisées sur le paludisme dans les différents faciès épidémiologiques de la maladie.

Objectifs spécifiques :

- Faire l'état de la caractérisation du paludisme sur le plan épidémiologique au Mali,
- Faire le point de l'ampleur du paludisme et l'importance de sa transmission en fonction des faciès géoclimatiques,
- Faire le point des caractéristiques socio-anthropologiques, épidémiologiques, parasito-cliniques, hématologiques et immunologiques liées à la maladie.
- Décrire les mesures de lutte antipaludiques mises en œuvre au cours de la période 1985-2003.
- Faire ressortir l'impact de la recherche sur les stratégies de contrôle du paludisme.

III- GENERALITES

1. Définition:

Le paludisme est une affection due à la présence dans le sang d'un parasite unicellulaire (protozoaire) du genre *plasmodium* à cycle diphasique : cycle à deux hôtes indispensables, l'Homme et l'Anophèle, son vecteur biologique.

Sur plus d'une centaine d'espèces de *plasmodium*, seules quatre sont spécifiques de l'Homme et peuvent déclencher la maladie sous des formes plus ou moins graves. Ce sont :

- *Plasmodium falciparum* à l'origine de la fièvre tierce maligne (espèce prédominante et responsable de 90 % de la mortalité due au paludisme) ;
 - *Plasmodium malariae* à l'origine des fièvres quarte (longévité de 20 30 ans) ;
 - *Plasmodium ovale* à l'origine de la fièvre bénigne avec des rechutes à long terme (2 à 4 ans) ;
 - *Plasmodium vivax* à l'origine de la fièvre tierce bénigne avec des rechutes à long terme
- Au Mali, toutes ces quatre espèces sont rencontrées [85, 50].

La transmission du parasite (sporozoïte) à l'homme se fait par la piqûre d'un moustique femelle hématophage du genre *Anopheles* (*Anopheles gambiae sl.*, *Anopheles funestus*).

2. Cycle biologique :

2.1 Cycle chez l'Anophèle (Figure 1) :

Lors d'un repas sanguin sur un individu infecté, l'Anophèle femelle ingère des gamétocytes à potentiel sexuel mâle ou femelle. Ceux ci parviennent dans l'estomac du moustique et se transforment en **gamètes**. Le gamète mâle subit un processus d'exflagellation, et donne naissance à 8 gamètes mobiles ayant chacun une longévité de quelques minutes, à la suite duquel les gamètes femelles sont fécondés. Il en résulte un zygote appelé **ookinète**, celui ci s'implante sur la paroi stomacale en formant l'**oocyste**. Cette brève phase diploïde s'achève par une division méiotique et est suivi par plusieurs milliers de mitoses qui conduisent au développement de **sporozoïtes**. L'éclatement de l'oocyste libère ces éléments mobiles et haploïdes dans l'hémolymphe. Mack et al, 1978,

1979 [92, 93] ont prouvé que les oocystes extraient leurs nutriments de l'hémolymphe. Les sporozoïtes gagnent préférentiellement les glandes salivaires du moustique d'où ils pourront être injectés avec la salive lors d'une piqûre infestante. Chez le moustique, l'ensemble de ce cycle se déroule en 10 à 40 jours, suivant la température extérieure et les espèces en cause.

2.2 Cycle chez l'homme (Figure 1)

a. Cycle exoérythrocytaire :

Au cours de la piqûre, l'Anophelle femelle infectée injecte dans un capillaire des **sporozoïtes** contenus dans ses glandes salivaires avant d'ingérer le sang. Ces sporozoïtes ne font que transiter dans les capillaires sanguins avant de pénétrer dans les hépatocytes. D'après Meis et *al.*, 1983 [102], ce mécanisme fait intervenir probablement les expansions dendritiques des cellules phagocytaires de Kupffer qui traversent l'endothélium et un récepteur [75] dont la nature n'est pas encore connue. Récemment, Pradel et Frevert (2001) [129] ont trouvé que les sporozoïtes utilisent les cellules de Kupffer comme voie d'accès au foie. Dans l'hépatocyte, le sporozoïte entre alors dans une phase de réplication, au sein de la vacuole parasitophore, et de prolifération intracellulaire qui repousse en périphérie le noyau de la cellule et finit par constituer une masse multinucléée appelée **schizonte** qui conduit à la libération de plusieurs dizaines de milliers de **mérozoïtes** dans la circulation. Cette phase de multiplication est asymptomatique et dure de 8 à 15 jours selon les espèces. Il faut noter que certains schizontes peuvent rester en dormance sous forme uninucléée dans les hépatocytes. Ce sont des **hypnozoïtes**. Ces hypnozoïtes peuvent donner naissance à des schizogonies hépatiques. Elles sont à l'origine de rechutes et de réviviscences schizogoniques [21]. Contrairement à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, *Plasmodium falciparum* ne possède pas de formes de persistance hépatique (hypnozoïtes).

b. Cycle intraérythrocytaire :

Seule cette phase sanguine est responsable des symptômes qui peuvent être d'intensité variable. Les mérozoïtes libérés lors de la rupture de l'hépatocyte vont débiter le cycle sanguin asexué de prolifération en infectant les érythrocytes. Dans les hématies infectées, le mérozoïte se différencie en **anneau** puis en **trophozoïte** qui est le siège d'importantes activités métaboliques et a une volumineuse vacuole nutritive qui refoule le noyau à la périphérie du cytoplasme. Cette vacuole nutritive parasitaire se remplit progressivement de produit de dégradation de l'hémoglobine, le pigment malarique ou hémozoïne [21]. Des sacules se détachent de cette vacuole et migrent vers la membrane érythrocytaire avec laquelle ils fusionnent. Ces organites (granulations de Schüffner chez *P. ovale* et *P. vivax* ou tâches de Mäurer chez *P. falciparum*) assurent le transport du matériel parasitaire dans le cytoplasme des hématies. Dans le cas de *P. falciparum*, ce matériel parasitaire semble entrer dans la composition des « Knobs », qui sont des protubérances observées sur la membrane plasmique des globules rouges parasités et qui pourraient déterminer l'adhérence aux cellules endothéliales des vaisseaux du cerveau et la genèse de l'accès pernicieux [21]. Le trophozoïte se développe, grossit et son noyau se divise. Il donne alors naissance au **schizonte**, celui-ci après segmentation montre une forme caractéristique de « corps en rosace », puis libère des mérozoïtes qui rapidement réinfectent des érythrocytes sains. De nombreux cycles érythrocytaires sont ainsi initiés. Lors de l'éclatement, l'hémozoïne et les débris membranaires sont libérés dans la circulation et sont phagocytés par les polynucléaires neutrophiles, les monocytes ainsi que les macrophages du foie, de la rate et de la moelle hématopoétiques.

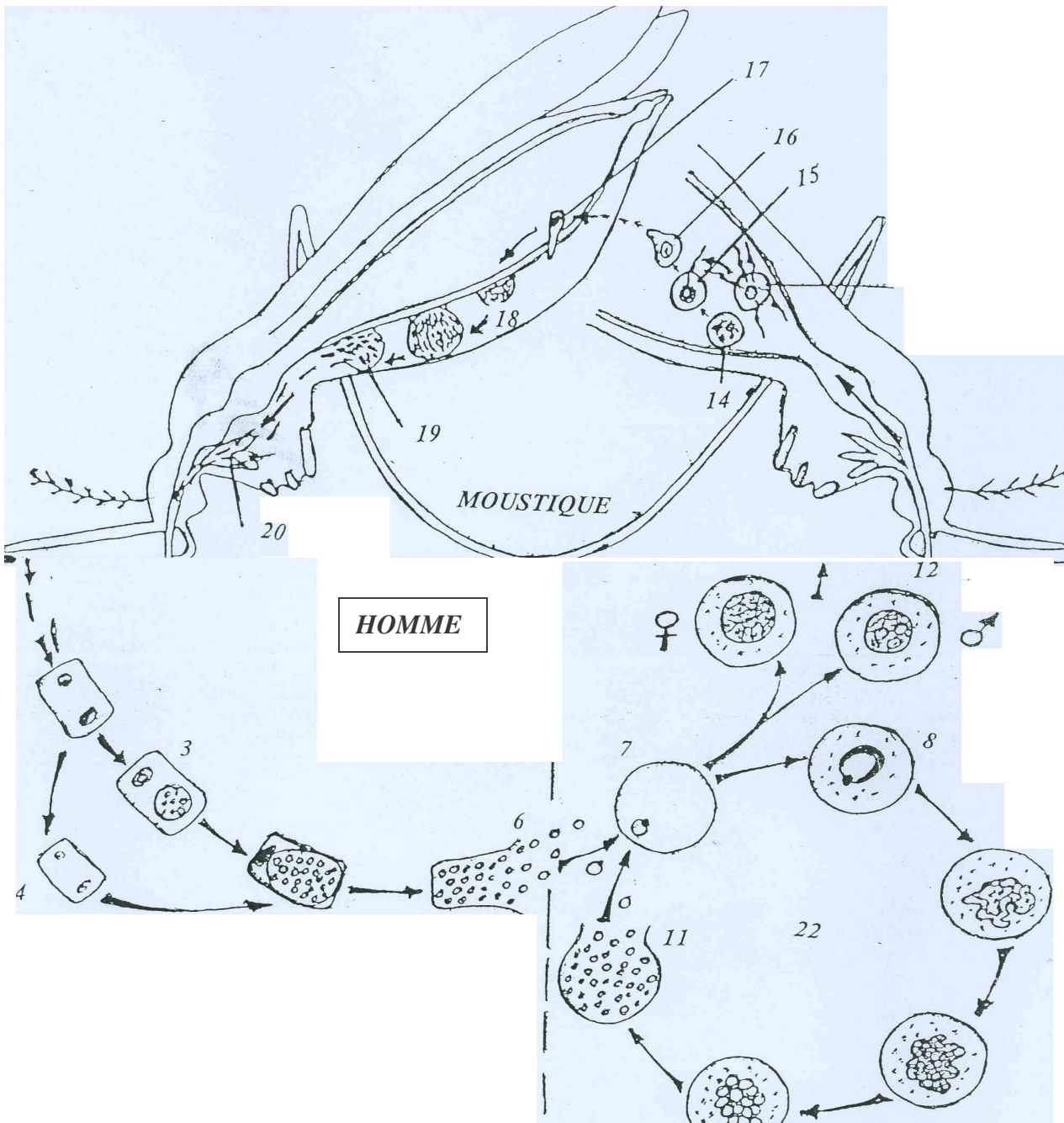
La lyse des hématies parasitées par les schizontes mûrs est synchronisée et contemporaine des accès fébriles.

La durée de l'ensemble de ce cycle et le nombre de mérozoïtes seront caractéristiques de chaque espèce :

P.falciparum : durée 36 - 48 heures avec 16 à 32 mérozoïtes; *P. malariae* : durée 72 heures avec 6 à 24 mérozoïtes ; *P. ovale* : durée 48 heures avec 8 à 16 mérozoïtes; *P. vivax* : durée 48 heures avec 16 à 20 mérozoïtes.

Après plusieurs cycles schizogoniques asexués, certains parasites endo-érythrocytaires se différencient en éléments uninucléés potentiellement sexués qui vont permettre la

poursuite du cycle chez le moustique, ce sont les **gamétocytes**. Selon Smalley, (1976) [139], *in vivo*, leur apparition a lieu dans le sang périphérique environ 10 jours après la sortie des premiers mérozoïtes hépatiques et un peu plus *in vitro* (12 à 14 jours). A la suite d'une nouvelle piqûre par un anophèle, les gamétocytes mâles et femelles sont ingérés avec le repas sanguin.



22-Phase érythrocytaire dans le Sang

Figure 1: Cycle biologique des plasmodies

1-Inoculation infectante des sporozoites 2- Pénétration des sporozoites dans les cellules hépatiques 3-Développement du Schizonte 4-Hypnozoites (*P. vivax* *P. avale*) 5- Maturation du Schizonte 6-Rupture du Schizonte et libération des mérozoites de première génération (stade1) 7- Infestation d'une hématie 8-Jeune trophozoite 9-Trophozoite age 10-Schizonte 11-Libération des mérozoites de deuxième génération(stade2) 12-Gamétocytes 13-Exjlagellation des micro gamétocytes 14-Macrogamétocyte 15-Fécondation 16-Zygote 17-Pénétration de l'ookinete dans la paroi stomacale du moustique 18-Développement de l'oocyste 19-Rupture de l'oocyste et libération des sporozoites 20-Sporozoites dans les glandes salivaires du moustique 21-Phase pré-érythrocytaire dans le Foie

3. Généralités sur la clinique du paludisme:

Les manifestations cliniques du paludisme sont diverses dans leur expression et leur gravité et dépendent à la fois du parasite (espèce plasmodiale et densité parasitaire) et de son hôte (réceptivité génétique et état immunitaire du malade). En général, on distingue quatre manifestations cliniques de la maladie :

3.1 Accès palustres simples :

a. Accès de primo-invasion :

Par définition, il apparaît chez un sujet neuf, non immun, c'est à dire chez l'enfant de 4 mois à 4 ans, chez les sujets récemment transplantés d'une région exempte de paludisme vers une zone d'endémie, pour peu qu'ils ne se soumettent pas à une prévention efficace [65].

L'incubation, encore appelée phase prépatente, dure 7 à 20 jours et est cliniquement muette.

L'invasion est marquée par l'apparition d'une fièvre continue. Le tableau clinique est celui d'un embarras gastrique fébrile : anorexie, douleurs abdominales, nausées, parfois vomissements, diarrhée, associés à des céphalées et myalgies. A l'examen, le foie (surtout chez l'enfant) est parfois augmenté de volume, la rate est normale, les urines sont rares, foncées et peuvent contenir des protéines [6].

Ce paludisme de primo-invasion peut guérir spontanément après plusieurs épisodes fébriles. Une splénomégalie modérée apparaît dans ce cas, signe tardif au cours de la primo-invasion et élément de bon pronostic. S'il s'agit d'une invasion à *P.falciparum*, elle évolue parfois vers l'accès pernicieux secondaire annoncé par la majoration des céphalées et l'apparition de signes encéphalitiques [6].

b. L'accès palustre simple :

Correspond aux réviviscences schizogoniques et réalise les tableaux de la fièvre tierce maligne à *P. falciparum* ou bénigne à *P. vivax*, *P. ovale* ou de la fièvre quarte bénigne à *P. malariae*. Classiquement, l'accès palustre simple évolue en trois phases, soit après une phase prodromique, associant céphalées, anorexie, nausées, soit brutalement :

- la sensation de froid avec frissons intenses, céphalées et vomissements, pendant 1 à 2 heures,
- la fièvre d'ascension rapide à 40°C ou plus ; le pouls est très rapide ou lent. Après avoir été pâle, le malade est congestif, vultueux.
- la sensation de malaise est intense. Cette période dure de 1 à 4 heures. Les sueurs profuses accompagnent la défervescence, laissant le patient asthénique et courbaturé. L'hépatosplénomégalie est inconstante. Cet accès se répète, tous les 2 ou 3 jours selon l'espèce plasmodiale, pendant environ une dizaine de jours. Il peut, soit donner lieu ultérieurement à quelques rechutes similaires, plus ou moins éloignées (*P. malariae*, *ovale* et *vivax*) soit évoluer à tout instant vers l'accès pernicieux (*P. falciparum*) [123].

3.2 Accès pernicieux ou Neuropaludisme :

Cet accès représente la forme maligne du paludisme, apanage de *P. falciparum*. Il survient chez les sujets non immuns, soit brusquement, soit après d'autres manifestations palustres non reconnues comme telles où le traitement est inadapté ou tardif. Il réalise une encéphalopathie aigue fébrile. Dans la forme typique c'est un coma d'intensité variable, souvent profond associé à une fièvre élevée (40-41°C). Parfois il s'accompagne de convulsions, de signes méningés avec dans le LCR une hyperlymphocytose et une élévation modérée de la protéinorachie. A l'examen clinique, l'hypotonie est généralisée, avec aréflexie ostéotendineuse, absence de signes en foyers ou de déficit des paires crâniennes. La sudation est abondante, la respiration stertoreuse, le pouls rapide.

Les formes non comateuses sont essentiellement psychiques : formes confusionnelles ou ébriuses, toujours fébriles. La forme algide, à température basse (36°C) et avec état de choc est rare. L'hépatosplénomégalie ainsi que l'ictère peuvent s'observer. L'Electro-Encéphalo-Graphie (EEG) et l'examen tomодensitométrique cérébral montrent des anomalies variées, non spécifiques.

En l'absence de traitement en urgence l'évolution se fait rapidement vers la mort.

Les autres facteurs susceptibles d'assombrir le pronostic sont :

le terrain : immunodépression, grossesse, splénectomie

L'importance de la parasitémie (> 10% des hématies)

les anomalies biologiques :

Hyperleucocytose > 12 000 éléments / mm³

glucose abaissé et élévation des lactates dans le LCR

bilirubine totale > 50 µmol / l

hématocrite < à 20 %

hémoglobine < à 7 g / dl

oligo-anurie avec créatininémie > à 260 µmol / l.

des complications : insuffisance rénale aiguë, hémorragies, œdème aigu du poumon, infections, collapsus cardio-vasculaire, coagulation intravasculaire disséminée [123].

3.3 Paludisme viscéral évolutif :

C'est la forme subaigue ou chronique d'infections à *P. vivax* et à *P. falciparum*, il s'observe lors d'infestations parasitaires répétées en zone d'endémie chez des sujets qui se situent au début de la période d'acquisition de l'immunité et / ou de plus en plus fréquemment, chez des sujets exposés se soumettant régulièrement à une prophylaxie par la chloroquine à laquelle les hématozoaires sont résistants. Le tableau clinique est celui d'une :

-anémie, parfois intense, ayant ses complications propres avec subictère,

-splénomégalie constante,

-fébricule irrégulière à 38°C, parfois absente.

L'altération de l'état général est évidente : asthénie, anorexie, amaigrissement. L'état s'aggrave jusqu'à la cachexie si le traitement n'est pas mis en œuvre [123]

3.4 Fièvre bilieuse hémoglobinurique :

Devenue exceptionnelle, elle ne constitue pas, à proprement parler, une manifestation du paludisme mais seulement un syndrome d'étiologie immuno-allergique. Elle survient chez un ancien paludéen à *P. falciparum* soumis à la chimioprophylaxie par la quinine naturelle ou l'halofantrine, dont le rôle déclenchant immédiat est en règle relevé. Le rôle aggravant du froid est signalé. Son début est brutal, marqué par des lombalgies violentes et un état de prostration. Une fièvre, des vomissements alimentaires puis bilieux, surviennent. Un ictère hémolytique apparaît avec anémie, collapsus, oligurie ou oligo-anurie faites d'urines porto (hémolyse intravasculaire et tubulopathies aiguës). Le

pronostic est fonction de la rapidité à corriger l'anémie et à obtenir une reprise de la diurèse. La mort survient dans 30 % des cas [6].

4. Diagnostic du paludisme: Il est d'abord :

4.1 Clinique :

Par la reconnaissance des signes cliniques de la maladie.

4.2 Biologique :

Par la mise en évidence du parasite dans le sang du malade.

4.2.1 Le Frottis Mince (FM) : permet :

- l'étude morphologique des hématozoaires,
- le diagnostic différentiel entre les espèces plasmodiales.

Son délai d'exécution est court (15 mn) par rapport à celui de la Goutte Epaisse (30 mn).

Son inconvénient est qu'il ne permet pas de détecter des parasitémies de faible densité, 100 à 300 parasites / μl de sang.

4.2.2 La Goutte Epaisse (GE) :

Examen de référence de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), est largement utilisée pour le diagnostic de routine. Sa sensibilité est 10 à 20 fois plus élevée que celle du FM. Le problème du diagnostic d'espèce se pose rarement et l'incertitude est le plus souvent sans conséquence sur la conduite thérapeutique. La densité parasitaire est estimée par le pourcentage d'hématies parasitées. La GE détecte des parasitémies de 10 à 20 parasites/microlitre de sang.

4.2.3 Test QBC (Quantitative Buffy-Coat) :

Le principe consiste à centrifuger le tube contenant le sang mélangé à l'acridine orange. Avec le microscope à fluorescence à l'objectif 50 en immersion, faire la mise au point au niveau de la couche leucocytaire et rechercher les parasites au niveau de la couche érythrocytaire dont les noyaux sont colorés par l'acridine orange. Cette méthode ne permet pas de porter un diagnostic d'espèce ni une densité parasitaire.

4.2.4 Tests de détection rapide :

ParaSight F :

Il consiste en la recherche dans le sang total de l'antigène protéique riche en histidine de type II (HRP II) de *Plasmodium falciparum*.

OptiMAL IT :

Il consiste à mettre en évidence dans le sang la Lactodéshydrogénase (LDH) de *P. falciparum* et de *P. vivax*.

5. La lutte anti-paludique :

C'est l'ensemble des mesures destinées à réduire la morbidité et la mortalité causées par le paludisme. Cette lutte comporte :

La prévention :

Elle est collective ou individuelle. Le but est d'empêcher l'infection par le parasite.

Collective : Elle comporte :

- les mesures d'assainissement, la suppression des eaux stagnantes,
- l'utilisation d'insecticides rémanents, dispersion de mâles stériles, interventions génétiques sur les espèces vectrices.

Individuelle : Elle consiste à se protéger des piqûres de moustiques par :

- l'utilisation de moustiquaires et rideaux imprégnés, de produits répulsifs sur la peau, de fumigènes.
- le port de vêtements amples et longs après le coucher du soleil.

La chimioprophylaxie :

Elle n'empêche pas l'infestation ni obligatoirement les manifestations cliniques, même si elle a été bien observée. Elle s'adresse aux sujets non immuns se rendant en zone d'endémie à *P. falciparum* ; elle doit être efficace dès l'arrivée en zone de transmission, être maintenue pendant tout le séjour et couvrir un délai d'au moins un mois après le retour.

La prescription du médicament doit répondre à ces impératifs ; son choix est encore fonction :

- de sa pharmacocinétique, de sa tolérance et de son efficacité sur les souches résistantes,
- de l'épidémiologie de la chimiorésistance dans le secteur fréquenté et du risque de son extension sous pression médicamenteuse,
- de la durée du séjour en zone impaludée,
- des contre-indications individuelles, notamment chez les sujets soumis à des prises médicamenteuses (cardiovasculaires), chez les femmes enceintes ou en cas d'antécédent neuropsychiatrique [123].

La chimioprophylaxie doit être systématiquement instaurée chez les femmes enceintes. Le traitement présomptif intermittent (TPI), utilisant deux doses curatives de la Sulfadoxine-Pyriméthamine au 4^{ème} et au 8^{ème} mois de la grossesse, est actuellement préconisé par l'OMS.

La prise en charge des cas : par un diagnostic précoce et un traitement prompt et efficace de la maladie.

En matière de recherche d'un vaccin antipaludique, des progrès considérables ont été faits au cours de la dernière décennie. Un vaccin efficace contre cette maladie serait une arme bienvenue dans la lutte contre le paludisme. Plus de douze prototypes de vaccin sont actuellement à l'étude; certains en sont à la phase d'essai clinique. On espère qu'un vaccin efficace pourra être disponible d'ici 5 à 15 ans.

6. Classification des antipaludiques :

Plusieurs classes de médicaments anti-paludiques ont successivement vu le jour, avec chacune leurs avantages et inconvénients. Les seuls antipaludiques naturels sont la quinine et les dérivés du Quinghaosu : Artémisine. Tous les autres sont des antipaludiques de synthèse. Ces antipaludiques ont été divisés en deux groupes selon leur rapidité d'action.

Action rapide :

Les 4-amino-quinoléines (Chloroquine, Amodiaquine, Pyronaridine) ;

Les amino-alcools (Quinine, Quinidine, Méfloquine, Halofantrine) ;

Les acrinides (Atébrine, Quinacrine) ;

Les antibiotiques (Tétracycline, Clindamycine) ;

Les aryl-amino-alcools (Artémisinine, Artéméther, Artésunate) ;

Les hydroxynaphtoquinones (Atovaquone).

Action lente :

antifoliques

Les sulfonamides (Sulfadoxine, Sulfaméthoxazole) ;

Les sulfones (Dapsone) ;

antifoliniques

Les diaminopyrimidines (Pyriméthamine, Triméthoprime) ;

Les biguanides (Proguanil, Chlorproguanil).

Selon le point d'impact des médicaments on distingue :

Les schizontocides (chloroquine, amodiaquine, quinine, méfloquine, halofantrine, proguanil, pyriméthamine, artémisine);

Les gamétocytocides (amino-8-quinoléine : Primaquine).

Comme dans la prise en charge des affections bactériennes, l'association de plusieurs molécules antipaludiques vise à améliorer l'efficacité du traitement, dans certains cas par synergie potentialisatrice, en rendant improbable l'émergence de résistances.

A cet effet, les laboratoires pharmaceutiques ont mis au point des combinaisons thérapeutiques pour éviter le paludisme multirésistant, il s'agit de :

Artéméther/Benflumétol (Riamet®) ; Artéméther/Luméfantrine (Coartem®) ;

Atovaquone/Proguanil (Malarone®) ;

Chloroquine/Proguanil (Savarine®).

Autres antipaludiques :

Malarial 5 (Produit du Département de la Médecine Traditionnelle du Mali)

C'est une poudre de trois plantes de la pharmacopée traditionnelle malienne. Elle est composée de : *Cassia occidentalis*, *Lippia chevelieria* et *Spilanthes olecraceae*.

Au Mali, le Programme National de Lutte contre le Paludisme (P.N.L.P), a retenu en 1993 les médicaments suivants pour sa politique nationale de prise en charge du paludisme :

- La Chloroquine en traitement de première intention des accès simples et pour la prophylaxie chez les femmes enceintes ;

- La Sulfadoxine-Pyriméthamine en traitement de deuxième intention (en cas d'intolérance ou d'échec thérapeutique à la Chloroquine) ;

- La Quinine et l'Artéméther pour la prise en charge des cas graves ou compliqués de la maladie.

Actuellement les recommandations du programme sont :

- Utilisation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine pour la prise en charge des cas de paludisme.

- Le TPI pour la prévention du paludisme au cours de la grossesse.

Actuellement la lutte contre le paludisme se heurte à des obstacles tels que la résistance des vecteurs aux insecticides [2] et celle des parasites aux antipaludiques.

Plusieurs études ont été menées pour expliquer le mécanisme de la résistance. Comme chez les bactéries, les principaux mécanismes de la résistance pourraient être soit par l'inactivation enzymatique ou la dégradation du médicament [141], soit une altération du site de fixation du médicament, soit une inhibition de l'entrée du médicament [114] ou encore un efflux actif du médicament.

Parmi les quatre espèces de *plasmodium* en cause dans l'infection par le paludisme, *P. falciparum* est celle qui est associée à la plus grande morbidité et mortalité et aussi celle qui constitue le plus grand défi en terme de résistance à la chloroquine et à d'autres antipaludiques.

La résistance à la chloroquine (le plus utilisé des amino-4-quinoléines) a été notée pour la première fois en Colombie en 1959. Des cas similaires ont été rapportés au Vénézuéla et au Brésil [121]. En Thaïlande le premier cas a été signalé en 1961 [118, 76].

La résistance de *P. falciparum* à la chloroquine a été signalée, pour la première fois en Afrique, en 1978 notamment en Afrique de l'Est chez un touriste américain [11, 81]. En 1981, d'autres cas furent rapportés chez les autochtones du Kenya et de la Tanzanie ; de même qu'en 1982 au Soudan, en 1983 au Malawi, au Botswana, au Zimbabwe et au Mozambique. La chloroquinorésistance a été décrite en 1985 en Afrique Centrale et en 1986 en Afrique de l'Ouest au sud du Bénin [118]. Elle a été signalée au Mali en 1986 et 1987 chez les expatriés français ayant séjourné au Mali et les premiers cas chez les autochtones y ont été décrits en 1989 à Safo [10].

