

République du Mali
Un Peuple-Un But-Une Foi

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE

UNIVERSITÉ DE BAMAKO

Faculté de Médecine de Pharmacie et D'Odonto-Stomatologie

ANNEE : 2007-2008

Thèse N°08M291

**Contribution à l'étude épidémiologique de la
tansmission du paludisme dans le
cercle de Ménaka en saison sèche froide**

Thèse présentée et soutenue publiquement le
Faculté de Médecine de Médecine et D'Odonto-Stomatologie
Par **Salymata Fall Coulibaly**
Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

JURY :

Président du jury:

Pr Amadou Diallo

Membres du jury:

Dr Mahamadou Diakité

Pr Soukalo Daou

Directeur de thèse :

Dr Ousmane Koita

INTRODUCTION

Erythrocytopathie fébrile due à un hématozoaire, genre *Plasmodium*. Le paludisme est transmis par la piqûre infestante d'un vecteur hématophage, l'anophèle femelle. Se manifestant surtout par des accès de fièvre intermittents avec frissons et sueurs, les signes peuvent évoluer vers une anémie parfois sévère et le décès du malade.

La forme la plus sévère de la maladie est due à l'espèce *Plasmodium falciparum*. Elle prédomine avec 85 - 90% de la formule parasitaire, suivie des espèces *Plasmodium malariae* (10 à 14%); *Plasmodium ovale* (1%), et un cas de *Plasmodium vivax* au Nord. [1]

Le paludisme est l'une des plus anciennes maladies que l'humanité ait connues. Déjà Hippocrate dans son traité des airs, des eaux, et des lieux opposa [fièvre périodique et fièvre intermittente qui se dégageaient dans les régions où l'on trouvait des eaux stagnantes marécageuses et les zones où l'air était vicié (malaria)] d'où le nom de **paludisme** ou **malaria**. [2]

A l'heure actuelle, près de 100 pays ou territoires sont considérés comme impaludés, dont près de la moitié en Afrique, au sud du Sahara. Même si ce nombre est très inférieur à ce qu'il était au milieu des années 50 (140 pays ou territoires), plus de 2,4 milliards de personnes dans le monde sont encore exposées au risque. [3]

Le paludisme est un problème majeur de santé publique. On estime que l'incidence du paludisme dans le monde est de 300 à 500 millions de cas cliniques chaque année, dont environ 90% se produisent en Afrique subsaharienne — la plupart étant dus à *P. falciparum*. [3] Le paludisme tue entre 1,1 et 2,7 millions de personnes dans le monde chaque année, dont environ 1 million sont des enfants de moins de 5

ans résidant en Afrique subsaharienne. Cette mortalité juvéno-infantile, qui résulte principalement d'un neuropaludisme et de l'anémie, contribue à près de 25% à la mortalité juvéno-infantile générale en Afrique. [3] Des taux de létalité de 10 à 30% ont été observés chez des enfants transférés à l'hôpital avec un paludisme grave, mais ces taux sont encore plus élevés dans les régions rurales ou écartées où les malades n'ont guère la possibilité de se faire soigner convenablement. Ces jeunes enfants et les femmes enceintes constituent les groupes à risque.

Dans les pays non endémiques du paludisme, les décès liés au paludisme se produisent principalement chez les personnes non immunes qui contractent une infection à *P. falciparum* dans des zones où il n'existe pas de possibilités de diagnostic et de traitement. [3]

Au Mali, le paludisme sévit sur tout le territoire avec 90% des cas causés par *Plasmodium falciparum*. Les statistiques nationales estiment qu'il est la première cause de morbidité (15,6%) et de mortalité (13%) pour l'ensemble de la population. [4] Il y a une variabilité de la prévalence au Mali selon que l'on va du Sud au Nord du pays. Le taux de prévalence des infections palustres varie de 1 à 5% dans la zone sub-saharienne, 7,2 à 40% dans le Sahel et à plus de 85% en zone de savane soudanienne. Cette complexité du système vectoriel se traduit par une diversité épidémiologique à travers le pays. Elle est déterminée par une série de facteurs parmi lesquels l'intensité et la périodicité de la transmission paludéenne. [5]

La lutte contre le paludisme a été reconnue comme faisant partie d'un cadre général de développement avec un rôle clé dans la réduction de la pauvreté. La maladie a le potentiel de 1] réduire la croissance économique; 2] affecter négativement les

décisions d'investissement, les échanges commerciaux; 3] retarder les semis et les récoltes. (car la saison de transmission coïncide avec la période de culture)[6]

Ainsi un gradient de transmission du paludisme a été observé sur le territoire national du Mali faisant la partie Sud du pays un lieu de transmission intense avec des prévalences allant de 57,9 à 94,4% [7] et un taux de mortalité autour de 13% [8] Par ailleurs le Nord du Mali, qui reçoit une pluviométrie annuelle en dessous de 400 mm, présente un profil épidémiologique palustre décrit comme de type épidémique. Mais, il faudra reconnaître que le potentiel épidémiologique n'a pas été suffisamment exploré afin d'établir une carte décrivant les aspects transmissionnels liés aux niches écologiques spécifiques du septentrion malien telles que les mares, (oueds) qui joueraient un rôle important dans la survie des espèces d'anophèles. Seulement, quelques études ponctuelles sans l'aspect dynamique de la transmission ont été menées dans les régions Nord. Parmi ces études, nous avons cité celle traitant de la transmission du paludisme le long de la route transsaharienne [9] et une étude à visée investigatrice a été menée à la suite d'une épidémie de paludisme survenue à Kidal en 2004. [10]Le premier passage de l'étude durant la période sèche chaude en mai 2004 (Maiga, 2005) a permis d'estimer la prévalence de l'infection palustre dans le cercle de Ménaka. Après ce premier passage pour mieux tenir compte de la saisonnalité palustre, nous avons conduit au mois de février 2005 un second passage pour identifier les facteurs parasitologiques de l'épidémiologie du paludisme après la saison des pluies.

OBJECTIFS

L'objectif général :

Déterminer les paramètres épidémiologiques de la transmission du Paludisme liés aux parasites (espèces), à l'hôte (groupe à risque), aux facteurs environnementaux et l'écosystème (mares, oueds) dans le Cercle de Ménaka pendant la saison sèche froide.

Les objectifs spécifiques sont :

- Evaluer la prévalence du paludisme pendant la saison froide ;
- Identifier les espèces plasmodiales circulant à Ménaka pendant la saison froide ;
- Déterminer le taux de sensibilité des souches plasmodiales à la chloroquine;
- Evaluer la connaissance, les attitudes et pratiques qui ont cours chez les populations de Ménaka à l'adresse du paludisme.

GENERALITES

A – HISTORIQUE [7]

Hippocrate, parlant de « fièvres atrabilaires », C'est la fièvre qui domine les observations cliniques à travers la période historique et c'est la quinine qui, à partir de 1663, fera l'unanimité pour la combattre. (A la bile noire) Il a donné une description extrêmement précise de l'accès fébrile et de sa périodicité.

Les fièvres périodiques sont citées par les Grecs ou les Egyptiens; les Chinois, quant à eux, donnent de l'accès une description particulièrement imagée.

Mal-aria (en italien: mauvais air), **fièvre des marais** ou **paludisme** (du latin palus: marais), noms donnés officiellement à l'infection plasmodiale évoquent tous, la responsabilité des eaux de surface. "Ces eaux croupissent et, se résolvant par l'évaporation, remplissent l'atmosphère de miasmes pestilentiels", c'est la description d'un certain Gautier. (1863)

1 – Le Cinchona et la quinine :

Ce sont les Jésuites installés en Equateur qui remarquent que les mineurs indiens mâchaient l'écorce d'un certain arbre lorsqu'ils sentaient venir les frissons. Ils transfèrent cette observation au Pérou où le nom de la princesse de Cinchon, qui en reçoit la bienfaisante action lors d'un accès fébrile, sera donné au genre botanique. (Cinchona) L'importation et la dissémination de l'écorce en Europe en passant par Séville feront beaucoup de bruit. La poudre vaut son pesant d'argent. En 1679 Louis XIV achète pour la somme de 48.000 livres, à un apothicaire anglais du nom de Talbot, le secret d'une préparation à base de quinquina: ce sera la panacée

universelle. Pelletier et Caventou isolent le principe actif, la quinine, en 1870. Les semences importées par Charles Ledger en 1865 pour le "Kiew Garden" de Londres ne suscitent pas l'enthousiasme des agronomes anglais; Ce sont les Hollandais qui s'y intéressent, en achètent 450 grammes et implantent avec succès *Cinchona ledgeriana* à Java. Ils veillent à maintenir l'espèce sans hybridation pour conserver ses qualités dont une teneur de l'écorce en quinine de 5 à 10 p.100. Ces plantations feront la réputation de la toute puissante "Amsterdamsche Chinine Fabriek" et satisferont, jusqu'à la deuxième guerre mondiale, la demande en quinine qui va en augmentant.

2 – Plasmodium et l'anophèle :

Depuis longtemps, le pigment produit par le parasite avait été observé sous forme de granulations foncées dans les organes. En 1717, Morton et Giovanni Lancisi écrivent un mémoire intitulé "De Noxii Paludum Effluviis eorumque remediis" dans lequel le pigment est décrit dans la rate et le cerveau, observation faite par plusieurs autres auteurs et que Meckel renouvelle en 1847. Le travail d'Afanasiev en 1879 ajoute que le pigment semble contenu dans des "corps protoplasmiques". Il précède de peu la découverte par Laveran à Bône (Algérie) du parasite du paludisme. C'est en 1880 en effet, que ce médecin de l'armée française observe dans une préparation de sang d'un malade fiévreux, outre le pigment bien connu, des filaments très mobiles s'agitant autour d'un globule rouge: ce sont les micro gamètes, sortis par ex flagellation. La description des parasites progressera de manière décisive grâce à la coloration de Romanovski, dans laquelle le bleu de méthylène d'Ehrlich est remplacé par un colorant poly chromatique, colorant les

structures cytoplasmiques en bleu tandis que les noyaux prennent une couleur rouge. Il s'agit du même bleu de méthylène ayant subi l'oxydation qui le transforme en "azurs" auxquels est ajoutée de l'éosine. Le colorant de Romanovski est le précurseur du colorant de Leishman et de l'universel Giemsa. Les stades du cycle du Plasmodium sont décrits et nommés par Schaudinn en 1900 tandis que la distinction entre espèces sera faite par Golgi, Marchiafava et Bignami en Italie.

Le rôle du moustique des marécages est évoqué par Lancisi en 1717 : le poison serait concentré par le moustique dans ses espèces buccales. Laveran, en 1884, attribue au moustique le même rôle pour la malaria que celui, récemment découvert, qu'il joue pour les filarioses. La preuve expérimentale est apportée par Ross en 1897, lorsqu'il nourrit des moustiques sur un patient chez qui il a observé des formes en croissant (gamétocytes de *P. falciparum*) et constate chez eux, autour de l'estomac, l'apparition de cellules pigmentées qui croissent de jour en jour. Il continue ses observations déterminantes sur les Plasmodium d'oiseaux, trouve que les oocystes de l'estomac libèrent des parasites filiformes qui s'accumulent dans les glandes salivaires et réussit la transmission expérimentale chez les oiseaux. Chez l'homme, la transmission expérimentale est réussie par Grassi à Rome en 1898 qui, après s'être acharné à nourrir sans succès des *Culex*, essaye par hasard des anophèles qui permettent enfin d'observer des formes sporogoniques de *P. falciparum* et de *P. vivax*. Le cycle complet du parasite chez l'anophèle est décrit en Italie par Bignami et Grassi en 1898. Schaudinn pré-tant en 1903 avoir vu les sporozoïtes inoculés par la piqûre du moustique pénétrer par les globules rouges. Cette observation ne sera jamais répétée. Peu de temps après, on constate au

contraire, que les parasites inoculés disparaissent de la circulation après une heure environ, car le sang des sujets infectés reste non infectieux pour d'autres sujets réceptifs pendant plusieurs jours. Il faut attendre l'apparition dans les prélèvements, des parasites intra-érythrocytaires pour réussir la subinoculation. D'où l'hypothèse d'un stade préliminaire de développement du parasite en dehors de la circulation sanguine. Ce développement pré-érythrocytaire sera découvert, d'abord chez les Plasmodium d'oiseaux en 1938 par Kikuth et Mudrow, puis chez les Plasmodiums de l'homme par Shortt et Gamham en 1948.

3- Le DDT, la quinine et le paludisme :

Jusqu'en 1935, on se contente de la quinine comme thérapeutique du paludisme : C'est un bon médicament, fiable, bon marché et peu toxique. Il faut attendre les guerres accompagnées de difficultés d'approvisionnement en écorce de quina, pour voir la recherche thérapeutique se mettre en action : entre 1930 et 1940, la pamaquine (Schuleman), la quinacrine (Mausse et Mietsh) et la chloroquine (Andersag) sont synthétisées ; entre 1945 et 1950, Burckhalter découvre l'amodiaquine et la primaquine, Hitchings la primaquine, Hitchings la pyriméthamine, Curd le clorproguanil, Davey et Rosele proguanil.

En 1939, Muller décrit les propriétés insecticides du DDT. Cette découverte, avec celle de la chloroquine, amène l'espoir de pouvoir un jour se débarrasser du paludisme à l'échelle de la planète et, entre 1950 et 1970, l'Organisation Mondiale de la Santé lance le programme d'éradication du paludisme. ("Monde

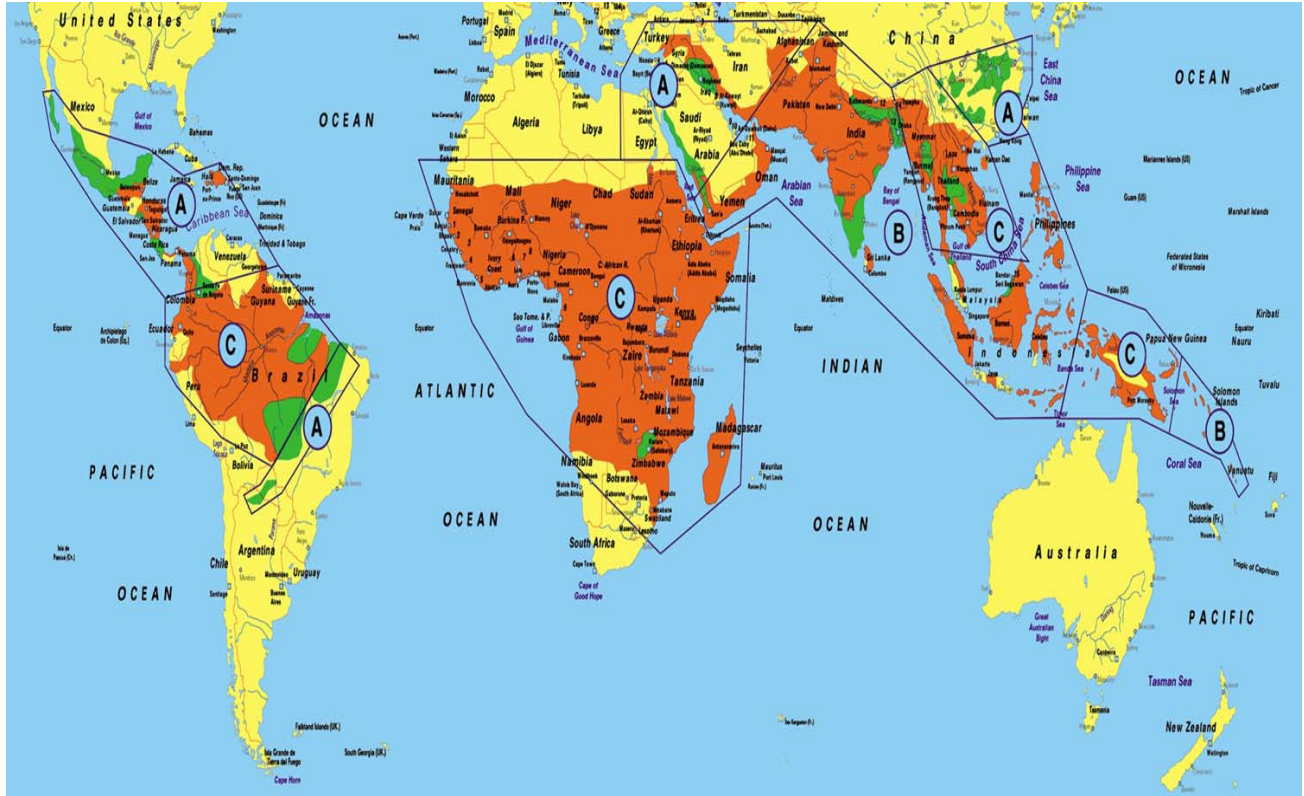
uni contre le paludisme") Des avant 1960, certains anophèles deviennent résistants au DDT. Les produits de remplacement sont plus chers, parfois plus toxiques et moins efficaces. Entre 1962 et 1970, l'apparition dans certaines régions du monde, de souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine relance la recherche de nouvelles molécules actives, mais les résultats sont assez décevants. Sans que les phénomènes de résistances en soient la cause exclusive, l'échec de l'éradication est reconnu à partir de 1970 et on ne parle plus que du "contrôle". En 1994, ces vers, extraits du premier livre des Poèmes de Pierre Ronsard (1960), son toujours d'actualité.

B - EPIDEMIOLOGIE

1- Dans le Monde :

Le paludisme pose un problème majeur de santé publique. Plus de 112 millions de cas annuels de paludisme sont observés dans le monde dont 85% en Afrique. (OMS, 1992) En Afrique, 1 à 2 millions de décès par an sont dus au paludisme. (OMS, 1992) Ces morbidités et mortalités ont un impact socio-économique négatif sur le développement des zones endémiques (journées de travail perdues, coût du traitement et de diagnostic) et entraînent donc une augmentation du budget de la santé. Le paludisme est une infection parasitaire qui sévit surtout dans les régions tropicales: sud-est de l'Asie, Moyen orient, Amérique latine et Afrique au sud du Sahara. La maladie est causée par quatre espèces de parasite qui sont *P. falciparum* et *P. malariae* (qui se trouvent dans tous les continents); l'espèce *P. vivax* (rare en Afrique subsaharienne); L'espèce *P. ovale* (Afrique, est moins fréquente ailleurs). L'incidence de la maladie est fonction de l'intensité de la

transmission. Le programme d'éradication du paludisme de l'OMS a été une réussite dans certaines zones, mais certains pays connaissent des difficultés dans la lutte contre la maladie, surtout en Afrique. Ces difficultés sont liées à l'apparition des parasites résistants à la chloroquine (médicament le moins cher) et l'émergence des moustiques résistants aux DDT. La conséquence de cet échec est aujourd'hui remarquable, le paludisme se manifeste dans les zones où il a été éradiqué, l'incidence ne cesse d'augmenter dans les zones où le paludisme continu à sévir.



