

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple – Un But – Une Foi

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE
BAMAKO

Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie



Année Universitaire 2022/2023

N°.....

Titre :

**ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE À L'ARTÉMETHER-
LUMÉFANTRINE POUR LE TRAITEMENT DU
PALUDISME NON COMPLIQUÉ A *Plasmodium falciparum*
à DANGASSA ET À KOÏLA AU MALI**

Présentée et soutenue publiquement le 18/11/2023 devant le jury de La
Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Par **M. Rouhou-Lahi BAH**

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

Jury

Président :	M. Adama A	DICKO	Maitre de conférences
Membres :	M. Vincent	SANOGO	Pharmacien
	M. Karim	TRAORE	Maitre de Recherche
Co-directeur :	M. Drissa	KONATE	Médecin
Directeur :	M. Mahamadou	DIAKITE	Professeur Titulaire

Liste des professeurs

FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2022 – 2023

ADMINISTRATION

DOYEN : Mr Seydou DOUMBIA - PROFESSEUR
VICE-DOYEN : Mme Mariam SYLLA - PROFESSEUR
SECRETAIRE PRINCIPAL : Mr Monzon TRAORE - MAITRE DE CONFERENCES
AGENT COMPTABLE : Mr Yaya CISSE - INSPECTEUR DU TRESOR



LES ENSEIGNANTS A LA RETRAITE

1. Mr Ali Nouhoum DIALLO
 2. Mr Aly GUINDO
 3. Mr Mamadou M. KEITA
 4. Mr Siné BAYO
 5. Mr Sidi Yaya SIMAGA
 6. Mr Abdoulaye Ag RHALY
 7. Mr Boulkassoum HAIDARA
 8. Mr Boubacar Sidiki CISSE
 9. Mr Sambou SOUMARE
 10. Mr Daouda DIALLO
 11. Mr Issa TRAORE
 12. Mr Mamadou K. TOURE
 13. Mme SY Assitan SOW
 14. Mr Salif DIAKITE
 15. Mr Abdourahmane S. MAIGA
 16. Mr Abdel Karim KOUMARE
 17. Mr Amadou DIALLO
 18. Mr Mamadou L. DIOMBANA
 19. Mr Kalilou OUATTARA
 20. Mr Amadou DOLO
 21. Mr Baba KOUMARE
 22. Mr Bouba DIARRA
 23. Mr Bréhima KOUMARE
 24. Mr Toumani SIDIBE
 25. Mr Souleymane DIALLO
 26. Mr Bakoroba COULIBALY
 27. Mr Seydou DIAKITE
 28. Mr Amadou TOURE
 29. Mr Mahamane Kalilou MAIGA
 30. Mr Filifing SISSOKO
 31. Mr Djibril SANGARE
 32. Mr Somita KEITA
 33. Mr Bougouzié SANOGO
 34. Mr Alhousseini Ag MOHAMED
 35. Mme TRAORE J. THOMAS
 36. Mr Issa DIARRA
 37. Mme Habibatou DIAWARA
 38. Mr Yeya Tiémoko TOURE
 39. Mr Sékou SIDIBE
 40. Mr Adama SANGARE
 41. Mr Sanoussi BAMANI
 42. Mme SIDIBE Assa TRAORE
 43. Mr Adama DIAWARA
 44. Mme Fatimata Sambou DIABATE
 45. Mr Bakary Y. SACKO
 46. Mr Moustapha TOURE
 47. Mr Boubakar DIALLO
 48. Mr Dapa Aly DIALLO
- Médecine interne
Gastro-Entérologie
Pédiatrie
Anatomie-Pathologie-Histo-embryologie
Santé Publique
Médecine Interne
Législation
Toxicologie
Chirurgie Générale
Chimie Générale & Minérale
Radiologie
Cardiologie
Gynéco-Obstétrique
Gynéco-Obstétrique
Parasitologie
Chirurgie Générale
Zoologie - Biologie
Stomatologie
Urologie
Gynéco- Obstétrique
Psychiatrie
Bactériologie
Bactériologie – Virologie
Pédiatrie
Pneumologie
Psychiatrie
Cardiologie
Histo-embryologie
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Dermato-Léprologie
Gastro-entérologie
O.R.L.
Ophtalmologie
Gynéco-Obstétrique
Dermatologie
Entomologie Médicale, Biologie cellulaire, Génétique
Orthopédie Traumatologie
Orthopédie Traumatologie
Ophtalmologie
Endocrinologie-Diabetologie
Santé Publique
Gynéco- Obstétrique
Biochimie
Gynécologie/Obstétrique
Cardiologie
Hématologie

49. Mr Mamady KANE	Radiologie et Imagerie Médicale
50. Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
51. Mr. Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
52. Mr Mamadou Sounalo TRAORE	Santé Publique
53. Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
54. Mr Moussa Issa DIARRA	Biophysique
55. Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
56. Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
57. Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
58. Mr Oumar WANE	Chirurgie Dentaire
59. Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie – Réanimation
60. Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
61. Mr Ibrahim I. MAIGA	Bactériologie – Virologie
62. Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie – Hépatologie
63. Mr Siaka SIDIBE	Radiologie et Imagerie Médicale
64. Mr Aly TEMBELY	Urologie
65. Mr Tiéman COULIBALY	Orthopédie/Traumatologie
66. Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
67. Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
68. Mr Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie
69. Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
70. Mr Samba Karim TIMBO	ORL et Chirurgie cervico-faciale
71. Mr Cheick Oumar GUINTO	Neurologie
72. Mr Samba DIOP	Anthropologie de la Santé
73. Mr Mamadou B. DIARRA	Cardiologie
74. Mr Youssouf SOW	Chirurgie Générale
75. Mme Fatimata KONANDJI	Ophthalmologie
76. Mme Diénéba DOUMBIA	Anesthésie/Réanimation



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

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

1. Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
2. Mr Mohamed Amadou KEITA	ORL
3. Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie-Réanimation
4. Mr Sadio YENA	Chirurgie Thoracique
5. Mr Djibo Mahamane DIANGO	Anesthésie-Réanimation
6. Mr Adegne TOGO	Chirurgie Générale Chef de DER
7. Mr Bakary Tientigui DEMBELE	Chirurgie Générale
8. Mr Alhassane TRAORE	Chirurgie Générale
9. Mr Yacaria COULIBALY	Chirurgie Pédiatrique
10. Mr Drissa KANIKOMO	Neurochirurgie
11. Mr Oumar DIALLO	Neurochirurgie
12. Mr Mohamed KEITA	Anesthésie Réanimation
13. Mr Niani MOUNKORO	Gynécologie/Obstétrique
14. Mr. Drissa TRAORE	Chirurgie Générale
15. Mr Broulaye Massaoulé SAMAKE	Anesthésie Réanimation
16. Mr Mamadou Lamine DIAKITE	Urologie
17. Mme Kadidiatou SINGARE	ORL-Rhino-Laryngologie
18. Mr Youssouf TRAORE	Gynécologie/Obstétrique
19. Mr Japhet Pobanou THERA	Ophthalmologie
20. Mr Honoré Jean Gabriel BERTHE	Urologie
21. Mr Aladji Seïdou DEMBELE	Anesthésie-Réanimation
22. Mr Soumaïla KEITA	Chirurgie Générale
23. Mr Moussa Abdoulaye OUATTARA	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
24. Mr Seydou TOGO	Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire
25. Mr Birama TOGOLA	Chirurgie Générale

2. MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE

1. Mr Nouhoum DIANI	Anesthésie-Réanimation
2. Mr Lamine TRAORE	Ophtalmologie
3. Mr Ibrahima TEGUETE	Gynécologie/Obstétrique
4. Mr Dramane Nafo Cisse	Urologie
5. Mr Mamadou Tidiani COULIBALY	Urologie
6. Mr Moussa Salifou DIALLO	Urologie
7. Mr Alkadri DIARRA	Urologie
8. Mr Amadou KASSOGUE	Urologie
9. Mr Boubacar BA	Médecine et chirurgie buccale
10. Mr Lassana KANTE	Chirurgie Générale
11. Mr Hamidou Baba SACKO	ORL
12. Mme Fatoumata SYLLA	Ophtalmologie
13. Mr Tioukany THERA	Gynécologie
14. Mr Siaka SOUMAORO	ORL
15. Mr Adama I GUINDO	Ophtalmologie
16. Mr Seydou BAKAYOKO	Ophtalmologie
17. Mr Koniba KEITA	Chirurgie Générale
18. Mr Sidiki KEITA	Chirurgie Générale
19. Mr Amadou TRAORE	Chirurgie Générale
20. Mr Bréhima BENGALY	Chirurgie Générale
21. Mr Madiassa KONATE	Chirurgie Générale
22. Mr Sékou Bréhima KOUMARE	Chirurgie Générale
23. Mr Boubacar KAREMBE	Chirurgie Générale
24. Mr Abdoulaye DIARRA	Chirurgie Générale
25. Mr Idrissa TOUNKARA	Chirurgie Générale
26. Mr Issa AMADOU	Chirurgie Pédiatrique
27. Mr Boubacary GUINDO	ORL-CCF
28. Mr Youssouf SIDIBE	ORL
29. Mr Fatogoma Issa KONE	ORL
30. Mr Seydina Alioune BEYE	Anesthésie Réanimation
31. Mr Hammadou DICKO	Anesthésie Réanimation
32. Mr Moustapha Issa MANGANE	Anesthésie Réanimation
33. Mr Thierno Madane DIOP	Anesthésie Réanimation
34. Mr Mamadou Karim TOURE	Anesthésie Réanimation
35. Mr Abdoul Hamidou ALMEIMOUNE	Anesthésie Réanimation
36. Mr Siriman Abdoulaye KOITA	Anesthésie Réanimation
37. Mr Mahamadou COULIBALY	Anesthésie Réanimation
38. Mr Abdoulaye NAPO	Ophtalmologie
39. Mr Nouhoum GUIROU	Ophtalmologie
40. Mr Bougadari Coulibaly	Prothèse Scellée
41. Mme Kadidia Oumar TOURE	Orthopédie Dentofaciale
42. Mr Amady COULIBALY	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
43. Mr Oumar COULIBALY	Neurochirurgie
44. Mr Mahamadou DAMA	Neurochirurgie
45. Mr Mamadou Salia DIARRA	Neurochirurgie
46. Mr Youssouf SOGOBA	Neurochirurgie
47. Mr Moussa DIALLO	Neurochirurgie
48. Mr Amadou BOCOUM	Gynécologie/Obstétrique
49. Mme Aminata KOUMA	Gynécologie/Obstétrique
50. Mr Mamadou SIMA	Gynécologie/Obstétrique
51. Mr Seydou FANE	Gynécologie/Obstétrique
52. Mr Ibrahim Ousmane KANTE	Gynécologie/Obstétrique
53. Mr Alassane TRAORE	Gynécologie/Obstétrique
54. Mr Soumana Oumar TRAORE	Gynécologie/Obstétrique
55. Mr Abdoul Kadri MOUSSA	Orthopédie Traumatologie
56. Mr Layes TOURE	Orthopédie Traumatologie



3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1. Mr Ibrahima SANKARE | Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire |
| 2. Mr Abdoul Aziz MAIGA | Chirurgie Thoracique |
| 3. Mr Ahmed BA | Chirurgie Dentaire |
| 4. Mr Seydou GUEYE | Chirurgie Buccale |
| 5. Mr Mohamed Kassoum DJIRE | Chirurgie Pédiatrique |
| 6. Mme Fadima Koréissy TALL | Anesthésie Réanimation |
| 7. Mr Daouda DIALLO | Anesthésie Réanimation |
| 8. Mr Abdoulaye TRAORE | Anesthésie Réanimation |
| 9. Mr Abdoulaye KASSAMBARA | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 10. Mr Mamadou DIARRA | Ophthalmologie |
| 11. Mme Assiatou SIMAGA | Ophthalmologie |
| 12. Mr Sidi Mohamed COULIBALY | Ophthalmologie |
| 13. Mr Mahamadou DIALLO | Orthopédie/Traumatologie |
| 14. Mme Hapssa KOITA | Stomatologie et Chirurgie Maxillo -Faciale |
| 15. Mr Alhousseïny TOURE | Stomatologie et Chirurgie Maxillo -Faciale |
| 16. Mr Abdoulaye SISSOKO | Gynécologie/Obstétrique |
| 17. Mr Kalifa COULIBALY | Chirurgie orthopédique et traumatologie |

4. ASSISTANTS / ATTACHES DE RECHERCHE

- | | |
|----------------------|--------------|
| 1. Mme Lydia B. SITA | Stomatologie |
|----------------------|--------------|



D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1. Mr Cheick Bougadari TRAORE | Anatomie-Pathologie Chef de DER |
| 2. Mr Bakarou KAMATE | Anatomie Pathologie |
| 3. Mr Mahamadou A. THERA | Parasitologie – Mycologie |
| 4. Mr Djibril SANGARE | Entomologie Moléculaire Médicale |
| 5. Mr Guimogo DOLO | Entomologie Moléculaire Médicale |
| 6. Mr Bakary MAIGA | Immunologie |
| 7. Mme Safiatou NIARE | Parasitologie – Mycologie |

2. MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE

- | | |
|--------------------------------------|---|
| 1. Mr Karim TRAORE | Parasitologie – Mycologie |
| 2. Mr Abdoulaye KONE | Parasitologie – Mycologie |
| 3. Mr Moussa FANE | Biologie, Santé publique, Santé-Environnement |
| 4. Mr Mamoudou MAIGA | Bactériologie-Virologie |
| 5. Mr Bassirou DIARRA | Bactériologie-Virologie |
| 6. Mme Aminata MAIGA | Bactériologie Virologie |
| 7. Mr Aboubacar Alassane OUMAR | Pharmacologie |
| 8. Mr Bréhima DIAKITE | Génétique et Pathologie Moléculaire |
| 9. Mr Yaya KASSOGUE | Génétique et Pathologie Moléculaire |
| 10. Mr Oumar SAMASSEKOU | Génétique/Génomique |
| 11. Mr Mamadou BA | Biologie, Parasitologie Entomologie Médicale |
| 12. Mr Bourama COULIBALY | Anatomie Pathologie |
| 13. Mr SanouKho COULIBALY | Toxicologie |
| 14. Mr Boubacar Sidiki Ibrahim DRAME | Biologie Médicale/Biochimie Clinique |
| 15. Mr Sidi Boula SISSOKO | Histologie embryologie et cytogénétique |

3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

- | | |
|-----------------------------|-------------------------|
| 1. Mme Djeneba Bocar FOFANA | Bactériologie-Virologie |
| 2. Mr Bamodi SIMAGA | Physiologie |
| 3. Mme Mariam TRAORE | Pharmacologie |
| 4. Mr Saïdou BALAM | Immunologie |

- | | |
|-------------------------------------|---|
| 5. Mme Arhamatoulaye MAIGA | Biochimie |
| 6. Mr Modibo SANGARE
Biomédicale | Pédagogie, en Anglais adapté à la Recherche |
| 7. Mr Hama Abdoulaye DIALLO | Immunologie |
| 8. Mr Adama DAO | Entomologie médicale |
| 9. Mr Ousmane MAIGA | Biologie, Entomologie, Parasitologie |
| 10. Mr Cheick Amadou COULIBALY | Entomologie |
| 11. Mr Drissa COULIBALY | Entomologie médicale |
| 12. Mr Abdallah Amadou DIALLO | Entomologie, Parasitologie |
| 13. Mr Sidy BANE | Immunologie |
| 14. Mr Moussa KEITA | Entomologie Parasitologie |

4. ASSISTANTS / ATTACHES DE RECHERCHE

- | | |
|------------------------|----------------------|
| 1. Mr Harouna BAMBA | Anatomie Pathologie |
| 2. Mme Assitan DIAKITE | Biologie |
| 3. Mr Ibrahim KEITA | Biologie moléculaire |



D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS/ DIRECTEURS DE RECHERCHE

- | | |
|--------------------------------|---|
| 1. Mr Adama Diaman KEITA | Radiologue et Imagerie Médicale |
| 2. Mr Sounkalo DAO | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| 3. Mr Daouda K. MINTA | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| 4. Mr Boubacar TOGO | Pédiatrie |
| 5. Mr Moussa T. DIARRA | Hépatogastro-entérologie |
| 6. Mr Ousmane FAYE | Dermatologie |
| 7. Mr Youssoufa Mamoudou MAIGA | Neurologie |
| 8. Mr Yacouba TOLOBA | Pneumo-Phthisiologie Chef de DER |
| 9. Mme Mariam SYLLA | Pédiatrie |
| 10. Mme Fatoumata DICKO | Pédiatrie |
| 11. Mr Souleymane COULIBALY | Psychologie |
| 12. Mr Mahamadou DIALLO | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 13. Mr Ichaka MENTA | Cardiologie |
| 14. Mr Abdoul Aziz DIAKITE | Pédiatrie |
| 15. Mr Souleymane COULIBALY | Cardiologie |

2. MAITRES DE CONFERENCES/ MAITRES DE RECHERCHE

- | | |
|--------------------------------|--------------------------|
| 1. Mme KAYA Assétou SOUKHO | Médecine Interne |
| 2. Mme Djénébou TRAORE | Médecine Interne |
| 3. Mr Djibril SY | Médecine Interne |
| 4. Mr Idrissa Ah. CISSE | Rhumatologie |
| 5. Mr Ilo Bella DIALL | Cardiologie |
| 6. Mr Youssouf CAMARA | Cardiologie |
| 7. Mr Mamadou DIAKITE | Cardiologie |
| 8. Mr Massama KONATE | Cardiologie |
| 9. Mr Ibrahim SANGARE | Cardiologie |
| 10. Mr Samba SIDIBE | Cardiologie |
| 11. Mme Asmaou KEITA | Cardiologie |
| 12. Mr Mamadou TOURE | Cardiologie |
| 13. Mme COUMBA Adiaratou THIAM | Cardiologie |
| 14. Mr Boubacar SONFO | Cardiologie |
| 15. Mme Mariam SAKO | Cardiologie |
| 16. Mr Anselme KONATE | Hépatogastro-entérologie |
| 17. Mme Kadiatou DOUMBIA | Hépatogastro-entérologie |
| 18. Mme Hourouma SOW | Hépatogastro-entérologie |
| 19. Mme Sanra Déborah SANOGO | Hépatogastro-entérologie |
| 20. Mr Adama Aguisa DICKO | Dermatologie |
| 21. Mr Yamoussa KARABINTA | Dermatologie |
| 22. Mr Mamadou GASSAMA | Dermatologie |

23. Mr Issa KONATE	Maladies Infectieuses et Tropicales
24. Mr Yacouba CISSOKO	Maladies Infectieuses et Tropicales
25. Mr Garan DABO	Maladies Infectieuses et Tropicales
26. Mr Abdoulaye Mamadou TRAORE	Maladies Infectieuses et Tropicales
27. Mr Hamidou Oumar BA	Cardiologie
28. Mr Mody Abdoulaye CAMARA	Radiologie et Imagerie Médicale
29. Mr Salia COULIBALY	Radiologie et Imagerie Médicale
30. Mr Koniba DIABATE	Radiothérapie
31. Mr Adama DIAKITE	Radiothérapie
32. Mr Aphou Sallé KONE	Radiothérapie
33. Mr Souleymane dit Papa COULIBALY	Psychiatrie
34. Mr Seybou HASSANE	Neurologie
35. Mr Guida LANDOURE	Neurologie
36. Mr Thomas COULIBALY	Neurologie
37. Mme Fatoumata Léonie DIAKITE	Pédiatrie
38. Mr Belco MAIGA	Pédiatrie
39. Mme Djénéba KONATE	Pédiatrie
40. Mr Fousseyni TRAORE	Pédiatrie
41. Mr Karamoko SACKO	Pédiatrie
42. Mme Lala N'Drainy SIDIBE	Pédiatrie
43. Mme SOW Djénéba SYLLA	Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition
44. Mr Dianguina dit Noumou SOUMARE	Pneumologie
45. Mme Khadidia OUATTARA	Pneumologie
46. Mr Hamadoun YATTARA	Néphrologie
47. Mr Seydou SY	Néphrologie



3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

1. Mr Mahamadou GUINDO	Radiologie et Imagerie Médicale
2. Mr Mamadou N'DIAYE	Radiologie et Imagerie Médicale
3. Mme Hawa DIARRA	Radiologie et Imagerie Médicale
4. Mr Issa Cisse	Radiologie et Imagerie Médicale
5. Mr Mamadou DEMBELE	Radiologie et Imagerie Médicale
6. Mr Ouncoumba DIARRA	Radiologie et Imagerie Médicale
7. Mr Ilias GUINDO	Radiologie et Imagerie Médicale
8. Mr Abdoulaye KONE	Radiologie et Imagerie Médicale
9. Mr Alassane KOUMA	Radiologie et Imagerie Médicale
10. Mr Aboubacar Sidiki N'DIAYE	Radiologie et Imagerie Médicale
11. Mr Souleymane SANOGO	Radiologie et Imagerie Médicale
12. Mr Ousmane TRAORE	Radiologie et Imagerie Médicale
13. Mr Boubacar DIALLO	Médecine Interne
14. Mr Jean Paul DEMBELE	Maladies Infectieuses et Tropicales
15. Mr Mamadou A.C. Cisse	Médecine d'Urgence
16. Mr Adama Seydou SISSOKO	Neurologie-Neurophysiologie
17. Mme Siritio BERTHE	Dermatologie
18. Mme N'DIAYE Hawa THIAM	Dermatologie
19. Mr Djigui KEITA	Rhumatologie
20. Mr Souleymane SIDIBE	Médecine de la Famille/Communautaire
21. Mr Drissa Mansa SIDIBE	Médecine de la Famille/Communautaire
22. Mr Issa Souleymane GOITA	Médecine de la Famille/Communautaire

4. ASSISTANTS/ ATTACHES DE RECHERCHE

1. Mr Boubacari Ali TOURE	Hématologie Clinique
2. Mr Yacouba FOFANA	Hématologie
3. Mr DiakaliaSiaka BERTHE	Hématologie

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

1. Mr Seydou DOUMBIA	Epidémiologie
2. Mr Hamadoun SANGHO	Santé Publique, Chef de D.E.R.

3. Mr Cheick Oumar BAGAYOKO Informatique Médicale



2. MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE

1. Mr Sory Ibrahim DIAWARA Epidémiologie
2. Mr Housseini DOLO Epidémiologie
3. Mr Oumar SANGHO Epidémiologie
4. Mr Abdourahmane COULIBALY Anthropologie de la Santé
5. Mr Oumar THIERO Biostatistique/Bioinformatique

3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

1. Mr Ousmane LY Santé Publique
2. Mr Ogobara KODIO Santé Publique
3. Mr Cheick Abou COULIBALY Epidémiologie
4. Mr Moctar TOUNKARA Epidémiologie
5. Mr Nouhoum TELLY Epidémiologie
6. Mme Lalla Fatouma TRAORE Santé Publique
7. Mr Nafomon SOGOBA Epidémiologie
8. Mr Cheick Papa Oumar SANGARE Nutrition
9. Mr Salia KEITA Médecine de la Famille/Communautaire
10. Mr Samba DIARRA Anthropologie de la Santé

4. ASSISTANTS / ATTACHES DE RECHERCHE

1. Mr Seydou DIARRA Anthropologie de la Santé
2. Mr Abrahamane ANNE Bibliothéconomie-Bibliographie
3. Mr Mohamed Mounine TRAORE Santé Communautaire
4. Mr Souleymane Sékou DIARRA Epidémiologie
5. Mme Fatoumata KONATE Nutrition et Diététique
6. Mr Bakary DIARRA Santé Publique
7. Mr Ilo DICKO Santé Publique
8. Mr Moussa SANGARE Orientation, contrôle des maladies
9. Mr Mahamoudou TOURE Epidémiologie

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. Mr Ousseynou DIAWARA Parodontologie
2. Mr Amsalla NIANG Odonto Préventive et Sociale
3. Mme Daoulata MARIKO Stomatologie
4. Mr Issa COULIBALY Gestion
5. Mr Klétigui Casmir DEMBELE Biochimie
6. Mr Brahima DICKO Médecine Légale
7. Mr Bah TRAORE Endocrinologie
8. Mr Modibo MARIKO Endocrinologie
9. Mme Aminata Hamar TRAORE Endocrinologie
10. Mr Ibrahim NIENTAO Endocrinologie
11. Mr Aboubacar Sidiki Thissé KANE Parodontologie
12. Mme Rokia SANOGO Médecine Traditionnelle
13. Mr Benoît Y KOUMARE Chimie Générale
14. Mr Oumar KOITA Chirurgie Buccale
15. Mr Mamadou BA Chirurgie Buccale
16. Mr Baba DIALLO Epidémiologie
17. Mr Mamadou WELE Biochimie
18. Mr Djibril Mamadou COULIBALY Biochimie
19. Mr Tietie BISSAN Biochimie
20. Mr Kassoum KAYENTAO Méthodologie de la recherche
21. Mr Babou BAH Anatomie
22. Mr Zana Lamissa SANOGO Ethique-Déontologie
23. Mr Lamine DIAKITE Médecine de travail
24. Mme Mariame KOUMARE Médecine de travail
25. Mr Yaya TOGO Economie de la santé
26. Mr Madani LY Oncologie

27. Mr Abdoulaye KANTE
28. Mr Nicolas GUINDO
29. Mr Toumaniba TRAORE
30. Mr Kassoum BARRY
31. Mr Blaise DACKOOU
32. Mr Madani MARICO
33. Mr Lamine TRAORE
34. Mr Abdrahamane Salia MAIGA
35. Mr Mohamed Cheick HAIDARA
Odontologie légale
36. Mr Abdrahamane A. N. CISSE
37. Mr Souleymane SISSOKO
38. Mr Cheick Ahamed Tidiane KONE
39. Mr Morodian DIALLO
40. Mr Ibrahim Sory PAMANTA
41. Mr Apérou dit Eloi DARA

Anatomie
 Anglais
 Anglais
 Médecine communautaire
 Chimie organique
 Chimie générale
 PAP / PC
 Odontologie gériatrique
 Droit médical appliqué à l'odontologie et
 ODF
 PAP / PC
 Physique
 Physique
 Rhumatologie
 Psychiatrie

ENSEIGNANTS EN MISSION

Bamako, le / 30 / 06 / 2023

Le Secrétaire Principal



Dr Monzon TRAORE

Bismillahi Rahmâni Rahim

Louange à ALLAH le Tout Puissant, le Généreux et le Miséricordieux, merci pour ta grâce et ton assistance de m'avoir donné la capacité de mener ce travail à bout.