L'étude du polymorphisme de séquences répétées associée aux mutations qui ont été impliquées dans la chloroquinorésistance a confirmé la migration d'Est en Ouest ; Asie du Sud-est, Indes, Afrique de l'Est, Afrique de l'Ouest [56], des souches résistantes [144]. Le mécanisme de la chloroquinorésistance demeure encore mal élucidé.

- La première hypothèse rapporte des mutations ponctuelles du gène *pfmdr* (*P. falciparum* multidrug resistance), ce gène situé sur le chromosome 5, code pour des protéines qui excrètent la chloroquine hors de la vacuole digestive du parasite. D'importantes études ont, en effet, révélé que la résistance à la chloroquine survient par un processus actif énergie dépendante d'efflux de chloroquine des cellules du parasite *P. falciparum*.

- La deuxième hypothèse est relative au gène *CG2* (Candidate Gene 2). Celui-ci, situé sur le chromosome 7, code pour une protéine transmembranaire localisée dans la membrane de la vacuole parasitophore [144].

Très récemment, il a été évoqué l'hypothèse d'un troisième gène, *Pfcr1* (*Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter), situé sur le chromosome 7 à proximité de

CG2. Une série de mutations ponctuelles au niveau de *Pfcr* a été associée à la chloroquinorésistance aussi bien *in vitro* [58], qu'*in vivo* [38]. Parmi ces mutations de *Pfcr*, le changement de la lysine à la thréonine à la position 76 (K76T) est le plus déterminant [58].

L'évaluation de la chloroquinorésistance *in vivo* a été standardisée par l'OMS pour l'espèce *Plasmodium falciparum*. On essaie de mesurer plus précisément et plus objectivement ces phénomènes de résistance :

In vivo, par les tests standards de l'OMS de 28 jours. Ce test s'est montré long et les réinfections possibles en zone d'endémie. Puis l'épreuve pratique standard de 7 jours a été introduite. Cette épreuve ne pouvait pas apprécier les cas d'échecs thérapeutiques tardifs. Enfin l'épreuve de 14 jours qui donne des informations complètes a été introduite en 1996 [115].

In vitro enfin, avec des tests de maturation sur 24 heures, le microtest OMS par exemple ou des tests plus sophistiqués, plus difficiles à mettre en œuvre où l'on tente sur cultures prolongées avec incorporation de radio-marqueurs, de mesurer précisément la résistance dans des puits où des concentrations croissantes de chloroquine sont mises en présence du parasite de la souche isolée, ou par la Polymerase Chain Reaction (PCR), [20]. Du fait de la difficulté des études par les tests *in vitro* de la résistance aux antipaludiques et des ressources limitées, l'OMS a élaboré en 1967 des critères cliniques pour la définition de la résistance.

Du fait de la difficulté des études par les tests *in vitro* de la résistance aux antipaludiques et des ressources limitées, l'OMS a élaboré en 1967 des critères cliniques pour la définition de la résistance. Ces critères ont été révisés par l'OMS en 2001 et sont aujourd'hui appliqués dans les différentes études :

Réponse parasitologique : c'est le comportement des parasites vis à vis de l'antipaludique utilisé à J3, J7, J14. La réponse parasitologique est classée selon les types sensibles, résistants (RI, RII, RIII).

Sensible : absence de parasite à J3, J7, J14 ou la parasitémie à J3 est inférieure à 75 % de la parasitémie à J0, et que les parasitémies à J7 et J14 sont nulles ; ou les parasitémies à J3 et J7 sont inférieures à 75 % de la parasitémie à J0 et la parasitémie à J14 est nulle.

Résistance de type RI : lorsque la parasitémie à J3 est inférieure à 75 % de la parasitémie initiale et associée à une parasitémie positive entre J7 et J14.

Résistance de type RII : lorsque la parasitémie à J3 est inférieure à 75 % de la parasitémie à J0 en présence d'une parasitémie positive à J7 et à J14.

Résistance de type RIII : lorsque la parasitémie à J3 est supérieure ou égale à 75 % de la parasitémie initiale ou lorsque la parasitémie augmente progressivement de J0 à J14.

Réponse clinique : l'évaluation de la réponse clinique se fait selon trois manières. Réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA), échec thérapeutique précoce (ETP), échec thérapeutique tardif (ETT).

Echec Thérapeutique Précoce : la réponse au traitement est classée échec thérapeutique précoce

(ETP) si le malade présente l'un des signes suivants :

Apparition de signes de danger ou de paludisme grave au jour 1, 2 ou 3, en présence d'une parasitémie

Parasitémie au jour 2 supérieure à celle du jour 0, quelle que soit la température axillaire

Parasitémie au jour 3 et température axillaire $\geq 37,5$ oC

Parasitémie au jour 3 dépassant d'au moins 25 % celle du jour 0

Echec Thérapeutique Tardif (ETT). Cette réponse est définie par la présence de l'un des signes suivants entre les jours 4 à 14 de la période de suivi :

Echec clinique tardif

- Apparition de signes de danger ou de paludisme grave après le jour 3, en présence d'une parasitémie, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce
- Présence d'une parasitémie et température axillaire $\geq 37,5$ °C un jour quelconque entre le jour 4 et le jour 14, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce.

Echec parasitologique tardif

- Présence d'une parasitémie au jour 14 et température axillaire $< 37,5$ °C, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce ou d'échec clinique tardif

Réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA).

Absence de parasitémie au jour 14, quelle que soit la température axillaire, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce, d'échec clinique tardif ou d'échec parasitologique tardif.

IV- METHODOLOGIE

1 – Cadre de l'étude : le Mali

Situation géographique :

D'une superficie de 1 241 000 km², [91] s'étalant sur plus de 1500 km du nord au sud, entre les 10^{ème} et 25^{ème} parallèle nord et sur plus de 1800 km, entre 4°5 Est et 12°5 de longitude Ouest. L'hydrographie de la république du Mali est essentiellement constituée par le bassin supérieur du fleuve Sénégal et le cours moyen du fleuve Niger ; tous deux issus du Fouta-djalon (Guinée Conakry). Les deux fleuves y reçoivent des affluents, notamment, le Falémé pour le Sénégal et le Bani pour le Niger.

La langue officielle est le Français, la langue nationale la plus parlée est le Bambara. Cette immense plaine limitée au Nord par le Sahara, est coupée par quelques massifs montagneux, tels les monts Mandingues et surtout la falaise de Bandiagara. C'est l'Etat le plus étendu de l'Afrique occidentale.

On distingue au Mali deux saisons principales, d'une durée variable suivant la latitude :

- Une saison pluvieuse ou hivernage de juin à mi-septembre
- Une saison sèche qui comprend :
 - Une saison sèche froide d'octobre-novembre à mi-février
 - Une saison sèche chaude de mars à juin.

L'harmattan, vent alizé desséchant, venant du nord-ouest, souffle aussitôt après l'hivernage.

La population Malienne :

Le Mali compte plus de 11 millions d'habitants en 2002. Les jeunes de moins de 15 ans représentent 47,2 % de la population totale alors que celle de 15 à 64 ans correspond à 49,73 % [12]. Environ 70,6 % de celle-ci vit en milieu rural et 29,4 % vit en milieu urbain. Selon l'OMS l'espérance de vie à la naissance est de 42,7 ans pour les hommes et 44,6 ans pour les femmes [12]. Le taux de fécondité est de 6,81 enfants par femme [12]. Selon les estimations récentes de la banque mondiale, la mortalité infantile (0-1 an) serait

de 120,4 décès/1000 naissances vivantes et la mortalité infanto-juvénile (0-5 ans) est de 217,6/1000 naissances vivantes.

La couverture sanitaire dans un rayon de 5 Km est passée de 41 % en fin 2001 à 44 % en fin 2002, dans un rayon de 15 Km elle est passée de 66 % en fin 2001 à 68 % en fin 2002 [7].

Au Mali, 69 % de la population ne disposent que de 103.130 FCFA/an ou 283 FCFA/jour pour vivre. Le PIB national est estimé à 9,1 milliards de dollars américains [91].

Le Mali injecte environ 8 % de son budget dans le secteur de la santé.

Le niveau de pauvreté se traduit par l'impossibilité pour un enfant sur deux en âge scolaire de fréquenter l'école par l'inaccessibilité à des services de santé de base [91].

La grande majorité de la population est musulmane (80 %), les animistes représentent 18 % et les chrétiens 2 %. Les principales ethnies sont les Bambaras (33 %) ; les Peulhs (10 %) ; les Senoufos (9 %) ; les Songhoï (7 %) ; les Malinkés (6 %) ; les Touaregs (5 %) [91].

L'indicateur de développement humain durable est de 0,33 % en 2003 [41].

Cette population hétérogène souffre de multiples problèmes de santé et l'acquisition de toutes ces données statistiques nécessitent des travaux de recherche.

1.1 Institutions consultées :

Notre étude a porté sur plusieurs institutions de recherche et de lutte sur le paludisme, principalement sur le Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP) de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS) de l'Université de Bamako, l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP), le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) vu l'importance des études menées sur le paludisme par ces institutions. Compte tenu de l'ampleur des travaux réalisés dans ces institutions par rapport aux autres institutions de recherche, nous avons jugé nécessaire de limiter la description du cadre de l'étude à celles-ci.

1.1.1 L'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP) : **Une mission orientée sur les enjeux du développement**

Situation géographique :

Cet institut se situe à l'hippodrome sur la route de Koulikoro en commune II du district de Bamako.

L'INRSP sous la direction du professeur Ag Rhaly, a été créé en 1981. L'INRSP est un établissement public à caractère administratif dépendant directement du ministère de la Santé publique et des Affaires sociales, qui est de fait président du Conseil d'administration. Cette institution dispose toutefois d'une relative autonomie de gestion avec un budget comprenant des subventions de l'Etat, des ressources propres générées par les recettes de laboratoire et des contributions extérieures. Les orientations sont données par un comité scientifique et technique comprenant des spécialistes des sciences médicales, pharmaceutiques, vétérinaires, agronomiques, etc.

Objectifs de l'INRSP :

- la promotion de la recherche médicale appliquée en santé publique ;
- la participation à la formation technique, au perfectionnement et à la spécialisation des cadres dans le domaine de sa compétence ;
- la production de vaccins et la standardisation de réactifs biologiques de laboratoire ;
- la protection du patrimoine scientifique relevant de son domaine ;
- la promotion de la coopération nationale et internationale dans le cadre de programmes ou d'accords d'assistance mutuelle ;
- la coordination de la recherche médicale à l'échelle nationale ;
- la gestion des structures de recherche qui lui sont confiées.

IL existe cinq divisions, en plus de l'agence comptable, au sein de l'INRSP :

- *La Division de la santé communautaire* collabore avec les autres directions nationales du ministère dans le cadre de la recherche appliquée à la surveillance épidémiologique et à l'organisation des soins de santé primaires, notamment dans les zones à haut risque en

milieu rural, urbain ou dans l'environnement de barrages. Cette division assure la tutelle des centres de recherche et de formation en zone rurale dans les différentes zones écologiques du Mali : Sélingué (zone soudano-guinéenne), Kolokani (zone soudanienne) et Gossi (zone sahélo-saharienne). Ces centres sont dotés de personnel, de logistique, et d'équipement de laboratoire pour les activités de recherche appliquée dans leurs zones respectives en collaboration avec l'équipe centrale et les médecins de cercle. Ils reçoivent aussi les étudiants, élèves infirmiers, stagiaires de la FMPOS ainsi que de l'école secondaire de la santé.

- *La Division de la médecine et de la pharmacopée traditionnelle* est rattachée à l'INRSP depuis 1986. Il s'agit de l'ancien institut de recherche sur la pharmacopée traditionnelle créé depuis 1971, l'un des plus anciens en Afrique. En plus d'être un centre collaborateur de l'OMS pour la recherche en médecine traditionnelle, cette division recense les thérapeutes traditionnelles, étudie leurs pratiques, procède au répertoire et à la culture des plantes médicinales, améliore les recettes traditionnelles (sirop, pommade, gel, etc.) et expérimente, en collaboration avec les médecins, les recettes contre l'hépatite, le diabète, l'hypertension artérielle, la toux, le paludisme, les diarrhées, etc.

- *La Division de la biologie clinique* a été créée sur la base de l'ancien Laboratoire central (1970) et l'Institut national de biologie humaine (1972). Ce sont les laboratoires de référence du ministère. Cette division comprend les services classiques de biologie : bactériologie, séro-immunologie, parasitologie, biochimie, hématologie, histopathologie, cytogénétique. Elle assure un appoint indispensable aux autres directions du ministère et aux hôpitaux dans le cadre du diagnostic et de la surveillance des grandes épidémies : choléra, méningite, fièvre jaune, tuberculose, SIDA, MST, paludisme, etc. En outre, elle conduit un programme de recherche biomédicale orienté principalement sur les maladies infectieuses et la pathologie des lipides. Au sein de cette division sont formés les futurs médecins, chimistes, biologistes, et infirmiers étudiant dans les établissements d'enseignement de Bamako.

- **La Division de la formation** coordonne la formation universitaire et post-universitaire en collaboration avec les autres divisions et autres établissements d'enseignement. Le centre de documentation de l'INRSP, créé avec la collaboration de l'Institut universitaire d'études pour le développement de Genève, est géré par cette division.

La Division administrative et financière ainsi que l'agence comptable assurent la gestion de l'institution. Le personnel de l'INRSP comprend actuellement 215 personnes, dont 40 chercheurs des disciplines médicales, pharmaceutiques, biologiques, sociales, économiques.

Un rayonnement international basé sur un partenariat efficace

Ce secteur témoigne du dynamisme de cette institution, qui a su établir sa crédibilité scientifique au fil des ans. ***Au niveau des organismes internationaux, agissant sur le plan multilatéral, l'INRSP s'est associé à des très grands partenaires.***

L'INRSP est un centre collaborateur de l'OMS pour la recherche en santé publique, la médecine traditionnelle et la bilharziose. Le Programme spécial de recherche sur les maladies tropicales (Programme TDR), financé par la Banque mondiale, le PNUD et l'OMS, a entrepris de multiples initiatives avec l'INRSP. Le Fonds des Nations Unies pour l'Aide à l'Enfance (UNICEF) entend développer, de concert avec l'INRSP, certains axes épidémiologies, en particulier sur la santé de la mère et de l'enfant. La Communauté Economique Européenne (CEE) a fourni son appui, à travers le Fonds européen de développement, à un projet sur les conditions socio-culturelles de la fécondité. La participation canadienne a surtout été canalisée à travers le Centre de Recherche et de Développement International (CRDI), qui collabore avec l'INRSP depuis 1984 sur la formation à la méthodologie de la recherche appliquée, ce qui a permis de former les cadres à l'élaboration de projets de recherche en vue de soumissions aux principaux bailleurs de fonds. Un projet «*Etude des modes de sevrage chez les Bambaras, les Bozos, et les Peulhs dans le cercle de Ségou*» a été financé par le CRDI. Un projet de recherche-action sur la dracunculose dans le Gourma est en cours de réalisation. D'autres pays apportent diverses contributions pour permettre à l'INRSP de remplir sa mission : les Etats-Unis d'Amérique, la France, la République Fédérale d'Allemagne, la Grande-Bretagne, l'Italie, la Norvège et la Suisse. Tantôt il s'agit d'appuis à la recherche sur les

maladies tropicales, comme les enquêtes épidémiologiques à Manantali (USAID), ou sur les MST/SIDA (Family Health International) ou encore, à un niveau différent, sur les soins de santé primaires, l'économie et la sociologie de la santé (FAC). Tantôt c'est un support à un programme national, comme celui contre la bilharziose (Coopération Allemande, GTZ), dont l'INRSP est responsable. Il existe aussi une collaboration entre l'Institut Max Planck de Berlin et l'INRSP pour une étude sur l'épidémiologie moléculaire de la méningite à Méningocoque. Parfois il s'agit d'accords pour supporter soit un projet de terrain, comme le Centre de Bandiagara en médecine traditionnelle (Italie) ou le Gourma (Université d'Oslo), soit un programme de formation, comme celui à la méthodologie de la recherche appliquée (USAID/OMS) ou à la médecine tropicale (London School of Hygiene and Tropical Medicine), soit enfin un programme d'échanges (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Universités de Nantes, Montpellier et Aix-Marseille).

1.1.2 Le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) :

Situation géographique :

Le PNLN est situé à N'Tomikorobougou en commune III du district de Bamako, à proximité de la représentation régionale de l'OMS au Mali, à l'ouest de la colline de Koulouba.

La gestion du programme :

Au niveau opérationnel la lutte contre le paludisme est intégrée à la lutte contre la maladie dans le Paquet Minimum d'Activité (PMA). Les volets prise en charge des cas et prévention individuelle seront pratiqués à l'avenir à travers l'approche Prise en Charge Intégrée des Maladies de l'Enfance (PCIME) dans le cadre de la survie des enfants de 0 à 5 ans.

Le programme national a été élaboré en 1993 et a défini les grandes orientations en matière de lutte contre le paludisme au Mali.

Objectifs du PNLN :

Il a pour objectif de réduire la morbidité et la mortalité dues au paludisme.

Le PNLP prend en compte les composantes de la nouvelle stratégie régionale de la lutte antipaludique qui sont :

- La prise en charge précoce et correcte des cas de paludisme.
- Les mesures préventives de lutte antivectorielle sélectives : l'utilisation massive des supports imprégnés et les mesures de protection intradomiciliaires (grillage aux portes et fenêtres) et les mesures d'assainissement (destruction des gîtes larvaires).
- La prévision, la détection, la prévention et le contrôle des épidémies dans les régions à risque (régions du nord et certaines localités de la région de Kayes).
- La recherche opérationnelle (pour l'évaluation de la mise en œuvre du programme, des approches communautaires, des interventions intersectorielles, de la résistance du parasite aux antipaludiques et du moustique aux insecticides).

En plus de ces composantes, le programme national de lutte contre le paludisme au Mali, accorde une place importante au développement de la collaboration intersectorielle et de la participation communautaire conformément à la politique sectorielle de santé.

Elle est appuyée dans ses missions par un comité technique multidisciplinaire qui se compose des représentants des institutions suivantes :

La direction nationale de la santé (DNS).

Le chef de la division prévention et lutte contre la maladie (DPLM).

Un représentant de la division santé de la reproduction (DSR).

Un représentant de la cellule de planification et de statistique (CPS).

Un représentant de la division hygiène publique et salubrité (DHPS).

Les représentants des hôpitaux nationaux (service de pédiatrie de Gabriel Touré et de médecine interne du Pt G).

Le directeur du centre national d'information, d'éducation et de communication pour la santé (CNIEC).

Les représentants des institutions de recherche : Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP) (département santé communautaire et médecine traditionnelle) et le Département de l'Epidémiologie et des Affections Parasitaires (DEAP) de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Le représentant du Groupe Pivot/ Santé Population.

Etat de la mise en œuvre :

Un plan d'action a été élaboré sur 5 ans (1993-1997) et un plan stratégique de lutte contre le paludisme (2001-2005), les activités de formation suivantes ont été menées :

- Formation des médecins chefs de division santé des directions régionales de la santé de Ségou, Koulikoro, Kayes, Gao, Tombouctou et Sikasso.
- Formation de 34 formateurs à la prise en charge des cas de paludisme grave et compliqué dans la région de Sikasso.
- Renforcement des compétences de 35 ONG membres du groupe Pivot/santé/population.
- Lancement de la stratégie d'imprégnation des supports à l'insecticide lors de la journée mondiale de la santé en 1997, confection des supports d'IEC.

En 1998 un plan d'accélération de la lutte contre le paludisme a été élaboré. La mise en œuvre de ce plan a commencé en 1999 et les activités menées ont concerné les domaines suivants.

Relance de la lutte contre le paludisme au Mali et lancement de Roll

Back Malaria (RBM) :

L'Organisation des journées de concertation sur le paludisme dans la région de Mopti avec la participation de tous les Ministères concernés, la société civile, les ONG nationales et internationales, associations et sociétés privées, les organismes de coopération et organisations internationales et partenaires au développement. L'OMS/AFRO, l'OMS/GENEVE et le centre Muraz à Bobo-Dioulasso ont été représentés à ces journées de concertation.

Recommandations et élaboration d'un document de stratégies nationales de lutte prenant en compte tous les volets de la lutte contre le paludisme (appui OMS, PNUD, UNICEF, GTZ).

La coordination du programme a été appuyée dans l'exécution de ses activités particulièrement par la Faculté de médecine (DEAP), la Division santé de la reproduction (DSR), la Division hygiène publique et salubrité (DHPS), l'hôpital du Pt G et Gabriel Touré, le groupe Pivot/Santé/Population et l'INRSP.

Le Mali a adhéré en 1998 à l'initiative Roll Back Malaria (RBM). La mise en œuvre de RBM nécessite le développement d'un partenariat efficace à différents niveaux (national, cercle et communautaire), la disponibilité de données de base et le choix de stratégies adaptées au contexte socio-économique, écologique, et épidémiologique de la lutte antipaludique. Les différents intervenants doivent travailler en complémentarité en utilisant des stratégies et des procédures concertées.

La mise en place d'une telle collaboration et coopération nécessite une parfaite connaissance :

des différents partenaires existants et leur potentiel, leurs capacités et domaines, d'intervention, leur connaissance, du système de santé par niveau, des perceptions des communautés, leurs besoins en matière de santé et leur capacité d'intervention dans la satisfaction de ces besoins, des activités de lutte antipaludiques et des activités connexes de développement du secteur de la santé.

C'est dans ce cadre que l'analyse de la situation du paludisme a été réalisée dans 5 régions correspondant aux faciès épidémiologiques du paludisme au Mali. Elle constitue une des recommandations des journées de concertation nationale sur le paludisme à Mopti (12-16 avril 1999).

Les buts de cette analyse de situation sont de disposer de données de base qui permettront :

- d'identifier les axes prioritaires dans le cadre de la mise en œuvre de l'initiative RBM au Mali,
- de mettre en place un système de collaboration entre les différents partenaires et intervenants dans la lutte contre la maladie en général et le paludisme en particulier.

1.1.3 Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP) :

Situation géographique :

Le DEAP se trouve au sein de la FMPOS près de l' Hôpital National du Point G, situé sur la colline du Point G.

Présentation et historique :

Le Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP) de la Faculté de Médecine de pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS) de l'Université du Mali, est une structure de formation et recherche sur les parasitoses endémo-épidémiques qui pourraient constituer un problème de santé publique au Mali. Le Laboratoire de Parasitologie Médicale a été créé en 1976 par le Professeur Philippe RANQUE. Ce laboratoire a été érigé en Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires en 1984 et Centre collaborateur OMS pour les études sur les schistosomiasis. Au départ du Pr RANQUE en 1988, un Directoire de 3 enseignant-chercheurs de rang magistral (Pr Ogobara Doumbo, Pr Yéya T. Touré et Pr Amadou Diallo) a été mis sur pied pour poursuivre les activités du Maître, Monsieur le Pr P. RANQUE. Parmi eux a été nommé « Le Médecin chef du DEAP », le Pr Ogobara Doumbo qui assure la direction administrative, scientifique et technique des activités de recherche et de formation. Il est appuyé dans ses tâches quotidiennes par ces deux collègues et le staff scientifique et pédagogique des maîtres assistants et des assistants.

Deux importantes sections ont jusque là constitué l'ossature du Département : la section parasitologie-épidémiologie et la section entomologique médicale.

Objectifs du DEAP/FMPOS :

- Former des cadres maliens et africains de haut niveau dans le domaine des maladies parasitaires et de l'épidémiologie de terrain,
- Générer des résultats de recherche sur les maladies parasitaires utilisables pour les prises de décisions éclairées en santé publique,
- Tester des stratégies de lutte efficaces et généralisables contre les maladies parasitaires,

- Développer et maintenir un haut niveau de capacité de recherche sur les maladies parasitaires au Mali et une production scientifique compétitive sur le plan international,
- Mettre à la disposition du Mali et des pays africains des cadres compétents dans le domaine de la lutte contre les maladies parasitaires et de l'épidémiologie pour les actions efficaces de santé publique,
- Renforcer le potentiel de formation et de recherche au sein de la FMPOS, de la FAST, de l'ISFRA, des Hôpitaux et de l'Université du Mali,
- Participer à l'effort international de développement de vaccins anti-parasitaires pouvant avoir un impact en santé publique.

Evolution du DEAP/FMPOS :

Création du Centre de Recherche et de Formation sur le Paludisme (MRTC) au sein du DEAP/FMPOS.

En 1992, a été créée au sein du DEAP/FMPOS, une unité de recherche et de formation sur le paludisme appelée « Malaria Research and Training Center ». Ce centre est le fruit d'une volonté du gouvernement de la république du Mali et de la collaboration internationale du DEAP/FMPOS : OMS, NIH, AIEA, Université de Rome, Université de Marseille, Université de Tulane, Université du Maryland, Rockefeller Foundation, US-AID. Le centre a pour mission de :

- développer les capacités maliennes et africaines de recherche sur le paludisme par la formation et la recherche ;
- produire des résultats scientifiques de haut niveau pour faire avancer les connaissances scientifiques sur le paludisme pour une prise de décision stratégiques éclairée pour les programmes nationaux de lutte contre le paludisme ;
- renforcer les capacités d'action en santé publique du Programme National de Lutte Contre le Paludisme au Mali ;
- Participer à l'effort international de développement de nouveaux médicaments et de vaccins antipaludiques.

Collaboration nationale et internationale du DEAP/FMPOS :

Le DEAP collabore avec divers organismes, Instituts et structures nationaux et internationaux:

Collaborateurs nationaux :

Ministère de la Santé, l'Institut Supérieur de Formation et de Recherche Appliqué (ISFRA), l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP), la Division de l'Epidémiologie (DE), les Hôpitaux du Gabriel Touré, du Point "G", et de Kati et les divers centres de santé communautaire du district, le Laboratoire Central Vétérinaire (LCV), l'Institut d'Economie Rural (IER), l'Institut Marchoux, l'IOTA, les centres de santé de cercles (qui servent de site sentinelles pour le DEAP/FMPOS).

Collaborateurs internationaux :

National Institute of Health (NIH - USA), U-Tulane, U-Maryland, U-Rome, IP Paris, U-Marseille, U-d'Angers, U-Oxford, Instituts de Médecine Tropicale (France, Belgique, Allemagne), Université de Stockholm (Suède), Organisation Mondiale de la Santé (OMS), US-AID, UNICEF, AIEA, U-NYU, U-Nimejen, Centre Muraz (BF), U-Philadelphia, CDC-Atlanta, IRD.

Structure :

Le DEAP comporte 2 sections: la section Entomologie Médicale et la section Parasitologie-épidémiologie. Les chercheurs et enseignants de ces deux sections collaborent étroitement au sein du MRTC. Nous résumons ci-dessous les différentes Unités de Formation et de Recherche (UFR) qui composent le DEAP et le MRTC. Il faut cependant rappeler que les UFR se créent en fonction des besoins et des compétences disponibles.

Section parasitologie: Elle se subdivise en 12 Unités de Formation et de Recherche (UFR) : Helminthologie/malacologie ; Immunologie/Génétique/Biologie moléculaire ; Plantes médicinales/Phytothérapie antiparasitaire; Biologie moléculaire/Mécanisme de résistance aux antimalaria ; Physiopathologie/ Paludisme et Grossesse, Diagnostic Parasitaire ; Essais cliniques et développement des vaccins ; Anthropologie de la Santé ;

Parasitologie clinique et Médecine tropicale ; Glossine et Trypanosomiasés ; Epidémiologie/Biostatistique ; Administration et Gestion.