Source : OMS

Figure 1 : Carte de distribution du paludisme dans le monde

Orange : Transmission du paludisme

Vert : Risque limite

Jaune : Pas de paludisme

Zone	Risques de transmission
A	Transmission, généralement très faible, de <i>P. vivax</i> , ou <i>P. falciparum</i> chloroquino-sensible
B	Transmission, généralement peu importante, de paludisme sensible à l'association chloroquine (ou atovaquone) + proguanil
C	<p>Transmission, généralement élevée de paludisme chloroquine-résistant.</p> <p>Choix (selon âge, antécédents, tolérance antérieure, autres médicaments en cours, durée et condition du séjour...) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - méfloquine. - Association chloroquine + proguanil ou proguanil + atovaquone. <p>Zones frontières Cambodge/Myanmar/Thaïlande : doxycycline.</p>
Toutes zones, toutes situations, avec ou sans chimioprophylaxie :	
Mesures de protection personnelle contre les insectes.	

Figure 1 : légende des zones de transmission

2- Les différents faciès épidémiologiques du paludisme en Afrique :

L'Afrique est un continent qui présente sur le plan géographique plusieurs faciès épidémiologiques, hétérogènes et dynamiques. De nombreux facteurs tels que les facteurs naturels, anthropologiques et biologiques interviennent dans la définition des faciès épidémiologiques.

L'Afrique compte cinq faciès épidémiologiques : [8] [9]

- **La strate équatoriale :**

Constituée par la zone de forêt et de la savane humide post forestière avec des précipitations supérieures à 1500 mm d'eau par an. La morbidité s'étale sur toute l'année. La pré muniton apparaît vers l'âge de 5ans. Elle est caractérisée par une bonne répartition des pluies permettant une transmission continue. Elle est intense et le taux de piqûres infectantes pourrait atteindre le nombre 1000 par habitant et par an.

Le paludisme sévit sur un mode endémique stable à transmission permanente.

- **La strate tropicale :**

Elle regroupe les savanes humides et semi-humides de l'Afrique de l'Ouest et de l'Est où les précipitations annuelles vont de 800 à 1500 mm d'eau. Elle s'effectue en une seule saison de 4 à 8 mois pendant laquelle se produit l'essentiel de la transmission, cette dernière est intense et le taux de piqûres infectantes varie de 100 à 400 par habitant et par an. La pré muniton apparaît vers l'âge de 10 ans. Le paludisme sévit sur un mode endémique stable à recrudescence saisonnière.

- **La strate désertique et semi désertique :**

Encore appelée strate sahélienne ou sahélo saharienne. La pluviométrie y est inférieure ou égale à 700 mm d'eau par année. Il s'agit du Nord Afrique (Nord du Niger et du Mali), et du désert de Kalahari. La pré muniton est beaucoup plus longue à apparaître avec la possibilité de voir un paludisme grave chez l'adulte. Le paludisme sévit sur un mode instable à transmission épisodique.

- **La strate montagnarde :**

Surtout représentée par l'Afrique de l'Ouest (Niger, Sénégal), c'est la zone des vallées et des hautes terres, située au dessus de 1000 m d'altitude. La période de transmission y est très courte et il peut y avoir des années sans transmission. Faute de pouvoir acquérir une pré muniton la quasi-totalité de la population peut être touchée lors des épidémies.

- **La strate australe :**

Appelée aussi strate lagunaire, ce sont essentiellement les plateaux d'altitude situés au sud du bloc forestier centrafricain.

- **Les îles des Comores et de Madagascar :**

Elles réunissent sur leur territoire la plus part des différents faciès africains.

3- Au Mali :

Malgré les mesures de protection individuelles et collectives et le traitement systématique des cas, préconisés par le Programme National de Lutte contre le paludisme (PNLP), le paludisme reste une maladie endémique, et est la cause de 16% de morbidité, 13% de mortalité. [5] La maladie est causée par quatre espèces de *Plasmodium* qui sont *P. falciparum* (80 – 90%), *P. malariae* (10-15%), *P. ovale* (1%) et *P. vivax*, un cas retrouvé au Nord, [11] Ainsi le Mali est l'un des rares pays où se trouvent les 4 espèces. L'*Anophèles gambiae sl* et l'*Anophèles funestus* sont les vecteurs majeurs de la transmission du paludisme. [12]

La lutte contre le paludisme semble être compromise. En effet, le développement de la résistance observée chez le parasite contre les antipaludiques et chez le moustique aux insecticides tels que la DDT et la perméthrine continue à s'amplifier.

Cette résistance varie des zones. Ainsi, le gène de résistance Kdr était présent chez près de 100% de la population d'*An gambiae s.l* en zone exondée de Pimpéréna.

[13] L'utilisation abusive des pesticides, les mauvais comportements et habitudes de la population et le faible revenu des populations sont venus s'ajoutés à ces phénomènes de résistance, ce qui fait que la lutte contre le paludisme pose beaucoup de problèmes aux acteurs de la santé.

Sur le plan épidémiologique, des études faites par Doumbo en 1992 montrent que le Mali est un pays d'endémie palustre avec 5 faciès épidémiologiques de transmission:

- une zone de savane à transmission saisonnière longue de 4 – 6 mois.
- une zone de transmission saisonnière courte, inférieure à 4 mois, qui correspond à la zone du sahel.
- une zone de transmission sporadique, voire épidémique correspondant au Sahara.
- des zones de transmission bi ou plurimodale correspondant au delta intérieur du fleuve Niger et les zones de barrages : Sélingué, Manantali et Markala.
- des zones peu propices à l'impaludation : les milieux urbains (Bamako, Mopti).

3-1- Le paludisme en milieu urbain :

L'épidémiologie du paludisme est fonction de l'écosystème qui conditionne-la

Prolifération des moustiques, et de l'accessibilité aux antimalariques. Les villes, à forte urbanisation présentent des prévalences faibles avec un risque élevé de symptômes sévères du paludisme. L'indice plasmodique de 11,7% et de l'indice splénique de 8,2% obtenus au cours d'une étude prospective dans la ville de

Bamako permettent de classer la zone urbaine bamakoise en zone d'hypoendémie palustre. [14] Durant la période propice à la transmission, à cause de la pollution, il y a une forte prolifération des gîtes larvaires qui ne durent pas dans le temps. Durant la saison sèche, les points d'eau formés par les eaux usées ne sont pas propices à la prolifération d'*Anophèles gambiae*, le plus important vecteur du paludisme au Mali.

Ainsi il a été observé en milieu urbain de Bamako une forte prévalence de *Culex* sp. Avec 99,3% d'*Aedes aegypti* tandis que la population d'*An. gambiae sl* représentait seulement 0.4%. L'utilisation intempestive des antimalariques conduit à la clairance des infections permettant la sélection des souches résistantes aux médicaments utilisés. A partir de ces considérations, les sujets vivant en milieu urbain et n'ayant pas assez de Contact entre le parasite et le vecteur sont capables par conséquent de développer le paludisme sévère. La densité anophélienne en milieu urbain était faible par rapport à celle observée en milieu rural, ainsi il a été observé 2,5 anophèles par case à Bamako (Bankoni) alors qu'elle était de 23,7 par case en milieu rural de Donéguébougou. [15]

Les mesures de prévention et la proximité des Centres de Santé, font que les milieux urbains constituent des zones peu propices à l'impaludation. [14]

3-2- Le paludisme en milieu rural :

L'épidémiologie du paludisme en milieu rural est caractérisée par une forte prévalence de porteurs de parasites. La prévalence de 75% est observée parmi les

enfants de 0 à 9 ans à Bancoumana. Tandis qu'à Safo, la prévalence chez les adultes se situait autour de 25% [16] A Missira, à 45 km de Kolokani, la prévalence du paludisme se situait à 53% au mois d'octobre parmi les sujets de 0 à 80 ans (Koita, article en préparation).

Dans les zones rurales du Mali, les données de la résistance parasitaire varient selon les lieux : à Kollé elle était de 25,8% dont 17,3% de RI, 3,1% de RII et 6,2% de RIII [17] ; à Donéguébougou elle était de 13,5% en 1994 et 17,7% en 1995 [18]; à Safo et Dialakoro elle était respectivement en 1991 de 24% et 3,3%, en 1992 de 4,6% et 25,3%. [19] Malgré l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides et les campagnes de sensibilisation pour le changement de comportement de la population, le paludisme reste la maladie la plus fréquente et meurtrière. Les formes dangereuses (coma) généralement connues sous le nom de « cônô », sont fréquentes chez les enfants de 2 à 10 ans vers le mois d'octobre et de novembre. Elle est la première cause des fièvres et de l'anémie durant la saison des pluies et est fonction de la charge parasitaire et de l'âge. [20] Le problème de recherche posé ici est de savoir si cette hétérogénéité du paludisme sur le plan écologique est sous-tendu par une hétérogénéité des souches de *P. falciparum*.

C - GENERALITES SUR LE PALUDISME

1-Agents pathogènes :

les quatre espèces plasmodiales inféodées à l'homme, sont :

-*Plasmodium falciparum* : Elle est responsable de la fièvre tierce maligne. C'est l'espèce la plus redoutable et la plus intensément répandue. Elle est responsable de la quasi-totalité des décès dus au paludisme. Elle représente 85 à 90% des cas de formule parasitaire au Mali. Elle attaque aussi bien les érythrocytes jeunes que les plus âgés. [10] L'espèce *p. falciparum* est surtout répandue dans la zone intertropicale où le paludisme sévit de façon endémique à cause de la température et de l'humidité qui entraînent des conditions favorables au développement des moustiques. La schizogonie se passe dans les organes profonds tels que le foie, le cerveau, les reins et le cœur. Cette espèce est la plus dominante en Afrique.

-*Plasmodium malariae*: Cette espèce représente 10 à 14% des cas, c'est l'agent de fièvre quarte, c'est un parasite qui a surtout des affinités pour les globules rouges âgés. Cette préférence peut avoir des conséquences à type néphrite parfois grave. Ce parasite a une distribution mondiale mais très inégale, il est essentiellement présent en Afrique et en Asie. Cette espèce n'est pas meurtrière mais peut entraîner des rechutes jusqu'à 20 ans après la primo-infection due à la présence des formes pré-érythrocytaires s'exprimant à l'occasion d'une agression, telle une splénectomie. [21]

-*Plasmodium ovale*: Cette espèce représente 1% des cas, c'est le parasite de préférence des hématies jeunes, responsable de fièvre tierce bénigne. Il est présent sur toutes les régions où *P.vivax* est absent ou rare. (Afrique noire) Cette espèce ne tue pas mais entraîne des rechutes pendant plusieurs années (2 à 5 ans) après l'inoculation sporozoaire par la présence de formes hypnozoïtes au niveau hépatique.

-*Plasmodium vivax*: Sa présence a été confirmée au Nord du Mali dans nos populations leucodermes en 1998 sous forme de foyers autochtones. [22]

Cette espèce est aussi responsable de fièvre tierce bénigne. Ses merozoïtes ont la même préférence que *p. ovale* c'est-à-dire les globules rouges jeunes. Il faut noter que pour ce parasite la pénétration dans les hématies nécessite la présence de l'antigène Duffy. [23] En effet, ce parasite n'envahit que des individus ayant l'antigène Duffy positif (rare dans la race noire). Ce qui explique sa répartition géographique actuelle (Asie, Amérique, et exceptionnellement en Afrique Nord). Dans de nombreuses parties du monde cette espèce co-existe avec *P.falciparum*. Elle est aussi responsable de rechutes 2 à 3 ans après l'infection, liée aussi à des formes dormantes au niveau du foie. (hypnozoïtes) [21]

Le plasmodium est un sporozoaire ayant deux types de multiplication :

- Une multiplication sexuée (sporogonique) chez le moustique,
- Une multiplication asexuée (schizogonique) chez l'homme.

2- Vecteurs :

Le vecteur est un moustique *culicidea* du genre *Anophèles*. Les espèces vectrices sont nombreuses et d'autant plus redoutables qu'elles ont une affinité pour l'homme. (Espèces anthropophiles) Elle se nourrissent dans les maisons. (Espèces endophiles ou domiciliaires) Seule la femelle hématophage assure la transmission.

Au Mali, ce sont les membres du complexe *Anophèles gambiae sl* et *Anophèles funestus* qui transmettent le paludisme entre 18 heure et 6 heure du matin. Leur durée de vie moyenne est d'un mois.[24]

3- Mode de transmission :

L'épidémiologie du paludisme comporte l'étude de quatre éléments dont la réunion simultanée est indispensable au développement de la maladie :

❖ La présence des hommes porteurs de gamétocytes du plasmodium dans le sang périphérique : le développement du parasite ne se poursuit que lorsque les gamétocytes sont ingérés par le moustique *Anophèles*. Cela suppose que le portage des formes sexuées est essentiel dans le développement du parasite, en effet c'est chez le moustique *Anophèles* qu'a lieu les recombinaisons pendant la méiose. [23 et 26] Ainsi, les porteurs de gamétocytes sont essentiels dans la transmission, d'où l'idée de la recherche d'un vaccin bloquant la transmission entre l'homme et le vecteur.

❖ L'existence d'une population d'anophèles vecteur : Très souvent la présence d'anophèles ne signifie pas transmission malgré la présence de porteur de gamétocytes. Pour qu'il ait une transmission il faudra une compatibilité entre le

parasite et le vecteur ! Le parasite a besoin de condition physiologique pouvant permettre son développement (sa morphogénèse) en défiant la réponse immunitaire de son hôte. C'est ainsi que les moustiques du genre *Culex* et *Aedes* comprennent plusieurs espèces qui se gorgent sur les hommes mécanismes qui explique cette incompatibilité : Présence d'une toxine qui peut activement inhiber ou arrêter le développement du parasite et le phénomène d'encapsulation.[27]

❖ La présence d'homme réceptif au plasmodium : Des études ont bien montrée la présence de récepteurs antigéniques par lesquels les parasites pénètrent les globules rouges. C'est ainsi que les antigènes Duffy sont nécessaire pour l'infection des hématies par *p.vivax*. [23] C'est pour cette raison que l'infection par *p.vivax* sont rares dans les populations mélanodermes qui sont Duffy négatifs en Afrique.

❖ Des conditions écologiques favorables.

4- **Facteurs favorisant la transmission :**

Les facteurs environnementaux tels que la température, la pluviométrie et l'humidité relative sont des éléments déterminants dans l'épidémiologie du paludisme.

❖ La température : la relation entre le niveau de développement du vecteur et la température a été décrite par des auteurs. Selon Lactin et al : Le taux de croissance du vecteur augmente à partir de zéro et atteint un seuil maximum et décroît rapidement à zéro à une forte température. (Température létale) [26] Il semble que les températures extrêmes ont peu d'effets sur la survie des œufs, et peu est connu sur la mortalité des larves et des puces. Des études comme celles d'Ohta [28] ont montré que la température des mares et étangs avec une profondeur de 5 à 10 cm

est déterminé entre plusieurs facteurs climatiques comprenant, les radiations solaires, la température ambiante, et la vitesse du vent. La température ambiante au niveau du micro habitat de l'adulte du vecteur est importante dans la détermination de la durée du cycle d'oviposition. Pour *Anophèles gambiae sl* par exemple, c'est deux jours à 25° C, mais peut s'étendre à 3-5 jours à des températures très basses. La température joue un rôle important dans le développement du vecteur mais aussi sur la sporogonie du parasite. La durée du cycle s'allonge lorsque la température diminue dans les zones où la température est inférieure à 18° C, la population anophélienne pourrait être inexistante.

❖ La pluviométrie : plusieurs vecteurs utilisent différents gîtes au niveau desquels ils déposent leurs œufs (canaux d'irrigation, marécages etc....) aussi longtemps que l'eau est propre et pas trop ombragée. Dans les zones semi-arides, ces gîtes ne sont disponibles qu'avec la pluie. L'association de la pluviométrie et des épidémies de paludisme a été reconnue il y a de cela des décennies. [29] Pendant qu'une précipitation peut accroître les populations de vecteurs (en augmentant le nombre de gîtes larvaires potentiels pour la population anophélienne), un excès de pluie peut au contraire perturber les petits gîtes larvaires avec destruction des œufs et des larves. Ainsi, la distribution de la pluviométrie sur une période de temps bien donnée peut être plus essentielle dans le développement du moustique que la quantité de pluie donnée, puisque les gîtes doivent être stables, du dépôt des œufs à l'émergence de l'adulte. En effet la quantité de la surface d'eau disponible qui est le facteur le plus important pour le

développement des moustiques dépend de la quantité et de la fréquence des pluies mais aussi de la topographie et de la porosité du sol.

❖ L'humidité relative : Elle n'agit pas sur le parasite mais contribue principalement à la longévité du vecteur, plus l'humidité relative est élevée, plus les chances de survie du vecteur à l'âge épidémiologiquement dangereux sont grandes. Au-dessous de 60% d'humidité relative, les vecteurs ont moins de chance de survie durant le cycle sporogonique.[30]

5 - Cycle évolutif :

Le cycle parasitaire est très complexe. Le parasite passe par des stades différents, où le *Plasmodium* change de morphologie, d'antigénique. Le parasite a deux modes de reproduction qui sont la phase asexuée (schizogonie) qui se passe chez l'homme et la phase sexuée (sporogonie) qui se passe chez le moustique (Fig. 2).

1-1- Cycle parasitaire chez l'homme.

Après inoculation du sporozoite par le moustique lors d'un repas sanguin, la

Multiplication asexuée commence par la multiplication des merozoïtes qui se divisent pour donner des schizontes dans le foie (hépatocytes): c'est le stade exo-érythrocytaire.

Cette phase est asymptomatique et correspond à la période d'incubation. (8 -12 jours)

Après le foie, le cycle continue dans le sang, par la libération des merozoïtes après l'éclatement des schizontes hépatiques.

Les merozoïtes venant du foie, attaquent les globules rouges en devenant des

trophozoites qui utilisent l'hémoglobine pour s'accroître et se multiplier formant ainsi des schizontes. Ces schizontes résultent des divisions nucléaires des trophozoites en formant des corps en rosace qui peuvent contenir 8 à 32 merozoites. Les corps en rosace, éclatent et libèrent dans le sang de nouveaux merozoites qui sont capables d'envahir d'autres globules rouges ou de se différencier en gamétocytes mâles et femelles. Au moment du repas sanguin, le moustique ingère tous les éléments parasites qui sont tous digérés à l'exception des gamétocytes qui vont continuer le reste du cycle chez le moustique vecteur.