Si cet œuvre est une réussite, il ne peut qu'advenir de la volonté divine car la réussite de tout projet repose sur Sa Miséricorde.

Paix et Salut sur notre bien-aimé Prophète **Mouhammad** et sa noble famille. Amen !

DEDICACES

A la mémoire de ma défunte mère Khadidiatou COULIBALY

Je dédie ce modeste œuvre à la mémoire de ma tendre mère. Que j'aurais bien voulu que tu sois le plus longtemps possible auprès de moi pour partager tous ces bons moments, mais malheureusement Dieu en a décidé autrement. Physiquement, tu n'es plus, mais tu demeureras éternellement dans mon cœur. Chère mère, ce sont, ton amour, tes souvenirs, tes conseils et tes prières, qui ont fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui. Peut-être que tout n'est pas comme tu l'aurais souhaité mais chaque jour, je me rends compte encore plus à quel point tu étais majestueuse. Tu me manques terriblement. Je prie ALLAH de t'accorder Sa grâce et de t'accueillir dans Sa Jannatul Firdaws auprès de la sainte dame Fatimah ZAHARA. Amen !

A mon père Muhammad Aboutourab BAH

Homme de foi, courageux, humble, qui m'a toujours appris le sens de justice, d'engagement constant pour le travail bien fait, d'amour du prochain, cet œuvre est le couronnement de tes efforts. Chef de famille irréprochable, tu as toujours œuvré sans relâche pour le succès de tes enfants, trouve ici un témoignage de mon amour pour toi.

A mon frère Muhammad ben Aboutourab BAH

Cher frère,

Je voudrais te dédier ces quelques mots pour te remercier de tout ce que tu as fait pour moi. Tu as toujours été présent, que ce soit pour me soutenir dans les moments difficiles ou pour célébrer mes réussites. Tu as été mon confident, mon ami, mon mentor, et je suis si reconnaissant pour tout ce que tu as apporté dans ma vie.

Tu as toujours été là pour me tendre la main quand j'en avais besoin, sans jamais juger ou critiquer mes choix. Tu as été un exemple de force, de courage, de détermination,

un véritable pilier dans ma vie et grâce à toi, j'ai appris à être plus fort et à ne jamais abandonner.

Je suis tellement fier d'avoir un frère comme toi, généreux, attentionné et qui a un grand cœur. Tu as un impact positif sur la vie de tant de gens, et je suis honoré de t'avoir dans ma vie.

Alors, cher frère, je te remercie de tout mon cœur pour tout ce que tu as fait pour moi. Je t'aime plus que tout au monde.

REMERCIEMENTS

À mon pays le MALI

Qui a consenti beaucoup pour mon instruction et fait de moi un de ses fils devant concourir à son développement. Je lui suis profondément reconnaissant et tâcherai de ne jamais le décevoir et d'être digne de lui.

A mes frères et sœurs, Dr Said, Ousmane, Aly, Soukeyna et Hussein

Ensemble, en tant que membres d'une même famille, nous sommes appelés à travailler ensemble pour accomplir notre mission commune. Je tiens à vous réitérer mon amour fraternel et mon attachement sincère. Je vous adore.

A ma belle-sœur Mariam DOUCOURE

Merci à toi pour ta gentillesse, ta patience, tes bons conseils, ta joie de vivre.

A mes pères, mes tantes, mes cousins et mes cousines

Merci pour vos enseignements, vos conseils et l'éducation reçue, puisse Allah vous le rendre au centuple.

A mes amis et ma famille du Point G

Merci beaucoup de m'avoir toujours soutenu et encouragé.

Au Pr Mahamadou DIAKITE

Qui m'a chaleureusement accepté dans son équipe et m'a attribué ce sujet malgré ma maîtrise limitée dans le domaine. Je vous suis reconnaissant, Cher Maître, pour votre modestie, votre accessibilité, votre simplicité et vos encouragements. Que le Divin vous bénisse et vous accorde une vie longue, paisible et sereine, Amen !"

Aux Drs Drissa KONATE, Aboubacar FOMBA et Bourama KEITA

Nous vous remercions pour votre appui, votre disponibilité et votre accompagnement tout au long de ce projet. Que Dieu vous guide dans toutes vos entreprises et vous accorde une longue vie. Nous sommes reconnaissants d'avoir pu partager cette expérience de recherche avec vous, bénéficiant de vos soutiens, de vos accompagnements et des connaissances acquises pendant cette période.

Aux Drs Fousseyni DOUCOURE, Fatoumata KASSE, Khatry MOHAMEDOU SIBY et Abdouramane TRAORE

Votre participation à la réalisation de ce travail est inestimable, au-delà des compétences que nous avons pu développer grâce à votre présence. Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.

A toute l'équipe de l'unité Immunogénétique et de Parasitologie d'ICER-Mali

Pr Seidina A.S. DIAKITE, Pr Sory I. DIAWARA, Dr Karim TRAORE, Dr Agnès GUINDO, Dr Drissa KONATE, Dr Bourama KEITA, Dr Ibrahim SANOGO, Dr Fatoumata KASSE, Dr Larissa DENOU, Dr Salimata KANTE, Dr Abdouramane TRAORE, Dr Abdourhamane CISSE, Dr Mohamedou KATHRY, Dr Aboubacar FOMBA, Dr Salim KANTE, Dr Djénébou DIALLO, Dr Issoufi Y MAIGA, Dr Mohamed TRAORE, Dr Dramane SOGODOGO, Dr Karamoko TANGARA, Dr Mariam SIDIBE, M. Mathias KAMATE, M. ISSA TRAORE, M. Ousmane BERTHE, Mme Rahmatoullah YENA, Mlle Korotoumou MALLE

Merci pour vos accompagnements. Recevez ici mes sincères salutations ainsi que ma reconnaissance.

A toutes les équipes du centre international pour l'excellence dans la recherche (ICER-Mali) et du programme ICEMR

Merci pour le soutien

A toutes les équipes de Dangassa et de Koïla Bamanan

Merci pour le soutien et l'accompagnement.

Aux chauffeurs Harouna BALLO et Moussa BALLO, et les guides de Dangassa et Koïla

Merci pour les encouragements.

Au corps professoral de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie, et de la Faculté de Pharmacie

Merci pour la qualité de l'enseignement reçu.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A notre maître et président du jury : Pr Adama Aguisa DICKO

- Maître de Conférences Agrégés en Dermato-Lépro-Vénérologie à la FMOS
- Chef de service de dermato-Lépro-Vénérologie à l'Hôpital de Dermatologie de Bamako.
- Enseignant chercheur
- Secrétaire Général de la SOMADEV et Membre de plusieurs Sociétés Savantes Nationale et Internationale

Cher Maître,

Votre diligence à accepter la présidence de ce jury malgré vos occupations, démontre votre passion pour la science et votre engagement pour la formation des étudiants. Votre dévouement au travail et votre énergie fait de vous un enseignant admiré et respecté. Nous sommes honorés de vous avoir comme Président de notre Jury. Que Dieu vous bénisse.

A notre maître et juge : Dr Vincent SANOGO

- Docteur en Pharmacie
- Détenteur d'un certificat en Paludologie
- Ancien chef de division prévention et prise en charge du paludisme au Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP)
- Conseiller technique et managérial du Fonds mondial au PNL

Cher Maître,

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Un homme de principe et de rigueur, votre amour du savoir et du travail bien fait font de vous un maître admiré de tous.

Veillez accepter cher maître, l'expression de notre grande admiration.

Qu'Allah vous accompagne au sommet de vos ambitions.

A notre maître et juge : Professeur Karim TRAORE

- Maître de Recherches en Parasitologie-Mycologie Médicale à la FMOS
- Médecin Chercheur au Centre de recherche et de formation sur le paludisme
(*Malaria Research & Training Center, MRTC*)

Cher Maître,

Nous sommes très heureux de votre présence dans ce jury. Vous nous avez honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Votre désir profond de valoriser la profession fait de vous un homme respectable. Recevez ici l'expression de notre profonde reconnaissance. Que Dieu vous comble de sa grâce.

A notre maître et Co-directeur : Dr Drissa KONATE

- Docteur en Médecine
- Chercheur à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)

Cher Maître,

Ce travail est le fruit de votre enseignement, de votre expertise, mais surtout de votre abord facile. De plus, votre sens aigu du devoir, votre engagement envers l'excellence et votre rigueur dans le travail surpassent les limites de notre admiration envers vous.

Seul Dieu peut rétribuer vos nombreux efforts déployés pour notre formation.

Nous vous prions, cher docteur, d'agréer nos sincères remerciements.

A notre maître et Directeur de thèse : Pr Mahamadou DIAKITE

- Professeur Titulaire d'Immunologie-Génétique à la Faculté de Pharmacie (FAPH)
- Vice-recteur de l'Université des Sciences, des Technique et des Technologies de Bamako (USTTB)
- Directeur Scientifique Adjoint du Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC)
- Chef d'Unité Immunogénétique et Parasitologie d'ICER-Mali
- Secrétaire Permanent du Comité d'Ethique de la (FMOS/FAPH)
- Membre du Comité national d'éthique pour la santé et les sciences de la vie

Cher Maître,

Vous demeurez pour nous un modèle et une référence tant par votre expertise que par votre ouverture d'esprit.

Professeur, ce travail ne serait réalisable sans soutien. Votre dévouement envers l'excellence, votre rigueur et votre détermination inébranlable pour une formation de qualité vous rendent admiré et respecté de tous.

Faire partie de vos étudiants a été un immense honneur dont nous sommes fiers. "Merci" est un euphémisme pour exprimer notre gratitude, mais sachez que nous vous prions, Noble Maître, d'accepter l'expression de notre profonde reconnaissance.

Puissent toutes ces bénédictions vous être rendues par la grâce d'un Seigneur miséricordieux !

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
AL	Artéméther+Luméfantrine
ART	Artémisinine
CDC	<i>Center for Diseases Control and Prevention</i> (Centre pour le Contrôle et la Prevention des Maladies)
CPS	Chimioprévention du Paludisme Saisonnier
CQ	Chloroquine
CR1	<i>Complement Receptor 1</i> (Récepteur 1 du Complément)
CRF	<i>Case Report Form</i> (Formulaire de Rapport de Cas)
CSA	<i>Chondroitin Sulfate A</i> (Sulfate de chondroïtine A)
CSCom	Centre de Santé Communautaire
CSP	Protéine à la surface du Sporozoïte
CTA	Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine
DCI	Dénomination Commune Internationale
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DHA	Dihydroartémisinine
ET	Echec Thérapeutique
ECT	Echec Clinique Tardif
FM	Frottis Mince
FMOS	Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
GE	Goute Epaisse
Hb	Hémoglobine
ICAM-1	<i>Inter Cellular Adhesion Molecule-1</i> (Molécule-1 d'Adhésion Intercellulaire)
ICEMR	<i>International Center of Excellence for Malaria Research</i> (Centre International d'Excellence en Recherche sur le Paludisme)
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
IL	Interleukine
IM	Intramusculaire
IP	Indice Plasmodique
IV	Intraveineuse
IVL	Intraveineuse Lente

Kg	Kilogramme
Mg	Milligramme
ml	Millilitre
MQ	Méfloquine
MRTC	<i>Malaria Research and Training Center</i> (Centre de Recherche et de Formation sur le Paludisme)
NIAID	<i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i> (Institut national d'Allergie et de Maladies Infectieuses)
NIH	<i>National Institutes of Health</i> (Instituts Nationaux de Santé)
OHVN	Office de la Haute Vallée du Niger
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONG	Organisation Non-Gouvernementale
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Réaction de Polymérisation en Chaîne)
PfEMP-1	<i>Plasmodium falciparum Erythrocyte Membrane Protein-1</i> (Protéine Membranaire Erythrocytaire 1 de <i>Plasmodium falciparum</i>)
PfHRP	<i>Plasmodium falciparum Histidin Rich Protein</i> (Protéine riche en histidine de <i>Plasmodium falciparum</i>)
PNLP	Programme National de Lutte contre le Paludisme
RCPA	Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate
RESA	<i>Ring Erythrocyte Surface Antigen</i> (Antigène à la surface de l'érythrocyte au stade d'anneau)
RN7	Route Nationale 7
SNISS	Système National d'Information Sanitaire et Social
SP	Sulfadoxine-Pyriméthamine
TDH	Terre des Hommes
TDR	Test de Diagnostic Rapide
TNF	<i>Tumor Necrosis Factors</i> (Facteur de Nécrose Tumorale)
TPI	Traitement Préventif Intermittent
UCRC	<i>University Clinical Research Center</i> (Centre Universitaire de Recherche Clinique)
ul	Microlitre
UNICEF	<i>United Nations International Children's Fund</i> (Fonds des Nations Unies pour l'Enfance)

USTTB Université des Sciences, des Techniques et des Technologiques de
Bamako

VCAM *Vascular cell adhesion molecule 1* (Molécule d'adhésion cellulaire
vasculaire 1)

Table des matières

DEDICACES.....	ix
REMERCIEMENTS	xi
HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY	xiii
LISTE DES ABREVIATIONS.....	xviii
1. INTRODUCTION	1
2. OBJECTIFS	3
2.1. Objectif général	3
2.2. Objectifs spécifiques	3
3. GENERALITES.....	4
3.1. Situation du paludisme	4
3.2. Groupes vulnérables.....	5
3.2.1. Paludisme chez l'enfant.....	5
3.2.2. Paludisme chez la femme enceinte	6
3.3. Agents pathogènes	7
3.3.1. <i>Plasmodium falciparum</i>	7
3.3.2. <i>Plasmodium vivax</i>	7
3.3.3. <i>Plasmodium malariae</i>	7
3.3.4. <i>Plasmodium ovale</i>	8
3.3.5. <i>Plasmodium knowlesi</i>	8
3.3.6. <i>Plasmodium cynomolgi</i>	8
3.4. Vecteurs	8
3.5. Cycle biologique du <i>Plasmodium</i>	9
3.6. Physiopathologie du paludisme	12
3.7. Diagnostic du paludisme	14

3.7.1. Diagnostic clinique	14
3.7.2. Diagnostic biologique.....	16
3.8. Prise en charge du paludisme.....	17
3.8.1. Actions préventives contre le paludisme	17
3.8.2. Actions curatives contre le paludisme	18
3.9. Résistance aux antipaludiques.....	20
3.9.1. Evolution des résistances	20
3.9.2. Histoire de l'artemisia	21
3.9.3. Echecs thérapeutiques	22
4. METHODOLOGIE	25
4.1. Cadre d'étude et lieu d'étude	25
4.1.1. Village de Dangassa.....	25
4.1.2. Village de Koïla Bamanan	27
4.2. Type et période d'étude	29
4.3. Population d'étude et échantillon	29
4.4. Variables mesurées	30
4.5. Techniques de laboratoire.....	30
4.5.1. Détermination du taux d'hémoglobine (Hb)	30
4.6. Gestion et analyse des données.....	31
4.7. Considérations éthiques.....	32
4.8. Déroulement de l'étude	32
5. RESULTATS.....	34
5.3. Résultats analytiques	39
6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	45

6.1. Résultats descriptifs	45
6.3. Résultats analytiques	46
7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	49
7.1. Conclusion.....	49
7.2. Recommandations	49
8. REFERENCES	50
9. ANNEXES.....	57
9.1. Détermination du taux d'hémoglobine	57
9.2. Technique de la goutte épaisse	58
9.3. Fiche d'enquête.....	61
10. FICHE SIGNALETIQUE	66
SERMENT D'HIPOCRATE.....	68

Liste des Figures

Figure 1: Cycle biologique du <i>Plasmodium</i> [54].....	11
Figure 2. Introduction des antipaludiques et apparition des résistances (R) de <i>P. falciparum</i> [94]	22
Figure 3. Plan de masse des villages de Dangassa et de Koïla Bamanan	29
Figure 4. Proportion des charges parasitaires chez les participants reçus en consultation à Dangassa et à Koïla de 2018 à 2021.....	37
Figure 5. Fréquence de l'anémie chez les participants à Dangassa et à Koïla de 2018 à 2021	38
Figure 6. Clairance parasitaire aux jours 2 et 3 du suivi en fonction des classes d'âge à Dangassa et Koïla	39
Figure 7 : Analyseur et microcuvette Hemocue	57
Figure 8: Technique de la goutte épaisse.....	58

Liste des tableaux

Tableau 1. Critères de gravité du paludisme selon l’OMS	15
Tableau 2. Posologies de l’artéméter-luméfantine	20
Tableau 3. Plan de suivi des patients durant les 28 jours	33
Tableau 4. Répartition des participants en fonction des sites d’étude de 2018 à 2021	34
Tableau 5. Répartition des participants en fonction du sexe à Dangassa et à Koïla de 2018 à 2021	35
Tableau 6. Répartition des participants en fonction des classes d’âge à Dangassa et à Koïla de 2018 à 2021	36
Tableau 7. Fréquence de l’échec thérapeutique au cours des consultations de routine aux CSCom de Dangassa en fonction des classes d’âge	41
Tableau 8. Fréquence de l’échec thérapeutique au cours des consultations de routine aux CSCom de Koïla en fonction des classes d’âge	41
Tableau 9. Fréquence de l’échec thérapeutique en fonction des charges parasitaires à Dangassa et à Koïla de 2018 à 2021	42
Tableau 10. Estimation du risque de l’échec thérapeutique en fonction des variables indépendantes	44

1. INTRODUCTION

Le paludisme est une maladie infectieuse potentiellement mortelle causée par des parasites du genre *Plasmodium* et transmise à l'homme par un moustique femelle infecté. Il reste toujours une grande menace pour la santé publique [1] et demeure la maladie parasitaire à transmission vectorielle la plus répandue dans les régions tropicales de l'Afrique, d'Amérique latine et d'Asie. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime le nombre des cas à 247 millions en 2021 contre 245 millions en 2020 dans son rapport de 2022 [2]. L'Afrique endosse une part considérable de ce poids mondial du paludisme avec 95% des cas et 96% des décès [2]. Au Mali, le paludisme représente toujours une préoccupation majeure de santé publique puisque qu'il reste encore le premier motif de consultation dans les formations sanitaires avec une prévalence nationale à 19,4% chez les enfants de moins de 5 ans [3].

L'OMS a recommandé les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) pour le traitement du paludisme simple en 2001 suite à l'émergence des parasites résistants aux médicaments antipaludiques utilisés en monothérapie (chloroquine, sulfadoxine-pyriméthamine) [4]. En adéquation avec les directives de l'OMS, le Mali a adopté les CTA, l'ASAQ a été le premier choix avant un changement en AL à partir de 2012 suite aux plaintes des patients et des prestataires [5]. Malgré une réduction significative de l'incidence du paludisme après l'introduction des CTA dans les années 2000, son évolution reste stable voir même à la hausse dans ces dernières années [2]. Cette résilience continuelle du *Plasmodium* aux interventions actuelles remet en cause tous les espoirs d'élimination du paludisme à travers le monde.

Bien que les CTA restent toujours efficaces pour le traitement du paludisme simple [6-11], des cas d'échec thérapeutique à l'artémisinine au Cambodge, puis récemment en Afrique notamment au Rwanda et en Ouganda doivent attirer notre attention [12-16]. Une situation de résistance partielle à l'artémisinine, combinée à une forte résistance au médicament associé, pourrait entraîner chaque année environ 16 millions de cas et 80 000 décès supplémentaires selon une étude menée à Londres en 2015 avec des énormes répercussions économiques [17].

Au Mali, l'AL reste le premier choix pour le traitement des cas non-complicés du paludisme et demeure toujours efficace [18]. Cependant, les cas de parasites résistants aux CTA de plus en plus rapportés en Afrique et les cas de paludisme

récurrent dans nos sites d'étude (rapport non publié) nécessite une surveillance plus rapprochée de l'efficacité de ces molécules de première ligne. A l'instar de l'OMS, le ministère de la santé du Mali a mis en place un système national de surveillance épidémiologique, suivi/évaluation et de recherche en étroite collaboration avec les partenaires pour renforcer les stratégies nationales de lutte contre le paludisme.