Section Entomologie médicale: Elle a en son sein 5 unités de formation et de recherche qui sont : Entomologie/Cytogénétique ; Entomologie moléculaire ; Interactions Hôte/Vecteur ; Entomologie et système d'information géographique (GIS/RS) ; Administration-Gestion.

2-Type et période d'étude :

Nous avons effectué une enquête rétrospective basée sur la revue exhaustive des activités de recherche sur le paludisme réalisées de 1985 à 2003 au Mali. Il s'agissait d'examiner tous les documents portant sur la recherche sur le paludisme au Mali.

2.1- Critères d'inclusion:

L'étude a concerné les thèses de doctorat de la FMPOS, les publications des activités de recherche sur le paludisme des institutions de recherche sus-citées, et les travaux réalisés par les organisations internationales dont l'OMS, le Fonds des Nations Unies pour l'Aide à l'Enfance (UNICEF), la Coopération Technique Belge (CTB), la Coopération Suisse, la Coopération Allemande (GTZ) et les organisations non gouvernementales (ONG) dont Save The Children, le groupe Pivot Santé, Care, Plan International, Population Service International (PSI).

2.2- Critères de non inclusion :

Nous avons exclu de notre étude :

- les thèses soutenues et les publications avant 1985 et après décembre 2003.
- les travaux documentés sur le paludisme ne concernant pas le Mali.

3- Collecte des données :

Nous avons procédé par une consultation sur place des documents et par une consultation sur internet.

3.1- Consultation sur place :

Nous avons fait une consultation sur place des études répertoriées, concernant le paludisme, au niveau de la bibliothèque de la FMPOS, des institutions de recherche et des ONG. Pour la présentation des données obtenues au niveau de la FMPOS et des institutions de recherche, nous avons résumé les études dans des tableaux par auteur, année, objectifs, méthodologie et résultats. Pour les études publiées, nous avons ajouté les auteurs et l'année de la publication. Pour les ONG, nous avons résumé les travaux par intervenant, objectifs assignés, zones d'intervention et durée d'intervention.

3.2- Consultation sur internet :

Pour retrouver les publications parues sur le paludisme au Mali, nous avons accédé au site de PubMed (Publications Médicales). De là nous avons lancé la recherche avec les mots clés « Malaria, Mali ». Ceci nous a conduit aux publications parues sur le paludisme au Mali par ordre chronologique. Nous avons résumé ces publications de la même manière que les documents consultés sur place.

3.3- Exploitation des résumés :

Un classement des thèses et publications a été fait selon une subdivision suggérée des différents domaines : résultats globaux, aspects épidémiologiques, études socio-anthropologiques, vecteurs et lutte antivectorielle, aspects cliniques, diagnostic biologique, études de chimiosensibilité, essais cliniques, paludisme et grossesse, aspects hématologiques, immunologiques, impact de la recherche sur les stratégies de contrôle et activités de lutte antipaludique.

V- RESULTATS DE NOS INVESTIGATIONS :

1. Résultats globaux

Les thèses de Médecine et de Pharmacie, recensées à la bibliothèque de la FMPOS sur le paludisme de 1985 à 2003, étaient au nombre de 72, dont 58 au DEAP/MRTC soit 80,5 %.

Au sein du DEAP/MRTC, de 1985 à 2003, 12 DEA (Diplôme d'Etude Approfondie) et 10 thèses de parasitologie de l'ISFRA ont été soutenus sur le paludisme, plus 1 DEA de santé publique et 6 thèses de niveau PhD soutenus sur le paludisme dans des universités européennes et américaines .

De 1985 à 2003, nous avons recensé 51 publications sur PubMed concernant le paludisme dont 45 du DEAP/MRTC soit 88,2 %.

2. L'épidémiologie du paludisme au Mali

Tableau I : Les différents faciès de transmission du paludisme au Mali [50].

Faciès épidémiologiques	Transmission paludisme	Endémicité IP	Région géographique	Caractéristiques
Faciès soudano-guinéen	-Intense (-6 mois/an)	Holoendémique IP > 75 %	Sikasso	Prémunition acquise 5 ans.
Faciès nord-soudanien et Sahel	-Intense (3-4 mois/an)	Hyperendémique IP : 5 – 75 %	Ségou, Koulikoro, Mopti	Prémunition 9 ans. Neuropaludisme, fréquent à 1-9 ans.
Faciès saharien	-Sporadique -voire épidémique	Epidémique IP < 10 %	Gao, Kidal, Tombouctou	Adultes aussi exposés risque paludisme grave et compliqué.
Faciès des barrages	-Bimodale (Plurimodale)	Mésoendémique IP : 26 – 50 %	Sélingué, Manantali, Markala	Anémie palustre élevée chez moins 9 ans.
Faciès urbain		Hypoendémique IP < 10 %	Bamako, Mopti ville	Adultes bamakois risque paludisme grave.

Cinq faciès de transmission du paludisme ont été décrits au Mali allant du sud au nord. L'IP était plus élevée en zone soudano-guinéenne et faible dans le sahara malien.

Tableau II : Indices paludométriques enregistrés au niveau des différents faciès.

Faciès	Auteur, année	Lieux d'étude	Indices
Soudano-guinéen	Traoré S., 1996 [155].	Pimpèrèna (Sikasso).	IP : 85,1% ; IS : 18% ± 0,35 ; IG : 9,10% ; TIE : 0,038.
	Guindo O., 2002 [70].	Mandela (Sikasso).	IP: 64,1% (mai), 72,3% (octobre) ; IS: 20% (mai), 35,1% (octobre) ; IG: 12,8% (mai), 13,7% (octobre).
Nord Soudanien et Sahel	Dembélé M., 1989 [29].	Kambila et Tiénéguébougou.	-Kambila : IP : 54,3% (mai), 75,1% (novembre) ; IS : 28,3% (mai), 67,6% (novembre) ; IG : 10,3% (mai), 15,5% (novembre) ; TIE : 0,03. -Tiénéguébougou : IP : 35,4% (mai), 61,9% (novembre) ; IS : 20,3% (mai), 32,8% (novembre) ; IG : 5,1% (mai), 13,1% (novembre) ; TIE : 0,026.
	Kayentao K., 1997 [78].	Donéguébougou.	IP: 65,6% (1994-1996), IS: 20% (1994-1995), 8,9% (1995-1996) ; IG : 7,5% (1994-1996).
Saharien	Koita O., 1988 [85].	Douentza, Gossi, Bourem, Almoustarat, Anefis, Aguel-Hoc, Tarlit, Tessalit, Kidal, Bouressa.	IP: 5,3% avec une grande variation du Sud 44,6% (Douentza) au Nord 0% (Aguel-Hoc, Tarlit, Bouressa) ; IS < 5%.
Barrages	Sagara I. A., 1997 [134].	Zone irriguée : Ténégué, Tissana, Niéssoumana. Zone non irriguée : Dokobougou, Toumakoro, Kalanampala.	-Zone irriguée : IP : 38,5% ; IS : 14,1% ; IG : 3,6% en septembre 1996. -Zone non irriguée : IP : 64,4% ; IS : 19,4% ; IG : 5,1% en septembre 1996.
Urbain	Doumbo O. et al., 1989 [53].	Bamako.	IP : 11,7% ; IS : 8,2% ; IG < 1,5%.
	Dicko A. A., 1995 [35].	Mopti et Bandiagara.	-Mopti : IP : 32,89% (sept/oct), 9,88% (avr/mai) ; IS : 5,69% (avr/mai) ; IG : 6,04% (sept/oct), 2,07% (avr/mai). -Bandiagara : IP : 48,09% (sept/oct), 40,42% (avr/mai) ; IS : 19,21% (sept/oct), 20,25% (avr/mai) ; IG : 8,91% (sept/oct), 6,35% (avr/mai).

Tableau III Formules parasitaires enregistrées au cours de quelques études réalisées de de 1989 à 1995 au Mali.

Auteur, année	Formule parasitaire
Koita O., 1988 [85] (Doumbo et <i>al.</i> , 1991) [52].	<i>P. falciparum</i> (98,12%), <i>P. malariae</i> , <i>P. vivax</i> .
Doumbo et <i>al.</i> , 1989 [53].	<i>P. falciparum</i> (98%), <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> .
Dicko A., 1995 [35].	<i>P. falciparum</i> (91,66%), <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> .
Traoré S., 1996 [155].	<i>P. falciparum</i> (85,5%), <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> .

La formule parasitaire était dominée par *P. falciparum*, suivi de *P. malariae*, *P. ovale*. Un seul cas de *P. vivax* a été décrit au nord.

NB : Utilisation et fiabilité du taux d'haptoglobine comme indicateur épidémiologique du paludisme

Rougemont et *al.* (1988) [133] ont effectué deux études dans deux zones d'endémie palustre au Mali sur l'utilisation et la fiabilité du taux d'haptoglobine comme indicateur épidémiologique du paludisme. Les résultats ont montré que le taux d'haptoglobine sérique peut être considéré comme un indicateur d'impaludation dans les zones d'endémie palustre.

3. Comportements, Attitudes et Pratiques.

Tableau VI : Résultats des études sur les Connaissances, Attitudes et Pratiques des populations sur le paludisme au Mali de 1992 à 1997.

Auteur, année	Objectifs	Méthodologie	Résultats
Traoré S. et al., 1992 [156].	Etudier les comportements et coûts liés au paludisme dans la région de Sikasso.	Lieu :Sélingué. Période : 7 mai au 22 juillet 1992. Population : 2647 personnes. Type : étude transversale.	-Bonne connaissance signes (55,03%) et médicaments (58%) contre paludisme. -Ignorance totale cause (2%), mode transmission (3%) et moyens prévention maladie. -4 % utilisait moustiquaire comme moyen prévention. -Dépenses santé, en moyenne 700 CFA épisode morbide.
Traore S., 1996 [155].	Etudier l'Epidémiologie du paludisme dans la région de Sikasso.	Lieu :Pimpéréna. Période : juin 1992 à septembre 1993. Population : enfants de 0 à 15 ans et adultes. Type : étude longitudinale avec passage périodique tous les 2 mois.	-Entité nosologique « Sumaya » répandue pour état palustre. -1 ^{er} recours en cas paludisme : médecine traditionnelle (97%). -5,4 % population dormaient sous moustiquaire.
Coulibaly Y., 1996 [19].	Faire une étude de la stratégie de lutte basée sur l'utilisation des supports imprégnés de perméthrine.	Lieu :milieu péri-urbain de Bamako, Sotuba. Période : 1992-1994. Population : enfants de 0 à 9 ans.	-Comportement population élément déterminant dans réussite stratégie lutte basée sur utilisation supports imprégnés perméthrine.
Sagara I. A., 1997 [134].	Evaluer l'impact de la riziculture irriguée sur l'épidémiologie du paludisme dans le cercle de Niono.	Niono : Ténégué, Tissana, Niéssoumana (Zone irriguée) Dokobougou, Kalanampala, Toumakoro (Zone non irriguée). Période : avril-septembre 1995, avril-septembre 1996. Population : sujets ≥ 7 ans. Type : étude transversale.	-Entité nosologique « Sumaya » utilisée en cas paludisme, 86,36% (Zone irriguée) contre 47,08% (Zone non irriguée). -Moustique perçu vecteur paludisme 50% en zone irriguée contre 10,88% en zone non irriguée. -Moustiquaire utilisée comme moyen prévention (54%). -CQ principal médicament utilisé accès palustre zone irriguée (57,31%) et zone non irriguée (51,53%).

Tableau V : Résultats des études sur les Connaissances, Attitudes et Pratiques des populations sur le paludisme au Mali de 1998 à 2000.

Auteur, année	Objectifs	Méthodologie	Résultats
Djimdé A. et al., 1998 [40].	Etudier l'usage des médicaments antipaludiques au Mali.	Lieu : Bougoula et Kollé. Période : Mars 1994. Population : médecins, infirmiers, sages femmes, agents de santé, pharmaciens, vendeurs de pharmacie, et vendeurs ambulants. 50 familles à Bougoula et 66 familles à Kollé. Type : étude transversale.	<p>- <u>Prescripteurs</u> 46% utilisaient CQ 1^{er} choix antipaludique et 46% quinine et 82% d'entre eux citaient comme raisons choix, coût bas et efficacité. Pas de second choix préférentiel : CQ (24%), quinine (17%) et SP (27%). Dosages CQ et SP correctement prescrites par agents santé. 5 médecins Bougoula et un Kollé correctement prescrit quinine pour paludisme sévère.</p> <p>- <u>Vendeurs ambulants</u> : 10 avaient CQ dosée 100mg en stock, un seul avait proguanil. Vendeurs ambulants prescrit CQ seule dose 2 comprimés par adulte.</p> <p>- <u>Consommateurs</u> : 39% utilisaient CQ en cas paludisme, 4% SP et quinine. 23% préféraient médecine traditionnelle, 20% analgésiques et antipyrétiques. 2,5% consommateurs identifiés dose correcte CQ. 66% femmes suivies chimioprophylaxie CQ ou Proguanil pendant grossesse.</p>
Théra M. A. et al., 2000 [147].	Faire une étude des Pratiques de traitement du paludisme de l'enfant par mères.	Lieu : Yanfolila, Sikasso. Période : novembre 1998. Population : 399 mères de 28 villages du cercle de Yanfolila. Type : étude transversale.	<p>-86% mères affirmées enfants malades et plus de la moitié d'entre elles avaient « sumaya ».</p> <p>-vomissements, fièvre, urines foncées/yeux jaunes/ jaunisse symptômes cités.</p> <p>-75,8% mères pratiquaient automédication traditionnelle et moderne.</p> <p>-Antipaludique fréquent CQ utilisée en dose inappropriée.</p>

Tableau VI : Résultats des études sur les Connaissances, Attitudes et Pratiques des populations sur le paludisme au Mali de 2000 à 2002.

Auteur, année	Objectifs	Méthodologie	Résultats
Koné M. T., 2000 [87].	Effectuer une étude CAP des mères face au paludisme dans le district de Bamako.	Lieu : ASACOBA. Période : 21 juin au 6 août 1999. Population : 235 mères Type : étude transversale.	-68% mères reconnaissaient symptômes courants paludisme. -82 % ignoraient moustique principal vecteur. -1 ^{er} recours en cas paludisme automédication :50%. -Centre santé sollicité, 46% en cas paludisme, par mères. -Chimioprophylaxie CQ plus employée.
Traoré A. M., 2001 [153].	Analyser la situation paludisme grave au Mali.	Lieu : Kayes, Ségou, Sikasso, Mopti, Gao et HGT. Période : 30 novembre 1999 au 11 janvier 2000. Population : enquêtes CAP. Type : étude transversale	-Chimioprophylaxie pas assez pratiquée 15,4%. -Usage répandu moustiquaires : 80%. -Coût moyen imprégnation :538FCFA. -Automédication :73,6% avec usage fréquent de CQ : 89,47%.
Guindo O., 2002 [70].	Evaluer les Comportements, Attitudes et Pratiques de la population sur le paludisme.	Lieu :Mandela, Sikasso. Période : mai à décembre 2001. Population : personnes capables de répondre aux questions où personnes accompagnant enfants au centre de santé. Type : étude transversale.	- 7,2% population savaient moustique vecteur paludisme. -Principales manifestations cliniques : fièvre, vomissements. -1 ^{er} recours si accès palustre : automédication traditionnelle :31,3%. -Coût prise en charge, si maladie : 250-3000 F CFA. -94,9% population trouvait paludisme responsable paralysie travaux champ et 28% trouvait maladie responsable décès. -Temps mis avant de partir au centre de santé si fièvre :24-72h (60,6%).
Coulibaly S., 2002 [17].	Repertorier Attitudes et Pratiques personnel de santé en cas de paludisme à Niono.	Lieu :Niono. Période : 2 avril au 6 août 2001. Population : agents de santé. Type : étude transversale.	-75,5% consultations effectuées par infirmiers. -Paludisme simple sans vomissements diagnostic présomption fréquent : 53,2%. -Personnel santé préconisé quinine injectable (99%) traitement 1 ^{ère} intention. -CQ prescrite traitement 2 ^{ème} intention :50,6%.

Nous avons recensé 10 études portant sur les Comportements, Attitudes et Pratiques de la population de 1992 à 2002. L'entité nosologique « sumaya » était la plus répandue pour désigner un accès palustre. Les personnes avaient une bonne connaissance des signes et médicaments utilisés contre le paludisme, mais la cause et le mode de transmission n'étaient pas assez connus. Le 1^{er} recours en cas de paludisme était la médecine traditionnelle. La CQ était le principal antipaludéen utilisé. En matière de dépense pour la santé, la moyenne variait de 700 F CFA à 1250-3000 F CFA.

4. Les vecteurs de la transmission et la lutte antivectorielle

Tableau VII : Inventaire de la faune anophélienne au Mali de 1996 à 1998.

Auteur, année	Objectifs	Méthodologie	Résultats
Sangaré D. et <i>al.</i> , 1996 [135].	Elaborer un modèle de transmission du paludisme au Mali.	Lieu : Donéguébougou. Période : juin 1994 à mai 1995. Population : vecteurs. Type : étude longitudinale.	-63% <i>An.gambiae s.s.</i> -26,4% <i>An.arabiensis.</i> -10,6% <i>An.funestus.</i> -Prédominance <i>An.gambiae s.s</i> saison pluvieuse (juin-octobre), <i>An.arabiensis</i> saison chaude (mars-mai), <i>An.funestus</i> saison froide (décembre-janvier).
Touré Y. T et <i>al.</i> , 1998 [150].	Etudier la distribution des formes chromosomiques <i>An .gambiae</i> Mali.	Lieu : 76 sites au niveau des principales zones écologiques Mali. Période : 1981, 1983, 1984, 1987, 1994. Population : complexe <i>Anopheles gambiae.</i>	-Trois formes chromosomiques <i>An.gambiae s.s</i> : Bamako, Savanna et Mopti. -Bamako et Savanna zones humides (sud-soudanienne), reproduction saison pluvieuse. -Mopti dans toutes zones écologiques du Mali, reproduction annuelle.

La population vectrice était composée de *Anophèles gambiae s.s*, *An. arabiensis* et *An. funestus*, avec une prédominance de *An. gambiae s.s* durant la saison pluvieuse (juin-octobre), *An. arabiensis* durant la saison chaude (mars-mai), *An. funestus* durant la saison froide (décembre-janvier).

Trois formes chromosomiques pour *An. gambiae s.s* ont été établies: Bamako, Savanna et Mopti. Bamako et Savanna prévalaient dans les zones relativement humides (savanne sud-soudanienne) et se reproduisaient généralement durant la saison pluvieuse. Tandis que la forme Mopti s'étendait dans toutes les zones écologiques du Mali et se reproduisait pendant toute l'année.

Tableau VIII : La lutte antivectorielle au Mali de 1989-1996.

Auteur, année	Objectifs	Méthodologie	Résultats
Dembélé M., 1989 [29].	Evaluer au plan entomologique et parasitoclinique l'efficacité des rideaux et couvertures imprégnés de perméthrine contre le paludisme dans le cercle de Kati.	Lieu : Kambila (temoin) et Tiénuébougou (test). Période : mai à novembre 1989. Population : enfants 0 à 15 ans. Type : étude longitudinale avec passages transversaux.	-Réduction 98% agressivité anophélienne. -TIE : Kambila : 0,03. Tiénuébougou : 0,026 - Pas de réduction significative des IP, IS et IG. -Pas de réduction accès palustres avec rideaux imprégnés.
Toure A. M., 1990 [149].	Evaluer l'impact des rideaux imprégnés de perméthrine sur la transmission du paludisme.	Lieu :Kambila (test) , Donéguébougou (temoin), Tiénuébougou. Période : mai-octobre 1990. Population : enfants de 0 à 15 ans. Type : étude longitudinale avec passages transversaux.	-Réduction plus 96% de l'agressivité d' <i>An.gambiae s.l.</i> -Taux d'Innoculation Entomologique (TIE) nul à l'intérieur habitations (Kambila). - Pas de réduction significative des IP, IS et IG. -Accès palustres : 1,36 (juin), 1,63 (octobre) à Kambila. -Accès palustres : 1,62 (mai), 1,88 (octobre) à Donéguébougou.
Coulibaly Y., 1996 [19].	Etudier une stratégie de lutte basée sur l'utilisation des supports imprégnés de perméthrine.	Lieu :milieu péri-urbain de Bamako, Sotuba. Période : 1992-1994. Population : enfants de 0 à 9 ans.	-Réduction 87,5% densité anophélienne. -Réduction 77% agressivité anophélienne à l'intérieur cases. -TIE devenu nul à l'intérieur habitations. - Pas de réduction significative des IP, IS et IG.

Tableau IX : La lutte antivectorielle au Mali de 1997-2002.

Auteur, année	Objectifs	Méthodologie	Résultats
Yattara Z. A., 1998 [161].	Evaluer l'impact des rideaux imprégnés de perméthrine sur la morbidité palustre à Bamako.	Lieu : milieu péri-urbain de Bamako, Kalabancoro. Période : 1992-1994. Population : enfants de 0 à 9 ans. Type : étude longitudinale avec passages transversaux.	-Réduction agressivité 31,2% à l'intérieur habitations. -TIE à l'intérieur habitations : 8,75 (1992), 0,07 (1993), 9,74 (1994). -Pas de réduction significative de IP et IS. -IG : 10,4% ; 3,9% ; 3,9% (1992, 1993, 1994) soit une réduction de 62,5%. -Accès palustres : 54,3% ; 72,1% (1993, 1994).
Diarrassouba F., 2002 [33].	Etudier la sensibilité des vecteurs du paludisme au DDT et aux pyréthri-noïdes de synthèse au Mali.	Lieu : Niono, Sélingué (Zone inondée) Pimpéréna, Banambani (Zone exondée). Période : août 2001 et février 2002. Population : moustiques adultes femelles (<i>An.gambiae s.l.</i> et <i>An.funestus</i>).	-En Zone inondée, vecteurs sensibles à tous insecticides testés. -En Zone exondée, <i>An.gambiae s.l</i> résistant à perméthrine et DDT. - <i>An.funestus</i> sensible aux pyréthri-noïdes testés et DDT. -Le gène <i>kdr</i> (conférant résistance aux vecteurs) retrouvé à Pimpéréna (Zone exondée) et uniquement sur la forme Savanna de <i>An.gambiae s.s.</i>

Nous avons recensé cinq études sur les supports imprégnés de perméthrine de 1989 à 2002. Elles ont observé une diminution de l'agressivité anophélienne grâce aux supports imprégnés, mais en général elles n'ont pas constaté d'impact sur les indicateurs paludométriques et l'incidence des accès palustres. Une bonne sensibilité des vecteurs du paludisme au DDT et aux pyréthri-noïdes de synthèse en zone inondée a été observée. Le gène *kdr* (knock down resistance), conférant la résistance aux insecticides, n'a été retrouvé qu'en zone exondée sur la forme Savanna de *An.gambiae s.s.*

- ***NB : Infestation expérimentale (Touré et al, 1998 ; Diallo M., 2001) [151 ; 31].***

Touré et al, (1998) ont testé l'infectivité des gamétocytes dans le village de Bancoumana, zone à transmission saisonnière du paludisme par 2 méthodes : repas par contact direct (« direct mosquito feeds ») et repas par membrane (« laboratory-based membrane feeding »). Ils ont ensuite été dissequés 8 jours après pour rechercher des oocystes. Il ressort de l'analyse des résultats que :la localité de Bancoumana pourrait être un bon site pour les essais de vaccins bloquant la transmission car l'indice gamétocytaire et le taux d'infectivité y sont élevés. Il y a une absence d'immunité humorale bloquant la transmission du paludisme dans la population. Les différences observées à partir des repas sanguins sur l'Homme (« direct mosquito feeds ») et à partir des repas par membrane (« laboratory based membrane feeding ») doivent être prises en compte pour l'interprétation des essais de la phase I.

5. Les aspects cliniques

Tableau X: Résultats des études consacrées aux aspects cliniques du paludisme en milieu hospitalier au Mali de 1988 à 1990.

Auteur, année	Objectifs	Méthodologie	Résultats
Diawara F. M., 1988 [34].	Etudier la fréquence des convulsions fébriles de l'enfant et du nourrisson dans le service de Pédiatrie HGT.	Lieu : Hôpital Gabriel Touré (HGT). Période : 23 septembre 1987 au 22 septembre 1988. Population : malades âgés 1 mois à 15 ans. Type : étude prospective.	-Fréquence convulsions fébriles : 16,58%. -2 ^{ème} cause convulsions fébriles : neuropaludisme : 33,33%. -Durée convulsions : 2 à 30 minutes. -Prédominance enfants moins de 5 ans : 72,17%. -Létalité palustre : 22,22%.
Coulibaly M. Z., 1988 [16].	Faire une étude descriptive et analytique des urgences pédiatriques.	Lieu : HGT. Période : novembre 1987 à octobre 1988. Population : tout enfant âgé de 0 à 15 ans. Type : étude prospective.	-Prédominance états neurologiques (convulsions, agitation, coma) : 32,9%. -Fièvre symptôme plus fréquent : 31%. -Paludisme responsable de 44% des convulsions, 4% des comas, 3% des agitations. -Prédominance chez enfants moins de 5 ans : 85%.
Haidara S. A., 1989 [72]. (Haidara S. A et al. 1991) [73].	Déterminer la place du paludisme dans les syndromes fébriles service Médecine Interne HPG.	Lieu : HPG. Période : septembre 1988-1989. Population : tout cas de fièvre à température axillaire $\geq 38^{\circ}$ C. Type : étude longitudinale.	-2 ^{ème} cause de fièvre (12,8 %) après pneumopathies. -1 ^{ère} cause de fièvre (20%) de septembre à octobre 1988. -1 ^{ère} cause d'hospitalisation pour fièvre chez enfants de 1-15 ans : 2,8%.
Dembélé G., 1990 [27].	Determiner la prévalence du paludisme dans les hospitalisations pédiatriques à l'HGT.	Lieu : HGT. Période : 1 ^{er} janvier-31 décembre 1990. Population : enfants âgés de 0 à 15 ans. Type : étude longitudinale et prospective.	-Fréquence paludisme infestation : 16,47%. -Fréquence paludisme maladie : 7,6%. -Enfants 2 -5 ans prédominants : 45%. -Létalité : 10%.

Tableau XI : Résultats des études consacrées aux aspects cliniques du paludisme en milieu hospitalier au Mali de 1991 à 1996.

Auteur, année	Objectifs	Méthodologie	Résultats
Poudiougou B., 1995 [126]. (Poudiougou B. et <i>al.</i> , 1996) [128].	Etudier la dynamique des formes graves et compliquées du paludisme.	Lieu : HGT. Période : août-novembre 1992. Population : 1877 enfants âgés de 1 à 12 ans. Type : longitudinale prospective.	-Tranche d'âge plus touchée : 1-4 ans. -Tableau clinique : coma, anémie, asthénie, hépatomégalie. -Létalité : 16,6%. -Majorité cas zone péri-urbaine : 50%. -Pic transmission : octobre et novembre.
Minta D. et <i>al.</i> , 1996 [104].	Etudier la morbidité et la létalité du paludisme grave chez les enfants.	Lieu : HGT. Période : juin 1993 à mars 1994. Population : 633 enfants âgés de 0 à 15 ans avec fièvre, GE et FM positifs. Type : étude longitudinale.	-Fièvres palustres : 28 %. -Cas de paludisme grave et compliqué : 39,4 %: Neuropaludisme : 80,4% Anémie : 18,4% Hypoglycémie : 1,2 %. -Létalité : 23 %.
Sissoko M. S., 1996 [138]. (Minta D. et <i>al.</i> , 2004) [105].	Etude prospective du paludisme grave et compliqué chez les enfants.	Lieu : HGT. Période : juin 1993 à février 1994 et juin 1994 à décembre 1994. Population : 67 enfants de 3 mois à 15 ans avec fièvre. Type : étude prospective.	-Convulsions : 67,2%, -Hypersudation :46,3%, -Céphalées : 44,8%, -Hépatomégalie :35,8%, -Nausées-vomissements :35,8 %.