1-2 Cycle parasite chez le moustique :

C'est la phase sexuée ou la sporogonie. Les gamétocytes qui sont haploïdes vont se transformer en gamètes se fusionnant pour donner un oeuf diploïde. C'est à ce niveau que les chromosomes s'apparient et se croisent. Cet oeuf va subir une division réductionnelle lors de la méiose pour donner naissance à un élément haploïde mobile appelé ookinète. L'ookinète traverse la muqueuse intestinale du moustique et s'enkyste dans la partie externe pour donner naissance à l'oocyste. Ces oocystes contiennent des sporozoïtes qui peuvent migrer vers les glandes salivaires. Lors d'un repas sanguin, ces sporozoïtes sont injectés chez un sujet sain. La sporogonie dure en moyenne 15 jours.

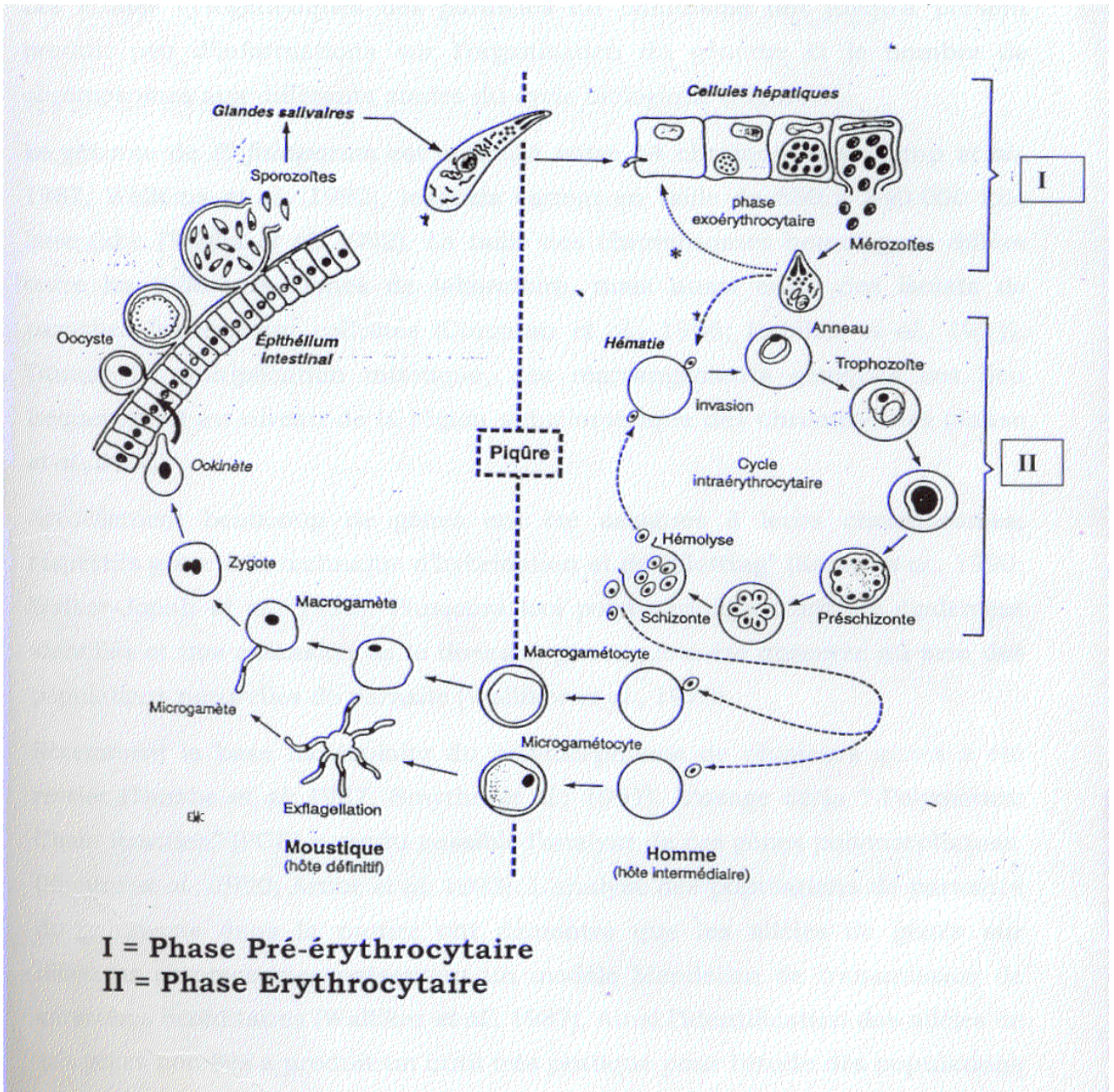


Figure 2 : Cycle évolutif du Plasmodium

Encyclopédie Médico-Chirurgicale Tome 48-507-A-10

6- Physiopathologie :

L'interaction entre le parasite et son hôte vertébré se reflète par l'apparition des Symptômes cliniques. Cette interaction peut engendrer des perturbations physiopathologiques qui peuvent être :

6-1- Troubles cliniques et biologiques

Ils se manifestent par:

- une élévation de la température, due à la production des substances pyrogènes lors de l'éclatement des schizontes,
- une anémie hémolytique due à la destruction des hématies, se traduisant par une pâleur conjonctivale et un sub-ictère dû à l'hémoglobine libérée et transformée en bilirubine par le foie,
- une thrombopénie responsable d'hémorragie,
- la splénomégalie due à l'activité de destruction des hématies parasitées retenues par la rate,

6-2- Hyperthermie

C'est l'une des toutes premières manifestations cliniques, due à la production de

Substances pyrogènes lors de l'éclatement des globules rouges. L'une des

Conséquences de l'éclatement des globules rouges est la fièvre, qui pourrait être grave avec une augmentation de la parasitémie. Ces substances ont la capacité d'agir sur le centre thermorégulateur du système nerveux central.

6-3- Hyperparasitémie

L'hyperparasitémie est l'une des causes de la complication du paludisme, surtout chez les enfants et les voyageurs. (Sujets neufs) C'est un phénomène fréquent dans les infections à *P. falciparum*, dû au fait que les globules rouges sont infectés à tous les âges. La densité parasitaire définissant l'hyperparasitémie n'est pas bien connue, mais certains auteurs l'estiment à 10^5 parasites par mm³ de sang. L'hyperparasitémie est un paramètre caractérisant le paludisme sévère. Elle peut influencer les phénomènes comme l'anémie, l'hypoglycémie, l'hyperthermie, le neuropaludisme, ainsi que des complications rénales. [31]

6-4- Anémie palustre :

C'est l'une des complications de l'infection palustre. Il y a trois mécanismes qui favorisent sa survenue :

1] *La lyse des globules rouges au cours du cycle intra érythrocytaire* : Durant ce cycle, les acides aminés de l'hémoglobine sont utilisés par le parasite, et l'hème est transformé en hémozoïne; la lyse des globules rouges est un des facteurs très importants dans la survenue de l'anémie, suggérant probablement une relation directe entre la densité parasitaire et l'anémie.

2] *La destruction massive des globules rouges infectés par la rate, qui est favorisée par l'opsonisation des hématies par des molécules d'immunoglobuline G.*

3] *La suppression de l'érythropoïèse par les cytokines tumor necrosis factor – α (TNF α) et interleukine -1 (IL-1)*: En effet, plusieurs études ont montré qu'il y a une baisse de la production de jeunes hématies à partir de la moelle osseuse par

l'intermédiaire de cytokine. [33] Les cytokines telles que TNF- α seraient impliquées dans la suppression de l'hématopoïèse ou dans la production anormale des hématies.

6-5- Splénomégalie palustre:

La rate, organe essentiel, agit comme moyen de défense par séquestration d'hématies parasitées et sans doute d'hématies saines sensibilisés par les antigènes plasmodiaux. Elle participe également au déclenchement des mécanismes cellulaires humoraux.

L'hypertrophie de la rate est la conséquence de l'hyperactivité du système monocyte macrophage chargé de débarrasser l'organisme aussi bien des pigments malariques que des débris érythrocytaires.

Chez l'enfant de 2 à 9 ans, la fréquence des splénomégalies est considérée comme un bon indice de la morbidité palustre. Dans les zones d'endémie palustre stable, elle disparaît progressivement entre 10 à 15 ans, témoignant de l'acquisition de la pré muniton. Quelques adolescents gardent cependant une splénomégalie modérée, dure, sans retentissement, qui persistera indéfiniment. [34]

Stade de classification de la splénomégalie

Stade 0: Rate de volume normale, non palpable même en inspiration profonde ;

Stade 1: Rate palpable lors de l'inspiration profonde ce qui est normale chez le nourrisson, mais pathologique chez l'adulte ;

Stade 2: Rate palpable lors de la respiration normale, mais qui ne dépasse pas l'horizontale passant à égale distance entre le rebord costal et l'ombilic ;

Stade 3: Rate qui descende au-dessous de cette ligne, mais qui ne dépasse pas l'horizontale passant par l'ombilic ;

Stade 4: Rate qui descende au-dessous de l'ombilic, mais ne dépasse pas une ligne passant à égale distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne

Stade 5: Rate qui descend au-dessous de cette ligne et qui est palpable dans la fosse iliaque gauche.

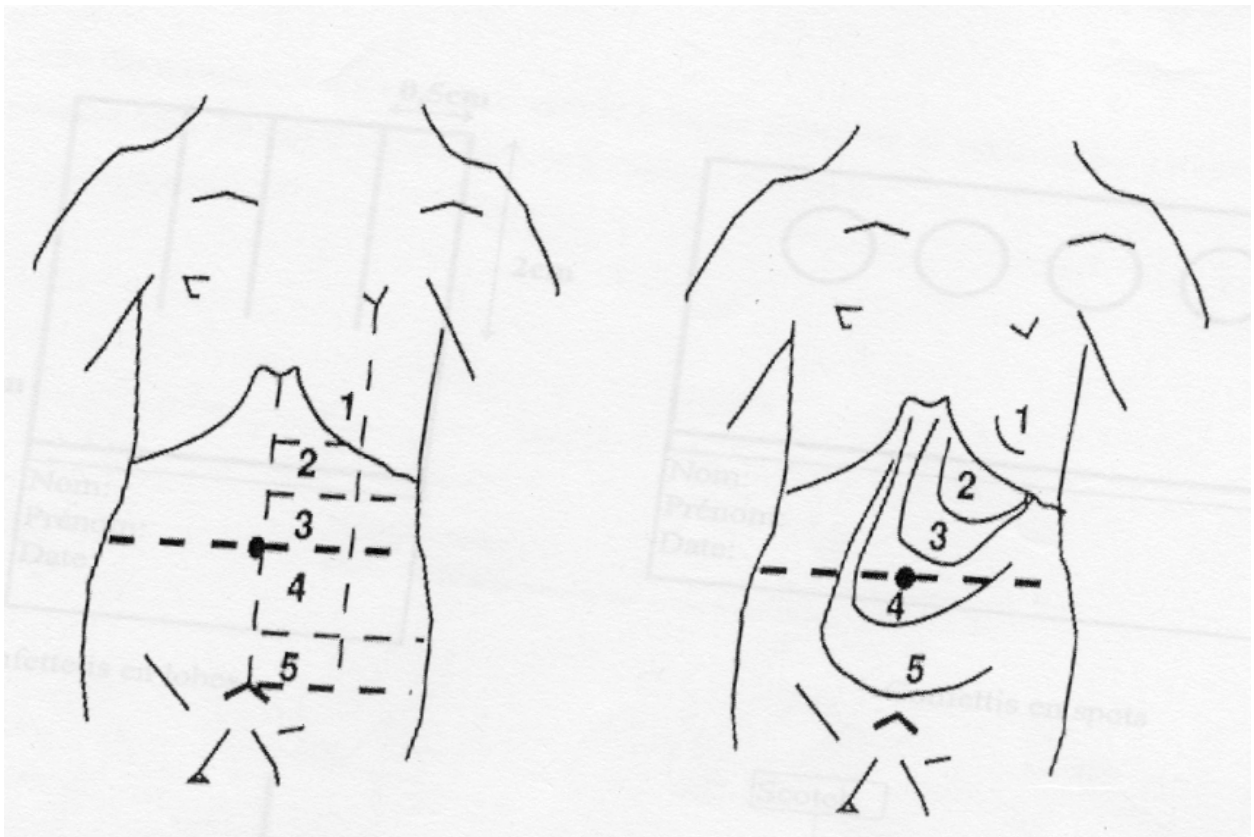


Figure 3 : Classification de la splénomégalie selon HACKETT (OMS, 1963)

6-6- Hypoglycémie :

Selon white *et al.*, 1983b; Taylor *et al.*, 1988, [32 ;35] 23 à 32% des patients présentant les symptômes palustres sont admis avec un taux de glucose de l'ordre de 2,2 mmol/l ou 40 mg/dl L'hypoglycémie est l'une des complications métaboliques de l'infection palustre due à une augmentation de la consommation de glucose par le parasite. Au cours de la phase asexuée érythrocytaire, le parasite qui n'a pas de cycle de Krebs, métabolise le glucose disponible dans le sang en milieu anaérobie, produisant ainsi deux molécules de pyruvate ou de lactate avec un rendement de deux molécules d'ATP pour chaque molécule de glucose. Ce qui fait que l'hyperparasitémie peut entraîner une hypoglycémie et une acido-lactose. L'insuffisance de glucose dans le sang pourrait aussi être due à une incapacité du foie de produire du glucose à partir du glycogène. L'hypoglycémie est une des particularités de la sévérité de l'infection palustre chez les enfants, elle peut être aggravée par certains facteurs : [31]

-une diminution de l'apport oral,

-effondrement du niveau du glycogène,

-une production de l'insuline du pancréas par l'action de la quinine sur les cellules bêta de Langherans,

-une inhibition de la néoglucogenèse par le TNF- α et l'IL-1.

6-7- Le neuropaludisme : (coma et convulsion)

Fréquemment rencontré avec l'infection par *Plasmodium falciparum* chez les enfants, le neuropaludisme résulte généralement d'une diminution du flux sanguin aboutissant à une anoxie cérébrale, et d'une augmentation de la production

cérébrale d'acide lactique. Une autre source de production de lactate au niveau du plasma serait due au métabolisme du glucose par *P.falciparum* et la régénérescence du lactate. Ce qui conduit à une hypoglycémie et une augmentation de la concentration du lactate au niveau du cerveau. Certaines cytokines, telles que TNF- α , et IL-1, influent beaucoup dans la survenue du neuropaludisme. Des études ont montré que le niveau de la concentration de TNF- α est en relation avec la sévérité de l'infection palustre; [34 ;36]. Le TNF α est produit par les macrophages, [37,38] et est la cause de plusieurs manifestations physiologiques chez l'homme. [39] Ces cytokines seraient des facteurs d'induction des récepteurs (CD36, VCAM, ICAM...) pour le parasite (tableau 1) Le neuropaludisme serait due à une action mécanique se traduisant par une obstruction des capillaires et veinules au niveau du cerveau, aboutissant à un dysfonctionnement cérébral. C'est ainsi qu'apparaissent cliniquement des crises neurologiques telles que : le coma et les convulsions.

La formation de rosettes par les hématies non infectés avec les cellules endothéliales contribuerait beaucoup aux manifestations cérébrales. Cette quasi-totalité d'adhésion du parasite aux cellules de l'hôte est réalisée par l'intermédiaire d'une molécule, l'Erythrocyte Membrane Protein 1 (EMP1) exprimé par le parasite et transportée à la surface des globules rouges infectés. Ces protéines de surface sont exposées au système immunitaire de l'hôte. En réponse à ces attaques, le parasite produit sans cesse de nouveaux variants d'EMP1 qui viennent remplacer le précédent variant à la surface des cellules. Ce processus permet à *P. falciparum* d'entretenir une infection constante. [40] Les anticorps anti-rosettes protégeraient

l'homme contre le paludisme cérébral, tel que l'AC monoclonal de PfHRP1.(*P. falciparum* Histidine Rich Protein 1) [41]

6-8 – Complications du paludisme:

Elles peuvent être rénales, pulmonaires, et ou gastro-entérites.

6-8-1 Rénales :

L'infection palustre, surtout avec *P. falciparum* provoque une défaillance rénale, due à une adhésion de globules rouges infectés aux micro- capillaires du cortex rénal. Cette adhérence diminuera en conséquence la diurèse.(Inférieure à 400 ml par 24 heures chez l'adulte) Elle est réversible après un bon traitement. La défaillance rénale est surtout fréquente chez les patients traités avec la quinine ou la quinine, et est rare en zone endémique.

6-8-2 Pulmonaires

L'œdème pulmonaire est observé dans l'infection palustre, comme dans les cas

D'infection à bactérie gram négatif. Souvent cette complication pulmonaire

S'accompagne d'une défaillance cardiaque. [42 ; 43]

6-8-3 Diarrhéiques :

C'est la complication la plus fréquente chez les enfants en zone endémique.

L'examen histopathologique de l'intestin des enfants décédés montre que la complication est due à une adhérence des globules rouges infectés dans les micro veinules de l'intestin.

