

Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako
(USTTB)



Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS)

Année universitaire : 2016 – 2017

N°

TITRE

**Utilisation des Moustiquaires imprégnées d'insecticides et
incidence du paludisme au sein d'une cohorte à Kalifabougou**

Thèse

*Présentée et soutenue publiquement le 02 / 08 / 2017 devant le jury de la
Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie*

Par **M. Daouda Bema DIARRA**

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

JURY

Président du jury : Pr. Amagana DOLO

Membres du jury : Dr. Seydou FOMBA
Dr. Kassoum KAYENTAO

Co-directrice : Dr. Aissata ONGOIBA

Directeur de thèse : Pr. Boubacar TRAORE

DEDICACES

DEDICACES

Je commence par rendre grâce à DIEU Le Tout Puissant, le Miséricordieux, le Clément de m'avoir donné la force et le courage de venir à bout de ce travail. Que sa Miséricorde soit sur nous tous. Amen.

A son Prophète Mohamed paix et salut sur Lui

A mon Père : Feu Bema

C'est avec émotion que j'évoque ici votre mémoire. En nous quittant pour toujours, vous nous avez laissé trop tôt. Merci pour l'éducation que vous avez su nous donner et pour tous les efforts auxquels vous avez toujours consenti pour nous voir réussir. Vous nous avez appris à être humaniste et à accepter les gens tels qu'ils sont. Vous nous avez toujours montré le chemin du travail bien fait, de l'honneur, du respect de soi-même et d'autrui. Votre rigueur dans l'éducation a toujours guidé nos pas. Vous resterez dans mes pensées et dans mon cœur. Voici enfin le résultat de vos nombreuses prières et de vos sacrifices. Ce travail est le témoignage de toute mon affection et de mon profond respect envers vous. Qu'Allah vous accorde son paradis.

A ma mère : Feue Kadidia Sanogo

Très chère maman, voici le fruit de votre belle éducation que vous avez eue à nous procurer. Tous vos enfants à travers ma voix sont très fiers de vous. Votre rigueur, votre sagesse, votre honnêteté et votre grande générosité ont toujours été un exemple à suivre. Vous avez su nous montrer les règles de bonnes conduites et vous vous êtes sacrement battu pour que nous puissions réussir. Voici enfin le résultat de vos nombreuses prières et de vos multiples sacrifices. Vos encouragements et vos bénédictions ne nous ont jamais fait défaut. Ce modeste travail est le témoignage de toute notre affection et de notre profond respect envers vous. Que votre âme repose en paix.

A ma grand-mère chérie feue: Kouya Sanogo

Qui m'accompagnait par ses prières, sa douceur et aussi par ses conseils, dors en paix.

A ma fiancée: Assitan Coulibaly

Ta compagnie est une source d'inspiration pour moi, merci pour tout ton soutien. Que Dieu te donne une longue vie et plein de bonheur.

A ma fille: Kadidia Diarra

Que Dieu t'accorde une longue vie avec santé et prospérité.

REMERCIEMENT

REMERCIEMENTS

Nous arrivons tous dans ce monde dans les mains des Hommes et nous dépendons des Hommes pendant les premières années de notre vie. Quand nous quittons ce monde, c'est encore les Hommes qui s'occupent de la gestion de notre dépouille mortelle. Nul succès n'est donc possible sans la contribution des Hommes et nul mérite ne peut s'envisager en dehors des opportunités créées par les Hommes. Nous sommes tous, puissants comme faibles, redevables des autres dans nos succès et nous devons faire preuve de gratitude. Mais qui remercier et qui laisser? Dans tous les cas, il est impossible de citer tout le monde. Et pour ne frustrer personne, j'en étais arrivé à me questionner sur la nécessité d'un mot de remerciement. J'ai alors pensé que le pire, c'est de ne rien faire. Ne rien faire, c'est refuser de reconnaître les contributions diverses qui m'ont permis d'arriver à ce résultat. Ce serait injuste car de nombreuses personnes se sont données tant de peine pour que ce travail voie le jour. Pour que jamais elles ne regrettent d'avoir pris l'initiative d'avoir compati, d'avoir espéré pour moi et avec moi, d'avoir prié et souffert, je me suis décidé à leur adresser quelques mots de remerciement.

A tous les Professeurs enseignants de la faculté, pour la qualité de leurs enseignements. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude

A mon oncle : Dr Sounkalo Diarra

Vous avez été pour moi cher oncle, un conseiller et aussi un fidèle, qui m'a assisté dans les moments difficiles et m'a pris doucement par la main pour traverser ensemble des épreuves pénibles telles que la mort de mes parents. Merci de m'avoir accepté dans la famille à Bamako pendant plus de quinze ans. Je vous serai très reconnaissant durant toute ma vie.

A toute la famille Diarra à Kafana (Sikasso)

A mes frères : Oumar, Issa et Moussa Diarra,

A mes sœurs : Haby, Safoura, Afou, Maïmounata, Kadidiatou et Tiégu Diarra.

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et de ma reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès. Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde.

A la renaissance convergence syndicale : vous avez été une seconde famille pour moi en m'accueillant en votre sein et en me guidant durant mon cursus universitaire. C'est le lieu pour moi de vous remercier pour votre confiance et votre soutien lorsque j'étais au poste du vice coordinateur de la renaissance et secrétaire à l'organisation C/AEEM. Votre accompagnement durant mon mandat à ces postes a été très précieux.

A mes aînés: Dr Moussa Niangaly, Dr Seydou Dia, Dr Abdramane Bathily, Dr Aboudramane Traore, Dr Younoussou Koné; Dr Charles Dara, Dr Djéneba Togola, Dr Alassane Bangoura, Dr Mohamed Keita; Dr Léon Djibo, Dr Adama Djiguba et l'infirmier d'Etat Mr Dramane Diakité.

Votre apport pour l'élaboration de ce travail a été plus que attendu. J'apprécie à leurs justes valeurs vos qualités humaines, de courtoisie, de sympathie et votre rigueur dans le travail.

Puissent vos qualités humaines nous inspirer. Sachez que je n'oublierai jamais tout ce que vous avez fait pour moi. Chers aînés, recevez ici mes sincères remerciements. Je vous souhaite une bonne carrière professionnelle et surtout une vie de famille heureuse. Recevez à travers ce modeste travail toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude.

A mes ami(e)s et complices: Lamine Sangaré, Ousmane Konaré, Doua Sissoko, Maître Ballo, Brahim Diallo et Kalifa Diarra. Retrouvez ici toute ma profonde gratitude. Que le bon Dieu puisse consolider davantage nos liens d'amitié.

A toutes les communautés présentes à la faculté de médecine d'odonto -stomatologie et pharmacie

Aux guides de l'équipe de Kalifabougou: Mamadou Diarra, Mamadou Konaré, Bourama Konaré et Bakary Konaré.

Aux gardiens, aux chauffeurs et à tous les autres collaborateurs du DEAP/MRTC/LIG dont les noms ne sont pas mentionnés mais qui se reconnaîtront dans ce travail: je vous dis merci pour votre apport.

A tous les agents de santé du CSCOM de Kalifabougou et particulièrement au médecin chef **Dr Fousseïny Coulibaly** mes sincères remerciements.

A la population de Kalifabougou merci pour votre participation à l'étude.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU

LES HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du jury

Professeur Amagana DOLO

- 1. Professeur titulaire en Parasitologie - Mycologie à la Faculté de pharmacie*
- 2. Coordinateur de DES en biologie clinique à la Faculté de pharmacie,*
- 3. Directeur de l'école doctorale de l'USTTB*
- 4. Enseignant- chercheur au MRTC.*

Cher maître, nous sommes honorés de votre présence pour présider le jury de cette thèse malgré vos multiples occupations. Vos qualités scientifiques et pédagogiques font de vous un maître exemplaire. Votre ardeur et votre disponibilité imposent estime et respect.

Que Dieu vous accompagne dans vos projets.

A notre Maître et Membre du jury

Dr Seydou FOMBA

- 1. Médecin au Programme national de lutte contre le paludisme*
- 2. PHD en Management des services de Santé et de médecine sociale*
- 3. Chargé de recherche et de cours au Département d'Enseignement et de
1. Recherche en santé publique*
- 4. Conseiller technique au Fonds Mondial.*

Cher maître, nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail malgré vos multiples occupations. Votre simplicité et votre disponibilité imposent estime et respect. Recevez ici cher maître l'expression de notre profond respect. Qu'Allah vous donne une longue vie.

A notre Maître et Membre du jury

Docteur Kassoum KAYENTAO

1. PhD en Biostatistique

2. Enseignant - Chercheur à la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie.

Cher maître, c'est le moment de vous rendre hommage pour votre modestie, votre disponibilité et votre simplicité pour la qualité de formation de vos étudiants. Vos critiques et vos suggestions nous ont permis d'améliorer la qualité de ce travail. Croyez en notre reconnaissance éternelle et de notre fidélité.

Qu'Allah vous accompagne au sommet de vos ambitions.

A notre Maître et Co-directrice de thèse

Docteur Aissata ONGOIBA

- 1. Assistante en Parasitologie- Mycologie à la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie,*
- 2. Chercheur au MRTC.*

Chère maître, c'est un privilège et un grand honneur que vous nous avez fait en contribuant à l'élaboration de ce document. Vous nous avez cultivé l'esprit d'équipe, de l'endurance, de la persévérance, du travail bien fait et surtout de la patience. Que la bénédiction de vos maîtres vous accompagne. Qu'Allah vous récompense au centuple de vos efforts.

A notre Maître et Directeur de thèse

Professeur Boubacar TRAORE

- 1. Professeur titulaire en Parasitologie- Mycologie à la faculté de pharmacie,*
- 2. Responsable du laboratoire Immunogénétique (LIG) du Malaria Research and Training Center au Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (MRTC/DEAP),*
- 3. Doyen actuel de la faculté de pharmacie,*
- 4. Enseignant –chercheur.*

Cher maître, ce jour est une opportunité pour nous de vous remercier de m'avoir accepté dans votre équipe. Nous ne saurons jamais trouver assez de mots pour vous témoigner notre reconnaissance. La clarté de votre enseignement et votre entière disponibilité font de vous un maître respecté et un modèle à suivre. Nous avons bénéficié de vos enseignements de qualité au sein de cette faculté. Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre haute considération. Qu'Allah vous donne une longue vie.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cycle du développement de <i>Plasmodium falciparum</i> chez l'homme.....	33
Figure 2 : Situation géographique de Kalifabougou.....	62
Figure 3 : Pluviométrie de Kalifabougou en 2013.....	65
Figure 4 : Image de la Splénomégalie.....	69
Figure 5 : Technique de la Goutte épaisse.....	71

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau I</u> : Posologie du traitement de Artesunate + Amodiaquine.....	45
<u>Tableau II</u> : Posologie du traitement de l'Arteméther + Lumefantrine.....	46
<u>Tableau III</u> : Insecticides recommandées par l'OMS pour l'imprégnation des moustiquaires.....	57
<u>Tableau IV</u> : Classification de la splénomégalie selon Hackett 1944.....	71
<u>Tableau V</u> : La répartition des participants selon les caractéristiques sociodémographiques.....	75
<u>Tableau VI</u> : La répartition des participants selon la possession, utilisation de la MII et d'autres répulsives.....	76
<u>Tableau VII</u> : La répartition des participants selon les caractéristiques cliniques et biologiques..... ;.....	77
<u>Tableau VIII</u> : L'incidence du paludisme au cours de la saison de transmission du paludisme.....	78
<u>Tableau IX</u> : Le nombre d'épisodes palustres au cours de la saison de transmission.....	78
<u>Tableau X</u> : La prévalence de l'anémie à l'inclusion et au cours du suivi.....	79
<u>Tableau XI</u> : L'utilisation des MII en fonction de la résidence des participants.....	80
<u>Tableau XII</u> : L'utilisation des MII en fonction de la survenue du paludisme.....	81
<u>Tableau XIII</u> : L'utilisation des MII en fonction du nombre d'épisodes palustres.....	81
<u>Tableau XIV</u> : L'utilisation des MII en fonction des porteurs asymptomatiques.....	82
<u>Tableau XV</u> : L'utilisation des MII en fonction de la prévalence de l'anémie mensuel au cours du suivi.....	83

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

1. AQ: Amodiaquine
2. AS + AQ: Artesunate+Amodiaquine
3. ASC: Agent de santé communautaire
4. AT + LU: Artemether +Lumefantrine
5. CPN: Consultation prénatale
6. CPS: Chimio prévention du paludisme saisonnier
7. CSCOM: Centre de Santé Communautaire
8. CTA: Combinaisons thérapeutique à base d'artémisinine
9. DEAP: Département épidémiologie des affections parasitaires
10. EDSM: Enquête Démographique et santé au Mali
11. EP: Efficacité protectrice
12. FAPH : Faculté de pharmacie
13. FBH: Fièvre bilieuse hémoglobinurique
14. FM: Frottis Mince
15. FMOS: Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie
16. GE: Goutte épaisse
17. Hb : Hémoglobine
18. HRP II: protéine riche en histidine II
19. IG: Indice gamétoctaire
20. IM: Intramusculaire
21. IP: Indice plasmodique
22. IS: Indice Splénique
23. IV: Intraveineuse
24. J-C: Jésus Christ
25. kg: Kilogramme
26. LIG: Laboratoire Immuno-Génétique
27. LU: Lumefantrine
28. Mg: Milligramme
29. mHg: Millimètre de mercure
30. MII: Moustiquaires imprégnées d'insecticides
31. MILD: Moustiquaire Imprégnée de Longue Durée
32. MILDA: Moustiquaire Imprégnée à Longue durée d'Action

33. MRTC: Malaria Research and training center
34. OHVN: Office de la haute vallée du Niger
35. OMS: Organisation Mondiale de la Santé
36. ONG: Organisation non gouvernementale
37. PCR: polymérase Chain réaction
38. PEV: programme élargi de vaccination
39. *Pf*: *Plasmodium falciparum*
40. pH: Potentiel Hydrogène
41. PID: Pulvérisation intra-domiciliaire
42. *Pk*: *Plasmodium knowlesi*
43. PLDH: *Plasmodium* lactate déshydrogénase
44. *Pm*: *Plasmodium malariae*
45. PNLP: programme national de lutte contre le paludisme
46. *Po*: *Plasmodium ovale*
47. *Pv*: *Plasmodium vivax*
48. PVE: Paludisme Viscéral Evolutif
49. QBC: Quantitative Buffy Coati
50. RII: Rideau Imprégnée d'Insecticide
51. SLIS: Système local d'informations sanitaire
52. SMAC: Severe Malaria in African Children
53. SP: Sulfadoxine-pyrimethamine
54. TA: Tension artérielle
55. TD: Taux de Disponibilité
56. TDR: Test de Diagnostic rapide
57. TNF: Tumor Necrosis Factor
58. TPI: Traitement préventif intermittent
59. TU: Taux d'Utilisation
60. µl: Microlitre
61. µmol: Micromole

TABLES DES MATIERES

I. INTRODUCTION 19

II. OBJECTIFS : 23

III. GENERALITES : 25

B. Les moustiquaires imprégnées d'insecticides : 53

IV-METHODOLOGIE: 60

V. RESULTATS 75

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION: 85

. Conclusion:..... 88

VII. RECOMMANDATIONS: 90

VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :..... 94

I. INTRODUCTION

➤ INTRODUCTION

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence et au développement dans le foie puis dans les hématies d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*; il est transmis par la piqûre infectante d'un moustique femelle du genre *Anophele*¹.

Il existe cinq espèces plasmodiales inféodées à l'homme : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium knowlesi*.

Le *Plasmodium ovale* est réparti en deux sous espèces en pathologie humaine, à savoir : le *P ovale wallikeri* et *P. ovale curtisi*². Parmi les espèces inféodées à l'homme, *P. falciparum* est la plus répandue et la plus redoutable puisque qu'elle est responsable de l'accès pernicieux potentiellement mortel³. Quant au *Plasmodium knowlesi*, il n'existait qu'en Asie du sud chez l'homme⁴.

Le paludisme reste une priorité régionale et mondiale, comme en témoignent les objectifs de développement durable et la stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme (2016 -2030) adoptée par l'Assemblée mondiale de la santé en mai 2015⁵.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait en 2016 que plus de 90 pays représentant au total quelques 3,2 milliards de personnes, soit 40 % de la population mondiale sont exposées, 212 millions de cas dont 429 000 décès⁶.

La région Africaine de l'OMS reste la plus touchée avec, à elle seule, quelques 90 % de cas avec 92 % de décès en 2015⁶.

En Afrique subsaharienne, le nombre de patients atteints d'infections palustres a été estimé à 114 millions en 2016. Pour la même année, le nombre de décès dus au paludisme chez les enfants de moins de 5 ans a été estimé à 303 000, soit 70 % du total mondial toutes tranches d'âge confondues⁶.

Au Mali, le paludisme est la première cause de consultations, d'hospitalisation et de mortalité dans les formations sanitaires. Les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes paient chaque année le plus lourd tribut à cette maladie. Selon l'annuaire statistique du Système Local d'Information Sanitaire (SLIS), en 2014, les formations sanitaires (y compris les données des agents de santé communautaire) ont enregistré plus de 2 500 000 cas suspects de paludisme (soit 40 % des motifs de consultation) dont environ 1 700 000 cas simples et 800 000 cas graves avec 2 309 décès⁷.

Au Mali, l'espèce plasmodiale dominante de la formule parasitaire est *Plasmodium falciparum* qui est la plus dangereuse. Il est prévalent à plus de 90 % et suivi de *Plasmodium malariae* ($\leq 10\%$), de *Plasmodium ovale* $\leq 1\%$ et de *Plasmodium vivax* existant au Nord du Mali⁸.

Face à fardeau, il existe des moyens de lutte préventifs pour les populations les plus exposées : par l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides; la pulvérisation intra domiciliaire (PID); la chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS) chez les enfants de 3 mois à 59 mois, le traitement préventif intermittent (TPI) pour les femmes enceintes et curatifs à savoir les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine qui sont recommandées pour le traitement de première intention du paludisme à *P.falciparum*.

L'ampleur des conséquences de la maladie a incité l'OMS à la création d'un programme d'éradication et d'élimination du paludisme, et depuis peu à la recherche d'un vaccin antipaludique.

Depuis 1993 le Mali s'est doté d'un programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) qui a pour mission de:

- Contribuer à l'élaboration des normes et des procédures et de veiller à leur application;
- Préparer les plans d'action et veiller à leur mise en œuvre;
- Contribuer à la conception et à l'élaboration des stratégies nationales en matière de lutte contre le paludisme;
- Coordonner les recherches et études dans le domaine de la lutte contre le paludisme.

En 1982, l'équipe du Laboratoire d'Epidemiologie des Affections parasitaires de l'école nationale de Médecine et pharmacie du Mali a accepté l'expérimentation de moustiquaire imprégnée d'un nouvel insecticide, la deltaméthrine proposée par la section biologie et contrôle des vecteurs de l'OMS (VBC/ECV).

C'est en 1983, l'OMS préconisait les moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII) comme l'une des mesures de prévention contre le paludisme. C'est ainsi que le gouvernement Malien et ses partenaires ont adopté un vaste programme de distribution des MII aux populations.

Depuis la recommandation de l'utilisation généralisée des matériaux imprégnés (OMS, 1993), la promotion des moustiquaires est inscrite comme la principale composante des programmes nationaux de lutte contre le paludisme dans la plupart des pays en Afrique au sud du Sahara⁹. Les moustiquaires imprégnées sont utilisées comme outils essentiels de lutte contre le paludisme en Afrique Subsaharienne.

Les résultats obtenus par l'Enquête sur les indicateurs du paludisme (EIP) en 2015 au Mali sont:

- La couverture nationale en MII représentait un taux de possession de 93%, avec un taux d'utilisation chez les enfants de moins de 5 ans de 71% et de 78% chez les femmes enceintes,
- La couverture nationale du traitement préventif intermittent chez les femmes enceintes par TPI1 de 56% et TPI2 de 38%,
- Chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS) en 2015 dans 44 districts sanitaires (3-59 mois) et la région de Kidal 3 mois à 80 ans ;

- La pulvérisation intra domiciliaire (PID) en 2015 dans trois districts sanitaires dans les régions de Ségou et Koulikoro.

Justification de l'étude :

Le paludisme constitue encore de nos jours un problème majeur de santé publique dans les pays intertropicaux, en Afrique et particulièrement au Mali où il est la première cause de morbidité et une cause importante de mortalité. Pour y faire face plusieurs stratégies de lutte sont proposées, allant de la prise en charge des cas à la mise en œuvre des méthodes préventives individuelles telles que les moustiquaires imprégnées d'insecticides.

Parmi les multiples stratégies de prévention identifiées dans la lutte anti vectorielle, un accent particulier est mis sur l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides. Son efficacité a été largement démontrée à travers plusieurs études dont les résultats concordants ont conduit l'OMS à les recommander aux pays touchés par le paludisme.

En Afrique subsaharienne, les interventions antipaludiques expliquent que 70% des 943 millions de cas de paludisme de moins entre 2001 et 2015, soit un total de 663 millions de cas évités. Sur ces 663 millions de cas évités par le biais des interventions antipaludiques, 69% l'ont été grâce à l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII)¹⁰.

C'est ainsi que le programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) et ses partenaires ont procédé à une distribution massive de moustiquaire imprégnée d'insecticide dans le village de Kalifabougou en 2012.

Dans le cadre de notre étude sur d'acquisition naturelle de l'immunité anti palustre, les résultats obtenus au cours de l'année 2011 au sein d'une cohorte à Kalifabougou ont montré que les enfants de moins de 5 ans avaient un taux d'incidence palustres moins élevé par rapport aux autres tranches d'âge. Ce résultat serait contraire à la vision mondiale du paludisme, qui considère les enfants de moins de 5 ans comme la couche la plus vulnérable. Y a-t-il une association entre l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides et l'incidence du paludisme ? C'est pourquoi notre étude s'avère nécessaire.

Hypothèse de l'étude :

1. La baisse de l'incidence du paludisme est associée à l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides.
2. La baisse du nombre d'épisode palustre est associée à l'utilisation régulière des moustiquaires imprégnées d'insecticides.