Tableau XII : Résultats des études consacrées aux aspects cliniques du paludisme en milieu hospitalier au Mali de 1997 à 2001.

Auteur, année	Objectifs	Méthodologie	Résultats
Niambélé M. B., 1999 [113].	Etudier les caractéristiques épidémiologiques et la distribution temporo-spatiale des formes graves compliquées paludisme.	Lieu : HGT. Période : janvier 1995 à décembre 1997. Population : 1771 enfants de 0 à 14 ans. Type : étude d'observation et prospective.	-Prédominance enfants moins de 5 ans : 57,7%. -Formes convulsivantes : 84,4%. -Formes comateuses : 10,4 % -Formes anémiques : 8,2%. -Detresse respiratoire : 0,6 %. -Létalité hospitalière : 16,8%. -Formes plus létales : coma (29,7%) et detresse respiratoire (22,2%). -Majorité cas zone urbaine et péri-urbaine (93,4%). -Pic incidence : octobre et novembre.
Keita M., 2001 [80].	Déterminer les aspects cliniques, évolutifs du paludisme grave et compliqué.	Lieu : HGT. Période : 1 ^{er} juin au 31 décembre 1999. Population : 180 enfants de 6 mois à 14 ans hospitalisés pour paludisme grave et compliqué. Type : étude prospective.	-Prédominance enfants moins de 5 ans : 53,9%. -Forme clinique fréquente : forme neurologique :56,7%. -Létalité hospitalière :16,7%. -Forme létale: forme neurologique + anémie sévère :25% de décès. -80% de décès observés les 24 1ères heures hospitalisation. -5% sequelles. -Facteurs mauvais pronostic : hypoglycémie, détresse respiratoire, coma profond, déshydratation sévère , hyperthermie maligne. -Seul facteur bon pronostic : splénomégalie.
Traoré A. M., 2001 [153].	Analyser la situation du paludisme grave au Mali.	Lieu : Kayes, Ségou, Sikasso, Mopti, Gao et HGT. Période : 30 novembre 1999 au 11 janvier 2000. Population : exploitation registres consultation centres de santé visités. Type : étude transversale.	-Paludisme 1 ^{ère} cause de consultation :48%. - Enfants moins de 5 ans plus atteints : 51,4%. -Signes neurologiques plus fréquents : 62,02%. -Durée hospitalisation 3,73 jours. -Sequelles neurologiques : 5,2%. -Létalité : 15,3%, (taux élevé chez les moins 5 ans :51,17%) -86,2% décès enregistrés les 48 premières heures d'hospitalisation. -Détresse respiratoire grande cause mortalité : 27,6%.

Tableau XIII : Résultats des études consacrées aux aspects cliniques du paludisme en milieu rural au Mali de 2000 à 2003.

Auteur, année	Objectifs	Méthodologie	Résultats
Maiga B., 2000 [94]. (Dolo A et <i>al.</i> , 2004) [46].	Etudier la susceptibilité au paludisme dans deux groupes ethniques (Peulh et Dogon) vivant en sympatrie au Mali.	Lieu : Koro. Période : 1998-1999. Population : échantillonnage exhaustif. Type : étude longitudinale avec passages transversaux.	-Incidence paludisme plus élevée chez dogons (39,6%) que peulhs (20,9%). -Accès palustres plus élevés chez dogons (6,6%) que peulhs (0,8%). -IP plus bas chez peulhs (37,6%) que dogons (75,8%). -IS plus élevé chez peulhs (52,2%) que dogons (21,7%).
Dolo A. et <i>al.</i> , 2003 [44].	Faire une étude de l'Epidémiologie du paludisme basée sur les aspects parasitocliniques	Lieu : Bancoumana. Période : août- octobre 1993, 1994. Population : 1600 enfants 6 mois à 9 ans. Type : étude transversale.	-1 ^{ère} cause affections fébriles : 82,4 %. -Splénomégalie plus fréquente dans infections à <i>P. malariae</i> et <i>P. malariae</i> + <i>P. falciparum</i> .

Nous avons recensé de 1988 à 2003, douze études portant sur les aspects cliniques du paludisme. La fièvre était le symptôme le plus fréquent, avec une prédominance des signes neurologiques au cours du paludisme grave et compliqué. Les formes les plus létales étaient le coma et la détresse respiratoire. Les enfants de moins de 5 ans étaient les plus touchés par le paludisme. Les dogons étaient plus affectés que les peulhs par le paludisme dans la localité de l'étude (cercle de Koro).

6. Le diagnostic biologique

Tableau XIV : Résultats des études relatives au diagnostic biologique du paludisme au Mali de 1996 à 2000.

Auteur, année	Objectifs	Méthodologie	Résultats
Konaré A., 1999 [86]. (Dolo A. et al., 2002) [45].	Déterminer la faisabilité, coût / efficacité et valeurs diagnostiques du ParaSight F® et de l'OptiMAL®.	Lieu : HGT, CNTS, DEAP. Période : août 1996 à juillet 1998. Population : 1787 sujets. Type : étude transversale.	- ParaSight F® : sensibilité : 96%, spécificité : 84 %, concordance GE : 79%. - OptiMAL® : sensibilité : 96%, spécificité : 98%, concordance GE : 94%.
Koné M. T, 2000 [87].	Etudier le diagnostic du paludisme chez les sujets de 0 à 5 ans.	Lieu : ASACOBA. Période : 21 juin au 6 août 1999. Population : 315 enfants de 0 à 5 ans. Type : étude transversale.	-Proportion élevée (60,1%) de faux positifs.
Kouyaté B, 2000 [90].	Déterminer la place du laboratoire dans le processus d'amélioration de la qualité des soins.	Lieu : CSCOMs urbains du District de Bamako. Période : 1996-1998. Population : personnes consultant en période d'étude. Type : étude retrospective et prospective.	-Goutte Epaisse demandée dans une proportion de 19,8%. - Faux positifs : 56%. -Spécificité : 15,7%.
Delley V. et al., 2002 [26].	Evaluer la valeur diagnostique d'une mesure unique de la densité parasitaire sanguine du <i>Plasmodium</i> au Mali.	Lieu : Bougoula. Période : Phase I : mai 1994. Phase II : octobre 1994. Population : 80 sujets. Type : étude longitudinale.	-Observation variation de 100 fois où plus de densité parasitaire chez même sujet dans intervalle de 6 h de temps. -Fièvre fréquemment observée chez sujets avec densité parasitaire > 10.000 parasites/mm ³ de sang (p=0,009). -Observation de densités parasitaires élevées à midi en général et d'importantes variations entre les jours. - Impossible d'établir le diagnostic du paludisme sur la base de l'évaluation de la densité parasitaire.

Tableau XV : Faisabilité opérationnelle du ParaSight F®, de l'OptiMAL® et de la Goutte Epaisse sur le terrain (Konaré A., 1999 ; Dolo A. et *al.*, 2002) [86 ; 45]

	Goutte Epaisse	ParaSight F®	OptiMAL®
Sensibilité	Peut détecter 20 à 50 parasites/mm ³ de sang	Peut mettre l'antigène en évidence avec 10 parasites/mm ³ de sang	-Permet de détecter une parasitémie de 100 parasites/mm ³ de sang
Spécificité	<i>P. falciparum</i> <i>P. malariae</i> <i>P. ovale</i> <i>P. vivax</i>	Spécifique pour <i>P. falciparum</i>	-Spécifique pour <i>P. falciparum</i> et <i>P. vivax</i>
Temps	Au moins une heure	10 mn	10 mn
Equipement	- Microscope - Source lumineuse - Lames et réactifs	-Kit tropicalisé -Ne nécessite pas une source lumineuse	-Kit tropicalisé -Ne nécessite pas une source lumineuse
Personnel	-Technicien qualifié et soigneux -Supervision continue -Contrôle de qualité	-Ne nécessite pas un personnel qualifié -Réalizable au niveau périphérique -Bandelettes conservées pour contrôle	-Ne nécessite pas un personnel qualifié -Réalizable au niveau périphérique -Conservation des bandelettes
Coût / Unité	500 cfa	≈ 1000 cfa	≈ 3000 cfa

Quatre études ont été consacrées au diagnostic biologique du paludisme de 1996 à 2002. Les résultats indiquaient que les tests du ParaSight F® et de l'OptiMAL® étaient extrêmement rapides et simples et ne nécessitaient ni un technicien qualifié, ni une source lumineuse ; qu'il y avait une proportion élevée de faux positifs dans la lecture des gouttes épaisses réalisées par les techniciens de laboratoire des centres de santé. Une variation élevée (100 fois ou plus) de la densité parasitaire chez le même sujet dans un intervalle de 6 heures de temps a été notée.

7. La chimiosensibilité des parasites aux antipaludiques au Mali

Tableau XVI: Résultats des études de chimiosensibilité *in vivo* de la CQ, la SP, la Mefloquine (MQ) au Mali de 1991 à 2000.

Auteurs, année	Protocole utilisé	Nombre de sites	Situation de la résistance		
			CQ	SP	MQ
Camara F., 1991 [10].	Test <i>in vivo</i> 28 jrs OMS	1 (Safo)	29,03 %		
Kouriba B. 1993 [89].	Test rapide du Dr Krogstad Test <i>in vivo</i> de 7 jrs et 28 jrs OMS	7 (Tiénuébougou, Kambila, Safo, Dialakoro, Mopti, Sotuba, Kalabankoro)	14,96 % en 1991 17,05 % en 1992 18,30 % en 1991, 11,76 % en 1992		
Diourté Y., 1993-1994 [37].	Test <i>in vivo</i> 56 jrs OMS	2 (Kollé, Mopti)		0,9 %	
Guindo H., 1996-1997 [68].	Test <i>in vivo</i> 14 jrs OMS	1 (Bancoumana)	19,3% en 1996. 21,5 % en 1997.		
Coulibaly D., 1997 [14].	Test <i>in vivo</i> 14 jrs OMS	1 (Bandiagara)	12,9%		
Kayentao K., 1997 [78].	Test <i>in vivo</i> 7 jrs OMS	1 (Donéguébougou)	15,6 %		
Traoré O. M., 1999 [154].	Test <i>in vivo</i> 14 jrs OMS	1 (Kollé)	25,8 %		
Kodio M., 2000 [84].	Test <i>in vivo</i> 14jrs, 28 jrs OMS	1 (Koro)	13,6%	5,3%	71%

Tableau XVII : Résultats des études de chimiosensibilité de la CQ, la SP au Mali de 2001 à 2003.

Auteur, année.	Protocole utilisé	Nombre de sites	Situation de la résistance.	
			CQ	SP
Tékété M. M., 2001 [146].	Test <i>in vivo</i> 14 jrs OMS	2 (Kollé, Bancoumana)	28,7 % et 9,8 %	
Fofana B., 2002 [59].	Test <i>in vivo</i> 28 jrs OMS	1 (Kollé)		1,5 %
Fofana B. et <i>al.</i> , 2003 [60].	Test <i>in vivo</i> 28 jrs OMS	1 (Bougoula)		4,1 %
Maiga et <i>al.</i> , 2003 [97].	Test <i>in vivo</i> 14 jrs OMS	1 (Kollé)	45,7 %	

Plusieurs études ont porté sur la chimiosensibilité des anti-paludiques recommandés par le PNLP. La chimiorésistance a augmenté de 1991 à nos jours pour la CQ et la SP. Les tests *in vivo* de 56 jrs, 28 jrs, 14 jrs et 7 jrs de l’OMS ont été utilisés dans différents sites. Un seul auteur a utilisé le test rapide du Dr Krogstad.

Tableau XVIII : Résultats des études de la résistance moléculaire à la SP de 1995 à 2003.

Auteur, année	Objectifs	Methodologie	Résultats
Plowe C. V. et al., 1995 [124].	Appliquer la PCR pour la surveillance des mutations <i>dhfr</i> du <i>P. falciparum</i> conférant la résistance à la pyriméthamine et au proguanil au Mali.	Lieu : laboratoire de biologie moléculaire du DEAP. Période : 1995.	-La PCR détecterait les infections parasitaires mixtes avec des génotypes sensibles et résistants et pour des densités parasitaires de moins de 250/mm ³ .
Plowe C. V. et al., 1996 [125].	Déterminer la prévalence des génotypes résistants de <i>P. falciparum</i> à la SP au Mali.	Lieu : Bougoula, Kollé, Bandiagara et Mopti. Période : saison pluvieuse 1993 et 1994. Population : 84 échantillons à Bougoula, 58 à Kollé, 89 à Bandiagara et 77 à Mopti. Type : étude transversale.	-Prévalence de 22,6% de génotypes résistants à Bougoula où la SP était très disponible avec de larges stocks. -Prévalences de 13,5% et 23,4% de génotypes résistants à Bandiagara et Mopti, respectivement, où la SP était aussi beaucoup disponible. -La mutation thréonine-108 conférant résistance au proguanil et celle leucine-164 conférant résistance élevée à la pyriméthamine et au proguanil n'étaient trouvées dans aucun des sites.
Diourté Y. B., 1996 [37].	Etudier l'Epidémiologie moléculaire de la résistance de <i>P. falciparum</i> aux antifolates au Mali.	Lieu : Kollé, Mopti, Bougoula, Bandiagara, Sotuba, Kalabancoro, HGT. Période : janvier à décembre 1994. Population : sujets de 6 mois à 10 ans et femmes enceintes. Type : étude longitudinale avec passages transversaux.	-Fréquence globale : mutation <i>dhfr</i> 108: 15,6% en 1993 ; 13,6% en 1994 ; 25% en 1995.
Fofana B., 2002 [59].	Déterminer la prévalence des mutations ponctuelles du <i>dhfr</i> et <i>dhps</i> .	Lieu : Kollé. Période : septembre à décembre 2000. Population : sujets ≥ 6 mois. Type : étude prospective.	-mutation <i>dhfr</i> 108 : 36,5%. -mutation <i>dhfr</i> 51 : 34%. -mutation <i>dhfr</i> 59 : 32,5%. -mutation <i>dhps</i> 437 : 12,5%.
Maiga H. et al., 2003 [97].	Etudier l'efficacité clinique et parasitologique de la SP dans le traitement du paludisme simple au Mali.	Lieu : Kollé. Période : 2002. Population : 57 enfants de moins de 5 ans. Type : étude longitudinale.	-mutation <i>dhfr</i> 108 : 45,5%. -mutation <i>dhfr</i> 51 : 48,2%. -mutation <i>dhfr</i> 59 : 37,5%. -mutation <i>dhps</i> 437 : 16,7%.
Fofana B. et al., 2003 [60].	Développer un outil moléculaire pour la surveillance de la chimiosensibilité de <i>P. f.</i> au Mali.	Lieu : Bougoula. Période : septembre 2002 à février 2003. Population : 266 sujets ≥ 6 mois. Type : étude prospective.	-mutation <i>dhfr</i> 108 : 48%. -mutation <i>dhfr</i> 51 : 28,3%. -mutation <i>dhps</i> 437 : 41,7%.

Les études portant sur la résistance moléculaire à la SP de 1995 à 2003 ont mis en évidence une augmentation des taux de mutations conférant la résistance à la SP. La méthode PCR a été utilisée par les auteurs pour la détermination de cette résistance moléculaire.

Tableau XIX : Résultats des études de la résistance moléculaire à la CQ de 1999 à 2003.

Auteur, année	Objectifs	Methodologie	Résultats
Traoré O. M., 1999 [154].	Evaluer es mutations du <i>pfcr</i> de <i>P. falciparum</i> .	Lieu : Kollé. Période : septembre à décembre 1998. Population : tout sujet d'âge \geq 6 mois. Type : étude longitudinale exhaustive.	-Prévalence mutation K76T du <i>pfcr</i> : 65,7%.
Tékété M. M., 2001 [146].	Déterminer la prévalence de la mutation K76T du <i>pfcr</i> .	Lieu : Kollé, Bancoumana. Période : octobre à décembre 1999. Population : 327 sujets à Kollé, 326 à Bancoumana. Type : étude longitudinale.	-Prévalence mutation K76T du <i>pfcr</i> à Kollé : 67,2%. -Prévalence mutation K76T du <i>pfcr</i> à Bancoumana : 64,4%.
Djimé A. et <i>al.</i> , 2001 [38].	Tester un marqueur moléculaire pour la chloroquinorésistance de <i>P. falciparum</i> .	Lieu : Mopti, Bandiagara. Période : août à décembre 1997. Population : 469 sujets \geq 2 ans. Type : étude longitudinale.	-Prévalence mutation K76T du <i>pfcr</i> chez patients avec infections chloroquinorésistantes : 60%.
Djimé A. et <i>al.</i> , 2001 [39].	Tester un marqueur moléculaire pour la surveillance de la chloroquinorésistance à <i>P. falciparum</i> .	Lieu : Mopti, Bandiagara, Kollé. Période : 1997, 1998, 1999. Population : 1424 sujets. Type : étude prospective.	-Usage prévalence mutation T76 du <i>pfcr</i> pour calculer le GRI et le GFI.
Maiga H. et <i>al.</i> , 2003 [97].	Etudier l'efficacité clinique et parasitologique de la CQ.	Lieu : Kollé. Période : 2003. Population : sujets de moins de 5 ans. Type : étude longitudinale.	-Prévalence mutation K76T du <i>pfcr</i> : 87%.

Les travaux portant sur la chloroquinorésistance moléculaire au Mali de 1998 à 2003 ont constaté une augmentation de la mutation du K76T du *pfcr* responsable de la résistance à la chloroquine. L'usage du GRI et du GFI pour établir la carte de la résistance à partir de la prévalence de la mutation K76T du *pfcr* a été notée.

8. Essais cliniques sur les antipaludiques au Mali

Tableau XX : Résultats des essais cliniques sur les antipaludiques au Mali de 1985 à 1988.

Auteur, année	Objectifs	Methodologie	Résultats
Dolo A., 1985 [43].	Evaluer l'efficacité schizonticide de l'Halofantrine.	Lieu : Safo, Dognoumana, Chodo. Période : juillet et août 1985. Population : 113 enfants de 2 à 9 ans. Type : essai randomisé en simple aveugle.	-Réduction de 61% de la parasitémie à J1, de 100% à J3 et J4 à la posologie de 16 mg/kg ou 24 mg/kg en 2 prises/24h ou en prise unique.
Daou R., 1985 [24].	Evaluer la tolérance clinique, biologique et efficacité gamétocytoicide de l'Halofantrine.	Lieu : Farada, Safo, Dognoumana, Chodo. Période : octobre 1984, juillet-août 1985. Population : 113 enfants de 2 à 9 ans pour étude clinique et biologique, 28 enfants de 2 à 9 ans pour étude gamétocytoicide. Type : essai randomisé en simple aveugle.	-Efficacité gamétocytoicide nulle à la posologie de 16 mg/kg ou 24 mg/kg en 2 prises ou prise unique tant sur le plan entomologique que parasitologique. -Apparition de diarrhée, douleurs abdominales, vomissements dans 5,5% des cas. -Pas de modification tensionnelle et du rythme cardiaque. -Pas de modifications significatives des fonctions hématologique, rénale mais élévation modérée et significative des transaminases SGPT après traitement par prise unique de 16 mg/kg.
Guindo M., 1988 [69]. (Gasquet M. et al., 1993) [63].	Evaluer <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> l'efficacité thérapeutique du Malarial 5.	<i>In Vitro</i> : mesure de l'inhibition de la prolifération de <i>P. falciparum</i> en culture continue selon Trager et Polonsky. <i>In vivo</i> : infection des souris par voie intrapéritonéale avec 50 µl de sang contenant 2.10^7 érythrocytes parasités par <i>P. berghei</i> .	-CI 50 du Malarial 5 et de <i>Cassia occidentalis</i> étaient similaires avec 500 et 700 µg/ml. -CI 50 de <i>Lippia chevalieri</i> et <i>Spilanthes oleracea</i> étaient basses : 200 à 400 µg/ml. -Survie de 2 à 3 jours des souris traitées avec 200 mg/kg de Malarial 5 par voie orale durant 5 jours par rapport aux souris non traitées.

Tableau XXI : Résultats des essais cliniques sur les antipaludiques au Mali de 1989 à 1996.

Auteur, année	Objectifs	Methodologie	Résultats
Doucouré O., 1992 [48]. (Doumbo et <i>al.</i> , 1992) [51].	Etudier l'efficacité et la tolérance de la triple association Méfloquine+Pyriméthamine+Sulfadoxine.	Lieu : HPG : Médecine interne Néphrologie, Psychiatrie. Période : décembre 1990 à avril 1991. Population : 115 sujets de 5 à 65 ans. Type : essai clinique randomisé.	-Jugement efficacité globale Fansimef : 97% par les patients et 23% par les praticiens. -Réduction de 100% de la parasitémie à J3. -Moyenne clairance thermique : 8h. -Guérison : 100% à J7. -Effets secondaires : 59% à type de prurit, sensation de faim impérieuse, hypersudation, délire, agitation, désorientation temporo-spatiale. -Acceptabilité médicament : 63%.
Danis M. et <i>al.</i> , 1996 [22].	Evaluer l'efficacité de l'artémether vs quinine dans le traitement du paludisme sévère.	Lieu : Bamako. Période : juin 1993 à août 1994. Population : 268 sujets ≥ 3 mois. Type : essai clinique randomisé multicentrique.	-Moyenne clairance parasitaire : 43 h avec artémether et 50 h avec quinine. -Temps clairance thermique : 39 h avec artémether et 47 h avec quinine. -Temps moyen sortie coma, en cas de paludisme cérébral, 26 h avec artémether et 33 h avec quinine. -Mortalité : 16% dans les deux groupes de traitement.

Tableau XXII : Résultats des essais cliniques sur les antipaludiques au Mali de 1996 à 2003.

Auteur, année	Objectifs	Methodologie	Résultats
Sissoko M. S., 1996 [138].	Etudier l'efficacité et la tolérance de l'artémether dans le traitement du paludisme grave et compliqué.	Lieu : HGT. Période : juin 1993 à février 1994 et juin à décembre 1994. Population : 67 enfants de 3 mois à 15 ans. Type : essai clinique prospectif comparatif ouvert randomisé.	-Délai négativation parasitémie : 45 h avec artémether et 61 h avec quinine. -Temps clairance thermique : 52 h avec artémether et 55 h avec quinine. -Temps moyen sortie coma : 30 h avec artémether et 25 h avec quinine. -Aucune récrudescence parasitémie avec les deux molécules. -Tolérance : 1 cas de prurit généralisé avec quinine. -Mortalité : 12,12% avec artémether et 5,88% avec quinine.
Fofana M. K., 2003 [61].	Comparer l'efficacité de la CQ et des combinaisons thérapeutiques (AS+CQ, AQ+AS, AS+SP) dans le traitement du paludisme simple au Mali.	Lieu : Bancoumana. Période : août à décembre 2002. Population : 270 enfants de 6 mois à 10 ans. Type : essai clinique randomisé ouvert comparatif.	-Clairance parasitaire à J14 : 66,7 % (CQ), 89,2 % (AS+CQ), 98,5 % (AS+AQ), 100 % (AS+SP). -Gamétocytémie : CQ : 10 % à J3 et 10,5 % à J28. AS+CQ : 12,5 % à J3 et 2,4 % à J28. AS+AQ : 7 % à J3 et 1,8 % à J28. AS+SP : 8,3 % à J3 et 0 % à J28. -Taux de résistances parasitologiques et d'échecs thérapeutiques globaux étaient respectivement : 31,3 % et 16,2 % pour CQ, 9,1 % et 1,5 % pour AS+CQ, ces taux étaient nuls pour AS+AQ et AS+SP. -Effet des combinaisons sur anémie (hématocrite, 31,80% à l'inclusion) modérée avec une réduction de 2 à 4. -Effet des combinaisons sur splénomégalie comparable à celui de CQ (P = 0,05).

Les études portant sur les essais cliniques au Mali de 1985 à 2003 ont concerné des molécules antipaludiques et leur efficacité parasitémique, clinique, biologique et leur tolérance. La seule étude faite sur les combinaisons thérapeutiques, a montré une plus grande efficacité parasitaire des combinaisons par rapport à la CQ.

9. Le paludisme et la grossesse

Tableau XXIII : Résultats des études portant sur le paludisme chez la femme en grossesse de 1992 à 1995.

Auteur, année	Objectifs	Méthodologie	Résultats
Kouma D., 1992 [88].	Etudier l'association paludisme et grossesse.	Lieu : Centre de Santé de la Commune II de Bamako. Période : 1 ^{er} janvier 1990 au 31 décembre 1991. Population : 550 femmes parturientes et gestantes avec fièvre (température \geq 38° C). Type : étude longitudinale.	-Augmentation de l'IP chez les paucipares par rapport aux multipares. -Prédominance de l'infestation aux 2 ^{ème} (40,55%), 3 ^{ème} trimestre (35,66%) qu'au 1 ^{er} trimestre (21,42%) de la grossesse.
Dembélé H., 1995 [28]. (Bouvier P. et al., 1997) [9].	Déterminer l'incidence, la prévalence, la saisonnalité du paludisme et de la grossesse et l'impact de la Chimio prophylaxie à la CQ + Proguanil.	Lieu : Bougoula-Hameau, Sikasso. Période : mai-novembre 1992, mai-novembre 1993. Phase I (1992) : phase d'observation. Phase II (1993) : phase d'intervention à la CQ et au Proguanil. Population : 90 femmes à chaque passage. Type : étude transversale.	-Prévalence anémie + élevée en saison pluvieuse (65,2%) qu'en saison sèche (31%), IP + élevée en saison pluvieuse (47,9%) qu'en saison sèche (39,6%), petit poids de naissance plus élevé en saison pluvieuse (35%) qu'en saison sèche (8%). -Primipares, primigestes, jeunes filles plus touchées pendant le 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre de la grossesse. - Les femmes enceintes sous chimio prophylaxie ont eu une réduction significative de l'anémie, du paludisme, du petit poids de naissance ($p < 0,03$).

Tableau XXIV: Résultats des études portant sur le paludisme chez la femme en grossesse de 1996 à 2000.

Auteur, année	Objectifs	Méthodologie	Résultats
Kassambara M., 1998 [77].	Comparer chez les femmes enceintes et les nouveaux nés de deux schémas de traitement contre le paludisme à Bamako.	Lieu :ASACOSA. Période : juin à novembre 1998. Population : 183 femmes enceintes, 96 femmes traitées par la SP (1 cp pour 20 kg en une prise au 4 ^{ème} et 8 ^{ème} mois), 87 femmes par la CQ (300 mg/semaine). Type : étude randomisée comparative ouverte.	-Clairance parasitaire sous SP nulle dès 1 ^{er} mois d'inclusion, sous CQ IP : 3,22%. -Diminution progressive anémie (40% inclusion à 26,31% 3 ^{ème} mois), accès fébriles (34,52% inclusion à 11,11% 3 ^{ème} mois) sous SP et CQ. -Parasitémiés nulles à l'accouchement chez la mère et le nouveau né sous SP et CQ.
Haidara M., 2000 [71].	Etudier la prévalence du paludisme chez la femme enceinte.	Lieu : HGT. Période : janvier-décembre 1999. Population : 184 femmes enceintes. Type : étude longitudinale.	-Morbidity :13% -Mortalité :0,5% -Paludisme plus fréquent aux 2 ^{ème} (14,8%) et 3 ^{ème} (21,3%) trimestres. -Anémie : 58,3%. -Prophylaxie CQ a négative parasitémie périphérique, placentaire et ramené l'anémie à 33,3%.
Niangaly F., 2001 [112].	Etudier l'efficacité CQ et SP dans prévention paludisme et grossesse.	Lieu : ASACOSA. Période : juin 1998 à décembre 1999. Population : 473 femmes enceintes, 226 sous CQ (300 mg/semaine) et 247 sous SP (1 cp pour 20 kg en une prise au 4 ^{ème} et 8 ^{ème} mois). Type : étude randomisée comparative ouverte.	-Réduction de 44,22% accès fébriles sous CQ et 100% sous SP au 5 ^{ème} mois de la grossesse. -Réduction anémies sévères et modérées accouchement de 64,1% à 30,6% sous CQ et de 43,1% à 2,3% sous SP. -Proportion petit poids naissance de 19,5% sous CQ et 17,5% sous SP.