Le Centre International d'Excellence en Recherche sur le Paludisme (ICEMR) est un réseau international créé par les instituts nationaux de santé des Etats Unis d'Amérique (NIH) pour aider les pays d'endémie dans la lutte contre le paludisme. L'ICEMR collabore depuis 2010 avec le programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) pour renforcer les stratégies de lutte contre le paludisme au Mali. Cette étude s'inscrit dans ce cadre pour surveiller l'efficacité thérapeutique de l'AL dans la prise en charge du paludisme simple afin de renforcer les actions en cours pour le contrôle et l'élimination du paludisme au Mali.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif général

Étudier la fréquence des échecs thérapeutiques à l'artéméther-luméfantrine pour le traitement de paludisme simple à Dangassa et à Koïla de 2018 à 2021.

2.2. Objectifs spécifiques

- Déterminer la fréquence des échecs thérapeutiques à l'artéméther luméfantrine à Dangassa et à Koïla ;
- Identifier les facteurs associés à l'échec thérapeutique à l'artéméther luméfantrine à Dangassa et à Koïla ;
- Comparer la fréquence des échecs thérapeutiques à l'artéméther luméfantrine entre Dangassa et Koïla.

3. GENERALITES

3.1. Situation du paludisme

Le paludisme reste la cause majeure de décès à travers le monde. Cependant, une prise en charge précoce et rapide permet de réduire les conséquences de la maladie [19]. L'OMS estime dans son rapport 2022 à 247 millions le nombre des cas dont 619 000 décès dans les 87 pays endémiques dans le monde. Plus de 90% de ces cas et décès ont été recensés en Afrique subsaharienne, et particulièrement chez les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes. La Région africaine de l'OMS compte à elle seule environ 95% de la charge mondiale du paludisme [2].

La distribution du paludisme est étroitement liée à certains facteurs comme les caractéristiques des vecteurs, de l'hôte intermédiaire et des parasites qui sont toutes conditionnées aux facteurs environnementaux. La classification du paludisme intégrant ces facteurs hôte intermédiaire /vecteur/parasite en relations dynamique avec l'environnement permet une stratification épidémiologique du paludisme [20].

Sept espèces sont responsables de la maladie chez l'homme : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale curtisi*, *P. ovale wallikeri*, *P. malariae*, *P. knowlesi*, *P. cynomolgi*. Parmi les espèces plasmodiales connues, *P. falciparum* est l'espèce la plus virulente et celle qui développe plus de résistance aux antipaludiques [21].

Au Mali, la stratification de la transmission du paludisme a été faite sur la base du cadre pour l'élimination du paludisme de l'OMS de 2017. Les données d'incidence 2020 ajustée des districts sanitaires et des aires de santé ont été utilisées. L'intensité de la transmission du paludisme a ainsi été stratifiée comme suit

- **Zone de très faible transmission** : 12 districts sanitaires sont situés dans ces zones. L'incidence ajustée aux taux de test diagnostique et de fréquentation inférieure à 100 cas pour 1000 personnes-année ;
- **Zone de faible transmission** : 19 districts sanitaires sont situés dans ces zones. L'incidence ajustée aux taux de test diagnostique et de fréquentation entre 100 et 250 cas pour 1000 personnes-année ;
- **Zone de transmission modérée** : 20 districts sanitaires sont situés dans ces zones. L'incidence ajustée aux taux de test diagnostique et de fréquentation entre 250 et 450 cas pour 1000 personnes-année ;

- **Zone de forte transmission** : 24 districts sanitaires sont situés dans ces zones. L'incidence ajustée aux taux de test diagnostic et de fréquentation supérieure à 450 cas pour 1000 personnes-année [22].

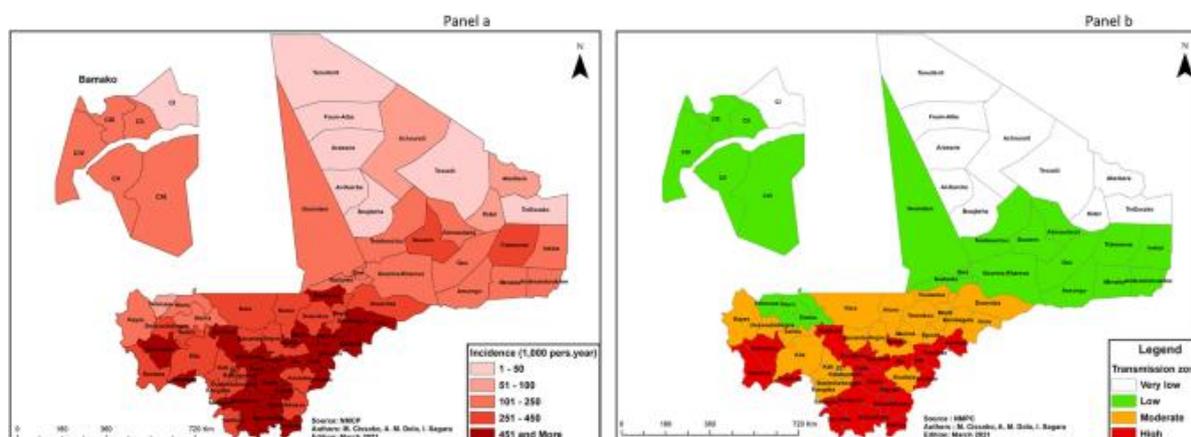


Figure 1. Incidence annuelle du paludisme ajustée au taux d'utilisation des établissements de santé dans 75 districts sanitaires Mali, 2019.

3.2. Groupes vulnérables

Selon le rapport 2022 de l'OMS, près de la moitié de la population mondiale était exposée au risque du paludisme, et particulièrement en Afrique subsaharienne où la grande majorité des cas et des décès sont recensés. L'Asie du sud-est, la Méditerranée orientale, la région du Pacifique occidental et des Amériques sont également exposés au risque du paludisme.

A côté de ces zones, certains groupes de personnes courent un risque beaucoup plus élevé de faire les formes graves de la maladie tels que les enfants de moins de cinq ans, les femmes enceintes, les personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine/ syndrome d'immunodéficience acquise (VIH/sida), les migrants non-immunisés [23]. Les programmes nationaux de lutte contre le paludisme ont pris des mesures particulières pour protéger ces groupes vulnérables comme le traitement préventif intermittent chez les femmes enceintes lors des consultations prénatales, la distribution gratuite en routine des moustiquaires imprégnées d'insecticides et la chimioprévention du paludisme saisonnier chez les enfants de moins de 5 ans [2].

3.2.1. Paludisme chez l'enfant

Le paludisme est une maladie parasitaire associée à un taux de mortalité plus élevé chez les enfants de moins de cinq ans vivant dans les pays tropicaux, particulièrement

en Afrique subsaharienne, en Asie, dans certaines régions d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud. Les enfants constituent l'un des groupes à haut risque du paludisme compliqué dans ces zones d'endémie palustre surtout entre 6 mois et 5 ans lorsque l'immunité passive transférée par la mère commence à fléchir. A ce stade, les nourrissons sont à nouveau exposés à un risque accru de développer les formes graves du paludisme et d'en mourir [24]. La prémunition n'apparaît qu'après l'âge de 5 ans chez les enfants vivant en zone d'endémie palustre qui reçoivent plusieurs piqûres infectantes d'anophèle par jour.

A cause des facteurs socio-économiques et environnementaux défavorables, ces enfants sont plus exposés à la malnutrition qui survient soit à la suite d'un apport alimentaire insuffisant ou d'autres infections récurrentes. La malnutrition est un état pathologique qui fragilise les enfants, et peut favoriser aussi l'apparition du paludisme surtout les formes graves [25, 26]. L'enfant acquiert une immunité labile et incomplète, au prix de nombreux épisodes palustres [27]. Le diagnostic biologique, parfois difficile, doit être envisagé devant tout syndrome fébrile, et nécessitera un traitement rapide et efficace devant tout cas confirmé de paludisme.

3.2.2. Paludisme chez la femme enceinte

Dans les régions d'endémie palustre, le paludisme et la grossesse sont deux situations qui s'aggravent mutuellement. La grossesse provoque une diminution de l'immunité chez la femme pouvant accroître le risque de la maladie [28], mais en plus de l'état physiologique de la grossesse, les besoins élevés en protéines et les carences nutritionnelles pourraient favoriser l'insuffisance de production des anticorps anti palustres [29]. Les conséquences du paludisme au cours de la grossesse sont différentes selon qu'on soit dans une zone d'endémie palustre ou non. En zone hyperendémique, l'immunité est acquise à un coût élevé de morbidité et de mortalité particulièrement chez les primipares. En zone hypoendémique, l'immunité est précaire et le risque de développer les formes cliniques graves est assez élevé chez tous les groupes d'âge [30]. Le paludisme reste souvent latent mais peut provoquer l'anémie, le faible poids de naissance chez les nouveau-nés, les avortements ou des accouchements prématurés [30, 31], surtout chez les primigestes qui sont plus susceptibles de développer les formes compliquées de la maladie [32].

3.3. Agents pathogènes

Les différentes espèces du *Plasmodium* qui transmettent le paludisme se distinguent les unes des autres par leur morphologie et la particularité du cycle biologique qui ont été utilisés comme critères taxonomiques dans la classification classique de Granham [33]. Les *Plasmodium* appartiennent au Phylum des Apicomplexa, à la Classe des Aconoidasida, à l'Ordre des Haemosporida, à la Famille des Plasmodiidae et au Genre *Plasmodium* [34]. Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* touchant diverses espèces animales, mais les plus retrouvées en pathologie humaine sont [35] :

3.3.1. *Plasmodium falciparum*

P. falciparum est l'espèce plasmodiale la plus répandue à travers le monde, surtout dans les zones tropicales et subtropicales. Il est de loin l'espèce la plus redoutable et est responsable des formes graves (neuropaludisme) et mortelles. Dans les régions équatoriales, il est transmis durant toute l'année avec des recrudescences saisonnières. Dans les régions subtropicales, il ne survient qu'en période chaude et humide. Son incubation varie de 7 à 12 jours.

3.3.2. *Plasmodium vivax*

P. vivax est beaucoup plus rare en Afrique, il est très largement répandu en Amérique du Sud et en Asie. Les érythrocytes du groupe sanguin Duffy négatif, observé surtout chez des sujets originaires d'Afrique de l'ouest et d'Afrique centrale, ne possèdent pas le récepteur membranaire habituellement nécessaire à l'infection par *P. vivax* ce qui explique des cas rares d'infection à *P. vivax* en Afrique au sud du Sahara [36]. Son incubation est de 11 à 15 jours avec souvent des rechutes tardives. Sa transmission s'arrête en dessous de 15°C.

3.3.3. *Plasmodium malariae*

P. malariae sévit en Afrique de manière beaucoup plus sporadique. Il se différencie des autres espèces par sa période d'incubation plus longue allant de 15 à 21. L'infection par *P. malariae* est bénigne mais il peut parfois entraîner des complications rénales [37].

3.3.4. *Plasmodium ovale*

P. ovale est biologiquement et morphologiquement très semblable à *P. vivax*, il est essentiellement présent en Afrique intertropicale du centre et de l'ouest, et dans certaines régions du Pacifique occidental. Son incubation peut aller de 15 jours à 4 ans [38].

3.3.5. *Plasmodium knowlesi*

P. knowlesi sévit en Asie du Sud-Est et particulièrement en Malaisie, à Bornéo, en zone forestière car il est étroitement lié à la répartition des singes macaques, son hôte habituel, et de son vecteur piquant l'homme. Il est morphologiquement proche de *P. malariae* et se différencie des autres espèces par un cycle érythrocytaire de 24 heures responsable d'une fièvre quotidienne.

3.3.6. *Plasmodium cynomolgi*

P. cynomolgi fait partie des espèces plasmodiales infectant les singes macaques comme *P. knowlesi*, et est principalement rencontré en Asie du Sud-Est. Il possède des caractéristiques biologiques et génétiques proches de *P. vivax* [39]. Récemment, un cas de paludisme causé par *P. cynomolgi* a été signalé à l'est de la Malaisie [40].

3.4. Vecteurs

La transmission du paludisme est assurée par les moustiques Culicidea du genre *Anopheles* dont il existe plus de 400 espèces. Le développement et la longévité (environ 30 jours) des anophèles dépendent de la température avec un optimum entre 20°C et 30°C. Les anophèles appartiennent au Phylum des Arthropoda, à la classe des Insecta, à la sous-classe des Neoptera ; à l'ordre des Diptera, au sous-ordre des Nematocera, à la famille des Culicidae, à la sous-famille des Anophelinae qui compte 3 genres : Chagasia, Bironella et le genre *Anopheles*. Parmi la soixantaine d'espèces de vecteurs potentiels, une vingtaine est couramment impliquée dans la transmission du paludisme en Afrique. Ces espèces sont regroupées en complexes et sont chacune inféodée à des conditions éco-climatiques [41].

Les vecteurs responsables de la transmission du paludisme en Afrique sont : *An. gambiae* et *An. funestus* [42]. La distribution de ces vecteurs dépend fortement des variations spatiales et temporelles, *An. funestus* étant abondant pendant la saison froide et sèche, *An. gambiae* est surtout fréquent pendant la saison des pluies [43, 44].

Ces espèces sont d'autant plus redoutables qu'elles ont une affinité pour l'homme (espèces anthropophiles). Elles se nourrissent et se reposent dans les maisons (espèces endophiles ou domiciliaires). Seule la femelle hématophage assure la transmission du parasite.

3.5. Cycle biologique du *Plasmodium*

Les plasmodies sont des protozoaires ayant un cycle complexe qui se déroule successivement chez l'homme (phase asexuée chez l'hôte intermédiaire) et chez l'anophèle (phase sexuée chez l'hôte définitif). La connaissance du cycle du paludisme permet de comprendre les modalités de sa transmission et de développer les stratégies de lutte efficaces. La phase sanguine du cycle rend possible d'autres modes de contamination telles que la transmission congénitale, la transmission transfusionnelle ou par greffe d'organe [45, 46]. La transmission du paludisme est favorisée par les conditions environnementales (température, l'humidité, pluviométrie, etc.), les facteurs anthropiques (barrage, irrigations, déforestation, transports, migration, etc.) et les facteurs liés à l'hôte et aux vecteurs [47].

3.5.1. Cycle chez le moustique (sporogonie)

Les gamétocytes ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté se transforment en gamètes mâle et femelle qui vont fusionner pour donner un œuf libre, mobile, appelé ookinète. Cet ookinète quitte la lumière du tube digestif, se fixe à la paroi externe de l'estomac et se transforme ensuite en oocyste [37]. Les cellules parasitaires se multiplient à l'intérieur de cet oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. Ces sporozoïtes sont les formes infectantes prêtes à être inoculées avec la salive du moustique lors d'un autre repas sanguin sur un hôte vertébré [48]. La durée du développement sporogonique varie en fonction des conditions climatiques : entre 9 et 20 jours pour *P. falciparum* (30°C et 20°C), un peu plus courte pour *P. vivax* à températures équivalentes (l'espèce tolère aussi des températures plus basses : 18 °C) et plus longue pour *P. malariae*.

Chez le moustique, l'ensemble de ce cycle se déroule de 9 à 40 jours, suivant la température extérieure et les espèces en cause. La durée de vie de l'anophèle est d'environ 30 jours [49].

3.5.2. Chez l'homme (schizogonie)

3.5.2.1. Schizogonie pré-érythrocytaire

Cette phase correspond à la phase d'incubation dont la durée dépend de l'espèce plasmodiale. Elle est d'environ 6 jours pour *P. falciparum*, 8 jours pour *P. vivax*, 9 jours pour *P. ovale*, 9-12 jours pour *P. knowlesi* et 15 jours pour *P. malaria* [37].

Les sporozoïtes inoculés par l'anophèle femelle lors de son repas sanguin restent pendant une trentaine de minutes maximum dans la peau, la lymphe et le sang. Beaucoup sont détruits par les macrophages mais certains parviennent à envahir les hépatocytes en quelques minutes grâce à une interaction entre la protéine majeure de la surface du sporozoïte (CSP) et un récepteur spécifique situé sur la membrane plasmique de l'hépatocyte du côté de l'espace de Disse (espace en contact avec le sang circulant). Le sporozoïte entre alors en phase de réplication au sein de la vacuole parasitophore et la prolifération intracellulaire va alors repousser en périphérie le noyau de la cellule. Ce dernier finit par constituer une masse multi nucléée appelée schizonte (schizonte hépatocytaire) [48]. Après quelques jours de maturation, ces schizontes éclatent et libèrent de milliers de mérozoïtes dans la circulation sanguine. Cette phase de multiplication est asymptomatique et dure de 8 à 15 jours selon les espèces. La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes [37]. Dans les infections à *P. vivax* et à *P. ovale*, on peut observer les formes dormantes appelées hypnozoïtes (schizogonie hépatique retardée) pouvant être à la base les rechutes tardives observées avec deux espèces [50].

3.5.2.2. Schizogonie érythrocytaire

Elle correspond à la phase clinique de la maladie. Les symptômes sont d'intensité variable en fonction de l'espèce en cause et du profil immunitaire de la personne infectée. Les mérozoïtes libérés lors de la rupture des schizontes hépatocytaires vont débiter le cycle sanguin asexué de prolifération en infectant les érythrocytes [51]. Le mérozoïte pénètre grâce à un processus parasitaire actif et se différencie au sein de la vacuole parasitophore en anneau, puis en trophozoïte, stade à partir duquel une intense phase répliative commence. Il donne alors naissance aux schizontes qui, après une segmentation montrent une forme caractéristique de rosace, entraînant la destruction des globules rouges et la libération de 8 à 32 mérozoïtes. Ces mérozoïtes

vont rapidement réinfecter d'autres érythrocytes sains et commencer un nouveau cycle de réplication. L'ensemble de ce cycle dure 48 à 72 heures selon l'espèce [51].

L'apparition des gamétocytes à lieu après un certain nombre de cycles, généralement vers la deuxième semaine qui suit l'infection et ces formes peuvent persister plusieurs semaines après la guérison [52]. Certains mérozoïtes subissent une maturation accompagnée d'une différenciation sexuée et se transforment en gamétocytes mâle et femelle. A la suite d'une nouvelle piqûre lors de son repas sanguin, les gamétocytes mâles et femelles sont ingérés par l'anophèle pour un nouveau cycle [53].

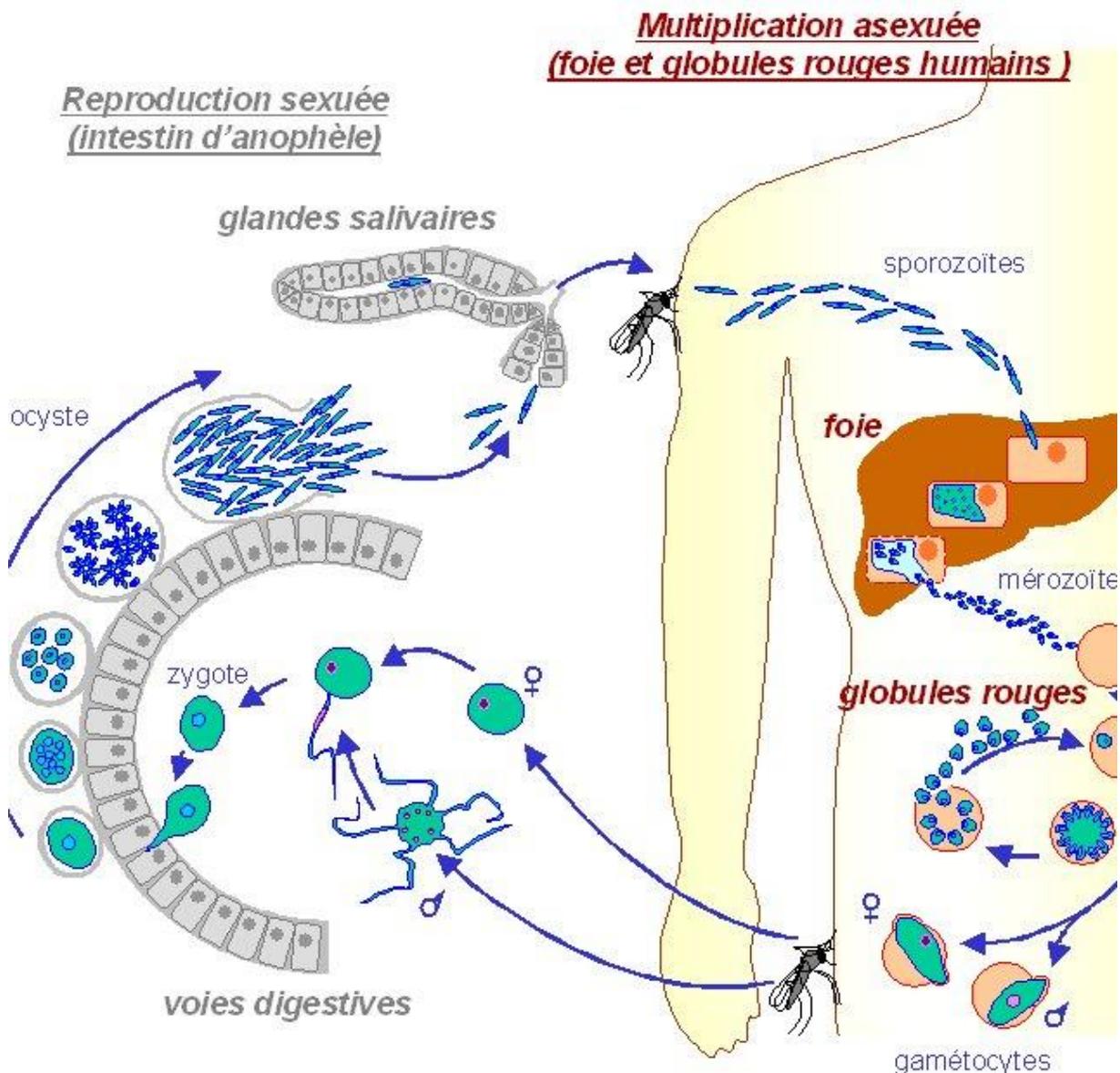


Figure 2: Cycle biologique du *Plasmodium* [54]

3.6. Physiopathologie du paludisme

Le paludisme et ses complications sont la résultante d'une cascade d'événements physiopathologiques, influencés à la fois par les facteurs liés au parasite (espèce plasmodiale et facteurs de virulence) et ceux liés à l'hôte (état d'immunité et susceptibilité génétique).

Les symptômes du paludisme commencent à se prononcer à partir du stade intra-érythrocytaire du cycle de développement du parasite. Les manifestations cliniques sont dues à des interactions entre le parasite et l'hôte. La fièvre, lors de l'accès simple, survient au moment de la lyse des hématies qui libèrent les mérozoïtes, l'hémozoïne (pigment malarique) et d'autres substances comme le Facteur de Nécrose Tumorale (TNF- α), l'interleukine (IL) 1 et l'IL-6 [55]. La périodicité des schizogonies permet donc la distinction entre les fièvres tierces (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*) et quartes (*P. malariae*) chez l'homme [56]. Actuellement, il apparaît que la fièvre est due à des cytokines libérées par les macrophages et les cellules endothéliales de l'hôte [55]. Toute une série de cytokines peuvent avoir un effet pyrogène telles que l'IL-1, l'IL-6 et la lymphotoxine β , mais c'est le TNF- α qui a été le plus reconnu de jouer un rôle dans la survenue de la fièvre palustre [57].