II. OBJECTIFS

II. OBJECTIFS :

1. Objectif Général :

- Evaluer l'association entre utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides et incidence du paludisme au sein d'une cohorte de mai à novembre 2013 à Kalifabougou.

2. Objectifs Spécifiques :

- Déterminer la fréquence d'utilisation des MII au sein de la population d'étude,
- Déterminer l'incidence du paludisme au sein de la population d'étude,
- Déterminer la prévalence de l'anémie au sein de la population d'étude,
- Déterminer l'association entre l'utilisation des MII et l'incidence du paludisme, les porteurs asymptomatiques palustres, le nombre d'épisodes palustres et anémie.

III. GENERALITES

III. GENERALITES :

A. Paludisme :

1. Historique :

Le paludisme (malaria) est une des plus vieilles maladies de l'homme dont les manifestations cliniques sont décrites par les premières civilisations : les médecins de l'Inde, Védique et Brahmanique distinguaient déjà, 1000 ans avant JC, des fièvres intermittentes caractéristiques. Ainsi Hippocrate décrivait longuement des fièvres tierces et quarte. Les principaux événements ayant marqué l'évolution du paludisme sont :

1630 : Emploi de l'écorce de quinquina contre les « fièvres des marais » ;

1820 : Découverte de la quinine par Pelletier et Caventou ¹¹;

1880 : Découverte du parasite par Laveran ;

1885-90 : Découverte de trois premières espèces parasites de l'homme *P. vivax*

P. malariae et *P. falciparum* par Marchiafava et Celli;

1897 : Découverte du rôle des moustiques dans la transmission du paludisme par Ross¹²;

1922 : Découverte de *P. ovale* par Stephens ;

1940 : Découverte des antis malariques de synthèse (Nivaquine) ;

1948 : Découverte du stade hépatique ;

1957 : L'OMS entreprit l'éradication du paludisme à travers la lutte anti-vectorielle par l'utilisation des insecticides ;

1960 : Apparition des premiers cas de Chloroquino-résistance, en Colombie, puis en Asie du Sud-est;

1968 : L'objectif d'éradication a été abandonné par l'OMS en 1969, et la résistance aux insecticides est une des causes avancées qui « empêche » cette éradication.

1976 : Culture in vitro de *P. falciparum*;

1980 : Mise en évidence des hypnozoïtes;

1983 : Premières tentatives de vaccination anti palustre ;

1990 : Chloroquino-résistance décelée dans tous les pays tropicaux.

2. Profil épidémiologique :

La transmission du paludisme est élevée dans toute la zone intertropicale entre le 30° de latitude Nord et le 30° de latitude Sud. Le paludisme est présent dans plus de cent pays, situés principalement en zones tropicale ou équatoriale. Les principales régions touchées sont donc l'Afrique (90% des cas de paludisme), l'Amérique Latine et l'Asie¹³.

2.1 Vecteurs :

Le vecteur du paludisme est un moustique du genre *Anophele*. Son développement comprend quatre phases successives : l'œuf, la larve, la nymphe et l'imago. Les stades œuf, larve et nymphe sont aquatiques, tandis que les adultes sont aériens.

Les anophèles sont des diptères nématocères appartenant à la famille des *Culicidae* ou moustiques vrais, à la Sous famille des Anophelinae et au genre *Anophèle*¹⁴. Seules les femelles sont hématophages, les mâles quant à eux, sucent le suc des plantes.

Les femelles prennent un ou plusieurs repas de sang (selon les espèces) et vont pondre dans des gîtes les plus proches. Après éclosion, il faut environ 7 à 12 jours pour *Anophele. gambiae* et 3 semaines pour *Anophele. funestus*, à la température de 27°C pour effectuer la totalité du cycle : œuf à imago.

2.2 Agent pathogène :

Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* (plus de 140), touchant diverses espèces animales mais seulement cinq espèces sont retrouvées en pathologie humaine. Il s'agit de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi*.

Le *Plasmodium knowlesi*, parasite habituel des singes (macaques) d'Asie qui vient être transmis récemment à l'homme.

Les cinq espèces diffèrent selon des critères biologiques, cliniques, selon leur répartition géographique et selon leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques.

2.2.1 Le parasite:

- ✓ ***Plasmodium falciparum*** : est une espèce prédominante dans les régions intertropicales. Elle est transmise toute l'année avec cependant des recrudescences saisonnières. Dans les régions subtropicales, elle ne survient qu'en période chaude et humide. Sa transmission s'interrompt lorsque la température tombe en dessous de 18°C. L'évolution se fait d'un seul temps après une incubation de 7 à 12 jours. On n'observe pas de rechute tardive comme avec les autres espèces telles que *P. vivax* et *P. ovale* ; le *P. falciparum* est responsable des formes cliniques graves, notamment du neuropaludisme.
- ✓ ***Plasmodium malariae*** : elle est l'espèce qui sévit en Afrique, de manière beaucoup plus sporadique. Elle se différencie des autres espèces par une incubation plus longue (15 à 21 jours), par une périodicité différente de la fièvre (cycle érythrocytaire de 72 heures responsable d'une fièvre quarte) et surtout par sa capacité à entraîner des reviviscences très tardives jusqu'à 20 ans après le retour de la zone d'endémie. Les mécanismes physiopathologiques responsables de ces reviviscences tardives ne sont pas totalement élucidés. L'infection est bénigne mais *P. malariae* peut parfois entraîner des complications rénales.
- ✓ ***Plasmodium ovale***: cette espèce sévit en Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest et dans certaines régions du Pacifique. Elle provoque une fièvre tierce bénigne, comme *P. vivax* dont

elle est très proche. Son incubation est de 15 jours au minimum mais peut être beaucoup plus longue, jusqu'à 4 ans. Son évolution est bénigne mais on peut observer, comme avec *P. vivax*, des rechutes tardives (5 ans). Schématiquement on dit que *P. ovale* remplace *P. vivax* là où cette dernière espèce n'existe pas.

- ✓ ***Plasmodium vivax***: est une espèce très largement répandue en Amérique du Sud et en Asie. Mais en Afrique sa présence a été confirmée au nord du Mali dans nos populations mélanodermes en 1998 sous forme de foyers autochtones¹⁵. Il était reconnu que pour ce parasite la pénétration dans les hématies nécessitait la présence de l'antigène Duffy. Au cours des dernières années, cependant, des preuves croissantes de la circulation des épisodes de *P. vivax* affectant des individus Duffy négatifs sont apparues, dont une en « Afrique noire »¹⁶. Sa transmission s'arrête en dessous de 15° C. Sa période d'incubation est de 11 à 13 jours, mais on peut observer des rechutes (accès de reviviscence) pendant 3 à 4 ans. L'affection par *P. vivax* est classiquement considérée comme bénigne (fièvre tierce bénigne, c'est-à-dire due à un cycle érythrocytaire de 48 heures) mais en zone d'endémie il peut avoir des répercussions graves sur l'état de santé des populations, notamment par l'intermédiaire des anémies chez l'enfant¹⁷.
- ✓ ***Plasmodium knowlesi***¹⁸ : le paludisme à *Plasmodium knowlesi* chez les humains, il parasite les érythrocytes humains et est difficile à distinguer de *Plasmodium malariae* par microscopie. Cette similitude morphologique entre *Plasmodium knowlesi* et *Plasmodium malariae* nécessite l'utilisation de méthodes moléculaires (PCR) pour l'identification correcte.

2.3 La Transmission :

2.3.1 Mode de transmission :

- ✓ **Transmission par la piqûre d'anophèle femelle infestée**: elle est assurée par des anophèles femelles anthropophiles âgés, porteurs de sporozoaires dans leurs glandes salivaires. Lors d'un repas sanguin chez un sujet infesté, l'anophèle injecte les formes plasmodiales infectantes. Ces plasmodies sont inoculés à un sujet sain lors d'une nouvelle piqûre. Ce mode de transmission est le plus habituel.
- ✓ **Transmission par transfusion sanguine ou accidentelle**: elle résulte de la transfusion de sang parasité provenant de donneurs plus ou moins anciennement infestés apparemment sains: c'est « le paludisme de seringues », chez les malades transfusés, les toxicomanes etc.
- ✓ **Transmission congénitale**: c'est la transmission de la mère à l'enfant par le sang placentaire. C'est le paludisme congénital.

2.3.2 Les facteurs favorisant la transmission:

La température: le cycle sporogonique nécessite une température minimale de 15° C pour *P. vivax*, *P. malariae* et 22°C pour *P. falciparum*. La température optimale se situe autour de 27°C pour *P. ovale*.

L'eau et l'humidité: les eaux stagnantes constituent les gîtes larvaires. Les pluies, en entretenant ces eaux, participent à la multiplication des vecteurs et par conséquent de l'endémie palustre. L'humidité influe positivement sur la longévité du vecteur.

Les facteurs anthropiques : des modifications du réseau hydrographique (barrage et irrigations) entraînent la prolifération des vecteurs. Les modifications des couverts végétaux, la déforestation, favorisent la multiplication des espèces dans les mares ensoleillées. Le développement des transports, favorisant les mouvements des populations, entraîne une dissémination des vecteurs. Les conditions socio-économiques défavorables, peuvent favoriser la transmission.

3. Les Faciès épidémiologiques:

L'hétérogénéité du paludisme a très tôt imposé la nécessité d'une classification des zones où sévit la maladie. Un faciès épidémiologique occupe une aire géographique caractérisée par son climat et sa végétation, le nombre, la gravité et la saisonnalité des manifestations pathologiques, l'intensité et la saisonnalité de la transmission. Ainsi dans l'immense foyer du paludisme qu'est l'Afrique, **CAVERNALE** et collaborateurs (1990) ont reconnu cinq (5) faciès :

62. **Faciès Equatorial :** il s'agit des régions forestières d'Afrique tropicale. Le volume des précipitations y permet une transmission pérenne, avec comme conséquence une installation rapide de la prémunition. Les adultes y sont donc peu touchés.

- ✓ **Faciès Tropical :** il concerne les savanes humides. La saison des pluies (800 à 1500mm) dure 4 à 8 mois pendant lesquels se produit l'essentiel de la transmission. La prémunition ne devient solide qu'au-delà de 10 ans.
- ✓ **Le Faciès Sahélien :** la pluviométrie est très inconstante d'une année à l'autre ; le caractère instable du paludisme s'accroît, entraînant une prémunition faible. Les enfants (jusqu'à 12 ans) sont très touchés et les adultes ne sont pas épargnés.
- ✓ **Le Faciès urbain et suburbain :** la transmission y est réduite car les gîtes larvaires pour l'anophèle sont peu nombreux. Elle est cependant plus importante en zone périurbaine.
- ✓ **Autres faciès :** Il s'agit des lagunaires et montagnardes¹⁹.

3. 1 Endémicité du paludisme au Mali:

Le niveau d'endémicité du paludisme au Mali varie d'une région éco climatique à une autre. Au nombre des facteurs responsables des variations de l'endémicité figurent : la pluviométrie, l'altitude, la température, l'aménagement hydro agricole et l'urbanisation. On distingue 3 zones climatiques au Mali:

La zone soudanienne, à l'extrême sud du pays avec une pluviométrie de 1500 mm d'eau environ par an ;

La zone sahélienne, au centre recevant 200 à 800 mm d'eau par an ;

La zone saharienne, qui occupe la moitié nord du pays, les précipitations y sont irrégulières, voire accidentelles et très souvent inférieures à 200 mm d'eau par an, tel que le désert.

Le paludisme stable : la maladie se transmet toute l'année, avec parfois des variations saisonnières. Les adultes vivant dans ces zones acquièrent habituellement une prémunition qui les protège contre le paludisme grave et compliqué. Ce type de transmission intéresse les zones soudano guinéenne, des barrages et le delta intérieur du Niger qui sont des zones à forte transmission.

Le paludisme instable se caractérise par une transmission intermittente ou par des épidémies, en rapport avec une immunité insuffisante contre le paludisme. Ce type de transmission se retrouve dans la zone sahélo-soudanienne.

Le paludisme sporadique : généralement, la population n'a aucune immunité contre le paludisme et toutes les tranches d'âge sont exposées au paludisme grave et compliqué. On rencontre ce type d'endémicité dans la zone saharienne.

L'indice splénique (IS): correspond au nombre de grosses rates palpées chez 100 sujets examinés parmi les enfants de 2 à 9 ans.

L'indice Plasmodique (IP) : correspond au nombre de personnes présentant des parasites dans le sang par rapport à 100 sujets examinés.

L'indice sporozoïtique: c'est le pourcentage d'anophèles femelles présentant des sporozoïtes dans les glandes salivaires.

L'indice d'antropophilie: c'est le pourcentage de femelles fraîchement gorgées avec du sang humain.

Le taux d'inoculation entomologique: est le nombre moyen de piqûres infectantes reçues par un homme par unité de temps. C'est la mesure entomologique de la transmission. D'autres facteurs interviennent dans la définition du faciès épidémiologique tels que les facteurs écologiques, anthropologiques, climatiques et biologiques²⁰.

3. 2 Définition de faciès épidémiologique : le faciès épidémiologique est une aire géographique où le paludisme présente un profil caractéristique en termes de transmission, d'endémicité, de développement de la prémunition et d'impact sur la population.

3. 3 Les Cinq faciès épidémiologiques de transmission du paludisme sont identifiés au Mali:

1. la zone de transmission saisonnière longue de 4 à 6 mois (zone soudano-guinéenne exemple : Sikasso);
2. la zone de transmission saisonnière courte de 3 à 4 mois (zone sahélo-soudanienne exemple : Kangaba);

3. la zone de transmission sporadique, voire épidémique (zone saharienne) correspondant aux régions du nord (Gao, Tombouctou et Kidal), certaines localités des régions de Koulikoro (Nara) et de Kayes (Nioro, Yélimané);
4. la zone de transmission bi ou plurimodale saisonnière du delta intérieur et des barrages (exemple Sélingué, Manantali et Markala) ;
5. la zone de transmission faible, peu propice à l'impaludation en milieux urbains comme Bamako. La transmission se fait essentiellement en saison de pluie, elle continue même en saison sèche pour les zones irriguées.

4. Cycle biologique :

On distingue deux parties dans ce cycle : une multiplication asexuée qui se déroule chez l'homme et une multiplication sexuée qui se déroule chez l'anophèle femelle.

4.1 Cycle asexué chez l'homme :

Il comprend deux phases :

La phase hépatique:

L'homme est contaminé par la piqûre de l'anophèle femelle qui injecte avec sa salive dans le tissu sous-cutané des milliers de parasites sous forme de sporozoïtes. Ces sporozoïtes gagnent le foie en moins de 45 minutes où s'effectue une schizogonie hépatocytaire. Des sporozoïtes de *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* peuvent rester quiescents dans les hépatocytes sans se transformer en schizontes (cryptozoïtes).

Les schizontes hépatiques grossissent leurs noyaux, se divisent et en une semaine environ, évoluent en schizontes matures contenant quelques milliers de noyaux (corps bleus). L'éclatement du schizonte hépatique libère de nombreux mérozoïtes qui pour la plupart s'embolisent dans les capillaires sinusoides et passent dans la circulation sanguine amorçant les premières schizogonies sanguines. Cette phase dure en moyenne 6 jours pour *P. falciparum*, 8 jours pour *P. vivax*, 9 jours pour *P. ovale*, et 13 jours pour *P. malariae*.

La phase sanguine:

Dans le sang s'effectue le cycle érythrocytaire. Les mérozoïtes libérés après l'éclatement des schizontes hépatiques pénètrent dans les hématies hôtes et s'y transforment en trophozoïtes. La multiplication des noyaux dont chacun s'entoure d'une plage cytoplasmique forme un schizonte mûr ou corps en rosace qui en s'éclatant libère de nouveaux mérozoïtes qui vont infecter de nouvelles hématies et le cycle recommence. Après une semaine environ, certains mérozoïtes vont évoluer au stade sexué : les gamétocytes.

4. 2 Le cycle sexué chez l'anophèle :

En prenant son repas sanguin sur une personne infectée, l'anophèle femelle absorbe des gamétocytes qui assurent la poursuite du cycle. Dans l'estomac du moustique les gamétocytes se transforment en gamètes femelle et mâle. La fécondation du gamète femelle par le gamète mâle donne un œuf mobile (ookinète) qui traverse la paroi de l'estomac de l'anophèle et se fixe au niveau de sa face externe formant l'oocyste dans lequel s'individualisent les sporozoïtes. Libérés par l'éclatement de l'oocyste, ces derniers gagnent avec prédilection les glandes salivaires de l'anophèle qui les réinjecte à l'homme.

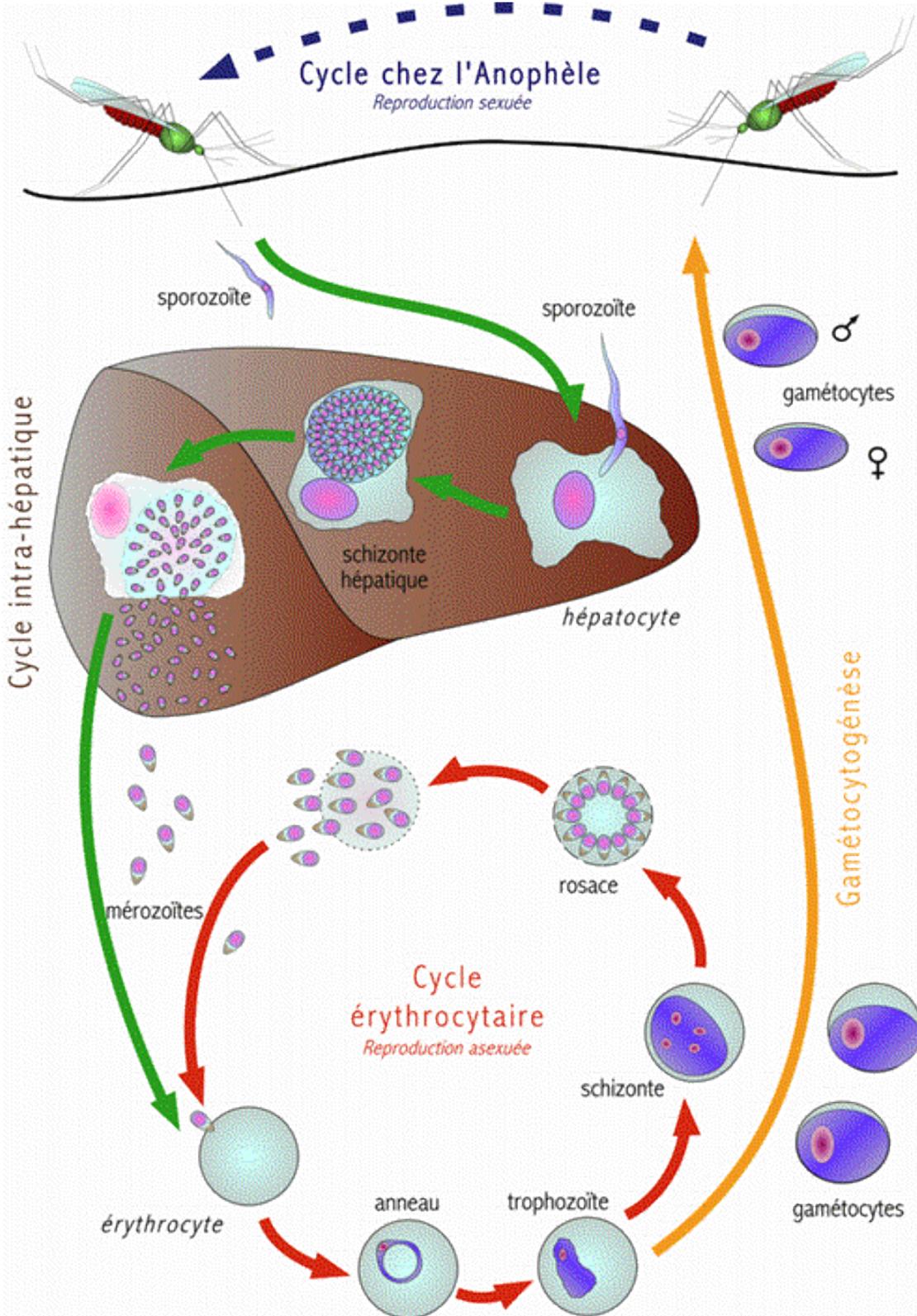


Figure 1: Cycle de développement de *P. falciparum* chez l'Homme²¹

5. Physiopathologie du paludisme :

5.1 Paludisme simple :

La période d'incubation de la maladie est en moyenne de 10 à 15 jours et varie selon le mode de contamination. Après la pénétration des sporozoïtes (forme infestante du *Plasmodium*) dans l'organisme humain, ils s'installent dans le foie, envahissent les globules rouges entraînant ainsi leur destruction massive.

Cette destruction s'accompagne d'une libération de substances pyrogènes. Par la suite, il va se produire un éclatement synchrone des rosaces contenues dans les globules rouges. En l'absence de traitement ce phénomène se répète toutes les 48 heures (fièvre tierce), ou toutes les 72 heures (fièvre quarte) selon l'espèce parasitaire en cause. La libération du pigment malarique (substance pyrogène issue de la dégradation de l'hémoglobine en hémozoïne) dans la circulation sanguine est responsable de la fièvre. La destruction des globules rouges entraîne l'anémie et la libération de l'hémoglobine transformée en bilirubine libre par le foie va faire apparaître le sub-ictère.

5.2 Le paludisme grave et compliqué :

Les manifestations de l'infection vont de la maladie totalement asymptomatique à la maladie grave mortelle et plusieurs facteurs influencent la gravité de l'affection, notamment:

Séquestration

En cas de paludisme à *P. falciparum*, une caractéristique pathologique fréquente est la séquestration des globules rouges contenant des parasites en voie de maturation (schizontes ; trophozoïtes de taille importante) dans les capillaires et les veinules. Ce phénomène se présente dans de nombreux organes et tissus différents : le cerveau, les poumons, le cœur, la moelle épinière, les intestins.

Il semble que le mécanisme par lequel la séquestration provoque l'accès grave ne soit pas essentiellement mécanique, car si cela était le cas, des lésions neurologiques persistantes devraient se manifester. On peut donc penser que les parasites séquestrés, connus pour être métaboliquement actifs, consomment des substances vitales telles que le glucose et l'oxygène, qui ne sont alors plus disponibles pour les cellules hôtes, notamment du cerveau. Les parasites peuvent également produire des déchets, tels que du lactate ou des radicaux libres toxiques qui endommagent directement les tissus locaux hôtes. Une autre théorie est que la séquestration favorise la concentration des schizontes dans les tissus vitaux. La rupture de ces schizontes pourrait alors stimuler la diffusion locale de grandes quantités de cytokines, ce qui pourrait avoir une incidence considérable si le taux de cytokines dans la circulation générale n'est pas particulièrement élevé.

Pression intracrânienne élevée : les enfants atteints du paludisme cérébral manifestent généralement une pression élevée du liquide céphalorachidien aux orifices, ce qui indique une augmentation de la pression au niveau du cerveau et de la colonne vertébrale.

Cette pression est parfois due à un accroissement du volume des hématies séquestrées dans le cerveau ou à une dilatation des vaisseaux dans le cerveau en réaction aux cytokines générées localement. Elle peut toutefois intervenir dans la pathogénie ou l'évolution de la maladie, d'une manière que l'on comprend encore mal.

6. Les Manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques du paludisme sont très diverses dans leur expression et dans leur gravité et dépendent à la fois du parasite (espèce plasmodiale et densité parasitaire) et de son hôte (réceptivité génétique et état immunitaire). Ici, nous parlerons essentiellement des manifestations en rapport avec l'infection à *P. falciparum* qui est l'espèce la plus répandue. Elle va de l'accès de primo invasion en passant par des tableaux d'accès palustres à la fièvre périodique, au paludisme viscéral évolutif, à la forme de paludisme grave et compliqué.

6.1 L'accès de primo invasion :

Il apparaît chez un sujet neuf, non immun, ou chez l'enfant de 4 mois à 4 ans autochtone d'une zone d'endémie, mais aussi à tout âge, y compris chez l'adulte (voyageur d'un pays exempt de paludisme vers une zone d'endémie en dehors de toutes mesures préventives).

Phase d'incubation: elle est cliniquement muette et dure habituellement 7 à 21 jours.

Phase d'invasion: elle est marquée par une fièvre progressivement croissante qui devient continue avec plusieurs pics par jour atteignant 39° à 40°C. Elle s'accompagne d'un malaise général avec myalgies, céphalées et douleurs abdominales. Des nausées ou vomissements et parfois une diarrhée s'y ajoutent. Un bouquet d'herpès labial et une diminution de la diurèse avec urines foncées sont souvent notés. L'évolution d'une primo-infection correctement traitée est favorable en quelques heures.

6.2. L'accès palustre à fièvre périodique :

Il peut s'observer à tout moment dans l'année, même en dehors de la saison de transmission, et chez le voyageur après séjour en zone tropicale. Il débute brutalement, en fin de journée ou la nuit et dure une dizaine d'heures. Il se caractérise par l'alternance de :

- **Stade de frissons:** le malade se plaint de sensation de froid intense quel que soit la température extérieure; la température s'élève autour de 39°C; la pression artérielle baisse; la rate devient palpable; ce stade dure une heure environ ;
- **Stade de chaleur:** les frissons cessent, la température s'élève jusqu' à 40°-41°C. La rate est toujours palpable; ce stade dure 3-4 heures.

➤ **Stade des sueurs:** des sueurs abondantes baignent le malade; la température s'effondre brusquement, avec une phase d'hypothermie; la pression artérielle remonte; ce stade dure 2 à 4 heures. Il est parfois suivi d'une sensation de bien-être. L'évolution est favorable sous traitement. Mais en l'absence de traitement, les accès se répètent toutes les 48 heures. L'accès pernicieux peut survenir à tout moment.

7. Formes cliniques :

7.1 Paludisme Viscéral Évolutif :

Il survient en zone d'endémie chez les sujets soumis à des infestations palustres massives et répétées, ne se soumettant pas à une prophylaxie ou à un traitement efficace et qui se situent en début de la période d'acquisition de l'immunité. Ceci est constaté chez les enfants des régions rurales d'endémie, entre 2 et 5 ans, parfois plus âgés dans les zones de savane à transmission saisonnière. La symptomatologie est subaiguë ou chronique: elle associe une anémie avec pâleur, asthénie, anorexie, parfois dyspnée, œdèmes des membres inférieurs, souffle systolique anorganique. La splénomégalie, constante chez l'enfant, est volumineuse et sensible. La température est variable. Ce tableau d'évolution prolongée entraîne chez l'enfant un retard staturo-pondéral. Chez l'adulte l'anorexie est très marquée avec des nausées, diarrhées entraînant un amaigrissement rapide. En l'absence d'un traitement, l'évolution est variable pour *P. falciparum* des accès palustres surviennent à répétition, l'accès pernicieux et la mort peuvent survenir plus tard.

7.2 La fièvre bilieuse hémoglobinurique:

Cette entité correspondait autrefois à un tableau aigu d'hémolyse intravasculaire survenant chez un sujet non immun résidant en zone d'endémie ayant déjà eu plusieurs accès palustres et prenant une chimioprophylaxie irrégulière par la quinine.

La symptomatologie est initialement marquée par la fièvre, les vomissements, la diarrhée, et la polyurie suivie après de l'oligurie et la coloration rouge-porto ou noirâtre de l'urine. Les signes physiques associés sont l'hépto-splénomégalie, l'anémie et l'ictère.

Des études faites en Thaïlande chez les sujets présentant une hémoglobinurie dans le cadre du paludisme aigu, ont permis d'identifier deux groupes de malades : ceux porteurs d'un déficit en G6PD et surtout d'un traitement antipaludique, plus particulièrement la primaquine et ceux ayant un paludisme grave avec lyse globulaire massive avec hyperparasitémie.

7.3. Le syndrome de splénomégalie tropicale idiopathique:

Ce terme beaucoup trop vague a été largement utilisé avec excès pour désigner en zone tropicale toute splénomégalie qui ne faisait pas sa preuve étiologique. Les Anglo-saxons préfèrent le terme de splénomégalie palustre hyper réactive. Pour retenir ce diagnostic, il est indispensable d'être soumis à une longue période d'exposition palustre. Ce sont essentiellement les enfants âgés et les adultes qui seront concernés. Trois critères diagnostiques majeurs sont requis :

- la présence d'une splénomégalie, souvent type III ou IV selon la classification de HACKETT ;
- une élévation des IgM ;
- une réponse favorable aux antipaludiques.

7.4. Les ruptures spléniques au cours du paludisme :

Elles s'observent plus particulièrement chez les sujets porteurs d'une volumineuse splénomégalie tropicale palustre, telle que l'on observe dans le paludisme viscéral évolutif et dans le syndrome de splénomégalie tropicale idiopathique. Ces ruptures spléniques sont soit spontanées, soit provoquées par un traumatisme minime. Le mécanisme de la rupture est soit une torsion du pédicule, soit un infarctus splénique avec hématome sous capsulaire. Le *P. vivax* en est habituellement le responsable sans que le *P. malariae* et *P. falciparum* ne soient écartés. Plus récemment, des ruptures spontanées ont été observées dans le cadre de l'accès palustre à *P. falciparum* chimio-résistant.

Elles s'expliqueraient par une congestion aigue splénique sur une rate préalablement fragilisée par une infection palustre prolongée.

Les modifications biologiques :

Les examens mettent en évidence la présence ou non de *P. falciparum* associé ou non à une anémie :

- Une thrombocytopenie périphérique est fréquente, rarement grave.
- La leucocytemie périphérique est généralement normale.
- Une leucocytose à PN est possible dans les atteintes graves et ne signifie pas obligatoirement l'existence d'une infection bactérienne associée.
- Les taux d'urée, les taux plasmatiques de créatinine, d'albumine, d'enzymes hépatiques et d'électrolytiques y compris le calcium et le phosphate sont normaux chez la plupart des malades.
- Une acidémie et une acidose sont observées dans une minorité de cas.
- Le taux de lactate dans le plasma et dans le LCR est augmenté, particulièrement chez les malades en hypoglycémie²².

7.5 Paludisme grave ou compliqué :

Seule l'espèce *P. falciparum* est responsable du paludisme grave ou compliqué. Il s'observe chez les sujets non immuns (jeunes enfants, expatriés, sujets vivants en zone hypo-endémique). Malgré de

nombreuses études récentes en paludologie, le mécanisme du paludisme grave ou compliqué reste complexe.

7.6 Anémie palustre :

En zone sub-saharienne, le concept d'anémie palustre est difficile à définir, l'on reconnaît à l'anémie souvent des étiologies multifactorielles. Mais elle atteint avec prédilection les nourrissons, les enfants et les femmes enceintes notamment les primigestes. L'anémie est le plus souvent attribuée au paludisme quand elle survient chez les malades en période de transmission intense du paludisme (saison des pluies et surtout vers la fin de celle-ci).

L'anémie associée est un facteur de pronostic de la maladie palustre ; elle est la conséquence de la lyse des globules rouges non parasités qui serait secondaire aux modifications survenant à la surface de ces cellules au cours de l'infection palustre notamment la surexpression des IgG et des protéines d'origine parasitaires²³.

On ne connaît pas chez l'homme l'importance relative de cette hémolyse concernant les globules rouges non parasités. Par contre, l'hémolyse secondaire à l'introduction du sporozoïte des plasmodies dans l'organisme était la plus connue pour expliquer l'anémie observée au cours d'une infection palustre. Plus récemment l'accent a été mis sur le rôle d'un déficit de production de la moelle hématopoïétique à cause d'un phénomène de dysérythropoïèse.

Dans cette inhibition intervient des facteurs parasitaires, les médiateurs solubles libérés par les lymphocytes ou les macrophages et un dysfonctionnement des macrophages. Mais il est primordial de savoir que le plus souvent, l'anémie survient en zone sub-saharienne sur des terrains déficitaires en éléments nécessaires à l'érythropoïèse notamment le fer. Elle peut être associée à d'autres affections virales et bactériennes responsables d'un état inflammatoire pouvant entraîner un déficit de production érythrocytaire par trouble de l'utilisation du fer par les érythroblastes²⁴

Les mécanismes de l'anémie associée au paludisme sont encore incomplètement élucidés mais la conjonction de ces deux mécanismes constitue un facteur d'aggravation et de mauvaise tolérance à l'anémie.

7.7 Splénomégalie palustre:

La rate, organe essentiel, agit comme moyen de défense par séquestration d'hématies parasitées et sans doute d'hématies saines sensibilisées par des antigènes plasmodiaux. Elle participe également aux déclenchements des mécanismes cellulaires et humoraux. L'hypertrophie de la rate est la conséquence de l'hyperactivité du système monocytes-macrophages chargé de débarrasser l'organisme aussi bien du pigment malarique que des débris érythrocytaires. Chez l'enfant de 4 mois à 10 ans, la fréquence de la splénomégalie est considérée comme un bon indice de la morbidité palustre. Dans les zones

d'endémie palustre stable, elle disparaît progressivement entre 10 et 15 ans, témoignant de l'acquisition de la prémunition.

8. Le paludisme selon le terrain :

8.1 Le paludisme chez l'enfant :

Dans les pays développés, du fait de la multiplication des transports aériens, le nombre de paludisme d'importation augmente régulièrement dans les services de pédiatrie. Les critères de gravité de l'OMS n'ont pas été évalués chez l'enfant voyageur. En pratique les signes de gravité les plus importants sont neurologiques : convulsions et troubles de conscience. En zone d'endémie les 2 formes cliniques les plus fréquemment observées en pédiatrie sont :

Anémie grave chez les plus jeunes enfants (<2ans)

Le neuropaludisme chez les enfants plus grands (2- 5ans), l'hypoglycémie et l'acidose métabolique sont deux autres critères importants chez l'enfant.

8.2 Le paludisme congénital:

La réalité de l'infection trans-placentaire du nouveau-né est admise, liée au passage de globules rouges parasités du placenta. Le paludisme congénital-maladie est rare. Il apparaît après un délai variable de 5 à 60 jours et le signe clinique constant est la fièvre.

8.3 Le Paludisme chez l'adulte :

Classiquement, l'adulte autochtone ne présente pas de formes graves en zone d'endémie palustre. En pratique, le paludisme grave de l'adulte est une réalité. C'est une pathologie émergente dont la recrudescence actuelle relève de plusieurs facteurs : urbanisation non contrôlée croissante, variations climatiques, usage erroné des antipaludiques, prolifération dense d'anophèles dans les quartiers périphériques des villes. Par rapport au paludisme de l'enfant, l'hypoglycémie et l'anémie sont rares. On note la fréquence des tableaux polymorphes associant état de choc, insuffisance rénale, coagulopathie, hémoglobinurie et détresse respiratoire, l'atteinte neurologique étant alors au second plan. La mortalité est proche de 20%. On note la fréquence des infections nosocomiales et des décès par choc septique.

8.4 Paludisme de la femme enceinte :

Le paludisme est grave chez la femme enceinte avec un double risque :

- ✓ Risque d'accès grave chez la mère,
- ✓ Risque pour le fœtus : avortement spontané ou accouchement prématuré.

Il est beaucoup plus fréquent chez la femme enceinte primipare, surtout pendant le 2^{ème} trimestre et à l'accouchement.

Utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides et l'incidence du paludisme au sein d'une cohorte à Kalifabougou.

Des complications aiguës et graves sont notées : mortalité fœto-maternelle, accès pernicieux palustre dans les régions d'endémie instable où les cas sont peu fréquents en dehors des épisodes épidémiques. En zone de paludisme stable, les problèmes d'anémie chez la mère et le retard de croissance fœtale sont responsables d'un déficit pondéral à la naissance, principalement marqué chez les primipares. La fréquence de l'hypoglycémie sévère après le début du traitement par la quinine favorise la libération d'insuline, l'œdème pulmonaire, et l'anémie.

La prophylaxie pendant la grossesse dans les zones d'endémie doit être systématique.

8.5 Le Paludisme transfusionnel et paludisme post transplantation :

Il survient 2 à 3 semaines après une transfusion. Dans les pays développés, le dépistage se fait chez les donneurs de sang ayant séjourné en zone d'endémie palustre depuis plus de 4 mois et jusqu'à la 3ème année après leur retour, un séjour remontant à moins de quatre mois en zone d'endémie est une contre-indication absolue à un don homologué.

De la même manière, des cas de paludisme transmis après transplantation d'organes ont été décrits. Actuellement un dépistage systématique du paludisme est réalisé en cas de don d'organes.

8.6 Le paludisme et l'infection à VIH/Sida :

Les infections par le Plasmodium et le VIH sont deux problèmes majeurs de santé publique notamment en Afrique subsaharienne. L'infection par le VIH augmente l'incidence des accès palustres d'autant que l'immunodépression est profonde. L'existence d'une parasitémie est associée à une majoration transitoire de la charge virale, surtout lorsque le niveau de parasitémie est élevé. La prise en charge comprend, outre le traitement de l'infection à VIH, l'application à large échelle des mesures de prévention du paludisme, l'utilisation du Cotrimoxazole ou du traitement préventif intermittent du paludisme au cours de la grossesse, le traitement curatif de tout patient parasitémique fébrile, ainsi que l'amélioration de la sécurité transfusionnelle. Le médicament pour le traitement préventif intermittent (TPI) reste la Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP). L'OMS recommande le TPI pour la femme enceinte à tous les niveaux du système de santé.

La Sulfadoxine Pyriméthamine est gratuite pour la femme enceinte et doit être administrée en prise supervisée à raison d'au moins 3 doses de 3 comprimés espacées d'au moins un mois, à partir du 4ème mois de la grossesse jusqu'à l'accouchement. Ainsi, la femme enceinte bénéficiera d'une distribution gratuite de MILD dès le premier contact dans le cadre du paquet des services offerts lors de la CPN. La chimio prophylaxie par le Cotrimoxazole est recommandée pour les patients infectés par le VIH en Afrique subsaharienne lorsque le taux de CD4 est inférieur à 500/mm³, son efficacité antipaludique est avérée à travers plusieurs études qui ont montré qu'il diminuait l'incidence des accès palustres et de la mortalité chez les patients infectés par le VIH.

9. Immunité contre le paludisme :

9.1 Immunité naturelle :

Bien qu'encore imparfaitement connus, il existe très probablement des facteurs génétiques conférant à certains sujets une immunité naturelle ou tout au moins partielle. Ainsi on évoque :

1. Des facteurs érythrocytaires : trait drépanocytaire (sujet hétérozygote AS), groupe sanguin Duffy négatif,
2. Des facteurs non érythrocytaires : groupes HLA, polymorphisme de la réponse immune, facteurs ethniques...

9.2 Immunité acquise :

Elle joue incontestablement un rôle essentiel dans le paludisme. Cette immunité s'acquiert progressivement en situation d'exposition continue. Elle n'est pas stérilisante (elle n'empêche pas d'être de nouveau contaminé) et ne permet pas de se débarrasser totalement du parasite. En revanche elle empêche progressivement la survenue de formes cliniques graves. Cela s'explique qu'en zone de transmission intense, les jeunes enfants payent le plus lourd tribut à la maladie à partir de l'âge de 4 à 6 mois lorsque la protection materno-transmise s'amenuise et jusqu'à partir de 5 ans en moyenne, l'acquisition progressive d'un état de prémunition fait diminuer le risque d'accès grave. Progressivement le risque d'accès grave diminue alors que le sujet tolère des parasitémies de plus en plus importantes tout en restant cliniquement asymptomatique. En zone de transmission intense il est exceptionnel qu'un sujet adulte fasse un accès grave. Cette immunité est donc <<non stérilisante >>, on parle alors de prémunition, en fonction de l'espèce et ne se développe qu'après une longue période d'exposition ininterrompue. L'immunité maternelle est transmissible au nouveau-né jusqu'à l'âge de 6 mois. En revanche elle n'est jamais totale et jamais définitive.

Un sujet en zone tempérée pendant 2 ou 3 ans perd progressivement sa protection. Ainsi lorsqu'il retourne dans son pays, il est devenu vulnérable, au même titre qu'un sujet neuf récemment arrivé en zone d'endémie.

10. Diagnostic biologique du paludisme :

Le but du diagnostic biologique du paludisme est, la mise en évidence du parasite, l'identification de l'espèce, sa numération (appréciation de la densité parasitaire) et le suivi du traitement. La mise en évidence de l'hématozoaire est seule capable d'apporter une certitude dans le diagnostic du paludisme et ceci se fait grâce au frottis mince (FM) et à la goutte épaisse (GE) colorés au Giemsa ou au May Grunwald-giemsa.

10.1 Examens microscopiques :

Goutte épaisse: c'est l'examen de référence de l'OMS utilisé pour le diagnostic de routine. Elle permet de poser le diagnostic du paludisme et de quantifier la parasitémie. La GE détecte une parasitémie de 10 à 20 parasites par microlitre de sang²⁵. Une goutte de sang (environ 5µl de sang) est déposée sur une lame et avec le bout d'une autre lame la goutte de sang est tritillée pour l'étaler sur la lame en formant un cercle. Ensuite la goutte est séchée à l'aide d'un séchoir avant d'être trempée dans une solution diluée de Giemsa à 10% ou 20%. Plus la concentration de la solution de Giemsa est élevée, plus le temps d'immersion de la lame est court. L'Hémoglobine est dissoute et seuls restent visibles au microscope les parasites et les globules blancs. La solution de Giemsa colore le cytoplasme des plasmodies en bleu alors que la chromatine, composante du noyau est colorée en rouge intense. La lecture au microscope se fait avec l'objectif 100 en utilisant l'huile d'immersion de laquelle différentes observations sont possibles pour le *Plasmodium falciparum* :

- Trophozoïtes (formes en anneau) bague en chignon fins et fragiles,
- Polyparasitisme fréquent,
- Certains trophozoïtes peuvent avoir deux grains de chromatine
- Formes marginales
- Schizontes et rosaces absents dans le sang périphérique
- Gamétocytes, formes en croissant ou faux :
- Gamétocyte mâle : cytoplasme lilas, extrémités arrondies
- Gamétocyte femelle : cytoplasme bleu, extrémités pointues (corps en croissant)
- Des taches de Maurer peuvent être présentes.

Frottis Mince: il permet l'étude morphologique des hématozoaires et le diagnostic différentiel entre les espèces plasmodiales²⁶. La densité parasitaire est estimée par le pourcentage d'hématies parasitées. La goutte de sang doit être la moitié que celle utilisée pour la goutte épaisse. Appliquer le tranchant d'une autre lame de verre sur la goutte de sang à un angle de 45° ; laisser le sang s'étaler par capillarité tout au long du tranchant de la lame.

Pousser la lame en avant tout en la gardant au même angle. Il est essentiel de pousser la lame d'un coup et sans s'arrêter ni se reprendre ; le sang doit suivre la lame et ne doit pas être poussé par elle. Sa sensibilité est de 100 parasites/µl de sang²⁷. Sa lecture est faite au microscope et les mêmes éléments peuvent être observés avec une plus grande sensibilité pour l'identification de l'espèce.

10.2 Quantitative Buffy Coat (QBC):

Ce test utilise des tubes capillaires contenant de l'acridine orange (OA) pour la recherche de *Plasmodium* par immunofluorescence directe qui colore le noyau (ADN) en rouge et le cytoplasme en vert. Il s'agit d'une technique basée sur une centrifugation en tube capillaire. C'est une technique de concentration très facile à maîtriser donnant une sensibilité équivalente à celle de la goutte épaisse.

Parce qu'elle nécessite un matériel spécifique pour son emploi et ne permettant pas un diagnostic d'espèce avec une sensibilité de 10 à 20 parasites par microlitre de sang, on tend à abandonner cette technique²⁸.

10. 3 Tests de Diagnostic Rapide (TDR) :

Para check test: c'est un test manuel sur bandelettes. La sensibilité est estimée entre 77et 98%, soit plus de 100 parasites par microlitre de sang, avec une spécificité au *Pf* de 83 à 98%²⁶. Il détecte les antigènes circulants, l'HRP-2 qui est l'antigène spécifique du *P falciparum*. Il ne détecte pas les faibles parasitémies et sa sensibilité est de 50 à 100 parasites par microlitre.

Optimal -IT: le Plasmodium lactate déshydrogénase (pLDH). La p LDH est une enzyme sécrétée par toutes les plasmodies humaines au cours de leur développement intra-érythrocytaire. Elle disparaît du sang en même temps que les parasites sous traitement contrairement à HRP-2. La sensibilité de la pLDH est de 92,6 % pour la détection de *Plasmodium falciparum*. Il consiste à mettre en évidence dans le sang la LDH de *P.falciparum* et de *P. vivax*.

10. 4 Diagnostic par biologie moléculaire:

Les techniques de biologie moléculaire ont été développées pour le diagnostic du paludisme. Leur sensibilité est excellente et elles permettent un diagnostic d'espèce. Elles peuvent donc constituer une aide au diagnostic dans certains cas difficiles. Mais leur temps de réalisation et leur coût ne permettent pas, à l'heure actuelle, de les envisager en diagnostic de routine²⁹.

Polymérase Chain Reaction (PCR) : il s'agit de la recherche de l'acide désoxyribonucleique (ADN) du parasite par amplification rapide, avec détection et quantification simultanées de l'ADN cible au moyen de sondes fluorophores³⁰. Sa sensibilité est de 0,001 à 0,005 parasites / μ l de sang. Le temps de manipulation nécessaire pour obtenir un résultat est de 1 h et le temps total de 2,5 h³¹. Une PCR négative écarte le diagnostic d'un paludisme.

L'Amplification isothermique à médiation par boucle (LAMP) : on procède à une extraction par ébullition et centrifugation, avec amplification par méthode isotherme. Le résultat est déterminé par turbidité ou fluorescence. La technique convient à une utilisation sur le terrain³². Le seuil limite de détection est 0,2 - 2 parasites/ μ l et la durée du résultat est de 30 minutes avec un scanner pour tubes³³.

Amplification de séquences d'acides nucléiques: la technique inclut une transcriptase inverse; par inhibition de la PCR par la méthode isotherme. Peut être utilisée pour quantifier les gamétocytes. Elle permet de détecter quatre espèces de *Plasmodium* en ciblant l'ARNr 18S. Résultat par fluorescence³⁴. La limite de détection est 0,01-0,1 parasites/ μ l pour un échantillon de 50- μ l et la durée du résultat est de 90 minutes (ne tient pas compte du temps nécessaire pour l'extraction, qui est de 90 minutes également)

11. Traitement :

11.1 Accès palustre simple :

Selon le rapport du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), le traitement se fait avec les Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA)

Tableau I: Traitement Artesunate + Amodiaquine (AS + AQ):

✚ Artesunate : 4mg/kg/jour pendant 3 jours

✚ Amodiaquine : 25mg/kg/jour pendant 3jours

Intervalle de poids (Intervalle d'âge approximatif)	Présentation	Jour 1	Jour 2	Jour 3
$\geq 4,5$ kg à < 9 kg (2 à 11 mois)	25 mg/67,5 mg Blister de 3 cps	1cp	1cp	1cp
≥ 9 kg à < 18 kg (1 à 5ans)	50 mg/135 mg Blister de 3 cps	1cp	1cp	1cp
≥ 18 kg à < 36 kg (6 à 13ans)	100 mg/270 mg Blister de 3 cps	1cp	1cp	1cp
≥ 36 kg (14ans et plus)	100 mg/270 mg Blister de 6 cps	2cp	2cp	2cp

Tableau II : Posologie du traitement de Artemether + Lumefantrine (AT + LU)

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

11 .2. Forme sévère ou pernicieuse :

a- Traitement symptomatique :

L'équilibre hydro électrolytique: la réhydratation est assurée par Ringer lactate à la dose de 100 à 150ml/kg/jour en fonction de la gravité de la déshydratation ¹³.

L'anémie: l'anémie sera corrigée par l'administration du fer ou par une transfusion de sang pour un taux d'hémoglobine en dessous de 5 grammes ou un Hématocrite en dessous de 15% ou en présence de signes d'intolérance.

Les convulsions: Diazépam en intraveineuse (IV) lente ou en intramusculaire (IM) à la dose de 10mg chez l'adulte et 0,5mg/kg en intra rectal chez l'enfant, à répéter si possible de ventilation artificielle. En cas de persistance des convulsions, le phénobarbital est administré à la dose de 10 - 15 mg/kg/24 heures en IV lente ou en IM.

Coma : évaluer le stade du coma (Echelle de Blantyre ou Glasgow),

1. Mettre le malade en position latérale de sécurité,
2. Aspirer les sécrétions et libérer les voies respiratoires,
3. Mettre en place une sonde naso- gastrique d'alimentation,
4. Prendre une voie veineuse,
5. Placer une sonde urinaire,
6. Changer le malade de position toutes les 2 heures,
7. Mesurer le volume des urines (diurèse)

b. Traitement curatif:

La quinine et l'Arthemeter injectables sont retenus pour traiter les cas de paludisme grave et compliqué. La quinine injectable à la dose de 10 mg/kg en perfusion dans le sérum glucosé à 5% en 4 heures; à renouveler toutes les 8 heures soit 25mg/kg/24 heures ou 30mg/kg/jour. Dès que possible le

relais est pris soit avec Artesunate+Amodiaquine ou Artemether - Lumefantrine par voie orale. La durée du traitement est de 5 à 7 jours ¹³.

Protocole Artemether®:

Jo: 3, 2 mg/kg

J₁₋₄: 1, 6 mg/kg

Protocole Quinine (sels de quinine)

Les formes graves à l'admission reçoivent une dose de charge de **15 mg /kg** pour les enfants dans du sérum glucosé à 10% pendant 3 heures de temps puis une dose de **10 mg/kg** poids toutes les 8 heures pendant 3 jours suivis d'un relais per os par une CTA. La quantité de soluté à perfuser est fonction du poids de l'enfant. Le nombre de gouttes par minute est obtenu par le calcul suivant : quantité de soluté à perfuser divisée par 3 fois la durée de la perfusion.

12. Classification des antipaludiques :

On distingue différentes classes thérapeutiques :

12 -1 Les schizonticides naturels qui sont des médicaments à action rapide:

➤ **La Quinine:** C'est le premier antipaludéen découvert, par ses propriétés pharmacologiques il constitue le médicament de l'urgence, surtout en cas de paludisme grave. Alcaloïde extrait de l'écorce d'un arbre tropical le quinquina. Elle est présentée sous forme de plusieurs spécialités pour administration injectable ou orale. Pour le choix de posologie, il est important de connaître les concentrations en quinine-base. Attention, certaines spécialités contiennent des sulfites comme excipients pouvant entraîner ou aggraver des réactions anaphylactiques.

- **Indications:** Traitement de l'accès grave de paludisme à *Plasmodium falciparum* (par voie IV puis par voie orale pendant 7 jours), des accès simples de paludisme à *P. falciparum* en zone 2 et 3 (2ème ligne), de tout accès de paludisme (quel que soit l'espèce en cause) en cas de vomissements, traitement utilisable chez la femme enceinte ou qui allaite. Non utilisé en prophylaxie.

- **Précautions**

En cas de déficit en G6PD2 : anémie hémolytique.

- **Méfloquine (Lariam):** Comme la chloroquine, elle a une activité schizonticide sur *Plasmodium falciparum* chloroquino-résistant (mais pas en zone 3+ car résistance par mutations dont l'hypothèse est qu'elles conduiraient à l'expulsion du médicament de la vacuole du parasite). L'administration est faite par voie orale seulement.

- **Contre-indications:** Antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique, Insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale sévère, Chez le sujet dépressif, présentant des troubles psychiatriques, ou ayant des antécédents de dépression, de convulsions, ou de troubles psychiatriques.

Le traitement curatif par la méfloquine ne sera utilisé chez la femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue : c'est-à-dire en cas de contre-indication à la quinine.

- **L'artémisinine:** Il serait plus puissant que la quinine. Deux de ses dérivés sont actuellement utilisés dans le traitement du paludisme :

Artemether = Paluther®, Artemether + Luméfantrine = Riamet®.

L'artémisinine est extraite d'une plante chinoise *Artémisia annua* (qinghaosu en chinois). Est utilisé depuis longtemps par la médecine traditionnelle chinoise comme antipaludéen. Il ne faut jamais l'utiliser en monothérapie car cela favorise la survenue de résistances.

Dihydroartémisinine, Arteméther, Artésunate sont obtenus après une fixation de sel sodique d'acide succinique.

- Administration :

Per os: artéméther, artésunate, dihydroartémisinine

IM: artésunate, artéméther

IV: artésunate : Voie rectale: artésunate

NB : En 2017 une étude réalisée au Ghana et en Thaïlande a montré que l'usage des CTA paraît être bien toléré chez la femme enceinte lors du premier trimestre³⁵.

L'archéomètre : c'est un dérivé méthyl-éther qui est préconisé dans le traitement des formes graves ou suspectes de résistance.

12. 2 Les schizonticides de synthèse :

- **Amino-4-quinoléines:** ce sont des antipaludiques très largement utilisés.

Chloroquine: (NIVAQUINE ou RESORCHIN) chef de file, actuellement en abandon au Mali. Elle se présente en comprimés de 100mg et 300 mg, en sirop de 125milligrammes par 5 millilitres (mg /ml) et en injectable de 100mg /2ml.

Effets secondaires : se manifestent sous forme de prurit, d'éruption cutanée, de nausées, de troubles oculaires et de teinte ardoisée des phanères en cas de traitement prolongé.

- **Amino-alcools**

Le chlorhydrate Malouine

Le chlorhydrate d'Halofantrine

- **Antifoliques:** ce sont des médicaments à action lente. Ils inhibent la transformation de l'acide para-amine - benzoïque (PABA) dont l'hématozoaire a besoin pour sa croissance, en bloquant l'activité de la synthétase de l'acide dihydrofolique. On distingue:

- La Sulfadoxine
- La Sulfamethopyrazine

Les Sulfones et les sulfamides ne sont pas employés isolément mais en association avec les Antifongiques.

- **Antifoliniques:** ce sont des inhibiteurs de la réductase de l'acide dihydrofolique, empêchant ainsi la transformation de l'acide folique en acide folinique. On distingue:
 - Les biguanides: Progamie
 - Les diamine-pyrimidines: Pyriméthamine Triméthoprime
 - **Les Amino-8-quinoléines** (Primaquine) sont des gamétocytocides utilisés à titre préventif. L'utilisation des antipaludiques de la famille des Amino-8-quinoléines (Primaquine et tafenoquine) et des sulfamides ou sulfones chez les déficitaires en G6PD peut entraîner une hémolyse.
 - **Chez la femme enceinte :**

Le Fansidar (sulfadoxine + pyriméthamine) : il se présente en comprimés de 500 mg de sulfadoxine et de 25 mg de pyriméthamine ; posologie : 3 comprimés en prise unique (adulte). Au Mali, il est utilisé dans le cadre du traitement préventif intermittent du paludisme chez la femme enceinte.

Toutes les formes de paludisme grave chez l'adulte et le l'enfant

Artesunate 2,4mg/kg de poids corporel administrés par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) à l'admission (t=0), puis 12h plus tard et, par la suite, une fois par jour jusqu'à ce que le patient puisse prendre ses médicaments par voie orale. Si l'on n'a pas d'artesunate injectable, il peut être remplacé par l'artémether injectable ou la quinine injectable.

NB : la poudre d'acide artesunate doit être dissoute dans 1 ml de solution de bicarbonate de sodium à 5 % pour obtenir l'artesunate, puis diluée dans 5 ml de dextrose à 5% et administrée immédiatement par intraveineuse en bolus ou par intramusculaire.

Les antibiotiques: la Doxycycline, l'Erythromycine ou le Cotrimoxazole sont des antibiotiques qui ont des actions anti parasitaires.

13. Chimio prophylaxie du paludisme :

Les groupes cibles sont les femmes enceintes, les enfants et les sujets neufs séjournant dans les zones endémiques:

13.1 Pour les sujets neufs:

Ils sont exposés au paludisme grave et compliqué du fait de l'absence de la prémunition anti palustre.

Pays du groupe1 : Chloroquine (Nivaquine®) 100mg/j, séjour + 4 semaines après,

Pays du groupe2 : association chloroquine (100mg/j) + proguanil (200mg/j) (Savarine®) 1 comprimé par jour, séjour + 4 semaines après ; ou association atovaquone +proguanil (Malorone®)

Dose chez les sujets de plus de 40kg : 1 comprimés adulte (250mg/100mg) par jour, séjour + une semaine après.

Pays du groupe 3 : trois choix sont possibles :

Choix n°1 : Lariam®, comprimés à 250mg, 1 comprimé par semaine, 10 jour avant + séjour + 3 semaine après,

Choix n°2 : Malorone® : même dose que pour les pays du groupe 2, séjour + une semaine après,

Choix n°3 : Doxycycline (Doxypalu®, Granulodoxyl®Gé), comprimés à 100 et 50 mg: 100 mg chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 8 ans ou pesant plus de 40 kg, 50 mg chez l'enfant de plus de 8ans pesant moins de 40 kg, séjour+ 4 semaines après.

13.2 Chez la femme enceinte:

- pays du groupe 1 : Nivaquine®
- pays du groupe 2 : Savarine® ou Malarone®,
- pays du groupe 3 : séjour déconseillé, si séjour indispensable : Lariam® ou Malarone®

Au Mali selon le rapport du PNLP 2014, le traitement préventif intermittent est l'administration d'au moins trois (3) doses de Sulfadoxine Pyriméthamine (SP) à titre préventif: la première dose de SP devrait être administrée aussi tôt que possible lors du 2ème trimestre de la grossesse (à partir du 4ème mois); Puis une dose doit être administrée à chaque consultation prénatale programmée avec au moins un mois d'intervalle entre chaque dose ; la dernière dose de SP peut être administrée jusqu'au moment de l'accouchement, sans qu'il n'y ait de risque pour la santé de la mère et de l'enfant ; la SP doit être administrée sous observation directe (prise supervisée); la SP peut être donnée, que la femme ait mangé ou pas . Aussi, la femme enceinte bénéficiera d'une distribution gratuite de MILD dès le premier contact dans le cadre du paquet des services offerts lors de la CPN et des stratégies avancées seront menées par les équipes des formations sanitaires. Cette recommandation a montré son efficacité à travers plusieurs études en Afrique et en particulier ses effets sur la réduction de la parasitémie placentaire³⁶, et sur l'anémie maternelle pendant la grossesse³⁷.

13.3 Pour les enfants :

Pays du groupe 1 : Nivaquine®

Pays du groupe 2 : association chloroquine (Nivaquine®) 1,5 mg/kg/j + proguanil (Paludrine®) 3mg/kg/j (la Savarine® n'étant prescrite qu'à partir de 15 ans) ou Malarone ®, comprimé enfant (62,5mg/25 mg) suivant poids : 1 cp/j de 11 à 20 kg, 2 cp/j de 21 à 30 kg, 3 cp/j de 31 à 40 kg à heure fixe et en prise unique.

Pays du groupe 3 : si poids > 15 kg ou âge > 3 ans : Lariam®; alternative : doxycycline si > 8 ans ou Malarone® si poids entre 11 kg et 40 kg : de 11 à 20 kg 1cp/j, de 21 à 30 kg : 2cp.j, de 31 à 40 kg : 3 cp/j. Si enfant < 11 kg, cp/j de 5 < 7 kg (hors AMM) . cp/j de 7 < 11kg (hors AMM).

La chimioprophylaxie doit être poursuivie pendant 4 semaines après le retour, sauf pour le Lariam® pendant 3 semaines et pour la Malarone® pendant une semaine seulement, ce court délai s'expliquant par l'activité schizonticide de la Malarone® dans les formes tissulaires de *P. falciparum* en développement transitoire dans le foie.

La durée de la chimioprophylaxie, classiquement de trois mois, a été prolongée à six mois en 2010

La chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS) consiste en un cycle de traitement complet par la sulfadoxine-pyrimethamine (SP) et l'Amodiaquine (AQ) administrées à des enfants âgés de 3 mois

à 59 mois à intervalle d'un mois, à partir du début de la saison de transmission. Elle est recommandée dans les zones de la sous-région du Sahel où la transmission saisonnière est forte.

Elle procure un degré élevé de protection jusqu'à quatre semaines, ensuite la protection diminue rapidement. Il est par conséquent important de respecter un intervalle d'un mois entre les cycles de CPS afin d'obtenir un niveau de protection élevé et de minimiser l'apparition de parasites du paludisme résistants à SP + AQ. La période d'administration de la CPS devrait être définie de manière à cibler la période durant laquelle le risque de contracter le paludisme est le plus élevé pour les enfants. Par exemple, la CPS a été administrée en août, septembre et octobre dans des essais sur le terrain au Burkina Faso³⁸ et au Mali³⁹; alors qu'au Sénégal⁴⁰, elle a été administrée en septembre, octobre et novembre, couvrant la période où le risque de contracter le paludisme est le plus élevé.

14. Vaccination :

Des vaccins antipaludiques sont en cours d'étude au niveau mondial. RTS, S' est le candidat-vaccin dont les études cliniques sont plus avancées. Ainsi, il a fait l'objet d'un essai à grande échelle, dit de « phase 3 » mené dans sept pays africains (Burkina Faso, Gabon, Ghana, Kenya, Malawi, Mozambique et Tanzanie) dont les résultats ont déjà été publiés par THE LANCET.

Selon l'agence Européenne des médicaments (EMA), « les données de l'essai indiquent que le RTS, S' confère une protection modeste contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* chez les enfants dans les douze mois suivant la vaccination. Le vaccin s'est montré efficace dans la prévention du premier ou du seul épisode clinique de paludisme chez 56% des enfants âgés de 5 à 17 mois et chez 31% des enfants de 6 à 12 semaines. Cette efficacité décroît après une année».

Actuellement, une étude pilote d'essai vaccinal RTS, S' en phase III B est en cours au Mali, concernant les enfants de 5 mois à 17 mois sur une population composée de 3000 enfants dans le cercle de Bougouni (Région de Sikasso) et aussi au Burkina Faso chez 3000 enfants⁴¹.

15. Lutte anti-vectorielle:

La lutte anti vectorielle a pour but de réduire, voire d'arrêter la transmission du paludisme. Elle consiste surtout à la destruction des anophèles. Elle s'adresse aussi bien aux stades larvaires qu'au stade adulte du moustique vecteur⁴².

15 .1 Lutte collective:

Consiste à agir sur le milieu en le modifiant (assainissement des marais, lutte contre les larves de moustiques) par l'utilisation des insecticides.

Moyens physiques: ils reposent sur l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides, la pulvérisation intra et extra domiciliaire, sur la promotion de l'hygiène et l'assainissement de l'environnement, assèchement des canaux d'irrigation.

Moyens chimiques: ils permettent de lutter contre les adultes au moyen de dérivés chimiques: épandage d'huiles minérales mélangées à 1% d'insecticides (DDT, Dièdre) à la surface des eaux dormantes, pour asphyxier les larves de moustique et plus particulièrement d'insecticides de contact.

Moyens biologiques: ils sont utilisés pour réduire la prolifération des larves. Il y a comme poissons:

- Poissons carnivores: *Gambusia*, *Nothobranchis*, *Tilapia*.
- Protozoaires tels que les vers Nématodes de la famille des Nermithidae : *Nosema*.
- Champignons microscopiques.
- Bactéries telle que *Bacillus thuringiensis*.
- Utriculaire: plante d'eau douce qui empoisonne les larves.

15.2 Lutte individuelle:

Elle consiste à se protéger des piqûres des moustiques. Les mesures sont entre autres l'utilisation des MILDA, qui diminue le contact humain avec les moustiques en les tuant s'ils s'y posent, ou en les repoussant et en les éloignant des endroits où les gens dorment. L'aménagement des locaux avec la mise en place de grillages aux portes, fenêtres et ouvertures. L'utilisation de produits répulsifs sous forme de lotion, de crème à appliquer sur les parties de la peau exposées aux piqûres de moustiques. L'utilisation de tablettes et spirales insecticides assurant une protection efficace d'une durée d'au moins 8 heures.

15.3 Lutte anti-adulte:

Elle est basée sur l'utilisation d'insecticides capable de tuer les vecteurs afin d'interrompre la chaîne de transmission. Il y a les organochlorés (DDT), les Organophosphorés (tempos ou Abate), les carbamates (Propoxure[®] ou Baygon[®]), les pyréthrinés (Allithrine[®] ou Yotox[®]).

B. Les moustiquaires imprégnées d'insecticides :

1. Historique de l'utilisation des MII :

Les moustiquaires imprégnées d'insecticides s'utilisaient depuis longtemps pour prévenir les maladies à transmission vectorielle. En effet, les forces armées soviétiques, allemandes et américaines, au cours de la deuxième guerre mondiale, ont utilisé des moustiquaires et vêtements imprégnés d'insecticide dans le dessein de se protéger contre le paludisme et la leishmaniose. L'efficacité de cet outil a permis de relancer à la fin des années 70, des recherches qui ont révélé le rôle prépondérant des insecticides dans la lutte contre les moustiques et qui sont moins toxiques sur les mammifères. Des dosages optimaux pour diverses combinaisons de moustiquaires et d'insecticides ont été mis au point. Ainsi, la disponibilité de moustiquaires imprégnées d'insecticides était une réalité dans la médecine moderne vers les années 80. En Afrique, l'histoire de la moustiquaire imprégnée d'insecticide a débuté par la première imprégnation de la moustiquaire en 1983 au Burkina Faso, par l'équipe de Pierre Carnevale, (nommé aujourd'hui Institut de recherche pour le développement, ou IRD), pensant qu'une association insecticide-moustiquaire serait utile contre les moustiques et leurs piqûres. Au Mali, les premiers résultats expérimentaux de faisabilité et d'efficacité sur l'utilisation de moustiquaires imprégnées ont été réalisés dans le hameau de Baabougou durant la saison de transmission en 1983 par Yoro Diallo et coll⁴³.

Elle procéda à la première imprégnation de moustiquaires dans la ville de Bobo-Dioulasso. Testées en conditions naturelles dans des cases dites expérimentales, ces moustiquaires se sont révélées particulièrement efficaces contre les vecteurs du paludisme en termes de mortalité des moustiques et de réduction du taux de piqûres. Un nouveau concept était né, mais ce n'est qu'à la fin des années 1980 qu'il s'affirma vraiment comme un outil prometteur de lutte antipaludique, fort des résultats encourageants de nombreuses études entomologiques, épidémiologiques et sociologiques. Cet intérêt croissant pour les moustiquaires imprégnées a plusieurs explications. Une moustiquaire, protège contre les agressions physiques et sonores (piqûres de moustiques et autres arthropodes hématophages, morsures d'araignées et de serpents, gênes ou bruits occasionnés par les mouches, cafards, etc.). C'est également au début de ces années que l'OMS a commencé par s'intéresser aux moustiquaires.

Les premiers résultats, présentés en 1984 au congrès de Calgary, au Canada, montraient tout l'intérêt que cet outil pouvait représenter par rapport à une moustiquaire non imprégnée. Il est à noter qu'une impulsion spéciale a été donnée pour la première fois à l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides avec la conférence ministérielle sur le paludisme à Amsterdam en 1992.

Au cours de cette réunion consacrée à la définition des quatre stratégies mondiales de lutte antipaludique l'accent a été mis entre autre sur la mise en œuvre de mesures de prévention sélectives et durables y compris à la lutte anti-vectorielle.

Ensuite, la volonté politique de lutter contre le paludisme a été réaffirmée avec le Sommet Africain des chefs d'Etat sur l'initiative « **faire reculer le paludisme** » (Roll Back Malaria RBM) en avril 2000 à Abuja, au Nigeria⁴⁴. Les gouvernements intéressés ont accepté de mettre en œuvre la stratégie mondiale de lutte contre le paludisme, conçue à Amsterdam (1992). C'est alors que l'exécution de la composante lutte anti-vectorielle comprenant l'utilisation sélective de méthodes basées sur la protection personnelle qui implique l'usage des moustiquaires imprégnées d'insecticides est rentrée dans sa phase active. En effet, l'UNICEF, partenaire de RBM a mis en place au niveau des pays des systèmes d'appui basés sur les moustiquaires imprégnées. C'est alors qu'un partenariat entre le secteur public et le secteur privé est né dans la plupart des pays africains pour développer une véritable culture de la moustiquaire imprégnée. A l'heure actuelle, les moustiquaires imprégnées sont vendues et distribuées par l'intermédiaire du secteur public (gouvernements) et du secteur privé (organisations non gouvernementales, associations et autres).

2. Définition de la MII:

Selon l'OMS, la MII est un filet qui repousse, rend inactif ou tue les moustiques qui viennent en contact avec l'insecticide imprégné dans ce filet⁴⁵.

3. Types de moustiquaires :

Il existe 3 types de moustiquaires qui sont classées en fonction de leur état d'imprégnation et de leur durée d'efficacité :

Moustiquaires non imprégnées : les moustiquaires non imprégnées d'insecticides ont un rôle de barrière mécanique. Les moustiques peuvent parvenir à piquer les personnes dormant sous ces moustiquaires en cas de déchirures ou si une partie de l'hôte est collée au tulle. Ainsi, leur efficacité peut être renforcée en les imprégnant avec des insecticides préférablement de longue durée pour qu'elles deviennent des MILDA.

Moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII) : ce sont des moustiquaires imprégnées avec insecticide à durée d'efficacité limitée à moins de six mois. La contrainte majeure est le renouvellement de l'imprégnation tous les six mois ou après plus de 3 lavages. Leur imprégnation avec des insecticides de longue durée d'action permet de les rendre MLDA.

Moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'Action (MLDA) :

Une MILDA est une moustiquaire imprégnée capable de conserver ses propriétés insecticides pendant **trois à cinq ans**, rendant leur ré imprégnation inutile si elle est bien entretenue. Elle est généralement prétraitée industriellement par des procédés spécifiques qui lui permettent d'être efficace jusqu'à **20 lavages**. L'insecticide incorporé dans les fibres pendant la fabrication se libère lentement et migre dans le textile vers la surface de la moustiquaire.

Le besoin de MILDA s'est accru, car la majorité des personnes disposant de moustiquaires imprégnées (MII) n'effectue pas de ré-imprégnation après 6 mois ou 3 lavages.

Ces moustiquaires deviennent inefficaces et sont incapables de repousser et de tuer les moustiques. On assiste ainsi à une augmentation du risque de contracter le paludisme pour les utilisateurs.

4. Utilisation et entretien des MILDA :

Pour éviter que les moustiques ou autres insectes ne rentrent dans la moustiquaire, il faut veiller à la border sous le matelas. Si on dort à l'extérieur, la moustiquaire doit être placée au-dessus de la natte de couchage ou du lit, accrochée à des piquets disposés à chaque coin ou sous un arbre. Le lavage doit se faire avec de l'eau froide et du savon en prenant soin de frotter doucement et en évitant de le faire fréquemment. Le séchage se fera à l'abri des rayons solaires. Si une moustiquaire est déchirée, il faudra la raccommoder pour empêcher les moustiques ou autres insectes de pénétrer à l'intérieur. Tout le monde doit dormir sous une moustiquaire imprégnée et elle doit être utilisée chaque nuit, pendant toute l'année, même si on ne voit ou n'entend pas le bruit des moustiques.

5. Définition des insecticides :

Les insecticides sont des substances actives ou des préparations ayant la propriété de tuer les insectes, leurs larves ou leurs œufs. Ils font partie de la famille des pesticides, eux-mêmes inclus dans la famille des biocides, tous les deux réglementés en Europe par des directives spécifiques.

Tableau III : Insecticides recommandés pour l'imprégnation des moustiquaires

Insecticides	Dose (mg /m ²)	Dose par moustiquaire (15m ²)
Deltaméthrine (K-Otab) à 25% CDE23	25	1 comprimé
Deltaméthrine à 1% SC24	25	40 ml
Lambdacyhalothrine à 2,5% SCA25	15	10 ml
Alphacyperméthrine à 10% SC	40	6 ml
Cyfluthrine à 5% HE26	50	15 ml
Etofenprox à 10% HE	200	30 ml
Perméthrine à 10% CE27	500	75 ml

* Dans 0,5 litre d'eau pour les moustiquaires synthétiques et dans 2 litres d'eau pour les moustiquaires en coton.

- 23 CDE = Comprimés dispersibles dans l'eau
- 24 SC = Suspensions concentrées
- 25 SCA = Suspensions de capsules
- 26 HE = Emulsions huile dans l'eau
- 27 CE = Concentré émulsionnable

6. Une imprégnation durable :

Cela a abouti à la commercialisation de moustiquaires satisfaisant à des normes d'efficacité et de sécurité internationalement reconnues. L'OMS, à travers le WHOPES (*WHO Pesticide Evaluation Schème*), joue un rôle essentiel dans l'évaluation et le contrôle de qualité de ces techniques nouvelles, par une imprégnation industrielle de moustiquaires. Ces moustiquaires sont tissées en polyester, en polyéthylène ou, plus récemment, en polypropylène, ces deux derniers matériaux étant plus résistants. Elles restent efficaces après au moins 20 lavages normalisés et conservent leur efficacité sur le terrain durant trois ans au moins, dans des conditions normales d'utilisation.

Ainsi, l'une des moustiquaires imprégnées d'insecticides recommandées actuellement par l'OMS conserve son efficacité pendant cinq à sept années d'utilisation continue sur le terrain en Afrique. Suite à un transfert de technologie facilité par l'OMS, cette moustiquaire est désormais produite en Tanzanie, la capacité de production actuelle étant de 8,5 millions d'unités par an⁴⁶.

Au-delà de l'efficacité sans cesse améliorée des moustiquaires imprégnées contre les moustiques, quel est leur impact réel sur le paludisme ? Il importe d'abord de savoir que ces moustiquaires agissent à deux niveaux. Au niveau individuel, bien sûr, elles protègent l'utilisateur contre les piqûres de moustiques. Au niveau de la communauté toute entière, elles tuent suffisamment de moustiques pour diminuer le nombre de piqûres chez les personnes non protégées.

Cet effet des moustiquaires imprégnées sur les populations de moustiques vecteurs ne peut toutefois se manifester que si la majorité (80 % au moins) des personnes de la communauté ciblée les utilise. L'effet létal de l'insecticide se traduit par un rajeunissement de la population de moustiques vecteur et, en conséquence, par une diminution particulière du comportement de piqûres de l'insecte vecteur (certains moustiques ne piquent préférentiellement qu'en fin de soirée, d'autres au milieu de la nuit, et enfin certains autres au lever du jour).

Le bénéfice anti paludique des moustiquaires imprégnées avait été débattu à la fin des années 1990.

Des chercheurs avaient montré qu'en zone de forte transmission, le paludisme est stable, une réduction même importante de la transmission du *Plasmodium falciparum* (la plus pathogène) ne pouvait

durablement réduire la mortalité palustre, elle pouvait tout au plus l'a différer. Selon ces chercheurs, la diminution du nombre de piqûres retardait l'acquisition de l'immunité chez les enfants de moins de cinq ans, et cela devait théoriquement se traduire par un décalage de la mortalité vers les tranches d'âge les plus élevées.

Plus de 80 essais réalisés dans le monde ont toutefois montré que les moustiquaires imprégnées réduisaient à long terme et de manière substantielle le fardeau du paludisme, et ce quel que soit l'intensité de la transmission, sa répartition dans le temps et l'espèce de *Plasmodium* impliquée. Les dernières générations de moustiquaires imprégnées à longue durée d'action, apparaissent donc comme un outil de lutte à la fois efficace contre le paludisme et aux attentes des populations.

Ces avantages pourraient être remis en cause par la résistance croissante des moustiques aux insecticides, en particulier aux Pyréthrinoïdes. Il a été toutefois prouvé que des moustiques résistants étaient moins sensibles à l'effet irritant des Pyréthrinoïdes et de ce fait, restaient plus longtemps en contact avec la moustiquaire et absorbaient ainsi davantage d'insecticides. Par phénomène compensatoire, les taux de mortalité chez les moustiques résistants pouvaient se révéler identiques ou presque à ceux des moustiques sensibles.

7. Histoire de la résistance:

Entre 1950- 1960, l'OMS entreprit une vaste campagne de lutte anti vectorielle basée sur l'utilisation des insecticides : DDT et Dieldrine (pulvérisation intra domiciliaire et supports imprégnés).

Cette campagne a abouti à une sélection de la résistance au sein de la population vectrice. C'est ainsi que les premiers cas de résistance à la Dieldrine ont été notés au Burkina Faso et au nord du Bénin (Hamon et al 1968)⁴⁷. La même année, la résistance d'*An.gambiae* au DDT a été annoncée par la même équipe. Devant cette nouvelle réalité, il y a eu un recours au Pyréthrinoïdes en santé publique dans la lutte anti-vectorielle et en agriculture pour la protection des cultures. Ce qui entraîna à la longue à la sélection de souches résistantes au sein de la population vectrice.

En Afrique de l'ouest, les premiers cas de résistance d'*An. Gambiae* aux Pyréthrinoïdes en général et en particulier à la Permethrine ont été observés à Bouaké, en Côte d'Ivoire (Elisa et al, 1993 ; Guillet et al, 1995)⁴⁸) ont rapporté que la résistance serait en partie un héritage de l'utilisation antérieure du DDT ; ce qui expliquerait l'existence croisée entre le DDT et les Pyréthrinoïdes, car les deux ont le même site d'action. Des cas de résistance aux pyrethrinoides ont été également rapportés : au Kenya, dans une zone où les moustiquaires imprégnées de Permethrine étaient utilisées (Vulule et al, 1999)⁴⁹, au Bénin (Akgbeto⁵⁰ et Yacoubou⁵¹, 1999), au Burkina (Diabaté et al. Al 1999)⁵² et Afrique Occidentale (Chandre et al. 1999).

Au Mali, des cas de résistance à la Dieldrine ont été décrits en zone de savane chez *An. gambiae s.l.* et *An. funestus* et en 1998⁵³, une étude a révélé qu'*An. gambiae* était résistante à la Cyfluthrine avec un taux e mortalité maximale de 72,7%. Elle était sensible au DDT, à la Perméthrine, à la Deltaméthrine, à la Lambdacyhalothrine et à la Cyfluthrine (Touré et al. 1982, 1984)⁵⁴.

Fanello et al, en 2000 ont trouvé une fréquence du gène Kdr de 83% à Pimpéréna et de 62,1% à Banambani. Diarrassouba en 2002 a rapporté une fréquence de 100% du Kdr chez les moustiques (formes savane)⁵⁵ ayant survécu aux tests de sensibilité à Pimpéréna⁵⁶. En 2003, pour la première fois au Mali, Adamou a observé le gène de Kdr chez les formes chromosomiques Mopti en savane (Doneguebougou, 25km de Bamako). En 2005, une étude épidémiologique en Côte d'Ivoire par Mari Clair Henry et ses collègues, confirmait que les moustiquaires imprégnées conservaient toute leur efficacité protectrice contre les moustiques très résistants aux Pyréthrinoïdes⁵⁷. Toutefois une étude publiée en 2007, réalisée au Benin par Mark Rowland et ses collègues, indique une diminution d'efficacité des moustiquaires imprégnées⁵⁸.

Parmi les pistes de recherche, l'IRD a aussi expérimenté une stratégie fondée sur des produits répulsifs seuls ou avec un insecticide non Pyréthrinoïde. Une telle association permet d'obtenir les mêmes effets que les Pyréthrinoïdes. L'IRD a un brevet et, afin de tester le bien-fondé de cette approche, vient de mettre en place au Burkina Faso une évaluation dans des cases expérimentales. L'industrie commence à s'intéresser à cette méthode en élaborant des formulations micro-encapsulées de répulsifs et d'insecticide non Pyréthrinoïdes ou encore en expérimentant des moustiquaires à longue durée d'efficacité traitées avec des associations de Pyréthrinoïdes et de produits synergiques qui inhibent les enzymes de détoxification des insectes⁵⁹.

8. Prévention par des (MII):

Le Mali dispose depuis 2006, d'une nouvelle politique nationale de lutte contre le paludisme, ainsi que d'un plan stratégique pour la couverture et l'extension des MILD, couvrant la période 2007-2011. Ce plan est actualisé par un plan stratégique 2013 -2017 par le PNLP et il a pour but de renforcer notamment les acquis. Les MILD dans le cadre de la routine, sont distribuées gratuitement aux femmes enceintes au cours de la Consultation Périnatale (1er contact) et aux enfants de moins de 1an lors de la vaccination de routine. Une campagne de masse de distribution des MILD a été effectuée en 2015 et ciblait toute la population (1 MILD pour 2 personnes).

Ces moustiquaires étaient des moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée de rémanence et portaient une mention qui les distinguait de celles du commerce. Pour permettre le passage à l'échelle de l'utilisation des MILD, le partenariat entre le secteur privé, le secteur public et la société civile sera renforcé⁶⁰.

IV. METHODOLOGIE

IV-METHODOLOGIE:

A. Cadre d'étude :

Le village de Kalifabougou a constitué le cadre de notre étude. Il est situé à 46 km au Nord-Ouest de Bamako dans le cercle de Kati, région de Koulikoro où vit une population d'environ 5000 habitants.

Le village appartient à la zone sahélienne où la transmission du paludisme est saisonnière et intense de Juillet à Décembre avec des variations très marquées⁶¹.

La zone est soumise à une pluviométrie extrêmement contrastée, Il y pleut 4 à 6 mois dans l'année. Au Mali les principaux vecteurs sont : *Anophele. gambiae s.l* et *Anophele funestus* (Touré et al.1979).

1. Choix de Kalifabougou :

Le village a été sélectionné comme site d'étude selon les critères suivants :

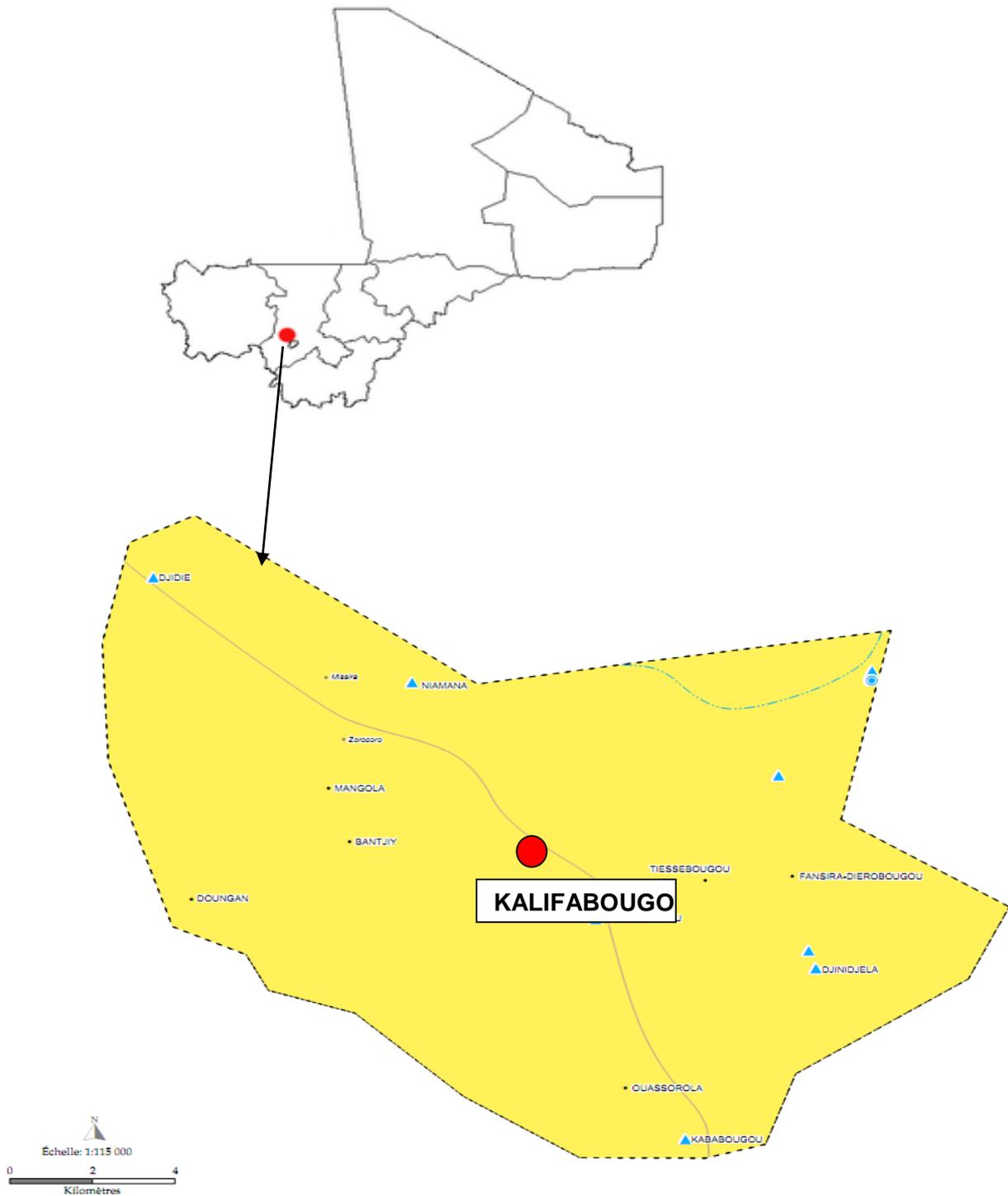
- Sa proximité par rapport au laboratoire du MRTC (inférieure à 60 km),
- L'intensité de la transmission à *P. falciparum*,
- Son isolement et la concentration des habitations (inf. 2 km²),
- La stabilité relative de sa population,
- L'existence d'un centre de santé communautaire ayant un dépôt de médicaments,
- Habitations et espaces similaires,
- Absence d'études antérieures .

2. Historique du village de Kalifabougou :

La commune rurale de Kalifabougou a pris le nom de son chef-lieu de commune. Le nom Kalifabougou vient du mot bambara « ka li fa » c'est-dire que, il y a plusieurs centaines d'années que les familles Konaré et Diarra sont venues se confier aux esprits du site. On y rencontre d'autres noms de famille comme les Traoré, les Doumbia, les Coulibaly. L'ethnie prédominante est le bambara qui cohabite avec les peulhs et les Sarakolés. La commune de Kalifabougou érigée en commune rurale par la loi n° 96-059 du 04 Novembre 1996 portant création des communes en république du Mali, appartient à l'arrondissement central du cercle de Kati.

3. Situation géographique :

CARTE DE LA REPUBIQUE DU MALI



Source : GIS DEAP/FMPOS(2011), mairie de la commune rurale de Kalifabougou

Figure 2: Situation géographique de Kalifabougou

La commune de Kalifabougou est située au nord-ouest du cercle de Kati, à environ 35 km. Ces autres limites sont :

- A l'Est par la commune rurale de Yelekebougou ;
- Au Sud-est par la commune rurale de Kambila ;
- Au Sud par la commune rurale de Diago ;
- Au Sud-ouest par la commune rurale de Dio-gare ;
- A l'Ouest par la commune rurale de Bossofala ;
- Au Nord-ouest par la commune rurale de Tjiba ;
- Au Nord par la commune rurale de Diedougou.

4. Démographie :

La commune rurale de Kalifabougou compte une population de 12 356 habitants (RACE) avec une densité de 47 habitants au km². La population est très jeune, plus de 45 % de la population ont moins de 15 ans. Le taux de natalité est d'environ 53 pour 1000, le taux de mortalité est de 9,2% et le taux d'accroissement est d'environ 4,4%. La religion dominante est l'islam avec 95% de la population, que côtoient des chrétiens et des animistes qui représentent 5%.

5. Ressources naturelles :

5.1 Sol : il a une superficie de 241,29 km² avec 8000 ha de terres cultivables, dont 4000ha exploitées.

5.2 Eau : la commune compte quelques marigots et mares constituant des gîtes larvaires qui tarissent très tôt après l'hivernage.

5.3 Forêt et faune: la végétation est en perpétuelle dégradation suites aux coupes abusives et aux feux de brousse incontrôlés. Cependant, on y rencontre quelques arbres :<< karité, Néré (Parkia biglobosa), Zaban (Saba-senegalensis), Pekou (Lannea microcarpa)>> (Raisin africain), Baobab, Caïlcédrat etc. Les animaux sauvages se font très rares dans la zone, on y rencontre quelques lapins, pintades et perdrix etc....

5.4 Carrière: la commune possède une carrière semi-industrielle dans le village de Kababougou qui est exploitée pour l'entretien de la piste principale Kati-Faladié (N'Tjiba) et pour les chantiers de Kati et Bamako.

6. Infrastructures et équipements:

Santé: La commune dispose :

1. Un CSCOM à Kalifabougou,
2. Une maternité à Niamana avec la présence d'un agent de santé communautaire (ASC)
3. Une maternité à Dougan avec la présence d'un agent de santé communautaire (ASC).

Le centre de santé de Kalifabougou : comprend :

1. Une salle de consultation générale,
2. Une salle de consultation pré natale,
3. Une salle d'accouchement
4. Deux salles d'observations,
5. Une salle de garde,
6. Une salle de chaîne de froid,
7. Une salle pour magasin,
8. Une salle de soins,
9. Un château d'eau,
10. Une salle pour un dépôt de médicaments,
11. Trois toilettes,
12. Trois salles construites pour laboratoire Immuno - Génétique (LIG).

Le personnel du centre est composé :

1. Un médecin comme chef de poste,
2. Un infirmier d'Etat
3. Une infirmière obstétricienne,
4. Deux matrones,
5. Une aide-soignante,
6. Un gérant de pharmacie
7. Un gardien.

L'équipe de recherche du DEAP est composée de :

1. Une coordinatrice clinique,
2. Trois investigateurs cliniques,
3. Un investigateur de laboratoire,
4. Un infirmier d'Etat,
5. Deux internes
6. Quatre (4) guides.

L'éducation: est composée de :

1. Trois écoles publiques,
2. Cinq (5) écoles communautaires,
3. Un Lycée privé
4. Une école professionnelle privée.

L'hydraulique: il existe 6 puits à grand diamètre et 10 forages.

Utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides et l'incidence du paludisme au sein d'une cohorte à Kalifabougou.

L'économie: deux caisses d'épargne et de crédits mises en place avec l'appui de l'ONG « Le Tonus », sont fonctionnelles à Kalifabougou; il existe également deux banques de céréales (wassala et djinidjela) et un périmètre maraîcher de 1ha½.

Administration: le siège de l'administration est la mairie. Kalifabougou dispose aussi de deux bureaux OHVN (Office de la Haute Vallée du Niger) et d'un magasin OHVN.

7. Activités socio-économiques et culturelles :

Agriculture: elle occupe presque la totalité de la population, cette agriculture est de 2 ordres : une agriculture sèche et le maraîchage. Pour l'agriculture sèche, elle concerne la céréaliculture (mil, sorgho, maïs, riz) et les cultures de rentes (coton, dah, arachide etc.).

Pour le maraîchage, il s'agit surtout de la pomme de terre, des patates, des choux, des tomates etc.

Élevage: il y est peu développé et c'est essentiellement un élevage de subsistance.

Foresterie: une partie des revenus financiers et de l'alimentation proviennent de l'exploitation des produits forestiers par les femmes (Zaban, néré, karité). On produit beaucoup de bois et charbon dont une partie pour la consommation domestique et l'autre partie vendue sur place aux grossistes.

8. Pluviométrie de Kalifabougou:

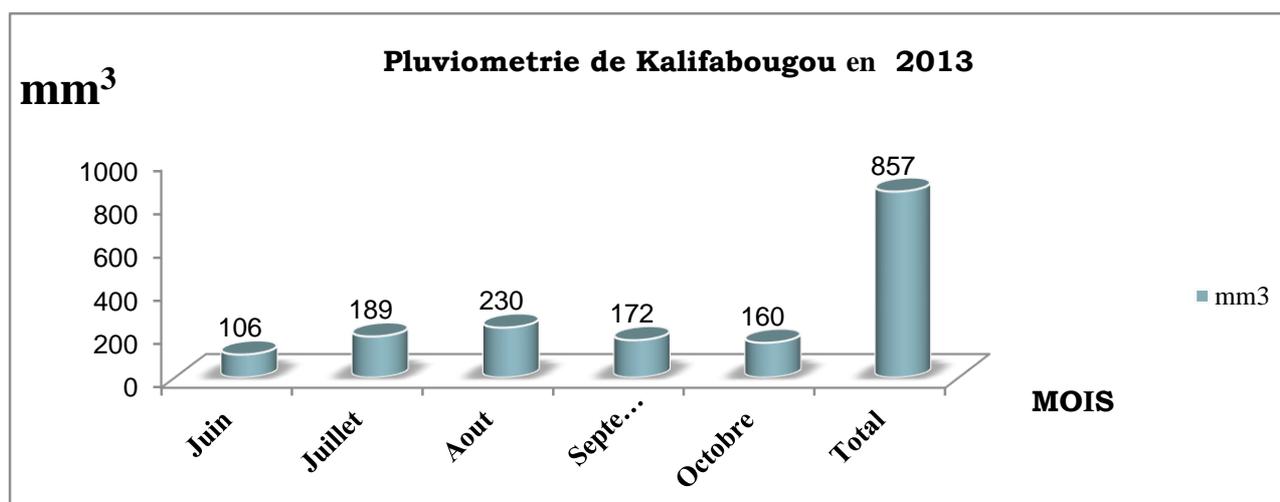


Figure 3 : pluviométrie de Kalifabougou 2013

Source : Météorologique Mairie de Kalifabougou.

B. Type d'étude :

C'était une étude rétrospective nichée au sein d'une cohorte basée sur l'utilisation de MII et l'incidence du paludisme.

C. Lieu d'étude:

L'enquête s'est réalisée dans le village de Kalifabougou et ses hameaux dans un rayon de 5km.

D. Période d'étude:

Notre enquête sur la MII s'est déroulée avant le début d'une saison de transmission de paludisme et au cours de la saison de transmission de mai à novembre 2013.

E. Population d'étude :

Notre enquête a été réalisée auprès des parents des enfants de moins de 7 ans, ensuite les 7 à 17 ans les participants au même titre que ceux de 18- 25ans au sein de la cohorte.

1. Critères d'inclusion :

1. De rester à Kalifabougou pendant la durée de l'étude
2. Etre âgé de 3 mois à 25 ans
3. Etre capable de donner son consentement éclairé et également son assentiment entre 7 et 17 ans.
4. Accepter que les échantillons de sang soient gardés pour des études futures.

2. Critères de non inclusion :

- Avoir un taux d'hémoglobine inférieur à 7 g/dl
- Etre sous antipaludiques, corticoïdes ou immunosuppresseurs
- Etre atteinte d'une maladie cardiaque sous-jacente, un trouble de saignement, ou d'autres conditions qui selon le jugement du clinicien augmenteraient le risque chez le sujet d'étude.
- Avoir une température axillaire supérieure ou égale à 37,5 degrés Celsius ou un signe évident d'infection aigue.
- Etre enceinte ou programmer de contracter une grossesse pendant la durée de l'étude.

F. Procédures de l'étude :

1. Dépistage et enrôlement :

Premier contact entre le participant et l'équipe de recherche après le consentement communautaire. Ce poste était composé d'un investigateur, d'un guide et d'un témoin. Le travail consistait à identifier les participants à travers un cahier de recensement.

L'investigateur clinique avait les tâches suivantes :

Expliquer l'étude et la procédure de consentement à chaque participant ou au parent/tuteur de chaque participant (pour les participants ayant moins de 18 ans) ; Si le parent ou le participant est consentant, s'assurer qu'il (ou le parent ou tuteur) a signé le consentement libre et éclairé. Pour les participants âgés de plus de 6 ans mais de moins de 18 ans, un assentiment a été aussi signé.

Tous les participants recevaient une copie du consentement et de l'assentiment. Après obtention d'un consentement éclairé et d'un assentiment, le volontaire passe pour les examens cliniques et biologiques comme décrits ci-dessous (évaluation clinique et biologique) ; s'il est jugé éligible à participer à l'étude, une carte d'identification lui est attribuée sur laquelle sont inscrits le numéro de recensement, la date et le numéro d'enrôlement. Cette carte est soigneusement gardée par le participant durant toute la durée de l'étude, à chaque visite le participant est identifié par sa carte.

2. Evaluation clinique :

Le passage à ce poste était sanctionné par un examen physique, dont le support était le questionnaire comportant les paramètres suivants : le numéro de dépistage, le résultat de l'examen clinique (plaintes, poids, taille, température axillaire, fréquence cardiaque et respiratoire, examen physique). Les participants étaient orientés dans une salle de prélèvement pour les paramètres biologiques à évaluer (goutte épaisse, confettis, taux d'hémoglobine, prélèvement veineux pour tous les participants).

❖ Matériels cliniques :

Thermomètre électronique (Spengler®), brassard électronique (Spengler®), stéthoscopes, pèse-personne (Seca®), boîte de chirurgie, les dossiers individuels des volontaires.

❖ Mode opératoire :

Nous avons procédé à :

L'interrogatoire : Il consiste à un interrogatoire orienté du volontaire ou son accompagnant si c'est un enfant à la recherche de signes et ou des symptômes de paludisme ainsi que de notion de prise médicamenteuse au cours des 30 derniers jours.

Le questionnaire de l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide était adressé à tous les participants de l'étude.

La prise des paramètres vitaux :

La prise de la température axillaire : était faite à l'aide d'un thermomètre électronique placé dans le creux axillaire. Elle était exprimée en degré Celsius. Toute élévation de la température non corrigée supérieure ou égale à 37,5 degrés Celsius était considérée comme fièvre.

La fréquence cardiaque (FC) : était prise à l'aide d'un tensiomètre électronique.

La fréquence respiratoire (FR) : était prise à l'aide d'un chronomètre et d'un stéthoscope.

La tension artérielle (TA) : était prise chez tous les participants âgé de plus de 4 ans à l'aide d'un brassard électronique.

La palpation de la rate: la splénomégalie est le témoin de la prémunition, sa présence et son degré chez les enfants de moins de 10 ans constituent un des marqueurs du niveau d'endémicité palustre (indice splénique).

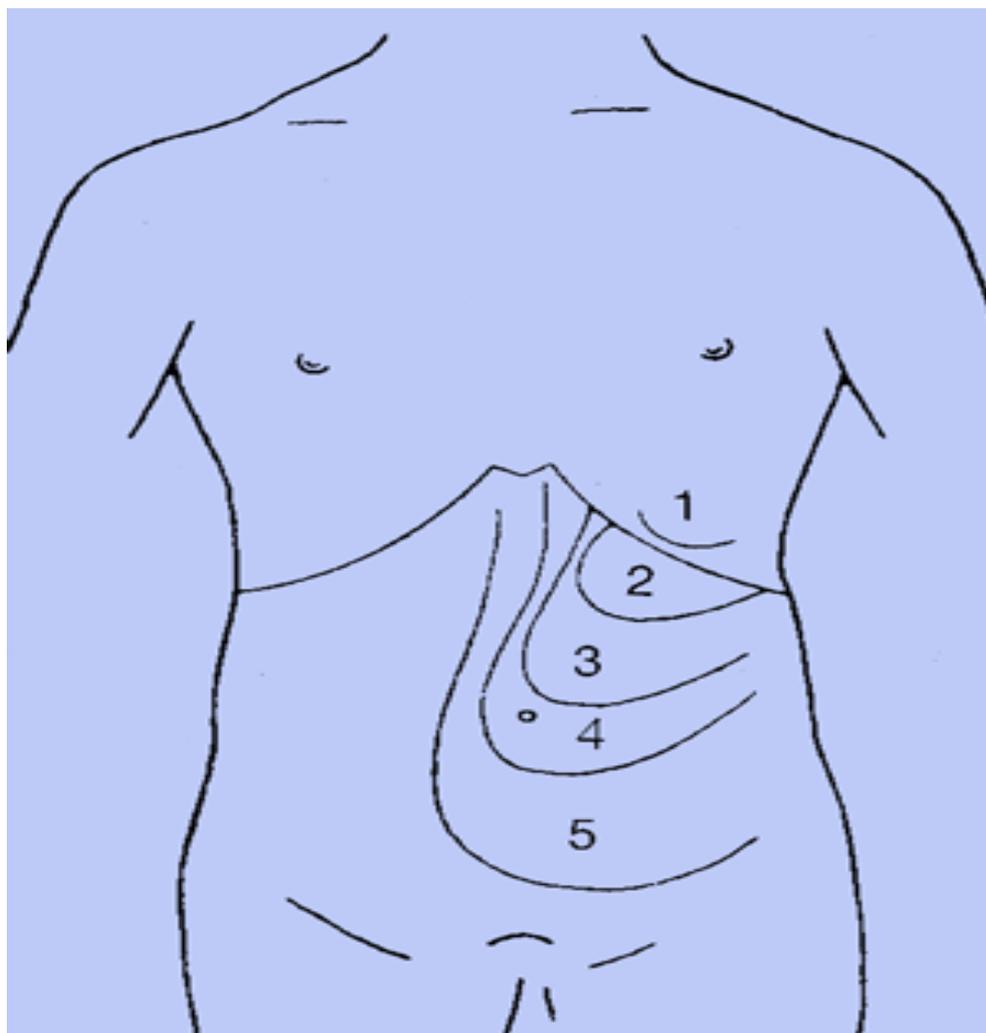


Figure 4: Image de la splénomégalie⁶²

Source : <http://mmmmaa.skyrock.com/2276843417-Splenomegalie.html>:site consulté le 09 Septembre 2016 à 22h30mn

Tableau IV: Classification de la splénomégalie selon Hackett 1944

Caractéristiques de la rate	Classe
Non palpable	0
Palpable à l'inspiration profonde	1
Ne dépasse pas une ligne horizontale passant à égale distance entre le rebord costal et l'ombilic.	2
Descend en dessous de cette ligne mais ne dépasse une horizontale passant par l'ombilic.	3
Descente au-dessous de l'ombilic sans dépasser une ligne passant à égale distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne	4
Descend au-delà de la limite précédente.	5

3. Etudes biologiques :

C'est le lieu de prélèvement d'échantillon de sang. Ici après identification et examen clinique, chaque sujet est piqué au doigt pour recueillir quelques gouttes de sang. Ce sang servait pour la détermination du taux d'hémoglobine, la confection du confetti et de la goutte épaisse (la lecture était faite ultérieurement) sauf s'il y avait des suspicions de paludisme. Dans ce cas la lame était lue le plus rapidement possible. Si le participant avait un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 7 g/dl, un prélèvement veineux était effectué pour les tests immunogénétiques.

❖ Matériels:

Lames porte-objet, vaccinostyles stériles, gants stériles, alcool, coton hydrophile, microscopes, housse de protection du microscope, marqueurs indélébiles, boîtes de collection type OMS, bacs de coloration, solution de Giemsa, eau distillée tamponnée, éprouvettes graduées, râtelier, papier confettis, minuterie, groupe électrogène, HemoCue®301, tube CPT, vacutainer.

✓ La réalisation de la goutte épaisse:

- ✓ Pour cette étude, les prélèvements sanguins étaient effectués à l'aide du même point de piqûre. En effet, il s'agit de désinfecter le bout du 3^e ou du 4^e doigt gauche avec l'alcool ; nettoyer avec du coton sec et faire une ponction capillaire avec un vaccinostyle stérile puis essuyer au tampon sec la première goutte de sang pour réaliser :

Technique : Une goutte de sang est déposée au centre d'une lame, à l'aide de l'extrémité d'une autre lame décrire des mouvements circulaires et centrifuges jusqu'à atteindre environ un centimètre de diamètre pendant 1 à 2 minutes. Les lames ont été séchées à l'air libre et ou à l'aide de séchoir électrique puis placés à l'abri de la poussière et des mouches.

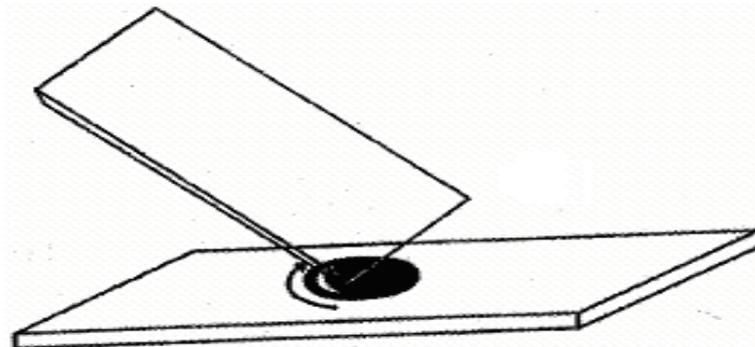


Figure 5 : technique de la goutte épaisse

Coloration : Colorer la lame une heure après la confection de la goutte épaisse, il faut recouvrir la lame avec la solution de giemsa à 10% dans l'eau distillée à pH neutre. Puis laisser en contact 20 minutes, rincer la lame avec de l'eau distillée ou simplement avec de l'eau propre et laisser sécher sur le râtelier

NB :

- les étalements trop minces ou trop épais ne se colorent pas bien
- Ne jamais fixer une goutte épaisse.

Lecture : elle consiste à identifier et à quantifier par champ microscopique les différents stades parasitaires sur 300 leucocytes. La lecture est faite à l'aide d'un microscope optique binoculaire en immersion à l'objectif 100

La parasitémie est quantifiée suivant la méthode quantitative leucocytaire, les parasites sont comptés en même temps que les leucocytes sur lames. Lorsque le nombre de 300 leucocytes est atteint, le compte est arrêté la parasitémie est obtenue par la formule suivante (**formule de trape**)⁶³:

$$P = (N \times 7500) / 300 \rightarrow P = 25 \times N \text{ parasites/mm}^3$$

P= parasitémie

N=nombre de parasites comptés au microscope

300=nombre de leucocytes comptés

7500= moyenne leucocytaire au Mali chez une personne par mm³ de sang

✓ **La détermination du taux d'hémoglobine :**

Le taux d'hémoglobine a été déterminé par la méthode spectrophotométrique en utilisant l'appareil portable HemoCue® (301) fonctionnant sur batterie ou sur courant alternatif.

Matériels et réactifs nécessaires pour le dosage avec l'HemoCue®

Principe de détermination du taux d'hémoglobine à l'HemoCue®

Il est basé sur la transformation de l'hémoglobine en acide méthémoglobinique dont l'absorption est mesurée aux longueurs d'ondes de 750 et 880 nm.

La méthémoglobine désoxycholate de sodium contenue dans la micro-cuvette hémolyse les hématies, le nitrite de sodium transforme l'hémoglobine en méthémoglobine et en acide de sodium qui en se liant à la méthémoglobine formera avec celle-ci de l'acide méthémoglobinique.

Mode opératoire pour le dosage à l'HemoCue®

- Allumer l'HemoCue® en position "power on" ;
- Tirer la porte cuvette en position d'insertion, on entend un déclic d'arrêt qu'on ne doit pas dépasser ;
- Attendre l'affichage de "READY" sur l'écran de lecture ;
- Tester l'HemoCue® avec la cuvette de contrôle ;
- Noter le résultat affiché après le bip sonore et vérifier qu'il ne diffère pas du résultat attendu donné par le fabricant sur la notice d'accompagnement (12 ± 0.3 g/dl);
- Doser les échantillons de la façon suivante : remplir la micro-cuvette (1 UI de sang) et placer dans la position de la lecture, puis remettre la porte cuvette dans la position d'insertion et le résultat s'affiche après un bip sonore ;
- Les résultats sont directement affichés sur l'écran de lecture du photomètre en g/dl.
- Les résultats sont portés sur la feuille de paillasse.

Confettis :

Une goutte de sang est déposée sur du papier buvard pour la détection des espèces de *Plasmodium* par PCR pour les recherches futures.

Ponction veineuse :

Collection de sang par ponction veineuse (8 ml de sang) pour le typage de l'hémoglobine, pour la séparation du plasma, des PBMCs et du culot de globules rouges pour les analyses immunologiques ultérieures

N.B : toutes les procédures cliniques et biologiques ont été effectuées en accord avec les principes de bonnes pratiques cliniques et de laboratoires.

4. Traitement :

Après la lecture, tous les volontaires ayant une goutte épaisse positive étaient traités, par l'association Arthemeter- lumefantrine (Co-artem®)

Protocole Co-artem® (comprimé de 20 mg d'Artemether/120 mg de lumefantrine).

Poids= 5-14 kg 1 Cp x 2/jour pendant 3 jours

Poids= 15-24 kg 2 Cp x 2/jour pendant 3 jours

Poids= 25-34 kg 3 Cp x 2/jour pendant 3 jours

Poids \geq 35 kg 4 Cp x 2/jour pendant 3 jours

Un intervalle de 8 heures était observé entre la première et la deuxième dose

5. Technique de collecte des données :

Les ont été collectées dans les cahiers d'observations et sur les dossiers individuels. Les dossiers et les Échantillons de produits biologiques des participants ne portent pas le nom, mais portaient un numéro d'identification attribué à chaque participant. Une série de monitoring interne et externe ont été instaurés pour une qualité des données. Il s'agissait d'un questionnaire élaboré préalablement et testé. Un questionnaire a été utilisé pour récolter les données cliniques et de laboratoires sur le terrain.

6. Traitement et analyse des données :

Les données sont faxées et traitées sur le logiciel iDatafax, saisies sur le logiciel Microsoft Excel (version 2017) et analysées par le logiciel STATA (version.12).

Les tests statistiques utilisés étaient : le chi carré(X²) qui teste les relations entre les variables qualitatives et le test de probabilité Exact de Fisher (p) lorsque les conditions d'application de chi carré n'étaient pas remplies. L'obtention d'une probabilité (p) inférieure ou égale à 0,05 ($\leq 0,05$) était en faveur de l'existence d'un lien statistique entre les variables comparées.

7. Comité d'éthiques :

7. 1 Considérations des participants :

La permission communautaire a été obtenue avant le début de l'étude; le consentement éclairé individuel et l'assentiment étaient administrés au dépistage. Les participants et leurs parents ou les personnes en charge des participants étaient informés des objectifs de l'étude, de la méthodologie et des risques et bénéfices potentiels. Chaque participant pouvait discuter, en présence du témoin, avec les investigateurs cliniques en charge de l'administration du consentement et avait l'opportunité de poser des questions avant de signer tout document de consentement. L'anonymat et la confidentialité ont été garantis par l'attribution de numéro d'identification. Les dossiers ont été rangés dans des armoires à clé accessibles aux seuls investigateurs de l'étude. Les volontaires étaient libres de se retirer de l'étude à tout moment.

7.2 Les risques et bénéfices:

L'état de santé du participant était entièrement pris en charge durant la période d'étude. La prestation des soins de santé a été nettement améliorée par la présence de l'équipe de recherche qui intervenait

en appui au personnel du CSCOM. Aussi minimes soient-ils des risques existaient, liés en grande partie à la douleur au point de piqûre, à l'infection du site de prélèvement veineux, risques minimisés par l'observation des règles de bonnes pratiques de laboratoire.

7.3 Approbation du comité d'éthique :

Cette étude a été préalablement soumise à l'IRB du NIAID/NIH des Etats-Unis d'Amérique (Instituts Nationaux de Santé des Etats-Unis d'Amérique) et approuvée sous le numéro 11-I-N126 et le comité éthique de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie de l'Université de Bamako, Mali.

V. RESULTATS

V. RESULTATS

1. Résultats descriptifs :

1.1 Tableau V: La répartition des participants selon les caractéristiques sociodémographiques

Caractéristiques sociodémographiques		Effectif	Fréquence	Total
Age	3 mois-4 ans	50	8,59%	
	5 -10 ans	303	52,06%	
	11- 17 ans	196	33,67%	582
	18 – 25 ans	33	5,67%	100%
Sexe	Masculin	307	52,96%	582
	Féminin	275	47,04%	100%
Ethnie	Bambara	521	89,51%	
	Peulh	35	6,01%	582
	Sarakolés	6	1,05%	100%
	Autres	20	3,43%	
Résidence	Kalifabougou	482	82,82%	582
	Hameaux	100	17,18%	100%

Au regard de nos résultats, la tranche d'âge majoritairement représentée était celle de 5- 10 ans avec 52,06%. Le sexe masculin était plus représenté 52,96%. L'ethnie Bambara était majoritaire 89,51%. Les résidents du village de Kalifabougou étaient plus représentés avec 82,82%.

1.2 Tableau VI : La répartition des participants selon la possession, l'utilisation de la MII et d'autres méthodes répulsives

		Effectif	Fréquence	Total
Possession de la MII	Oui	568	97,59%	582
	Non	14	2,41%	100%
Utilisation des MII	Régulière	471	82,92%	568
	Non régulière	97	17,08%	100%
Utilisation MII et d'autres méthodes de préventions	MII uniquement	471	80,93%	582
	MII+ d'autres méthodes répulsifs	97	16,66%	100%
	Uniquement d'autres méthodes répulsives	14	2,41%	

La majorité des volontaires notamment (97,59%) possédaient une MII, dont (80,93%) avait affirmé l'utilisation de la MII. Ceux utilisant les MII associées aux autres méthodes répulsives représentaient 16,66%. Les utilisateurs des autres méthodes répulsives seules étaient de 2,41%.

- ✓ **3 Tableau VII:** La répartition des participants selon les caractéristiques cliniques et biologiques à l'inclusion

			Effectif	Fréquence	Total
Caractéristiques Cliniques	Indice splénique (IS)	Rate non Palpable	573	98,45%	582
		Rate Palpable	9	1,55%	
Caractéristiques Biologiques	Indice plasmodique (IP)	GE+	89	15,29%	582
		GE-	493	84,71%	
	Taux d'hémoglobine (Hb)	Hb ≥11g/dl	288	49,48%	582
		Hb <11g/dl	294	50,52%	

A l'inclusion, l'indice splénique et l'indice plasmodique étaient respectivement de 1,55% et de 15,29%. La prévalence de l'anémie était de 50,52%.

- 1. 4 Tableau VIII:** L'incidence du paludisme maladie au cours du suivi.

		Effectif	Total
Maladie	Paludisme +	435	581
	Paludisme -	146	

Au cours de la saison de transmission, l'incidence du paludisme maladie était de 435.

1.5 Tableau IX: Le nombre d'épisodes palustres au cours du suivi.

Nombre d'épisodes palustres	Effectif	Fréquence
1	205	(47,13%)
2	127	(29,20%)
3	72	(16,55%)
4	25	(5,75%)
5	4	(0,92%)
6	2	(0,46%)
Total	435	(100%)

La majorité des volontaires ont fait au moins un épisode palustres soit 47,13%, et 2 volontaires ont fait six épisodes soit 0,46%.

1.6 Tableau X: La prévalence de l'anémie à l'inclusion et au cours du suivi mensuel.

Mois	Taux d'hémoglobine (Hb)		Effectif	Fréquence
	Hb \geq 11g/dl	Hb <11g/dl		
Mai	288 (49,48%)	294 (50,52%)	582	100%
Juin	429 (87,02%)	64 (12,98%)	493	100%
Juillet	475 (87,16%)	70 (12,84%)	545	100%
Août	390 (87,84%)	54 (12,16%)	444	100%
Septembre	412 (83,57%)	81 (16,43%)	493	100%
Octobre	411 80,12%	102 (19,88%)	513	100%
Novembre	444 (90,98%)	44 (9,02%)	488	100%

La plus grande fréquence de l'anémie a été enregistrée au mois de mai avec 50,52% et la plus faible au mois de novembre avec 9,02%.

2. Résultats analytiques :

2.1 Tableau XI: L'utilisation des MII en fonction de la résidence des participants

		Résidence		Total	X ² =0,2817 p=0,596
		Kalifabougou	Hameaux		
Utilisation des MII	Régulière	394 (83,65%)	77 (16,35%)	471 100%	
	Non régulière	79 (81,44%)	18 (18,56%)	97 100%	
Total		482 (83,27%)	95 (16,73%)	568 100%	

Une relation statistiquement significative n'a été trouvée entre l'utilisation des MII et la résidence avec (P=0,596).

2. 2 Tableau XII: L'utilisation des MII en fonction de la survenue du paludisme maladie

		Survenue de la Maladie		Total	X ² =0,0190 p=0,890
		Sans paludisme	Paludisme		
Utilisation MII	Régulière	118 (25,11%)	352 (74,89%)	470 100%	
	Non régulière	25 (25,77%)	72 (74,23%)	97 100%	
Total		143 (25,22%)	424 (74,78%)	567 100%	

Il n'y a pas d'association statistiquement significative entre l'utilisation des MII et la survenue du paludisme avec (p=0,890).

2. 3 Tableau XIII: L'utilisation des MII en fonction du nombre d'épisodes palustres au cours de la saison de transmission

		Nombre d'épisodes palustres			Total	
		1	2 – 3	4 – 6		
Utilisation des MII	Régulière	163 (46,30%)	164 (46,60%)	25 (7,10%)	352 100%	X ² =10,83
	Non régulière	42 (50,60%)	35 (42,17%)	6 7,23%	83 100%	P=0,004
Total		205 47,12%	199 45,75%	31 7,13%	435 100%	

Nous avons trouvé une relation statistiquement significative entre l'utilisation des MII et le nombre d'épisodes palustres (p=0,004).

2. 4 Tableau XIV: L'utilisation des MII en fonction des porteurs asymptomatiques du paludisme

		Porteurs asymptomatiques		Total	
		Sans paludisme	Paludisme		
Utilisation des MII	Régulière	401 (86,05%)	65 (13,95%)	466 100%	X ² =4,5813
	Non régulière	84 (77,78%)	24 (22,22%)	108 100%	
Total		485 (84,49%)	89 (15,51%)	574 100%	p=0,032

L'utilisation de la MII à un lien statistiquement significatif avec les porteurs asymptomatiques du paludisme (p=0,032).

2. 5 Tableau XV: L'utilisation des MII en fonction de la prévalence de l'anémie au cours du suivi mensuel.

Mois	MII		Anémie Taux d'hémoglobine (Hb)		Total	X ² P
			Hb ≥ 11g/dl	Hb < 11g/dl		
Juin	Utilisation	Régulière	343(69,58%)	53(10,75%)	493 (100%)	X ² =0,2881 p=0,591
		Non régulière	86(17,44%)	11(2,23%)		
Juillet	Utilisation	Régulière	384(70,45%)	56(10,27%)	545 (100%)	X ² =0,0278 p=0,868
		Non régulière	91(16,70%)	14(2,56%)		
Août	Utilisation	Régulière	315(70,94%)	48(10,81%)	444 (100%)	X ² =2,0966 p=0,148
		Non régulière	75(16,90%)	6(1,35%)		
Septembre	Utilisation	Régulière	326(66,12%)	69(14%)	493 (100%)	X ² =1,5603 p=0,212
		Non régulière	86(17,45%)	12(2,43%)		
Octobre	Utilisation	Régulière	328(63,94%)	85(16,57%)	513 (100%)	X ² =0,6481 p=0,421
		Non régulière	83(16,18%)	17(3,31%)		
Novembre	Utilisation	Régulière	356(72,95%)	39(8%)	488 (100%)	X ² =1,8558 p=0,173
		Non régulière	88(18,03%)	5(1,02%)		

Au cours du suivi, l'utilisation des MII n'avait pas de lien statistiquement significatif avec l'anémie (p>0,05).

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION:

Nous avons effectué une étude rétrospective basée sur l'utilisation de la MII chez 582 participants enrôlés au sein d'une cohorte initiée en mai 2011 à Kalifabougou, au Mali. Nous avons évalué l'association entre utilisation de MII et incidence du paludisme au cours d'une période allant de mai à novembre 2013.

1. Caractéristiques socio- démographiques:

Sur les 582 volontaires inclus, la tranche d'âge la plus représentée était celle des enfants âgés de 5- 10 ans avec 52,06%, suivi des enfants âgés de 10- 17 ans avec 33,10%. Les adultes ne représentaient que 5,67% de la population d'étude.

Le sexe masculin était majoritaire avec 52,96% et un sex- ratio de 1,1 en faveur des hommes. L'ethnie Bambara était la plus représentée avec 89,51%, suivi des peulhs 6,01%, sarakolés 1,05% et des autres ethnies 3,43% au sein de la population d'étude.

La plupart de nos participants résidaient dans le village de Kalifabougou avec 82,82% contre 17,18% dans les hameaux.

2. La Possession des moustiquaires imprégnées d'insecticides :

Dans notre cohorte, la grande majorité des participants 97,59% avaient affirmés posséder une moustiquaire imprégnée. Ce taux élevé de couverture en moustiquaires s'explique par des campagnes de distribution massive de MII effectuées à Kalifabougou en juin 2012 par le PNLP du Mali et aussi par ses partenaires. Notre résultat est supérieur à celui obtenu par l'enquête sur les indicateurs du paludisme (EIP) au Mali où 93% de la population possédait en milieu rural une MII en 2015⁶⁴.

En revanche, il reste supérieur à ceux de I. Ouédraogo qui avait obtenu 95,5% en 2009 au Burkina Faso⁶⁵ ; de Traoré qui avait eu 85,9% en 2010 à Koulouba en commune III du district de Bamako⁶⁶ et aussi de I. Kourouma qui avait également obtenu 63% en 2010 en Guinée Conakry⁶⁷.

Selon le rapport de l'OMS à l'échelle mondiale en 2015, le pourcentage des ménages possédant au moins une MII a augmenté pour atteindre 79%⁶⁸.

3. L'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides:

Le taux d'utilisation des MII affirmé par les participants était de 80,93%. Lequel est similaire à ceux obtenus par Koné 79,2% en 2011 à Darsalam en commune III du district de Bamako⁶⁹ et de Philippe et coll qui avaient obtenu 80,2% en 2013 en République Démocratique du Congo⁷⁰.

En revanche, il est supérieur à celui obtenu par l'enquête sur les indicateurs du paludisme (EIP) au Mali 72% en 2015 en milieu rural⁶³. Il reste largement inférieur à ceux de Traoré qui avait obtenu 98,1% en 2013 à Samè en commune III du district de Bamako⁷¹ et de Jean. Philippe et coll qui ont également obtenu 94,3% en 2010 en République de Côte d'Ivoire⁷².

4. L'indice plasmodique à l'inclusion et au cours du suivi:

L'indice plasmodique à l'inclusion était de 15,29%. Ce résultat est similaire à celui trouvé par Dia 15,7% en avril 2007 à Kambila⁷³. Il est inférieur à celui obtenu par A. Bangoura 21% au mois de mai 2011 au sein de la même cohorte à Kalifabougou⁷⁴. Cette différence s'expliquerait par la présence de l'équipe de recherche de MRTC avec le suivi mensuel et régulier des participants.

Au cours du suivi, le taux d'incidence palustre était 74,87%, il correspond à celui d'une zone hyper endémique qui est entre 51-75% selon la classification de Yaoundé⁷⁵.

Notre résultat est supérieur à ceux obtenus par Sangho et coll qui était 61,7% en 2000 à Faladie – Kati⁷⁶ et de Bougouma. C soit 61,2% en 2004 dans une zone hyper endémique au Burkina Faso⁷⁷. En revanche ce résultat inférieur à ceux obtenus par M Konaté 77,84% en 2011 au sein de la même cohorte⁷⁸, de Dia 85,78% en 2009 à Kambila⁷² et aussi de Dolo et coll 78,5% en 2003 à Bancoumana chez les enfants de 1 à 4 ans⁷⁹.

5. La prévalence de l'anémie:

La prévalence de l'anémie à l'inclusion était de 50,52%, similaire à celle obtenue par EDSM-V qui était de 52% d'anémie modérée en 2012 au Mali⁸⁰.

Notre prévalence d'anémie est supérieure à celles obtenues par d'Y Tolo soit 42,3% en 2003 à Koro chez les Peulhs⁸¹ et de V. Khieu et coll soit 24% chez les enfants scolarisés en 2006 au Cambodge (Asie du sud-est)⁸². Cependant, elle reste nettement inférieure à celles obtenues par Dakouo B 70,5% en 2002 à Doneguebougou⁸³ et par l'ONG Save the Children qui avait trouvé une prévalence de 68% chez les enfants scolarisés en 1999 dans le cercle de Kolondiéba (région de Sikasso)⁸⁴.

Cette différence avec l'étude de Dakouo B pourrait s'expliquer par sa cohorte qui ne concernait que

les enfants de 6 mois à 6 ans. Aussi la différence avec l'étude de Sikasso pourrait s'expliquer par la méthodologie utilisée : en effet, ils ont défini l'anémie comme un taux d'hémoglobine <12g/dl tandis que dans le présent travail on parle d'anémie pour un taux d'hémoglobine <11g/dl.

6. L'indice splénique à l'inclusion:

Le taux d'indice splénique à l'inclusion était de 1,55%. Ce résultat est similaire à celui d'Y. Samaké soit 1,7% en 2010 à Kollé⁸⁵. Cependant, il est inférieur à ceux obtenus par Ballam. A soit 2,2% en Mai 2008 à Doneguebougou chez les enfants scolaires⁸⁶ et aussi d'A. Bangoura soit 14,5% en mai 2011 au sein de la même population d'étude⁷³. Cette différence avec l'étude d'A Bangoura pourrait s'expliquer d'une part le suivi régulier des volontaires par l'équipe de recherche du DEAP depuis 2011.

7. Utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides et porteurs asymptomatiques :

Nous avons trouvé une relation statistiquement significative entre l'utilisation de la MII et le portage asymptomatiques du paludisme avec $p=0,032$). Notre résultat est similaire à celui de **Ossinga** et coll en 2013 à Kisangani en RDC, où les donneurs bénévoles de sang n'utilisant pas la MILD étaient 4 fois plus exposés au portage asymptomatique du paludisme comparé à ceux rapportant son utilisation avec un $OR=3,89$ ⁸⁷. Par contre Sompwe Eric et coll en 2013 à Lubumbashi en République Démocratique du Congo, n'ont démontré aucune association significative entre l'utilisation des MILD la parasitémie asymptomatique avec un $OR= 0,2$ ⁸⁸.

8. Le nombre d'épisodes palustres :

Le nombre d'épisodes palustres enregistrés au cours du suivi variait de 1 à 6 épisodes. Nos résultats sont supérieurs à ceux de B. Kamaté qui avait obtenu un nombre qui variait de 1 à 3 épisodes palustres en 2000 à Sotuba⁸⁹. En revanche, nos résultats sont inférieurs à ceux de Konaté qui avait obtenu un nombre 1 à 7 épisodes palustres en 2011 au sein de la même cohorte à Kalifabougou⁷⁷ et de J. Kaboré les même en 2011 à Banfora au Burkina Faso⁹⁰.

VII. CONCLUSION

VII. Conclusion:

Au terme de notre étude, nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre l'utilisation des MII et la survenue du paludisme et aussi entre utilisation des MII et l'anémie.

En revanche, nous avons trouvé une association statistiquement significative entre l'utilisation régulière des MII et le portage asymptomatique du paludisme. De même, une association statistiquement significative a été trouvée entre l'utilisation régulière des MII et le nombre d'épisodes palustres. En effet nos résultats confirment que l'utilisation régulière des MII est un moyen de protection contre le risque du portage asymptomatique du paludisme et le nombre d'épisodes palustres.

VIII. RECOMMANDATIONS

VIII. RECOMMANDATIONS:

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

Aux autorités politiques :

1. Initier dans les activités du PNLP les campagnes de distribution gratuite des MII à toute la population selon les normes de l'OMS,
2. Intégrer dans le plan d'action du PNLP des activités de suivi et l'évaluation de l'utilisation des MII

Aux chercheurs:

3. Encourager les études et les recherches opérationnelles sur l'utilisation des MII
4. Investir pour une étude à grande échelle afin de mieux comprendre le lien entre l'utilisation des MII et le portage asymptomatique du paludisme.

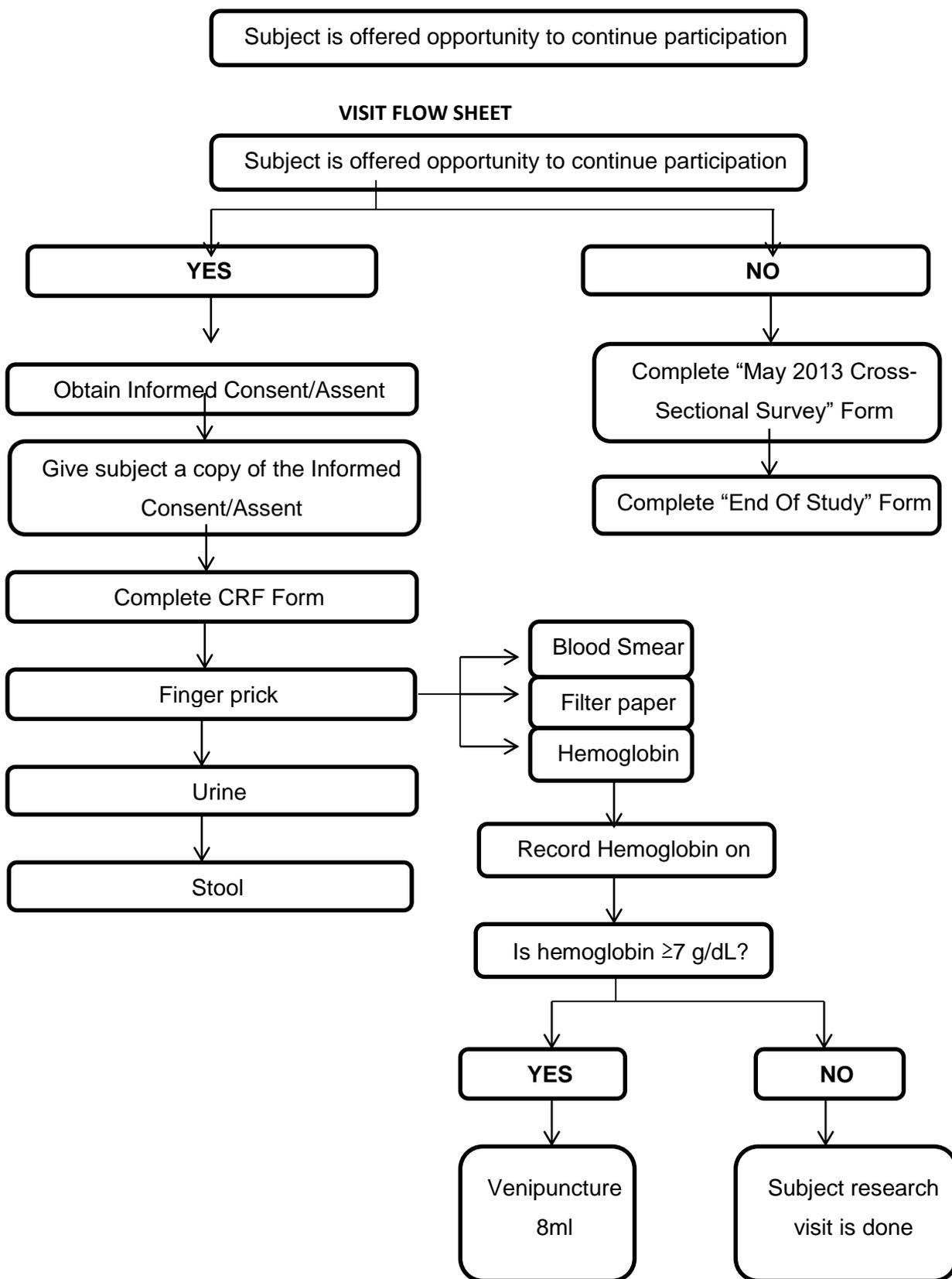
Aux autorités communales de Kalifabougou:

5. Inscrire la promotion de l'utilisation des MII dans les plans d'action de la commune
6. Utiliser les médias locaux et les affiches de publicité pour informer la population sur l'usage des MII.

A la Population de Kalifabougou:

1. Veiller à ce que toute la population dorme régulièrement et permanemment sous MII
7. Utiliser et entretenir de façon appropriée les MII
8. Participer aux études de recherche sur le paludisme.

APRIL-MAY 2013 CROSS-SECTIONAL SURVEY
(Fill out for all subjects who continue participation)



-I-N126, Naturally Acquired Malaria Immunity APRIL-MAY 2013 CROSS SECTIONAL SURVEY 2013

Sujet ID #

Surveillance de la moustiquaire imprégnée d'insecticides

1. a Possédez-vous une MII dans votre concession?

Oui* Non

Si oui, combien de MII, avez-vous à la maison ?

Si oui, combien de MII avez-vous utilisez l'année dernière ?

1. b Comment utilisez-vous les MII dans votre concession

- Tous les jours
- Quelquefois/semaine
- Une fois/semaine
- Jamais
- Ne sait pas

If NO, skip to Question 5

2. Quels sont les membres de votre famille qui utilisent la moustiquaire

- Personne Adultes
- Enfants de moins de 4ans Tout le monde
- Enfants agés de 4- 17 ans Ne sait pas

3. Quels sont les membres de votre famille qui ont utilisé la moustiquaire hier soir ?

- Personne Adultes
- Enfants de moins de 4 ans Tout le monde
- Enfants âgés de 4- 17 ans Ne sait pas

4. Utilisez-vous d'autres mesures pour éloigner les moustiques de votre famille et de votre concession ? Oui Non

5. Si oui, quelles mesures? _____

6. Quels sont les membres de votre concession qui dorment souvent sans moustiquaires ?

- Personne Adultes
- Enfants de moins de 4 ans Tout le monde
- Enfants âgés de 4-17 ans Ne sait pas

Investigator/Designee Signature _____ Date _____

IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. **Gentillini M. et al:** Médecine Tropicale, Paludisme. 6ème Ed. Lavoisier, 2012
2. **John Williams1 et al :**Non *falciparum malaria* infections in pregnant women in West Africa, *Malar J* (2016) 15:53 DOI 10.1186/s12936-016-1092-1
3. **Jacquemin, Pierre (médecin).** Abrégé de parasitologie clinique. / 2e édition revue et mise à jour / Masson / 1980, cop. 1979
4. **Swedish traveler with *Plasmodium knowlesi malaria* and visiting Malaysian. Borneo, Bronner U, Divis PC, Färnet A, Singh B. *Malar J.*2009. Jan 1 6; 8:15 (le 08-08-2012).**
<http://www.malariajournal.com/content/8:1/15>
5. **WHO, WHO Global Malaria Programme, World Malaria Report 2016**
<http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/report/en/> le 20 -02- 2017 à 20h00 mn
6. <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/report/en/> le 21-04 -2017 à 22h00 mn
7. **Enquête sur les Indicateurs du Paludisme au Mali (EIPM) en, 2015 :**
<https://dhsprogram.com/pubs/pdf/MIS24/MIS24.pdf> , le 21- 04 -2017 à 24h30 mn
8. **Bernabeu et al.** *Malaria Journal* 2012, 11:405
<http://www.malariajournal.com/content/11/1/405>
9. **OMS -** Stratégies de lutte contre le paludisme dans la région africaine et étapes pour leur mise en œuvre. Cahiers Techniques AFRO, 1993, 23, 1-20.
10. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205422/1/WHO_HTM_GMP_2016.2_fre.pdf site consulté le 25-04-2017 à 11h12mn
11. **Anno'fel- Parasitologie – Mycologie**, 1ère édition, format utile ; Paris 96-97.
12. **Le Bras M, Denis Malvy.** Vaccination antipaludique : acquis et controverses. *Rev. Prat. (Paris)*. 48(3) : 291-295 Feb 1998.
13. <http://www.insectecran.com/maladie/paludisme-malaria/dans-le-monde> site consulté le 03 -03 -2016.à 10h10mn
14. **Hamon, J., Eyraud, M., Diallo, B., Dyenkouma, A., Choumara, H.B. et Sylla, O.** *La Revue : Les moustiques de la république du Mali (Dipt. Culidae)*. 1961.
15. **Doumbo O, Koité O, Traoré SF, Sangare O, Coulibaly A, Robert V, Soula G, Quilici M, Touré YT:** Les aspects parasitologiques de l'épidémiologie du paludisme dans le sahara malien. *Médecine d'Afrique Noire* 1991, 38:7.

16. **Menard D, Barnadas C, Bouchier C, Henry-Halldin C, Gray LR, Ratsimbaoa A, Thonier V, Carod JF, Domarle O, Colin Y, Bertrand O, Picot J, King CL, Grimberg BT, Mercereau-Puijalon O, Zimmerman PA:** *Plasmodium vivax* clinical malaria is commonly observed in Duffy-negative Malagasy people. Proc Natl Acad Sci U S A 2010, 107:5967–5971.
17. **Anonyme Manuel de prise en charge du paludisme au Mali.** Programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) 2009
18. **Bronner U, Divis PC, Farnet A, Singh B.** Swedish traveler with *Plasmodium Knowlesi* malaria after visiting Malaysian Borneo. Malar J.2009 janv 16, 8
19. **O'FELLANN.** Paludisme In parasitologie médicale. Ed. C. et R 1987 ; 3ème Ed
20. **PENE P, DELMONT J.** Exposé de synthèse sur l'épidémiologie et le traitement de la femme enceinte en Afrique sud saharienne. Bull soc Path Ex 1991 ; (84) : 492-496
21. **<http://ebischoff.free.fr/Palu/palu2.html>.** Site consulté le 10 Septembre 2016
22. **Anonyme : Vade-mecum** pour la prise en charge du paludisme grave et compliqué; OMS, 1991.
23. **GREENBERG AG:** Parasitology of malaria. Am J med1996; 101-114.
24. **PONGPONRAT E, RIGANTI M., PUNPOOWONG B., and AIKAWA M:** Micro vascular sequestration of parasitizes erythrocyts in human falciparum malaria: a pathological study. Am J Trop Med Hyg 1991; 44:168- 175.
25. **SERGEANT E.** Recherches expérimentales sur l'infection latente et la prémunition dans le paludisme. Arch. Institut Pasteur Algerie 1950; 28: 33 - DRUILHE I?, PERIGNON J-L. -A hypothesis about the chronicity of malaria infection. *Parasitol. Today* 1997; 13 : 353-357
26. **DOLO A., KONARE A., OUATTARA A., THERA M. A., POUDIOUGOUB., MAIGA B., DIALLO M., DOUMBO O.** Intérêt des nouvelles techniques de diagnostic rapide du paludisme au Mali. Mali Médical 2002.Tome XVII, No 3ET 4.
27. **De Gentile L, Geneviève F.** Le paludisme d'importation : diagnostic au laboratoire. Rev Fr Lab 2000; 321 : 25-9.
www.latunisiemedicale.com/article-medicale-tunisie_2949_fr
28. **UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone ...** Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie. (ANOFEL). 2014 pages 70-71
<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/poly-parasitologie.pdf>
29. **UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone .** Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie. (ANOFEL). 2014 page 72

<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/poly-parasitologie.pdf>

30. Hermsen CC, Telgt DS, Linders EH, van de Locht LA, Eling WM, Mensink EJ, et al. Detection of *Plasmodium falciparum* malaria parasites in vivo by real-time quantitative PCR. *Mol Biochem Parasitol.* 2001; 118:247-51.

31. Rougemont M, Van Saanen M, Sahli R, Hinrikson HP, Bille J, Jatton K. Detection of four Plasmodium species in blood from humans by 18S rRNA gene subunit-based and species-specific real-time PCR assays. *J Clin Microbiol.* 2004; 42:5636-43.

32. Abdul-Ghani R, Al-Mekhlafi AM, Karanis P. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) for malarial parasites of humans: would it come to clinical reality as a point-of-care test? *Acta Trop.* 2012; 122:233-40.

33. Polley SD, Mori Y, Watson J, Perkins MD, Gonzalez IJ, Notomi T, et al. Mitochondrial DNA targets increase sensitivity of malaria detection using loop-mediated isothermal amplification. *J Clin Microbiol.* 2010; 48: 2866-71.

34. Schneider P, Schoone G, Schallig H, Verhage D, Telgt D, Eling W, et al. Quantification of *Plasmodium falciparum* gametocytes in differential stages of development by quantitative nucleic acid sequence- based amplification. *Mol Biochem Parasitol.* 2004; 137:35-41.

35. Stephanie Dellicour et al : First-trimester artemisinin derivatives and quinine treatments and the risk of adverse pregnancy outcomes in Africa and Asia: A meta-analysis of observational studies

36. Schultz LJ, et al. The efficacy of antimalarial regimens containing sulfadoxine-pyrimethamine and/or chloroquine in preventing peripheral and placental Plasmodium falciparum infection among pregnant women in Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1994 ; 51 : 515-22.

37. Shulman CE, et al. Intermittent sulphadoxine- pyrimethamine to prevent severe anaemia secondary to malaria in pregnancy: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 1999; 353 : 632-6.

38. Konate AT et al. Intermittent preventive treatment of malaria provides substantial protection against malaria in children already protected by an insecticide-treated bednet in Burkina Faso: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS Medicine*, 2011, 8:e1000408.

39. Dicko A et al. Intermittent preventive treatment of malaria provides substantial protection against malaria in children already protected by an insecticide-treated bednet in Mali: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS Medicine*, 2011, 8:e1000407.

40. Cisse B et al. Seasonal intermittent preventive treatment with artesunate and sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of malaria in Senegalese children: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*, 2006, 367:659-667.

41. Brian Greenwood^{1*}, Alassane Dicko², Issaka Sagara², Issaka Zongo³, Halidou Tinto³, Matthew Cairns⁴, Irene Kuepfer¹, Paul Milligan⁴, Jean-Bosco Ouedraogo³, Ogobara Doumbo² and Daniel Chandramohan:

Seasonal vaccination against malaria: a potential use for an imperfect malaria vaccine :
<https://www.researchgate.net/publication/31663979>

42. Programme National de lutte contre le paludisme au Mali : rapport janvier 2005.

43. Yoro Diallo : L'étude expérimentale sur l'utilisation des moustiquaires imprégnées au Deltaméthrine à 8 mg /m² dans la lutte contre la transmission du paludisme, Thèse de Médecine 1982 P-8

44. http://www.memoireonline.com/12/09/3027/m_Evaluation-des-connaissances-attitudes-et-pratiques-des-habitants-de-bumbu-face-a-l'utilisation-de-6.html site consulté le-24-12-2015 à 22h30mn.

45. World Malaria Report 2009, OMS, page 105

46. PILLYE : Association des professeurs de pathologies infectieuses et tropicales (APITT) Maladies infectieuses (1994). Ed. 2M2.

47 . Hamon, J., PAL, R., 1968, Practical implications of insecticide resistance in arthropods of medical and veterinary importance, Doc.non-published by WHO/VBC/68.106 (Davidson and Zahar).

48 . Guillet P., Atelier lutte anti vectorielle. Les principales familles d'insecticides et leurs modes d'action. Montpellier, OMS, 31/08-2/09/1999.

49 . Vulule JM, Beach RF, Atieli FK, Mount DI et Mwanfi RW. Reduced susceptibility of *Anopheles gambiae* to permethrin associated with the use of permethrin-impregnated bednets and curtains in Kenya. ,*Med Veter Entomol*, 1994,8, 71-75.

50. Akegbeto M., Nahum A. Impact des moustiquaires imprégnées de deltaméthrine sur la transmission du paludisme dans un milieu côtier lagunaire, Bénin. *Bull Soc Pathol Exot*, 1996, 89, 291-298.

51. AKOGBÉTO M : Etude des aspects épidémiologiques du paludisme côtier lagunaire au Bénin. Thèse de Doctorat ès-science, Université de Paris XI, 1992.

52 .A. Diabaté, T Baldet, F Chandre, M. Akogbeto, P. Guillet, T.R. GUIQUEMDE, J.M. HOUGARD. Impact des variations spacio-temporales chez *An.gambiae* et les formes moléculaires sur l'état de la résistance aux pyrethrinoides et au DDT au Burkina Faso. Rapport MIM/AFRO/OMS/TDR, Hararé 2001.

- 53 .Touré, Y.T., Cah. O.R.S.T.O.M.**, sér.Ent.Méd.et Parasitol., vol.XX, n°2, 1982 :125-135 : Etude de la sensibilité d'Anopheles gambiae senso lacto aux insecticides dans la zone de savane soudanienne au Mali.
- 54 . Touré, Y.T** The current stage of study of malaria vectors and vectorial campaign in West Africa. Trans.r.Soc.Trop.Med.hyg.1989, 83, 39-41.
- 55 . Touré, Y.T.** Biologie des Anophèles (Diptères, Culicinae) dans une zone de Savane Soudanienne au Mali (village de Banambani.) Incidence sur la transmission du paludisme et de la filariose de Bancroft. Thèse de 3ème cycle, Centre Pédagogique Supérieur, 1979, Bamako, Mali.
- 56 .Mamadou Cissouma.** : Sensibilité aux insecticides et caractérisation moléculaire du complexe *Anopheles gambiae* dans les localités de Banambani et de Pimperena au Mali. Thèse de Doctorat en Médecine, 2004, Bamako, Mali.
- 57. OMS | Paludisme : www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/**
Paludisme. Aide-mémoire N°94. Avril 2017
- 58. Organisation Mondiale de la santé .**World malaria report 2009
- 59. PILLYE. (1994)** : Association des professeurs de pathologies infectieuses et tropicales (APITT) Maladies infectieuses. Ed. 2M2.
- 60. Plan Stratégique 2013-20 17** : Programme National de lutte contre le paludisme p-50
- 61. Denis Boulanger. Jean Biram Sarr, Florie Fillol, Cheikh Sokhna, Badara Cisse, Anne Schacht, Jean- François Trape, Gilles Riveau, François Simondon, Brian Greenwood, Franck Remoué.** Immunological conséquences of intermittent preventive traitement against malaria in senegalese preschool children. Malaria Journal 2010, 9 : 363
- 62. <http://mmmmao.skyrock.com/2276843417-Splenomegalie.html>:site** site consulté le 09 Septembre 2016 à 22h30mn
- 63. TRAPE J.F. 1985:** Rapid evaluation of malaria1 parasite density and standardization of thick smear examination for epidemiological investigations. Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg., 79,2: 181-184.
- 64. Enquête sur les Indicateurs du Paludisme au Mali (EIPM)** en, 2015 : <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/MIS24/MIS24.pdf>, le 21- 04 -2017 à 24h30 mn

65. Issa Ouédraogo : Etude des déterminants de l'utilisation des Moustiquaires Imprégnées d'Insecticides à Longue Durée d'Action (MILDA) après une campagne de distribution en 2009 dans le District Sanitaire de Diébougou, BURKINA FASO, MRO Epivac8 , novembre 2010 page 4- 5.

66. Djakaridja S Traore: Connaissances pratiques et utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides par la population de l'aire de santé du CSCOM de Koulouba en commune III du district de Bamako au cours de l'année 2010.

67. Ismail Kourouma: Evaluation de la disponibilité et de l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide pour prévenir le paludisme chez les enfants de 0 à 5ans en 2010 en Conakry(Guinée).

68. WHO, WHO Global Malaria Programme, World Malaria Report 2016
<http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/report/en/> le 20 -02- 2017 à 20h00 mn

69. Ramata Koné: Perception et usage de la moustiquaire imprégnée d'insecticide pour la lutte antipaludique au sein des ménages à Darsalam et au Badialan III en commune III de Bamako; Thèse de médecine 2011 p-46.

70. Cilundika Mulenga Philippe et al. The Pan African Medical Journal - ISSN 1937-8688. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Available online at: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/23/101/full>

71. Mahamadou Kassa TRAORE: Utilisation des Moustiquaire Imprégnés d'Insecticides et la Survenue du Paludisme au sein des Ménages de Samé en Commune III du District de Bamako. Thèse Medecine 2013 p -61.

72. KIMOU Jean Philippe.: Evaluation de l'utilisation des Moustiquaires Imprégnées à Longue Durée d'Action 21 mois après leur distribution dans le district sanitaire Jacquville en Côte d'Ivoire en 2010, P-60

73. Seydou Dia : Epidémiologie du paludisme dans une zone soudanoguinéenne du Mali, Kambila cercle de Kati Année: 2006 -2009

74. Alassane Bangoura: Epidémiologie du paludisme en saison sèche à Kalifabougou, cercle de Kati, Mali 2011p-83

75. Pene P, Delmont j. Exposé de synthèse sur l'épidémiologie et le traitement de la femme enceinte et de l'enfant en Afrique sud saharienne. Bull soc Path Ex 1991 ; (84) :492496.

76. SANGHO H, SOW S, DIALLO M, SACKO M, DIAWARA A, SANGO H.A , DOLO A, DOUMBO: chimioprophylaxie continue et résistance de P.falciparum a la chloroquine en milieu rural au Mali. Mali medical 2004 TXIX N03&4

77. Bougouma Edith Christiane : Morbidité du paludisme en zone hyper endémique au Burkina Faso : étude de l'indice plasmodique et de l'indice clinique. Thèse de Pharmacie 2004 Bamako, Mali, p - 68.

78. Mamadou Konaté : Incidence du paludisme à Kalifabougou, cercle de Kati, Mali en 2011.p 68

79. DOLO A, CAMARA F, POUDIOUGOU B, TOURE A, KOURIBA B, BAGAYOKO M, SANGARE D, DIALLO M, BOSMAN A, MODIANO D, TOURE YT&, DOUMBO O. (2003). Epidémiologie du paludisme dans un village de savane soudanienne du Mali (Bancoumana). Bulletin de la société de pathologie exotique, Nov (4): 308-12. <http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/T96-4-2319.pdf>

80. Enquête démographique et de santé du Mali (EDSM-V), République du Mali. Ministère de la Santé /CPS/INSTAT. Rapport préliminaire.INFO STAT. Bamako Mali et ICF International calvertone, Maryland, USA.2013.47p.

81. Youssouf TOLO : Anémie et paludisme dans deux groupes ethniques (Dogon, Peuh) au Mali Thèse de pharmacie /DEAP/MRTC/2007 P-61

82. KHIEU V, ODERMATT P, MEL Y, KELUANGKHOT V, STROBEL M. Anémie dans une école du Cambodge rural : détection, prévalence et liens avec les parasitoses intestinales et la malnutrition. Bull Soc Pathol Exot, 2006, 99, 2, p 117.

83. Blaise DAKOUO: Incidence de l'anémie en saison de forte transmission du paludisme à Doneguebougou : à propos de volontaires de 6 mois à 6 ans traités par du fer, puis soumis à une chimioprophylaxie en 2001.

84. SACKO M, ROSCHNIK N, MAÏGA I, GORSLINEE. Evaluation de l'état de santé et le statut nutritionnel des enfants scolarisés des écoles communautaire du cercle de kolondiéba. Rapport d'enquête du programme de santé scolaire de Save the children en Mars 1999, p 31.

85. Yacouba Samaké: Epidémiologie du paludisme dans la population rurale de Kollé et péri urbaine de Sotuba en 2010.

86. Ballam A : Epidémiologie du paludisme chez les enfants scolaires de Doneguebougou en 2008.ThèseMédecine, Bamako, Mali;10-M-394.

87. Jacques Ossinga Bassandja et al. The Pan African Medical Journal - ISSN 1937-8688. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Pan African Medical Journal – ISSN: 1937- 8688 (www.panafrican-med-journal.com) Published in partnership with the African Field Epidemiology Network (AFENET). (www.afenet.net).

88. Sompwe Eric Mukomena et al: Parasitémie asymptomatique chez les enfants de moins de 5 ans, enfants en âge scolaire et prise en charge des épisodes fébriles dans les ménages de Lubumbashi, République Démocratique du Congo. Articles from The

Pan African Medical Journal are provided here courtesy of **African Field Epidemiology**

89. Beh KAMATÉ: Effets du niveau de transmission et de l'âge sur l'incidence du paludisme simple à Sotuba et Doneguebougou (Mali) en 1999 et 2000, page 38

90. Jean MOISE Tanga Kaboré: Indicateurs paludologiques en zone hyper endémique chez les enfants de 6 à 59 mois : suivi passif d'une cohorte prospective de 353 enfants pendant 12 mois dans le district sanitaire de Banfora, Burkina Faso 2011-2012.

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom: DIARRA

Prénom: DAOUDA BEMA

Téléphone: 75 01 99 45/ 66 12 9594

Année de soutenance: 2017

Ville de soutenance: Bamako

Nationalité: Malienne

Lieu de dépôt: Bibliothèque de la FMOS

Secteur d'intérêt: Santé publique, Epidémiologie, Parasitologie, Paludisme^[SÉP]

Titre: Utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides et l'incidence du paludisme au sein d'une cohorte de mai à novembre 2013 à Kalifabougou, Kati, Mali.

Résumé: Le but de notre étude, était d'évaluer l'association entre l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide et l'incidence du paludisme au sein de mai à novembre d'une cohorte à Kalifabougou.

La cohorte était composée de 582 volontaires âgés de 3 mois à 25 ans, qui ont fait l'objet des passages transversaux effectués respectivement de mai à novembre 2013.

Au terme de notre étude, nous avons observé que (97,59%) des participants possédaient de la MII dont (80,93%) l'utilisait, une prévalence d'anémie (50,52%), un indice plasmodique (15,29%) à l'inclusion et un taux d'incidence palustre (74,87%) au cours de notre suivi.

Nous avons trouvé une association entre l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides et portage asymptomatique du paludisme avec $P=0,032$.

De même, une relation statistiquement significative entre l'utilisation de la moustiquaire imprégnée d'insecticide et le nombre d'épisode palustre avec $p=0,004$.

Au regard de nos résultats l'utilisation régulière des MII est un moyen de protection contre le risque du portage asymptomatique du *paludisme* et le nombre d'épisodes palustres.

Mots clés : Moustiquaires imprégnées d'insecticides, cohorte, indice plasmodique, incidence palustre, Kalifabougou, Mali.

MATERIAL SAFETY DATA SHEET

Name: DIARRA

First name: DAOUDA BEMA

Phone: 75 01 99 45/66 12 9594

Year of defense: 2017

City of defense: Bamako

Nationality: Malian

Place of deposition: FMOS Library

Focus Area: Public Health, Epidemiology, Parasitology, Malaria

Title: Use of insecticide-treated mosquito nets and the incidence of malaria in a cohort from May to November 2013 in Kalifabougou, Kati, Mali.

Abstract: The aim of our study was to evaluate the association between the use of insecticide-treated nets and the incidence of malaria within a cohort in Kalifabougou from May to November. The cohort consisted of 582 volunteers between the ages of 3 months and 25 years, who were crossed between May and November 2013, respectively.

At the end of our study, we observed that 97.59% of the participants had IBD, 80.93% of whom used it, a prevalence of 50.52% anemia, a 15.29% Inclusion and an incidence of malaria 74.87% during our follow-up.

We found an association between the use of insecticide-treated mosquito nets and the asymptomatic carriage of malaria with $P = 0.032$.

Similarly, a statistically significant relationship between the use of insecticide-treated mosquito nets and the number of malaria episodes with $p = 0.004$.

In view of our results, the regular use of ITNs is a means of protection against the risk of asymptomatic malaria carriage and the number of malaria episodes.

Key words: Insecticide-treated mosquito nets, cohort, malaria incidence, Kalifabougou, Mali.