Tableau XXV: Résultats des études portant sur le paludisme chez la femme en grossesse de 2002 à 2003.

Auteur, année	Objectifs	Méthodologie	Résultats
Dountabe D. M., 2002 [55].	Comparer l'efficacité de trois schémas prophylactiques SP/SP, CQ, CQ/CQ chez les primi et secondigestes sur les paramètres biologiques à Koro et Bandiagara.	Lieu :Koro, Bandiagara. Période : mars 1998 à mars 2001. Population : 1180 femmes enceintes réparties en trois groupes de traitement. Type : étude randomisée comparative ouverte.	-Réduction significative de la proportion des cas d'anémie (14,7%) sous SP (SP/SP=0,2%, CQ=1,2%, CQ/CQ=1,5%) (P=0,003). -Réduction significative des IP (58,4%) sous SP/SP (SP/SP=0,8%, CQ=12,1%, CQ/CQ=10,7%) (P<0,5).
Diarra A., 2003 [32].	Comparer l'efficacité de la chimioprophylaxie à la CQ et à la SP dans la prévention du paludisme au cours de la grossesse.	Lieu :Bancoumana. Période : novembre 2000 à avril 2002. Population : 259 femmes enceintes, 142 sous SP (1 cp pour 20 kg en une prise au 4 ^{ème} et 8 ^{ème} mois) et 117 sous CQ (300 mg/semaine). Type : étude randomisée comparative ouverte.	-Infection palustre réduite de 66,5% dans le groupe CQ et 78,9% dans le groupe SP. -Anémie réduite de 52,9% à 28,4% dans le groupe CQ et de 55% à 15,2% dans le groupe SP. -Nouveaux nés et cordons, parasitémie nulle dans les deux groupes.
Maiga H., 2003 [96].	Etudier l'efficacité de trois schémas prophylactiques SP/SP, CQ, CQ/CQ chez les primi et les secondigestes sur les paramètres cliniques du paludisme à Koro et Bandiagara.	Lieu :Koro. Période : mars 1998 à mars 2001. Population : 1180 femmes enceintes réparties en trois groupes de traitement. Type : étude randomisée comparative ouverte.	-Réduction proportion accès palustres sous SP (SP/SP=20%, CQ=27%, CQ/CQ=28%). -Réduction proportion anémie sous SP (SP/SP=40%, CQ=58%, CQ/CQ=58%). -Réduction proportion faible poids naissance sous SP (SP/SP=23,5%, CQ=30%, CQ/CQ=33,5%).
Dicko A. et al., 2003 [36].	Identifier les facteurs de risque et la relation entre paludisme et anémie.	Lieu: Bandiagara. Période : septembre 1993 à mai 1994. Population : 235 femmes enceintes. Type : étude transversale.	-Augmentation risque infection palustre en saison pluvieuse (OR=4,85), au 1 ^{er} trimestre (OR=2,21) chez les jeunes femmes (OR=2,48) et les femmes en zone rurale (OR=2,49). -Augmentation risque anémie durant la saison pluvieuse (OR=1,93) en zone rurale mais plus chez les femmes enceintes infectées durant la saison sèche (OR=3,43). -Diminution risque anémie durant le 1 ^{er} trimestre de la grossesse.

Les études recensées sur le paludisme chez la femme enceinte ont concerné d'une part l'impact de cette parasitose sur la grossesse et le nouveau né (quatre études) et d'autre part les schémas prophylactiques (sept études). Les primipares, primigestes, et jeunes filles étaient plus touchées par le paludisme et cela pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse. Durant la saison pluvieuse, augmentation des taux d'anémie, d'haptoglobine, de parasitémie, du petit poids de naissance des enfants. La SP était plus efficace sur *P. falciparum* que la CQ en prophylaxie et en traitement curatif chez la femme enceinte.

10. Les aspects hématologiques du paludisme

Tableau XXVI : Résultats des études portant sur l'hématologie et le paludisme au Mali de 1992 à 1998.

Auteur, année	Objectifs	Méthodologie	Résultats
Dombo O. et al., 1992 [54].	Evaluer l'incidence du paludisme et hémoglobinose S en Pédiatrie.	Lieu : HGT. Période : janvier 1989 à décembre 1989. Population : 236 enfants de 0 à 12 ans. Type : étude longitudinale.	-Prévalence « paludisme maladie »:54,2 %. -Portage hémoglobine S : 21,2%. -Taux « paludisme maladie » : 67,7% chez enfants AA et 4% enfants porteurs hémoglobine S. -Enfants porteurs hémoglobine S avaient une parasitémie < 1000 trophozoïtes de <i>P.falciparum</i> / mm ³ de sang.
Guinet F. et al., 1997 [67].	Evaluer l'incidence du paludisme sévère chez les enfants et hémoglobinose C.	Lieu : HGT. Période :août à décembre 1994. Population : 169 enfants de 6 mois à 9 ans avec signes de paludisme simple ou grave et compliqué. Type : étude longitudinale.	-Fréquence hémoglobine C : 8-10%. -99% enfants normaux (AA) avec paludisme sévère contre 11% enfants porteurs hémoglobine C. -1 enfant type hémoglobinique SC a fait un paludisme cérébral.
Tankeu Njomo C. S., 1998 [145].	Etudier l'impact de la supplémentation en fer dans une zone d'endémie palustre.	Lieu :Tabakoro. Période : janvier à juin 1995. Population : 350 enfants 5 à17 ans. Type : étude longitudinale.	-Prévalence anémie : 51,30%. -Réduction prévalence anémie grâce supplémentation fer. -Etiologie prédominante anémie : hémolyse palustre.

Tableau XXVII : Résultats des études portant sur l'hématologie et le paludisme au Mali de 1998 à 2001.

Auteur, année	Objectifs	Méthodologie	Résultats
Dohon Grah N., 2000 [42].	Etudier les différents types d'anémie et leurs principales étiologies chez les nourrissons et les enfants.	Lieu : HGT. Période : 23 septembre 1998 au 23 juin 1999. Population : 235 malades de 2 à 60 mois. Type : étude prospective.	-Anémies sévères :54%. -Principale cause anémie : paludisme (55,3%) associé à 75% d'anémies normocytaires. -Principale indication transfusion, paludisme (53.6%). -Principale cause de décès, paludisme (62,5%).
Agarwal A. et al., 2000 [1].	Etudier l'hémoglobine C chez les dogons associée à la protection contre le paludisme sévère.	Lieu :Bandiagara. Période : 1997-1998. Population : 3645 patients avec symptômes paludisme simple ou paludisme grave et compliqué. Type : étude de cas temoins.	-Proportion hémoglobine C chez cas paludisme sévère : 4,5%. -Hémoglobine C présent chez 2,9% cas paludisme cerebral. -Episodes de paludisme simple et parasitémies (4800-205 050/ μ l) identifiés chez les homozygotes CC.
Coulibaly S. M., 2001 [18].	Déterminer l'importance de l'anémie au cours du paludisme.	Lieu :Bandiagara. Période : août à novembre 1997, et septembre à décembre 1998. Population : 850 cas paludisme simple + grave et compliqué. Type : étude prospective et longitudinale.	-Anémie fréquemment associée au paludisme. -Fréquente chez les enfants de 0-2 ans (78,6%). -Plus fréquente en cas d'hétérozygotie C (85,7%). -Gravité corrélée existence splénomégalie. -Tous les sujets décédés anémiés et augmentation mortalité avec gravité anémie.

Tableau XXVIII : Résultats des études portant sur l'hématologie et le paludisme au Mali de 2001 à 2003.

Auteur, année	Objectifs	Méthodologie	Résultats
Mbianda Y. E., 2002 [101].	Etudier l'association du paludisme et la drépanocytose chez l'adolescent et l'adulte.	Lieu : Services de Médecine interne (ABCD) à l'HPG. Période : 1994-2001. Population : 41 patients porteurs hémoglobine S. Type : descriptive et retrospective.	-41 malades porteurs hémoglobine S impaludés. -Morbidity hospitalière liée au paludisme chez drépanocytaires : 34,8%. -Motif consultation fréquent : fièvre. -7% des 41 impaludés ont eu altération conscience. -Aucun décès enregistré.
Traore A., 2003 [152].	Evaluer la fréquence du déficit en G6PD et son association avec le paludisme dans une population infanto-juvénile dans le cercle de Kangaba.	Lieu : Kangaba, Kela. Période : septembre-décembre 2001, juillet-décembre 2002. Population : 905 enfants et adolescents de 3 mois à 20 ans. Type : étude de cas temoins.	-Fréquence déficit G6PD : 10,6%. -Pas d'association significative entre déficit G6PD et formes cliniques paludisme. -Clairance parasitaire apparue rapidement chez sujets déficitaires que chez sujets normaux.
Dembélé M. N., 2003 [30].	Etudier la relation entre Pigment malarique et gravité du paludisme.	Lieu : Bandiagara. Période : juillet-décembre 2000. Population : 70 sujets de 0-20 ans. Type : étude de cas temoins	-70% paludisme grave avec prédominance forme neurologique (45,71%) et hyperparasitémie. -Au moins 80% cas paludisme grave avec leucocytes mélanifères dans sang périphérique. -Association positive entre leucocytes mélanifères, formes neurologiques, fièvre, anémie grave. -Association négative entre leucocytes mélanifères et hyperparasitémies.
Moukoro M., 2003 [110].	Evaluer l'effet protecteur de l'hémoglobine C contre le paludisme grave et compliqué chez les Malinké au Mali.	Lieu : Kangaba, Kela. Période : septembre à décembre 2001 et août à décembre 2002. Population : 912 enfants et adolescents de 3 mois à 21 ans. Type : étude de cas temoins.	-Fréquence globale hémoglobine C : 5,5%. -Aucun sujet CC et SS homozygotes n'a fait paludisme grave et compliqué. -82,7% cas paludisme grave et compliqué porteurs hémoglobine AA.
Hama H., 2003 [74].	Etudier le risque du paludisme transfusionnel à Bamako.	Lieu : CNTS. Période : 26 septembre au 6 octobre 2002. Population : 255 donneurs. Type : étude transversale.	-Dépistage de 65 donneurs avec le plasmodium : 25,49%. -80,95% avec parasitémie < 1000 parasites/ μ l et 19,05% compris entre 1000 et 3500/ μ l.

Onze études ont été recensées sur les aspects hématologiques du paludisme de 1992 à 2003. La principale étiologie de l'anémie semblait l'hémolyse palustre. L'hémoglobine S protégerait contre les formes sévères du paludisme, le caractère protecteur de l'hémoglobine C n'a été mis en évidence que chez les dogons et les malinkés. Une clairance parasitaire était apparue plus rapidement chez les sujets déficitaires en G6PD que chez les sujets normaux.

11. Les aspects immunologiques du paludisme au Mali

Tableau XXIX : Résultats des études relatives aux aspects immunologiques du paludisme au Mali de 1990 à 1993.

Auteur, année	Objectifs	Méthodologie	Résultats
Ndiaye M., 1990 [111]. (Tolle R. et <i>al.</i> , 1992) [148].	Evaluer la dynamique des Anti-Corps (AC) naturels anti-gp 190.	Lieu : Safo. Période : 28 mai-29 décembre. Population : 206 personnes. Type : étude prospective.	-Serotype dominant <i>P. falciparum</i> : MAD 20. -Fragments mieux reconnus MAD 20 : M7, M6 et M11. -Présence AC fragment M6 du gp 190 chez adolescents corrélait avec risque réduit 50% d'infection à <i>P. falciparum</i> et capacité augmentée de contrôler parasitémie. -Chez adultes, réponse humorale à plusieurs régions polymorphiques gp 190 associée à risque élevé d'infection.
Früh K. et <i>al.</i> , 1991 [62].	Analyser la réponse immunitaire humorale des adultes et enfants aux deux grandes allèles du gp190.	Lieu : Safo. Période : 24 au 30 juillet 1988, 24 au 30 novembre 1988 et 23 au 26 mai 1989. Population : 37 adultes et 57 enfants. Type : étude longitudinale.	-Deux grandes allèles du gp190 : MAD20 et K1. -Fréquences élevées des AC des fragments dimorphiques M6, M7 et M11 du MAD20 chez adultes et enfants à la fin de la saison de transmission (novembre). -Diminution significative du taux des AC fragments M6 et M7 chez les enfants en fin de saison sèche (mai).
Scarselli E. et <i>al.</i> , 1993 [137].	Analyser la réponse humorale humaine au TRAP du <i>Plasmodium falciparum</i> .	Lieu : Safo. Période : 23 mai au 29 décembre 1989. Population : 88 adultes de 15 à 81 ans, 66 adolescents de 6 à 14 ans et 39 enfants de 2 à 5 ans. Type : études prospective et longitudinale.	-Plus de 70% des adultes séropositifs aux AC anti-TRAP en mai (avant début transmission). -Le nombre d'adolescents et d'enfants positifs aux AC anti-TRAP a significativement augmenté de mai à décembre. -Augmentation prononcée du titre des AC chez adolescents et enfants durant la saison de transmission. -Chez les adolescents, la présence des AC anti-TRAP avant la saison de transmission corrélait avec le contrôle des densités parasitaires.

Tableau XXX : Résultats des études relatives aux aspects immunologiques du paludisme au Mali de 1994 à 2003.

Auteur, année	Objectifs	Méthodologie	Résultats
Poudiougou B., 1995 [126].	Evaluer l'intérêt clinique des AC anti-TRAP.	Lieu : HGT. Période : août-novembre 1992. Population : 1877 enfants de 1 à 12 ans. Type : étude de cas temoins.	-AC anti-TRAP semblaient avoir effet protecteur chez enfants de 1 à 4 ans.
Daou M., 2001 [23].	Etudier la différence de susceptibilité au paludisme de deux groupes ethniques (Peuhl et Dogon) vivant en sympatrie au Mali.	Lieu : Mantéourou, Naye, Binédama, Anakédié (Koro). Période : juillet-décembre 2000. Population : échantillonnage exhaustif. Type : étude longitudinale couplée à un passage transversal.	-Réponse immunitaire humorale antipalustre significativement plus forte chez Peuhl avec taux IgG=38,87µg/ml, IgE=0,976 ng/ml, que Dogon (IgG=9,45 µg/ml, IgE=0,632 ng/ml).
Dolo A. et al., 2003 [47].	Déterminer la séroprévalence des anti-TRAP et anti-CS et rôle de ces AC dans la protection contre la morbidité palustre chez les enfants de 1 à 9 ans à Bancoumana, Mali	Lieu : Bancoumana. Période : 1993 et 1994. Population : 1246 enfants de 1 à 9 ans. Type : études longitudinales et transversales.	-Les séroprévalences anti-TRAP et anti-CS variaient selon âge et passages (p<0,001). -Associations positives trouvées entre séroprévalence anti-TRAP et splénomégalie, et séroprévalence anti-TRAP (33 % en juin 1993 et 41,7 % en juillet 1994) et infection à <i>P. falciparum</i> . -Association négative entre AC anti-TRAP et parasitémie observée (p = 0,03 en mars 1994 et p = 0,04 en octobre 1994).

Nous avons recensé six études qui avaient pour but d'établir l'effet protecteur de certains Anti-corps (AC) contre l'infection palustre de 1990 à 2003. La présence des AC du fragment M6 du gp190 et des AC Anti-Trap protégerait contre le paludisme. Chez les peuhls, l'existence d'un facteur immunogénétique leur conférant une protection contre l'infection palustre a été rapportée.

12. Impact de la recherche sur les indicateurs paludométriques

Tableau XXXI : Baisse des indicateurs paludométriques (IP, IG).

Auteur, année	Objectifs	Méthodologie	Résultats
Sogoba M., 1999 [140].	Comparer les indicateurs paludométriques au niveau de deux villages (Sotuba et Donéguébougou).	Lieu: Donéguébougou. Période : juin-décembre 1998. Population : sujets de 1 à 9 ans.	-IP : 59,6% (1994), 79,3% (1995) par Kayentao K. # IP : 38,6%. (Sogoba M.). -IG : 7,9% (1994), 7,8% (1995) par Kayentao K. # IG : 1,9% (Sogoba M.).
Dolo A. et al., 2003 [44].	Déterminer les indicateurs paludométriques du paludisme à Bancoumana.	Lieu :Bancoumana. Période : 1993 et 1994. Population : enfants de 1 à 9 ans.	IP, IG et densités parasitaires significativement plus bas en octobre 1994 qu'en octobre 1993 (p < 0,05).

Les deux études recensées sur la baisse des indicateurs paludométriques ont observé une diminution significative de l'IP, l'IG pendant la période de suivi clinique.

13. Impact de la recherche sur la prise en charge communautaire.

Tableau XXXII : Impact de la recherche sur la prise en charge communautaire.

Auteur, année	Objectifs	Méthodologie	Résultats
Poudiougou B. et <i>al.</i> , 1996-2000 [127].	Déterminer la dynamique de la résistance et de l'efficacité de la CQ et évolution de l'automédication.	Lieu : Bancoumana. Période : juin 1996 – décembre 2000. Population : 1729-2526 enfants.	-Diminution significative automédication (6,5%, 1997 # 0,8%, 2000). -Bonne connaissance symptômes par parents. Diminution significative taux d'échec thérapeutique (13,3 %, 1996 # 5,6%, 2000).
Coulibaly D. et <i>al.</i> , 1997-2002 [15].	L'impact de la prise en charge communautaire sur la morbidité et la mortalité liées au paludisme.	Lieu : Bandiagara. Période : 1997 à 2002. Population : enfants de 0 à 9 ans.	-Bandiagara : diminution taux létalité paludisme grave de 8,3% (1997) à 4,4% (2002).
Maiga B. et <i>al.</i> , 2002 [95].	Déterminer la dynamique de l'incidence du paludisme simple et du paludisme grave de 1999 à 2001 chez les sujets de 0-9 ans à Koro.	Lieu : Koro. Période : 1999 à 2001. Population : enfants de 0 à 9 ans.	-Koro : diminution incidence paludisme de 39% (1999) à 25% (2001). Diminution décès dus paludisme de 12 cas (1999) à 0 cas (2001).

Trois études ont été recensées sur l'impact de la recherche sur la prise en charge communautaire de 1996 à 2002. Elles ont observé une diminution significative de l'automédication, de l'incidence du paludisme, du taux de létalité du paludisme grave, du taux de décès par paludisme, du taux d'échec thérapeutique et une bonne connaissance des symptômes par les parents.

14. Impact de la recherche sur les stratégies de contrôle.

L'augmentation de plus en plus croissante de la chimiorésistance à la chloroquine (Camara F., 1991 ; Traoré O. M., 1999 ; Tékété M., 2001 ; Maiga H. et *al.*, 2003) [10 ; 154 ; 146 ; 97] a amené le PNLP à changer de stratégie de prise en charge du paludisme en adoptant les combinaisons thérapeutiques pour lesquelles la résistance parasitologique est nulle (Fofana M. K., 2003) [61].

L'adoption du TPI chez les femmes enceintes qui s'est révélée plus efficace que la chloroquine en chimioprophylaxie (Kassambara M., 1998 ; Diarra A., 2000 ; Niangaly F., 2001 ; Doumtabe D. M., 2002 ; Maiga H., 2003) [77 ; 32 ; 112 ; 55 ; 96].

La perméthrine a été retenue comme insecticide de choix pour les imprégnations de matériel (Dumbo O et *al.*, 1991, Diarrassouba F., 2002) [52 ; 33].

15. Collaboration inter-institutionnelle

Collaboration entre le DEAP et le PNLP sur la formation, l'intervention sur le terrain et l'élaboration du plan d'action de lutte contre le paludisme :

- 1) Formation des 15 médecins (Kayes, Sikasso, Ségou, Mopti et Gao) à l'évaluation de la chloroquinorésistance par le test *in vivo* (6-20 septembre 1999).
- 2) Stage de perfectionnement des techniciens de laboratoire en techniques de diagnostic du paludisme (21-25 mars 2000).
- 3) Gestion de l'épidémie de paludisme au Nord du Mali (Kidal du 10-21 octobre 1999).
- 4) Participation du DEAP à la rencontre nationale sur le paludisme (Mopti du 12-17 avril 1999).
- 5) Participation à l'élaboration du document de politique nationale sur la lutte antipaludique au Mali (septembre 2000).
- 6) Participation au plan stratégique de lutte contre le paludisme au Mali.
- 7) Participation à la journée de restitution du sommet d'Abuja (juin, 2000).

Prise en charge des cas de paludisme :

- Formation de 50 formateurs (médecins pour les 8 régions et le district de Bamako) à la prise en charge des cas de paludisme grave (1999).
- Formation de 272 techniciens de santé à la prise en charge des cas de paludisme par les directions régionales (1999).
- Formation de 75 techniciens de laboratoire au diagnostic biologique du paludisme (1999).

Prévention :

- Formation de 64 techniciens sanitaires à la prévention et à la technique d'imprégnation des supports imprégnés dans toutes les régions (1999).
- Formation de 20 agents communautaires des CSCOM du district de Bamako à la prévention et à la technique d'imprégnation (1999).
- Formation de 5 agents d'imprégnation en appui à la société Bee sago (1999).

Toutes ces activités ont bénéficié de l'appui technique et financier des organisations internationales notamment l'OMS.

- Développement de la collaboration intrasectorielle, intersectorielle et internationale :

- Mise en place du groupe de travail pluridisciplinaire d'appui au programme national de lutte contre le paludisme.
- Mise en place du groupe de facilitateurs et information de ce groupe sur le paludisme (OMS).
- Journée de concertation avec les opérateurs économiques, les ONG, la chambre de commerce, les services techniques du ministère des finances et les départements ministériels dans le cadre de la promotion de la lutte contre le paludisme plus particulièrement la promotion des moustiquaires imprégnées.

- **Participation à la mise en place des postes sentinelles de surveillance du paludisme.**

Pour le suivi de la chimiosensibilité des parasites aux antipaludiques, la surveillance de la résistance des moustiques aux insecticides habituellement utilisés, tests de rémanence, l'évolution de la morbidité et de la mortalité par paludisme dans les faciès épidémiologiques de transmission. Les sites retenus pour les postes sentinelles sont les suivants :

Faciès soudanien : Yanfolila, Kita, Bougouni et Kolondiéba.

Faciès sahélien : Bandiagara et Djenné.

Faciès saharien : Gao

Faciès inondé : Niono et Sélingué.

16. La lutte contre le paludisme au Mali

Tableau XXXIII : Les organismes internationaux oeuvrant dans la lutte contre le paludisme au Mali de 1992 à 2005 [157].

ONG	Objectifs assignés	Zones intervention	Durée intervention
GTZ	<ul style="list-style-type: none"> -Mettre en application nouvelle stratégie lutte paludisme preconisé par OMS. -Développer et tester nouvelles approches dans ce domaine. -Soutenir programmation et mise en place activités intégrées lutte paludisme sur terrain. -Servir de pôle de ressources pour autres projets santé soutenus par cette ONG. 	Mopti, Bandiagara.	1992-2000.
CTB	<ul style="list-style-type: none"> -Réduire la morbidité et mortalité par renforcement prise en charge cas paludisme, distribuer MII, faire recherche opérationnelle et renforcer coopération programme. 	Kita, Yanfolila.	2000-2005.
USAID	<ul style="list-style-type: none"> -Apporter un appui PNLP mise en œuvre stratégie « RBM ». -Réduire morbidité et mortalité paludisme 50% d'ici 2010. -0. 	Mali.	2001-2005.
UNICEF	<ul style="list-style-type: none"> - Atteindre 60% femmes enceintes et enfants moins 5 ans dormant sous MII. - Atteindre 80% femmes enceintes TPI. - Atteindre 50% ménages prise en charge correcte et précoce cas paludisme et recours centres santé. - Atteindre 80% CSCOM prise en charge correcte cas paludisme. - Atteindre 80% enfants moins 5 ans TPI SP. 	Banamba, Kolokani, Bla, Niono, Djenné, Koro.	2001-2004.
OMS	<ul style="list-style-type: none"> -IEC + imprégnation gratuite moustiquaires une semaine par an. -Lutte anti-vectorielle + utilisation MII. -Contrôle sensibilité vecteurs aux insecticides. -Journées sensibilisation « RBM ». 	Couverture nationale.	2002-2003.
Coopération Suisse	<ul style="list-style-type: none"> -Amélioration situation sociale et sanitaire avec promotion MII. 	Sikasso.	2002-2005.

Table XXXIV : Les ONG oeuvrant dans la lutte contre le paludisme au Mali de 1995 à 2005 [157].

ONG	Objectifs assignés	Zones intervention	Durée intervention
Plan International	-Réduction 30 à 26% morbidité paludisme chez enfants moins 5 ans.	Kita, Kati, Banamba, Kangaba.	Phase1: 1995-1999. Phase 2: 2000-2005.
Care International	-Appui technique imprégnation et distribution MII. -Accroissement utilisation MII. -Accroissement connaissances population sur moustiquaire et paludisme.	Koro, Macina.	1997-2002.
Groupe Pivot	-Augmenter 20 à 80% enfants moins 3 ans fébriles dans deux dernières semaines dont personnes en charge ont cherché traitement ou conseils auprès 1 structure sanitaire ou 1 agent santé durant 24 1 ^{ères} heures. -Augmenter 2 à 80% enfants moins 5 ans avec fièvre correctement évalués par agent santé. -Augmenter 19,9 à 95% enfants moins 5 ans avec paludisme reçu traitement approprié par agent santé. -Augmenter 0 à 80% enfants moins 5 ans avec paludisme dont personnes en charge reçu conseils appropriés sur signes danger ramenant immédiatement enfants malades centre santé. -Promotion MII.	Communes II et IV de Bamako, Kita, Bougouni, Koulikoro, Kati, Ouéléssebougou, Banamba, Dioila, Fana, Niono, Bla, Macina, San, Dialassagou, Tenenkou.	1998-2002
Save the Children.	-Améliorer capacité locale de mise en oeuvre et appui aux interventions préventives et appropriées contre paludisme. -Appuyer activités communautaires communication et changements comportement pour promotion habitudes appropriées dans recherche et suivi soins pour enfants moins 5 ans avec fièvre et pour utilisation MII.	Kolondièba, Yanfolila, Bougouni.	2001-2004.
PSI	-Accroître pourcentage femmes enceintes et enfants dormant sous MII. -Améliorer perception du risque lié paludisme. -Améliorer accès population aux MII. -Promouvoir retraitement des MII par marketing social.	Communes I et IV de Bamako, Koulikoro, Kadiolo, Tombouctou, Gao Kidal.	2003-2005.

La lutte antipaludique au Mali se fait à travers plusieurs organisations non gouvernementales (ONG) et organismes internationaux en collaboration avec le PNLP. La plupart de ces organisations oeuvrent pour le renforcement du volet *Prévention* du PNLP, en s'engageant dans la promotion et la distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII) et des produits de traitement, surtout chez les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans. D'une manière générale, ces interventions ont surtout une portée communautaire.

VI- COMMENTAIRE ET DISCUSSION:

Sur le plan méthodologique

Pour réaliser cette étude nous avons effectué une revue en consultant de façon méthodique les bases de données dans les bibliothèques de la FMPOS, de l'INRSP, du PNLP et de différentes ONG.