Lorsque les cycles se synchronisent progressivement, la fièvre revêt alors son caractère de type de fièvre intermittente, tierce ou quarte [31]. Au cours de l'infection palustre, le système phagocytaire débarrasse l'organisme non seulement des pigments malariques mais aussi des débris érythrocytaires, à l'origine de l'hépatosplénomégalie [32]. La destruction des globules rouges conduit à l'anémie d'installation progressive ainsi que d'autres mécanismes auto-immunitaires tels que la fixation de l'antigène plasmodial soluble sur la membrane des érythrocytes, l'action de facteurs plasmatiques libérés par les parasites sur la paroi érythrocytaire et l'activité opsonisante d'autres produits du métabolisme parasitaire favorisant la phagocytose des hématies par les monocytes [58].

P. falciparum est l'espèce la plus dangereuse parmi toutes les espèces plasmodiales. Elle est à l'origine des formes graves et compliquées qui s'observent chez les jeunes enfants, les femmes enceintes, les habitants provenant des zones non-endémiques palustres qui se rendent dans les zones d'endémie palustre [59]. Les mécanismes physiopathologiques évoqués pour expliquer l'apparition des formes graves et

compliquées au cours du paludisme sont la séquestration d'hématies parasitées par des formes matures de *Plasmodium* et les phénomènes immunologiques [39, 60].

Dans les zones d'endémie palustre où la population est quasiment exposée en permanence aux parasites, l'hôte développe progressivement des réponses immunitaires qui protègent contre les formes cliniques graves mais n'empêche pas les infections, appelée la prémunition [61]. Ces réponses immunitaires sont régulées par le système immunitaire non spécifique dit inné, le système immunitaire spécifique (acquis) et les facteurs environnementaux. Il existe une complémentarité entre ces deux types d'immunité.

L'immunité innée se mobilise dès le début (dans les premières heures) de toute infection en attendant la mise en place de l'immunité acquise. L'immunité acquise naturellement dépend des espèces parasitaires mais aussi du stade de développement du parasite ainsi que de la répétition de l'exposition aux parasites [62, 63]. L'immunité acquise s'acquiert progressivement et lentement en situation d'exposition continue. Cette immunité n'est pas stérilisante, elle n'empêche pas d'être de nouveau contaminé et ne permet pas de se débarrasser totalement du parasite mais elle empêche la survenue des formes cliniques graves. Cela explique pourquoi en zone de transmission intense, les jeunes enfants payent le plus lourd tribut à la maladie lorsque la protection maternelle s'amenuise, et jusqu'à 4 à 6 ans [64].

Cet état immunitaire permet de contrôler la parasitémie à un seuil qui n'entraîne pas les manifestations cliniques graves du paludisme. De nombreux travaux en zone d'endémie palustre ont démontré que l'induction de l'immunité antipaludique adaptative nécessite une exposition longue [65]. Elle se met en place progressivement avec l'âge et les expositions répétées. Elle fait intervenir non seulement la réponse humorale mais aussi la réponse à médiation cellulaire [39].

Le système à médiation cellulaire impliquant les lymphocytes CD4⁺ et les macrophages joue un rôle très important dans la pathogénèse du neuropaludisme. Les antigènes plasmodiaux facilitent le recrutement des macrophages et la libération de nombreuses cytokines pro inflammatoires dont l'interféron gamma, le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6). Parmi les médiateurs macrophagiques, le TNF- α est un acteur important. Sa libération stimulerait l'expression des récepteurs des *knobs* au niveau endothélial, donc la séquestration. Il faut rappeler que les fièvres observées au cours des accès

palustres seraient dues à la libération dans le sang de l'hémozoïne (substance pyrogène résultant de la dégradation de l'hémoglobine par le *Plasmodium*) après éclatement des schizontes. Cette fièvre pourrait être également due aux cytokines proinflammatoires comme le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6 [66, 67].

3.7. Diagnostic du paludisme

3.7.1. Diagnostic clinique

La prise en charge du paludisme doit être précoce et rapide pour éviter l'évolution de la maladie vers les formes graves mortelles. Tout retard de diagnostic constitue un facteur de risque de survenue des formes graves pouvant mettre le pronostic vital en jeu.

La phase clinique palustre est marquée par l'apparition d'une fièvre brutale, continue, souvent accompagnée d'un malaise général avec myalgies, céphalées, et parfois troubles digestifs (anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements et la diarrhée) [53]. L'examen clinique est à ce stade souvent normal, le foie et la rate ne sont palpables qu'ultérieurement, et les urines sont foncées. La maladie peut évoluer en quelques heures en l'absence d'une prise en charge précoce et adaptée de la forme simple aux formes compliquées rapidement mortelle comme le neuropaludisme, l'anémie sévère la détresse respiratoire et le coma.

L'OMS a défini les critères de gravité du paludisme. La présence d'un seul de ces critères cliniques ou biologiques, associé à la présence de *P. falciparum* dans le sang, fait porter le diagnostic d'accès palustre grave.

Tableau 1. Critères de gravité du paludisme selon l'OMS

Troubles de la conscience	Score de Glasgow modifié ≤ 9 chez l'adulte et enfant de plus de 5 ans Score de Blantyre ≤ 2 chez le petit enfant
Convulsions répétées	≥ 2 / 24 heures (malgré la correction de l'hyperthermie)
Prostration	Extrême faiblesse ou chez l'enfant : « Impossibilité, de tenir assis pour un enfant en âge de le faire, ou de boire pour un enfant trop jeune pour tenir assis »
Détresse respiratoire	Définition clinique
Ictère	Clinique ou biologique (bilirubine $> 50 \mu\text{mol/L}$)
Hémoglobinurie macroscopique	Urines rouge foncé ou noires Hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette Absence d'hématurie microscopique
Collapsus circulatoire	TAS < 80 mm Hg chez l'adulte
	TAS < 50 mm Hg chez l'enfant
Œdème pulmonaire	Définition radiologique
Saignement anormal	Définition clinique
Anémie grave	Adulte : Hb < 7 g/dL ou Hte < 20 % Enfant : Hb < 5 g/dL ou Hte $< 15\%$
Hypoglycémie	Glycémie $< 2,2$ mmol/L
Acidose métabolique	pH $< 7,35$ ou bicarbonate < 15 mmol/L
Hyperlactatémie	Lactate plasmatique > 5 mmol/L
Hyperparasitémie	$> 4\%$ chez un sujet non immun
Insuffisance rénale	Créatininémie $> 265 \mu\text{mol/L}$ après réhydratation ou diurèse < 400 mL/24h chez l'adulte (< 12 mL/kg/24h chez l'enfant)

3.7.2. Diagnostic biologique

3.7.2.1. Goutte épaisse et frottis mince

Le diagnostic biologique du paludisme se fait à partir d'un frottis sanguin mince et/ou épais. Le diagnostic biologique est basé principalement sur le frottis sanguin épais ou goutte épaisse (GE) et le frottis sanguin mince ou frottis mince (FM). Ces deux techniques sont les examens de référence pour le diagnostic du paludisme. Ils permettent le repérage du *Plasmodium*, la quantification de la charge parasitaire (GE) et la détermination de l'espèce plasmodiale (FM) en utilisant un microscope optique après coloration au Giemsa.

3.7.2.2. Le test de diagnostic rapide (TDR)

C'est le test le plus utilisé dans le diagnostic du paludisme surtout dans les zones d'endémie palustre à cause de sa simplicité, son coût moins élevé, la rapidité de son résultat et de sa sensibilité [68, 69]. Les TDR repose sur l'identification de l'antigène parasitaire, protéine riche en histidine-II (HPR-II) ou des enzymes parasites (lactate déshydrogénase et aldolase).

Au Mali, ces deux techniques sont recommandées par le PNLP pour le diagnostic biologique du paludisme. Le TDR est le plus utilisé en milieu communautaire à cause de son accessibilité, sa rapidité, sa simplicité d'exécution et son coût faible. Le TDR est gratuit chez toute la population reçus en consultation pour paludisme dans tous les centres de santé publique au Mali. Tout cas suspect de paludisme doit être systématiquement confirmé par TDR ou GE/FM avant traitement.

3.7.2.3. Autres tests biologiques de diagnostic du paludisme

D'autres examens biologiques sont recommandés pour le diagnostic du paludisme, mais sont moins utilisés à cause de leur coût élevé ou de la complexité de la technique.

Le Quantitative Buffy Coat (QBC) est un test de diagnostic du paludisme dont le principe repose sur l'utilisation d'un fluorochrome (l'acridine orange) capable de se fixer sur le noyau du parasite. La recherche du *Plasmodium* se fait dans le sang recueilli dans un tube à hématocrite, après concentration par centrifugation, la lecture se fait au microscope à fluorescence. La sensibilité de cette technique serait comparable à celle de la goutte épaisse pour une parasitémie supérieure à 100 trophozoïtes/ μ l. La sensibilité de QBC diminue lors que la charge parasitaire est faible

[70]. La spécificité de ce test pour la détection du *P. falciparum* va jusqu'à 95% mais chute à environ 50% pour les autres espèces de *Plasmodium*. Le QBC est facile et sa réalisation est rapide aussi, mais son emploi nécessite un matériel et des réactifs coûteux ce qui limite son utilisation [71].

La réaction de polymérisation en chaîne (PCR) est la technique la plus sensible pour le diagnostic du paludisme. Elle permet de détecter de très faibles parasitémies avec une possibilité de quantification de l'ADN plasmodial [72]. En dépit de ses avantages, la biologie moléculaire ne peut remplacer les méthodes classiques de diagnostic du paludisme dans la pratique courante en raison du temps de réalisation relativement long, du coût élevé de la technique et d'un personnel bien formé, non compatible avec l'urgence du diagnostic du paludisme. La PCR est essentiellement indiquée pour la détection de faibles parasitémies en cas de forte suspicion, de difficulté de confirmation microscopique notamment chez les voyageurs sous chimioprophylaxie et dans les zones d'élimination du paludisme [73]. Son application est réservée aux laboratoires spécialisés et surtout dans le domaine de la recherche clinique.

L'examen sérologique (recherche d'anticorps contre le *Plasmodium*) peut s'avérer nécessaire pour faciliter la prise en charge dans certains cas. Sa positivité signale un contact préalable avec les parasites du paludisme. La sérologie est indiquée dans le diagnostic rétrospectif d'un patient traité en zone d'endémie palustre sans argument biologique de certitude, le diagnostic d'un paludisme viscéral évolutif ou d'une splénomégalie palustre, le contrôle des donneurs de sang ou d'un organe. Elle est principalement utilisée dans le domaine de la recherche pour étudier les réponses immunitaires dans les enquêtes épidémiologiques [74].

3.8. Mesures de lutte contre le paludisme

La lutte antipaludique a été définie comme l'ensemble des mesures destinées à supprimer, ou tout au moins à réduire la morbidité et la mortalité dues au paludisme [75]. Elle comporte des actions préventives et curatives.

3.8.1. Actions préventives contre le paludisme

Les mesures préventives visent à protéger soit contre l'infection, soit d'éviter l'apparition de la maladie chez les individus infectés. Le vaccin RTS, S/AS02A (Mosquirix®) est le résultat de l'assemblage de trois composants : le CSP de *P.*

falciparum, un antigène de surface du virus de l'hépatite B et un adjuvant AS02 de GlaxoSmithKline [76, 77]. Il agit contre *Plasmodium falciparum*, le parasite du paludisme le plus meurtrier dans le monde et celui qui est le plus présent en Afrique. Il s'agit du premier vaccin antipaludique recommandé pour prévenir le paludisme chez les enfants dans les zones où la transmission du paludisme est modérée à élevée

Le vaccin R21/Matrix-M est le deuxième vaccin antipaludique récemment recommandé par l'OMS, après le vaccin RTS, S/AS01, que l'Organisation avait recommandé en 2021. On a constaté que ces deux vaccins étaient sûrs et permettaient de prévenir efficacement le paludisme chez l'enfant et que, administrés à grande échelle, ils devraient avoir un impact important en termes de santé publique. Le paludisme, qui est transmis par les moustiques, frappe particulièrement les enfants dans la Région africaine, où près d'un demi-million d'entre eux meurent de la maladie chaque année. La demande de vaccins antipaludiques est sans précédent ; toutefois, la disponibilité du RTS,S, est limitée. L'ajout du R21 à la liste des vaccins antipaludiques recommandés par l'OMS devraient se traduire par une offre suffisante de vaccins au profit de tous les enfants vivant dans des zones où le paludisme constitue un risque pour la santé publique [78, 79].

Au Mali, le PNLP recommande des mesures de contrôle qui s'intègre dans les stratégies globales de l'OMS comme la lutte antivectorielle (utilisant des moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action et la pulvérisation intradomiciliaire), le Traitement Préventif Intermittent (TPI) utilisant la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) au cours des consultations prénatales et la Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier (CPS) chez les enfants de 3 à 59 mois [80]. A ces mesures s'ajoute l'assainissement du milieu qui est une stratégie essentielle dans la lutte contre les maladies infectieuses notamment le paludisme par la réduction des nids de moustiques.

3.8.2. Actions curatives contre le paludisme

Les Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) ont été recommandées par l'OMS pour le traitement curatif du paludisme simple depuis 2001 [4], et les recommandations actuelles de l'OMS sont :

- Artésunate + amodiaquine se présente en comprimé de différentes posologies : 25 mg/67,5mg, 50mg/135mg, 100mg/270mg et 100mg/270mg ;

- Artéméther + Luméfantrine se présente en comprimés à 20mg d'artéméther et à 120mg de luméfantrine ;
- Artésunate + méfloquine se présente en comprimé de 25mg/50mg et 100mg/200mg. Elle est recommandée pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué en Asie et en Amérique latine ;
- Dihydroartémisinine + piperaquine se présente sous forme de comprimé à 20 mg de DHA/160 mg de PPQ et Comprimé à 40 mg de DHA/320 mg de PPQ ;
- Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine se présente sous forme comprimé co-formulé à 500 mg de sulfadoxine/25 mg de pyriméthamine.
- Artésunate–pyronaridine (AS + Pyr) sous la forme de 60mg sachet : 5kg à < 20kg et sous forme de 180mg comprimé : 20kg à ≥ 65kg [81].

L'Artésunate injectable est le médicament de première intention dans la prise en charge du paludisme grave à *P. falciparum* chez l'adulte ainsi que chez l'enfant. Elle doit être administrée en raison de 3 mg/kg chez les enfants de moins de 20 kg et 2,4 mg/kg de poids corporel chez les enfants de plus de 20 kg et les adultes par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) à l'admission (t = 0), puis 12h et 24h plus tard et, par la suite, une fois par jour jusqu'à ce que le patient puisse prendre les médicaments par voie orale. En cas d'indisponibilité, l'artéméther ou la quinine peuvent être utilisés : Artéméther : 3, 2 mg/kg de poids corporel à l'admission puis 1,6 mg/kg par jour ou dichlorhydrate de quinine : 20 mg de sel de quinine/kg (dose de charge) à l'admission, puis 10 mg/kg toutes les 8h.

Les autres médicaments utilisés pour la prise en charge symptomatique sont : le paracétamol en perfusion (15mg/kg) contre la fièvre, le diazépam (Valium® en IVL, 0,3 mg/kg ou intra rectal 0,5 mg/kg) ou le phénobarbital (Gardéнал® en raison de 10 à 20mg/kg) contre la convulsion ou le trouble de la conscience, la transfusion sanguine (sang total en urgence : 20ml/kg de poids de sang total ou 10ml/kg de culot globulaire chez les enfants) en cas d'anémie sévère aiguë, 3ml/kg pour le sérum glucosé 10% ou 1ml/kg pour le sérum glucose à 30% est administré en cas d'hypoglycémie et la métoclopramide injectable 0,4 mg/kg (ou Primpéram®) ou du métopimazine injectable (ou Vogalène®) : 1mg/kg par jour par IM ou par IV sont utilisés pour arrêter les vomissements.

Au Mali, le PNLP recommande la combinaison Artemether-Lumefantrine (AL) comme traitement de première intention. Les combinaisons Dihydroartésiminine-Pypéraquline ou Artésunate-Pyronaridine peuvent être utilisées en traitement alternatif conformément aux directives nationales. Pour les cas graves et compliqués, l'artésunate ou l'artéméther ou la quinine injectable sont retenus. L'artésunate suppositoire est utilisée pour le traitement pré transfert. Le traitement du paludisme chez la femme enceinte se fait avec les combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) ou la quinine (injectable ou comprimé) [82, 83].

Tableau 2. Posologies de l'artéméther-luméfantrine

Poids	1er jour	2e jour	3e jour
5-14 kg	1 Comprimé X 2 / J	1 Comprimé X 2 / J	1 Comprimé X 2 / J
15-24 kg	2 Comprimés X 2 / J	2 Comprimés X 2 / J	2 Comprimés X 2 / J
25-34 kg	3 Comprimés X 2 / J	3 Comprimés X 2 / J	3 Comprimés X 2 / J
35 kg et plus	4 Comprimés X 2 / J	4 Comprimés X 2 / J	4 Comprimés X 2 / J

3.9. Résistance aux antipaludiques

La résistance aux antipaludiques se réfère à la capacité d'une souche de *Plasmodium* de survivre et ou de se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament donné à des doses égales ou supérieures à celles recommandées, mais qui sont encore tolérées par l'organisme [84].

3.9.1. Evolution des résistances

L'émergence et la propagation des parasites résistants aux antipaludiques restent toujours une préoccupation majeure des programmes nationaux de lutte contre le paludisme dans de nombreux pays d'endémie palustre. Les antipaludiques contenant des quinoléines comme la chloroquine (CQ) constituait le traitement standard contre le paludisme pendant plusieurs dizaines d'années. L'utilisation de la CQ et les programmes d'assainissement ou d'utilisation massive d'insecticides (de type dichlorodiphényltrichloroéthane, DDT) ont conduit à une forte réduction de la morbidité palustre dans toutes les régions subtropicales. Malheureusement, les efforts de contrôle du paludisme ont été contrecarrés par l'apparition de moustiques résistants aux insecticides et des parasites résistants à la CQ [85].

Aujourd'hui, la résistance à la CQ s'est propagée à travers le monde rendant cette molécule inefficace sur la plupart des souches de *P. falciparum* [86]. Ce phénomène s'est ainsi répété pour les autres antipaludiques, de structures chimiques différentes ou non, utilisés par la suite (sulfadoxine-pyriméthamine (SP), proguanil, halofantrine, méfloquine (MQ)) [87]. La résistance à la chloroquine s'est apparue pour la première fois à la fin des années 1950 en Asie du Sud-Est et ensuite dans d'autres pays d'Asie, puis en Afrique. La résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine s'est apparue dans la même région d'Asie du Sud-Est puis se propager encore en Afrique subsaharienne.

La dissémination de la résistance est favorisée par les déplacements migratoires de l'hôte ou du vecteur. Étant donné que les moustiques ont une durée de vie courte par rapport à la durée de l'infection chez l'homme, les migrations humaines jouent un rôle important dans la propagation des résistances selon les observations faites dans les années 1950 suite à la propagation rapide de la résistance à la pyriméthamine le long des routes commerciales [88]. L'accroissement des déplacements humains est donc en faveur de l'augmentation de la vitesse de propagation des parasites résistants [89]. Les cas de résistance ont été rapportés à la CQ dans les années 1960, à la SP vers 1970 et à la MQ vers les années 1990 [90]. Pour résoudre ce phénomène de résistance aux antipaludiques, une substance active fut identifiée dans les années 1970 connu sous le nom d'artémisinine synthétisé à partir de l'artémisia.

3.9.2. Histoire de l'artémisia

L'utilisation de l'artémisia par des tradipraticiens chinois a été décrite 200 ans avant JC pour ses propriétés antipyrétique [91]. Une équipe de recherche chinoise dirigée par le Professeur Tu Youyou parvint à identifier et isoler en 1972 une substance active nommée artémisinine (ART) à partir de l'artémisia [92]. Suite à la découverte de l'ART, la dihydroartémisinine (DHA) fut mise au point en 1973 par cette chercheuse [93].

Afin de prévenir l'accroissement de résistance à l'ART et de diminuer les cas de récives, les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) ont été développés avec l'artéméther luméfantine en Chine (1992) et la dihydroartémisinine-pipéraquline (1997) au Viêt-Nam.

Malgré des cas de résistance rapporté à l'ART vers les années 2008, elles demeurent pour l'instant efficaces en Afrique, même si récemment des signes de sélection et de propagation de parasites présentant une résistance partielle aux dérivés de

l'artémisinine ont été relevés au Rwanda au cours de deux études menées par le programme national de lutte antipaludique entre 2013 et 2015 [14]. Le même phénomène a été rapporté en 2018 dans une troisième étude effectuée avec l'appui des *Centers for Disease Control and Prevention* des États-Unis d'Amérique [16]. D'autres études menées en Ouganda ont rapporté des cas de résistance dans plusieurs districts du nord du pays [15]. Les CTA n'en restaient pas moins efficaces en Ouganda et au Rwanda au moment des enquêtes.