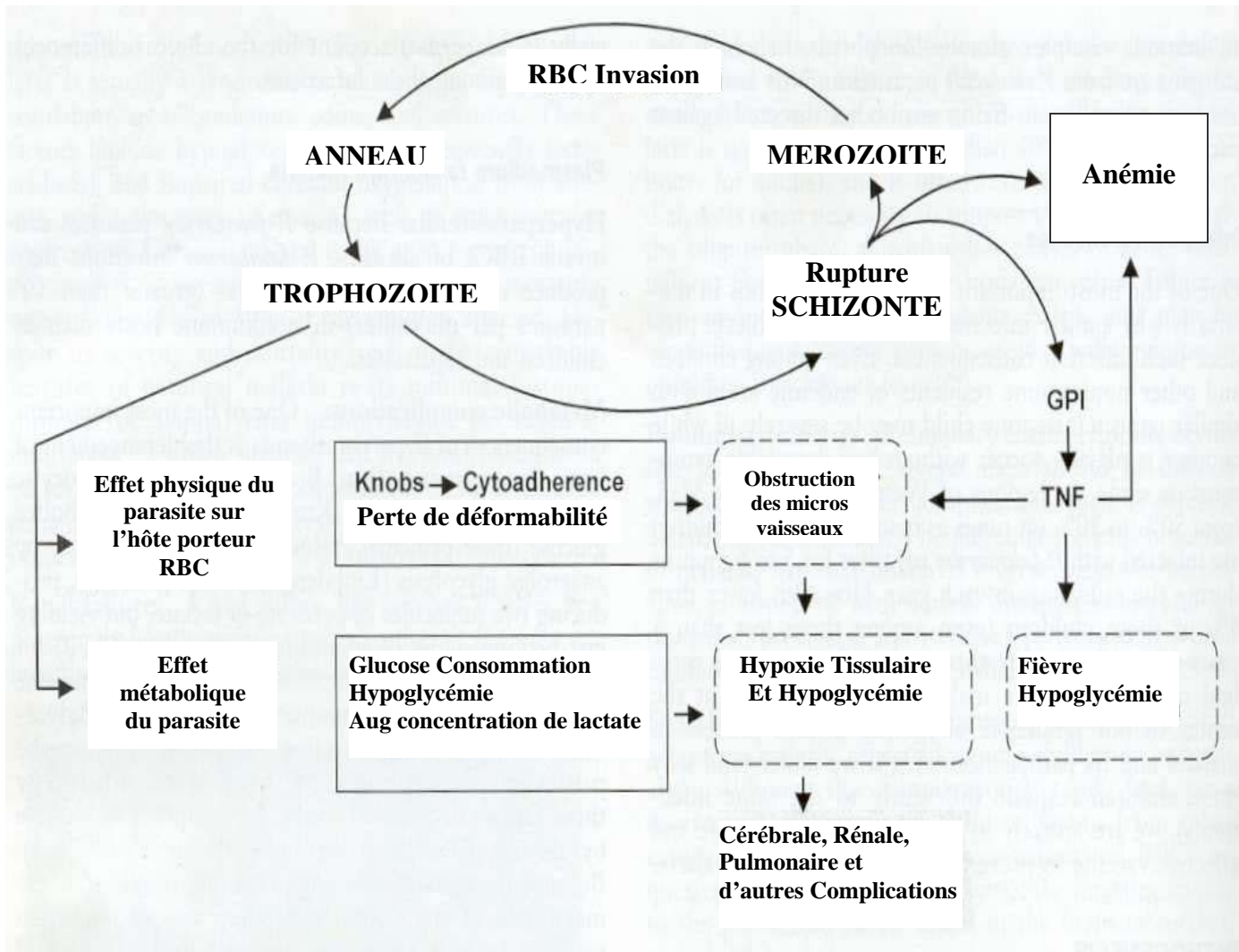


Figure 4 : Récapitulatif de la pathologie de l'infection palustre

Source : From Krogstad DJ : plasmodium species (malaria) . in Mandell GM (ed): Principles and Praticte of Infection diseases, Ed 4. New York, Churchill-Livingstone, 1995.)

7- Formes cliniques :

❖ **Le paludisme du primo invasion :**

Il frappe les sujets neufs et les enfants de moins de 5 ans. Il associe habituellement :

- Une fièvre à 39-40°C continue, parfois irrégulière ;
- Un malaise général : courbatures, céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, et diarrhée (classique 'embarras gastrique fébrile) et des myalgies. L'examen physique trouve une discrète hépatomégalie douloureuse sans splénomégalie.

❖ **Accès palustre simple :**

Les accès se produisent sur une période de 36 à 48 heures pour *P. falciparum*. Ils évoluent de façon stéréotypée en trois phases :

- Phase de frissons (dure une heure) : sensation de froid intense, le malade grelotte et accumule des couvertures. La température monte à 39°C, le pouls est rapide, la tension artérielle est basse ; il existe parfois une splénomégalie.
- Phase de chaleur (2 à 6 heures) : la température atteint 40°C ; la peau est brûlante. Le malade rejette les couvertures. Soif, nausées, céphalées sont fréquentes. La rate diminue de volume.
- Phase de sueurs (1 à 2 heures) abondantes, le malade mouille ses draps. La température chute, suit une sensation de bien être pour le malade.

L'accès palustre est considéré comme simple car il n'est associé à aucun signe de gravité.

❖ **L'accès palustre grave et compliqué :**

L'OMS, défini en 1990 (réactualisée en 2000) comme étant la présence de formes asexuées de *P. falciparum* dans l'étalement du sang, associé à un ou plusieurs signes cliniques et biologiques suivants:

- Trouble de la conscience, coma irréductible ayant duré plus de 30 mn ;
- Convulsions répétées avec plus de deux épisodes en 24 heures ;
- Chute brutale de la pression artérielle systolique : ≥ 70 mm Hg chez l'adulte et ≥ 50 mm Hg chez l'enfant ;
- Œdème pulmonaire ou syndrome de détresse respiratoire ;
- Ictère cutanéomuqueux ;
- hypoglycémie : $\leq 2,2$ mmol/l (0,4g/l) ;
- créatinémie : ≥ 165 μ mol/l ;
- Hb ≤ 7 g/dl ;
- Hématocrite (Ht) $< 15\%$;
- pH $\leq 7,25$; HCO₃ ≤ 15 mmol/l ;
- Hyper bilirubinémie ≥ 50 mmol/l

On associe à ces critères : les troubles digestifs (vomissement, diarrhée), une densité parasitaire $\geq 5\%$ des hématies parasités, hyper pyrexie $\geq 40^{\circ}\text{C}$, patients à

risque (enfants de moins de 5 ans, femmes enceintes, sujets âgés), faiblesse générale empêchant le sujet de s'asseoir ou de marcher sans aide en absence d'autres causes neurologiques.

❖ **La fièvre bilieuse hémoglobinurie :**

Elle est rare, mais il y a actuellement une résurgence de ce syndrome dû à un accident immuno-allergique à la quinine et à d'autres molécules qui lui sont chimiquement proches (ce sont les amino-alcools : méfloquine, halofantrine.) C'est la conséquence directe de l'apparition des résistances à la chloroquine de *P. falciparum* en Afrique centrale de l'Ouest justifiant l'utilisation intempestive et itérative de la quinine et autres molécules apparentées. Elle survient chez les sujets résidant en zone d'endémie, chroniquement impaludée. Il s'agit d'un tableau d'hémolyse aiguë intra vasculaire associant :

- Une fièvre associée;
- Des vomissements
- Des lombalgies suivies d'émission d'urines rouges "porto" ;
- Parfois un état de choc et oligo-anurie ;
- Ictère grave et pâleur, grave hépatosplénomégalie.

Biologiquement, il y a une anémie sévère de type hémolytique, une hémoglobinurie, une cylindriurie et une insuffisance rénale. Sur le frottis mince et la goutte épaisse, il existe peu ou pas d'hématozoaires.

❖ **Le paludisme viscéral évolutif :**

C'est une fébricule qui s'accompagne d'une altération de l'état général dont l'amaigrissement est le principal symptôme. Sa caractéristique essentielle est la présence d'une volumineuse splénomégalie sensible, constante chez l'enfant. L'examen clinique retrouve des signes en faveur d'une anémie : pâleur, dyspnée, tachycardie, œdème des membres inférieurs. En zone d'endémie, les enfants de 2 à 5 ans sont les plus touchés. La goutte épaisse révèle parfois de rare *P. falciparum*. L'évolution sous traitement se fait vers la guérison. En absence de traitement les poussées se succèdent mais une régression est possible lors de l'acquisition d'immunité efficace.

8 – Diagnostic biologique :

8 -1- Méthode morphologique :

Les méthodes les plus anciennes et toujours utilisées en laboratoire sont basées sur l'observation directe au microscope de la morphologie des différents parasites dans les hématies.

La goutte épaisse : il s'agit d'une technique de concentration des globules rouges qui permet l'étude qualitative du plasmodium par observation directe au microscope : c'est le diagnostic de certitude. Elle constitue la technique de choix dans les enquêtes épidémiologiques.

Le frottis mince : méthode de référence également, il permet comme la goutte épaisse de mettre en évidence les hématozoaires intra érythrocytaire mais n'est pas

préconisé pour l'évaluation quantitative de la parasitémie, il est très pratique dans la détermination des espèces.

-Matériel:

- Lames porte-object
- Vaccinostyles stériles.
- Alcool à 90°
- .Coton hydrophile
- Marqueur indélébile
- Boîtes de collection de type OMS
- Bacs de coloration
- Epruvettes graduées de 100cc et 500cc
- Râtelier, chronomètre, huile d'immersion.
- Solution de Giemsa
- Eau distillée tamponnée (pH = 7,2)
- Comprimés tampons (1 comprimé pour un litre d'eau distillée)
- Epruvette graduée
- Râtelier
- Minuterie
- Microscope optique

- Crayon de papier

- Mode opératoire

Il consistait à désinfecter le bout du troisième ou du quatrième doigt avec l'alcool, et de faire une ponction capillaire avec un vaccinostyle stérile. La première goutte était enlevée avec du Cotton sec. La deuxième goutte était déposée au milieu de la lame dégraissée et portant le numéro de l'individu. A l'aide d'une seconde lame, on procède à la défibrillation mécanique par des mouvements circulaires de sorte à avoir un diamètre d'environ 1 cm. Les gouttes épaisses réalisées étaient conservées dans les boîtes de collection à l'abri de la poussière et des mouches, séchées, les lames étaient colorées et lues.

- Coloration

Après séchage, les lames étaient placées dans les bacs de coloration et immergées dans la solution de Giemsa à 3% (solution fabriquée à partir d'eau tamponnée à pH =7,2) pendant 45 minutes. Après ce temps, la fine pellicule superficielle est chassée en ajoutant doucement de l'eau tamponnée. Les lames sont ensuite rincées et séchées.

- Lecture :

Elle était faite au microscope optique à immersion (objectif x100). La densité a été établie par comptage des parasites sur 300 leucocytes et les résultats exprimés en nombre de parasites par ml de sang sur la base de 7500 leucocytes comme moyenne du nombre leucocytaire par μ l de sang.

Les charges parasitaires supérieures ou égales 100 000/µl ont été définies comme charges hyperparasitaires. Un contrôle de qualité des lames lues, portant sur 1 lame sur 10 a été effectué par des biologistes expérimentés du DEAP sur l'ensemble des lames.

8 -2- Méthode Immuno-chromatographique :

Plus récemment des méthodes immunochromatographiques de diagnostic rapide ont été mises au point. Ce sont des tests basés sur la reconnaissance des antigènes des parasites par des anticorps monoclonaux conjugués dirigés contre les antigènes.

Le complexe antigène anticorps (et donc la présence du parasite) est révélé par une réaction colorée.

Optimal-IT™ :

Dans ce test l'antigène considéré est la lactate déshydrogénase (LDH), enzyme retrouvée dans le mécanisme glycolytique du parasite. Elle est produite par la forme sexuée et asexuée plasmodiale. Chaque espèce possède une LDH spécifique. C'est une spécificité qui est utilisée dans ce test pour différencier *P. falciparum* aux autres espèces.

ParasightF™ et Core™ Malaria Pf: exclusif pour la détection de *Plasmodium falciparum*, ces tests sont basés sur la capture de la protéine HRP-2, une des trois Histidine-Rich-Protein synthétisées par les hématies infectées par ce parasite. Cette protéine hydrosoluble, exprimée à la surface de la membrane érythrocytaire par les formes asexuées et les jeunes gamétocytes.

8 -3- Biologie moléculaire :

Le diagnostic peut également être réalisé à l'aide de la technique de la PCR (Polymerase Chain Reaction). Cette méthode permet en plus d'étudier l'empreinte génétique de cette espèce à condition d'avoir des marqueurs moléculaires.

Les marqueurs sont des gènes à une seule copie dans le génome haploïde du parasite qui peuvent être utilisées pour estimer le nombre de parasites circulant dans le sang périphérique à condition qu'ils soient suffisamment polymorphiques. Les gènes candidats dans ce but doivent être stables durant la phase asexuée du cycle de vie du parasite et avoir une seule copie du gène par génome parasitaire haploïde. [44] Cette PCR avec de tels marqueurs est souhaitable pour l'étude de dynamique de la population parasitaire.

Le diagnostic par la PCR utilise généralement des marqueurs de gène à copies multiples, dans la plupart des cas ces séquences doivent être conservées et capables de discriminer entre les espèces.

9 – Traitement : [7]

Le traitement **suppressif, curatif ou prophylactique**, a pour but de guérir ou de prévenir un accès clinique sans pour autant viser à faire disparaître tous les parasites.

Le traitement **antichute** a pour but d'éliminer les schizontes à développement lent.

Le traitement **présomptif** est administré sans attendre le diagnostic de certitude.

La **prophylaxie causale** est une prévention totale d'infection érythrocytaire par action sur les formes pré-érythrocytaires.

La **prophylaxie suppressive** est la prévention de l'accès clinique. C'est la chimioprophylaxie comme on l'entend habituellement, par administration régulière de schizonticides sanguins.

Un **schizonticide sanguin** est un produit actif contre les formes asexuées du sang (cause des manifestations cliniques) et guérit l'accès de paludisme.

Un **schizonticide tissulaire** est un produit actif contre les hypnozoïtes mûrissant lentement dans les hépatocytes et prévient les rechutes.

Un **gamétocytocide** est un produit actif contre les gamétocytes, qui vise à interrompre la transmission.

Un **sporonticide** inhibe la maturation des gamétocytes et les rend inaptes à continuer le cycle sporogonique et interrompt ainsi la transmission.

9 -1- curatif

Le but du traitement est de soulager les malades par une amélioration des signes cliniques et d'obtenir une clairance parasitaire.

SCHEMAS THERAPEUTIQUES LES PLUS EMPLOYES

Mono thérapies

- **Chloroquine ou amodiaquine**: 25 mg de base/kg, répartis sur 3 jours (10,10, 5 mg par kg)
- **Fansidar® (sulfadoxine-pyriméthamine)**: 1 comprimé/20 kg (3 comprimés pour l'adulte) en dose unique.
- **Quinine**: 25 mg de base/kg/jour, en 3 administrations (toutes les 8 heures), pendant 5 à 7 jours.

- **Halofantrine:** dose totale de 25 mg/kg per os, répartie sur 18 heures (3 administrations de 8 mg/kg, toutes les 9 heures, soit 3 x 500 mg chez l'adulte.
- **Artemisia annua :** artémisinine, artémether, artésunate.

Remarque générale. L'emploi de l'artémisinine et de ses dérivés ne se justifie que dans les cas de paludisme à *P. falciparum* résistants aux autres médicaments.

- *Artémether* (ampoules de 1 ml contenant 80 mg en solution huileuse pour injections IV):

Premier jour (dose de charge): injection IV de 3,2 mg/kg.

Deuxième au septième jour (maximum): Une injection de 1,6 mg/kg/jour.

- *Artésunate* (ampoules de 1 ml pour injections IM ou IV contenant 60 mg de poudre anhydre d'acide artésunique à reconstituer immédiatement avant l'emploi dans 0,6 ml de bicarbonate de sodium à 5 p. cent)

premier jour: injection IV de 2 mg/kg (dose de charge), suivie de 1 mg/kg quatre et vingt-quatre heures plus tard deuxième au septième jours (maximum): une injection de 1 mg/kg/jour.

Ces deux traitements sont réservés à l'accès pernicieux. Passer à la voie orale dès que possible (artésunate et artémisinine, voir page suivante)

Les associations à base de quinine :

Un traitement complet à la quinine est difficilement supporté, voire abandonné par la majorité des patients, à cause des effets secondaires. L'association d'un autre produit permet d'écourter le traitement sans en diminuer l'efficacité.

Quinine + Fansidar®

Premier jour: quinine, 3 administrations de 8 mg de base (10 mg de bichlorhydrate)/kg et Fansidar®, 1 comprimé/20 kg

Deuxième au quatrième jour : quinine, 3 administrations par jour de 8 mg de base (10 mg de bichlorhydrate)/kg

Quinine + Tétracyclines

Pendant 4 jours : quinine, 3 prises de 8 mg de base/kg

en plus, pendant 7 jours: tétracycline, 3 prises par jour de 8 mg/kg de poids ou bien doxycycline, 100 mg/jour (adulte)

Les associations à base de dérivés d'Artémisia annua :

Artémisinine (capsules ou comprimés de 250 mg)

premier jour: 25 mg/kg

deuxième jour: 12,5 mg/kg plus méfloquine (15 à 25 mg/kg)

troisième jour: 12,5 mg/kg

Remarque. L'artémisinine existe aussi en suppositoires

Artésunate (comprimés de 50 mg)

premier jour: 5 mg/kg

deuxième jour: 2,5 mg/kg plus méfloquine (15 à 25 mg/kg)

troisième jour: 2,5 mg/kg

Remarque. Ces deux schémas à base d'Artémisia doivent être réservés aux cas non compliqués résistants aux autres antipaludiques

L'association Atovaquone – proguanil :

Pendant trois jours (doses pour l'adulte): atovaquone 1000 mg/jour en dose unique proguanil 400 mg/jour en dose unique.

9 -2- Évolution :

Elle peut dans certains cas être favorable avec, progressivement, l'espace et l'atténuation des accès.

Plus fréquemment et tout particulièrement chez les expatriés, les touristes ou chez les jeunes enfants et les femmes enceintes vivants en zone d'endémie, l'évolution peut se faire vers la survenue de diverses complications dont la plus grave est l'atteinte cérébrale ou neuropaludisme encore appelée accès pernicieux. En l'absence de diagnostic et de traitement thérapeutique efficace et rapide imposant une hospitalisation dans un service spécialisé, cette complication est le plus souvent mortelle. Certaines rechutes sont précoces apparaissant dans les semaines ou les mois qui suivent, d'autres sont tardives, survenant au cours des années.

9 -3- Prévention :

Outre la protection contre les moustiques (moustiquaires imprégnées d'insecticides, insecticides en spray dans la maison, répulsifs antimoustiques et fumigations) qui est la mesure de prévention la plus sûre, la prise d'une chimioprophylaxie reste recommandée pour les voyageurs et les immigrés non immuns entrant dans une région endémique.

Un schéma n'offre une sécurité totale à cause de la résistance de *P. falciparum* vis-à-vis des antipaludiques utilisables au long cours (prix, compliance, innocuité). Une mise à jour des recommandations détaillées par pays est effectuée chaque année dans le Bulletin Epidémiologique hebdomadaire publié par l'OMS.

Quatre schémas sont aujourd'hui préconisés :

- **Méfloquine:** un comprimé (250 mg)/semaine. Il est recommandé de ne pas dépasser 16 semaines, à cause de l'accumulation du produit qui a une demi-vie de 20 jours dans le plasma. Des effets secondaires gênants sont à redouter chez 5 à 10 p. 100 des sujets.
- **Chloroquine:** 100 mg/jour ou 300 mg en une prise/semaine. Efficace uniquement en Amérique Centrale et au Proche Orient.
- **Chloroquine + proguanil,** répartis comme suit (pour l'adulte): chloroquine, une prise de 300 mg (trois comprimés de 100 mg)/semaine plus proguanil, une prise de 200 mg (deux comprimés de 100 mg)/jour. L'efficacité de cette association est meilleure que celle de la chloroquine seule mais des résistances fréquentes sont à craindre dans certaines régions d'Afrique, en Amérique du Sud et en Asie à l'est de l'Inde.
- **Doxycycline:** un comprimé ou une gélule de 100 mg/jour. Il faut la réserver à des cas exceptionnels (intolérance aux autres produits) et ne pas dépasser huit semaines d'administration.