La synthèse bibliographique que nous venons de réaliser est une méthodologie couramment utilisée en santé publique pour faire l'état de la question lorsqu'on aborde un thème de recherche mais aussi pour discuter des résultats de travaux scientifiques, les capitaliser et les utiliser pour éclairer les décisions ou entreprendre des actions de lutte. Des études similaires continuent d'être réalisés à travers le monde ; on peut citer au Mali les synthèses bibliographiques effectuées sur la tuberculose en 2003 [79] et le VIH [83, 49, 103] en 1993, 2001 et 2003.

La limite d'une telle étude pourrait être liée aux biais de publication (anglais, français, autres langues), et de sélection.

Résultats globaux

Le DEAP/MRTC est la structure où a été réalisée la majorité des thèses (80,5%) sur le paludisme au Mali, il a aussi produit la presque totalité des publications (88,2%) concernant le paludisme au Mali de 1985 à 2003. Concernant les travaux réalisés au DEAP/MRTC sous la tutelle de l'ISFRA, il ya eu 12 DEA et 10 thèses de PhD de 1985 à 2003.

Aspects épidémiologiques

Les études épidémiologiques ont permis de :

- définir les différents faciès épidémiologiques de transmission du paludisme. Ce résultat est aujourd'hui utilisé par le PNLP pour caractériser la maladie et organiser la planification de la lutte contre la maladie (particulièrement dans les zones à risque d'épidémie), de la même façon, la cartographie de la transmission du paludisme est établie pour la plupart des pays d'Afrique [100, 82, 64].
- d'évaluer la prévalence du paludisme dans ces différents faciès et d'identifier les groupes cibles, les vecteurs de la transmission, les différentes espèces plasmodiales et les

facteurs liés à la transmission de la maladie. C'est ainsi que Doumbo O. en 1992 [50] a trouvé un IP variant de 75 % à 5 % en allant du faciès soudanien aux régions désertiques du Nord. Ce qui traduit la grande variabilité de la transmission du paludisme au Mali. Cette variabilité des niveaux de transmission du paludisme est retrouvée dans la plupart des pays impaludés d'Afrique Subsaharienne. Ces informations ont été utilisées par le PNLP pour mettre en place les postes sentinelles, actuellement au nombre de neuf, et le système d'alerte précoce dans les zones à risque d'épidémie.

Les enfants de moins de 10 ans, les femmes enceintes et les sujets neufs sont les plus touchés par la maladie.

Toutes les quatre espèces plasmodiales responsables du paludisme sont rencontrées au Mali : *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. vivax*. Parmi ces différentes espèces, *P. falciparum* est l'espèce la plus fréquente au Mali (85-90 % de la formule parasitaire) comme partout ailleurs en Afrique Subsaharienne.

Aspects CAP

L'entité nosologique « sumaya » était la plus répandue pour désigner un accès palustre [155 ; 134 ; 147]. Les personnes avaient une bonne connaissance des signes et médicaments utilisés contre le paludisme [156 ; 87] mais la cause et le mode de transmission n'étaient pas assez connus [156 ; 87 ; 70]. Selon les personnes interrogées, la moustiquaire représentait 4 % [156], 5,4% [155], et 80% [153] des moyens de prévention du paludisme. Les 1^{er} recours en cas de paludisme étaient la médecine traditionnelle : 97% [155], l'automédication moderne 50 % [87], l'automédication moderne et traditionnelle 75,8% [147] et l'automédication traditionnelle 31,3% [70]. La CQ était le principal antipaludéen utilisé 57,31% et 51,33% [134], 46% [40], 89,47% [70]. En matière de dépense pour la santé, la moyenne variait de 700 F CFA [156] à 1250-3000 F CFA [70].

Compte tenu du recours en premier lieu à la médecine traditionnelle en cas de suspicion de paludisme [155 ; 70], une collaboration entre l'équipe du DEAP avec les tradipraticiens à Bandiagara en 1997 a permis de réduire de façon significative la mortalité et la morbidité liées au paludisme. Cette stratégie pourrait s'étendre aux autres

zones à risque de paludisme, quant on sait qu'une prise en charge précoce de la maladie est déterminante dans la diminution de la létalité.

Les vecteurs de la transmission et la lutte antivectorielle

Les vecteurs responsables de la transmission du paludisme au Mali sont *An. gambiae s.s.*, *An. arabiensis* et *An. funestus* qui se relayent dans un modèle de transmission durant toute l'année [135]. Ces mêmes vecteurs sont impliqués dans la transmission du paludisme dans d'autres pays d'Afrique.

Trois formes chromosomiques pour *An. gambiae s. s.* ont été établies: Bamako, Savanna et Mopti [150].

Les supports imprégnés de perméthrine ont permis une diminution de l'agressivité anophélienne [29 ; 149 ; 19 ; 161] mais n'ont pratiquement pas permis une baisse des indicateurs paludométriques et du nombre d'accès palustre. Mais *An. gambiae s. s.* était résistant au DDT et aux pyréthrinoides de synthèse en zone exondée de Pimpèrèna et Banambani [33] et sa forme Savanna était porteur du gène *kdr*. La résistance des moustiques aux pyréthrinoides est due à une mutation au niveau des canaux sodiques voltage-dépendants en provenance des membranes nerveuses [13]. Cette mutation correspond à la substitution leucine-phénylalanine (chez les moustiques de l'Afrique de l'Ouest) ou leucine-sérine (chez ceux de l'Afrique Orientale). Ce mécanisme est également responsable de l'allongement du temps de « knock down » ou temps nécessaire pour que l'effet de l'insecticide assomme le moustique. Il est par ailleurs, l'un de ceux, responsables de la résistance croisée des anophèles au DDT et aux pyréthrinoides et se caractérise par une diminution de l'affinité entre les canaux sodiques et les insecticides. Les niveaux de cette résistance au Mali ne semblent pas encore inquiétants, toutefois une surveillance accrue dans les postes sentinelles reste indispensable. Les principaux facteurs inducteurs dans la genèse de la résistance pourraient être l'usage des pesticides agricoles. Une coopération avec ce secteur permettrait d'avoir une meilleure maîtrise de la situation.

Aspects cliniques

La fièvre était le signe le plus fréquent avec respectivement 31% et 20% [16 ; 72]. Le paludisme était la 1^{ère} cause des affections fébriles avec 82,4% [44] et aussi responsable de 28% des cas fébriles [104]. Certains auteurs ont noté une prédominance des signes neurologiques au cours du paludisme grave et compliqué avec 33,33% de convulsions [34]; 44% de convulsions, 4% de comas, 3% d'agitations [16] ; 67,2 % de convulsions [138] ; 84,4% de convulsions, 10,4% de comas [113] et 62,2% de signes neurologiques [153]. Les formes les plus létales ont été le coma avec 29,7% [113], la détresse respiratoire avec 22,2% ; 27,6% et 17,2% [113 ; 153]. Des taux de létalité de 18,95 % , 16,8 % ont été observés [126 ; 113], ces pourcentages sont proches de ceux obtenus par Raobijaono H. et *al.* en 1996-1998 (14,58 %) à Antananarivo à Madagascar [130], Assimadi J. K. et *al.* en 1998 (12 %) au Togo [8]. Mais Sanou I. et *al.* ont observé en 1997 à Ouagadougou au Burkina Faso 30 % de létalité [136]. Cette variabilité des taux de létalité serait probablement due à une différence dans l'accès au traitement, mais aussi et surtout aux possibilités de réanimation et la qualité des soins dans les différentes localités. L'hypoglycémie, la détresse respiratoire, la profondeur du coma, la déshydratation sévère et l'hyperthermie maligne étaient des facteurs de mauvais pronostic [80], seul un facteur de bon pronostic a été trouvé par le même auteur, la splénomégalie. La plus part des auteurs ont noté que les enfants de moins de 5 ans étaient les plus touchés par le paludisme, cela serait dû au manque d'immunité antipalustre chez cette classe d'âge.

Aspects biologiques

La GE est l'examen biologique de référence pour le diagnostic du paludisme.

Les tests du ParaSight F® et de l'OptiMAL® étaient extrêmement rapides, simples et ne nécessitaient ni un technicien qualifié, ni une source lumineuse [86]. Ils pourraient être utilisés même au niveau périphérique. Le test du ParaSight F® du fait de sa sensibilité (96 %), de sa spécificité (84 %) et de sa concordance (79 %) par rapport à la GE pourrait être utilisé dans les études épidémiologiques de grande envergure (notamment pour les études d'incidence). L'OptiMAL®, du fait d'une très bonne sensibilité (96 %), une relative bonne spécificité (98 %) et une très bonne concordance avec la GE (94 %)

pourrait être utilisée dans les études d'efficacité thérapeutique (*Test in vivo*). Le coût relativement élevés de ces deux tests par rapport à la GE pourrait être un obstacle à leur vulgarisation.

En 2000, une proportion élevée de faux positifs (60,1 % à l'ASACOBA; 56 % laboratoires des CSCOM urbains de Bamako) à la GE a été notée [87 ; 90]. Cet état de fait traduit un manque de formation et/ou de recyclage des techniciens de laboratoire de ces structures. Un effort doit être de ce fait fourni dans ce sens par les autorités sanitaires et le PNLP pour une formation et un recyclage réguliers de ces agents.

Une variation de la densité parasitaire de 100 fois où plus chez le même sujet, dans un intervalle de 6 heures de temps, a été observée [26]. Cette variation serait probablement due au phénomène de séquestration et libération.

Aspects chimiosensibilité

Les premières études sur la chimiosensibilité ont conclu à une bonne sensibilité de la chloroquine sur les différentes espèces plasmodiales [99 ; 119 ; 98]. De 1987 et jusqu'en 1990 des cas isolés de chloroquinorésistance ont été décrits chez des français ayant séjourné au Mali [131]. En 1991, cette chloroquinorésistance était de 29,03 % à Safo [10], 14,96 % et 17,05 % en 1991 et 1992 [89], 19,3 % en 1996 et 21,5% en 1997 à Bancoumana [68], 12,9 % à Bandiagara toujours la même année [14] et 15,6% à Donéguébougou [78]. En 1999 elle était de 25,8 % à Kollé [154], 13,6 % en 2000 à Koro [84], 28,7 % à Kollé et 9,8 % à Bancoumana en 2001 [146], 45,7 % [97] à Kollé en 2003. Cette augmentation de la chloroquinorésistance pourrait être expliquée par la différence des méthodes employées, la pression médicamenteuse, l'automédication et le sous dosage surtout quant on sait que la CQ était le principal antipaludéen utilisé par les populations, 57,31 % et 51,33 % [134], 46 % [40], 89,47 % [70]. Malgré cette augmentation de la chloroquinorésistance, la situation est encore moins alarmante que dans certains pays d'Afrique où elle atteint 60 % à Gikongo au Rwanda en 2000 [160], 65,3 % à Cankuzo au Burundi en 2001 [160], 66,7 % à Douala (1999) et 66,6 % à Kribi (2001) au Cameroun [160], 92 % à Amhara Benshangal (2000) en Ethiopie [160], et 99,6 % à Lambarene (2000) au Gabon [160].

Le *pfert* (*Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter), gène codant pour une protéine transmembranaire de la vacuole digestive de *Plasmodium falciparum*, est responsable de la résistance à la chloroquine [58]. La mutation K76T du *pfert* est celle retrouvée à Kollé avec une prévalence de 65,7 % en 1999 [154], 67,2 % à Kollé et 64,4 % à Bancoumana [146], 60 % à Mopti et Bandiagara [38] en 2001, 87 % à Kollé en 2003 [97]. Nous constatons avec ces résultats une corrélation entre l'augmentation de la chloroquinorésistance *in vivo* et la résistance moléculaire.

De 1993 à 1995, il n'a été trouvé que 0,9 % de résistance à la SP [37]. En 2000, cette résistance à la SP était de 5,3% à Koro [84], en 2002, 1,5 % à Kollé [59], en 2003, 3,6% à Kollé (Maiga H. et al.) et 4,1 % à Bougoula [60].

Les mutations ponctuelles au niveau de la *dhfr* 51, 59 et 108 (dihydrofolate réductase) et de la *dhps* 437, 540 (dihydroptéroate synthétase) sont les bases moléculaires de la résistance de *P. falciparum* à la pyriméthamine [162] et à la sulfadoxine [159]. Les taux de mutation du *dhfr* 108 étaient de 15,6 % en 1993, 13,6 % en 1994, 25 % en 1995 [37], 36,5 % en 2002 [59], en 2003, 45,5% [97] et 48 % [60]. En 2002, Fofana B.[59], a observé des taux de mutation de 34 % de *dhfr* 51, 32,5 % de *dhfr* 59 à Kollé ; tandis qu'en 2003 Fofana B. et al. [60]ont trouvé 28,3 % de *dhfr* 51 à Bougoula ; Maiga H. et al. [97]ont observé 48,2% de *dhfr* 51, 37,5% de *dhfr* 59 à Kollé.

La mutation *dhps* 437 a été observée dans les taux de 12,5 % à Kollé [59] en 2002, 16,7% à Kollé [97] et 41,7 % à Bougoula en 2003 [60].

Nous constatons aussi avec ces résultats que l'augmentation du taux de résistance à la SP corrélait avec celle des mutations conférant la résistance à la SP. Malgré l'augmentation du taux de résistance à la SP, le parasite est encore sensible à cette molécule. Il serait nécessaire de mener des études de résistance parasitologique dans les différents sites à intervalles réguliers afin de suivre l'évolution de cette résistance pour le changement de politique de traitement.

En 2000, il a été trouvé 71% de résistance parasitologique à la Mefloquine à Koro [84].

A ce jour, aucune résistance à la Quinine et aux combinaisons thérapeutiques n'a été signalée sauf pour l'association CQ + Artésunate , 9,1% à Bancoumana en 2003 [61].

L'application la plus pratique des résultats des études biomoléculaires au Mali a été l'introduction du GRI (Genotype Resistance Index) dans la surveillance de la résistance

[39]. En effet, la synthèse des études de chimiosensibilité réalisées dans les postes sentinelles de résistance a montré une relation entre la prévalence des phénotypes résistants (*pfprt* K76T) et la résistance *in vivo*, si bien que ce gène peut être utilisé comme marqueur moléculaire de la résistance aux antipaludiques. En pratique la surveillance peut s'étendre sur ce marqueur dans les postes sentinelles et en cas d'augmentation de sa fréquence on conclut que c'est le signal d'alarme d'une augmentation probable de la chimiorésistance et les tests *in vivo* peuvent être utilisés.

Aspects essais cliniques

L'halofantrine a permis une négativation de la parasitémie au bout de trois jours de traitement, en prise unique [43] mais son efficacité gamétocytocide était nulle tant sur le plan entomologique que parasitologique en prise unique [24]. Il n'a pas entraîné de modifications significatives des fonctions hématologique, rénale, cardiaque mais une augmentation modérée et significative des transaminases SGPT était à signaler en prise unique à la posologie de 16 mg/kg.

La triple association : méfloquine+pyriméthamine+sulfadoxine (Fansimef®) a été jugée efficace par 97% des patients et 23% des praticiens. Une réduction de 100% de la parasitémie à J3, une clairance thermique moyenne de 8 heures, une guérison de 100% à J7 ont été notées mais 59% d'effets secondaires ont été constatés [48].

Une survie de 2 à 3 jours des souris infectées et traitées avec 200 mg/kg de malarial 5 par voie orale durant 5 jours par rapport aux souris non traitées a été constatée [69].

L'artémether et la quinine avaient une efficacité similaire sur la parasitémie, la fièvre, et le coma [22 ; 138]. Une mortalité de 16% a été notée avec les deux molécules par Mouchet D. et *al.*[22] mais Sissoko M. S. [138] avait trouvé 12,12 % de mortalité avec l'artémether et 5, 88% avec la quinine. Aucune récruescence parasitaire n'a été constatée avec les molécules mais un cas de prurit généralisé avec la quinine a été noté [138].

La chloroquine et les combinaisons thérapeutiques, AS+CQ, AS+AQ, AS+SP, avaient permis respectivement un taux de clairance parasitaire à J14 de 66,7 % ; 89,2 % ; 98,5 % et 100 % [61]. L'impact des combinaisons sur la gamétocytémie était rapide et durait dans le temps. Les taux de résistances parasitologiques et d'échecs thérapeutiques

globaux étaient respectivement de 31,3 % et 16,2 % pour la CQ seule, 9,1 % et 1,5 % pour AS+CQ. Ces taux étaient nuls pour AS+AQ et AS+SP. L'effet des combinaisons sur l'anémie était modérée (réduction de 2 à 4). L'effet des combinaisons sur l'indice splénique était comparable à celui de la CQ (P = 0,05).

Aspects paludisme et grossesse

Les études qui ont concerné le paludisme chez la femme en grossesse ont observé un accroissement de l'anémie maternelle, de la parasitémie et du petit poids de naissance des enfants pendant l'hivernage [28 ; 36] ; elles ont aussi constaté une fréquence élevée du paludisme gestationnel durant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse et ce chez les primipares, les primigestes, et les jeunes filles [88 ; 28 ; 71].

Le Traitement Préventif Intermittent (TPI) à la SP pendant la grossesse a été jugée plus efficace que la chimioprophylaxie à la CQ. [77 ; 112 ; 55 ; 32 ; 96]. Ce résultat concorde avec ceux de Steketee R. W. et *al.*, 1996 [142 ; 143] ; Parise M. E. et *al.*, 1998 [120], Verhoeff F. H. et *al.*, 1999 [158]; Rogerson S. J. et *al.*, 2000 [132] au Malawi et Phillips-Howard P. A. et *al.*, 1999 [122]. Ces résultats ont contribué à l'introduction de cette stratégie dans les programmes nationaux de lutte contre le paludisme. Entre 2002 et 2004, le Mali a révisé sa politique et adopté le TPI comme moyen de prévention du paludisme au cours de la grossesse. A l'heure actuelle, la SP est le seul médicament fortement recommandé dans la prévention du paludisme chez la femme enceinte. La résistance à ce médicament augmentant d'année en année, de nouvelles molécules doivent être testées dans ce domaine.

Aspects hématologiques et immunologiques

Les auteurs ont trouvé que la principale cause de l'anémie est le paludisme chez les femmes enceintes [28 ; 36], chez les nourrissons et les enfants [145 ; 42] surtout la tranche d'âge de 0 à 2 ans [18]. Cela explique le fait que la supplémentation en fer et en acide folique est indiquée au cours de la grossesse, mais ces informations n'ont pas encore apporté, à notre connaissance, des mesures systématiques de lutte chez les nourrissons et les enfants. Cela est probablement due à la rareté des travaux dans ce domaine. Selon Doumbo O. et *al.* 1992 [54], Mbianda Y. E., 2002 [101], Mounkoro M.,

2003 [110] l'hémoglobine S protège contre les formes sévères du paludisme. Cette observation confirme celle d'Allison A. C. (1954, 1957, 1964) [3, 4, 5] quant au pouvoir protecteur de l'hémoglobine S contre les formes sévères du paludisme. Quant à l'hémoglobine C, son rôle protecteur contre le paludisme sévère n'a été démontré que chez deux ethnies, les dogons de Bandiagara [1] et les Malinkés de Kangaba et Kela [110]. Une association positive entre les leucocytes mélanifères, les formes neurologiques, la fièvre et l'anémie grave a été observée [30].

Traoré A., 2003 [152] avait observé qu'une clairance parasitaire était apparue plus rapidement chez les sujets déficitaires en G6PD que chez les sujets normaux.

Sur le plan immunologique, N'diaye M. (1990) [111] a trouvé que chez les adolescents, la présence des AC du fragment M6 du gp190 entraînerait une réduction du risque de 50 % de l'infection à *P. falciparum* et une capacité augmentée de contrôler la parasitémie. La présence des AC anti-TRAP chez les adolescents avant la saison de transmission corrélait avec le contrôle des densités parasitaires selon Scarselli E. et al., 1993 [137]. En revanche, Dolo A. et al (2003) [47] n'ont pas trouvé d'effet protecteur des AC Anti-TRAP et Anti-CS contre l'infection à *P. falciparum*; des observations similaires ont été faites en Tanzanie [25] et au Burkina-Faso [57]. A l'issue d'études sur les groupes ethniques au Mali, l'hypothèse de l'existence d'un facteur immunogénétique conférant une protection contre l'infection palustre chez les Peulhs par rapport aux Dogons a été émise mais le facteur en question n'a pas été identifié à l'heure actuelle [23]. Une étude similaire a été effectuée au Burkina-Faso par Modiano et al. [106, 107, 108, 109].

Les travaux réalisés au Mali n'ont pas été conduits dans le sens de la confirmation des caractéristiques de l'immunité palustre telles qu'elles sont décrites dans la littérature. En effet, l'immunité palustre est une immunité fragile, labile qui s'acquiert avec les infections répétées en zone d'endémie mais qui se perd quelques mois lorsqu'on quitte la zone d'endémie. C'est une immunité qui n'empêche pas l'infection mais en cas d'infection elle empêche de tomber malade, en cas de maladie elle pourrait empêcher les complications et le décès.

Impact de la recherche pour la population

- Baisse des indicateurs paludométriques (IP, IG).

Une diminution significative de l'IP et de l'IG suivant les saisons de transmission a été notée. Kayentao K. a trouvé 59,6% (1994) et 79,3% (1995) d'IP à Donéguébougou [78], contre 38,6% par Sogoba M. en 1999 dans la même localité [140]. L'IG a diminué de 7,9% (1994), 7,8% (1995) [78] à 1,9% (1999) [140]. Dolo A. à Bancoumana en 2003 [44] avait trouvé que les IP, IG et densités parasitaires étaient significativement plus bas en octobre 1994 qu'en octobre 1993 ($p < 0,05$). Cette baisse pourrait être due à la pression médicamenteuse subie par la population et à une augmentation du niveau de médicalisation du village.

- Impact sur la prise en charge communautaire

Une diminution significative de l'automédication (6,5%, 1997 vs 0,8%, 2000), du taux d'échec thérapeutique (13,3 %, 1996 vs 5,6%, 2000) et une bonne connaissance des symptômes par les parents a été observée par Poudiougou B. et *al.* à Bancoumana [127].

Une diminution du taux de létalité du paludisme grave de 8,3% (1997) à 4,4% (2002) a été trouvée à Bandiagara par Coulibaly D. et *al.* [15].

Une diminution de l'incidence du paludisme de 39% (1999) à 25% (2001) et du nombre de décès dus au paludisme de 12 cas (1999) à 0 cas (2001) a été notée par Maiga B. et *al.* à Koro [95].

- Impact de la recherche sur la chimiosensibilité des antipaludiques et la lutte antivectorielle.

Il a permis un changement de politique nationale de prise en charge du paludisme en adoptant les combinaisons thérapeutiques et le TPI à la SP chez les femmes enceintes.

Pour l'imprégnation de supports, la perméthrine est l'insecticide de choix du PNLP.

- Impact de la recherche sur la formation.

Collaboration entre le DEAP et le PNLP pour la formation, l'intervention sur le terrain et l'élaboration du plan d'action de lutte contre le paludisme.

VII- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Le paludisme est la première cause de morbidité et de mortalité au Mali. Sur le plan épidémiologique, les enfants de moins de 5 ans, et les femmes enceintes étaient les plus touchés.

La fièvre était le signe le plus fréquemment retrouvé dans l'accès palustre simple. Dans l'accès palustre grave et compliqué, les formes neurologiques ont constitué le phénotype clinique le plus dominant, le coma a été la forme la plus létale.

La GE reste l'examen de référence du diagnostic biologique du paludisme. Les tests du ParaSight F® et de l'OptiMAL® sont rapides, simples et ne nécessitent pas de qualification.

La résistance parasitologique à la CQ était de plus en plus élevée; la SP demeure encore efficace et bien tolérée, d'où son utilisation en TPI chez la femme enceinte.

Le paludisme est la principale cause d'anémie chez la femme enceinte, le nourrisson et l'enfant .

La population vectrice est composée en majorité de *An. gambiae s.s*, *An. arabiensis* et *An. funestus*.

Les enquêtes CAP ont révélé le comportement de recours en premier lieu aux tradipraticiens et l'efficacité de l'expérience de Bandiagara qui peut lui être opposée.

La recherche sur le paludisme a permis d'outiller le PNLP en stratégie de lutte efficace.

A l'issue de nos investigations nous recommandons :

1) aux autorités sanitaires :

- Promouvoir les CPN (Consultation Périnatale) en vue d'une vulgarisation du TPI et une utilisation plus accrue des MII.

2) au PNLP

- Promouvoir l'utilisation des MII plus celle d'autres mesures telles les aspersions domiciliaires et l'assainissement du milieu.
- Faire régulièrement des tests in vivo au niveau les différents postes sentinelles en vue d'une surveillance rigoureuse de la chimiosensibilité.
- Renforcer la collaboration avec les structures de recherche telles que le DEAP, et l'INRSP.
- Collaborer avec les services agricoles pour une surveillance plus accrue de l'usage des pesticides au niveau de ces services et de la résistance des vecteurs aux pesticides.

3) aux chercheurs

- La réalisation de nouvelles études épidémiologiques, pour déterminer les taux de morbidité et de mortalité plus récents, sur tout le territoire malien.
- Faire plus d'études pour évaluer l'importance de l'anémie chez les nourrissons et les enfants et proposer des mesures adéquates pour sa prévention et sa prise en charge.
- Faire plus d'études en vue d'explorer le domaine de l'immunologie et comprendre les mécanismes qui protégeraient d'avantage contre l'infection palustre.
- Faire plus d'études sur la prise en charge du paludisme grave et compliqué en vue de réduire la létalité liée à cette affection.
- Réaliser plus d'études CAP pour bien comprendre et améliorer le comportement de recours aux soins et les méthodes de prévention.

Tester la tolérance et l'efficacité de nouvelles molécules pour la prise en charge du paludisme chez la femme enceinte.

VIII- BIBLIOGRAPHIE

1- AGARWAL A., GUINDO A., CISSOKO Y., TAYLOR J. G., COULIBALY D., KONE A., KAYENTAO K., DJIMDE A., PLOWE C. V., DOUMBO O., WELLEMS T. E., DIALLO D.

Hemoglobin C associated with protection from severe malaria in the Dogon of Mali, a West African population with a low prevalence of hemoglobin S.

Blood, 1 October 2000. Volume 96, Number 7

2- AKOGBETO M., YAKOUBOU S.

Resistance of malaria vectors to pyrethrins used for impregnating mosquito nets in Benin, West Africa.

Bull Soc Pathol Exot 1999 May ; **92 (2)**: 123-30.

3- ALLISON A. C.

Protection offered by sickle trait against subtertian malarial infection.

Br. Med. J. L., 1954, 290-294.

4- ALLISON A. C.

Malaria in carriers of sickle cell trait and in new born children.

Exp. Parasitol., 1957, **6**, 418-447.

5- ALLISON A. C.

Polymorphism and natural selection in human population cold spring.

Harbor Symp. Quant Biol., 1964, **24**, 137-149.

6- ANN O'FEL (1996-1997).

Association Française des Enseignants de Parasitologie.

Parasitologie Mycologie. Ed. Collection Références.

7- Annuaire Statistique Sanitaire du Système Local d'Information (SLIS).

Ministere de la santé, Bamako, Mali, 2002.

8- ASSIMADI J. K., GBADDOE A. D., ATAKOUMA D. Y., AGBENOWOSSI K., LAWSON-EVI K., GAYIBER A., KASSANKOGNO Y.

Paludisme sévère de l'enfant au Togo.

Arch Pediatr 1998 ; **5** :1310-1316.

9- BOUVIER P., DOUMBO O., BRESLOW N., ROBERT CF., MAURIS A., PICQUET M., KOURIBA B., DEMBELE H. K., DELLEY V., ROUGEMONT A.