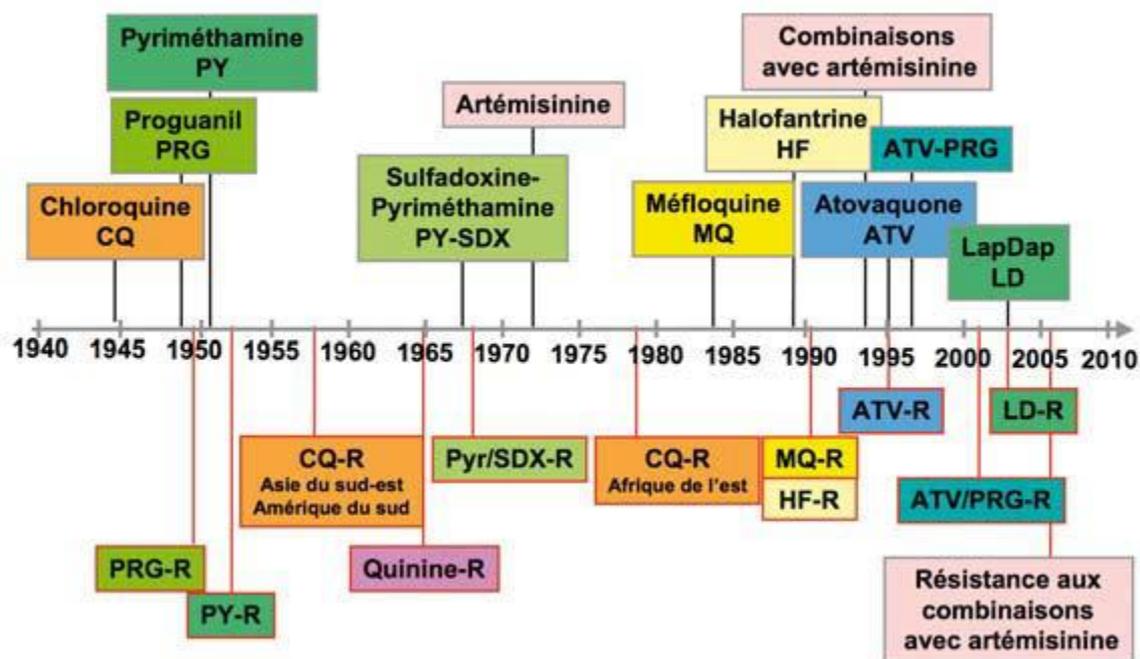


Figure 3. Introduction des antipaludiques et apparition des résistances (R) de *P. falciparum* [94]

3.9.3. Echecs thérapeutiques

Selon l'OMS l'échec thérapeutique se définit comme une incapacité à éliminer la parasitémie palustre ou à prévenir une recrudescence après l'administration d'un médicament antipaludique, que les symptômes cliniques soient résolus ou non [95]. En plus de la quantité de médicaments, la résistance du parasite aux médicaments est un facteur important de l'échec thérapeutique [96]. L'OMS préconise pour les évaluations des réponses cliniques et parasitologiques du traitement du paludisme simple un suivi aux jours 0, 1, 2, 3, 7, 14, 21 et 28 (35 et 42). Un suivi minimum de 28

jours est recommandé pour les médicaments dont la demi-vie d'élimination est environ 7 jours (amodiaquine, dérivés de l'artémisinine, atovaquone, proguanil, halofantrine, luméfantrine, quinine et la SP). Pour les médicaments dont la demi-vie d'élimination est plus longue (méfloquine, pipéraquine), des périodes de suivi plus longues sont nécessaires. Mais un suivi de 42 jours est optimale pour la plupart des cas, même si les programmes nationaux n'ont pas toujours la possibilité d'effectuer un long suivi à cause du coût.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) identifie trois types d'échec thérapeutique [97] :

- ❖ Échec thérapeutique précoce (ETP)
 - Signes de danger ou paludisme grave aux jours (J) 1, 2 ou 3, en présence de parasitémie
 - Parasitémie au jour 2 supérieure à celle du jour 0, quelle que soit la température axillaire
 - Parasitémie au jour 3 avec une température axillaire $\geq 37,5$ °C
 - Parasitémie au jour 3 ≥ 25 % de la numération au jour 0.
- ❖ Échec clinique tardif (ECT)
 - Signes du paludisme grave en présence d'une parasitémie à n'importe quel jour entre J4 et J28 (jour 42) chez les patients qui ne répondaient pas auparavant à l'un des critères d'ETP
 - Présence d'une parasitémie à n'importe quel jour entre J4 et J28 (jour 42) avec une température axillaire $\geq 37,5$ °C chez les patients qui ne répondaient pas auparavant à l'un des critères d'ETP.
- ❖ Échec parasitologique tardif (EPT)
 - Présence d'une parasitémie entre J7 et J28 (J42) avec une température axillaire $< 37,5$ °C chez les patients qui ne répondaient pas auparavant à l'un des critères d'ETP et d'ECT.
- ❖ Réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA)
 - Absence de parasitémie au J28 (J42), quelle que soit la température axillaire, chez les patients qui ne répondaient pas aux critères précédents.

Des facteurs tels qu'une mauvaise observance, une durée de prophylaxie ou de traitement insuffisante, ainsi que des problèmes d'absorption intestinale peuvent être responsables des échecs thérapeutiques [98].

4. METHODOLOGIE

4.1. Cadre d'étude et lieu d'étude

Cette étude s'inscrit dans le cadre du Centre International d'Excellence en Recherche sur le Paludisme (ICEMR) qui un est réseau international crée par les instituts nationaux de santé (NIAID/NIH) pour aider les pays endémiques dans la lutte contre le paludisme. Le Mali a bénéficié le premier financement de ce programme en 2010 et le second en 2018. Ce programme est conduit dans trois zones éco-climatiques différents pour évaluer l'impact des interventions en cours sur les indicateurs palustres afin de les adapter en se basant sur les évidences scientifiques.

Cette étude s'est déroulée dans les villages de Dangassa et Koïla, deux sites d'étude de l'ICEMR du Mali.

4.1.1. Village de Dangassa

4.1.1.1. Historique et Démographie

Dangassa est situé dans la région administrative de Koulikoro, district sanitaire de Ouélessébougou, Commune rurale de Niagadina. Le village de Dangassa est une zone de longue et d'intense transmission du paludisme situé à 80 km au sud-ouest de Bamako sur la route nationale 7 (RN7). Autrefois Dangassa s'appelait Tintinbile (plateau rouge), le village fût fondé vers le 13ième siècle par Manssa Dan Camara qui s'installa sur un plateau où poussait une herbe appelée en malinké Ngasan. Quand son frère Kamadjan lui rendit visite et dit « nous viendrons nous installer à dan ka Ngasanfiera » ce qui signifie le plateau ou pousse l'herbe Ngasan d'où le village tire son nom actuel Dangassa. Ce village compte 11000 habitants composés essentiellement par les malinkés mais on y retrouve aussi les bambara, les peuhls, les somonos, les dogons etc... (CSCCom de Dangassa). Il est limité à l'est par le village de Balala, au nord-est par le village de Niagadina, au nord par le fleuve Niger et au sud par le village de Faraba. C'est une zone d'endémie palustre où les cas sont enregistrés toute l'année, mais la transmission est surtout intense environ 5 à 6 mois

4.1.1.2. Climat et végétation

Le climat est de type pré-guinéen avec une saison pluvieuse de juin à novembre et une pluviométrie moyenne annuelle de 1 200 mm. La saison sèche s'étend de décembre à mai. Les vents dominants sont la mousson (en saison de pluies) et

l'harmattan (en saison sèche). La végétation est faite de savane arborée qui est menacé de disparition par les coupes abusives du bois si rien n'est fait. Parmi les plantes rencontrées, on peut citer le karité (*Vitellaria paradoxa* ou *Butyrospermum parkii*), le tamarinier (*Tamarindus indica*), le néré (*Parkia biglobosa*), le caicédrat (*Khaya senegalensis*), le kundié (*Guiera senegalensis*).

4.1.1.3. Infrastructures socio-sanitaires

Le village dispose d'un représentant de l'office de la haute vallée du Niger (OHVN) qui apporte son appui technique au monde paysan dans la production du coton et des cultures céréalières. Une station FM locale (Dangassa kukan) assure la diffusion des informations dans la localité. Le village dispose d'une école fondamentale et une medersa. Il dispose également d'un centre de santé communautaire (CSCoM) composé de deux blocs à savoir un dispensaire constitué (d'une salle de consultation, une salle de soins, une salle de repos, une salle de dépôt médicament dénomination commerciale internationale (DCI) et d'un dortoir pour le chef de poste) et d'une maternité. Les Organisations Non Gouvernementales (ONG) fonctionnant dans le village, en plus de l'ICEMR, sont le Plan Mali et Blue Start.

Les activités économiques sont dominées principalement par l'agriculture mais on y pratique aussi l'élevage, la pêche, le commerce et l'artisanat. La plaine de Dangassa est propice aux cultures vivrières comme le sorgho, le mil, le maïs, le haricot, de l'arachide, de l'orange, de la papaye, le piment, la tomate etc..., ces produits constituent d'importantes sources de revenus pour les populations riveraines. L'élevage constitue l'économie secondaire et est basé sur les volailles, les ovins, les caprins et les bovins. On trouve également quelques équidés (ânes et chevaux) utilisés comme des animaux de trait. La pêche est également pratiquée principalement dans les hameaux par les bozos et Somono.

L'artisanat local est pratiqué principalement par les forgerons (la cordonnerie, la forgerie, la poterie). L'orpaillage ordinaire est devenu dans ces derniers temps une source importante de revenus des familles. Cependant, il entraîne des conséquences non seulement sur l'activité agricole pendant l'hivernage mais aussi sur la pêche, l'environnement et sur la santé de la population environnante. Une foire hebdomadaire à lieu à Dangassa chaque mercredi avec des échanges commerciaux qui pourrait

augmenter la prolifération des médicaments contrefaits favorisant ainsi le risque d'apparition des parasites résistants à ces molécules.

4.1.2. Village de Koïla Bamanan

4.1.2.1. Historique et Démographie

Situé dans la commune rurale de Dioro, le village de Koïla Bamanan fait partie de l'aire de santé de Koïla relevant du district sanitaire de Markala dans la région de Ségou. Il est situé à 45 km du centre de santé de référence de Markala et à 14 km de Dioro. L'aire de santé de Koïla est composée de 7 villages à savoir : Koïla Bamanan village abritant le CSCoM, Koïla Markala, Marka Tintin, Fakourou Wèrè, Kolomy, Karabougou, et Kontomo Wèrè. Elle est limitée au nord par l'aire de santé de Dioro, au sud-ouest par l'aire de santé de Tibi, au sud-est par l'aire de santé de Yolo et à l'est par l'aire de santé de Babougou.

Le village fût fondé il y a environ 400 ans (vers 1613) par les frères Bouaré. Préalablement installé à Tiendégoué, entre Koïla actuel et Sama (village dans l'aire de santé de Babougou), les frères jumeaux Tientégoué Bouaré et Yari Bouaré découvrirent un espace au cours d'une partie de chasse qui selon eux était propice pour y vivre. C'est ainsi qu'ils décidèrent d'y déménager. Certains habitants, comme les Konaté, qui se trouvaient un peu au sud-ouest décident eux aussi de venir s'associer aux Bouaré. C'est à la suite de leur pouvoir de vaincre pour un si nouveau village, que les habitants des villages environnants martelaient en bambara « *Ni ye koye yan* » qui signifie qu'on a du pain sur la planche d'où est venu le nom Koïla. C'est une zone d'endémie palustre où la transmission dure environ 3 à 4 mois.

4.1.2.2. Climat et végétation

Le relief du village de Koïla est composé essentiellement de plaine argilo-sablonneuse et de bas-fonds. Les canaux d'irrigations du village proviennent du barrage de Markala. Ils sont utilisés pour la riziculture et la pêche.

La faune sauvage est pauvre à cause des aménagements de casiers rizicoles. Néanmoins, on retrouve quelques animaux comme les lièvres (*Pedetes capensis*) et les écureuils (*Sciurus vulgaris*). La végétation est composée d'herbes et d'herbus. On rencontre aussi des arbres de type soudanien comme le néré (*Parkia Biglobosa*), le

karité (*Vitellaria paradoxa*), l'acacia (*Acacia tortilis*) et le balanzan (*Faidherbia albida*, *syn. Acacia albida*).

4.1.2.3. Infrastructures socio-sanitaires

L'aire de santé de Koïla est composée de 7 villages avec une population de 12302 habitants majoritairement bambaras et peulhs (source CSCom de Koïla). Le village possède une école fondamentale 1^{er} cycle. Les sociétés secrètes (Komo, N'ya, N'tomo) qui existaient jadis ont disparu de nos jours, mais cela n'empêche pas la traditionnelle fête de l'année qui a lieu après la campagne de riziculture. L'économie locale repose sur l'agriculture, l'élevage et la pêche. L'élevage des ovins, des caprins et des bovins y est pratiqué comme une activité économique secondaire. On y retrouve aussi quelques équidés (ânes et chevaux) utilisés comme animaux de trait.

La plupart des villageois épargnent leurs revenus dans l'élevage et dans les cultures industrielles. Une foire hebdomadaire a lieu chaque jeudi à laquelle les habitants des villages environnants participent. Elle facilite les échanges commerciaux et booste ainsi l'économie locale.

Le village dispose d'un CSCom depuis 2008 mise en œuvre par le projet village du millénaire, projet ayant pris fin en 2014. Il est composé de deux blocs à savoir un dispensaire et une maternité. Les Organisations Non Gouvernementales (ONG) fonctionnant dans le village, en plus de l'ICEMR, sont l'UNICEF qui intervient dans la communauté et la Terre des Hommes dans l'alimentation des enfants et la prise en charge des cas de malnutrition dans la localité. Le programme de l'ICEMR intervient dans le village en suivant une cohorte ouverte d'étude de 1400 participants de tout âge depuis 2012.

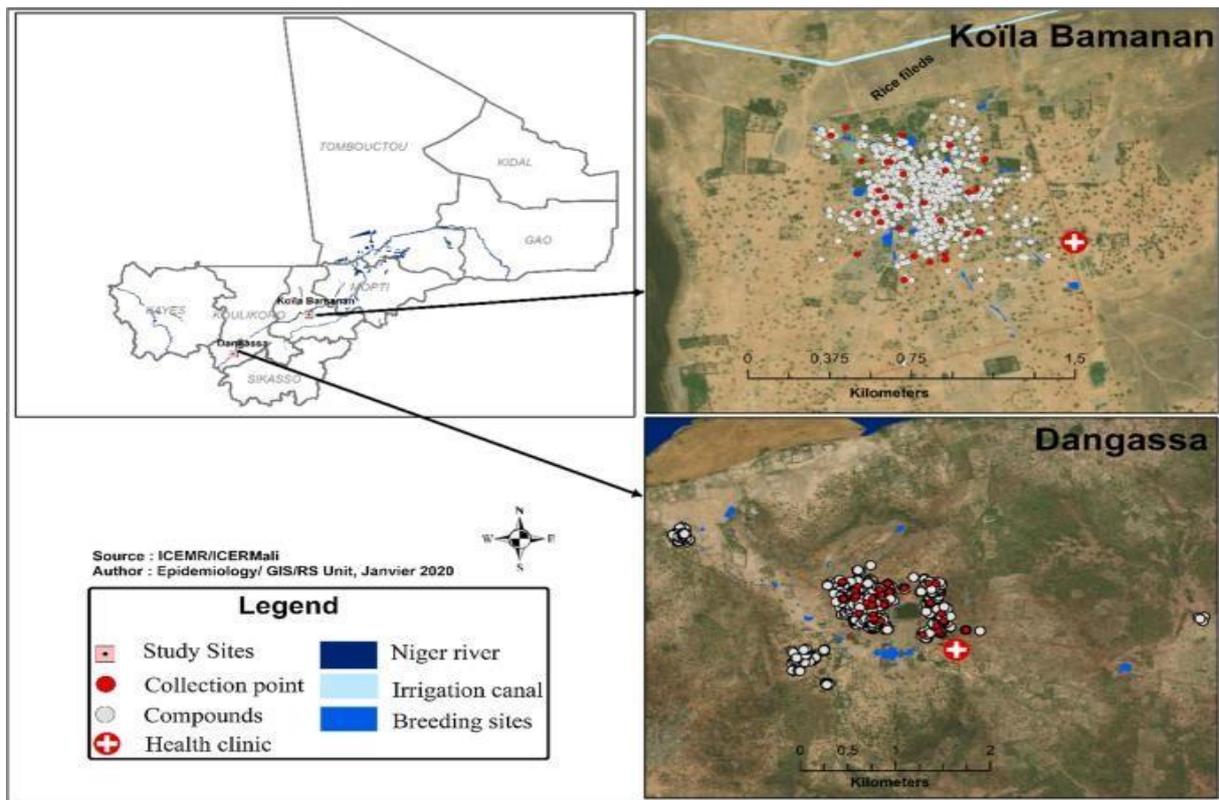


Figure 4. Plan de masse des villages de Dangassa et de Koïla Bamanan

4.2. Type et période d'étude

Il s'agissait d'une étude longitudinale qui consistait à suivre les patients atteints du paludisme simple de J1 à J28 pour déterminer la fréquence de l'échec thérapeutique entre 2018 et 2021.

4.3. Population d'étude et échantillon

La population d'étude était constituée de tout patient âgé de 5 ans et plus reçu durant la consultation de routine aux CSCoM de Dangassa et de Koïla avec au moins un symptôme du paludisme confirmé à la goutte épaisse. Les enfants de moins de 5 ans n'ont pas été inclus du fait de leurs participations à la chimioprévention du paludisme saisonnier. L'échantillon a concerné les patients ayant répondu au critère d'inclusion chez qui les données ont été collectées.

4.3.1. Critères d'inclusion

Les volontaires répondant aux critères suivants ont été inclus dans notre étude.

- Accepter de participer à l'étude

- Rester dans les sites durant la période de suivi
- Avoir un âge supérieur ou égale à 5 ans
- Avoir une parasitémie supérieure ou égale à 5000 trophozoïtes/ μ l de sang.

4.3.2. Critères de non-inclusion

Nous n'avons pas inclus dans notre étude, les patients répondant aux critères suivants.

- Femme enceinte
- Avoir une pathologie chronique ou toute condition qui selon l'avis du clinicien rend le suivi difficile (hémophilie)
- La présence d'autres espèces en dehors de *Plasmodium falciparum*
- Avoir pris un antipaludique 14 jours auparavant
- Avoir participer à l'étude pilote sur la CPS

4.4. Variables mesurées

Au cours de notre étude, nous avons mesuré les variables suivantes.

- Variables sociodémographiques : résidence, âge et sexe
- Variables biologiques : taux d'hémoglobine et parasitémie

4.5. Techniques de laboratoire

4.5.1. Détermination du taux d'hémoglobine (Hb)

Le taux d'hémoglobine a été déterminé en utilisant l'appareil Hemocue® 301. Son principe est basé sur une réaction modifiée de formation d'azoture de méthémoglobine. Les érythrocytes sont hémolysés pour libérer l'Hb qui réagit avec azoture pour donner de la méthémoglobine dont l'absorbance est mesurée dans l'analyseur. Cette absorbance est directement proportionnelle à la concentration de l'Hb. La lecture se fait directement sur l'appareil Hemocue® 301 [99]. L'anémie a été définie comme un taux Hb <11g/dl [100].

4.5.2. Goutte épaisse/frottis mince

La goutte épaisse (GE) et le frottis mince (FM) sont parmi les techniques de références pour le diagnostic biologique du paludisme. Le principe est basé sur la concentration des hématies en vue de rechercher le *Plasmodium* dans un étalement sanguin. La

goutte épaisse permet de quantifier la densité parasitaire alors que le frottis mince permet d'identifier les espèces plasmodiales [101].

Les lames de goutte épaisse confectionnées ont été séchées à la température ambiante à l'abri de la poussière et des mouches et colorées sur place au Giemsa à 10%, puis la lecture au microscope avec l'objectif 100. Le contrôle de qualité de 10% des lames lues était fait par un autre lecteur afin de valider les résultats. Les données étaient saisies dans le Microsoft Excel 2010 puis fusionnées à la base de données cliniques. La densité parasitaire a été calculée en utilisant la formule suivante :

$$\frac{\text{Nombre de parasites comptés} \times 8000}{\text{Nombre de leucocytes comptés}}$$

Le paludisme a été défini comme tout cas suspect confirmé par la goutte épaisse. La densité parasitaire a été classée en trois modalités : 1= 5000-10000 trophozoïtes/ μ l, 2= 10001-50000 trophozoïtes/ μ l et 3= >50000 trophozoïtes/ μ l.

4.6. Gestion et analyse des données

Un formulaire de report de cas (CRF) a été établi et validé par les investigateurs avant la collecte des données. Ce questionnaire a été ensuite configuré dans les tablettes pour la collecte électronique des données. Les données étaient vérifiées périodiquement et synchronisées sur le serveur logé à la FMOS/FAPH, ensuite exportées dans Microsoft Excel 2016 puis au logiciel STATA 14 pour les codages et les analyses.

Une première analyse a permis de faire la description des caractéristiques sociodémographiques des participants et déterminer la fréquence de l'échec thérapeutique. Ensuite une analyse bivariée a été faite pour chercher des associations entre l'échec thérapeutique et les caractéristiques des participants. Une régression logistique a été ensuite effectuée pour rechercher les facteurs de risque associé à l'échec thérapeutique avec l'AL. Les tests de Khi2 de Pearson et de Fisher ont été utilisés pour comparer la fréquence de l'ET en fonction des caractéristiques des participants. Le rapport de cote (OR) a servi de quantifier le degré d'association entre l'ET et les facteurs de risque avec un seuil significatif ≤ 0.05 . Les variables incluses dans le modèle de la régression étaient : le site (Dangassa vs Koïla), la parasitémie (5000-10000tf/ μ l, 10001-50000tf/ μ l et >50000tf/ μ l), le nombre d'épisode (1 vs 2) et

l'anémie (oui vs non). Les résultats ont été présentés sous forme de tableaux, élaborés en utilisant le logiciel Microsoft Word 2016 et des figures par le logiciel Prism 9. L'ET a été défini selon les critères de l'OMS (voir 3.9.3. Echecs thérapeutiques).

4.7. Considérations éthiques

Le protocole de cette étude du programme ICEMR a été approuvé par le comité éthique de la FMOS/FAPH de l'USTTB (cf. Lettre N°2018/04/CE/FMPOS). L'autorisation communautaire a été obtenue auprès des autorités administratives et sanitaires ainsi que les notabilités coutumières des deux villages. Le consentement individuel écrit a été obtenu auprès de chaque participant et les parents/tuteurs d'enfants avant son inclusion, et l'assentiment a été obtenu pour les enfants âgés de 12-17 ans. Nous avons travaillé selon les bonnes pratiques cliniques (CGP) et les bonnes pratiques de laboratoires telles qu'énoncées dans les conventions internationales (déclaration d'Helsinki, Conférence internationale d'harmonisation des pratiques de recherche biomédicale). Les investigateurs ont assuré la confidentialité et la sécurité des données durant toute la période de l'étude. Les résultats obtenus ont été partagés avec les villageois et les responsables administratives, sanitaires et politiques des villages d'étude.

4.8. Déroulement de l'étude

Chaque patient reçu au cours des consultations de routine était soumis à un examen clinique suivi d'un prélèvement pour confirmer le paludisme par la goutte épaisse. Le consentement libre et éclairé et/ou l'assentiment a été obtenu ensuite pour l'inclusion dans l'étude. La décision de participer ou de ne pas participer relevait exclusivement du patient ou du parent du patient. Chaque patient ou son accompagnant était informé de la possibilité de se retirer de l'étude à tout moment sans aucune conséquence.

A l'heure (h) 0, la prise de la première dose de l'AL était directement assurée par le relais au centre en présence du clinicien. La deuxième dose de l'AL était administrée h8 après et puis les autres doses toutes les 12h. A chaque prise de médicament faite au centre de santé, le patient était observé pendant environ une heure de temps pour voir s'il y'a un probable rejet du médicament. En cas de vomissement dans les premières 30 minutes, la dose entière était administrée et la moitié était donnée si vomissement entre 30 minutes et 1 h. Tous les participants ont été invités de se rendre au centre de santé en cas de problème avant même la date de visite.

Les patients enrôlés dans l'étude étaient suivis pendant 28 jours (J). Les participants venaient au CSCoM au J1 ; J2 ; J3 ; J7 ; J14 ; J21 et J28 soit sept (7) rendez-vous au total. Pendant J1 ; J2 et J3 ils bénéficiaient d'un examen clinique suivi d'un prélèvement sanguin pour la GE et le dosage du taux d'Hb avant de prendre leurs doses d'AL après la lecture des lames. Les cas d'ET ont été traités selon les recommandations du PNLP en utilisant un autre CTA comme l'artésunate plus amodiaquine ou l'artéméther pour les cas graves.