D. PRESENTATION DE LA ZONE MENAKA :

Le Cercle de Ménaka est situé au Nord-Est du Mali, couvre une superficie de 79.804 km². Il est formé par un ensemble de monts usés, de dunes (Regs), de plateaux surplombant des plaines. Le climat est semi-désertique et on distingue trois zones : au Sud, il est sahélien, au Nord, il est désertique, au centre il est semi-désertique. Le cercle est arrosé par trois grands Oueds (*l'Azaouak, le Zgaret, l'Assakaraye*) qui

prennent leur source au Nord et coulent vers le Sud. Les mares permanentes sont celles d'Anderamboukane, Tassirit et Tamalet.

Selon le recensement administratif de 1998, le cercle est habité par une population de 73116 habitants avec une densité de moins d'un habitant au km². Trois sortes de migrations existent dans le cercle :

- Emigration
- Immigration
- Nomadisme

La pluviométrie annuelle oscille entre 300 mm au sud du Cercle et 150 mm au Nord\ faisant de la zone de Ménaka une zone à profil épidémiologique palustre de type épidémique.



Figure 5 : Carte du Mali

Source : [http:// www.population.net/pays/ Afrique mali.html](http://www.population.net/pays/Afrique_mali.html)

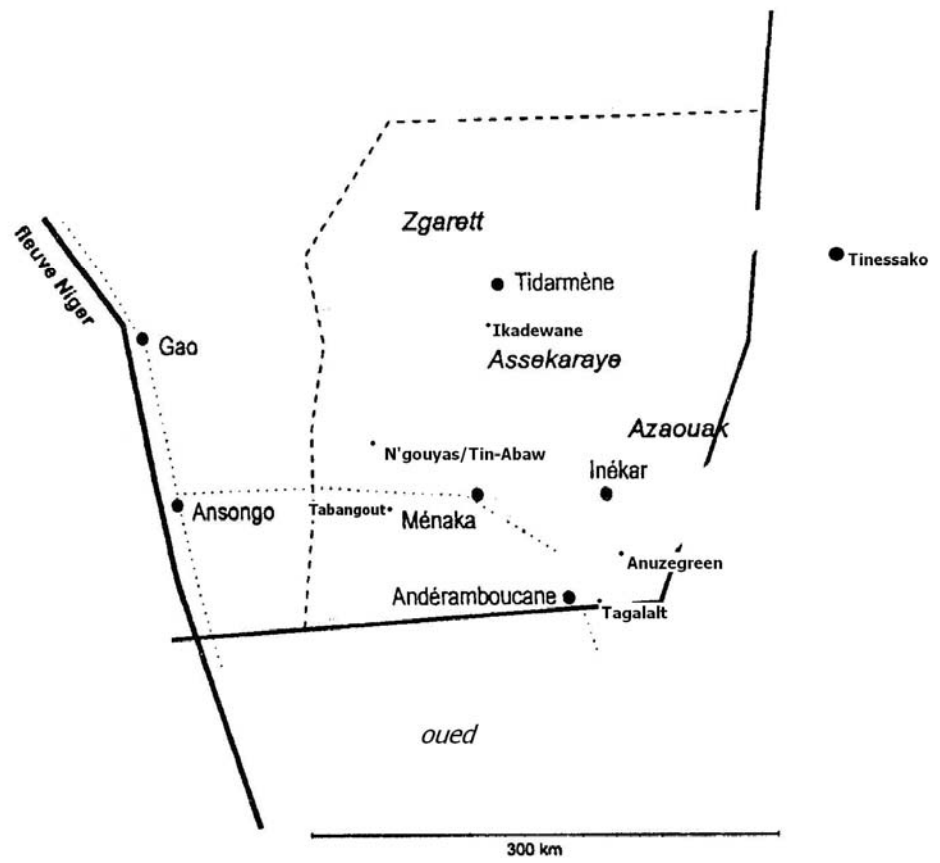


Figure 6 : Carte de la préfecture de Ménaka

METHODOLOGIE

1. **Type d'étude** : Notre étude était transversale descriptive à passage unique elle s'est déroulée durant le mois de février 2005.

Trois passages étaient prévus (un en saison sèche et chaude, un en saison sèche et froide, un en saison pluvieuse) ; mais la rédaction de la thèse concerne les données du deuxième passage.

2. **Lieu d'étude** : Le Cercle de Ménaka

- *Données géographiques, géomorphologiques, démographiques :*

Le Cercle de Ménaka est situé au Nord-Est du Mali, couvre une superficie de 79.804 km² et est probablement le cercle le plus vaste de la région de Gao. Ménaka est limité au Nord par le cercle de Tinessako (Kidal), à l'Est et au sud par la République du Niger et à l'Ouest par le Cercle d'Ansongo. L'altitude du Cercle varie entre 350 m et 280 m au-dessus du niveau de la mer. Quelques rochers atteignent une altitude de 500 m

Il est formé par un ensemble de monts usés, de dunes (Regs), de plateaux surplombant des plaines.

Le climat est semi-désertique et on distingue trois zones, au Sud il est sahélien, au Nord il est désertique, au centre il est semi-désertique où végètent les champs de Fonio < sauvage >. Ce climat se divise en trois (3) saisons : la saison des pluies s'étend de juillet à septembre, la saison froide va d'octobre à janvier (avec une température moyenne de 23°) et la saison chaude commence en février et se termine en juin (température moyenne de 38°). La pluviométrie annuelle oscille entre

300 mm au sud du cercle et 150 mm au Nord. Toute la zone de Ménaka est comprise dans le bassin versant du fleuve Niger dont le tracé est Nord-Ouest et Sud-Est. Sur la rive gauche du fleuve, il y a des vestiges d'un réseau hydrographique important avec l'Azaouak dont le cours supérieur coule quelques jours par an, le Zgaret et l'Assakaraye (*l'Azaouak, le Zgaret, l'Assakaraye* sont les différents oueds). De nombreuses mares y existent dont certaines sont pérennes.

La végétation du Cercle de Ménaka est du type steppique. Les formations végétales existantes vont de la steppe rase et discontinue des dunes du nord au bush sahélien des regs du sud. Le cercle est aride et sec pendant la saison chaude et gagne des surfaces énormes de pâturages en saison pluvieuse.

La population du Cercle de Ménaka est composée par des cultivateurs sédentarisés et des éleveurs nomades. [26] Selon le recensement administratif de 1998, le cercle est habité par une population de 73116 habitants avec une densité de moins d'un habitant au km².

La structure démographique semble être contrastée. En effet, nous avons 32 892 hommes contre 30 156 femmes. Si le taux de masculinité est élevé (52,2%), le nombre de personne par ménage est sensiblement égal à neuf (8,8).

Suivant le découpage communal de 1993, le cercle ne comportait que quatre (4) communes mais depuis deux ans, il y a eu lieu l'érection de la commune d'Alata suite à des différents politico-culturels.

Le cercle compte 44 localités dont 6 889 concessions et 7 159 ménages. Le faible niveau de développement économique et urbanistique des localités est compassé par un recensement par campements, par fractions ou même par tribus. En réalité,

une telle modalité de recensement jure d'avec une certaine pratique (la désignation ethnique ou statutaire) qui avait disparu des variables de la DNSI (Direction Nationale de la Statistique et de l'Informatique). Ainsi, au lieu d'avoir un recensement par localité, curieusement ce sont les localités qui recouvrent les désignations ethniques, identitaires et statutaires. C'est dire que le fait tribal est toujours d'actualité dans la zone. Ainsi, à Anderamboukane, nous comptons seize (16) fractions, à Inékar dix-huit (18) fractions, à Tidermène dix-huit (18) fractions, Ménaka vingt-six (26) fractions et cinq (5) fractions ou communautés de non déclaré.

Cette population commence à se fixer autour des points d'eau et des centres administratifs importants. En 1998, 18% de la population étaient plus ou moins permanentes dans les villes de Ménaka, Andéramboukane et Inékar. Le reste de la population se trouvait dans des campements nomades, dont quelques-uns sont de plus en plus fixes.

La population est essentiellement composée des différentes strates : Kel Tamacheq (ceux qui parlent le Tamacheq- la langue des Touareg). La majorité de la population est Kel Tamacheq soit 95% et le reste est composé de Sonrhaï, de Haoussa et d'Arabes, qui se retrouvent dans les villes de Ménaka et Andéramboukane (fonctionnaires et commerçants). Les langues véhiculaires sont le tamacheq et le sonrhaï.

Les populations Kel Tamacheq sont caractérisées par une hiérarchie stricte. En général, on distingue les groupes sociaux suivants [26]:

Les Imajeren : Les nobles de la société Touarègue (2% de la population), ils ont le pouvoir politique et ils décident des actes de guerre. Ils protègent les pâturages en temps de pénurie.

Les Kel Essouk : Les leaders spirituels des Touareg, (12% de la population), ils sont réputés pour leur ferveur religieuse et la foi en Dieu. D'une façon globale l'Islam est la religion la plus pratiquée par la population plus de 90%.

Les Imrad : Ils ne sont ni nobles, ni esclaves. Ils sont dépendants des guerriers nobles. Par ailleurs, ce sont de grands éleveurs.

Les Iklan : Ils sont des populations d'origine servile. Même si les lois de la République condamnent cet état de fait et que d'aucuns s'affirment comme libres, d'autres revendiquent et vivent cette situation avec fierté.

En somme à l'intérieur de la fraction il existe une stratification : en haut de l'échelon existent les nobles, au milieu les forgerons et en bas les bellahs.

- Les nobles ont tout droit sur les bellahs
- Les forgerons sont chargés de conseiller, de chanter les louanges et jouent le rôle de régulateur de société. Ils sont les seuls autorisés à faire l'artisanat.
- Les bellahs ont la responsabilité d'accomplir tous les travaux durs et considérés comme dégradants dans le milieu.

De façon générale, dans l'un ou l'autre cas, les nobles se marient entre eux ainsi de suite. Cependant un touareg épouse difficilement une femme noire.

Les daoussahaqs sont les métisses de touaregs et de sonrhaï et parlent un dialecte proche de deux langues. Ils constituent la majorité de la population active dans les secteurs de l'agriculture et de l'élevage.

La perception de la maladie et des recours se caractérisent du fait que dans le milieu tamacheq de Ménaka, la maladie est subdivisée en deux groupes : la maladie chaude et la maladie froide. Aussi, elles sont traitées comme telle en utilisant le principe des contraires. Les principaux recours utilisés : les guérisseurs (herboristes), les scarificateurs (wanzam), les chasseurs de diable (holley, zimma), les marabouts.

Dans tous les cas les purgatifs sont beaucoup utilisés afin de laver le ventre puisque toute maladie est engendrée par des saletés au niveau du ventre.

○ *Données socio- sanitaires :*

Selon les registres de consultation de 2004, l'état de santé de la population est dominée par le paludisme avec une fréquence relative de 32% suivi de IRA (insuffisance respiratoires aiguës) :

Parmi les maladies à potentiel épidémique, 58 cas de rougeole dont 3 décès et 10 cas de méningite avec 1 décès ont été détectés.

Le Cercle de Ménaka dispose d'un plan de développement sanitaire (PDSC= plan de développement sanitaire de cercle) s'articulant autour du développement de centre de santé communautaire au premier niveau et au second niveau le centre de santé de référence. Ce PDSC couvre la période 2001-2005 et a enregistré la revitalisation de 3 centres de santé d'arrondissement (Anderamboukane, Inékar, Tidarmène), la création de 5 CSCOM (Tabancort, Anuzegreen, Tagalalt, Inchinanane, Intadeny) totalisant ainsi 8 aires de santé. L'accessibilité géographique a évolué pour atteindre une couverture de 25,81% dans un rayon de 5 km et entre

5-15 km à 15,13% en 2004, pour couvrir les 58,99% dans un rayon de plus de 15 km, le développement d'équipes mobiles a été initié.

Les activités sociales sont dominées par l'IEC (information, éducation, communication) et les thèmes les plus développés sont le PEV (programme élargi de vaccination), le paludisme.

En matière d'hygiène et assainissement, avec la présence d'un technicien d'hygiène ; on peut noter l'existence de latrines utilisées seulement à Ménaka et Anderamboukane. Il n'existe pas un système d'évacuation des eaux usées, mais un GIE (groupement d'intérêt économique) s'occupe de l'enlèvement quotidien des ordures. La population s'approvisionne en eau potable grâce à l'adduction d'eau dans la ville de Ménaka. Ailleurs, les sources d'approvisionnement en eau sont les mares, les puits, les forages.

L'offre du paquet minimum d'activités du premier niveau a permis en 2004 d'atteindre par exemple un taux de couverture en DTCP3 à 50,40%.

Les activités de deuxième intention en plus de la prise en charge des cas référés de chirurgie, de médecine, les activités de diagnostic complémentaire essentiellement menées par le laboratoire Biomédical et portent sur l'Hématologie, la Biochimie, les selles, l'examen d'urine, LCR, la recherche de BK.

Du point de vue ressources socio-sanitaires, les infrastructures sont en mauvais état sauf le centre de santé de référence de Ménaka ; Les infrastructures les plus importantes sont les voitures 4x4 et l'ambulance, le matériel de diagnostic et le matériel de l'IEC.

Les ressources humaines dans le secteur santé sont constituées de médecins (5) travaillant en symbiose avec la brigade cubaine, d'infirmiers recrutés sur fonds PPTTE (programme pour les pays très endettés) à 80%.

Quant à la logistique, les moyens utilisés sont les véhicules 4x4 et les motos DT125. Pour les moyens de communication, il y a un RAC au niveau CSC (centre de santé de cercle) pour la communication avec Gao et 3 moyens de communications avec l'intérieur de cercle. Dans le domaine des médicaments, la mise en œuvre du schéma directeur d'approvisionnement (SDA) a permis de rendre disponible les différentes molécules.

Monographies de sites

Le chef-lieu de la commune de **Ménaka** compte 8 619 personnes dont 4 332 hommes et 4 287 femmes avec 1 549 ménages et 1 164 concessions. La composition ethnique est plus diversifiée que sur les autres sites. On y rencontre presque toutes les ethnies du Mali. Cela s'explique par le fait qu'il est le centre administratif le plus important du cercle.

Tabangout distant du chef-lieu de commune de 5 km, qui est un quartier de Ménaka central, se caractérise par la dominance de population à peau noire.



Photos 1 :

Vue des environnants de Ménade : Ici la sortie de Ménaka vers Tidarmène (photo de gauche) et vers Tabangout (photo de droite).

N'gouyas, site occupé depuis 1973 et situé à 35 km de Ménaka. Il est habité essentiellement par les Daoussahaq. Suivant les données du RGPH (1998), le site comptait 303 personnes dont 162 hommes et 141 femmes avec 51 ménages et 50 concessions. Au moment des enquêtes (mai 2004), le chef du site avait estimé la population à plus de 6 000 personnes.



Photos 2 :

Vue lointaine de la vallée verdoyante séparant N'gouyas et Tin-Abaw, Il existe une mare permanente entre ces 2 localités

Vue de l'Ecole de N'gouyas où l'équipe s'était installée pour l'étude

Tin abaw, site créé en 1984 et distant de Ménaka de 25 km Il est habité par 236 personnes dont 111 hommes et 125 femmes. Il comportait 44 ménages pour 33 concessions. Tout comme N'gouyas, avec lequel il partage la même mare pérenne, il est essentiellement habité par les Daoussahaq.

Pour ces deux sites, nous retenons une certaine autonomie des ménages. C'est dire que chaque ménage est constitué d'unité simple à savoir un couple et ses dépendants. Ils relèvent de la commune de Ménaka. Aucun des sites ne comporte de centre de santé ou de dispensaire et à fortiori d'infirmiers.



Vue de la mare permanente séparant N'gouyas et Tin-Abaw, la photo a été prise du côté de Tin-Abaw

Photo 3 :

La commune d'**inékar**

Le chef lieu de la commune a été créé en 1962. Il a été érigé en arrondissement en 1967. Inékar est situé à l'Est et à 100 km de Ménaka. Pour un notable, le village serait créé par les Haoussa (agriculteurs) associés aux Bellahs et aux Peulhs (chasseurs). Aujourd'hui, nous y rencontrons des Daoussahaq, des Tamacheq, des Peulhs. Certes, les deux premiers dominant. Les fractions Daoussahaq sont : Kel Abakot, Kel Agayog, Kel Inwelène, Kel Taitoft et Kel Bario. Les fractions Touareg sont : les Gabakar ou Ingourouya, les Idraggagane, les Ikarabassane, les Kel Attaram et les Tafez-fezt. Le site est dirigé par un Bellah (Idgoliten), Agali Ag Hachkou qui vit à 10 km (Inadown).

La population est estimée à 5 768 personnes dont 3 125 hommes et 2 643 femmes répartie entre 1 123 ménages pour 1 159 concessions¹. Ce contraste peut s'expliquer par l'insécurité résiduelle et le non-retour des exilés après la signature des accords de paix consécutive à la rébellion des années 1990-1996 qui sévissait dans les régions Nord du Mali.

Les activités principales se résument à l'élevage et à l'agriculture. La zone est un passage obligé des troupeaux d'Anderamboukane de partance pour la cure salée. Elle regorge de nombreux pâturages et de points d'eau.

Les plus importants sont : Inékar-village, *Inalakam*, *Tari diryat*, *Inagaber*, *Agazaragan*, *Imsellis*, *Ebala*, *In Tallak*, *Erikisum* et *Tahabanat*.



Photos 4 :

Vue d'un puits à large diamètre
à Inékar.

Vue de la Mairie de la
commune rurale d'Inékar.

La commune d'Anderamboukane

Elle est située au sud-est du cercle et à 100 km du chef-lieu de la commune de Ménaka. La commune compte 11 038 habitants dont 5 857 hommes et 5 181

femmes et repartis entre 1 864 ménages pour 1 830 concessions. La commune compte plusieurs mares (20) dont deux pérennes (Anderamboukane et Tamalat). La mare d'Anderamboukane s'étend sur près de 30 km La commune est le deuxième grand centre après Ménaka. Aux premières heures de l'indépendance du pays, il servait de lieu de retraite du Président Modibo Keita.