Seasonality, malaria, and impact of prophylaxis in a west african village. Effect on anemia in pregnancy.

Am. J. Trop. Med. Hyg. 56 (4). 1997. pp. 378-383.

10- CAMARA F.

Evolution de la chimiosensibilité des souches maliennes de *P. falciparum* aux amino-4-quinoléines e 1985 à 1991.

Thèse Médecine. Bamako, ENMP, 1991. N : 90-P-41

11- CAMPBELL CC., CHIN W., COLLINS WE and al.

Chloroquine resistant *P. falciparum* from East Africa cultivation and drug sensitivity of the Tanzanian I/CDC strain from an American tourist.

Lancet 1979 ; ii: 11551-4.

12- CENTRAL INTELLIGENCE AGENCY.

The World Fact Book 2002 Mali,

Rapport d'étude USA 2002

Document électronique : www.cia.gov/cia/publications/factbook/goes/ml

13- CHANDRE F., BALDET T., HEMINGWAY J., KOFFI A. A., TIA E., DIABATE A., YACOUBA S., MASENDU R., DARRIET F., HOUGARD J. M., CARNEVALE P., GUILLET P., AKOGBETO M.

Usage des insecticides en agriculture et résistance des vecteurs du paludisme en Afrique. 2000, Rapport MIM/AFRO/OMS/TDR, 2001.

14- COULIBALY D.

Epidémiologie clinique du paludisme dans la ville de Bandiagara et niveau de sensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine.

Thèse Médecine. Bamako, FMPOS, 1998. N : 98-M-54

15- COULIBALY D., THERA M. A., KAYENTAO K., SISSOKO M. S., GUINDO A, KONE A. K., DIOP S., DIAKITE C., CISSE M. O., PLOWE C., DIALLO D., WELLEMS T., DOUMBO O.

Impact de la prise en charge communautaire sur la morbidité et la mortalité liées au paludisme.1997-2002.

Rapport d'activité Bandiagara Malaria Projects (BMP), 2003

16- COULIBALY M. Z.

Urgences pédiatriques à l'Hôpital Gabriel Touré de Bamako.

Thèse Médecine. Bamako, ENMP, 1988. N : 88-M-42

17- COULIBALY S.

Attitudes et Pratiques du personnel de santé devant les cas présumés de paludisme dans le cercle de Niono.

Thèse Médecine. Bamako, FMPOS, 2002. N : 02-P-47

18- COULIBALY S. M.

L'anémie associée à l'infection palustre dans une population de 0 à 20 ans en zone péri-urbaine et rurale au Mali.

Thèse Pharmacie. Bamako, FMPOS, 2001. N : 01-P-11

19- COULIBALY Y.

Epidémiologie du paludisme en milieu périurbain de Bamako et essai d'une stratégie de lutte basée sur l'utilisation des supports imprégnés de perméthrine et le traitement systématique des cas fébriles.

Thèse Médecine. Bamako, FMPOS, 1996. N: 96-M-51

20- DANIS M.

Généralités sur les résistances dans le monde.

Publications Médicales Africaines, *n° Spécial*. 1988 ; **91 bis** :13-17

21- DANIS M., MOUCHET J. (1991).

Paludisme. UREF. Ed. Ellipse/ AUPELF, 239p.

22- DANIS M., CHANDENIER J., DOUMBO O., KOMBILA M., KOUAME J., LOUIS F., ROCHE G., GENTILINI M.

Results obtained with I.M. artémether versus I. V. quinine in the treatment of severe malaria in a multicentre study in Africa.

Am. J. Trop. Med. Hyg, Vol 24, Suppl 1, 1996, pp 93-96

23- DAOU M.

Susceptibilité au paludisme dans des groupes ethniques vivant en sympatrie au Mali : épidémiologie, immunité humorale et types d'hémoglobine.

Thèse Pharmacie. Bamako, FMPOS, 2001. N : 01-P-47

24- DAOU R.

Etude de la tolérance et de l'efficacité gamétocytocide d'un nouvel antipaludique l'halofantrine.

Thèse Pharmacie. Bamako, ENMP, 1985. N : 85-P-10

25- DEL GIUDICE G., ENGERS HD., TOUGNE C., BIRO SS., WEISS N., et al.

Antibodies to the repetitive epitope of *P. falciparum* circumsporozoite protein in a rural Tanzanian community: a longitudinal study of 132 children.

Am J Trop Med Hyg, 1987, **36**, 203-212.

26- DELLEY V., BOUVIER P., BRESLOW N., DOUMBO O., SAGARA I., DIAKITE M., MAURIS A., DOLO A., et ROUGEMONT A.

Signification d'une détermination unique de la densité parasitaire sanguine du *Plasmodium*. Etude longitudinale au Mali.

Tropical Medicine and International Health, Volume 5, No6, pp 404-412, June 2000.

27- DEMBELE G.

Place du paludisme dans les hospitalisations pédiatriques de l'Hôpital Gabriel Touré de Bamako durant 12 mois (Janvier – Décembre 1990).

Thèse Médecine. Bamako, ENMP, 1990. N : 90-M-25

28- DEMBELE H. (Epouse KEITA)

Paludisme et grossesse, saisonnalité et relations avec anémie et petit poids de naissance à Bougoula- Hameau (Sikasso, Mali).

Thèse Médecine. Bamako, ENMP, 1995. N : 95-M-20

29- DEMBELE M.

Evaluation entomologique, parasitologique et clinique de l'efficacité des rideaux et couvertures imprégnés à la perméthrine dans la stratégie de contrôle du paludisme.

Thèse Médecine. Bamako, ENMP, 1990. N : 89-M-39

30- DEMBELE M. N. (Epouse KONE)

Pigment malarique et paludisme grave chez les sujets de 0 à 20 ans à Bandiagara (Mali).

Thèse Pharmacie. Bamako, FMPOS, 2003. N : 03-P-24

31- DIALLO M.

Paramètres Epidémiologiques de la transmission de *Plasmodium falciparum* dans le village de Bancoumana; pouvoir infectieux des porteurs de gamétocytes pour la préparation de sites d'essais vaccinaux bloquant la transmission.

Thèse 3ème cycle ISFRA, Bamako, 2001

32- DIARRA A.

Efficacité comparée de la Sulfadoxine-pyriméthamine et de la Chloroquine dans la prévention antipaludique au cours de la grossesse à Bancoumana (Mali).

Thèse Médecine. Bamako, FMPOS, 2003. N : 03-M-26

33- DIARRASSOUBA F.

Sensibilité des vecteurs du paludisme au DDT et aux pyréthrinoïdes de synthèse préconisés pour l'imprégnation au Mali.

Thèse Pharmacie. Bamako, FMPOS, 2002. N: 03-P-12

34- DIAWARA F. M.

Contribution à l'étude des convulsions fébriles de l'enfant et du nourrisson à l'Hôpital Gabriel Touré de Bamako.

Thèse Médecine. Bamako, ENMP, 1988. N : 88-M-7

35- DICKO A.A.

Epidémiologie du paludisme dans la région de Mopti en vue de l'élaboration d'un programme régional de lutte.

Thèse Médecine. Bamako ENMP, 1995. N: 95-M-19

36- DICKO A., MANTEL C., THERA M. A., DOUMBIA S., DIALLO M., DIAKITE M., SAGARA I., DOUMBO O. K.

Risk factors for malaria infection and anemia for pregnant women in the Sahel area of Bandiagara, Mali.

Acta Tropica **89** (2003) 17-23

37- DIOURTE Y. B.

Epidémiologie moléculaire de la résistance de *P. falciparum* aux antifolates au Mali : intérêt de la technique de « Polymerase Chain Reaction » (P.C.R).

Thèse Pharmacie. Bamako, ENMP, 1996. N : 96-P-14

38- DJIMDE A., DOUMBO OK., CORTESE JF., KAYENTAO K., DOUMBO S., DIOURTE Y., DICKO A., SU XZ., NOMURA T., FIDOCK DA., WELLEMS TE., and PLOWE CV.

A molecular marker for chloroquine-resistant falciparum malaria.

N Engl J Med 2001 ; **344**: 257-63.

39- DJIMDE A., DOUMBO O. K., STEKETEE R. W., PLOWE C. V.

Application of a molecular marker for surveillance of chloroquineresistant falciparum malaria

Lancet 2001 ; **358**: 890-91.

40- DJIMDE A., PLOWE C. V., DIOP S., DICKO A., WELLEMS T. E., DOUMBO O.

Use of antimalarial drugs in Mali: policy versus reality.

Am. J. Trop. Med. Hyg., 59 (3). 1998. pp. 376-379

41- Document électronique

www.ml.undp.org/appui/vihsida.htm

Rapport national sur le développement humain durable.

42- DOHON GRAH N.

Anémies des nourrissons et enfants de 2-60 mois en milieu pédiatrique Bamakois.

Thèse Méd. Bamako, FMPOS, 2000. N: 00-M-106

43- DOLO A.

Efficacité schizonticide d'un nouvel antipaludique le chlorhydrate d'halofantrine.

Thèse Pharmacie. Bamako, ENMP, 1985. N : 85-P-11

44- DOLO A, CAMARA F., POUDIOUGOU B., TOURE A., KOURIBA B., BAGAYOGO M., SANGARE D., DIALLO M., BOSMAN A., MODIANO D., TOURE Y. T., DOUMBO O.

Epidémiologie du paludisme dans un village de savane soudanienne du Mali (Bancoumana) : étude entomo-parasitologique et clinique.

Parassitologia 36 Suppl. 1: 52. 1994.

45- DOLO A., KONARE A., OUATTARA A., THERA M. A., POUDIOUGOU B., MAIGA B., DIALLO M., DOUMBO O.

Interêt des nouvelles techniques de diagnostic rapide du paludisme au Mali.

Mali Médical 2002. Tome XVII, N° 3 et 4.

46- DOLO A., MODIANO D., MAIGA B., DAOU M., DOLO G., GUINDO H., BA M., MAIGA H., COULIBALY D., PERLMAN H., BLOMBERG M. T., TOURE Y. T., COLUZZI M., DOUMBO O.

Difference in susceptibility to malaria between two sympatric ethnic groups in Mali, West Africa.

49th annual meeting of Am. J. Trop. Med. Hyg., vol 62, Abstract 652, Nov 2000.

47- DOLO A., POUDIOUGOU B., MODIANO D., CAMARA F., KOURIBA B., DIALLO M., BOSMAN A., CRISANTI A., ROBSON K., DOUMBO O.

Epidémiologie du paludisme dans un village de savane soudanienne du Mali (Bancoumana) : la réponse immunitaire humorale anti TRAP et anti CS.

Bull. Soc. Path. Ex., 2003, 96, 286-289.

48- DOUCOURE O.

Evaluation de la chimiothérapie antimalarique/Interêt et effets secondaires d'une triple association Méfloquine-Pyriméthamine-Sulfadoxine (Fansimef R).

Thèse Médecine. Bamako, ENMP, 1991. N : 90-M-45

49- DOUMBIA D.

Etude bibliographique des recherches menées sur les IST/SIDA au Mali de 1987 à 2000.

Thèse Médecine. Bamako, FMPOS, 2001. N: 01-P-48

50- DOUMBO O.

Epidémiologie du paludisme au Mali, étude de la chimiorésistance, essai de stratégie de contrôle basé sur l'utilisation de rideaux imprégnés de perméthrine associé au traitement systématique des accès fébriles.

Thèse Doctorat, Parasitologie, Pathologie, Ecologie, Montpellier II, 1992.

51- DOUMBO O., DOUCOURE O., KOITA O., ROUSTANT F., DIALLO M., DOUMBIA S., DOLO A., DIALLO A. N., QUILICI M.

Efficacité et tolérance de la triple association Méfloquine-Pyriméthamine-Sulfadoxine (Fansimef R) dans le traitement des accès palustres graves à *P. falciparum* au Mali (à propos de 100 cas).

Médecine d'Afrique Noire : 1992, 39 (6)

52- DOUMBO O., KOITA O., TRAORE S. F., SANGARE O., COULIBALY A., ROBERT V., SOULA G., QUILICI M., TOURE Y. T.

Les aspects parasitologiques de l'épidémiologie du paludisme dans le sahara malien.

Médecine d'Afrique Noire : 1991, **38** (2).

53- DOUMBO O., OUATTARA N.I., KOITA O., MAHARAUX A., TOURE Y.T., TRAORE S.F., QUILICI M. (1989).

Approche écogéographique du paludisme en milieu urbain : la ville de Bamako au Mali.
Bulletin Ecologie Humaine., Vol VIII, n° 2, 3-15.

54- DOUMBO O., TOURE., COULIBALY B., KOITA O., TRAORE B., DOLO A., DIALLO M., DIALLO A. N., QUILICI M.

Incidence du paludisme et hémoglobinoses S en milieu hospitalier pédiatrique bamakois au Mali.

Médecine Tropicale. Vol. 52 - N° 2 – Avril – Juin 1992

55- DOUMTABA D. M.

Efficacité comparée de trois schémas prophylactiques antipaludiques sur les paramètres biologiques chez les primis et secondigestes au Mali.

Thèse Pharmacie. Bamako, FMPOS, 2002. N : 02-P-25

56- DURAND R., GAABBETT E., DI PIAZZA JP., DELABRE JF., and LE BRAS J.

Analysis of kappa and omega repeats of cg2 gene et chloroquine susceptibility in fresh isolates of *P. falciparum* from sub-Saharan Africa.

Molec Biochem Parasitol 1999 ; **101**: 185-197.

57- ESPOSITO F., LOMBARDI S., MODIANO D., ZAVALA F., REEME J., et al.

Prevalence and levels of antibodies to the circumsporozoite protein of *P. falciparum* in an endemic area and their relationship to resistance against malaria infection.

Trans R Soc Trop Me Hyg, 1988, **82**, 827-832

58- FIDOCK DA., NOMURA T., TALLEY AK., and al.

Mutations in the *P. falciparum* digestive vacuole transmembrane protein PfCRT and evidence for their role in chloroquine resistance.

Mol Cell 2000 ; **6**: 861-71.

59- FOFANA B.

Efficacité de la Sulfadoxine-pyriméthamine sur *P. falciparum* et prévalence des mutations ponctuelles des gènes *dhfr* et *dhps* à Kollé.

Thèse Médecine. Bamako, FMPOS, 2002. N: 02-M-102

60- FOFANA B., SIDIBE B., DEMBELE D., TOURE S., DAMA S., DJIMDE A., DOUMBO O.

Evaluation de la sensibilité des souches plasmodiales à la Sulfadoxine-Pyriméthamine et développement d'un outil moléculaire pour la surveillance de la chimiosensibilité de *P. falciparum* au Mali.

Rapport d'activité Drug Resistance Unit/MRTC/DEAP, Bamako, 2003

61- FOFANA M. K.

Efficacité comparée de la chloroquine et des combinaisons thérapeutiques Artésunate+Chloroquine, Amodiaquine+Artésunate et Artésunate+Sulfadoxine-Pyriméthamine dans le traitement du paludisme simple en zone d'endémie au Mali.
Thèse Pharmacie. Bamako, FMPOS, 2003. N : 03-P-45

62- FRÜH K., DOUMBO O., MÜLLER HM., KOITA O., McBRIDE J., CRISANTI A., TOURE Y and BUJARD H.

Human antibody response to the major merozoite surface antigen of *Plasmodium falciparum* is strain specific and short lived.

Infection and Immunity, Apr. 1991, p. 1319-1324

Vol. 59, No. 4

63- GASQUET M., DELMAS F., TIMON-DAVID P., KEITA A., GUINDO M., KOITA N., DIALLO D., DOUMBO O.

Evaluation in vitro and in vivo of a traditional antimalarial, "Malarial 5"

FITOTERAPIA Volume LXIV, No. 5, 1993.

64- GEMPERLI A., VOUNATSOU P., SOGOBA N., SMITH T.

Malaria mapping using transmission models : application to survey data from Mali.

In: *Development of spatial statistical methods for modelling point-referenced spatial data in malaria epidemiology Basel*, September 2003..

65- GENTILINI M. (1993).

Médecine Tropicale.

Ed. Flammarion, Médecine et Sciences.

66- GTZ

La lutte antipaludique dans le cadre des soins de santé primaires.

Deutsche Gesellschaft (GTZ) GmbH Dag Hammarskjoldweg 1-5. 65760 Eschborn, Allemagne. Edition française, 1996.

67- GUINET F., DIALLO D. A., MINTA D., DICKO A., SISSOKO M. S., KEITA M. M., WELLEMS T. E., DOUMBO O.

A comparison of the incidence of severe malaria in Malian children with normal and C-trait hemoglobin profiles.

Acta Tropica **68** (1997) 175-182

68- GUINDO H.

Epidémiologie du paludisme et dynamique de la chloroquinorésistance dans une zone de savane soudano-guinéenne au Mali.

Thèse Pharmacie. Bamako, FMPOS, 1998. N : 98-P-24

69- GUINDO M.

Contribution à l'étude du traitement traditionnel du paludisme.

Thèse Pharmacie. Bamako, ENMP, 1988. N : 88-P-15

70- GUINDO O.

Epidémiologie du paludisme dans la Région de Sikasso : Formes graves et compliquées à l'Hôpital Régional de Sikasso ; étude CAP et saisonnalité dans un village rural.

Thèse Méd. Bamako, FMPOS, 2002. N : 02-M-104

71- HAIDARA M.

Paludisme et grossesse à l'Hôpital Gabriel Touré de Bamako.

Thèse Médecine. Bamako, FMPOS, 2000. N : 00-M-84

72- HAIDARA S. A.

Place du paludisme dans les syndromes fébriles en Médecine interne à l'Hôpital du Point G.

Thèse Médecine. Bamako, ENMP, 1989. N : 89-M-19

73- HAIDARA S.A., DOUMBO O., TRAORE A. H., KOITA O., DEMBELE M., DOLO A., PICHARD E., DIALLO A. N.

Place du paludisme dans les syndromes fébriles en Médecine interne à l'Hôpital du Point G.

Médecine d'Afrique Noire : 1991, 38 (2)

74- HAMA H.

Le risque de paludisme transfusionnel à Bamako.

Thèse Pharmacie. Bamako, FMPOS, 2003. N : 03-P-56

75- HOLLINGDALE MR., LELAND P., LEEF JL., SCHWARTZ AL.

Entry of *Plasmodium berghei* sporozoites into cultured cells, and their transformation into trophozoites.

Am J Trop Med Hyg. 1983 Jul ; 32 (4): 685-90

76- KAIN K and al.

In vivo response of *Plasmodium falciparum* malaria to chloroquin in southern Thailand.

J. Inf. Dis. 170 1994.

77- KASSAMBARA M.

Efficacité chez les femmes enceintes et les nouveaux nés de deux schémas de traitement antipaludique à Bamako.

Mémoire DEA. Santé Publique, 1998.

78- KAYENTAO K.

Epidémiologie du paludisme et évaluation du traitement de l'accès palustre simple à la chloroquine dans le village de Donéguébougou.

Thèse Médecine. Bamako, FMPOS, 1997. N : 97-M-37

79- KAZE A. F.

Etude bibliographique de la tuberculose au Mali de 1982 à 2003.
Thèse Médecine. Bamako, FMPOS, 2004. N : 04-M-26

80- KEITA M.

Etude des aspects cliniques, biologiques et évolutifs du paludisme grave et compliqué.
Thèse Méd. Bamako, FMPOS, 2002. N : 02-M-7

81- KHAN AA., MAGHIRE MT.

Relative Chloroquine resistance of *P. falciparum* in Zambia.
Brit Med J 1978 ; **1**: 1669-72.

82- KLEINSCHMIDT I., BAGAYOKO M., CLARKE GPY., CRAIG M., LE SUEUR D.

A spatial statistical approach to malaria mapping.
International Journal of Epidemiology 2000 ; **29**: 355-361

83- KODIO B.

Revue de la littérature et synthèse des connaissances de l'infection par le VIH et le SIDA au Mali (1983-1992).
Revue de la littérature. Bamako-août 1993.

84- KODIO M.

Efficacité *in vivo* de trois antipaludiques (Chloroquine, Sulfadoxine-pyriméthamine, Mefloquine) dans le traitement de l'accès palustre simple à Koro (Mopti).
Thèse Médecine. Bamako, FMPOS, 2000. N : 00-P-44

85- KOITA O.

Etude épidémiologique du paludisme le long du tronçon de la route transsaharienne du Mali.
Thèse Pharmacie. Bamako, ENMP, 1988. N : 88-P-26

86- KONARE A.

Interêt des nouvelles techniques de diagnostic du paludisme dans le cadre du PNLP.
Thèse Médecine. Bamako, FMPOS, 1999. N : 99-M-63

87- KONE M. T.

Connaissances, attitudes, pratiques des mères et diagnostic du paludisme chez l'enfant de 0 à 5 ans dans un centre de santé communautaire peri-urbain de Bamako.
Thèse Méd. Bamako, FMPOS, 2000. N : 00-M-128

88- KOUMA D.

Contribution à l'étude de l'association paludisme et grossesse dans le centre de santé de la commune II.
Thèse Médecine. Bamako, ENMP, 1992. N : 92-M-11

89- KOURIBA B.

Epidémiologie de la chloroquinorésistance au Mali : intérêt d'un test rapide de détection des souches chloroquinorésistantes de *P. falciparum* par l'utilisation de l'hydrogène tritié et le verapamil.

Thèse Pharmacie. Bamako, ENMP, 1993. N : 92-P-20

90- KOUYATE B.

Opportunité du laboratoire dans les CSCOMs urbains du district de Bamako.

Thèse Méd. Bamako, FMPOS, 2000. N : 00-M-36

91- LATREUILLE J.

Itinéraire thérapeutique des hommes vivant en milieu urbain face à problématique des infections sexuellement transmissibles à Bamako au Mali.

Rapport de travail dirigé.

Département de médecine sociale et préventive du québec, Quebec 2003

92- MACK S. R, VANDERBERG J. P (1978).

Hemolymph of *Anopheles stephensi* from noninfected and *Plasmodium bergeri*-infected mosquitoes. 1: Collection procedure and physical characteristics.

J. Parasitol., **64**: 918-923.

93- MACK S. R et al. (1979).

Hemolymph of *Anopheles stephensi* from uninfected and *Plasmodium bergeri*-infected mosquitoes. 2. Free amino acids.

J. Parasitol., **65**: 130-136.

94- MAIGA B.

Susceptibilité au paludisme et groupes ethniques sympatriques dans le cercle de Koro (Mopti).

Thèse Médecine. Bamako, FMPOS, 2000. N : 00-M-105

95- MAIGA B., DOLO A., BAH M., ARAMA C., MAIGA H., DAOU M., DOUMBO O.

Impact of community based malaria case management on the mortality and the morbidity in a rural area of Mali.

51st annual meeting of Am. J. Trop. Med. Hyg., vol 67, Abstract 228, Nov 2002.

96- MAIGA H.

Efficacité chez les primigestes et les secondigestes de trois schémas de prophylaxie antipaludique au Mali.

Thèse Médecine. Bamako, FMPOS, 2003. N: 02-M-123

97- MAIGA H., BEAVOGUI A., TEKETE M., WELE M., OUOLOGUEM D., DAMA S., KONE A., DOUMBO O., et DJIMDE A.

Efficacité clinique et parasitologique de la Chloroquine, de l'Amodiaquine et de la Sulfadoxine-pyriméthamine chez les enfants de moins de cinq ans à Kollé.

Rapport Unit Drug/Resistance, DEAP/FMPOS, 2003.

98- MAIGA S. A., BOUGOUDOGO F., COULIBALY B., OUATTARA B., MAIGA A.

Etude de la sensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine par les épreuves *in vivo* et *in vitro* dans une zone rurale de savane au Mali.

Médecine d'Afrique Noire : 1991, **38 (2)**.

99- MAIGA S. A., BRINKMAN A.

Risk in a national malaria control programme in Mali: underdosage of antimalarials.

Trop. Med. Parasit. **38** (1987) 333-334.

100- MARA/ARMA.

Premier rapport technique de la collaboration MARA/ARMA.

Durban, 1998.

101- MBIANDA Y. E.

Importance du paludisme chez l'adolescent et l'adulte drépanocytaires dans les services de médecine A, B, C, D de l'hôpital du Point G de 1994 à 2001.

Thèse Médecine. Bamako, FMPOS, 2003. N : 03-M-12

102- MEIS JFGM., VERHAVE JP., JAP PHK., MEUWISSEN JHETH.

An ultrastructural study on the role of Kupffer cells in the process of infection by *Plasmodium berghei* rats.

Parasitology 1983, 86: 231-42.

103- MEWENENESSI T. A.

Etude bibliographique sur l'infection au VIH au Mali : point sur les études réalisées de 1983 à février 2003.

Thèse Pharmacie. Bamako, FMPOS, 2004. N: 04-P-43

104- MINTA D., DOUMBO O., KEITA MM., SIDIBE T., POUDIOUGOU B., DOLO A., PICHARD E.

Morbidité et létalité palustre dans le service de pédiatrie de Bamako durant la saison de transmission 1993-1994.

Mali Médical 1996 T XI N 3 & 4

105- MINTA D. K., SISSOKO M. S., SIDIBE T, DOLO A., POUDIOUGOU B., DEMBELE M., DICKO A., KEITA M. M., DUPARC S., TRAORE H. A., PICHARD E., DOUMBO O.

Efficacité et tolérance de l'artémether dans le traitement du paludisme grave et compliqué au Mali (In press *Mali Medical*, 2003)

106- MODIANO D., PETRARCA V., SIRIMA B. S., NEBIE I., DIALLO D., ESPOSITO F., and COLUZZI M.

Plasmodium falciparum in sympatric ethnic groups of Burkina-Faso, West Africa.
Parassitologia, 1995 ; **37** (2-3): 255-259.

107- MODIANO D., PETRARCA V., SIRIMA B. S., NEBIE I., DIALLO D., ESPOSITO F., and COLUZZI M.

Different response to *Plasmodium falciparum* in West Africa sympatric ethnic groups.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol.93, pp. 13206-13211, November 1996.
Medical Sciences

108- MODIANO D., CHIUCCHUINI A., PETRARCA V., SIRIMA B. S., GAIA L., PERLMANN H., COLUZZI M. and ESPOSITO F.

Humoral response to *Plasmodium falciparum* Pf 155/ Ring-infected erythrocyte surface antigen and Pf 332 in three sympatric ethnic groups of Burkina-Faso.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 58 (2), 1998, pp. 220-224.

109- MODIANO D., CHIUCCHUINI A., VINCENZO P., SIRIMA B. S., GAIA L., ROGGERO M. A., CORRADIN G., COLUZZI M. and ESPOSITO F.

Interethnic differences in the humoral response to non repetitive regions of the *Plasmodium falciparum* circumsporozoite protein.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 61 (4), 1999, pp. 663-667.

110- MOUNKORO M.

Evaluation de l'effet protecteur de l'hémoglobine C contre le paludisme grave et compliqué chez les Malinkés de Kangaba et Kela.
Thèse Pharmacie. Bamako, FMPOS, 2003. N : 03-P-51

111- N'DIAYE M.

Contribution à l'étude des Anti-corps naturels anti P 190 : antigène majeur de la surface du mérozoïte de *P. falciparum* (Welch 1897).
Thèse Pharmacie. Bamako, ENMP, 1990. N : 89-P-1

112- NIANGALY F. (Epouse TIMBINE)

Efficacité de la Chloroquine et de la Sulfadoxine-pyriméthamine dans la prévention du paludisme au cours de la grossesse en zone périurbaine de Bamako.
Thèse Pharmacie. Bamako, FMPOS, 2001. N : 01-P-29

113 NIAMBELE M. B.

Caractéristiques épidémiologiques et distribution temporo-spatiale des formes graves et compliquées du paludisme.
Thèse Médecine. Bamako, FMPOS, 1999. N : 99-M-62

114- NIKAIDO H and al.