Tableau 3. Plan de suivi des patients durant les 28 jours

Visites	Jours de suivi						
	J1	J2	J3	J7	J14	J21	J28
Examen clinique	X	X	X	X	X	X	X
Goutte épaisse	X	X	X	X	X	X	X
Traitement avec AL	X	X	X				
Confettis	X			X	X	X	X
Taux d'Hb	X						X

5. RESULTATS

5.1. Résultats globaux

Au total, 217 patients ont été enrôlés dans l'études dont 153 à Dangassa et 64 à Koïla. La fréquence de l'anémie était de 20,1% à Dangassa contre 25,4% à Koïla. La fréquence globale de l'échec thérapeutique sur l'ensemble des deux sites était de 13,4%, et respectivement 13,6% et 12,7% à Dangassa et à Koïla. De façon globale, il n'y'avait pas de variation significative entre les charges parasitaires et la fréquence de l'ET aussi bien à Dangassa ($p=0,290$) qu'à Koïla ($p=0,560$), et non plus entre les deux sites. Parmi les variables indépendantes, les participants qui ont fait plusieurs épisodes palustres étaient six fois plus à risque de faire l'échec thérapeutique après ajustement sur les autres variables (AOR=6,05 IC95% [1,11-32,84]).

5.2. Résultats descriptifs

Tableau 4. Répartition des participants en fonction des sites d'étude de 2018 à 2021

Sites d'étude	Effectifs	Pourcentage
Dangassa	154	71
Koïla	63	29
Total	217	100

Au total, 217 patients ont été inclus sur l'ensemble des deux sites dont 154 (71%) à Dangassa et 63 (29%) à Koïla.

Tableau 5. Répartition des participants en fonction du sexe à Dangassa et à Koïla de 2018 à 2021

Sites	Masculin n (%)	Féminin n (%)	Total
Dangassa	76 (49,4)	78 (50,6)	154
Koïla	36 (57,1)	27 (42,9)	63
Total	112	105	217

Globalement, les masculins étaient majoritaires avec 51,6%, mais les féminins majoraient à Dangassa (50,6%) contrairement à Koïla où les masculins dominaient avec 57,1%.

Tableau 6. Répartition des participants en fonction des classes d'âge à Dangassa et à Koïla de 2018 à 2021

Classes d'âge	Dangassa n (%)	Koïla n (%)
5-9 ans	85 (55,2)	14 (22,2)
10-14 ans	54 (35,1)	31 (49,2)
15-19 ans	8 (5,2)	8 (12,7)
>= 20 ans	7 (4,5)	10 (15,9)
Total	154(100)	63(100)

La classe d'âge 5 à 9 ans était majoritaire à Dangassa tandis que celle de 10 à 15 dominait à Koïla.

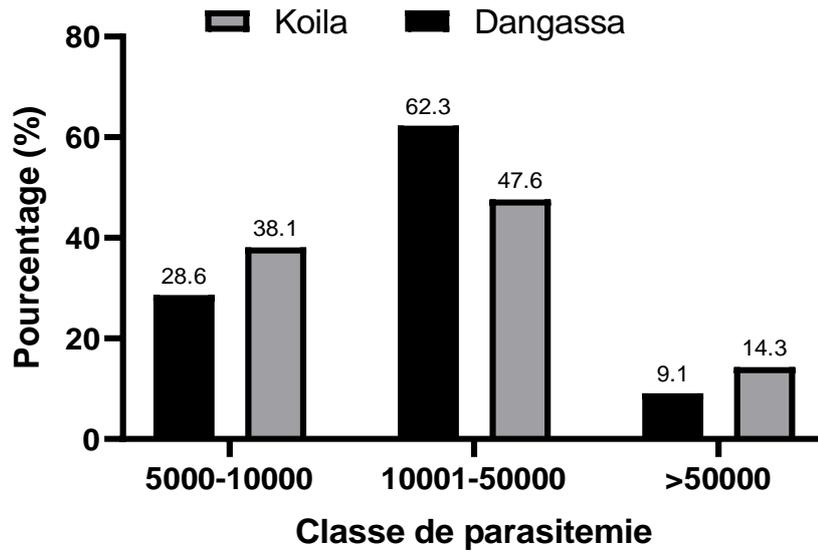


Figure 5. Proportion des charges parasitaires chez les participants reçus en consultation à Dangassa et à Koïla de 2018 à 2021

La majorité des participants avaient une charge parasitaire entre 10001-50000 trophozoïtes par microlitre de sang aussi bien à Dangassa (62,3%) qu'à Koïla (47,6%).

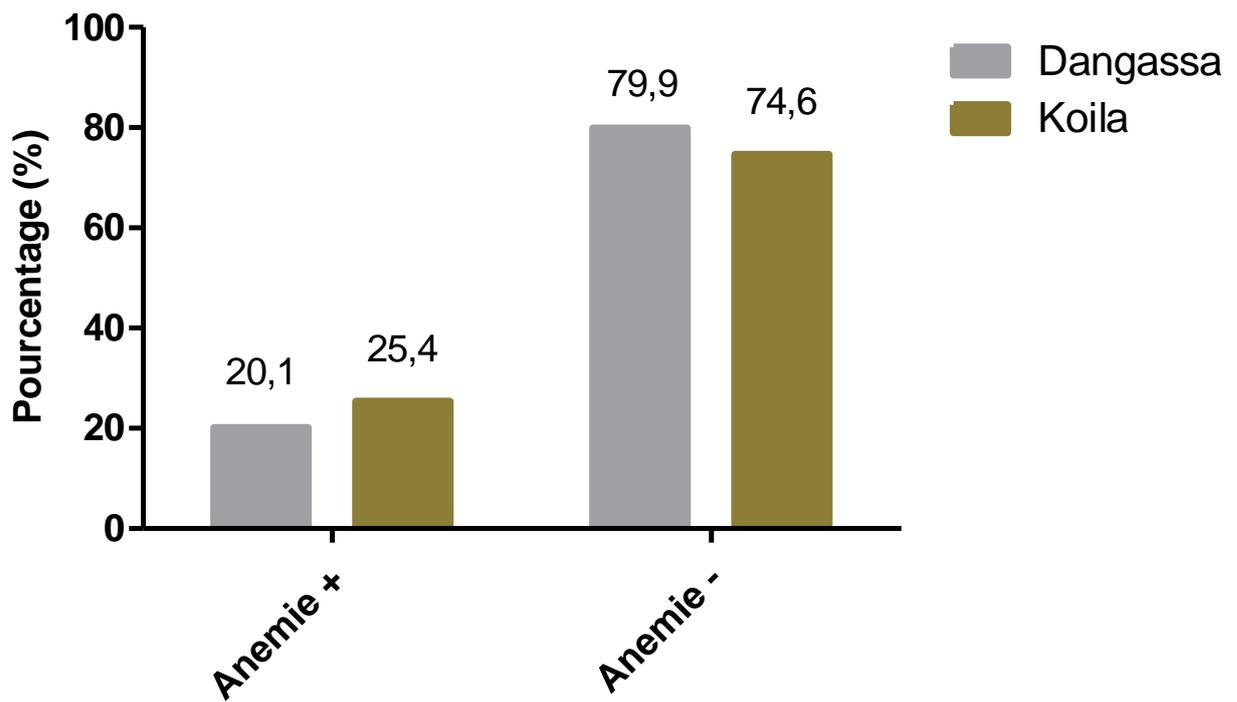


Figure 6. Fréquence de l'anémie chez les participants à Dangassa et à Koïla de 2018 à 2021

La fréquence de l'anémie était respectivement de 20,1% et de 25,4% à Dangassa et à Koïla, respectivement.

5.3. Résultats analytiques

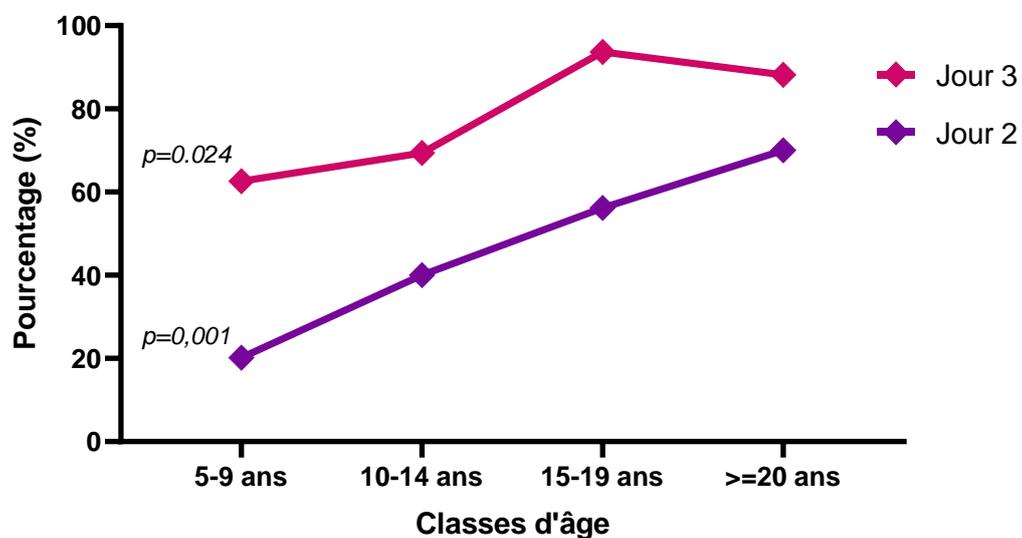


Figure 7. Clairance parasitaire aux jours 2 et 3 du suivi en fonction des classes d'âge à Dangassa et Koïla

La clairance parasitaire était significativement plus élevée chez les participants ayant un âge de 15 ans et plus au jour 2 ($p=0,001$) et au jour 3 ($p=0,024$).

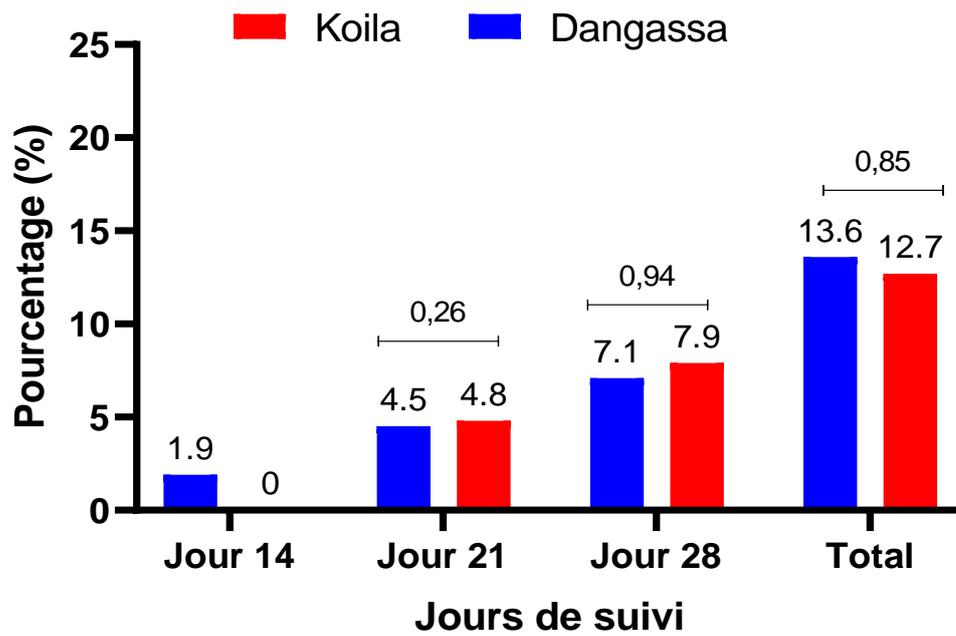


Figure 7. Fréquence de l'échec thérapeutique à Dangassa et à Koïla de 2018 à 2021

La fréquence globale de l'échec thérapeutique était de 13,6% à Dangassa et 12,7% à Koïla, elle ne variait pas significativement entre les deux sites ($p=0,85$).

Tableau 7. Fréquence de l'échec thérapeutique au cours des consultations de routine aux CSCom de Dangassa en fonction des classes d'âge

Classes d'âges	Echec thérapeutique		p
	Non n (%)	Oui n (%)	
5 -9 ans	71 (83.53)	14 (16.47)	
10-15 ans	48 (88.89)	6 (11.11)	0,38
16-19 ans	7 (87.5)	1 (12.5)	0,77
20 et plus	7 (100)	0 (0)	0,24

La fréquence de l'ET ne variait pas significativement en fonction des classes d'âge à Dangassa ($p>0,05$).

Tableau 8. Fréquence de l'échec thérapeutique au cours des consultations de routine aux CSCom de Koïla en fonction des classes d'âge

Classes d'âges	Echec thérapeutique		p
	Non n (%)	Oui n (%)	
5 -9 ans	11 (78.57)	3 (21.43)	
10-15 ans	28 (90.32)	3 (9.68)	0,54
16-19 ans	6 (75.00)	2 (25.00)	0,73
20 et plus	10 (100)	0 (0.00)	0,11

La fréquence de l'ET ne variait pas significativement en fonction des classes d'âge à Koïla ($p>0,05$).

Tableau 9. Fréquence de l'échec thérapeutique en fonction des charges parasitaires à Dangassa et à Koïla de 2018 à 2021

Charge parasitaire	Dangassa		p	Koïla		p
	Oui n (%)	Non n (%)		Oui n (%)	Non n (%)	
5000-10000tf/ μ l	7 (15.9)	37 (84.1)		2 (8.3)	22 (91.7)	
10001-50000tf/ μ l	14 (14.6)	82 (85.4)	0,83	4 (13.3)	26 (86.7)	0.56
Plus de 50000tf/ μ l	0 (0.00)	14 (100)	-	2 (22.2)	7 (77.8)	0.27

Il n'avait pas de différence statistiquement significative entre les charges parasitaires et la fréquence de l'ET aussi bien à Dangassa ($p > 0,05$) qu'à Koïla ($p > 0,05$). Elle ne variait pas aussi significativement entre les deux sites d'étude ($p > 0,05$).

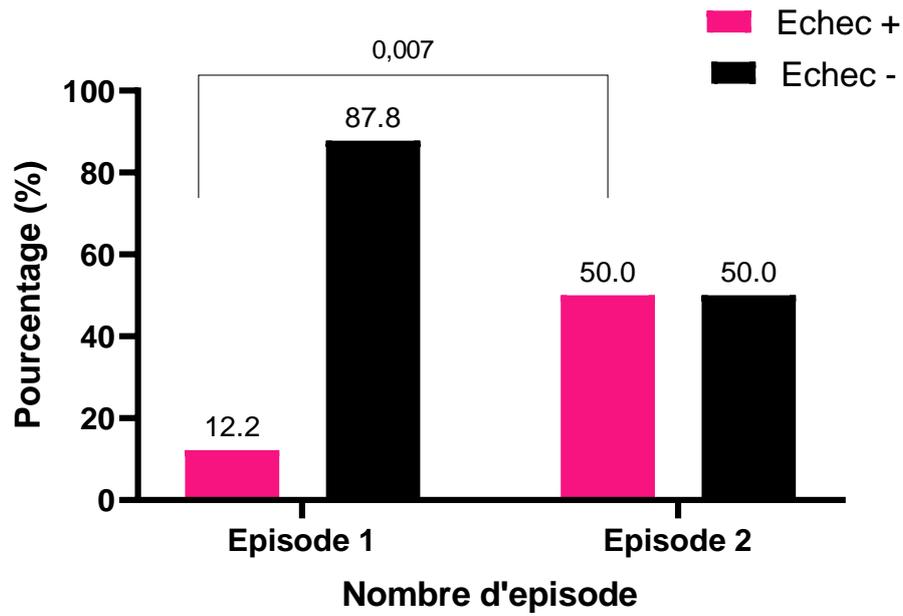


Figure 8. Fréquence de l'échec thérapeutique à Dangassa en fonction du nombre d'épisode palustre

La fréquence des échecs thérapeutique était significativement plus élevée chez les patients ayant fait au moins deux épisodes palustres à Dangassa ($p=0,007$).

Tableau 10. Estimation du risque de l'échec thérapeutique en fonction des variables indépendantes

Variabiles indépendantes	AOR	IC 95%	p
Sites			
Dangassa	-		
Koïla	1,11	[0,45-2,76]	0,81
Parasitémie			
5000-10000tf/ μ l	-		
10001-50000tf/ μ l	1,03	[0,42-2,49]	0,95
>50000tf/ μ l	0,67	[0,13-3,40]	0,62
Nombre épisode			
1	-		
2	6,05	[1,11-32,84]	0,03
Anémie			
Non	-		
Oui	0,41	[0,11-1,46]	0,17

Le risque de l'ET était 6 fois plus élevé chez les participants qui ont fait au moins deux épisodes palustres (AOR=6,05 IC95% [1,11-32,84]) après ajustements sur les autres variables. En revanche, la parasitémie et l'anémie du premier jour n'étaient pas associés significativement à la survenue de l'échec thérapeutique.

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Bien que les CTA restent toujours efficaces pour le traitement du paludisme simple au Mali, une surveillance de l'efficacité de ces molécules s'avère nécessaire pour prendre des dispositions à temps. Le but de notre étude était de déterminer la fréquence des échecs thérapeutiques à l'artéméther-luméfántrine au cours des consultations de routine à Dangassa et à Koïla de 2018 à 2021.

6.1. Résultats descriptifs

Au total, 217 patients ont été enrôlés dans cette étude dont 154 (71%) à Dangassa et 63 (29%) à Koïla (Tableau 4). Les enfants âgés de 5 à 15 ans étaient plus fréquents dans cette étude dans les deux villages (Tableau 6). Comme dans nos rapports précédents (non publiés), cette tranche d'âge était la plus infectée par les parasites lors des passages transversaux au début et en fin de saison de transmission. Dans ces dernières années, les études mettent l'accent sur le risque du paludisme de plus en plus élevé chez les grands enfants, probablement due à l'intensification des interventions de lutte contre le paludisme chez les petits enfants [102, 103].

Les participants qui avaient une charge parasitaire entre 10001-50000 trophozoïtes par microlitre de sang était prédominante aussi bien à Dangassa (62,3%) qu'à Koïla (47,6% ; Figure 4). Dans les zones d'endémie palustre où la population est quasiment exposée en permanence aux parasites, les individus tolèrent la parasitémie jusqu'à un certain degré sans développer les signes cliniques du paludisme [104] ce qui expliquerait les charges parasitaires élevées dans ces deux zones d'endémie palustre. Ce phénomène est beaucoup plus observé chez les enfants un peu plus âgés qui commencent à développer cette immunité appelée la prémuniton [61, 105] comme dans notre étude où les enfants étaient les plus vus au cours de cette étude.

La fréquence de l'anémie ne variait pas significativement entre Dangassa et à Koïla (20,1% vs de 25,4%, $p=0,39$; Figure 5) bien que la transmission du paludisme soit plus intense à Dangassa comparativement à Koïla. L'anémie est l'un des phénotypes cliniques du paludisme dans les zones d'endémie palustre comme rapporté dans les études antérieures [106, 107]. Le portage asymptomatique des parasites qui est fréquent dans ces zones est responsable de l'installation de l'anémie par la destruction progressive des globules rouges. En plus du paludisme, d'autres causes sont

responsables de l'anémie dans ces zones comme les parasitoses intestinales et la malnutrition qui n'ont pas été évaluées dans cette étude mais Konate et col. ont déjà rapporté une prévalence élevée (40,8%) de la malnutrition chronique chez les enfants de moins de cinq ans à Koïla en 2021 [108].

6.2. Résultats analytiques

La fréquence globale de l'échec thérapeutique était 13,4%, elle ne variait pas significativement entre Dangassa et Koïla (13,6% vs 12,7%, $p=0,85$; Figure 7). Que ça soit à J21 ou J28, les fréquences de l'ET ne variaient pas significativement entre les deux sites d'étude. A Dangassa, 1,9% des participants ont fait l'ET à J14 contrairement à Koïla où aucun cas d'échec n'a été rapporté. Aucun cas d'ET précoce n'a été rapporté dans les deux sites même si à J3 30,4% des participants portaient encore des parasites à Dangassa. Des faibles taux d'ET ont été rapportés par Grossman et col. en 2023 (4,4%) en Afrique subsaharienne [109], par Diallo et col. (3,5%) au Sénégal en 2020 [110] et par Abuaku et col. au Ghana en 2021 (2,7%) [111] après correction moléculaire qui n'a pas été faite dans notre étude. Bien que ce taux atteint le seuil d'alerte de l'OMS, l'AL reste toujours efficace dans le traitement du paludisme simple au Mali [112].

Nous n'avons pas observé une variation statistiquement significative de la fréquence de l'échec thérapeutique en fonction des classes d'âges aussi bien à Dangassa (Tableau 7 ; $p=0,575$) et qu'à Koïla (Tableau 8 ; $p=0,288$). Cependant, Nega et col. ont trouvés un taux d'échec plus élevé chez les grands enfants que les adultes en Ethiopie [113]. Ils ont attribué cette différence au système immunitaire qui est bien développé chez les adultes que chez les enfants et qui pourra favoriser la clairance parasitaire d'une part, et d'autre part à la taille faible de l'échantillon des enfants de moins de cinq ans inclus dans l'étude. Le développement l'immunité humorale à la suite d'infections répétées renforce l'efficacité du traitement par les antipaludiques et permet d'obtenir un meilleur taux de guérison chez les personnes âgées [114, 115]. Pour notre étude, les enfants de moins de cinq ans n'étaient pas inclus par ce qu'ils participent à la CPS durant la saison de transmission et la faible taille des adultes inclus dans cette étude pourraient expliquer la similarité entre les classes d'âge.

Bien que la clairance parasitaire fût significativement plus élevée chez les participants ayant une faible parasitémie au jour 3 (80,9%, $p=0,015$) globalement, nous n'avons

pas trouvé une variation significative entre les charges parasitaires et la fréquence de l'ET aussi bien à Dangassa ($p=0,290$) qu'à Koïla ($p=0,560$), et non plus entre les deux sites (Tableau 9 ; $p=0,854$). Abuaku et col. au Ghana en 2021 n'ont pas trouvé également d'association entre la charge la parasitaire et l'ET même après la correction moléculaire [111]. Par contre, la charge initiale des parasites a été mentionnée comme facteur de risque de l'ET dans une méta-analyse de O'Flaherty en 2021 [116]. La fréquence de l'ET était significativement plus élevée chez les patients ayant fait plusieurs épisodes palustres (Figure 8 ; $p=0,008$). L'exposition prolongée ou répétée des parasites à un même produit peut favoriser la tolérance puis l'apparition des parasites résistants à cette même molécule surtout lorsque la dose thérapeutique n'est pas atteinte [117].

En utilisant la méthode de la régression logistique, les participants qui ont fait plusieurs épisodes palustres étaient six fois plus à risque de faire l'échec thérapeutique après ajustement sur les autres variables (AOR=6,05 IC95% [1,11-32,84]). En revanche, le site d'étude, la parasitémie et l'anémie du premier jour n'étaient pas associés au risque de l'ET. D'autres facteurs non explorés dans cette étude comme les facteurs humaines, les médicaments contrefaits, la diversité du parasite pourraient favoriser l'émergence des parasites aux antipaludiques [118]. Dans les études antérieures, l'âge inférieur à 3 ans, la fièvre et la parasitémie élevée ont été rapportés comme facteurs associés à un retard de clairance et à l'ET [119, 120]. Les cas de multiples épisodes palustres pourraient être dus à une élimination incomplète des parasites après un traitement ou une nouvelle infection [121]. La réponse au traitement antipaludique peut être influencée par des facteurs liés non seulement à l'hôte mais aussi aux parasites. La qualité des médicaments et un traitement inadéquat ou incomplet sont entre autres des facteurs qui peuvent être responsables des échecs thérapeutiques [122, 123].