Photos 5 :

Panel A : Vue de la mare pérenne d'Andéramboukane.



Panel B : Photo de la maison de résidence du premier Président du Mali à Anderamboukane.



Panel C : Vue de la végétation luxuriante le long de la mare pérenne d'Andéramboukane.



Panel D : Vue de la bordure de la mare pérenne d'Andéramboukane, ces collections d'eau après le retrait des eaux sont des gîtes larvaires potentiels.

Le site de **Tagalalt** relève de la commune d'Anderamboukane. Il a été créé en 1986 par la Vision Mondiale. Sa population est essentiellement Bellah, Zarma et Haoussa. L'activité principale est l'élevage. Elle est facilitée par la présence d'une mare et d'un puits à grand diamètre. Le site comporte un poste de santé.



photos 6 :

Vue de la mare semi permanente
de Tagalalt.

Vue de la végétation luxuriante
le long de la mare de Tagalalt.

Anuzegreen

La localité est située à 75 km de Ménaka et 25 Km d'Anderamboukane. La célébrité de la localité est liée au fait qu'elle a été créée par les *Ouelleminden (Kel Attaram)*, les descendants de Firhoun, la haute noblesse (*Imajeren ag ettebel*) vers les années 1980.

Administrativement, elle relève d'Anderamboukane. Le site est très riche en forêts alluvionnaires (*l'Assakaraye*) et des gîtes de pâturages.



Photos 7 :

Vue du sol rocailleux aux environs d'Anuzegreen.

Vue d'une dune de sable aux environs d'Anuzegreen.

La commune de Tidarmène et le site d'Ikadewane

La commune est distante du chef-lieu de cercle de 100 km et nord. Elle compte 18 fractions avec une population totale de 4 969 habitants dont 2 631 hommes et 2 338 femmes. Cette population est répartie entre 998 ménages pour 1 041 concessions. Elle est la commune la moins habitée à cause de sa situation géographique et climatique. Au demeurant, elle est la commune la plus fréquentée par les éleveurs parce que possédant de riches prairies de terres salées.



Photos 8 :

Vue d'une dune de sable entre Tidarmene et Ikadewane.

3. Population d'étude et l'échantillonnage : Nous avons choisi les sites d'étude en fonction de leur accessibilité et de leur stabilité car les oueds ou mares peuvent séparer certains de la ville de Ménaka pendant une certaine période de l'année. Aussi certains sites sont concernés par des cas de nomadisme réel. C'est ainsi que nous avons sélectionné les sites suivants couvrant le Cercle de Ménaka : *Tidarmène-Ikadewane, Inékar, Anuzegreen, Andéramboukane, Tagalait, N'gouyas, Tin-abaw et Tabangout.*

La taille minimale de notre échantillon était 1 300 individus. Elle a été déterminée par la formule ci-après :

$$n = \frac{\epsilon \alpha^2 pq}{i^2}$$

Où :

$\epsilon \alpha = 1,96$ sensiblement égal à 2 soit 4

$p =$ prévalence du paludisme dans la zone de Ménaka [28]

$q = 1-p$

$i =$ Précision voulue par le chercheur, dans notre cas (10%)

La population des 9 communes rurales était estimée à 15584 individus.

La taille de l'échantillon d'après la formule de détermination de la taille minimale était 1300 sujets nécessaires à l'étude. Nous avons procédé à une stratification de la population à étudier en grappes :

- Le nombre de grappe a été déterminé par le rapport suivant $15584/1300=12$.
- Les unités statistiques par grappe avaient été déterminées en divisant la taille de l'échantillon par le nombre de grappes soit 108.

La répartition des grappes à travers les neuf communes rurales du Cercle de Ménaka était la suivante :

- Ménaka 324 sujets (grappes 1, 2 et 3),
- Andéramboukane 216 unités statistiques (grappes 4 et 5)
- Tabangout 108 sujets (grappe 9),
- Tidarmène /lkadewane 108 sujets (grappe 7),
- Tagalalt 108 sujets (grappe 8),
- Anuzegreen 108 sujets (grappe 6)
- N'gouyas 108 sujets (grappe 10)
- Inékar 108 sujets (grappe 11),
- Tin-abaw 108 sujets (grappe 12).

La première grappe était située à Ménaka ville; la 9^e grappe était localisée à Tabangout non loin de Ménaka. Notre population d'étude était constituée en majorité par les élèves de l'école fondamentale des différentes localités enquêtées. A cause des mouvements de population nous avons préféré enquêter dans les écoles pour mieux contrôler les sujets retenus pour l'étude et cela en parfait accord avec les

autorités administratives et sanitaires de la localité. En parfaite collaboration avec les autorités scolaires, nous avons sensibilisé et organisé les élèves pour une réussite de nos travaux.

Tous les enfants éligibles avaient été cliniquement examinés par le médecin de notre équipe de recherche appuyé par le médecin chef adjoint du centre de santé de Ménaka. Les résultats de l'examen médical étaient consignés dans un registre médical qui servait de support des données. Immédiatement après l'examen médical, notre équipe de laboratoire sous la direction d'un pharmacien appuyé par des techniciens de laboratoire faisait les prélèvements capillaires sanguins pour les tests de goutte épaisse et d'hématocrite.

Un test de chloroquinorésistance avec un suivi correct a été effectué chez les écoliers de Ménaka.

4. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus au maximum les enfants entre 6 à 9 ans dans les écoles fondamentales et des adultes choisis de façon aléatoire dans les endroits où il n'existe pas d'école.

5. Critères de non inclusion :

Nous avons exclu toute personne ayant refusé de donner son consentement éclairé après que le protocole soit expliqué au conseil de villages ou de fraction avant l'inclusion des sujets.

6. Techniques de laboratoire

Des gouttes de sang obtenues à la suite d'une piqûre au niveau du doigt ont été utilisées pour faire un étalement sanguin (goutte épaisse), un confetti, le test OptiMal (DiaMed) et la détermination de l'hématocrite.

Goutte épaisse et microscopie : Une goutte de sang a été déposée sur une lame - porte objet (Fisher, MA) portant le numéro d'identification du sujet. La goutte de sang est alors étalée sur un diamètre de 1 cm avec le bout d'une seconde lame – porte objet, des mouvements circulaires étaient effectués, permettant la défibrillation et la destruction des globules rouges pouvant contenir les parasites. La lame était ensuite mise dans une boîte pour séchage à l'abri des mouches et de la poussière. Les lames, une fois séchées, ont été colorées avec du giemsa à 5% (Sigma, St Louis, Mo) pendant 45 minutes. La lecture des lames a été faite avec l'objectif grossissement 100 avec un microscope de type Olympus (CX41, Japan) sous immersion. Pour estimer la parasitémie, nous avons utilisé la méthode de Payne [29] en multipliant le nombre de parasites comptés sur 300 leucocytes par 25 (se rapportant à la moyenne leucocytaire de 7500 chez l'Africain).

Confection des confettis avec du sang séché : Un papier buvard portant le numéro d'identification du sujet et la date de prélèvement (S&S, Knee, MA) avec 5 cercles a été utilisé comme support de prélèvement sanguin. Deux des 5 cercles ont été remplis de sang et mis ensuite dans un carton fermé à l'abri de la poussière et des mouches. Après séchage, chaque papier filtre était mis dans une enveloppe et transporté au laboratoire pour être placé dans un dessiccateur en présence de silicagel.

Détermination de la micro-hématocrite : Un tube capillaire (VWR, West Chester, PA) dont l'intérieur est revêtu d'héparine (anticoagulant) a été rempli de sang jusqu'au trait de calibration. Ensuite, un des bouts a été bouché avec de la cire. Le sang contenu dans chaque tube capillaire de chaque sujet a été ensuite séparé avec la centrifugeuse à micro-tube de type IEC. La lecture a été faite à l'aide d'un abaque et selon les instructions du fabricant (VWR, West Chester, PA).

Test de l'Optimal : Ce test d'immunocapture a été utilisé pour une première inclusion des enfants de 9 ans afin qu'ils participent au test de réponse des souches de *P. falciparum* à la chloroquine. Le test a été fait selon les instructions du fabricant.

Le test de Dill Glasko : Il s'agit d'un test qualitatif qui permet de détecter la présence d'une base faible telle que la chloroquine dans les urines. Ce test a été utilisé avant et pendant l'administration de la chloroquine aux enfants. Un millilitre d'urine a été mis en présence de 100 micro litres de réactif dans un tube à essai, le mélange était agité et la présence d'un précipité rose au fond du tube à essai, témoigne de la présence de la chloroquine dans les urines du sujet testé.

Inclusion des écoliers dans le test de réponse de P. falciparum à la chloroquine : Nous avons utilisé le test *in vivo* de l'OMS pour la réponse parasitologique en incluant les enfants entre 6-9 ans, ayant une parasitémie égale ou supérieure à 1.000 parasites par μ l, un test de Dill Glasko négatif avant la prise de chloroquine et sans symptômes cliniques.

La posologie de la chloroquine était de 25 mg par kg (poids corporel) en 3 jours, soit 10 mg à J0, 10 mg le deuxième jour et 5 mg le 3^e jour. Un suivi parasitologique a été fait à J3 et à J7.

7. Paramètres de l'examen clinique

Palpation de la rate : Le grossissement de la rate peut être un indicateur de l'infection chronique à *Plasmodium* ou de *Schistosoma*. Chaque sujet a été examiné en palpant la rate et la présence d'une grosse rate a été classée selon la méthode de Hackett. [30]

Prise de température : La fièvre est une manifestation majeure de l'infection à *Plasmodium*. Au cours de cette étude, la température tympanique a été prise à l'aide d'un thermomètre de type ThermoScan™. Toute température > à 37,5° C était considérée comme de la fièvre.

Observation de la conjonctive : La multiplication des parasites à l'intérieur des globules entraîne la destruction de l'hémoglobine et conduit à une anémie. Cette anémie se reflète par une pâleur au niveau des conjonctives. Ainsi, les conjonctives ont été examinées à la lumière du jour.

8. Logistiques

Avec le soutien de la direction régionale de la santé, la mission basée à Ménaka avec 2 véhicules Toyota, Land Cruiser 4X4 (avec 2 chauffeurs et 2 aides chauffeurs) a pu se rendre sur les différents sites d'étude avec un personnel de soutien fourni par le Centre de Santé de Référence de Ménaka. La Direction régionale a aussi mis à notre disposition un pharmacien, 2 techniciens de laboratoire.

9. Etude anthropologique

Un entretien avec un contenu structuré a été conduit avec les notables (décideurs au niveau communautaire) de chaque site d'étude par rapport à leur compréhension de l'épidémiologie du paludisme dans leur communauté. Les entretiens ont été

réalisés suivant les variables sexe (masculin et féminin); âge (de moins de 18 ans à 40 ans et plus); Statut matrimonial (marié, célibataire) et résidence (agglomération semi-urbaine, site et campement.) En tout, une quarantaine de personnes a été interviewée. C'étaient notamment les personnes-ressources, les autorités administratives et politiques, les services de santé et d'éducation et les notabilités traditionnelles.

10. Informatisation des données

Le logiciel Excel (Microsoft office 2003) a été utilisé pour la saisie des données. Les analyses statistiques ont été faites à partir du logiciel SPSS (Version 11 pour Windows.)

Les tests suivants avaient été réalisés :

- *Chi*² de Pearson
- Test de Fisher (pour les faibles effectifs.)
- Test ANOVA (pour l'analyse de la variance.)
- Les mesures d'association (Odds ration (OR))

Le risque alpha à 5% a été considéré comme le seuil de signification pour tous les tests effectués.

11. Considérations éthiques :

Le protocole a été expliqué au conseil des villages ou de fraction avant l'inclusion des sujets. Les sujets non consentants ont été exclus de l'étude. Par contre, des soins ont été prodigués à tous les sujets chaque fois que leur état de santé le nécessitait sans tenir compte de leur refus de participer à l'étude.

V RESULTATS

A. RESULTATS DESCRIPTIFS ET SOCIODEMOGRAPHIQUES

Tableau I: Répartition de l'échantillon par site d'étude

Site d'étude	Effectifs	Pourcentage
Anderaboukane	230	16,1
Anuzegreen	125	8,7
Inekar	116	8,1
Ménaka	345	24,1
N'gouyass	144	10,1
Tabangout	115	8,0
Tagalalt	120	8,4
Tidarmène-Ikadewane	121	8,5
Tin-Abaw	114	8,0
Total	1422	100,0

Parmi les 1422 sujets vus 24,1% (345 sujets) était de Ménaka, suivi d'Andéramboukane avec 230 sujets soit 16,1%. C'est à Ménaka que le nombre de sujets inclus était le plus élevé 345 et le plus bas était à Tabangout et Tin-Abaw avec 8% dans chaque site. Il n'existait pas de différence entre l'échantillonnage fait durant les deux passages.

Tableau II : Répartition de l'échantillon en fonction du genre et par site d'étude

Site d'étude	Féminin		Masculin	
	N	%	N	%
Anderaboukane	127	55,2	103	44,8
Anuzegreen	86	68,8	39	31,2
Inékar	53	45,7	63	54,3
Ménaka	142	41,2	203	58,8
N'gouyass	74	52,1	68	47,9
Tabangout	65	56,5	50	43,5
Tagalalt	79	65,8	41	34,2
Tidarmène- Ikadewane	34	29,6	81	70,4
Tinabaw	72	63,2	42	36,8
Total	732	51,5	690	48,5

D'une façon générale, il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les deux genres dans notre étude ($\chi^2=0,66$; $p=0,41$), toutefois le sexe ratio était de 1,06 (732/690), il était en faveur des féminins. C'est à Tidarmène-Ikadewane que nous avons enregistré un nombre élevé de sujets du genre masculin (n=81) soit 70,4%.

Tableau III : Répartition de la population en fonction de la couleur du derme et par site d'étude pendant la saison froide.

Dermes et % /Sites d'étude	Leucoderme %		Mélanoderme %	
	Anderaboukane	22	9,6	208
Anuzegreen	66	52,8	59	47,2
Inekar	84	72,4	32	27,6
Ménaka	69	20,0	276	80,0
N'gouyass	140	98,6	2	1,4
Tabangout	5	4,3	110	95,7
Tagalalt	0	0,0	120	100,0
Tidarmène-Ikadewane	87	75,7	28	24,3
Tin-Abaw	86	75,4	28	24,6
Total	559	39,3	863	60,7

Au cours de ce second passage, les sujets mélanodermes dominaient l'échantillon avec 60,7% (863/1422). Les proportions de leucoderme les plus élevées ont été observées à N'gouyass avec 98,6% et à Tidarmène-Ikadewane, Tin-Abaw et Inékar respectivement avec 75,7% ; 75,4% et 72,4%. Il existait une différence statistiquement significative entre les leucodermes et les mélanodermes ($\chi^2=673,889$; $p<0,0000001$).

Tableau IV : Répartition de la population d'étude selon les classes d'âge (par année) et par localité.

Sites / Tranches d'âge	0-9	%	≥10	%
Anderaboukane	132	57,4	98	42,6
Anuzegreen	44	37,0	75	63,0
Inékar	42	36,2	74	63,8
Ménaka	230	66,7	115	33,3
N'gouyass	41	28,9	101	71,1
Tabangout	33	28,7	82	71,3
Tagalalt	34	28,6	85	71,4
Tidarmène-Ikadewane	24	20,9	91	79,1
Tinabaw	39	34,2	75	65,8
Total	619	43,7	796	56,3

Nous observons que les sujets de plus de 9 ans sont majoritairement représentés dans notre échantillon d'étude (796/1415) soit 56,3%. C'est à Tidarmène-Ikadewane que nous avons rencontré le plus grand nombre de sujets de cette tranche d'âge, soit 79,1% (91/115). Chez les sujets d'âge entre 0 et 9 ans, les sites de Ménaka et d'Andéroukane avaient les proportions les plus élevées, soit respectivement 66,7% (230/345) et 57,4% (132/230). Ces sujets de cette tranche d'âge étaient constitués en majorité de scolaires.

Tableau V : Prévalence de la splénomégalie par site d'étude pendant la saison froide.

Sites	Splénomégali e	%	Total
Anderaboukane	2	0,9	228
Anuzegreen	0	0,0	112
Inekar	1	0,9	115
Ménaka	13	3,8	345
N'gouyass	3	2,1	142
Tabangout	1	0,9	115
Tagalalt	6	5,2	116
Tidarmène- Ikadewane	3	2,7	110
Tin-Abaw	12	10,5	114
Total	41	2,9	1397

Parmi les 1397 sujets palpés à la rate, 41 individus avaient une rate hypertrophiée soit 2,9% sur l'ensemble des sujets examinés. La prévalence la plus élevée a été observée à Tin-Abaw soit 10,5% (12/114). A Anuzegreen, nous n'avons pas identifié de cas de splénomégalie. Par contre, il n'y a eu qu'un seul cas de splénomégalie à Inekar soit 0,9% (1/115) et à Tanbangout. La différence était hautement significative d'un site à l'autre ($\chi^2=36,51$; $p<0,00001$).

Tableau VI : Répartition de l'indice plasmodique par site d'étude pendant la saison froide.

Sites	Sujets infectés	Pourcentage de	
		sujets infectés (%)	Total
Anderaboukane	14	6,1	230
Anuzegreen	6	4,8	125
Inékar	7	6,0	116
Ménaka	14	4,1	345
N'gouyass	8	5,6	142
Tabangout	5	4,3	115
Tagalalt	41	34,2	120
Tidarmène-Ikadewane	2	1,7	115
Tinabaw	3	2,6	114
Total	100	7,0	1422

L'observation de ce tableau montre que l'indice plasmodique était plus élevé à Tagalalt que dans les autres sites avec 34,2% (41/120). L'infection plasmodiale a été observée dans tous les sites étudiés. La prévalence la plus faible a été observée à Tidarmène-Ikadewane soit 1,7% (2/115). La prévalence totale obtenue au cours de cette étude était de 7,0% (100/1422). Les tests statistiques montrent que les

prévalences de l'infection palustre étaient hautement significatives d'un site à l'autre ($\chi^2=151,25$; $p<0,000001$).

Tableau VII : Répartition des espèces plasmodiales circulantes par site d'étude pendant la saison froide.

Espèces	<i>P. falciparum</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>Pf+Pm</i>	<i>Pf+Po+Pv</i>
Sites d'étude	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Anderaboukane	13 (92,9)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anuzegreen	4 (66,7)	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Inékar	3 (42,9)	1 (14,3)	2 (28,6)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ménaka	5 (35,7)	9 (64,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
N'gouyass	2 (25,0)	2 (25,0)	3 (37,5)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tabangout	5 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tagalalt	23 (56,1)	9 (22,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (19,5)	1 (2,4)
Tidarmène-Ikadewane	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tin-Abaw	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Total	57 (57,0)	22 (22,0)	10 (10,0)	2 (2,0)	8 (8,0)	1 (1,0)

Pf +Pm = infection mixte de *P. falciparum* et *P. malariae*

Pf+Pv+Po = infection mixte de *P. falciparum*, *P. malariae* et *P. ovale*.

Ce tableau montre que toutes les espèces plasmodiales inféodées à l'Homme circulent dans la préfecture de Ménaka. L'espèce *P. falciparum* a été retrouvée chez 66 personnes sur les 1299 sujets testés à la goutte épaisse, suivie de *P. malariae* avec 30 gouttes épaisses ; *P. vivax* 10 gouttes épaisses positives, et *P. ovale* 3

sujets porteurs de cette espèce soit 3%. Au cours de cette étude, nous avons observé 8 cas d'infection mixte à *P. falciparum* et *P. malariae* et un seul cas de triple infection à *P. falciparum*, *P. malariae* et *P. ovale*. Tous ces deux cas de parasitisme a été observé à Tagalalt. A partir de ces données nous avons établi la formule parasitaire suivante qui correspond à la saison froide: *P. falciparum* 60,5% + *P. malariae* 27,5%+ *P. vivax* 9,2% + et *P. ovale* 2,8%. La différence était hautement significative d'un site à l'autre $\chi^2=86,70$, $p<0,00000001$.

Tableau VIII : Distribution du portage de gamétocytes chez notre population et par site d'étude pendant la saison froide.

Sites	Portage de gamétocytes	Pourcentage (%)	Nombre de sujets examinés
Anderaboukane	1	0,5	222
Anouzegrene	2	1,9	108
Inekar	1	0,9	115
Menaka	2	0,6	327
N'gouyass	1	0,7	141
Tabangout	1	1,5	114
Tagalalt	5	4,4	113
Tidarmene-			109
Ikadewane	0	0,0	
Tinabaw	0	0,0	104
Total	13	1,0	1353

Le site de Tagalalt détient la fréquence la plus élevée en portage de gamétocyte soit 4,4%, suivit d'Anuzegreen et de Tabangout avec respectivement 1,9% et 1,5%. Dans les autres localités la gamétocytémie était inférieure à 1%. Nous avons obtenu dans l'ensemble une prévalence de portage de gamétocytes de l'ordre de 1% (13/1353). La différence d'un site à l'autre dans le portage de la gamétocytémie

était statistiquement significative $\chi^2=18,35$; $p=0,019$. nous n'avons pas observé de portage de gamétocytes à Tidarmène-Ikadewane et à Tin-Abaw.

Tableau IX : Distribution l'anémie (Taux d'Hématocrite <30) par site d'étude.

Sites	Anémiés	Pourcentage (%)	Total
Anderaboukane	14	8,8	159
Anuzegreen	5	5,4	92
Inékar	10	9,3	107
Ménaka	16	6,1	264
N'gouyass	6	5,3	113
Tabangout	5	5,5	91
Tagalalt	22	28,2	78
Tidarmène-Ikadewane	11	16,7	66
Tin-Abaw	21	23,9	88
Total	106	10,5	1058

Les taux d'anémie les plus élevées étaient retrouvées à Tagalalt avec 28,2% (22/78), suivit de Tin-Abaw avec 23,9%(21/88) et Tidarmène-Ikadewane avec 16,7% (11/66). Le site de N'gouyass avait le plus bas taux d'anémie soit 5,3% (6/113). La différence était hautement significative entre les sites $\chi^2=60,27$; $p<0,00000001$.

Tableau X : Distribution de la fièvre selon le site d'étude.

Sites	Fébriles	Pourcentage (%)	Total
Anderaboukane	67	29,4	228
Anuzegreen	6	5,4	112
Inékar	45	39,1	115
Ménaka	88	25,5	345
N'gouyass	24	16,9	142
Tabangout	7	6,1	115
Tagalalt	41	35,7	115
Tidarmène- Ikadewane	22	20,0	110
Tin-Abaw	10	8,8	113
Total	310	22,2	1395

Il existait une différence statistiquement significative d'un site à l'autre les sites

$$\chi^2=90,031 ; p<0,00000001$$

B. RESULTATS ANALYTIQUES

Tableau XI : Distribution de l'anémie en fonction des signes cliniques du paludisme.

Examen Clinique	Anémiés	Pourcentage	Total
Normal	69	9,2	749
Anormal	35	14,0	250
Total	104	10,4	999

Les résultats de l'examen clinique ont été comparés aux données obtenues par l'évaluation du taux d'hémoglobine. L'analyse statistique de ce tableau montre que l'examen clinique anormal (présentant des symptômes cliniques) était positivement associé à l'anémie OR=1,60 ; IC à 95% (1,039-2,478). L'anémie était plus significativement plus élevée chez les sujets ayant un examen clinique anormal soit 14,0% (35/250), $p=0,03$.

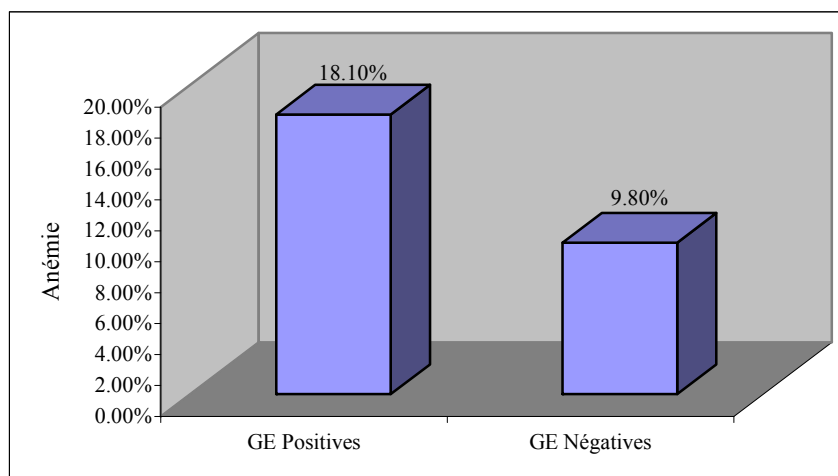


Figure 7: Fréquence de l'anémie en fonction de l'infection palustre (Gouttes Epaissees positives).

Cet histogramme montre que l'anémie était plus élevée chez les sujets infectés ou c'est-à-dire ayant une goutte épaisse (GE) positive que chez ceux non infectés, OR=2,028 ; IC à 95% (1,070-3,842). La différence était statistiquement significative, p=0,042.

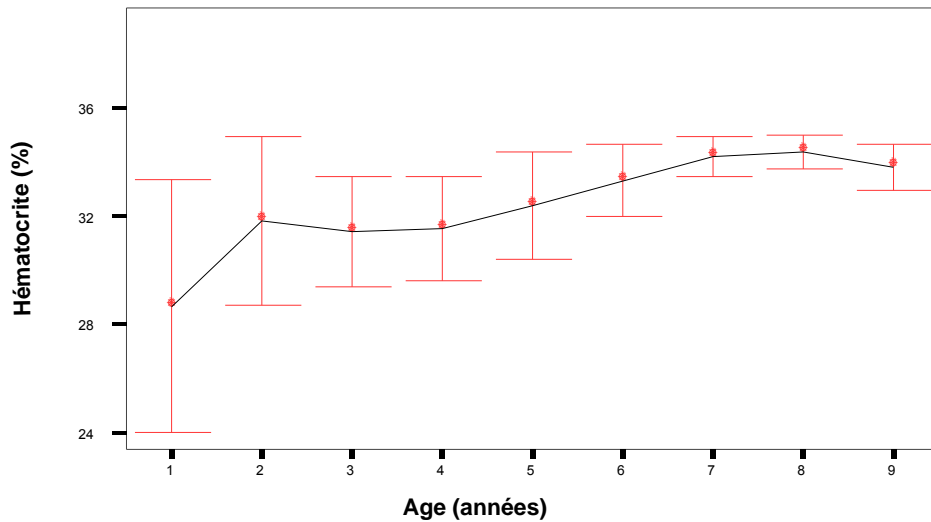


Figure 8 : Niveau du taux d'hématocrite chez les enfants d'âge de 0-9 ans (Barres, 95% de IC de la moyenne) à Ménaka pendant la saison froide.

Tableau XII : Relation entre la positivité de la goutte épaisse (GE) et la splénomégalie

GE	Splénomégalie	Pourcentage	Total
Positives	7	7,0	100
Négatives	34	2,6	1297
Total	41	2,9	1397

OR = 2,796 ; IC à 95% (1,207-6,479) ; p = 0,017.

L'analyse statistique montre que les sujets ayant une goutte épaisse positive avaient trois fois plus de rate hypertrophiée que ceux non infectés, Odds ratio = 2,796 ; IC à 95% (1,207-6,479) ; p = 0,023.

Tableau XIII : Association entre l'infection palustre (espèce plasmodiale) et splénomégalie.

Espèce plasmodiale	Odds Ratio	IC à 95%	Probabilité p
<i>P. falciparum</i>	3,101	1,391-6,913	0,01
<i>P. malariae</i>	4,909	2,173-11,090	0,001
<i>P. ovale</i>	3,500	1,189-10,305	0,039
<i>P. vivax</i>	2,898	0,992-8,470	0,066

Excepté *P. vivax* (p = 0,066), toutes les autres espèces plasmodiales étaient associées à la splénomégalie, p<0,05. Les sujets infectés avaient plus de rates hypertrophiées que ceux non infectés.

Tableau XIV : Relation entre la splénomégalie et les groupes d'âge.

Groupe d'âge	Splénomégalie	Pourcentage	
		(%)	Total
0-9 ans	16	2,6	608
> 10 ans	25	3,2	783
Total	41	2,9	1391

$\chi^2 = 0,377$; $p = 0,632$

Nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative entre les sujets âgés de 0-9 ans et ceux de 10 ans et plus, $p = 0,632$.

Tableau XV : Relation entre le portage de l'espèce plasmodiale et le groupe d'âge.

Plasmodium /Groupe d'âge	Prévalence de l'infection (%)		<i>p</i>
	0-9 ans	> 9 ans	
<i>P. falciparum</i>	4,1 (24/587)	5,1 (39/762)	0,435
<i>P. malariae</i>	2,6 (15/587)	2,0 (15/762)	0,577
<i>P. ovale</i>	0,0	0,4 (3/762)	0,262
<i>P. vivax</i>	0,4 (4/587)	0,9 (7/762)	0,765
Toutes espèces confondues	6,3 (39/619)	7,5 (60/796)	0,401

Les analyses statistiques montrent que toutes les tranches d'âges étaient réceptifs au même degré aux différentes espèces de *Plasmodium* rencontrés, $p > 0,05$.

Tableau XVI : Relation entre le derme et l'infection d'espèce plasmodiale.

Espèce	Prévalence de l'infection (%)		Odds ratio [IC _{95%}]	p
	Leucoderme	Mélanoderme		
<i>P. falciparum</i>	1,3 (7/535)	7,0 (57/818)	5,650 [2,557-12,483]	<0,0001
<i>P. malariae</i>	1,3 (7/535)	2,8 (23/818)	2,149 [0,930-5,122]	0,088
<i>P. ovale</i>	0,4 (2/535)	0,1 (1/818)	0,326 [0,030-3,606]	0,566
<i>P. vivax</i>	1,3 (7/535)	0,5 (4/818)	0,371 [0,108-1,272]	0,125

Les résultats de ce tableau montrent que les mélanodermes étaient beaucoup plus réceptifs à l'infection par *P. falciparum*, $p < 0,05$. Il n'existait pas d'association entre la couleur de la peau et l'infection par *P. ovale*, *P. malariae* ou par *P. vivax* $p > 0,05$.

Tableau XVII : Relation entre la fièvre et l'infection d'espèce plasmodiale.

GE	Fébriles	Pourcentage (%)	Total
Positives	26	26,0	100
Négatives	284	21,9	1295
Total	310	22,2	1395

L'analyse statistique de ce tableau montre qu'il n'y avait pas d'association entre la fièvre et l'infection palustre au cours de ce second passage $\text{Chi}^2 = 0,76$; $p = 0,38$.

Tableau XVIII : Fréquence des accès palustres par site d'étude.

Site d'étude	Accès Palustre	Pourcentage (%)	Autres symptômes	Pourcentage (%)
Anderaboukane	71	31,1	15	6,5
Anuzegreen	6	5,4	10	8,5
Inekar	45	39,1	12	10,3
Ménaka	103	30,7	9	2,7
N'gouyass	27	19,0	4	2,8
Tabangout	3	4,4	2	2,9
Tagalalt	45	39,1	7	6,0
Tidarmène-Ikadewane	24	21,8	5	4,4
Tin-Abaw	19	16,8	13	11,4
Total	343	25,6	77	5,7

Ce tableau nous donne le nombre de sujets présentant les symptômes de l'accès palustre simple (fièvre, splénomégalie, pâleur conjonctivale). Le taux de morbidité sur l'ensemble de nos sites était égal à 25,6% soit 343 sur 1354 sujets vus par les médecins au cours de ce second passage au niveau de chaque site. C'est à Tagalalt et à Inékar que le taux était plus élevé (39,1%), suivi de Ménaka avec 30,7% par contre à Tabangout, nous avons rencontré le plus faible taux de signes palustres (4,4%).

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Nous avons conduit une étude transversale en février 2005 dans le Cercle de Ménaka pour évaluer la prévalence de l'infection palustre durant la période froide après le premier passage effectué en mai 2004. [45] La zone d'étude était constituée de 9 sites choisis (urbains et ruraux) selon l'accessibilité durant cette période de l'année. Le calcul de la taille de l'échantillon nous a permis d'avoir une population représentative de chaque localité. Au total, 1422 sujets ont été inclus provenant des différents groupes d'âge comme lors du passage en mai 2004. La ville de Ménaka a eu le plus grand nombre de sujets 24,1% soit (345 sujets) et 16,1% à Andéramboukane avec 230 sujets. L'échantillon le plus faible était à Tin-abaw (114 sujets) et Tabangout (115) avec 8%.

➤ Sur le plan socio-démographique :

Nous avons observé qu'il y avait plus de femmes (51,5%) que d'hommes (48,5%) probablement dû à la mobilité des hommes dans cette zone de Ménaka pendant cette période qui fait que les femmes prédominent dans les villages. C'est à Tidarmene-Ikadewane que nous avons observé beaucoup plus d'hommes avec 70,4%, tandis que les femmes étaient les plus nombreuses à Anuzegreen avec 68.8% (Tableau II).

L'étude de la couleur du derme a permis de voir une disparité entre les sites d'étude, les villes comme Tagalalt et Tabangout présentent une forte majorité de mélanodermes respectivement 100 et 95,7%. Tagalalt qui se trouve à 45 kms d'Andéramboukane, et Tabangout qui est à quelques minutes de route de Ménaka. Par contre les populations leucodermes ont été retrouvées plus nombreuses à N'gouyas, Tidarmène-Ikadewane, Tin-Abaw et Inékar, avec respectivement 98,6, 75,7, 75,4 et 72,4,%, . Les sujets mélanodermes étaient plus nombreux que les leucodermes 60,7% contre 39,3% (Tableau III.) Cette distinction a toute son importance par rapport à l'épidémiologie du paludisme, l'espèce *P. vivax* est considérée comme inféodée uniquement aux populations leucodermes. [46]

Nous avons eu dans notre étude plus de sujets de plus de 9 ans (56,3%) que ceux dont l'âge compris entre 0 et 9 ans (43,7%, Tableau IV). Les données ont montré que les enfants entre 0 et 9 ans d'âge étaient le groupe d'âge à risque pour l'infection, $p = 0,001$ (Tableau XIII.) Une étude réalisée à Kambila rapporte que la tranche d'âge la plus touchée était les enfants de 2 à 4 ans en 1996, en 2004 (de juillet à décembre) Maiga S trouve que la tranche d'âge la plus touchée était les enfants de 3 mois à 5 ans dans l'arrondissement de Kendié. [45] Cette même tendance a été retrouvée dans la commune de Dioro (Rapport Projet Village du Millénaire, 2008.) Ainsi selon notre étude, le paludisme au lieu d'être épidémique, serait plutôt hypo-endémique à Ménaka.

La prévalence de l'infection plasmodiale obtenue au cours de ce deuxième passage, période sèche froide est de 7,0% soit 100 sujets infectés parmi les 1422 inclus dans notre étude. La prévalence la plus élevée a été retrouvée à Tagalalt avec 41 sujets infectés sur 120 personnes testées soit 34,2%, suivi de d'Anderamboukane 6,1%, Inékar 6,0%, N'gouyass 5,6%, Ménaka avec 4,1%. Les plus faibles prévalences ont été observées à Tidarmene avec 1,7% et Tin-Abaw 2,6% (Tableau VI.) Tous ces sites sont situés autour des mares, alors que les zones de faible prévalence sont situées loin des mares. Ces prévalences sont plus élevées que celles obtenues pendant l'hivernage entre Bourem et Tessalit (de Gao à la frontière algérienne) où la fréquence varie de 25% à 0,5% respectivement. [9] Plus au Sud, la prévalence varie entre 70,2% à Bancoumana [47] et 94,4% à Sikasso. [48] Les prévalences obtenues au cours de notre étude pourraient augmenter durant la saison des pluies, ce qui permettra de faire une comparaison plus raisonnable entre les prévalences obtenues dans d'autres faciès pendant la même période.

➤ **Sur le plan parasitologique**, la zone de Ménaka apparaît comme la Zone où les 4 espèces inféodées à l'homme circulent : *P. falciparum* est l'espèce la plus dominante avec 57 % suivie de *P. malariae* 22% *P. vivax* 10 %; et *P. ovale* 2%. Bien que *P. falciparum* soit l'espèce la plus dangereuse, l'infection à *P. vivax* et *P. ovale* pose un défi thérapeutique car ces 2 espèces présentent des formes tissulaires qui ne peuvent être éliminées que par des schizonticides tissulaires du

groupe des amino-8 quinoléines (**Primaquine.**) Ces parasites restent à l'état dormant dans le foie (hypnozoïtes) et peuvent être libérés dans le courant sanguin à tout moment. Après la clairance des formes érythrocytaires, il peut avoir une possibilité de rechute tardive jusqu'à 3 et 5 ans après l'accès initial. C'est la première fois, que nous retrouvons une formule parasitaire où l'espèce *P. vivax* apparaît avec une fréquence de 10% et cela pendant la saison sèche froide au Mali. Les études précédentes faites le long de la route transsaharienne et à Kidal ont montré des fréquences très faibles de l'ordre de 1% de la formule parasitaire. [9] Cette présence de *P. vivax* a une importante implication dans la mise au point d'un schéma thérapeutique. Notre étude réalisée pendant la saison sèche et chaude de l'année caractérisée par une absence totale de pluies d'où la transmission moins élevée ; cette transmission pourrait être plus intense à la période pluvieuse.

La présence de *P. malariae* était associée à l'anémie surtout dans la localité de Tagalalt, cette espèce n'attaque que les globules rouges vieux, ce qui fait que sa parasitémie est plus faible dans la plupart des cas lorsqu'elle est comparée à la parasitémie de *P. falciparum*. La forte prévalence de *P. malariae* n'est pas fréquente dans les études faites jusqu'à présente au Mali. A Bancoumana, la formule parasitaire ne dépassait pas 5% (Ouattara, 1998) aussi bien que dans l'enquête faite au Nord vers la frontière algérienne. [11] Cette espèce était plus fréquente à Ménaka (64,3%).

La prévalence des porteurs de gamétocytes a été estimée, elle était de l'ordre de 1% pendant la période de l'étude. Les prévalences les plus élevées ont été observées dans les sites situés autour des mares notamment à Tagalalt (4,4%) Anuzegreen (1,9%) (Tableau VIII.) Le portage des gamétocytes constitue un élément indispensable à l'infectivité des vecteurs, il indique le potentiel épidémiogène des sujets dans une communauté donnée, la présence des mares pouvant constituer d'excellents gîtes larvaires pour les anophèles. Ces 2 éléments pris ensemble constituent des facteurs épidémiologiques importants de la transmission du paludisme. Nous n'avons pas fait une enquête entomologique afin d'identifier les vecteurs anophèles du paludisme autour de ces mares.

La splénomégalie est observée lors de l'infection palustre, sa présence témoigne (en absence d'autres causes) une hyperactivité de cet organe dans la clairance parasitaire, elle était particulièrement élevée à Tin-abaw soit 10,5% et très faible à Andéramboukane (0,9%) et nulle à Anuzegreen (0 %). La prévalence observée à Tin-abaw en dehors de toutes schistosomiasis pourrait être liée à l'infection plasmodiale (Tableau V.)

Le taux d'hématocrite observé dans tous les sites était au dessus de la valeur de 30% à partir de laquelle l'anémie peut être observée (Tableau IX). La plus faible zone anémique a été observée à N'gouyass avec 5,3%, valeur qui est à la limite de la valeur pathologique (anémie). Il est à noter que d'une manière générale, l'anémie selon les données relatives au taux d'hématocrite ne serait pas un majeur problème dans les sites d'étude. Nos données qui font état de 10,5% (106/1058) d'anémie (Tableau IX), comparées à celles obtenues dans le village de Missira (Cercle de Kolokani) sont plus satisfaisantes, car à Missira le taux d'hémoglobine inférieur < 10 g/dl est observé chez 58,20% des sujets. [21] Ce bon état nutritionnel peut être dû aux cantines scolaires qui sont en place dans la plupart des localités étudiées.

Cette étude a montré que la splénomégalie est associée à l'infection à *P. falciparum* et que les enfants couraient trois fois plus de risque d'avoir une grosse rate lorsqu'ils sont infectés que les enfants non infectés. Cela est concordant avec les résultats observés par d'autres études. [47 ; 49 ; 50] De plus, ne perdons pas de vue que la splénomégalie est un paramètre épidémiologique d'évaluation de l'endémicité, surtout lorsqu'elle est mesurée dans la tranche d'âge de 0 à 9 ans. Ainsi, nous pouvons classer le Cercle de Ménaka dans la zone d'hypo-endémicité palustre avec un indice splénique de 2,9% selon la classification de Kampala [30] et cela pendant la saison sèche ou chaude. Cela va à l'encontre de la compréhension populaire qui dit que le paludisme est absent dans les confins du sahara. Cette étude a démontré que les 4 espèces circulent dans cette partie du Mali et posent un problème thérapeutique avec la présence des souches de *P. ovale* et *P. vivax*.

Nous avons observé que les mélanodermes étaient beaucoup plus exposés à l'infection à *P. falciparum* (Tableau XIV), ce résultat démontre la capacité de cette souche plasmodiale à infecter son hôte, elle a tendance à infecter tous les types de

globules rouges, alors que *P. vivax* la 2^e souche la plus fréquente n'envahit que les réticulocytes (jeunes globules rouges) et les porteurs des récepteurs duffy sur leurs globules rouges. [46] Ce type de récepteurs ne se retrouve que chez les leucodermes et non chez les mélanodermes. Il faut toutefois noter que 4 porteurs de l'infection à *P. vivax* étaient mélanodermes.

Au cours de cette étude, nous avons pu, sur le plan clinique, identifier les symptômes de l'accès palustre simple (fièvre et vomissement) chez 310 personnes sur l'ensemble des sujets vus par les médecins, ce qui donne un taux de morbidité de 22,2% (Tableau X). Nous n'avons pas rencontré de cas de paludisme neurologique au cours de notre passage. Maïga. S [45] trouve que 98,55% des consultants à Kendié (zone de Bandiagara région de Mopti) étaient fébriles donc ce taux est nettement supérieur à celui que nous avons obtenu. Traoré [17] trouve à Kollé (arrondissement de Siby) situé dans la zone soudano-sahélienne que 85,2% des patients consultants étaient fébriles entre septembre et décembre et Coulibaly [51] trouve qu'à Niono, en 1997, 99,2% des consultants étaient fébriles. Dans notre contexte c'est à Tin-abaw, que le taux de morbidité était le plus élevé; en fait l'écologie de ce site pose la problématique de l'eau. La présence de la mare est à la base des activités d'élevage dans cette communauté; elle fournit l'eau nécessaire à toutes les activités de l'homme et constitue le point de rassemblement des communautés nomades. Elle assure aussi le développement et la multiplication des vecteurs de maladie tels que les schistosomiasés et le paludisme. Les données sur la splénomégalie, le taux d'hématocrite renforcent celles obtenues sur le taux de morbidité et font de Tin-abaw une niche écologique marécageuse favorable à la transmission. Elle pose la nécessité d'entreprendre une étude entomologique pour évaluer le niveau de la transmission par le taux d'inoculation entomologique (TIE). Les connaissances des populations sur le paludisme varient d'une région à une autre, ainsi que d'un pays à un autre. Différentes études effectuées confirment cette variation en fonction des milieux. [52]

CONCLUSION

Cette étude a permis d'établir la prévalence du paludisme à Ménaka pendant la saison sèche froide qui était de 7% est plus élevé que celle obtenue pendant la saison sèche froide qui est de 4,9% en 2004 [45]

Les 4 espèces inféodées à l'homme ont été identifiées, ainsi la formule parasitaire est la suivante pendant la saison sèche froide *P. falciparum* 60,5% + *P. malariae* 27,5%+ *P. vivax* 9,2% + et *P. ovale* 2,8%.

La prévalence élevée pourrait être due à la persistance d'une parasitémie résiduelle acquise durant la saison hivernale ou bien par la présence des mares qui seraient des gîtes larvaires permettant d'assurer la transmission de la maladie par des moustiques vecteurs.

En plus des 4 espèces, *P malariae* était associée à l'anémie. Ceci pourrait s'expliquer par la présence de l'espèce malariae qui n'infecte que les vieux globules rouges permettant l'installation d'une parasitémie infra clinique qui n'évolue pas vers une anémie grave et créer un équilibre entre le parasite et l'hôte humain.

RECOMMANDATIONS

A la direction régionale de la santé de Gao

- ❖ La formation des techniciens de santé à la technique d'identification des espèces (goutte épaisse et frottis mince) par la microscopie et les tests rapides

Au ministère de la santé

- ❖ La mise en place d'un schéma thérapeutique adapté à la situation parasitologique de *P. vivax* et *P. malariae*
- ❖ Entreprendre une troisième étude pour estimer la prévalence du paludisme et l'inventaire de la faune anophélienne dans le cercle de Ménaka pendant l'hivernage.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1-Koita O. 1988 : Contribution a l'étude de la transmission du paludisme le long du tronçon de la Route Transsaharienne au Mali. Thèse de Pharmacie, *Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie*, Bamako, Mali.

2-Gentilini.M : médecine tropicale

flamarion médecine, science 5^e édition 1993, tr

2^e triage actualise, 1995

3- WHO : Paludisme

(En ligne): www.who.int/malaria/doc/erc20fr-2htm

4- disponible:

(En ligne): [www.lozere.org/perso/malaria/les antipaludiques_pnep.htm](http://www.lozere.org/perso/malaria/les_antipaludiques_pnep.htm)>

5- Doumbo et Al

1989, Bamako/Mali

6-Sachs J, Maloney:

the economic and social burden of malaria

Nature.2002

7- M.Wéry Proto zoologie médicale- Les plasmodiums parasites de l'homme -

Paludisme ou malaria

1995 - Ed.De Boeck.

<http://www.md.ucl.ac.be/stages/hygtrop/Wery/plasmodiums/wery1301.html>

8- Ligny C, Gentile L, De Cahabasse D, pineau P, Minckes D, Larget Piet L.

Paludisme et grossesse. A propos d'une observation de paludisme congénital à plasmodium falciparum. Ann pediatri. 1989 ; 36 : 669-74.

9- Bouvier P, Doumbo. O, Brelow C F, Delle Y Maris A, Picquet M, Kouriba B, Dembélé H K, Rougment A. Seasonality, malaria and impact of prophylaxis in a west African village : does high parasite density predict fever incidence.

Am J trop Med 1997; 145: 850 – 857.

10- Schwets J, Pell E. Congenital malarial infections amongst the Negroes of Central Africa.

trans. R Soc Trop Med hg 1934; 28 :1974.

11- Koita O. 1988 : Contribution a l'étude de la transmission du paludisme le long du tronçon de la Route Transsaharienne au Mali. Thèse de Pharmacie, *Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie*, Bamako, Mali.

12- Touré Y., 1979 : "Bio Écologie des Anophèles (*Diptera, Culicidae*) dans la zone rurale de savane soudanienne au Mali (village de Banambani). Incidence sur la transmission du paludisme et de la filariose de Bancroft". Thèse de 3^{ème} cycle, Centre Pédagogique Supérieur, Bamako. 198 pages.

13-Diarrasouba,2002 Sensibilité des vecteurs du paludisme au DDT et aux pyréthriinoïdes de synthèse préconisés pour l'imprégnation au Mali.

Thèse Pharmacie. Bamako, FMPOS, 2002. N: 03.

14-dombo. O: Epidémiologie du paludisme au Mali: Etude de la chloroquinorésistance, essai de contrôle basé sur le l'utilisation des rideaux imprégnés de mutation associé au traitement systématique des accès fébriles, thèse de doctorat (science biologique). Université de Montpellier 1992.

15-Doumbia. O : Paludisme au Mali, passé, présent et avenir. Thèse de médecine, Bamako;1997.

16- Toll R, Fruh K., Doumbo O, Koita O, N'Diaye M, Fisher A, Dietz K, Bujard H, 1993. A Prospective study of the association between the human humoral immune response to *P. falciparum* blood stage antigen gp 190 and control of malarial infections. *Infect & Immun*, 40-47.

17-Traore. O : Evaluation du niveau de la réponse clinique, parasitologique in vivo et des mutations du PFCRT de *plasmodium falciparum* à Kollo (Mali). Thèse de Pharmacie FMPOS, Bamako, 2000.

18- Kayentao : Epidémiologie du paludisme et évaluation du traitement de l'accès palustre simple à la chloroquine dans le village de Donguébougou. Thèse de Médecine, Bamako 1997.

19- Kouriba B : Epidémiologie de la chloroquine résistance au Mali : intérêt d'un test rapide de détection des souches chlororésistances de *plasmodium falciparum* par l'utilisation de l'hydrogène titré (317) et de verampamil. Thèse de Pharmacie, ENMP ; Bamako 1992.

20- Bouvier P., Doumbo O., Breslow C.F., Delle Y., Maris A., Picquet M., Kouriba B., Dembélé H. K., Rougemont A., 1997: "Seasonality, malaria and impact of prophylaxis in a West African Village: does high parasite density predict fever incidence". *An. J. trop. Med.*, 145:850-857.

21-Co P., t M. Malaria prevention strategies.

British Medical Bulletin, 2003, 67, 137-148.

22-Looareesuwan., Philips (1983) Quinine and severe *falciparum* malaria in late pregnancy. Lancet, 1985 ; 2, 2-7.

23- Menon R. Pregnancy and malaria

Med J Malaysia 1972; 27: 11

24- Lariviere Beauvais ; Droun ; Traoré F : parasitologie médicale

Editon Marketing, Paris 1987 ; P248.

25- Ballo M S, Traoré S M, Niambélé I, Ba S, Aya M, N'diaye S,

Enquête Démographique et de santé Mali 2001(EDS-III)

ORC Macro, Maryland / CPS/ DNSI/MS, Bamako, 450 p

26- Collins F H, Sakai R K, Vernik K D, Paskewitz S, Seeley D C Miller L H, Collins W E, Cambell C, Gwadz R W. Genetic selection of a plasmodium-Refractory Strain of the malaria vector anopheles Gambiae. Science 1986 Oct 31 ; 234 (4776) : 607-10.

27- A G. Parasitology of malaria

Am J med 1996; 101 – 114

28- Philipe E, Walter P. Les lésions placentaires du paludisme

Arch Fr Pediatr 1985 ; 921-3.

29- Christopher, S R Maria in Punjab. Scientific memoris by offices of medical and sanitary dept of Indian.

New series 1911; 46: 1-197

30- Garin Y J, Blot P, alter P, pinon J M, Vernes A. Placentopathies palustres.

Arch Gr pediater. 1985; 82: 917- 20.

31- White NJ, Warrelle DA, Chantharanich P, et al. Severe hypoglycemia and hyperinsulemia in falciparum malaria.

N. Engl J Med 309: 61-66. 1983.

32-- PHILIPS RE and PASVOL G. Anemia of *Plasmodium falciparum*. Baillere's clin haematology 1992;5:315-330 .

33- Molyneux ME: The clinical manifestation and diagnostic of malaria. Baillere's Clin inf. Dis 1996; 271 – 292

34- Taylor TE, Molyneux ME, Wirima JJ, Fletcher KA and Morris K.

1988: Blood glucose levels in Malarian children before and during administration of intravenous quinine for severe falciparum malaria. *New England Journal of Med.* 319:1040-1047.

35- Grau, G. E., Taylor, T. E., Molyneux, M. E., Wirima, J. J., Vassalli, P., Hommel, M., and Lambert, P. H. (1989): Tumor necrosis factor and disease severity in children with *falciparum* malaria. *N Engl J Med.* 320: 1586-91.

36- Kwiatkowski D.;A.V.S. Hill;I. Samoa; P.Twumasi; J. Castracane; K.R. Manogue; A. Cerami; D.R. Brewster and B.M. Greenwood 1990: TNF concentration in fatal cerebral ,non-fatal cerebral and uncomplicated *plasmodium falciparum* malaria. *Lancet*, 336:1201-1204.

37-- Carswell E.A; L.J old; R.L Kassel; S. Green; N. Fiore, Williamson. 1975 :An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumor.

Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America.

72: 3666-3670

38- Cuturi MC, Murphy M, Costa Giomi MP, Weimmann R, Perussia B, Trinchieri G. 1987: Independent regulation of Tumor necrosis factor and lymphohine production by human peripheral blood lymphocytes. *J. Exp. Med.* 165:1581-1594

39- Tracey KJ, Beutler B; Lowry SF, Merry weather J, Wolpe S, Milcerk IW, Hariri RJ, T.J. Fahey TJ, Zentella A, Albert JD; G.T: Shock and tissu injury induced by recounbinant humain cachectin. *Science* 234:470-474.

40-CNRS: Variabilité génétique de Plasmodium falciparum, un obstacle pour Eradiquer la malaria. Cnrspresse/n390/html/n390a09.htm 2003

41-Johan Carlson, Helena Helmbly, Adrian V.S Hill, David Brewster, Brian M.Greenwood and Mam Wanlgren, 1990:
Human cerebral malaria associatin with erythrocyte resetting and lack of anti-rosetting antibodies.

- 42- Warrell DA:** Path physiology of severe falciparum malaria in man. *Parasitology* 94 (Suppl):S53-S76, 1987
- 43-- Charoenpan P, Indraprasit S, Kiatboonsri S, et al:** Pulmonary edema in falciparum malaria: Hemodynamic study and clinicophysiologic correlation. *Cest* 98: 10-12, 1990.
- 44- Koita O. (2000):**Molecular studies of clonality transmission and severe malaria. *These de PhD, Tulane University, New Orleans.*
- 45- Maiga S 2004.** attitude et comportement des populations face au paludisme dans l'aire de santé de Kendie. Thèse de Médecine, FMPOS Bamako 2004
- 46-Miller LH, Manson SJ, Clyde DF et al. 1976:** The resistance factor to *P. vivax* in Blacks: the Duffy blood groupe genotype, FyFy. *New Engl J. Med:* 295:302-304.
- 47-Ouattara A :** Diversité allotypique et morbidité palustre à *Plasmodium falciparum* à Bancoumana. 1998. Thèse de Pharmacie, *Faculté de Médecine, Pharmacie et d'Odontostomatologie*, Bamako, Mali.
- 48-Chabasse D, Dumon H, Tounkara A, Maiga A, Ranque P. 1980 :** Malarial indices in 938 children and adolescents in the humid savanna area of the south of Mali. *Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiales*, 73:254-258.
- 49-Yalcouyé D. 2000 :** Anémie associée à l'infection palustre dans une population de 0 à 20 ans en zone péri- urbaine et rurale au Mali. Thèse de Pharmacie. Thèse de Pharmacie, *Faculté de Médecine, Pharmacie et d'Odontostomatologie*, Bamako.
- 50-Bagayoko MW. 2003. Paludisme sévère en milieu hospitalier de Bamako (Centre Hospitalier Mère-enfant : le Luxembourg) :** Diversité et masse allotypique

de Merozoite Surface Protein – 1 de *Plasmodium falciparum*. Thèse de Pharmacie, *Faculté de Médecine, Pharmacie et d'Odonto-stomatologie*, Bamako.

51-Coulibaly S : Attitudes pratiques du personnel de santé devant les cas présumés de paludisme dans le cercle de Niono. Thèse de Médecine FMPOS, Bamako, 2002.

52-Parise, M.E, J.G, Ayisi et al (1998) : Efficacité de la Sulfadoxine-pyriméthamine pour la prévention du paludisme placentaire dans une région kenyanes à haute prévalence paludéenne et d'infection par le VIH.