Prevention of drug access to bacterial target: permeability barriers and active efflux.
Science 1994 ; **264**: 382-388.

115- OMS

Evaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement de *P. falciparum* non compliqué dans les régions à transmission élevée, 1996.
WHO/Mal / 96. 1077.

116- OMS

Aide Memoire : Paludisme, 1998, N° 94.

117- OMS

Rapport sur la santé dans le monde : la vie au 21^{ème} siècle : une perspective pour tous.
1997.

118- OMS.

1992 Vector control for malaria and mosquito borne diseases, report of a WHO study group, WHO Geneva, 1995.

119- OUEDRAOGO J. B., GBARY A. R., GUIGUEMDE T. R.

Surveillance de la chimiosensibilité de *P. falciparum* aux antimalariques en Afrique de l'Ouest : Enquête sur la chimiosensibilité du paludisme et formation d'une équipe nationale aux tests de chimiosensibilité au Mali.

N° 10-87/ PAR_CM

N° 9-180/ 87/ DOC_TECH_ O.C.C.G.E.

120- PARISE M. E., AYISI, J. G., NAHLEN, B. L., SCHULTZ, L. J., ROBERTS, J. M., MISORE, A., MUGA, R., OLOO A. J., STEKETEE, R. W. (1998).

Efficacité de la sulfadoxine-pyriméthamine pour la prévention du paludisme placentaire dans une région Kenyenne à haute prévalence paludéenne et d'infection par le VIH.

Am J of Trop and Hyg **59(5)**, 813-22.

121- PETERS W., RICHARDS WH.

Antimalarial Drugs.

Handb. Exp. Pharm, **68/II**, p. 3-60, Springer verlag, Publ. 1984

122- PHILLIPS-HOWARD P. A., STEFFEN, R. KERR, L., VANHAUWERE, B., SCHILDKNECHT, J., FUCHS, E. AND EDWARDS, R. (1998).

Safety of mefloquine and other antimalarial agents in the first trimester of pregnancy.

J Travel Med **5**, 121-6.

123- PILLY E. (1994).

Association des Professeurs de Pathologie Infectieuse et Tropicale (APITT).

Maladies Infectieuses. Ed. 2M2.

124- PLOWE C. V., DJIMDE A., BOUARE M., DOUMBO O., WELLEMS T. E.
Pyriméthamine and proguanil resistance-conferring mutations in *P. falciparum* dihydrofolate reductase: polymerase chain reaction methods for surveillance in Africa.
Am. J. Trop. Med. Hyg., 1995, pp. 565-568

125- PLOWE C. V., DJIMDE A., WELLEMS T. E., DIOP S., KOURIBA B., DOUMBO O. K.
Community pyrimethamine-sulfadoxine use and prevalence of resistant *P. falciparum* genotypes in Mali: a model for deterring resistance.
Am. J. Trop. Med. Hyg., 55 (5), 1996. pp. 467-471

126- POUDIOUGOU B.
Epidémiologie du paludisme grave au Mali : intérêt clinique des Anti-corps anti TRAP (Thrombospondin Related Anonymous Protein).
Thèse Médecine. Bamako, ENMP, 1995. N: 95-M-28

127- POUDIOUGOU B., DIAWARA S., DIAKITE M., DIALLO M., DICKO A., SAGARA I., TOURE O., DOUMBIA S., ABDOU M., KROGSTAD D., DOUMBO .
Prise en charge communautaire du paludisme : impact sur la chimiosensibilité dans un village de savane soudanienne au Mali : Bancoumana. 2000.
Rapport d'activité TMRC Bancoumana, 2000.

128- POUDIOUGOU B., SIDIBE T., DOUMBO O., MINTA D., DOLO A., TRAORE M. S., KEITA M. M., TOURE M.
Epidémiologie du paludisme grave de l'enfant au Mali.
Mali Médical 1996 T XI No 3 et 4

129- PRADEL G., FREVERT U.
Malaria sporozoites actively enter and passage through rat Kupffer cells prior to hepatocyte invasion.
Hepatology. 2001 May ;33 (5) :1154-65.

130- RAOBIJAONA H., RANDRIANOTAHINA C. H., RAZANAMPARANY M.
Le paludisme grave de l'enfant observé au service de pédiatrie du centre hospitalier de Befelatanana à Antananarivo (Madagascar) en 1996-1998.
Arch Inst Pasteur 2000 ; 66 (1 et 2) : 23-25.

131- RINGWALD P., LE BRAS J., DOURY J. C.
Actualisation des recommandations en matière de prophylaxie du paludisme pour les voyageurs.
B. E. H. N° 25/ 1990-25 juin 1990.

132- ROGERSON S. J., CHALULUKA, E., KANJALA, M., MKUNDIKA, P., MHANGO, C., MOLYNEUX, M. E. (2000).

Intermittent sulfadoxine-pyrimethamine in pregnancy : effectiveness against malaria morbidity in Blantyre, Malawi, in 1997-99. Transactions of the Royal Society of Tropical *Medecine and Hygiene* **94(5)**, 549-53.

133- ROUGEMONT A., BOUVIER M., PERRIN L., YERLI S., BRENNER E., SRIVASTAVA I., DOUMBO O., SOULA G., TAMOURA B., DOLO A., KODIO B., RANQUE P.

Hypohaptoglobinaemia as an epidemiological and clinical indicator for malaria. *Lancet*, September 24, 1988

134- SAGARA I. A.

Impact de la riziculture irriguée sur l'épidémiologie du paludisme dans la zone de l'office du Niger au Mali.

Thèse Médecine. Bamako, FMPOS, 1997. N : 97-M-38

135- SANGARE D., TRAORE S. F., DAO A., BOUARE M., DOLO G., BAGAYOGO M., SOGOBA N., NIARE O., KAYENTAO K., DIALLO M., DOUMBO O., SAKAI R., and TOURE Y. T.

Relay transmission of malaria in Mali.

XX International Congress of Entomology. Firenze, Italy, August 25-31, 1996

136- SANOU I., PARE J., TRAORE S., MODIANO D., KAM K. L., KABORE J et al.

Formes cliniques du paludisme grave en milieu hospitalier de pédiatrie à Ouagadougou.

Santé 1997 ; 7 : 13-17.

137- SCARSELLI E., TOLLE R., KOITA O., DIALLO M., MÜLLER HM., FRÜH K., DOUMBO O., CRISANTI A., and BUJARD H.

Analysis of the human antibody response to Thrombospondin-Related Anonymous Protein of *Plasmodium falciparum*.

Infection and Immunity, Aug.1993, p. 3490-3495

Vol. 61, No. 8

138- SISSOKO M. S.

Efficacité et tolérance de l'arthéméther dans le traitement du paludisme grave et compliqué au Mali.

Thèse Médecine. Bamako, ENMP, 1996. N : 96-M-14

139- SMALLEY (1976).

Plasmodium falciparum gametogenesis *in vitro*.

Nature, **264**: 271-272.

140- SOGOBA M.

Paludisme, épidémiologie, chloroquinorésistance et étude de la réinfection après traitement au Fansidar® dans deux zones d'endémicités différentes au Mali.

Thèse Méd. Bamako, FMPOS, 1999. N : 99-M-67

141- SPRATT BG.

Resistance to antibiotics mediated by target alterations.

Science 1994 ; **264**: 388-393.

142- STEKETEE R. W., WIRIMA, J. J., AND CAMPBELL, C. C. (1996a).

Developing effective strategies for malaria prevention programs for pregnant African woman.

Am J Trop Med Hyg 55, 95-100.

143- STEKETEE R. W., WIRIMA, J. J., SLUSTSKER, L., HEYMANN, D. L. AND BREMAN, J. G. (1996b).

The problem of malaria and malaria control in pregnancy in sub-sahara Africa.

Am J Trop Med Hyg **55**, 2-7.

144- SU XZ., KIRKMAN LA., FUJIOKA H and WELLEMS TE.

Complex polymorphism's in a 330-kDa protein are linked to chloroquine-resistant *P. falciparum* in Southeast Asia and Africa.

Cell 1997 ; **91**: 593-603.

145- TANKEU NJOMO C. S.

L'anémie de l'enfant d'âge scolaire : impact de la supplementation en fer dans une zone d'endémie palustre au Mali.

Thèse Pharmacie. Bamako, FMPOS, 1998. N : 98-P-28

146- TEKETE M. M.

Sensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine dans deux villages de la savane malienne : Kollé et Bancoumana.

Thèse Pharmacie. Bamako, FMPOS, 2001. N : 02-P-9

147- THERA M. A., D'ALESSANDRO U., THIERO M., OUEDRAOGO A., PACKOU J., AHMED D. S., FANE M., ADE G., ALVEZ F., DOUMBO O.

Child malaria treatment practices among mothers in the district of Yanfolila, Sikasso region, Mali.

Tropical Medicine and International Health

Volume 5 NO 12 pp 876-881 December 2000.

148- TOLLE R., FRÜH K., DOUMBO O., KOITA O., N'DIAYE M., FISCHER A., DIETZ K., BUJARD H.

A prospective study of the association between the human immune response to *P. falciparum* blood stage antigen gp190 and control of malarial infections.

Infection and Immunity, Jan. 1993, p. 40-47, Vol. 61, No. 1

149- TOURE A. M.

Evaluation de l'impact des rideaux imprégnés de perméthrine sur la transmission du paludisme en zone d'endémie soudanienne du Mali.

Thèse Médecine. Bamako, ENMP, 1990. N : 90-M-34

150- TOURE Y. T., PETRARCA V., TRAORE S. F., COULIBALY A., MAIGA H. M., SANKARE O., SOW M., DI DECO M. A., COLUZZI M.

The distribution and inversion polymorphism of chromosomally recognized taxa of the *Anopheles gambiae* complex in Mali, West Africa.

Parassitologia **40**: 477-511, 1998

151- TOURE Y.T., DOUMBO O., TOURE A., BAGAYOKO M., DIALLO M., DOLO A., VERNICK K. D., KEISTER D. B., MURATOVA O., KASLOW D. C.

Gametocyte infectivity by direct mosquito feeds in an area of seasonal malaria transmission: implications for Bancoumana, Mali as a transmission-blocking vaccine site.

Am. J. Trop. Med. Hyg., **59** (3), pp. 481-486, 1998.

152- TRAORE A.

Déficit en G6PD érythrocytaire : fréquence, relation avec le paludisme dans une population âgée de 3 mois à 20 ans des villages de Kangaba et Kéla. Région de Koulikoro (Mali).

Thèse Pharmacie. Bamako, FMPOS, 2003. N : 03-P-54

153- TRAORE A. M.

Analyse de la situation du paludisme au Mali. Prise en charge du paludisme grave et compliqué.

Thèse Méd. Bamako, FMPOS, 2001. N : 01-M-121

154- TRAORE O. M.

Evaluation du niveau de la réponse clinique, parasitologique *in vivo* et des mutations du *pfprt* de *P. falciparum* à Kollé.

Thèse Pharmacie. Bamako, FMPOS, 2000. N : 00-P-3

155- TRAORE S.

Epidémiologie du paludisme en zone de savane Sud-Soudanienne au Mali : le village de PIMPERENA dans la région de Sikasso de juin 1992 à septembre 1993.

Thèse Médecine. Bamako, ENMP, 1996. N : 96-M-16

156- TRAORE S., COULIBALY S. O., SIDIBE MC.

Comportements et coûts liés au paludisme chez les femmes des campements de pêcheurs dans la zone de Sélingué au Mali.

INRSP, Bamako novembre 1992.

157- USAID/MALI

Cartographie des interventions relatives aux moustiquaires imprégnées au Mali.

N° : 688-O-00-03-00008-00. Janvier 2003

158- VERHOEFF F. H., BRADIN, B. J., CHIMSUKU, L., KAZEMBE, P., BROADHEAD, R. L. (1999).

Malaria in pregnancy and its consequences for the infant in rural Malawi .Annals of *Tropical Medicine and Parasitology* **93(1)**, 25-33.

159- WANG P., READ M., SIMS P. E., HYDE JE.

Sulfadoxine resistance in the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* is determined by mutation dihydrofolate synthetase and an additional factor associated with folate utilization.

Mol. Microbiol **23**:979-986

160- WHO/2003

Malaria Country Profiles

161- YATTARA Z. A.

Epidémiologie du paludisme et évaluation de l'impact des rideaux imprégnés de perméthrine et du traitement systématique des cas fébriles sur la morbidité palustre en milieu périurbain de Bamako Kalabancoro (cercle de Kati).

Thèse Médecine. Bamako, FMPOS, 1998. N : 98-M-46

162- ZOLG JW., PLITT JR., CHEN GX., PALMERS S.

Mutations point in the dihydrofolate reductase-thymidylate synthetase genes as the molecular basis for pyrimethamine resistance in *P. falciparum*.

Mol. Biochem. Parasitol. 1989 ; **36**:253-262

FICHE SIGNALITIQUE ET RESUME

Nom : SAADE

Prénom : Oumou Hélène

Titre : Le paludisme au Mali : Bilan de dix huit années d'activités de recherche et de lutte (1985-2003).

Année de soutenance : 2004-2005

Ville de soutenance : Bamako

Nationalité : malienne

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

Secteur d'intérêt : Santé publique, Parasitologie.

RESUME :

Notre étude avait pour but de faire le bilan des activités de recherche et de lutte sur le paludisme selon les centres d'intérêts abordés. Nous avons procédé par la méthode de consultation sur place des documents dans les bibliothèques de la FMPOS, de l'INRSP et des différentes ONG intervenant dans le domaine du paludisme et sur internet des publications relatives au paludisme au Mali. Nous avons fait un inventaire portant sur les aspects épidémiologiques, socio-anthropologiques, vecteurs et lutte antivectorielle, aspects cliniques, diagnostiques biologiques, études de chimiosensibilité, essais cliniques, paludisme et grossesse, aspects hématologiques, immunologiques, l'impact de la recherche sur les stratégies de contrôle et les activités de lutte antipaludique.

Pour une période de 18 ans, nous avons recensé 72 thèses de Médecine et de Pharmacie sur le paludisme et 51 publications sur l'internet dont la majeure partie était du DEAP/MRTC avec respectivement 80,5% et 88,2%. L'analyse des études épidémiologiques a montré les différents faciès de transmission du paludisme au Mali : soudano-guinéen, sahélien, saharien, faciès de barrage, urbain. Le principal groupe à risque identifié était les enfants de moins de 10 ans. Les différentes espèces plasmodiales identifiées étaient *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. vivax* (*rare cas diagnostiqués au Nord*). Les études CAP ont révélé que l'entité nosologique « sumaya » était la plus utilisée pour désigner un accès palustre. Dans 55% des cas les populations avaient une bonne connaissance des signes et dans 58% les médicaments. Mais la cause et le mode de transmission n'étaient pas assez connus.

La population vectrice était composée de *An. gambiae s. s.*, *An. arabiensis* et *An. funestus*. Les supports imprégnés avaient permis une diminution de l'agressivité anophélienne. Une bonne sensibilité des vecteurs du paludisme au DDT et aux pyréthrinoides de synthèse en zone inondée a été notée.

L'étude des aspects cliniques avaient montré que la fièvre était le symptôme le plus fréquent, avec une prédominance des signes neurologiques au cours du paludisme grave et compliqué. Les formes les plus létales étaient le coma et la détresse respiratoire.

La GE était l'examen de référence pour le dépistage avec un fort taux de faux positifs (56% et 60,1%) constaté à la lecture des GE dans les CSCOMs.

Les études de chimiosensibilité avaient révélé l'augmentation croissante de la chloroquinorésistance mais la SP demeurait encore efficace (95;9 % en 2003). Il n'y avait pas de résistance significative avec les combinaisons thérapeutiques.

Plusieurs études cliniques ont été effectuées sur l'Halofantrine, le Fansimef l'Artémether, et les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine. Chez la femme enceinte, il est apparu que les primipares, les primigestes et les jeunes filles étaient les plus touchées par le paludisme et le TPI à la SP était la plus efficace des chimioprophylaxies antipalustres dans ce groupe.

L'anémie était la principale complication hématologique notée chez les femmes enceintes, les nourrissons, les enfants et les adolescents. Le portage de l'hémoglobine S protégerait contre les formes sévères de la maladie.

L'immunologie du paludisme a porté sur des protéines des formes asexuées (MSP1) et des formes pré-érythrocytaires : TRAP et CS.

L'impact de la recherche sur les stratégies de contrôle avait permis une baisse de l'IP, de l'IG suivant les saisons de transmission, une amélioration de la prise en charge communautaire, un changement de politique nationale de prise en charge du paludisme et l'adoption du TPI chez les femmes enceintes.

Plusieurs organismes internationaux et ONG oeuvrent à la lutte contre le paludisme au Mali et collaborent avec le PNLP pour la mise en application de leurs objectifs.

Mots clés : *paludisme, épidémiologie, parasito-clinique, chimiorésistance, immuno-hématologie, lutte.*

Surname: Oumou H.

Name: SAADE

Nationality: Malian

Defense Date: Saturday February 26, 2005.

Town of Defense: Bamako

Title: Malaria in Mali: Assessment of eighteen years of research and fighting activities (from 1985 to 2003).

Place of storage: FMPOS Library

Interest Area: Parasitology, Public Health.

Thesis origin: Mali

SUMMARY:

Our survey was aimed to assess malaria research activities according to interests centers. We proceeded by documents in libraries of the FMPOS; INRSP and other ONGS intervening in malaria domain consultation and internet publications relatives to malaria in Mali. We made an exhaustive inventory about epidemiological, socio-anthropological aspects, vectors and antivectional fighting, clinical, biological diagnostic, chemosensitivity study, clinical essay, malaria and pregnancy, haematological, immunological aspects, the impact of research on malaria control strategies and antimalarial fighting activities.

For 18 years we have recorded 72 thesis of Medicine and Pharmacy on malaria and 51 internet publications among whose the most was in DEAP/MRTC with respectively 80,5% and 88,2%. Epidemiological analysis showed different features of malaria transmission in Mali: sudanian- Guinean, sahelian, Saharian, dam area, urban area. Children less than 10 years were identified as main risk groups. *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* and *P. vivax* (rare cases diagnosed to the North) were plasmodium species identified. "sumaya" was more used to designate malaria access. In 55% of cases populations had a good knowledge of malaria symptoms and in 58% of cases malaria drugs. Malaria cause and transmission trend were not known.

Population vector was composed of *An.gambiae s. s.*, *An. arabiensis* and *An. funestus*. Impregnated material had decreased anopheles aggressivity. A good sensitivity of malaria vectors to DDT and pyrethroids of synthesis in flooded zone has been noted.

Clinical aspects showed fever was the most frequent symptom, neurological signs were predominant during severe and complicated malaria. Death forms were coma and respiratory distress.

Thick smears was the reference exam for malaria diagnostic with high rate of false positives (56% and 60,1%) noted to the reading of thick smears in the CSCOMs.

Chemosensitivity survey had showed an increasing of chloroquineresistance; SP efficacy was 95,9% in 2003. There was no significant resistance with combined therapeutic.

Several clinical studies were undertaken on Halofantrine, Fansimef, Artémether, and therapeutic combinations based on artémisinine derivatives.

In pregnant woman: primipareous, primigestes and young girls were more affected by malaria and TPI to SP was most efficient for malaria chemoprophylaxis in this group.

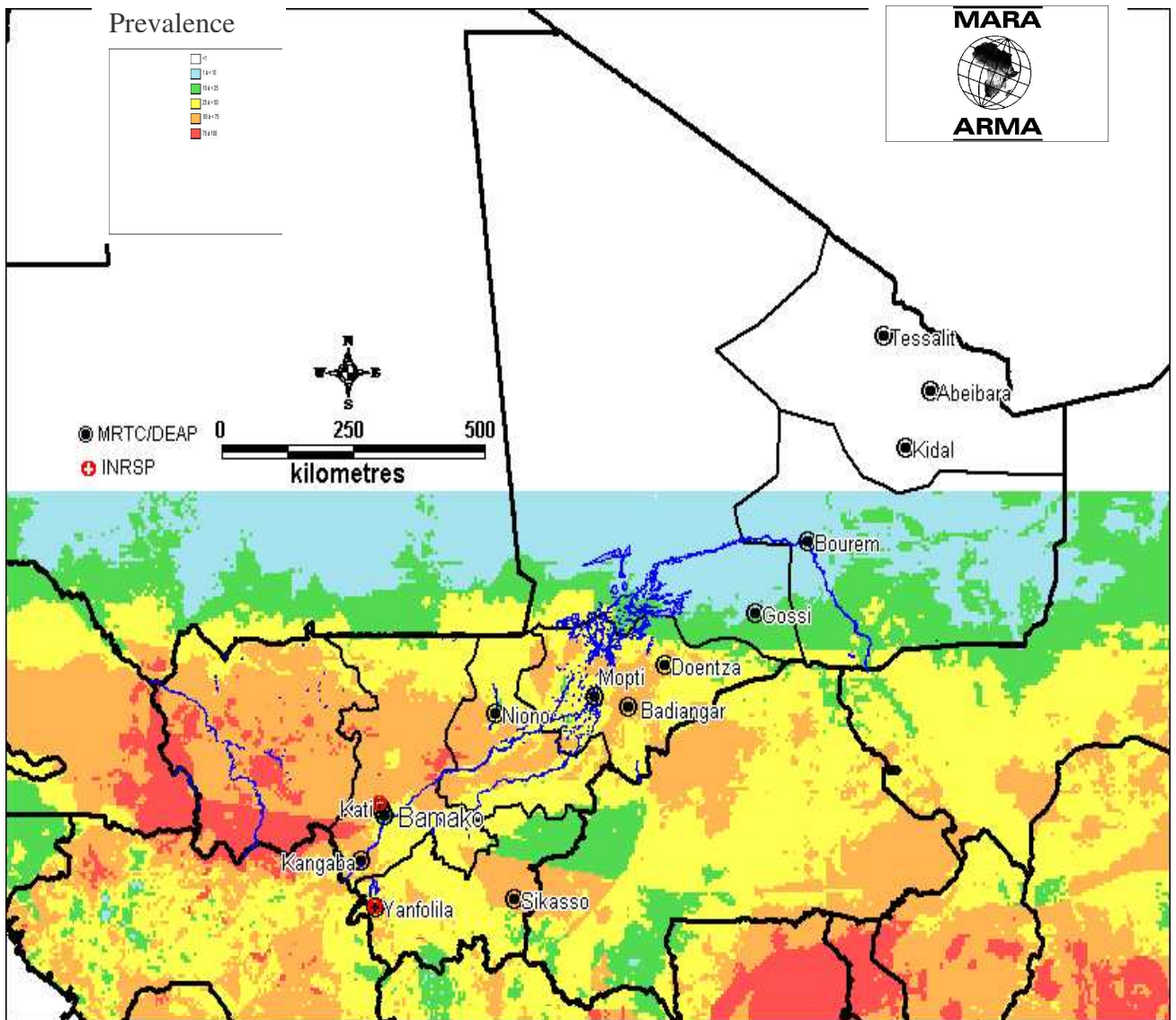
Anaemia was the main haematological complication noted in pregnant women, children and teenagers. S haemoglobin carriage would protect against the severe malaria.

Malaria immunology was about proteins of asexual parasite (MSP1) and pre- erythrocyte stage : TRAP and CS.

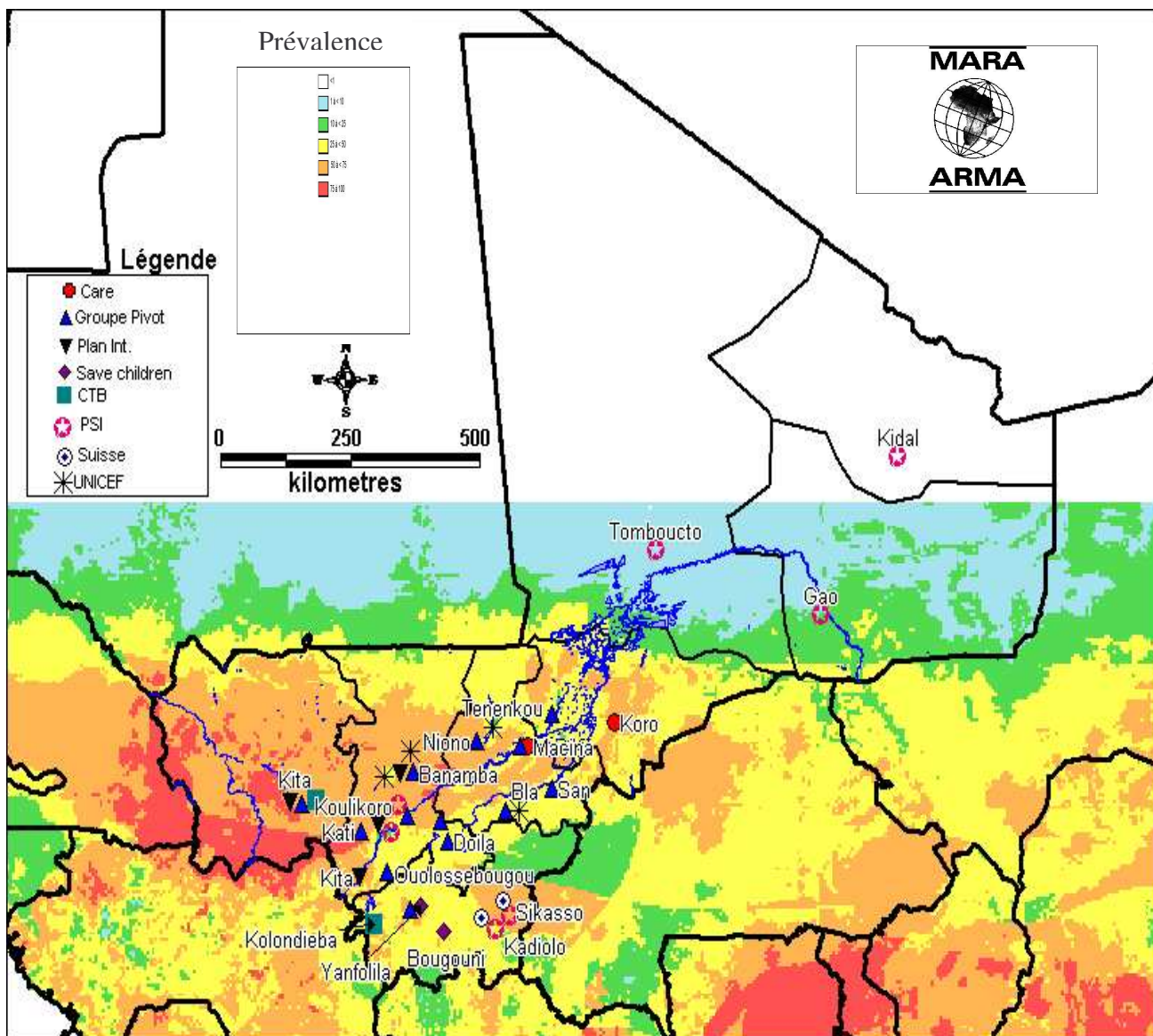
The impact of research on malaria control strategies had permitted to decrease IP, IG according to the transmission seasons, an improvement community management, a change of national politic of malaria control and TPI adoption in pregnant women.

Several international organisms and ONGS work to fight malaria in Mali and collaborate with the PNLN for their objectives application.

Key words: *malaria, epidemiology, parasite - clinic, chemiorésistance, immuno - haematology , malaria control.*



Carte du Mali avec quelques sites d'intervention du DEAP/MRTC et de l'INRSP.



NB: L'OMS et l'USAID ont une couverture nationale. Les communes II et VI du district de Bamako sont couvertes par le Groupe Pivot.

Carte du Mali avec les différentes zones couvertes par les ONGs