Bien que l'AL soit toujours efficace pour le traitement du paludisme simple, mais la prolifération des médicaments contrefaits et la prescription incorrecte des médicaments constituent un défi majeur pour les programmes nationaux de lutte contre les maladies de façon générale. Les résultats de cette étude pourront servir de base pour bien suivre l'efficacité des CTA utilisés au Mali pour le traitement du paludisme simple.

Limites de notre étude

Même si cette étude fournit des informations précieuses sur les échecs thérapeutiques, elle présente certaines limites. Certaines données n'ont pu être collectées chez certains volontaires telles que les données sur la qualité des médicaments utilisés, la prise effective des doses administrées à la maison, le niveau d'instruction et socio-économique des participants, le dosage plasmatique des médicaments et la recherche des marqueurs moléculaires de résistance aux médicaments utilisés. En outre, la correction moléculaire n'a pas été faite au cours de notre étude. Les médicaments utilisés durant cette étude provenaient directement du CSCom et qui n'étaient de même marque étant donné que les sources d'approvisionnement du CSCom ne sont pas souvent les mêmes. A cet effet, la surveillance de l'efficacité de ces médicaments doit être continue en tenant compte de ces limites.

7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7.1. Conclusion

La fréquence globale de l'échec thérapeutique au cours de notre étude était de 13,4% et ne variait pas entre Dangassa et Koïla. Les participants qui ont fait plusieurs épisodes palustres avaient un risque élevé de faire l'échec thérapeutique. Il serait intéressant d'explorer les facteurs génétiques et comportementaux qui pourraient favoriser les échecs au traitement antipaludéens, tout en testant d'autres options thérapeutiques dans ces zones.

7.2. Recommandations

Au terme de notre étude et au vu de nos résultats, nous formulons les recommandations suivantes :

❖ Aux autorités administratives et sanitaires

- Renforcer la recherche sur le paludisme en mettant à disposition des ressources nécessaires pour continuer la surveillance de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques.

❖ Aux chercheurs

- Surveiller l'évolution des parasites résistants aux antipaludiques actuels tout en testant d'autres molécules de remplacement ;
- Mener d'autres études pour identifier les facteurs favorisant l'apparition des parasites résistants aux antipaludiques.

❖ Aux populations de Dangassa et Koïla

Adopter les pratiques durables pour améliorer la salubrité de l'environnement.

8. REFERENCES

1. Ishengoma, D.S., et al., *Efficacy and safety of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated malaria and prevalence of Pfk13 and Pfmdr1 polymorphisms after a decade of using artemisinin-based combination therapy in mainland Tanzania*. *Malar J*, 2019. **18**(1): p. 88.
2. OMS, *World malaria report 2022*. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2022.
3. *Institut National de la Statistique (INSTAT), Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) et ICF. Enquête sur les Indicateurs du Paludisme au Mali 2021. Indicateurs Clés*. 2021: Bamako, Mali et Rockville, Maryland, USA : INSTAT, PNL et ICF.
4. Ringwald, P., et al., *Susceptibility of Plasmodium falciparum to antimalarial drugs : report on global monitoring 1996-2004*. 2005, World Health Organization: Geneva.
5. MS/PNL. *Plan stratégique de lutte contre le paludisme 2013-2017*. 2013; Available from: https://www.severemalaria.org/sites/mmv-smo/files/content/attachments/2017-07-25/Mali%20malaria%20PStrag%202013-17PNLP_0.pdf (consulté le 05/07/2023).
6. Tall, A., et al., *Efficacy of artemether-lumefantrine treatment in patients with acute uncomplicated Falciparum malaria in Mayotte, a French collectivity of the Comoros Archipelago*. *Parasite*, 2004. **11**(3): p. 325-8.
7. Falade, C., et al., *Efficacy and safety of artemether-lumefantrine (Coartem) tablets (six-dose regimen) in African infants and children with acute, uncomplicated falciparum malaria*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2005. **99**(6): p. 459-67.
8. Faye, B., et al., *Efficacy and tolerability of four antimalarial combinations in the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Senegal*. *Malar J*, 2007. **6**: p. 80.
9. Adjei, G.O., et al., *Amodiaquine-artesunate vs artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria in Ghanaian children: a randomized efficacy and safety trial with one year follow-up*. *Malaria Journal*, 2008. **7**(1): p. 127.
10. Falade, C. and C. Manyando, *Safety profile of Coartem: the evidence base*. *Malar J*, 2009. **8 Suppl 1**(Suppl 1): p. S6.
11. Valecha, N., et al., *Therapeutic efficacy of artemether-lumefantrine in uncomplicated falciparum malaria in India*. *Malaria Journal*, 2009. **8**(1): p. 107.
12. Denis, M.B., et al., *Efficacy of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in northwest Cambodia*. *Trop Med Int Health*, 2006. **11**(12): p. 1800-7.
13. Dondorp, A.M., et al., *Artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria*. *N Engl J Med*, 2009. **361**(5): p. 455-67.
14. Uwimana, A., et al., *Emergence and clonal expansion of in vitro artemisinin-resistant Plasmodium falciparum kelch13 R561H mutant parasites in Rwanda*. *Nat Med*, 2020. **26**(10): p. 1602-1608.
15. Asua, V., et al., *Changing Prevalence of Potential Mediators of Aminoquinoline, Antifolate, and Artemisinin Resistance Across Uganda*. *J Infect Dis*, 2021. **223**(6): p. 985-994.
16. Uwimana, A., et al., *Association of Plasmodium falciparum kelch13 R561H genotypes with delayed parasite clearance in Rwanda: an open-label, single-arm, multicentre, therapeutic efficacy study*. *Lancet Infect Dis*, 2021. **21**(8): p. 1120-1128.

17. Slater, H.C., et al., *Assessing the potential impact of artemisinin and partner drug resistance in sub-Saharan Africa*. Malaria Journal, 2016. **15**(1): p. 10.
18. Maiga, F.O., et al., *Artemisinin-based combination therapy for uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Mali: a systematic review and meta-analysis*. Malaria Journal, 2021. **20**(1): p. 356.
19. Talapko, J., et al., *Malaria: The Past and the Present*. Microorganisms, 2019. **7**(6).
20. Autino, B., et al., *Epidemiology of malaria in endemic areas*. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2012. **4**(1): p. e2012060.
21. OMS. *Rapport 2021 sur le paludisme dans le monde Dossier d'information, Principaux messages*. 2021; Available from: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/world-malaria-report-2021-global-briefing-kit-fre.pdf> (consulté le 04/12/2023).
22. Cissoko, M., et al., *P035 - Stratification du paludisme au Mali à l'échelle aire de santé et ciblage des interventions*. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, 2023. **71**: p. 101677.
23. Kimbi, H.K., et al., *Knowledge and perceptions towards malaria prevention among vulnerable groups in the Buea Health District, Cameroon*. BMC Public Health, 2014. **14**(1): p. 883.
24. Chilot, D., et al., *Pooled prevalence and risk factors of malaria among children aged 6–59 months in 13 sub-Saharan African countries: A multilevel analysis using recent malaria indicator surveys*. PLOS ONE, 2023. **18**(5): p. e0285265.
25. Gone, T., et al., *The association between malaria and malnutrition among under-five children in Shashogo District, Southern Ethiopia: a case-control study*. Infectious Diseases of Poverty, 2017. **6**(1): p. 9.
26. Das, D., et al., *Complex interactions between malaria and malnutrition: a systematic literature review*. BMC Medicine, 2018. **16**(1): p. 186.
27. Doumbo, O. *Epidémiologie du paludisme au Mali : étude de la chloroquinorésistance, essai de stratégie de contrôle basée sur l'utilisation de rideaux imprégnés de perméthrine associée au traitement systématique des accès fébriles*. 1992; Available from: <https://www.keneya.net/fmpos/theses/1992/pdf/PHD-1992-DOUMBO-O.pdf> Consulté le 10-04-2023.
28. Steketee, R.W., et al., *The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas*. Am J Trop Med Hyg, 2001. **64**(1-2 Suppl): p. 28-35.
29. Abu-Raya, B., et al., *Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy*. Front Immunol, 2020. **11**: p. 575197.
30. Bouree, P., F. Bisaro, and C. Couzigou, *Paludisme et grossesse*. Revue Francophone Des Laboratoires, 2008. **2008**: p. 63-70.
31. Diallo, M., et al., *[Randomized clinical trial of two malaria prophylaxis regimens for pregnant women in Faladie, Mali]*. Med Trop (Mars), 2007. **67**(5): p. 477-80.
32. Mutabingwa, T.K., *Malaria and pregnancy: epidemiology, pathophysiology and control options*. Acta Trop, 1994. **57**(4): p. 239-54.
33. Garnham, P.C., *Immunity against the different stages of malaria parasites*. Bull Soc Pathol Exot Filiales, 1966. **59**(4): p. 549-57.
34. Maier, A.G., et al., *Plasmodium falciparum*. Trends Parasitol, 2019. **35**(6): p. 481-482.
35. Sato, S., *Plasmodium-a brief introduction to the parasites causing human malaria and their basic biology*. J Physiol Anthropol, 2021. **40**(1): p. 1.

36. Cameron, A., et al., *Plasticity in transmission strategies of the malaria parasite, Plasmodium chabaudi: environmental and genetic effects*. *Evol Appl*, 2013. **6**(2): p. 365-76.
37. Siciliano, G. and P. Alano, *Enlightening the malaria parasite life cycle: bioluminescent Plasmodium in fundamental and applied research*. *Front Microbiol*, 2015. **6**: p. 391.
38. Diallo, M.A., et al., *[Plasmodium ovale wallikeri and Plasmodium ovale curtisi Malaria in Senegal in 2016]*. *Bull Soc Pathol Exot*, 2017. **110**(5): p. 286-290.
39. Faust, C. and A.P. Dobson, *Primate malarias: Diversity, distribution and insights for zoonotic Plasmodium*. *One Health*, 2015. **1**: p. 66-75.
40. Ta, T.H., et al., *First case of a naturally acquired human infection with Plasmodium cynomolgi*. *Malar J*, 2014. **13**: p. 68.
41. White, G.B. ***Needs and progress in the application of new techniques to mosquito identification***. in *New approaches to the identification of parasites and their vector*. 1984. Geneva. Basle, Schwabe: UNDP/World Bank/WHO Special Programme.
42. Harbach, R.E., *The classification of genus Anopheles (Diptera: Culicidae): a working hypothesis of phylogenetic relationships*. *Bull Entomol Res*, 2004. **94**(6): p. 537-53.
43. Touré, Y.T., et al., *Ecological genetic studies in the chromosomal form Mopti of Anopheles gambiae s.str. in Mali, west Africa*. *Genetica*, 1994. **94**(2-3): p. 213-23.
44. Coetzee, M. and L.L. Koekemoer, *Molecular systematics and insecticide resistance in the major African malaria vector Anopheles funestus*. *Annu Rev Entomol*, 2013. **58**: p. 393-412.
45. Boudová, S., et al., *Pregnant women are a reservoir of malaria transmission in Blantyre, Malawi*. *Malaria Journal*, 2014. **13**(1): p. 506.
46. Verra, F., et al., *A systematic review of transfusion-transmitted malaria in non-endemic areas*. *Malar J*, 2018. **17**(1): p. 36.
47. Sy, O., *Etude de quelques aspects épidémiologiques et environnementaux du paludisme au Sénégal. Memoire Sciences biologiques et médicales*. 2006, Université Cheikh Anta Diop de Dakar.
48. Aly, A.S., A.M. Vaughan, and S.H. Kappe, *Malaria parasite development in the mosquito and infection of the mammalian host*. *Annu Rev Microbiol*, 2009. **63**: p. 195-221.
49. Tene, B., *Bio-écologie des anophèles de part et d'autre de la falaise des Mbô et leur implication dans la transmission du paludisme d'altitude. Memoire Biologie*. 2007, Université de Yaoundé 1.
50. Flannery, E.L., et al., *Plasmodium vivax latent liver infection is characterized by persistent hypnozoites, hypnozoite-derived schizonts, and time-dependent efficacy of primaquine*. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*, 2022. **26**: p. 427-440.
51. Sinnis, P. and B.K. Sim, *Cell invasion by the vertebrate stages of Plasmodium*. *Trends Microbiol*, 1997. **5**(2): p. 52-8.
52. Gebru, T., et al., *Life-span of in vitro differentiated Plasmodium falciparum gametocytes*. *Malar J*, 2017. **16**(1): p. 330.
53. Mawson, A.R., *The pathogenesis of malaria: a new perspective*. *Pathog Glob Health*, 2013. **107**(3): p. 122-9.
54. Saidani, N., *Etude exploratoire de la synthèse des galactolipides chez P. falciparum, in laboratoires Physiologie Cellulaire Végétale du CEA de Grenoble, Dynamique des Interactions Membranaires Normales et Pathologiques de l'Université Montpellier 2*. 2008, Université Joseph Fourier – These de doctorat Grenoble I. p. 196.

55. Aderem, A. and R.J. Ulevitch, *Toll-like receptors in the induction of the innate immune response*. *Nature*, 2000. **406**(6797): p. 782-7.
56. Milner, D.A., Jr., *Malaria Pathogenesis*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018. **8**(1).
57. Dunst, J., F. Kamena, and K. Matuschewski, *Cytokines and Chemokines in Cerebral Malaria Pathogenesis*. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017. **7**: p. 324.
58. Newton, C.R. and S. Krishna, *Severe falciparum malaria in children: current understanding of pathophysiology and supportive treatment*. *Pharmacol Ther*, 1998. **79**(1): p. 1-53.
59. Dechavanne, C., *Construction de la réponse anticorps spécifique du paludisme chez le jeune enfant : étude combinée de l'hôte, du parasite et de leur environnement*. *These de Doctorat Immunologie – Parasitologie*. 2013, PARIS DESCARTES.
60. Laurent, V., et al., *Physiopathologie du paludisme à Plasmodium falciparum: principaux mécanismes et avancées récentes*. *La Lettre de l'Infectiologue • Tome XXVII - n°6 - novembre-décembre 2012*, 2017.
61. Long, C.A. and F. Zavala, *Immune Responses in Malaria*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2017. **7**(8).
62. Marsh, K., *Malaria--a neglected disease?* *Parasitology*, 1992. **104 Suppl**: p. S53-69.
63. Trape, J.F., et al., *The Dielmo project: a longitudinal study of natural malaria infection and the mechanisms of protective immunity in a community living in a holoendemic area of Senegal*. *Am J Trop Med Hyg*, 1994. **51**(2): p. 123-37.
64. Oguike, M.C., et al., *Plasmodium ovale curtisi and Plasmodium ovale wallikeri circulate simultaneously in African communities*. *Int J Parasitol*, 2011. **41**(6): p. 677-83.
65. Rogers, K.J., R. Vijay, and N.S. Butler, *Anti-malarial humoral immunity: the long and short of it*. *Microbes and Infection*, 2021. **23**(4): p. 104807.
66. Kwiatkowski, D., *Tumour necrosis factor, fever and fatality in falciparum malaria*. *Immunol Lett*, 1990. **25**(1-3): p. 213-6.
67. Kwiatkowski, D., et al., *The malarial fever response--pathogenesis, polymorphism and prospects for intervention*. *Ann Trop Med Parasitol*, 1997. **91**(5): p. 533-42.
68. Moody, A., *Rapid diagnostic tests for malaria parasites*. *Clin Microbiol Rev*, 2002. **15**(1): p. 66-78.
69. Leski, T.A., et al., *Use of real-time multiplex PCR, malaria rapid diagnostic test and microscopy to investigate the prevalence of Plasmodium species among febrile hospital patients in Sierra Leone*. *Malaria Journal*, 2020. **19**(1): p. 84.
70. Adeoye, G.O. and I.C. Nga, *Comparison of Quantitative Buffy Coat technique (QBC) with Giemsa-stained thick film (GTF) for diagnosis of malaria*. *Parasitology International*, 2007. **56**(4): p. 308-312.
71. Kochareka, M., et al., *A preliminary comparative report of quantitative buffy coat and modified quantitative buffy coat with peripheral blood smear in malaria diagnosis*. *Pathog Glob Health*, 2012. **106**(6): p. 335-9.
72. Bharti, A.R., et al., *Malaria diagnosis by a polymerase chain reaction-based assay using a pooling strategy*. *Am J Trop Med Hyg*, 2009. **81**(5): p. 754-7.
73. Singh, A., et al., *Significance of nested PCR testing for the detection of low-density malaria infection amongst febrile patients from the Malaria Elimination Demonstration Project in Mandla, Madhya Pradesh, India*. *Malaria Journal*, 2022. **21**(1): p. 341.
74. Siala, E., et al., *Actualités du diagnostic biologique du paludisme: current biological diagnosis of malaria*. 2010. **4**: p. 5-9.

75. [Teaching of pathology in the medical schools of Latin America. 2nd report of the expert committee of the OPS/OMS]. *Educ Med Salud*, 1974. **8**(4): p. 408-19.
76. Gordon, D.M., et al., *Safety, immunogenicity, and efficacy of a recombinantly produced Plasmodium falciparum circumsporozoite protein-hepatitis B surface antigen subunit vaccine*. *J Infect Dis*, 1995. **171**(6): p. 1576-85.
77. Alonso, P.L., et al., *Duration of protection with RTS,S/AS02A malaria vaccine in prevention of Plasmodium falciparum disease in Mozambican children: single-blind extended follow-up of a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2005. **366**(9502): p. 2012-8.
78. Santos, J.H.M., et al., *Exploring the landscape of Babesia bovis vaccines: progress, challenges, and opportunities*. *Parasit Vectors*, 2023. **16**(1): p. 274.
79. Dattoo, M.S., et al., *Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2021. **397**(10287): p. 1809-1818.
80. WHO. *WHO Guidelines for malaria - 14 March 2023*. 2023; Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/LwRMXi/section/EPMOYi> Consulté le 13-05-2023.
81. Vandoolaeghe, P. and L. Schuerman, [The RTS,S/AS01 malaria vaccine in children aged 5-17 months at first vaccination]. *Pan Afr Med J*, 2018. **30**: p. 142.
82. SEVEREMALARIA. *Partage de connaissances à propos du paludisme grave*. Available from: <https://www.severemalaria.org/fr/paludisme-grave/traitement> (consulté le 30/04/2023).
83. PNL. *PLAN STRATEGIQUE DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME 2013-2017*. 2013-2017; Available from: https://www.severemalaria.org/sites/mmv-smo/files/content/attachments/2017-07-25/Mali%20malaria%20PStrag%202013-17PNLP_0.pdf (consulté le 30/04/2023).
84. WHO. *Stratégie de riposteface à la résistance aux antipaludiques en Afrique*. 2023; Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1492767/retrieve>.
85. Tse, E.G., M. Korsik, and M.H. Todd, *The past, present and future of anti-malarial medicines*. *Malaria Journal*, 2019. **18**(1): p. 93.
86. Trape, J.F., *The public health impact of chloroquine resistance in Africa*. *Am J Trop Med Hyg*, 2001. **64**(1-2 Suppl): p. 12-7.
87. Yuthavong, Y., *Basis for antifolate action and resistance in malaria*. *Microbes Infect*, 2002. **4**(2): p. 175-82.
88. Clyde, D.F. and G.T. Shute, *Resistance of Plasmodium falciparum in Tanganyika to pyrimethamine administered at weekly intervals*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1957. **51**(6): p. 505-13.
89. Alam, M.T., et al., *Tracking origins and spread of sulfadoxine-resistant Plasmodium falciparum dhps alleles in Thailand*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011. **55**(1): p. 155-64.
90. Menard, S., *Plasmodium falciparum et résistance aux antipaludiques : Aperçu et conséquences des facteurs impliqués dans la sélection et la diffusion des parasites résistants*. 2017, Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier).
91. Hsu, E., *Reflections on the 'discovery' of the antimalarial qinghao*. *Br J Clin Pharmacol*, 2006. **61**(6): p. 666-70.

92. de Ridder, S., F. van der Kooy, and R. Verpoorte, *Artemisia annua as a self-reliant treatment for malaria in developing countries*. J Ethnopharmacol, 2008. **120**(3): p. 302-14.
93. *Antimalaria studies on Qinghaosu*. Chin Med J (Engl), 1979. **92**(12): p. 811-6.
94. Pradines, B., et al., *La résistance aux antipaludiques*. Revue Francophone des Laboratoires, 2010. **422**: p. 51-62.
95. WHO, *Terminologie OMS du paludisme, mise à jour 2021 [WHO malaria terminology, 2021 update]*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2022. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO, 2022.
96. Bloiland, P.B., P. Ringwald, and R.W. Snow, *Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria*. 2003, World Health Organization.
97. Bloiland, P., *Drug resistance in malaria. WHO monograph WHO*. 2001, CDS/CSR/DRS/2001.4. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
98. Yusuf, O.B., et al., *Factors associated with malaria treatment failures in Ibadan*. Afr J Med Med Sci, 2005. **34**(3): p. 251-8.
99. Seguin, P., et al., *Determination of capillary hemoglobin levels using the HemoCue system in intensive care patients*. J Crit Care, 2011. **26**(4): p. 423-7.
100. WHO. *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity*. 2010 [cited 2023; Available from: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf> Consulté le 26-02-2023.
101. Adewoyin, A.S. and B. Nwogoh, *Peripheral blood film - a review*. Ann Ib Postgrad Med, 2014. **12**(2): p. 71-9.
102. Walldorf, J.A., et al., *School-Age Children Are a Reservoir of Malaria Infection in Malawi*. PLoS One, 2015. **10**(7): p. e0134061.
103. Yaro, J.B., et al., *Risk of Plasmodium falciparum infection in south-west Burkina Faso: potential impact of expanding eligibility for seasonal malaria chemoprevention*. Scientific Reports, 2022. **12**(1): p. 1402.
104. CHIPPAUX , J.P., et al. *Mesure de la parasitémie palustre et évaluation du seuil pathogène en région de forte transmission permanente*. [cited 2023 22-05-2023]; Available from: https://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/pleins_textes_2/etudes_theses/34313.pdf Consulté le 22-05-2023.
105. Awosolu, O.B., Z.S. Yahaya, and M.T. Farah Haziqah, *Prevalence, Parasite Density and Determinants of Falciparum Malaria Among Febrile Children in Some Peri-Urban Communities in Southwestern Nigeria: A Cross-Sectional Study*. Infect Drug Resist, 2021. **14**: p. 3219-3232.
106. Shankar, H., et al., *Epidemiology of malaria and anemia in high and low malaria-endemic North-Eastern districts of India*. Front Public Health, 2022. **10**: p. 940898.
107. White, N.J., *Anaemia and malaria*. Malaria Journal, 2018. **17**(1): p. 371.
108. Konate, D., *Nutritional Status and Asymptomatic Infection in Young Children in Two Different Endemic Areas after Seasonal Malaria Chemoprevention Campaign in Mali*. American Journal of Biomedical Science & Research, 2021. **12**(6): p. 514-519.
109. Grossman, T., et al., *Emergence of artemisinin-based combination treatment failure in patients returning from sub-Saharan Africa with P. falciparum malaria*. J Travel Med, 2023.

110. Diallo, M.A., et al., *Efficacy and safety of artemisinin-based combination therapy and the implications of Pfk13 and PfPR2-10 molecular markers in treatment failure in Senegal*. Scientific Reports, 2020. **10**(1).
111. Abuaku, B., et al., *Trends and predictive factors for treatment failure following artemisinin-based combination therapy among children with uncomplicated malaria in Ghana: 2005-2018*. BMC Infect Dis, 2021. **21**(1): p. 1255.
112. Maiga, F.O., et al., *Artemisinin-based combination therapy for uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Mali: a systematic review and meta-analysis*. Malar J, 2021. **20**(1): p. 356.
113. Nega, D., et al., *Therapeutic efficacy of artemether-lumefantrine (Coartem®) in treating uncomplicated P. falciparum malaria in Metehara, Eastern Ethiopia: regulatory clinical study*. 2016. **11**(4): p. e0154618.
114. Ezzet, F., R. Mull, and J. Karbwang, *Population pharmacokinetics and therapeutic response of CGP 56697 (artemether + benflumetol) in malaria patients*. Br J Clin Pharmacol, 1998. **46**(6): p. 553-61.
115. Mannana, B.A., et al., *How specific is the immune response to malaria in adults living in endemic areas?* J Vect Borne Dis 40, 2003: p. 84–91.
116. O’Flaherty, K., et al., *Immunity as a predictor of anti-malarial treatment failure: a systematic review*. Malaria Journal, 2017. **16**(1): p. 158.
117. Sondén, K., et al., *High Rate of Treatment Failures in Nonimmune Travelers Treated With Artemether-Lumefantrine for Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria in Sweden: Retrospective Comparative Analysis of Effectiveness and Case Series*. Clin Infect Dis, 2017. **64**(2): p. 199-206.
118. Travassos, M.A. and M.K. Laufer, *Resistance to antimalarial drugs: molecular, pharmacologic, and clinical considerations*. Pediatr Res, 2009. **65**(5 Pt 2): p. 64R-70R.
119. Sowunmi, A., et al., *Factors contributing to delay in parasite clearance in uncomplicated falciparum malaria in children*. Malaria Journal, 2010. **9**(1): p. 53.
120. Dorsey, G., et al., *The impact of age, temperature, and parasite density on treatment outcomes from antimalarial clinical trials in Kampala, Uganda*. Am J Trop Med Hyg, 2004. **71**(5): p. 531-6.
121. Nyangulu, W.J., et al., *Frequent malaria illness episodes in two Malawian patients on antiretroviral therapy soon after stopping cotrimoxazole preventive therapy*. Malawi Med J, 2017. **29**(1): p. 57-60.
122. Egwu, C.O., et al., *Assessment of the Antimalarial Treatment Failure in Ebonyi State, Southeast Nigeria*. J Xenobiot, 2023. **13**(1): p. 16-26.
123. Jackson, Y., et al., *Malaria treatment failures after artemisinin-based therapy in three expatriates: could improved manufacturer information help to decrease the risk of treatment failure ?* Malaria Journal, 2006. **5**(1).

9. ANNEXES

9.1. Détermination du taux d'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine a été mesuré par l'appareil Hemocue Hb210+microcuvette

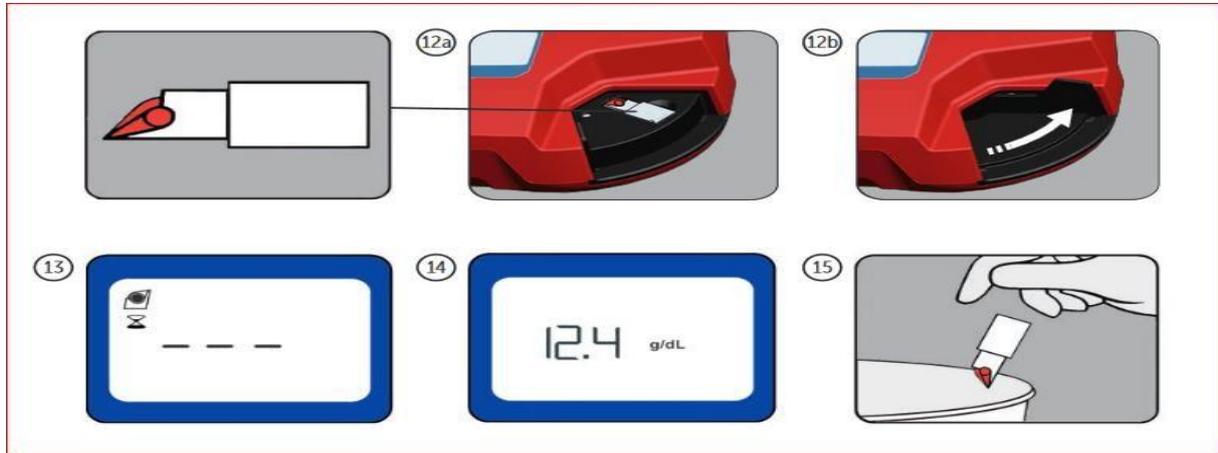


Figure 8 : Analyseur et microcuvette Hemocue

Source : <https://sdwic.org/wp-content/uploads/2.15DAppendixCHb301Manual.pdf>

(Consulté le 28/04/2023)

Principe de la méthode

La réaction dans la microcuvette repose sur une réaction modifiée de formation d'azoture de méthémoglobine. Les érythrocytes sont hémolysés pour libérer l'hémoglobine. L'hémoglobine est convertie en méthémoglobine, laquelle réagit avec de l'azoture pour donner de l'azoture de méthémoglobine dont l'absorbance est mesurée dans l'analyseur. Cette absorbance est directement proportionnelle à la concentration de l'Hb.

Matériel et réactifs

- Appareil analyseur
- Microcuvette HemoCue
- Lancette
- Alcool 70°C
- Coton

Technique

- Cibler un doigt, bien désinfecté avec le tampon d'alcool à 70°
- Piquer en un coup sec avec une lancette ; nettoyer la première goutte de sang, presser le bout du doigt pour avoir une deuxième goutte ;

- Appliquer la microcuvette sur la goutte de sang. La quantité nécessaire est aspirée automatiquement dans la microcuvette par capillarité ;

- Après avoir enlevé minutieusement toute trace de sang présente à la surface de la microcuvette, la mettre sur son support et l'insérer ensuite dans le photomètre. Le résultat est exprimé en gramme d'hémoglobine par décilitre de sang (g/dl).

9.2. Technique de la goutte épaisse

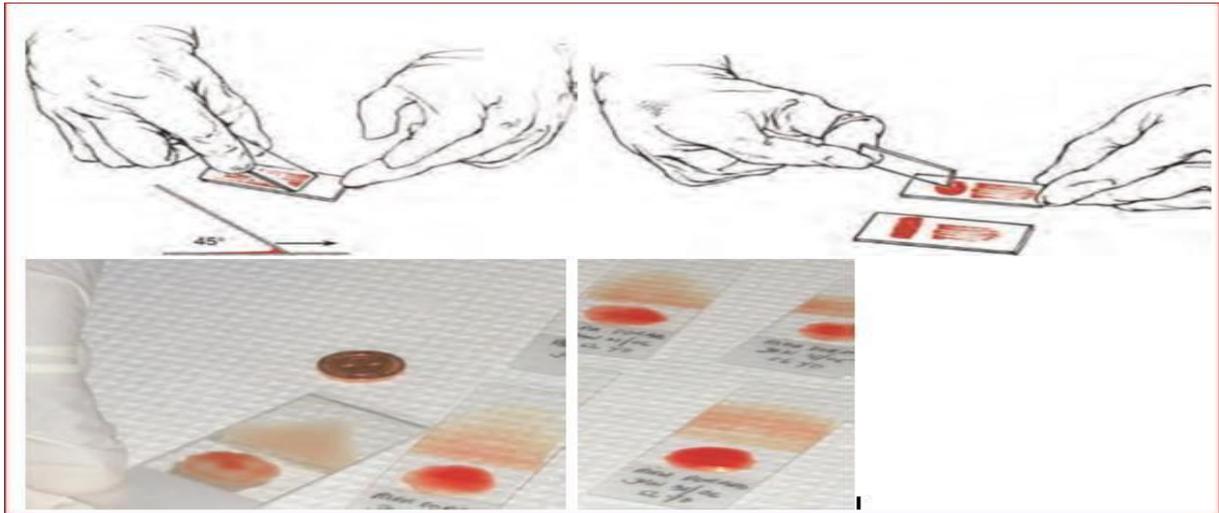


Figure 9: Technique de la goutte épaisse.

Source : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/164472/9789242547825_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y (consulté le 28/04/2023)

Principe

C'est une technique de concentration permettant un repérage rapide des parasites dans le sang et l'identification des différentes espèces (frottis sanguin).

Cet examen microscopique se fait en plusieurs étapes

Etape 1 : Prélèvement du patient

Matériel nécessaire

- Lames d'examen de microscope ;
- Lancette stérile à usage unique ;
- Méthanol ou éthanol ;
- Coton hydrophile ;
- Crayon gras ou stylo graveur.
- Procédure de prélèvement

Chez les enfants, il est souhaitable de faire le prélèvement au niveau du 3ème ou 4ème doigt sur le côté qui est moins sensible.

- Nettoyer l'endroit choisi avec un tampon de coton imbibé d'alcool et avec un tampon sec pour enlever toute trace d'alcool ;
- Puis piquer d'un coup sec et rapide avec une Lancette stérile ;
- Jeter la lancette dans la boîte de sécurité ;
- Nettoyer les premières de sang avec du coton sec ;
- Tenir d'une main la lame étiquetée par les bords et de l'autre main le doigt piquer pour faire sortir une goutte de sang ;
- Déposer délicatement la 2ème goutte de sang au centre de la lame étiquetée pour la goutte épaisse et vers le haut pour le frottis mince ;
- Ensuite on prend une 2ème lame et on recueille une seconde goutte de sang en la mettant délicatement avec une extrémité de la lame.

Etape 2 : Préparation et coloration de la goutte épaisse et du frottis mince

La goutte épaisse se prépare comme suit :

- On fait un étalement épais au centre de la lame ;
- On étale le sang avec le bout d'une lame propre jusqu'à épaissement uniforme ;
- Au bout de la lame écrit l'identifiant du patient.
- On laisse sécher les lames à l'air libre pendant 10 minutes à l'intérieur du laboratoire, donc à l'abri de la poussière et des mouches.
- Préparation du frottis mince
- On tient la lame d'une main ;
- De l'autre main, poser le bord de la lame rodée juste en avant de la goutte de sang ;
- Puis faire glisser la lame jusqu'à ce qu'elle touche la goutte de sang et laisser le sang se répartir tout le long du bord de la lame rodée ;
- Ensuite pousser la lame rodée jusqu'au bout de la lame d'étalement, d'un mouvement doux et régulier

Coloration de la goutte épaisse et du frottis mince

C'est une méthode de coloration classique employée en routine pour la coloration des étalements sanguins et pour le diagnostic du paludisme.

Toujours maintenir la bouteille bien fermée dans un endroit frais, à l'abri de la lumière solaire directe. Les bouteilles en verre blanc peuvent être recouvertes d'une enveloppe de papier noir épais pour les protéger de la lumière.

Fixer le frottis mince en le tapotant doucement avec un tampon de coton imbibé de méthanol, ou en le trempant dans un récipient de méthanol pendant quelques secondes

La solution de coloration était diluée à 10% et pour cela on prenait 45 ml d'eau distillée plus 5 ml de solution concentrée de Giemsa que l'on mélange. Puis plonger les lames à colorer dans la cuve à coloration contenant la solution de Giemsa et laisser colorer pendant 15 minutes. Sortir les lames, rincer à l'eau de robinet et laisser sécher pendant quelques minutes.

Etape 3 : examen de la goutte épaisse à la recherche des parasites du paludisme

On dépose une goutte d'huile à immersion sur la goutte épaisse, puis on amène l'objectif à 100 au-dessus de la goutte épaisse. On abaisse l'objectif jusqu'à ce qu'il entre en contact avec l'huile à immersion ensuite faire la mise au point et observer les parasites. A l'aide d'un compteur on comptait les parasites vus et aussi les leucocytes. Le nombre de parasites se comptait sur 300 leucocytes.

Etape 4 : Estimation de la densité parasitaire sur la goutte épaisse :

En cas de résultat positif à *P. falciparum*, la densité parasitaire est estimée afin de voir le niveau de gravité de l'infection palustre lié au taux d'hématies parasitées.

Un paludisme à *P. falciparum* est considéré comme sévère quand le nombre d'hématies parasitées est supérieur à 100000 par μL , l'accès pernicieux est probable au-delà de 150000 par μL et une parasitémie supérieure à 400000 par μL est un élément de très mauvais pronostic.

Vu l'estimation que le nombre moyen de leucocyte par μl est 8 000 :

Le calcul du nombre de parasite par μl se faisait selon la formule suivante :

Nombres de parasites par μL = 7 500 x Nombres de parasites comptés / Nombre de leucocytes comptés.

9.3. Fiche d'enquête

EPISODE _ _	VISIT DATE ^{1 2} _ _ - _ _ _ - _ _ _ _ VISDAT	VISIT TIME ³ _ _ : _ _ _ VISTIM	
ELIGIBILITY ASSESSMENT ⁴			
Inclusion Criteria IETEST (IECAT= INCLUSION)	Criterion Description [Adapt as per protocol]	Yes	No
		IEORRES	
IN001	Age ≥ 5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ⁵
IN002	Is the subject expected to remain in the study area during the next 28 days	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IN003	Was Informed Consent/Assent obtained?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IN004	Parasite density ≥5000/ul	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exclusion Criteria IETEST (IECAT=EXCLUSION)	Criterion Description [Adapt as per protocol ⁶]	Yes	No
		IEORRES	
EX001	Chronic diseases (Chronic heart diseases, Neurological, Psychiatric, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EX002	Presence of P. ovale or P. malariae or P. vivax on blood smear	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EX003	Severe malaria (WHO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EX004	History of taking an ACT in next 14 days	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¹ Visit date pertains to all information collected on day of enrolment / visit 1

² All dates to be recorded as DD-MMM-YYYY

³ All times to be recorded as 24-hour clock HH:MM

⁴ The Trial Exclusion (TI) dataset will contain all the inclusion and exclusion criteria for the study, and will not be included in the subject-level data on inclusion and exclusion criteria. The IE domain, [refer to Section 6.3 - IE Domain] contains records only for inclusion and exclusion criteria that subjects did not meet.

⁵ Shaded areas are **exclusion** criteria

⁶ Date AND time of Informed Consent is expected in the DM and IC domains, hence the two annotations

MALARIA SYMPTOMS ⁷ ON MEDICAL HISTORY (MH)								
Did the subject have any of the following symptoms ⁸ within the last days? MHYN⁹ NOT SUBMITTED ; The variable EVLINT is used to represent “within the last “xx” days”							Yes	No
Symptom MHTERM	Yes	No	Not done MHSTAT	Reason not done MHREASND	Duration	Greatest severity MHSEV (highest intensity)		
	MHOCCUR				Day			
Fever	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		_____	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Headache	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		_____	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Nausea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		_____	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Vomiting	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		_____	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Other symptom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		_____	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
If yes, other symptom describe								
VITAL SIGNS vs					Were vital signs performed? VSPERF¹⁰ NOT SUBMITTED		Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Vital sign measurements¹¹ VSTEST	Results VSORRES		Units¹² VSORRESU		Not done VSSTAT	Reason not done VSREASND		
Temperature ¹³ TEMP_VSTEST	_ _ . _ TEMP_VSORRES		°C TEMP_VSORRESU		<input type="checkbox"/>	TEMP_VSREASND		
Systolic blood pressure SYSBP_VSTEST	_ _ _ SYSBP_VSORRES		mmHg SYSBP_VSORRESU		<input type="checkbox"/>	SYSBP_VSREASND		
Diastolic blood pressure IABP_VSTEST	_ _ _ DIABP_VSORRES		mmHg DIABP_VSORRESU		<input type="checkbox"/>	DIABP_VSREASND		
Pulse PULSE_VSTEST	_ _ _ PULSE_VSORRES		beats/minute PULSE_VSORRESU		<input type="checkbox"/>	PULSE_VSREASND		
Respiratory rate RESP_VSTEST	_ _ RESP_VSORRES		breaths/minute RESP_VSORRESU		<input type="checkbox"/>	RESP_VSREASND		
Weight WEIGHT_VSTEST	_ _ _ . _ WEIGHT_VSORRES		kg WEIGHT_VSORRESU		<input type="checkbox"/>	WEIGHT_VSREASND		

⁷ Worsening of symptoms, or new symptom, after enrolment must be recorded as an AE in the usual manner

⁸ Medical history to include will be specified in the protocol

⁹ For data management, not for inclusion in SDTM

¹⁰ For data management, not for inclusion in SDTM

¹¹ If vital signs are not available (such as weight and height measurements), check the “not done” box and record reason not done

¹² The units of measure are an example, the protocol will specify which units the vital signs are to be recorded in

¹³ The method (including site) of recording temperature will be specified in the protocol

PHYSICAL EXAMINATION ¹⁴ PE	Was a physical examination performed? PEPERF ¹⁵ NOT SUBMITTED		Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Body system examined PETEST	Results	Not done	Reason not examined	Abnormal description
	PEORRES	PESTAT	PEREASND	
General appearance ¹⁶ GEN_PETEST	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnormal GEN_PEORES	<input type="checkbox"/> GEN_PESTAT	GEN_PEREASND	
HEENT ¹⁷ HEENT_PETEST	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnormal HEENT_PEORES	<input type="checkbox"/> HEENT_PESTAT	HEENT_PEREASND	
Gastrointestinal GI_PETEST	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnormal GI_PEORES	<input type="checkbox"/> GI_PESTAT	GI_PEREASND	
Joints JOINT_PETEST	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnormal JOINT_PEORES	<input type="checkbox"/> JOINT_PESTAT	JOINT_PEREASND	
Skin SKIN_PETEST	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnormal SKIN_PEORES	<input type="checkbox"/> SKIN_PESTAT	SKIN_PEREASND	
Respiratory RESP_PETEST	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnormal RESP_PEORES	<input type="checkbox"/> RESP_PESTAT	RESP_PEREASND	
Cardiovascular CV_PETEST	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnormal CV_PEORES	<input type="checkbox"/> CV_PESTAT	CV_PEREASND	

¹⁴ If abnormalities are found at enrolment, record as medical history at the start of the study; if new abnormalities are found on follow up days, record as adverse events (or treatment failure if signs of severe malaria)

¹⁵ For data management, not for inclusion in SDTM

¹⁶ Including JACCOL (Jaundice, Anemia, Clubbing, Cyanosis, Edema, Lymphadenophy)

¹⁷ Head, eyes, ears, nose and throat

Treatment name ECTRT	Number of tablets ³¹ ECDOSE where ECDO SU = TABLETS	Date of dose ECSTDAT ECSTDTC Time of dose ECSTTIM ECSTDTC	OR Missed dose ECOCUR	Administration observed DOTIND SUPPEC.QVAL	Given with fat/food ³² FAORES where FATEST=TAKEN WITH FOOD	Did the subject vomit within 1 hour of the dose ³³ FAORES where FAOBJ = VOMITING, FACAT = POST-DOSE VOMITING; When vomiting occurs, an AE record is created where AEPRESP=Y and AETERM=VOMITING	Time of vomit AESTDAT AESTDTC	Dose/Re-treatment RDIND SUPPEC.QVAL
	_____ _____ _____	____-____-____ ____:____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	____:____ ____	<input type="checkbox"/> Dose <input type="checkbox"/> Redose
	_____ _____ _____	____-____-____ ____:____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	____:____ ____	<input type="checkbox"/> Dose <input type="checkbox"/> Redose
	_____ _____ _____	____-____-____ ____:____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	____:____ ____	<input type="checkbox"/> Dose <input type="checkbox"/> Redose

³¹ The mg amount per tablet will be specified in the protocol and included in SDTM

³² Amount of fat to be taken with dose administration, or meal type (e.g. Fatty meal) will be specified in the protocol and included in SDTM

³³ The time specified in the protocol which will determine if the subject should be re-dosed

10. FICHE SIGNALÉTIQUE

Prénom et Nom : Rouhou-Lahi BAH

Pays d'origine : Mali

Année universitaire : 2022-2023

Date de Soutenance : 18. /11 / 2023

Téléphone : 72 13 45 46

Email : bahrouhoulahi@gmail.com

Titre de thèse. Fréquence de l'échec thérapeutique à l'artéméther-luméfantrine au cours des consultations de routine à Dangassa et à Koïla, deux villages endémiques palustres au Mali

Ville de soutenance : Bamako

Secteurs d'intérêts : Santé Publique, Parasitologie

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

Résumé

L'association artéméther-luméfantrine (AL) est le traitement de première intention de l'accès palustre non-complicé au Mali depuis 2007. L'apparition des cas de résistance en Afrique rend nécessaire la surveillance rapprochée des antipaludiques de première ligne. L'objectif général de notre étude était d'évaluer la fréquence des échecs thérapeutiques à l'artéméther-luméfantrine au cours des consultations de routine dans les villages de Dangassa et de Koïla entre 2018 et 2020. Au total, 217 patients dont 154 à Dangassa et 63 à Koïla ont été inclus dans l'étude. Aucun cas d'échec thérapeutique précoce n'a été observé. La fréquence globale de l'échec thérapeutique était de 13,4% et ne variait pas significativement entre Dangassa et Koïla (13,6% vs 12,7%, $p=0,85$). Les participants qui ont fait plusieurs épisodes palustres étaient six fois plus à risque de faire l'échec thérapeutique après ajustement des autres variables (AOR=6,05 IC95% [1,11-32,84]). En conclusion, la fréquence de l'échec thérapeutique observée dépasse les 10% utilisés par l'OMS en Asie. Par conséquent, nos résultats suggèrent la nécessité de surveiller la sensibilité de *P. falciparum* aux dérivés de l'artémisinine au Mali.

Mots clés : Echec thérapeutique, artéméther-luméfantrine, Paludisme non compliqué, Mali,

Abstract

Title. Frequency of artemether-lumefantrine treatment failure during routine consultations in Dangassa and Koïla, two malaria-endemic villages in Mali

Summary

The combination of artemether and lumefantrine (LA) has been the first-line treatment for uncomplicated malaria in Mali since 2007. The emergence of resistance cases in Africa makes it necessary to closely monitor front-line antimalarials. The overall objective of our study was to assess the frequency of artemether-lumefantrine treatment failures during routine consultations in the villages of Dangassa and Koïla between 2018 and 2020. A total of 217 patients, including 154 in Dangassa and 63 in Koïla, were included in the study. No cases of early treatment failure have been observed. The overall frequency of treatment failure was 13.4% and did not vary significantly between Dangassa and Koïla (13.6% vs. 12.7%, $p=0.85$). Participants who had multiple malaria episodes were six times more likely to fail treatment after adjusting for other variables (AOR=6.05 95% CI [1.11-32.84]). In conclusion, the frequency of treatment failure observed exceeds the 10% used by the WHO in Asia. Our results suggest the need to monitor the susceptibility of *P. falciparum* to artemisinin derivatives in Mali.

Keywords: Therapeutic failure, artemether-lumefantrine, uncomplicated malaria, Mali,

SERMENT D'HIPOCRATE

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

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

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

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

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès sa conception. Même sous menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure!