

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

République du Mali

Un Peuple-Un But-Une Foi



U.S.T.T-B



**UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO (USTTB)
FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE**

Année académique 2021-2022

Thèse N° : _____



TITRE

**Etude pilote sur l'utilisation de Dihydroarthémisine-
Pipéraquline chez les enfants de moins de 10 ans pour la
chimioprévention du paludisme saisonnier à Kenenkoun
dans le district sanitaire de Koulikoro, Mali**



THESE

**Présentée et soutenue publiquement devant le Faculté de Médecine et
d'Odonto-Stomatologie**

Le ___/___/2021

Par

M. Mossa Ag Mallé

Pour obtenir le grade de docteur en médecine (Diplôme d'Etat)

JURY

PRESIDENT : Professeur Kassoum Kayentao

MEMBRES : Dr. Vincent Sanogo

Dr. Seidina A. S. Diakite

CODIRECTEUR : Dr. Mahamoudou B. Touré

DIRECTEUR : Professeur Seydou Doumbia



ADMINISTRATION DE LA FACULTE DE MEDECINE

DOYEN : **M. Seydou DOUMBIA** - Professeur

VICE-DOYENNE : **Mme Mariam SYLLA** - Professeur

SECRÉTAIRE PRINCIPAL : **M. Mozon TRAORÉ** - Maître-assistant

AGENT COMPTABLE : **M. Yaya CISSE** - Inspecteur de trésor

LES ENSEIGNANTS A LA RETRAITE

1. Mr. Yaya FOFANA	Hématologie
2. Mr. Mamadou L. TRAORÉ	Chirurgie Générale
3. Mr. Mamadou KOUMARÉ	Pharmacologie
4. Mr. Ali Nouhoum DIALLO	Médecine Interne
5. Mr. Aly GUINDO	Gastro-entérologie
6. Mr. Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
7. Mr. Sinè BAYO	Anatomie-pathologie et Histo-Embryologie
8. Mr. Abdoulay Ag RHALY	Medicine interne
9. Mr. Boulkassoum HAIDARA	Legislation
10. Mr. Boubacar Sidiki CISSÉ	Toxicologie
11. Mr. Massa SANOGO Chimie	Analytique
12. Mr. Sambou SOUMARÉ	Chirurgie Générale
13. Mr. Abdou Alassane TOURÉ	Orthopedie-Traumatologie
14. Mr. Daouda DIALLO	Chimie-générale et Minérale
15. Mr. Issa TRAORÉ	Radiologie
16. Mr. Mamadou K. TOURÉ	Cardiologie
17. Mme. Sy Assitan TOURÉ	Gynéco-Obstétrique
18. Mr. Salif DIAKITÉ	Gynéco-Obstétrique
19. Mr. Abdourahmane S. MAIGA	Parasitologue
20. Mr. Abdel Karim KOUMARÉ	Chirurgie générale
21. Mr. Amadou DIALLO	Zoologie-biologiste
22. Mr. Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
23. Mr. Kalilou OUATTARA	Urologie
24. Mr. Mahamdou DOLO	Gynéco-Obstétrique
25. Mr. Baba KOUMARÉ	Psychiatrie
26. Mr. Boubou DIARRA	Bactériologie
27. Mr. Brehima KONARÉ	Bactériologie-Virologie
28. Mr. Toumani SIDIBÉ	Pédiatrie
29. Mr. Souleymane DIALLO	Pneumologie
30. Mr. Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
31. Mr. Seydou DIAKITÉ	Cardiologie
32. Mr. Amadou TOURÉ	Histo-Embryologie
33. Mr. Mahamadou Kalilou MAIGA	Néphrologue
34. Mr. Filifing SISSOKO	Chirurgie générale
35. Mr. Djibril SANGARÉ	Chirurgie générale
36. Mr. Somita KEITA	Dermato-Léprologie
37. Mr. Bougouzié SANOGO	Gastro-entérologue
38. Mr. Alhousseini AG MOHAMED	O.R.L
39. Mme. Traoré J. THOMAS	Ophtalmologie

40. Mr. Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
41. Mme. Habibatou DIAWARA	Dermatologie
42. Mr. Yéya Tiémoko TOURÉ	Entomologie-Médicale Biologie Cellulaire
43. Mr Seko SIDIBÉ	Orthopédie-Traumatologie
44. Mr Adama SANGARÉ	Orthopédie-Traumatologie
45. Mr. Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
46. Mme. SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie-Diabétologie
47. Mr. Adama DIAWARA	Santé Publique
48. Mme Fatoumata Sambou DIABATE	Gynéco-Obstétrique
49. Mr. Bokary Y SACKO	Biochimie
50. Mr. Moustapha TOURÉ	Gynéco-Obstétrique
51. Mr. Dapa Aly DIALLO	Hématologie
52. Mr. Boubakar DIALLO	Cardiologie
53. Mr. Mamady KANE	Radiologie et Imagerie Médicale
54. Mr. Hamar A TRAORE	Médecine Interne
55. Mr. Mamadou TRAORÉ	Gynéco-Obstétrique
56. Mr. Mamadou Souncale TRAORE	Santé Publique
57. Mr. Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
58. Mr Moussa I. DIARRA	Biophysique
59. Mr. Kassoum SANOGO	Cardiologie
60. Mr. Arouna TOGORA	Psychiatrie
61. Mr. Souleymane TOGORA	Stomatologie
62. Mr. Oumar WANE	Chirurgie Dentaire
63. Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
64. Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
65. Mr. Ibrahim I. MAIGA	Bactériologie-Virologie
66. Mr. Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie-Hépatologie
67. Mr. Siaka SIDIBE	Radiologie et Imagerie Médicale
68. Mr. Aly TEMBELY	Urologie
69. Mr. Tièman COULIBALY	Orthopédie-Traumatologie
70. Mr. Zanafon OUATTARA	Urologie
71. Mr. Abdel Kader TRAORE	Médecine interne
72. Mr. Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie
73. Mr. Sidi Yaya SIMAGA	Santé publique

LES ENSEIGNANTS DÉCÉDÉS

1. Mr. Mohamed TOURÉ	Pédiatrie
2. Mr. Alou BAH	Ophtalmologie
3. Mr. Bocar SALL	Orthopédie-Traumatologie-Secouriste
4. Mr. Balla COULIBALY	Pédiatrie
5. Mr. Abdel Kader TRAORÉ DIT DIOP	Chirurgie générale
6. Mr. Moussa TRAORÉ	Neurologie
7. Mr Yéminégué Albert DEMBÉLÉ	Chimie Organique
8. Mr. Anatole TOUNKARA	Immunologie
9. Mr. Bou DIAKITÉ	Psychiatrie
10. Mr. Boubacar dit Fassara SISSOKO	Pneumologie
11. Mr. Modibo SISSOKO	Psychiatrie

12. Mr. Ibrahim ALWATA	Orthopédie-Traumatologie
13. Mme. TOGOLA Fanta KONIPO	O.R.L
14. Mr. Bouraima MAIGA	Gynéco-Obstétrique
15. Mr. Mady MACALOU	Orthopédie-Traumatologie
16. Mr. Tiémoko D. COULIBALY	Odontologie
17. Mr. Mahamadou TOURÉ	Radiologie
18. Mr. Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
19. Mr. Ogobara DOUMBO	Parasitologie-Mycologie
20. Mr. Mamadou DEMBÉLÉ	Chirurgie-générale
21. Mr. Sanoussi KONATÉ	Santé Publique
22. Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
23. Mr Ibrahim ONGOIBA	Gynéco-Obstétrique
24. Mr Adama DIARRA	Physiologie
25. Mr Massambou SACKO	Santé Publique
26. Mr. Mamby KEITA	Chirurgie Pédiatrique
27. Mr.Sidi Yaya SIMAGA	Santé-Publique

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

D.E.R CHIRURGIE ET SPÉCIALITÉS CHIRURGICALES

PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

1. Mr. Nouhoum ONGOIBA	Anatomie et Chirurgie générale
2. Mr. Youssouf COULIBALY	Anesthésie et Réanimation
3. Mr. Djibo Mahamane DIANGO	Anesthésie et Réanimation
4. Mr. Mohamed KEITA	Anesthésie-Réanimation
5. Mr. Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie générale
6. Mr. Adégné TOGO	Chirurgie générale
7. Mr. Bakary Tientigui DEMBÉLÉ	Chirurgie générale
8. Mr. Alhassane TRAORÉ	Chirurgie générale
9. Mr. Drissa TRAORÉ	Chirurgie générale
10. Mr. Yacaria COULIBALY	Chirurgie Pédiatrique
11. Mr. Mohamed Amadou KEITA	O.R. L
12. Mr. Samba Karim TIMBO	O.R. L Chirurgie cervico-faciale chef de DER
13. Mr. Sadio YÉNA	Chirurgie cardio-Thoracique
14. Mr. Niani MOUNKORO	Gynéco-Obstétrique
15. Mr. Drissa KANIKOMO	Neurochirurgie
16. Mr. Oumar DIALLO	Neurochirurgie
17. Mr. Hamady TRAORÉ	Stomatologie
18. Mr. Broulaye Massaoulé Samaké	Anesthésie et Réanimation

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS/ MAITRES DE RECHERCHE

1. Mme Djénéba DOUMBIA	Anesthésie-Réanimation
2. Mr. Broulaye Massaoulé SAMAKÉ	Anesthésie-Réanimation
3. Mr. Nouhoum DIANI	Anesthésie-Réanimation
4. Mr. Aladji Seidou DEMBÉLÉ	Anesthésie-Réanimation

5. Mr Lassana KANTE	Chirurgie Générale
6. Mr. Birama TOGORA	Chirurgie générale
7. Mr. Adama Konoba KOITA	Chirurgie générale
8. Mr. Bréhima COULIBALY	Chirurgie générale
9. Mr. Soumaila KEITA	Chirurgie Générale
10. Mr. Moussa Abdoulaye OUATTARA	Chirurgie cardio-thoracique
11. Mr. Seydou TOGO	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
12. Mr. Ibrahim TÉGUÉTÉ	Gynéco-Obstétrique
13. Mr. Youssouf TRAORÉ	Gynéco-obstétrique
14. Mr. Tioukani THERA	Gynéco-Obstétrique
15. Mr. Boubacar BAH	Odontostomatologie
16. Mr Lamine TRAORÉ	Ophtalmologie
17. Mme. Fatoumata SYLLA	Ophtalmologie
18. Mme. Doumbia Kadiatou SINGARÉ	O.R. L
19. Hamidou Baba SACKO	O.R. L
20. Mr. Siaka SOUMAORO	O.R. L
21. Mr. Mamadou Lamine DIAKITÉ	Urologie
22. Mr. Honoré Jean Gabriel BERTHÉ	Urologie

MAITRES ASSISTANTS/ CHARGES DE RECHERCHES

1. Mr. Youssouf SOW	Chirurgie Générale
2. Mr. Koniba KEITA	Chirurgie Générale
3. Mr. Sidiki KEITA	Chirurgie Générale
4. Mr. Amadou TRAORÉ	Chirurgie Générale
5. Mr. Bréhima BENGALY	Chirurgie Générale
6. Mr. Madiassa KONATÉ	Chirurgie Générale
7. Mr. Sékou Bréhima KOUMARÉ	Chirurgie Générale
8. Mr. Boubacar KAREMBÉ	Chirurgie Générale
9. Mr. Abdoulaye DIARRA	Chirurgie Générale
10. Mr. Idriss TOUNKARA	Chirurgie Générale
11. Mr. Ibrahim SANKARÉ	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
12. Mr. Abdoul Aziz MAIGA	Chirurgie Thoracique
13. Mr. Amed BAH	Chirurgie-Dentaire
14. Mr. Seydou GUEYE	Chirurgie-Buccale
15. Mr. Issa AMADOU	Chirurgie-Pédiatrique
16. Mr. Mohamed Kassoum DJIRÉ	Chirurgie-Pédiatrique
17. Mr. Boubacary GUINDO	O.R. L-C.C.F
18. Mr. Youssouf SIDIBÉ	O.R. L
19. Mr. Fatogoma Issa KONÉ	O.R. L
20. Mme. Fadima Koreissy TALL	Anesthésie-Réanimation
21. Mr. Seydina Alioune BEYE	Anesthésie-Réanimation
22. Mr. Hamadoun DICKO	Anesthésie-Réanimation
23. Mr. Moustapha Issa MANGANÉ	Anesthésie-Réanimation
24. Mr. Thierno Madane DIOP	Anesthésie-Réanimation
25. Mr. Mamadou Karim TOURÉ	Anesthésie-Réanimation
26. Mr. Abdoul Hamidou ALMEIMOUNE	Anesthésie-Réanimation
27. Mr. Daouda DIALLO	Anesthésie-Réanimation

28. Mr. Abdoulaye TRAORE	Anesthésie-Réanimation
29. Mr. Siriman Abdoulay KOITA	Anesthésie-Réanimation
30. Mr. Mahamadou COULIBA	Anesthésie-Réanimation
31. Mr. Aboulaye KASSAMBARA	Odontostomatologie
32. Mr. Mamadou DIARRA	Ophtalmologie
33. Mme. Aissatou SIMAGA	Ophtalmologie
34. Mr. Seydou BAGAYOGO	Ophtalmologie
35. Mr. Sidi Mohamed COULIBALY	Ophtalmologie
36. Mr. Adama GUINDO	Ophtalmologie
37. Mme. Fatimata KONANDJI	Ophtalmologie
38. Mr. Addoulay NAPO	Ophtalmologie
39. Mr. Nouhoum GUIROU	Ophtalmologie
40. Mr. Bougadari COULIBALY	Prothèse Scellée
41. Mme. Kadidia Oumar TOURE	Orthopédie-Dento-Faciale
42. Mr. Oumar COULIBALY	Neurochirurgie
43. Mr. Mahamadou DAMA	Neurochirurgie
44. Mr Youssouf SOGOBA	Neurochirurgie
45. Mr. Mamadou Salia DIARRE	Neurochirurgie
46. Mr. Moussa DIALLO	Neurochirurgie
47. Mr. Abdoul Kadri MOUSSA	Orthopédie-Traumatologie
48. Mr. Layes TOURE	Orthopédie-Traumatologie
49. Mr. Mahamdou DIALLO	Orthopédie-Traumatologie
50. Mr. Louis TRAORE	Orthopédie-Traumatologie
51. Mme. Hapssa KOITA	Stomatologie/Chirurgie maxillo-faciale
52. Mr. Alfousseiny TOURE	Stomatologie/Chirurgie maxillo-faciale
53. Mr. Amady COULIBALY	Stomatologie/ Chirurgie maxillo-faciale
54. Mr. Amadou KASSOGUE	Urologie
55. Mr. Dramane Nafo CISSE	Urologie
56. Mr. Mamadou Tidiane COULIBALY	Urologie
57. Mr. Moussa Salifou DIALLO	Urologie
58. Mr. Alkadri DIARRA	Urologie
59. Mr. Soumana Oumar TRAORE	Gynéco-Obstétrique
60. Mr. Abdoulaye SISSOKO	Gynéco-Obstétrique
61. Mr. Mamadou SIMA	Gynéco-Obstétrique
62. Mme. Aminata KOUMA	Gynéco-Obstétrique
63. Mr. Seydou FANÉ	Gynéco-Obstétrique
64. Mr. Amadou BOCOUM	Gynéco-Obstétrique
65. Mr. Ibrahima Ousmane KANTE	Gynéco-Obstétrique
66. Mr. Alassane TRAORE	Gynéco-Obstétrique

ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

1. Mme. Lydia B. SITA Stomatologie

D.E.R DE SCIENCES FONDAMENTALES

PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

1. Mr. Bakarou KAMATE Anatomie-Pathologie

2. Mr. Cheick Bougadari TRAORE Anatomie-Pathologie, **chef de DER**
3. Mr. Mamadou A. THERA Physiologie

MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRES DE RECHERCHE

1. Mr. Djibril SANGARE Entomologie Moléculaire
2. Mr. Guimogo DOLO Entomologie Moléculaire Médicale
3. Mr. Bakary MAIGA Immunologie
4. Mme. Safiatou NIARE Parasitologie-Mycologie
5. Mr. Karim TRAORE Parasitologie-Mycologie
6. Mr. Moussa FANE Parasitologie Entomologie

MAITRES ASSISTANTS/ CHARGES DE RECHERCHE

1. Mr. Bourama COULIBALY Anatomie Pathologie
2. Mr. Mamadou MAIGA Bactériologie-Virologie
3. Mr. Aminata MAIGA Bactériologie-Virologie
4. Mme. Djeneba Bocar MAIGA Bactériologie-Virologie
5. Mme Arhamatoulaye MAIGA Biochimie
6. Mr. Mamadou BA Biologie/Parasitologie Entomologie-Médicale
7. Mr. Boubacar Sidiki I. DIAKITE Biologie-Médicale Biochimie Clinique
8. Mr. Bréhima DIAKITE Génétique et Pathologie Moléculaire
9. Mr. Yaya KASSOGUE Génétique et Pathologie Moléculaire
10. Mr. Oumar SAMASSEKOU Génétique/Génomique
11. Mr. Nouhoum SACKO Hématologie/Oncologie/Cancérologie
12. Mr. Sidi Boula SISSOKO Histologie Embryologie Cytogénétique
13. Mr. Saidou BALAM Immunologie
14. Mr. Hama Abdoulaye DIALLO Immunologie
15. Mr. Abdoulaye KONE Parasitologie-Mycologie
16. Mr. Aboubacar Alassane OUMAR Pharmacologie
17. Mme. Mariam TRAORE Pharmacologie
18. Bamodi SIMAGA Physiologie
19. Mr. Modibo SANGARE Pédagogie en Anglais adapté à la Recherche Biomédicale
20. Mr. Bassirou DIARRA Recherche-biomédicales
21. Mr. Sanou Kho COULIBALY Toxicologie

ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

1. Mr. Harouna BAMBA Anatomie Pathologie
2. Mme Assitan DIAKITE Biologie
3. Mr Ibrahim KEITA Biologie moléculaire
4. Mr. Moussa KEITA Entomologie-Parasitologie

D.E.R DE MÉDECINE ET SPÉCIALITÉS MÉDICALES

PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

1. Mr. Adama Diaman Keita Radiologie et Imagerie Médicale
2. Mr. Sounkalo DAO Maladies Infectieuses et Tropicales
3. Mr. Daouda K. MINTA Maladies Infectieuses et Tropicales
4. Mr. Boubacar TOGO Pédiatrie

5. Mr. Moussa T. DIARRA	Hépto-Gastro-Entérologie
6. Mr. Cheick Oumar GUINTO	Neurologie
7. Mr. Ousmane FAYE	Dermatologie
8. Mr. Youssoufa Mamadou MAIGA	Neurologie
9. Mr. Yacouba TOLOBA	Pneumo-Phtisiologie, chef de DER
10. Mme. Mariam SYLLA	Pédiatrie
11. Mme. Fatoumata DICKO	Pédiatrie
12. Mr. Souleymane COULIBALY	Psychiatrie
13. Mr. Mahamadou DIALLO	Radiologie et Imagerie Médicale
14. Mr. Ichiaka MENTA	Cardiologie

MAITRES DE CONFÉRENCES / MAITRES DE RECHERCHE

1. Mme. KAYA Assetou SOUCKO	Médecine Interne
2. Mr. Abdoul Aziz DIAKITE	Pédiatrie
3. Mr. Idrissa Ah. CISSE	Rhumatologie
4. Mr. Mamadou B. DIARRA	Cardiologie
5. Mr. Ilo Bella DIALL	Cardiologie
6. Mr. Souleymane COULIBALY	Cardiologie
7. Mr. Anselme KONATE	Hépto-Gastro-Entérologie
8. Mr. Japhet Pobanou THERA	Médecine Légale/ Ophtalmologie
9. Mr. Adama Aguisa DICKO	Dermatologie

MAITRE ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

1. Mr. Mahamadoun GUINDO	Radiologie et Imagerie Médicale
2. Mr. Salia COULIBALY	Radiologie et Imagerie Médicale
3. Mr. Konimba DIABATE	Radiologie et Imagerie Médicale
4. Mr. Adama DIAKITE	Radiologie et Imagerie Médicale
5. Mr. Aphou Sallé KONE	Radiologie et Imagerie Médicale
6. Mr. Mory Abdoulaye CAMARA	Radiologie et Imagerie Médicale
7. Mr. Mamadou N'DIAYE	Radiologie et Imagerie Médicale
8. Mme. Hawa DIARRA	Radiologie et Imagerie Médicale
9. Mr. Issa CISSÉ	Radiologie et Imagerie Médicale
10. Mr. Mamadou DEMBELE	Radiologie et Imagerie Médicale
11. Mr. Ouncoumba DIARRA	Radiologie et Imagerie Médicale
12. Mr. Ilias GUINDO	Radiologie et Imagerie Médicale
13. Mr. Abdoulaye KONE	Radiologie et Imagerie Médicale
14. Mr. Alassane KOUMA	Radiologie et Imagerie Médicale
15. Mr. Aboubacar Sidiki N'DIAYE	Radiologie et Imagerie Médicale
16. Mr. Souleymane SANOGO	Radiologie et Imagerie Médicale
17. Mr. Ousmane TRAORE	Radiologie et Imagerie Médicale
18. Mr. Boubacar DIALLO	Médecine Interne
19. Mme. Djenebou TRAORE	Médecine Interne
20. Mr. Djibril SY	Médecine Interne
21. Mme. Djéneba DIALLO	Néphrologie
22. Mr. Hamadoun YATTARA	Néphrologie
23. Mr. Seydou SY	Néphrologie
24. Mr. Hamidou Oumar BA	Cardiologie

25. Mr. Massama KONATE	Cardiologie
26. Mr. Ibrahim SANGARE	Cardiologie
27. Mr. Youssouf CAMARA	Cardiologie
28. Mr. Samba SIDIBE	Cardiologie
29. Mme. Asmaou KEITA	Cardiologie
30. Mr. Mamadou TOURE	Cardiologie
31. Mme COUMBA Adiaratou THIAM	Cardiologie
32. Mr. Mamadou DIAKITE	Cardiologie
33. Mr. Boubacar SONFO	Cardiologie
34. Mme. Mariam SAKO	Cardiologie
35. Mme. Kadiatou DOUMBIA	Hépto-Gastro-entérologie
36. Mme. Hourouna SOW	Hépto-Gastro-entérologie
37. Mme. Sanra Débora SANOGO	Hépto-Gastro-entérologie
38. Mr. Issa KONATE	Maladies Infectieuses et Tropicale
39. Mr. Abdoulaye M. TRAORE	Maladies Infectieuses et Tropicale
40. Mr. Yacouba COSSOKO	Maladies Infectieuses et Tropicale
41. Mr. Garan DABO	Maladies Infectieuses et Tropicale
42. Mr. Jean Paul DEMBELE	Maladies Infectieuses et Tropicale
43. Mr. Mamadou AC. CISSE	Médecine d'Urgence
44. Mr. Seydou HASSANE	Neurologie
45. Mr. Guida LANDOURE	Neurologie
46. Mr. Thomas COULIBALY	Neurologie
47. Mr. Adama S SOSSOKO	Neurologie-Neurophysiologie
48. Mr. Diangina dit Nouh SOUMARE	Pneumologie
49. Mme. Khadidia OUATTARA	Pneumologie
50. Mr. Pakuy Pierre MOUNKORO	Psychiatrie
51. Mr. Souleymane dit P COULIBALY	Psychiatrie
52. Mme. Sirtio BERTHE	Dermatologie
53. Mme. N'DIAYE Hawa THIAM	Dermatologie
54. Mme. Yamoussa KARABINTA	Dermatologie
55. Mme. Mamadou GASSAMA	Dermatologie
56. Mr. Belco MAIGA	Pédiatrie
57. Mme. Djeneba KONATE	Pédiatrie
58. Mr. Fousseyni TRAORE	Pédiatrie
59. Mr. Karamoko SANOGO	Pédiatrie
60. Mme. Fatoumata Léoni DIAKITE	Pédiatrie
61. Mme Lala N'Drainy SIDIBE	Pédiatrie
62. Mme Djénéba SYLLA	Pédiatrie
63. Mr. Djigui KEITA	Rhumatologie
64. Mr. Souleymane SIDIBE	Médecine de la Famille/Communautaire
65. Mr. Drissa Massa SIDIBE	Médecine de la Famille/Communautaire
66. Mr. Salia KEITA	Médecine de la Famille/Communautaire
67. Mr. Issa Souleymane GOITA	Médecine de la Famille/Communautaire

ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

1. Mr. Boubacari Ali TOURE	Hématologie Clinique
2. Mr. Yacouba FOFANA	Hématologie

3. Mr. Diakalia Siaka BERTHE Hématologie

D.E.R DE SANTE PUBLIQUE

PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

1. Mr. Seydou DOUMBIA Épidémiologie
2. Mr. Hamadoun SANGHO Santé Publique
3. Mr. Samba DIOP Anthropologie Médicale et Éthique en Santé

MAITRES DE CONFÉRENCES/ MAITRE DE RECHERCHE

1. Mr. Cheick Oumar BAGAYOKO Information Médicale

MAÎTRES ASSISTANTS /CHARGES DE RECHERCHE

1. Mr. Hammadoun Aly SANGO Santé Publique
2. Mr. Ousmane LY Santé Publique
3. Mr. Ogobara KODIO Santé Publique
4. Mr. Oumar THIERO Bio statistique/Bio-informatique
5. Mr. Cheick Abou COULIBALY Épidémiologie
6. Mr. Abdrahamane COULIBALY Anthropologie Médicale
7. Mr. Moctar TOUNKARA Épidémiologie
8. Mr. Nouhoum TELLY Épidémiologie
9. Mme Lalla Fatouma TRAORE Santé Publique
10. Mr Sory Ibrahim DIAWARA Epidemiologie

ASSISTANTS/ ATTACHES DE RECHERCHE

1. Mr. Seydou DIARRA Anthropologie Médicale
2. Mr. Abdrahamane ANNE Bibliothéconomie-Bibliographie
3. Mr. Mohamed Moumine TRAORE Santé Communautaire
4. Mr. Housseini DOLO Épidémiologie
5. Mr. Souleymane Sékou DIARRA Épidémiologie
6. Mr. Yaya dit Sadio SARRO Épidémiologie
7. Mme. Fatoumata KONATE Nutrition-Diététique
8. Mr. Bakary DIARRA Santé-Publique

CHARGES DE COURS ET ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. Mr Ousseynou DIAWARA Parodontologie
2. Mr. Amsalah NIANG Odonto-préventive-Sociale
3. Mr. Souleymane GUINDO Gestion
4. Mme. MAIGA Fatoumata SOKONA Hygiène du Milieu
5. Mr. Rouillah DIAKITE Biophysique et Médecine Nucléaire
6. Mr. Alou DIARRA Cardiologie
7. Mme. Assétou FOFANA Maladies Infectieuses
8. Mr. Abdoulay KALLE Gastroentérologie
9. Mr. Mamadou KARAMBE Neurologie
10. Mme. Fatouma Sirifi GUINDO Médecine de Famille
11. Mr. Alassane PEROU Radiologie
12. Mr. Boubacar ZIBEIROU Physique
13. Mr. Boubakary Sidiki MAIGA Chimie-Organique

14. Mme. Doulata MARIKO	Stomatologie
15. Mr. Issa COULIBALY	Gestion
16. Mr Klétigui Casmir DEMBELE	Biochimie
17. Mr Souleymane SAWADOGO	Informatique
18. Mr Brahim DICKO	Médecine Légale
19. Mme Tenin KANOUTE	Pneumo-Phtisiologie
20. Mr Bah TRAORE	Endocrinologie
21. Mr Modibo MARIKO	Endocrinologie
22. Mme Aminata Hamar TRAORE	Endocrinologie
23. Mr Ibrahim NIENTAO	Endocrinologie
24. Mr Aboubacar Sidiki Tissé KANE	OCE
25. Mme Rokia SANOGO	Médecine traditionnelle
26. Mr Bénéoit Y KOUMARE	Chimie Générale
27. Mr Oumar KOITA	Chirurgie Buccale
28. Mr Mamadou BAH	Chirurgie-Buccale
29. Mr Baba DIALLO	Epidémiologie
30. Mr Mamadou WELE	Biochimie
31. Mr Djibril Mamadou COULIBALY	Biochimie
32. Mr Tietie BISSAN	Biochimie
33. Mr Kassoum KAYENTAO	Méthodologie de la recherche
34. Mr Babou BAH	Anatomie

ENSEIGNANTS EN MISSION

1. Mr. Lamine GAYE	Physiologie
--------------------	-------------

The word "DEDICACES" is written in a large, bold, black, handwritten-style font. To the left of the word, there are three curved arrows. One arrow starts near the top of the 'D' and points upwards and to the right. Two other arrows start near the bottom of the 'D' and point downwards and to the right, crossing each other.

Alhamdulillah Rabb al'alamine !

Cette œuvre est dédiéee

A...

...Mes regrettés parents

Mallé Ag Akly & Fah Wallet Nalléwat

Puisse Allah vous couvrir de sa miséricorde

...Mes très chers frères et sœurs

Aly

Tu constitues la poutre grâce à laquelle ce projet a pu se construire jusqu'au bout énorme merci que Dieu te garde longtemps à nos côtés nous tes frères et sœur et ton adorable famille

Fati

Que Dieu vous donne longue vie, une bonne santé et vous bénisse !

-in memoriam-

Fatimatou Zahra tendrement appelée Nana Aissa

Oyahitt

Mohamad Almoustapha Alias Moutta

Zeynabou

Et Aicha

“ Ce document est un cadre pour moi d'exprimer avec des mots gravés au Tout Puissant Allah ma vive reconnaissance et mes remerciements pour m'avoir gratifié d'une telle famille. A ceux qui nous ont devancé, nous vous rejoindrons certainement, que la miséricorde divine soit avec vous. Je prie Allah le très haut de partager avec vous les récompenses de toute belle action que j'accomplirai à travers ce diplôme.”



REMERCIEMENTS

- *À* mes grands-parents paternels et maternels particulièrement à ma défunte grand-mère maternelle Warnimahach, merci pour ton éducation et ton amour, puissiez-vous tous vivre éternellement au paradis dans la Grâce et la Miséricorde du Tout Puissant auprès de tous ceux qui vous ont précédés et suivis.

- *À* tous mes oncles et tantes Haly, Arab, Mamma, Azzed, Iddy, Ayya, Tafadmot, Ichou, Aghattam, Fogga et familles et tous les autres, mille merci pour vos soutiens et votre amour dans la vie du jeune garçon que j'étais.

- *À* tonton Attaher Ag Adahy et ces deux épouses Aichitou et Siata affectueusement appelée Tanti ainsi qu'à tous leurs enfants particulièrement à ma belle-sœur Mariam alias Mayya et à mes deux nièces et mon neveu, merci Tonton et Tanti pour votre soutien sans faille à des moments difficiles et cruciaux dans ma vie, que Dieu vous en récompense en bien ici-bas et dans l'au-delà.

- *À* tous mes cousins et cousines, particulièrement Hamma Ag Mossa, Idbaltanat, Atane, et le regretté Yassa, merci à vous pour le soutien les taquineries et tous ces forts moments de joie et de fraternité.

- *À* mes amis et complices de tout le temps, Oumar Ag Mohamed, Abdoulaye Ag Idoum, Abdallah ag Saloum, Aboubacrine Ag Bilal, Mohamed-Ibrahim Ag Mossa, Ibrahim Attaher, Abdoulaye Harouna, Issouf Ag Fogga, Baba Maïga, Ahmadou Yattara, Assarid Ag Aky, Oumar A Touré ainsi qu'aux jeunes Issouf, Massaoud, Mohamed Attaher, Ibro, Kissa etc. merci pour tout et bon courage surtout aux jeunes.

- *À* mes aînés Mohamed Ag Baraïka, Abdoul Aziz Ag Bilal et familles à Ibrahim A Cissé je ne saurais me limiter qu'à des remerciements, tu m'as accueilli depuis mon arrivé à la faculté alors que j'étais même pas sûr où partir tu m'as spontanément ouvert les bras comme si on s'était toujours côtoyés et m'a nourrit et logé puis financièrement soutenu tout mon cursus durant sans rien demander et sans jamais te plaindre que Dieu te le rende au centuple en biens ici-bas et dans l'au-delà, que Dieu t'ouvre toutes les portes de la joie et du bonheur ainsi qu'à ta famille.

- *À* toute la famille Haram Touré en laquelle nous avons trouvé un foyer complet, un père, une mère, des frères et des sœurs, que Dieu vous récompense en bien pour tout le bien inestimable que vous nous avez apporté si je pu me permettre de parler au nom de tous mes autres frères de Djicoroni à l'époque. Spéciale salutation au cher frère et collègue Baba.

- *À* tous mes profs du LYMG, à ceux du second cycle particulièrement à M. Almahmoud Ag Mossa, M. Touré, M. Samaké, Teacher, M. Ibrahim Ag Ichou, M. Sidalamine Ag Doho, à ceux du premier cycle particulièrement à la très affectueuse Mme Mamma Sida et à toute sa famille, je vous dis mille mercis car vous avez constitué sans doute les marches par lesquelles j'ai pu me hisser à ce niveau.

- *Aux* aînés de la faculté, Dr Ibrahim Traoré alias Major, Dr Allay Dia, Dr Sylla Yaya et tous les membres de la fameuse RDC 5 (**la famille Ag** d'après Job Koné) particulièrement à Mohamadou Maïga et Alhader mes complices de la terminale SB ; aux cadets, promotionnaires jusqu'aux aînés nous avons partagé des moments forts qui ne peuvent être effacés même avec l'âge et l'ascension professionnelle, merci pour la convivialité, la fraternité, le respect et les fous moments de rire et de partage vous êtes si nombreux et tous plein de bonté vous m'excuserez de ne pas pouvoir tous vous citer, bonne chance dans vos vies à tous.

- *À* mes collègues de l'équipe ICEMR SUPP Guindo de Koula, Franck Fontaine de Chola, Tounkara de Kamani, Berthé de Gouni, Aly de Monzombala, Diarra de Doumba, Sanogo de Sinzany et enfin Magassa aka Central de Sirakorola merci pour le cadre de collégialité, les échanges et partages, puissions-nous tous évoluer plus haut.

- *Aux* associations GAAKASSINEY et AERGS et à tous leurs membres (aînés et cadets) et sympathisants particulièrement aux S.G Dr Ousmane Coulibaly, Dr Mahamadou Hamani Cissé et ses jeunes, Sensei Baba Alpha Aldjoubarkoye et toute la salle **Kyok Sul**, au camarades et amis Dr Alousseyni Maïga, Mohamed Lamine Maïga alias Snake, Dr Abdoul Bassit Maïga, Dr Mohamed Y Maïga, Dr Oumar Rachtane, Dr Youssouf Ag Med-Bayes, aux cadets académiques Issouf H Dicko, Bilal T Baby, Ahmed Ansary, Med-Aly Ag Sidi El-

Moctar, Ismail Touré, AbdulRazack Maïga et tous les autres que j'ai pas pu citer, un énorme mes salutations à tous.

- À tous les agents du CSCOM de Kenenkoun : Sériba Kéléma et épouse Assan Dao ainsi qu'à leurs enfants, Diarra Kadiatou Togora et famille, Aramatou et sa fille Mijo, Ballo Mariam Coulibaly et famille, Bintou Coulibaly, à Dr Diakalia F Koné et épouse Koné Oumou Coulibaly ainsi qu'à leur deux anges Aminata alias Mi et Mariam alias La Maman je ne saurais tarir de remerciements pour votre bienveillance à l'égard de ma modeste personne votre accueil chaleureux et votre sens de partage. Je peux dire sans me tromper que j'ai une famille en vous, mille merci pour votre accueil et votre sens d'hospitalité sans égal, je vous souhaite longévité, plein de bonheur et plein de belles choses encore dans votre vie ainsi qu'à vos deux épouses, à vos enfants je souhaite réussite et prospérité. A tous les membres du Bureau de l'ASACO de Kenenkoun en commençant par le Président Ibrahima Traoré et à tous les habitants et enfants de Kenenkoun et environ sans oublier les infatigables et braves relais Sory, Bachaka, Abou et Malick

- À tous les ressortissants de Bourem particulièrement Infahi Youssouf Maïga Alias Diego de Bourem, Abdoul-Aziz Mohamed-Lamine Touré ainsi que toute l'association des scolaires et universitaires de Bourem **ASUB** particulièrement aux membres du bureau auquel j'ai appartenu notamment le Segal de l'époque Dr Abdoul-Aziz M Maïga, à Abdoul Kader A Maïga, Adama Y Maïga, Hassou A Maïga, Dolo Zeynab Diallo, Elvis et tous les autres. A Dr Bonkana Maïga et famille, merci j'ai bénéficié de pleins d'expérience à vos côtés pour le laps de temps que nous avons passé ensemble je vous sais un homme engagé, courageux, déterminé et ouvert. Je vous souhaite prospérité dans vos projets et de passage merci à tous les membres du cabinet avec qui nous avons commencé particulièrement à Baba alias BM, Malick, Abdou, Mariam et tous les autres.

- À mon ami et frère Boubacar Hamma Cissé, cher frère merci pour l'énorme aide dont tu m'as gratifiée à un moment crucial où seul j'aurai certainement eu du mal à me retrouver.

- À ma grande sœur Mme Traoré Djeneba Maïga merci pour votre immense aide et contribution ainsi que vos conseils prodigués à moi à l'entame de ce périple à travers la faculté de médecine. Vous êtes une personne pleine de bonté et que Dieu vous rétribue cela en biens. Je vous suis énormément reconnaissant chère grande sœur pour vos bienfaits à l'égard de ma personne.

A MES ENCADREURS

A notre aîné **Dr Daouda Sanogo**

Médecin, en cours de spécialisation en épidémiologie, coordinateur du projet ICEMR SUPP, cher aîné nous avons été particulièrement marqué par votre constante disponibilité à toute heure et à toute date pour toute requête à votre endroit. Ceci témoigne à suffisance de vos qualités humaines de haut rang. Vos encouragements et accompagnements au-delà du cadre professionnel ne nous ont jamais fait défaut.

Nous vous en sommes éternellement reconnaissants et vous témoignons notre respect et notre sincère reconnaissance.

A notre aînée et perpétuel soutien **Dr Soumba Keïta**

PharmD, MPH Nutrition également coordinatrice de ICEMR SUPP, les mots d'éloges de cette langue française pourtant si riche nous semblent insuffisants pour vous témoigner notre satisfaction et notre admiration pour l'encadrement de qualité et la pédagogie dont vous avez fait preuve à notre égard depuis le début de cette œuvre. Sachez que ça a beaucoup compté pour nous veuillez donc recevoir nos plus sincères remerciements et notre profonde gratitude.

A notre aîné **Dr Baba Alpha Oumar Wangara**

Médecin, en cours de spécialisation, vous nous avez écouté, conseillé et vous avez énormément concouru à notre immersion dans ce milieu pluridisciplinaire qu'est le MRTC. Merci pour votre soutien et votre disponibilité.

Aux Docteurs **Fousseyni Kané, Moussa Keita, Patrice Dembélé, Cissoko alias Janski** et à toute l'équipe du CORE A

A toute l'équipe du CORE B particulièrement à **Hamady Coulibaly**, permets-nous de te tutoyer ici plus que jamais, tes qualités humaines sont incomptables, à jamais prêt à rendre service à tout demandeur, travailleur hors pair tu es une mine de bonté. Mille mercis pour toute l'aide de tout genre dont tu nous as fait cadeau. A **Makan Keïta** également un homme qui respire l'humanité, travailleur acharné, bon meneur d'équipe sur le terrain nous retenons de toi ton humanisme et ton intarissable bonté et convivialité, merci pour tout. A **Bouraima Cissé** et son équipe, **Mathias Dolo, Moussa Kéïta** et à tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'achèvement de cette œuvre, depuis les chauffeurs du projet, en passant par les

équipes des missions des passages transversaux et à toute **l'équipe d'entomologie** recevez notre profonde gratitude. **UN GRAND MERCI A TOUS ET QUE DIEU VOUS BENISSE !!**



**HOMMAGES AUX MEMBRES DU
JURY**

» A notre maitre et Président du Jury : **Pr Kassoum KAYENTAO**

- Maitre de recherche en biostatistique/Santé publique ;
- Responsable adjoint de l'unité paludisme et grossesse de MRTC ;
- Enseignant-chercheur à la FMPOS.

Cher maitre, nous avons beaucoup apprécié votre disponibilité et vos qualités humaines dont la réceptivité facile à l'égard du cadet en manque d'expérience et en quête de savoir que nous sommes. Vos Qualités d'homme de science, votre gentillesse, votre modestie envers vos collègues et vos étudiants ont forcé l'admiration de tous.

En cet instant solennel, veuillez trouver ici, cher maitre, l'expression de notre profonde gratitude et notre considération.

» A notre maitre et juge **Dr Seidina A. S. DIAKITE**

- Docteur en Pharmacie
- PhD en immunologie à l'Université Pierre et Marie Curie
- Maître-assistant en Immunologie à la Faculté de Pharmacie de Bamako / USTTB

Cher Maître, nous sommes fiers de vous compter parmi nos juges. Votre disponibilité et votre abord facile nous ont tout de suite mis en confiance, nous vous témoignons pour cela une immense reconnaissance et un immense respect. Votre dévouement et votre dynamisme font de vous un maître exemplaire.

Veuillez recevoir cher maître, notre profonde gratitude.

» À notre maître et juge **Dr Vincent SANOGO**

- Pharmacien diplômé de la Faculté de Pharmacie de Bamako
- Paludologue certifié au 6ème cours international de Paludologie de l'OMS à Ouidah
- Chef de division prévention et prise en charge des cas au PNL

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail nous a profondément touchée. Soyez remercié d'avoir accepté, sans réserve d'évaluer cette thèse à sa juste valeur, et de nous faire part de vos pertinentes remarques.

Veuillez recevoir notre profonde gratitude et notre reconnaissance.

» A notre maître et co-directeur **Dr Mahamoudou TOURE**

- Médecin Epidémiologiste ;
- Enseignant chercheur à la FMOS/USTTB ;
- Expert en Système d'Information Géographique et Télédétection appliqué à la Santé ;
- Chargé de Cours de SIG et Télédétection au Département d'Enseignement et de Recherche en Santé publique et Spécialités (DERSP) de la FMOS – USTTB ;
- Chef de l'unité gestion des données et biostatistiques du programme ICEMR « International Center for Excellence in Malaria Research West Africa » ;
- Chercheur principal au Centre Universitaire de Recherche Clinique de l'USTTB au Mali
- Membre de l'Association Américaine de Médecine Tropicale et Hygiène des Etats Unis (ASTMH).

Cher Maître nous avons été profondément marqué par votre constance dans l'écoute, l'orientation, la patience et la bonté dont vous nous avez fait preuve durant tout ce travail. Vous avez toujours pris le temps de nous accorder votre entière attention quand vous êtes sollicité quelles que soient les circonstances, cela a eu un impact positif sur notre travail.

Recevez donc l'expression de notre immense reconnaissance pour votre encadrement et votre soutien indéfectible et sans faille auquel vous nous avez habitué et auquel nous sommes certain ne jamais manqué.

» A notre maître et Directeur de thèse, **Pr Seydou DOUMBIA**

- Professeur titulaire en épidémiologie ;
- Spécialiste en santé publique ;
- Directeur adjoint au département d'entomologie du MRTC ;
- Doyen de la faculté de médecine et d'Odonto stomatologie de Bamako ;
- Directeur adjoint d'International Center for Excellence in Research (ICER) – NIH/USTTB Bamako Mali ;
- Directeur du Programme ICEMR-WAF « International Center for Excellence in Malaria Research in West Africa»;
- Directeur du Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC) de l'USTTB au Mali

- Membre d'honneur de l'Association Américaine de Médecine Tropicale et Hygiène des Etats Unis (ASTMH).

Nous avons été honoré de nous savoir sous le mentorat et la responsabilité du chercheur émérite et humble que vous êtes. Nous espérons à travers ce travail refléter quelque éclat de transfert de savoir réussi aux jeunes, une idéologie qui vous tient tant et dont vous n'avez cesse de faire montre autour de vous.

Recevez l'expression de notre profonde gratitude.



LISTE DES ABBREVIATIONS

CPS	Chimioprévention du Paludisme Saisonnier
CSRef	Centre de Santé de Référence
CTA	Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine
EDSM	Enquête Démographique et de Santé au Mali
EIPM	Enquête sur les Indicateurs du Paludisme au Mali
FAPH	Faculté de Pharmacie
FMOS	Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
GR	Globule Rouge
HRP2	Histidin Rich Protein 2
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IP	Indice Plasmodique
IS	Indice Splénique
MII	Moustiquaire Imprégnée d'Insecticide
MILD	Moustiquaire imprégnée de Longue Durée
MRTC	Malaria Research and Training Center (Centre de Recherche et de Formation sur le Paludisme)
MSF	Médecin Sans Frontière
NIAID	National Institute of Allergy and Infections Diseases (Institut National d'Allergologie et de Maladies Infectieuses)
NIH	National Institutes of Health (Institut Nationaux de la Santé)

NK Cell	Natural Killer Cell (Cellule tueuse naturelle)
NO	Oxide Nitrite
PCR	Polymerase Chain Reaction (Réaction de polymérisation en chaine)
Pf	<i>Plasmodium falciparum</i>
PfCRT	<i>Plasmodium falciparum</i> chloroquine Resistance transporter (Transporteur de <i>Plasmodium falciparum</i> choloquinoresistant)
PfEMP	<i>Plasmodium falciparum</i> Erythrocyte Membrane Protein-1 (Protéine-1 de P. falciparum sur la membranaire érythrocytaire)
PfHP1	Plasmodium falciparum histone Protein-1
PfHRP	Plasmodium falciparum Histidin Rich Protein (Protéine riche en histidine de P. falciparum)
PLDH	Plasmodium Lactate Deshydrogenase
PNLP	Programme National de Lutte contre le Paludisme
QBC	Quantitative Buffy Coat
RBC	Red Blood Cell (globule rouge)
RESA	Ring Erythrocyte Surface Antigen (Antigène à la surface de l'érythrocyte au stade d'anneau)
TNF	Tumor Necrosis Factor (Facteur nécrosant tissulaire)
USTTB	Université des Sciences, des Techniques et des Technologie de Bamako
WHO	World Health Organization

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
SP-AQ	Sulfadoxine pyriméthamine- amodiaquine
DHA-PQ	Dihydroartémisinine-pipéraquine
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1 (Molécule d'Adhésion Intercellulaire-1)
CDC	Centers for disease control
Hb	Hémoglobine
PVE	Patient vivant en zone d'endémie
TDR	Test de diagnostic rapide
GE/FM	Goutte épaisse/frottis mince
G6PD	Glucose-6-phosphatate déshydrogénase

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION.....	2
2	QUESTION DE RECHERCHE	4
3	HYPOTHESE DE RECHERCHE	4
4	OBJECTIFS	6
4.1	OBJECTIF GENERAL	6
4.2	OBJECTIFS SPECIFIQUES	6
5.	GENERALITES.....	8
5.1.	HISTOIRE DU PALUDISME	8
5.2.	EPIDEMIOLOGIE	9
5.3.	TRANSMISSION	12
5.4.	POPULATIONS A RISQUE.....	14
5.5.	IMMUNITE ET NOTION DE PREMUNITION.....	15
5.6.	PHYSIOPATHOLOGIE	16
5.7.	LA PHASE D’INCUBATION.....	20
5.8.	SIGNES CLINIQUES ET SYMPTOMATOLOGIE.....	20
5.8.1.	L’ACCES DE PRIMO-INVASION.....	21
5.8.2	ACCES PALUSTRE SIMPLE A FIEVRE PERIODIQUE	21
5.8.3.	ACCES PALUSTRE GRAVE.....	23
5.9.	LES FORMES CLINIQUES DU PALUDISME	24
5.10.	DIAGNOSTIC DU PALUDISME	25
5.11.	CHIMIORESISTANCE (35).....	27
5.12.	TRAITEMENT.....	30
5.13.	PREVENTION DU PALUDISME	34
5.14	CHIMIOPREVENTION DU PALUDISME SAISONNIER.....	37

6. MATERIELS ET METHODE	41
6.1. LIEU D’ETUDE	41
6.2. PERIODE D’ETUDE.....	44
6.3. TYPE ET CONCEPT D’ETUDE	44
6.5. POPULATION D’ETUDE	45
6.6. TAILLE DE L’ECHANTILLON	46
6.7. PLAN DE COLLECTE DES DONNEES	46
6.8. ELABORATION DU FICHIER DE COLLECTE DES DONNEES	47
6.9. ANALYSE DES DONNEES.....	48
6.10. CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	48
7. RESULTATS.....	50
7.1. RESULTATS GLOBAUX DE L’ETUDE.....	50
7.2. ENROLEMENT	51
7.3. ADMINISTRATION	52
7.4. INCIDENCE DU PALUDISME	54
7.5. EFFETS SECONDAIRES DES MEDICAMENTS	56
8. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	59
9 LIMITES DE L’ETUDE	61
10 CONCLUSION.....	62
11 RECOMANDATIONS.....	63
12 REFERENCES	64
13 ANNEXES.....	70
13.1 TECHNIQUE DE LA GOUTTE EPAISSE ET DU FROTTIS MINCE	70
13.2 Le TDR.....	72

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Carte des pays endémiques du paludisme dans le monde en 2018, OMS	9
Figure 2 : Cycle parasitaire du Plasmodium chez l’homme et chez le moustique.....	14
Figure 3: Répartition de la résistance à la SP-AQ en Afrique subsaharienne. Source: Naidoo I et Roper C. Drug resistance maps to guide intermittent preventive treatment of malaria in African infants. Parasitology, 2011, 138 :1469-1479.	39
Figure 4: Emplacement du village de Kenenkoun (site d’étude) dans le cercle de Koulikoro.	41
Figure 5: Vue aérienne du village de Kenenkoun (source : Cartes 10.2101.9.0 © 2021 Microsoft Corporation, © 2021 TomTom).	43
Figure 6: Diagramme de sélection des enfants de la cohorte de 2019 et 2020 à Kenenkou ...	50
Figure 7: Couverture de la CPS par mois et par année en fonction du traitement administré chez les enfants de moins de 10 ans à Kenenkoun.....	52
Figure 8 : Incidence mensuelle cumulée du paludisme pour 100 enfants en fonction des combinaisons thérapeutiques administrées chez les enfants de moins de 10 ans à Kenenkoun	54
Figure 9: Incidence du paludisme chez les enfants de moins de 10 ans à Kenenkoun de 2016 à 2020 selon les données des registres du CSCOM	55
Figure 10 : Pourcentages des effets secondaires rapportés par les mères en fonction du mois avec l’administration de SP+AQ.....	56
Figure 11 : Pourcentages des effets secondaires rapportés par les mères en fonction du mois avec l’administration de DHA-PQ.	57
Figure 12 : Lame préparée avec une goutte épaisse (GE) de sang et un frottis mince (FM). .	70
Figure 13 : Etapes de la confection du frottis mince	70
Figure 14 : Technique de confection de la goutte épaisse.....	70
Figure 15 : Rinçage de la lame à l'eau.....	71
Figure 16 : Technique de coloration.....	71
Figure 17 : Séchage des lames sur un égouttoir	71

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques des différentes formes pathogènes de Plasmodium.....	12
Tableau 2 : Critères de gravité du paludisme. © 2014 OMS. Tropical Disease and International Health. Publié par John Wiley and Sons.	23
Tableau 3 : Posologie de la SP+AQ.....	37
Tableau 4 : Posologie de la DHA+PQ.....	38
Tableau 5 : Répartition des enfants de moins de 10 ans par sexe et indice plasmodique à l'enrôlement de 2019 et 2020 à Kenenkoun	51
Tableau 6 : Doses de CPS reçues par an à Kenenkou.....	52
Tableau 7 : Prévalence de l'infection palustre quatre semaines après la CPS en fonction du régime de traitement et par passage	53



INTRODUCTION

1 INTRODUCTION

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante transmise par la piqûre infestante d'un moustique femelle du genre *Anopheles* infecté par un parasite du genre *Plasmodium* (P). Six espèces plasmodiales sont responsables du paludisme chez l'homme : *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. knowlesi* et *P. cynomolgi* (1). Ces deux derniers, parasites du singe ont été identifiés chez l'homme respectivement en 2004 et en 2014 (2).

Selon le rapport de l'organisation mondiale de la santé (OMS) de 2020, en 2019, le nombre de cas de paludisme était estimé à 229 millions dans le monde avec plus de 90 % des cas enregistrés dans la région Afrique de l'OMS, le nombre de décès dus au paludisme est estimé à 409 000 dans le monde (3). *P. falciparum* est le parasite le plus en cause en Afrique (4) avec 99,7 % des cas de paludisme estimés en 2018, tout comme dans les régions Asie du Sud-Est (50 %), Méditerranée orientale (71 %) et Pacifique occidentale (65 %), *P. vivax* prédomine dans la région Amériques de l'OMS, représentant 75 % des cas de paludisme (5).

Au Mali, le paludisme constitue le premier motif de consultation avec environ 62% du total des consultations en 2019 (6). La prévalence du paludisme chez les enfants de moins de 5 ans était d'environ 34% en 2019 (7).

Selon le dernier rapport du programme national de lutte contre le paludisme (PNLP), il y'aurait eu 1 850 845 de cas de paludisme confirmés au Mali en 2019 (7) contre 2 614 104 de cas confirmés l'année précédente (8). Il serait la première cause de décès chez les enfants de moins de 5 ans, décès liés surtout à la survenue d'une anémie sévère, de neuropaludisme, de la détresse respiratoire ou à un état de choc (9,10). Selon certaines études, au cours de la dernière décennie, la morbi-mortalité liée au paludisme est de plus en plus élevée chez les enfants d'âge scolaire avec souvent deux ou trois fois plus de cas de paludisme dans cette tranche d'âge que chez les enfants de moins de 5 ans (11–14).

Les stratégies mondiales de lutte contre le paludisme adoptées par l'OMS à l'horizon 2016-2030 reposent principalement sur la lutte antivectorielle (l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide, la Pulvérisation intradomiciliaire, l'assainissement du milieu), la prise en charge effective et rapide des cas (disponibilité des tests biologiques et des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine) la chimioprévention chez les populations vulnérables que sont les femmes enceintes et les enfants de moins de 5 ans (Traitement préventif intermittent : IPT et la chimioprévention du paludisme saisonnier : CPS) (15).

Depuis 2012, la CPS avec la sulfadoxine-pyriméthamine et l'amodiaquine (SP-AQ) a été recommandée par l'OMS.

Il s'agit de l'administration de SP-AQ à doses thérapeutiques à intervalles mensuels chez les enfants de moins de 5 ans pendant la période de forte transmission du paludisme (16).

La stratégie CPS malgré son efficacité prouvée dans la prévention du paludisme au niveau communautaire, présente des insuffisances diverses qui sont entre autres liés à l'adhésion communautaire, la mise à disposition des intrants à temps, le cout élevé de l'intervention, l'administration effective des trois doses requises par passage et la résistance de plus en plus croissante des parasites à la SP et a l'Amodiaquine. Ainsi, entre 1990 et 2010 la prévalence de la résistance des parasites à la SP serait passée de 15% à 82% en Afrique de l'Est et de 4% à 8% dans certains pays en Afrique de l'Ouest (17,18). Au Mali, cette résistance à la SP était de 7,1% en 2014 à Koutiala (19), 14% et 19,6% respectivement à Dangassa et à Nioro du Sahel en 2016 pour la pyriméthamine seule, environ 18% et 7% pour la sulfadoxine seule dans les mêmes villages respectifs (20).

Pour pallier ses insuffisances plusieurs actions sont requises : Renforcement de la contribution des états bénéficiaires et des capacités locales, Amélioration de l'adhésion communautaire et de la compliance au traitement, planification effective et efficace avant et pendant les campagnes CPS, le renforcement de la surveillance du niveau de résistance de *P. falciparum* aux molécules administrées, et enfin l'identification de combinaisons thérapeutiques alternatives à la SP-AQ en cas d'atteinte de seuil crucial pour la résistance à la SP ou à l'AQ.. Notre étude qui s'est déroulée dans une zone de forte transmission du paludisme à Kenenkou, a porté sur non seulement la faisabilité mais aussi l'efficacité de la DHA-PQ pour la CPS chez les enfants de moins de 10ans sur deux ans pour observer les tendances des indicateurs palustres sous les deux molécules dans une même population suivant un schéma alternatif (SP-AQ en 2019 et DHA-PQ en 2020).

Nos résultats pourront contribuer non seulement à l'identification de schéma alternatif pour la CPS mais aussi au lancement des bases de réflexion sur la résolution de certaines insuffisances rapportées lors des 5 premières années de mise à échelle de la CPS au Mali en particulier.

2 QUESTION DE RECHERCHE

L'utilisation de la DHA-PQ et de la SP-AQ en chimioprévention du paludisme saisonnier réduit-elle la morbidité palustre chez les enfants de moins de 10 ans ?

3 HYPOTHESE DE RECHERCHE

L'administration de DHA-PQ et de SP-AQ contribue à réduire l'incidence du paludisme et à améliorer la couverture de la CPS.



OBJECTIFS

4 OBJECTIFS

4.1 OBJECTIF GENERAL

Evaluer l'incidence du paludisme chez les enfants de moins de 10ans a Kenenkou au cours de deux campagnes de CPS.

4.2 OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Déterminer la couverture de la stratégie de CPS chez les enfants de moins de 10 ans à Kenenkoun sous SP-AQ en 2019 et sous DHA-PQ en 2020 ;
- Déterminer la fréquence des effets indésirables chez les enfants de moins de 10 ans à Kenenkoun sous SP-AQ en 2019 et sous DHA-PQ en 2020 ;
- Mesurer la prévalence et l'incidence du paludisme chez les enfants de moins de 10 ans à Kenenkoun sous SP-AQ en 2019 et sous DHA-PQ en 2020.



GENERALITES

5. GENERALITES

5.1.HISTOIRE DU PALUDISME

Le paludisme, aussi appelé malaria existerait depuis plus de 50 000 ans. Cette pathologie remonterait à l'apparition même de l'homme en Afrique et se serait répandu au moment du développement de l'agriculture durant la période du néolithique. Des fièvres périodiques mortelles évoquant le paludisme ont été mentionnées sur des tablettes d'argile retrouvées en Mésopotamie. Les premiers symptômes furent évoqués dans d'anciens écrits médicaux chinois en 2700 avant J-C, notamment dans le Nei Ching (Le Canon de Médecine), qui liait les fièvres tertiaires à une hypertrophie de la rate. En Inde, dans les Veda (« Textes de la connaissance »), les médecins Charaka et Sushruta associent les fièvres paludiques aux piqûres de moustiques. Au IV^e siècle avant J.C, Hippocrate réalise ses premières descriptions de fièvres palustres, qu'il lie aux conditions climatiques et environnementales. En Chine, au cours du 2^{ème} siècle avant J-C, est utilisée une plante aux vertus antipyrétiques, le Qing hao (*Artemisia annua*). En 340, les propriétés antipyrétiques de Qinghao sont décrites par Ge Hong de la dynastie East Yin. Le principe actif, connu sous le nom d'artémisinine, est isolé par des scientifiques chinois en 1971 (21).

Plus d'un siècle après la découverte par LAYERAN de l'hématozoaire responsable de la maladie, nombre de pays restent encore soumis à cette endémie. Après une période d'amélioration relative dans certaines contrées, le paludisme prend de plus en plus du regain. De ce fait, des recherches sur la mise au point de nouveaux moyens de lutte sont en cours. Après l'échec d'une tentative d'éradication de la maladie dans de nombreux pays, l'heure est à la recherche du contrôle de l'affection (22). Au début du XXI^e siècle, le paludisme est reconnu comme un problème de santé mondial prioritaire. Depuis le début des années 1990, le monde a apporté une nouvelle réponse en matière de lutte antipaludique qui a contribué à prévenir 1,5 milliard de cas et 7,6 millions de décès durant les deux dernières décennies (23).

5.2.EPIDEMIOLOGIE

A. DANS LE MONDE

Le paludisme sévit dans les régions intertropicales dont les trois principales zones à forte transmission sont l’Afrique subsaharienne, l’Asie du Sud-Est et l’Amérique du Sud.

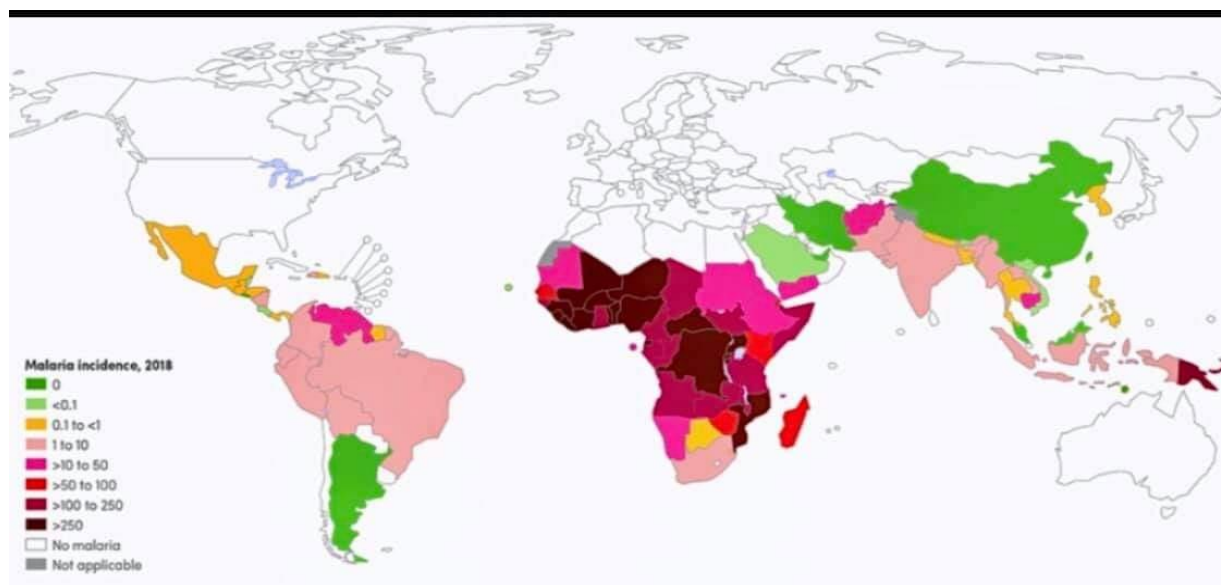


Figure 1 : Carte des pays endémiques du paludisme dans le monde en 2018, OMS

Le rapport de 2020 de l’OMS nous fait un état des lieux des progrès dans la lutte contre le paludisme depuis les années 2000 à 2019. Globalement, il n’y a eu de véritable amélioration concernant la morbidité palustre que sur une période de 5 années à partir de l’an 2010 notamment avec une réduction de 30 millions de cas. Depuis 2015, nous assistons à une stagnation voire un rehaussement des cas de paludisme. L’on ne peut réellement apprécier le succès des stratégies de lutte contre le paludisme qu’à travers les chiffres sur la mortalité qui sont en constante décroissance depuis les années 2000. Précisons par ailleurs que 90 % des cas de paludismes à travers le monde et 94 % des décès sont concentrés dans la région Afrique de l’OMS suivie par la région Asie du Sud-Est (10 % et 3 %) (3). En 2019, six pays africains totalisent 50 % des cas de paludisme dans le monde : Nigéria (23 %), République démocratique du Congo (11 %), République-Unie de Tanzanie (5 %), Burkina Faso (4 %), Mozambique et Niger (4 % chacun).

B. EN AFRIQUE SUBSAHARIENNE

La situation du paludisme n’est pas homogène ; elle varie selon les principaux faciès phytogéographiques : de la forêt primaire d’Afrique centrale aux confins sahélo-désertiques, en passant par la forêt dégradée et les différents types de savane (Mouchet et Carnevale,

1981). Dans ces conditions, on peut considérer quatre principales modalités épidémiologiques du paludisme (24) :

► **Paludisme endémique à transmission permanente**

Il existe une variation saisonnière uniquement au niveau de l'intensité, le taux d'inoculation est largement supérieur à 30 piqûres infectées par homme et par an. Par exemple, à Djoumouna (République Populaire du Congo), la moyenne est de 3 piqûres d'*A. gambiae s.s.* infectées par homme et par nuit (Carnevale, 1919), avec un minimum de 0,5 piqûre infectée par homme et par nuit et un maximum de 6,3 mais surtout sans interruption même temporaire de la transmission.

► **Paludisme endémique à transmission saisonnière**

La transmission y est intense pendant la saison des pluies et présentant une interruption pendant la saison sèche (pouvant atteindre six mois). Le taux annuel d'inoculation peut alors être relativement faible (- 30 piqûres infectées par homme et par an) mais avec de grandes variations selon les situations locales. La transmission est assurée par *A. gambiae s.l.* pendant la saison des pluies avec un « relais » par *An. funestus s.l.* au début de la saison sèche.

► **Paludisme à transmission annuelle épisodique**

Très courte (deux mois), la transmission peut effectivement avoir lieu chaque année mais elle est concentrée pendant la courte période des pluies et elle est pratiquement interrompue pendant quelque dix mois. Le taux moyen annuel d'inoculation anophélien est très faible : - 1 ; il est par exemple de 3 à 4 piqûres infectées par homme et par an à Podor (Sénégal) (Parent et al., 1983).

► **Paludisme à transmission sporadique**

Intervenant à la suite de circonstances particulières (crues) dans les zones où il ne sévit généralement pas (plateaux de haute altitude). Le paludisme revêt alors un aspect épidémique sous forme d'explosion ou exacerbation sporadique ; celles-ci bien que limitées dans le temps et dans l'espace, peuvent revêtir des caractères de gravité extrême avec un taux de mortalité élevé et nécessite la mise en route d'importantes opérations de lutte anti vectorielles et thérapeutiques (cas de l'épidémie d'Ethiopie en 1958), (Fontaine et al., 1961). Entre ces poussées épidémiques, il n'y a pas de preuve objective du maintien à « bas bruit » d'un paludisme endémique.

NB : Au sein de ces quatre groupes principaux de modalités de transmission du paludisme (permanente, saisonnière, épisodique, sporadique), il existe certaines variations dues à des particularités locales naturelles ou occasionnées par l'action de l'homme. Par ailleurs il ne faut pas relier de façon définitive un faciès phytogéographique à une modalité épidémiologique du paludisme à travers son aire mondiale de répartition.

C. AU MALI

Le Mali compte trois zones de transmission type du paludisme (25,26) :

► Zone de transmission stable

La maladie se transmet tout au long de l'année, avec quelques variations saisonnières. Ce type de transmission touche des régions guinéenne et soudanaise, ainsi que les zones des barrages et du delta du Niger

► Zone de transmission instable

La transmission du paludisme est intermittente (principalement dans la zone sahélo-saharienne). Les habitants sont touchés par les épidémies et leur immunité contre le paludisme est insuffisante

► Zone de transmission sporadique

Le Sahara est un exemple typique de ce type de transmission, où la population n'a aucune immunité contre le paludisme, et toutes les classes d'âge sont exposées à un risque de paludisme grave et compliqué.

5.3. TRANSMISSION

○ AGENT PATHOGENE

Le paludisme est une parasitose déterminée par des protozoaires sporozoaires intracellulaires du genre Plasmodium. Parmi les 6 espèces les plus répandues chez l'homme à ce jour, Plasmodium *falciparum* est la plus dangereuse et la plus répandue en Afrique aussi (responsable de 99,7 % des cas en 20

19) (3). Ces espèces ont des répartitions géographiques, des signes cliniques et biologiques et des résistances aux antipaludiques différents (voir tableau suivant) (21,27).

Tableau 1 : Caractéristiques des différentes formes pathogènes de Plasmodium.

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. knowlesi</i>
Répartition géographique	Afrique, Asie du Sud-Est, Amérique du Sud, Océanie Toute l'année en régions équatoriales, en période chaude et humide en régions subtropicales	Amérique du Sud, Asie, Océan Indien (Comores, Madagascar)	Afrique intertropicale du centre et de l'ouest	Afrique, Asie du Sud-Est, Amérique du Sud, Océanie	Asie du Sud-Est
Clinique	Fièvre tierce maligne	Fièvre tierce bénigne		Fièvre quarte	Fièvre quotidienne
Période d'incubation	7 à 12 jours	11 à 15 jours	15 jours voire plus	15 à 21 jours	10 à 15 jours

Source : Le paludisme, Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL), 2014

○ LE VECTEUR

Seuls les moustiques Anophèles sont impliqués dans la transmission du paludisme. Parmi les nombreuses espèces d'anophèles, une cinquantaine est actuellement impliquée dans la transmission. 20 sont responsables de la majeure partie de la transmission dans le monde. La diversité des comportements entre les espèces et chez une seule espèce d'anophèles ainsi que les conditions climatiques et géographiques ainsi que l'action de l'homme sur l'environnement conditionnent le niveau de contact homme-vecteur et les différents aspects épidémiologiques

du paludisme. Les anophèles sont principalement des moustiques ruraux et sont moins susceptibles d'être trouvés dans les environs de la ville en théorie. Mais en réalité, l'adaptation de certaines espèces au milieu urbain et l'habitude courante du maraîchage dans les grandes villes ou en banlieue est responsable de la persistance des populations d'Anophèles en ville. Sauf pour l'Asie du Sud-Est, le paludisme urbain est devenu une réalité (28).

Au Mali comme en Afrique en général le complexe de l'espèce *Anopheles gambiae* et *Anopheles funestus s.s* sont les principaux vecteurs du paludisme (25).

○ **CYCLE PARASITAIRE**

Le parasite Plasmodium possède un cycle hétéroxène faisant intervenir deux hôtes :

- ✓ L'hôte définitif où se passe la reproduction sexuée : moustique femelle hématophage du genre Anophèles spp
- ✓ L'hôte intermédiaire chez qui s'effectue la reproduction asexuée : l'homme

► **CHEZ L'HOMME**

L'homme contracte le paludisme lors de la piqûre de moustiques femelles infectés du genre *Anopheles*. Ceux-ci inoculent des milliers de sporozoïtes, cellules minces et allongées, mononucléées, capables de pénétrer dans les hépatocytes et de s'y transformer en une masse cytoplasmique plurinucléée ou plasmodiale : le schizonte hépatique. Celui-ci produit par division asexuée (schizogonie) 2 000 à plusieurs dizaines de milliers (40 000 chez *P. falciparum*) de petites cellules uninucléées (mérozoïtes). Celles-ci, déversées dans la circulation, sont capables de pénétrer dans les érythrocytes où de nouveaux cycles schizogoniques (schizogonie érythrocytaire) vont se succéder périodiquement en donnant lieu aux accès palustres. Lors du développement érythrocytaire, sont aussi générés les gamétocytes, cellules sexuées capables d'évoluer chez le moustique vers la formation d'un zygote (ookinète) (26,29).

► **CHEZ LE MOUSTIQUE**

L'infestation du moustique a lieu lors d'un repas sanguin pris chez une personne infectée. Une fois ingérés, les gamétocytes de Plasmodium se différencient en gamètes mâles et femelles qui fusionnent en un œuf libre (ookinète) qui se fixe à l'estomac et se transforme en oocyste. Les cellules parasitaires se multiplient à l'intérieur de cet oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes qui vont alors migrer vers les glandes salivaires du moustique et qui seront

inoculés avec la salive lors d'un repas sanguin sur l'hôte (homme). La durée du développement varie (de 10 à 40 jours) en fonction des conditions climatiques et selon l'espèce de plasmodium (30).

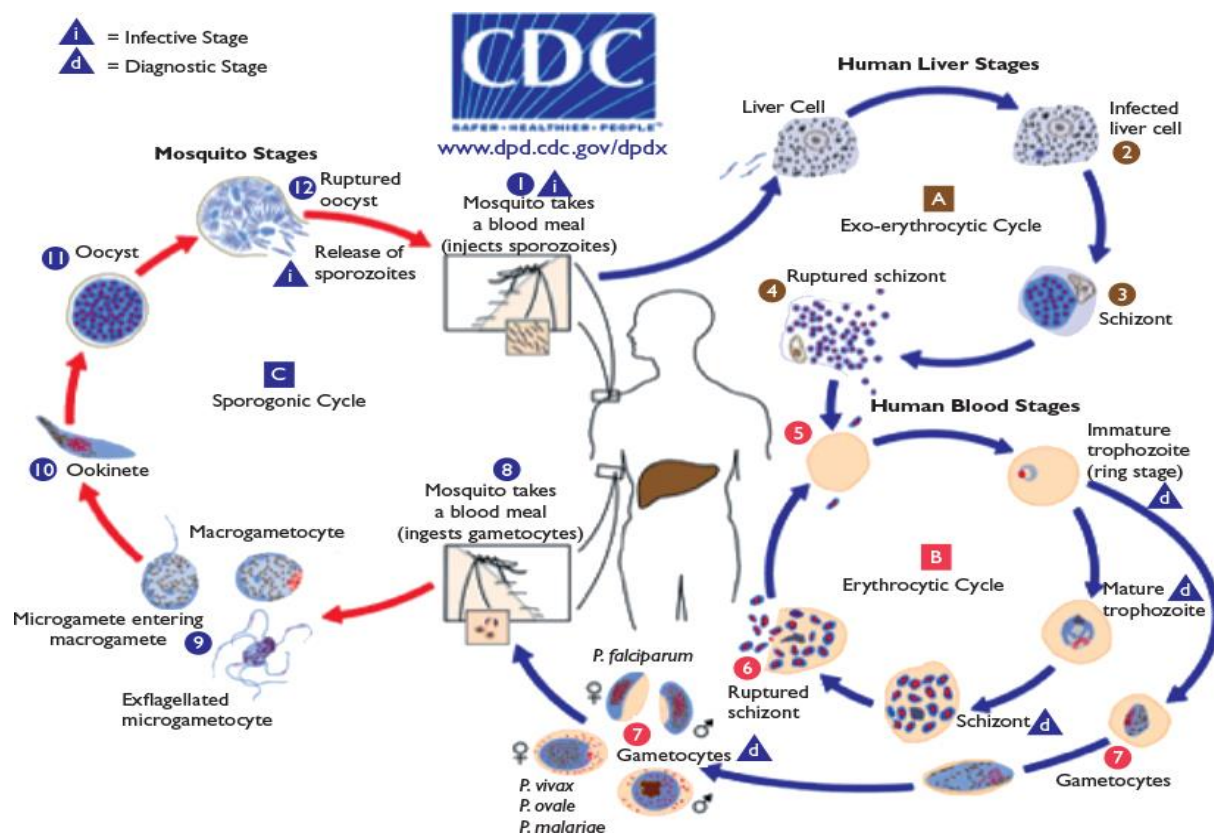


Figure 2 : Cycle parasitaire du Plasmodium chez l'homme et chez le moustique

Source: CDC-DPDx Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern/2020

5.4. POPULATIONS A RISQUE

Les personnes les plus vulnérables pour contracter le paludisme et présenter une forme grave sont les nourrissons, les enfants de moins de 5 ans, les femmes enceintes, les patients séropositifs, les migrants non immunisés, les populations itinérantes, les voyageurs et les personnes ayant subi une splénectomie (31).

○ PALUDISME ET GROSSESSE

L'infection palustre pendant la grossesse est un problème de santé publique majeur avec des risques importants pour les femmes enceintes, les fœtus et les nouveau-nés en Afrique en général et en Afrique subsaharienne en particulier (OMS, 2017). La gravité du paludisme chez les femmes enceintes varie en fonction de l'intensité de la transmission du paludisme et du niveau d'immunité acquise dans la zone géographique. L'anémie maternelle et l'insuffisance

pondérale à la naissance sont documentées comme d'importantes conséquences dévastatrices de *Plasmodium falciparum* sur la santé (32,33).

► PALUDISME CHEZ L'ENFANT

Chez le nouveau-né, il existe très peu de formes symptomatiques. Cela peut s'expliquer par la protection de la mère, qui va transmettre des anticorps maternels par le placenta et de la lactoferrine et des immunoglobulines A par le lait maternel, qui vont inhiber le *Plasmodium falciparum* (34). De plus, l'hémoglobine F (Hb F) dans les globules rouges va empêcher la croissance du parasite, expliquant les faibles densités parasitaires chez les nourrissons dans les premiers mois.

Cette immunité disparaît et rend l'enfant vulnérable aux alentours de trois mois, à cause de la perte des anticorps maternels et du remplacement progressif de l'Hb F par l'Hb A. C'est à cet âge que l'on constate des anémies palustres dans les zones de forte transmission.

5.5. IMMUNITÉ ET NOTION DE PRÉMUNITION

L'immunité contre le paludisme est complexe et soulève de nombreuses questions. Le paludisme stimule l'immunité innée et l'immunité adaptative (CD4 et CD8). C'est un état d'immunité relative ou prémunition : équilibre hôte-parasite obtenu après plusieurs années d'exposition si la transmission est constante, acquis progressivement en 5 à 9 ans au prix d'une mortalité infantile élevée. C'est une immunité labile, qui disparaît en 12 à 24 mois chez le sujet immun qui quitte la zone d'endémie, chez la femme enceinte au 2ème et 3ème trimestre de la grossesse et chez le splénectomisé.

L'acquisition lente et progressive de la prémunition est couplée avec l'acquisition d'anticorps protecteurs dont la spécificité reste inconnue. Ceci permet cependant de comprendre la fréquence du paludisme chez les femmes enceintes primipares : au niveau du placenta, les GR parasités vont exprimer un nouveau variant antigénique PfEMP1. Celui-ci étant inconnu du système immunitaire, l'immunité préexistante est inefficace. Ce variant antigénique entraîne la sécrétion d'IgG spécifiques à la grossesse, anticorps apparaissant après 20 semaines d'aménorrhée chez les primipares et réapparaissant plus tôt chez les multipares, pour ensuite diminuer dans le post-partum.

Des facteurs génétiques confèrent une résistance, en particulier des facteurs de résistance érythrocytaires : modifications de la chaîne β de l'hémoglobine (HbS, HbC, HbE), modifications des taux de synthèse des chaînes de globine (thalassémies), modifications d'un

enzyme érythrocytaire essentiel (G6PD), modifications des caractères de la membrane et du cytosquelette des érythrocytes (groupe sanguin Duffy, ovalocytose héréditaire).

En Afrique subsaharienne, il est admis que le paludisme est dû à *P. falciparum* et à *P. ovale*, plus rarement à *P. malariae*, mais que les populations de cette région ne sont pas infectées par *P. vivax*, car ce paludisme nécessite la présence du sous-groupe Duffy sur les hématies, l'antigène Duffy étant le récepteur de *P. vivax*. Or, dans cette région, les africains sont majoritairement Duffy négatifs. Cependant, une part croissante de patients d'Afrique et d'Amérique du sud est infectée par *P. vivax* bien que leurs globules rouges soient indemnes de la protéine de surface Duffy. Le groupe sanguin O est protecteur contre *P. falciparum*, Ceci explique que ce groupe sanguin soit si commun dans les régions où sévit le paludisme (au Nigeria, plus de la moitié de la population appartient au groupe O, ce qui la protège du paludisme) (35).

5.6.PHYSIOPATHOLOGIE

Le paludisme et ses complications sont la résultante d'une cascade d'événements physiopathologiques, influencés à la fois par le parasite et les facteurs liés à l'hôte (immunité et facteurs de susceptibilité génétiques).

► LA FIEVRE

La fièvre, lors de l'accès simple, survient au moment de la lyse des hématies qui libère l'hémozoïne (pigment malarique) et d'autres antigènes parasitaires. Pendant longtemps on a cru que le pigment malarique se comportait comme un pyrogène stimulant les centres hypothalamiques thermorégulateurs. Actuellement, il apparaît que la fièvre n'est pas propre au parasite lui-même, mais est due à des cytokines libérées par les macrophages et les cellules endothéliales de l'hôte (54). Toute une série de cytokines peuvent avoir un effet pyrogène, telles que l'IL-1, l'IL-6 et la lymphotoxine β . Mais c'est le TNF- α dont le lien avec la fièvre a été le mieux établi (55, 56) qui semble être l'élément clé. Ces cytokines se comportent comme des pyrogènes endogènes en stimulant les centres thermorégulateurs hypothalamiques. La fièvre n'apparaît que lorsque la parasitémie atteint un seuil critique, variable d'un sujet à l'autre et d'une souche de parasite à l'autre.

Au cours des accès de primo invasion, le cycle érythrocytaire est généralement non synchronisé. La fièvre prend alors une allure continue ou irrégulière selon la parasitémie.

Lorsque les cycles se synchronisent progressivement, la fièvre prend un caractère de type intermittente, tierce ou quarte (54, 39).

► HEPATO-SPLENOMEGALIE

Elle témoigne de l'hyperactivité du système histio-monocytaire (cellule de Kupffer pour le foie, formations lymphoïdes et histiocytes pour la rate) destiné à la phagocytose des hématies parasitées, des pigments malariques mais aussi des débris érythrocytaires (57).

► CONVULSIONS

Elles sont provoquées par la libération des cytokines ainsi que l'obstruction des vaisseaux sanguins par les GR parasités qui conduit à l'hypoxie (58). Elle est fréquemment rencontrée au cours du neuropaludisme (59).

► L'ANOXIE TISSULAIRE AU NIVEAU DES ORGANES NOBLES (CERVEAU, REIN, FOIE)

Elle rend compte des manifestations cliniques de l'accès pernicieux palustre ou neuropaludisme par suite probablement des mécanismes ischémiques du cerveau. C'est la multiplication rapide de *Plasmodium falciparum* dans les capillaires viscéraux qui entraîne un trouble de la micro circulation, un éclatement des hématies, la lyse renforcée par des phénomènes cytotoxiques.

Tout cela contribue à l'anoxie tissulaire des organes nobles plus précisément les hématies parasitées par certaines souches de *P. falciparum*, développent à leur surface des protubérances « KNOBS » qui les rendent adhérentes aux cellules endothéliales des capillaires et encombrant la lumière vasculaire entraînant la formation de micros thrombus capillaires. Les hématies agglutinées se lysent, libérant une substance phospholipidique qui amorce un processus de coagulation intra vasculaire diffuse.

Au niveau du cerveau, l'endothélium capillaire cérébral devient anormalement perméable amenant le plasma (fluide) à s'échapper du cerveau et du système cérébro-spinal. La conséquence qui en résulte est l'**œdème cérébral**. Le manque du plasma entraîne la concentration des globules rouges dans les vaisseaux sanguins, suivi d'un blocage total de la circulation sanguine : source d'anoxie.

► LES DESORDRES HYDRO-ELECTROLYTIQUES

Ils sont notés dans certains cas accentuant les troubles et rendant encore plus complexe cette physiopathologie et en conséquence la réanimation des malades. Parmi ceux-ci nous retrouvons :

- **L'hyponatrémie** qui résulte des pertes sodées par suite des vomissements, de l'hyperhidration ou de la rétention d'eau par hypersécrétion d'aldostérone et de l'hormone antidiurétique sous l'effet de la diminution de la volémie efficace.
- **Une déshydratation sévère** peut suivre, entraînant une hypotension et même un collapsus.
- **L'hyperkaliémie** en cas d'atteinte rénale.

Beaucoup d'autres anomalies du milieu intérieur de l'hôte s'associent au développement plasmodial : une des plus spectaculaires est celle concernant la glycémie.

► **L'HYPOGLYCEMIE**

Dans certains cas d'accès pernicieux, une hypoglycémie inférieure à 0,4 g/l est retrouvée associée à une hyperinsulinémie. En effet les troubles de la microcirculation et l'anoxie tissulaire qui en résulte semblent activer la glycolyse anaérobie en augmentant la consommation de glucose et en produisant une forte lactacidémie. Cette lactacidémie et les perturbations hépatiques pourraient bloquer les mécanismes glycogéniques compensateurs de l'hypoglycémie. Cette hypoglycémie au niveau cérébral explique les manifestations cliniques, neurologiques (délire, agitation, coma) que l'on retrouve dans le neuropaludisme, bien que ces manifestations puissent être dues aussi à l'encombrement des capillaires cérébraux par les globules rouges contenant les trophozoïtes du plasmodium.

Certains points obscurs demeurent cependant à propos de cette hypoglycémie. Certains auteurs pensent que l'hypoglycémie est plutôt liée à la quinine intraveineuse qu'au parasite du paludisme. Certaines thèses en Thaïlande, Gambie, Tanzanie Inde, et en Zambie ont montré que l'hypoglycémie est une importante complication du paludisme.

Les patients thaïlandais avec hypoglycémie avaient une hyperinsulinémie et puisque la quinine stimule le transfert de l'insuline des cellules pancréatiques, la thérapie à la quinine a été longuement impliquée dans la physiopathologie. Cependant certains patients avaient une hypoglycémie avant le début du traitement.

D'autres auteurs (60) ont rapporté chez l'Homme une hyperglycémie survenant au paroxysme de la fièvre. Toutes les études ont montré que la mortalité est plus élevée chez les sujets hypoglycémiques que chez les autres. Il reste à savoir le mécanisme réel de cette

hypoglycémie. Les hypothèses avancées pour expliquer la physiopathologie du paludisme sont nombreuses et souvent contradictoires. Les expériences faites sur les animaux ne sont toujours pas extrapolables à l'Homme. La mortalité due au *Plasmodium falciparum* continue d'augmenter, les mécanismes par lesquels l'infection progresse et tue doivent être mieux compris. Les recherches doivent être encore poursuivies pour mieux élucider la physiopathologie du paludisme.

► LA NEPHRITE AIGUE

Il semble bien que le syndrome néphrotique (paludisme à *P. malariae*) soit en rapport avec des dépôts de complexes immuns (IgM) et de complément sur la paroi glomérulaire.

L'insuffisance rénale aiguë est généralement asymptomatique. Cependant, 50 % des patients présentant une insuffisance rénale due au paludisme sont oligo-anuriques (diurèse inférieure à 50 ml/heure) (37),

► L'ANEMIE

Le paludisme peut contribuer à causer une anémie suivant des mécanismes différents :

- Les érythrocytes infectés (schizontes) subissent un phénomène d'hémolyse auquel s'associe une augmentation de la fonction immune de la rate qui accélère la clairance des érythrocytes, infectés ou non (38).
- Destruction des érythrocytes parasités ; l'explication habituelle de l'anémie du paludisme est la destruction directe des érythrocytes par les plasmodies. Pour MC. GREGOR (60), l'hémolyse palustre est la cause principale de l'anémie.
- Dysérythropoïèse : le deuxième mécanisme à l'origine de l'anémie paraît être un trouble de l'érythropoïèse secondaire à cette lyse érythrocytaire massive (61).
- L'hémolyse auto-immune est aussi impliquée en plus de ces mécanismes cités ci-dessus (62).

► SPLENOMEGALIE PALUDIQUE HYPER REACTIVE

Ce syndrome également connu sous le nom de syndrome de splénomégalie tropicale peut survenir à tout âge une fois qu'une immunité anti malarique est constituée. Il s'agit d'une augmentation importante du volume de la rate (plus de 10 cm en dessous du rebord costal) avec une anémie régressant favorablement au traitement anti malarique. Il faudrait signaler que les hématozoaires sont rarement détectés dans le sang périphérique de ces patients. Ce

syndrome se complique souvent d'une anémie hémolytique aiguë avec un ictère et des urines foncées.

► **SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGUË**

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë est une des complications les plus redoutables du paludisme. L'auscultation révèle un œdème pulmonaire aigu. La physiopathologie de ce syndrome reste mal connue mais est probablement liée à une lésion de l'endothélium des capillaires pulmonaires.

► **ICTERE CUTANE-CONJONCTIVAL**

L'ictère cutané-conjonctival résulte à la fois de l'hémolyse, de la cytolyse hépatocytaire et de la cholestase hépatique. Il est très fréquent chez l'enfant.

► **LES ACCES PALUSTRES RECURRENTS**

P. vivax et *P. ovale* peuvent persister plusieurs mois sous forme d'hypnozoïtes hépatiques, qui sont des formes parasitaires quiescentes non accessibles aux antipalustres classiques. Lors de nouveaux cycles hématogènes, les symptômes récidivent sous la forme d'accès non graves. La fréquence des récurrences est variable, de toutes les quatre semaines à tous les dix mois.

► **ACIDOSE**

L'hypoxie cellulaire est responsable d'une acidose lactique dont les symptômes cliniques sont ceux d'une acidose métabolique : douleurs diffuses, nausées et vomissements, hypovolémie et dyspnée de Kussmaul. Sa présence signe un mauvais pronostic.

5.7.LA PHASE D'INCUBATION

La phase d'incubation est, par définition, asymptomatique. Elle correspond au délai entre la piqure infectante et les premiers symptômes. Ceux-ci apparaissent au début de la phase de lyse érythrocytaire qui peut intervenir dans un intervalle allant de sept jours à plusieurs mois selon l'espèce plasmodiale (cf Tableau 1).

5.8.SIGNES CLINIQUES ET SYMPTOMATOLOGIE

La symptomatologie du paludisme est protéiforme. Elle varie selon l'espèce plasmodiale infectante, le terrain du patient et le délai de prise en charge. Le tableau clinique est le plus souvent aigu et se présente sous forme d'un accès palustre simple ou d'un accès grave. Des atteintes subaiguës ou chroniques d'infections viscérales sont rapportées. Certaines espèces de *Plasmodium* entraînent des récurrences (36).

5.8.1. L'ACCES DE PRIMO-INVASION

Il se voit chez les sujets neufs, non immunisés. L'incubation est muette et dure habituellement 7 à 21 jours. L'invasion est marquée par une fièvre progressivement croissante qui devient continue en plateau, ou avec de grandes oscillations irrégulières avec plusieurs pics par jour, pouvant atteindre 39 – 40°C. Les myalgies, les céphalées et douleurs abdominales sont au premier plan. Des nausées ou vomissements s'y ajoutent, évoquant une gastro-entérite fébrile. La palpation retrouve un foie sensible, la rate n'est pas palpable. L'oligurie est présente.

5.8.2 ACCES PALUSTRE SIMPLE A FIEVRE PERIODIQUE

Cette forme clinique correspond à la description de la triade classique de l'accès palustre : « frissons, chaleur, sueurs » survenant tous les 2 ou 3 jours. En pratique, elle n'est observée de manière typique que dans les infestations à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*, faisant suite à un accès de primo-invasion non traité, mais pouvant aussi survenir longtemps après l'épisode fébrile initial (accès de reviviscence à partir des hypnozoïtes de *P. vivax* ou *P. ovale* ou accès tardifs de *P. malariae*).

L'accès est souvent précédé d'une phase prodromique qui associe lassitude et troubles digestifs. Il débute classiquement le soir et dure une dizaine d'heures, associant successivement :

► Stade de frissons

Le malade est agité par de violents frissons et se plaint d'une sensation de froid intense. La température s'élève à 39°C, avec claquement de dents. La rate s'hypertrophie, la tension artérielle baisse. Ce stade dure une heure environ.

► Stade de chaleur

Les frissons cessent, la peau devient sèche et brûlante. La température atteint 40 à 41°C. Le malade rejette ses couvertures. Une soif intense s'installe, les urines sont rares et la splénomégalie régresse. Ce stade dure 3 à 4 heures.

► Stade de sueurs

La température s'effondre brusquement, avec une phase d'hypothermie ; de sueurs abondantes baignent le malade ; la tension artérielle remonte. Ce stade dure 2 à 4 heures. Il est parfois suivi d'une singulière sensation d'euphorie ou de bien-être.

Il existe deux signes subjectifs peu documentés mais fréquemment rapportés par les mamans et accompagnateurs des patients (enfants en général) impaludés et mêmes chez certains adultes au cours de l'accès simple. Il s'agit notamment de vomissements d'aspect jaunâtre probablement dus à l'effort de vomissement maintenu alors que le ventre a déjà été vidé ou simplement déjà vide du fait de l'anorexie. Ce qui ne laisse autre chose à sortir que de la bile. Le deuxième signe est le virement à la teinte orangée des urines probablement aussi dû à une déshydratation qui provoque une concentration des urines dans ce contexte. Ces deux signes en contexte d'endémicité peuvent quoique peu spécifiques avoir une valeur d'orientation associés aux autres signes cliniques.

5.8.3. ACCES PALUSTRE GRAVE

À des fins épidémiologiques et de recherche, le paludisme grave est défini comme un ou plusieurs des éléments suivants, survenant en l'absence d'une autre cause identifiée et en présence de parasitémie asexuée à *P. falciparum* (40) :

Tableau 2 : Critères de gravité du paludisme. © 2014 OMS. Tropical Disease and International Health. Publié par John Wiley and Sons.

Altération de la conscience	Un score de Glasgow <11 chez l'adulte ou un score de Blantyre <3 chez l'enfant
Acidose	Un déficit de base > 8 meq / l ou, s'il n'est pas disponible, un bicarbonate de plasma <15 mmol ou un lactate de plasma veineux > 5 mmol. Une acidose sévère se manifeste cliniquement par une détresse respiratoire - respiration rapide, profonde et laborieuse
Hypoglycémie	Glycémie sanguine ou plasmatique <2,2 mmol (<40 mg / dl)
Anémie paludéenne sévère	Une concentration d'hémoglobine <5 g / dl ou un hématoците <15% chez l'enfant <12 ans (<7 g / dl et <20%, respectivement, chez l'adulte) associé à un nombre de parasites > 10 000 / µl
Insuffisance rénale (lésion rénale aiguë)	Créatinine plasmatique ou sérique > 265 µ M (3 mg / dl) ou urée sanguine > 20 mmol
Jaunisse	Plasma ou de sérum bilirubine > 50 µ M (3 mg / dl), avec une parasitémie > 100 000 / ul
Œdème pulmonaire	Confirmé radiologiquement, ou saturation en oxygène <92% à l'air ambiant avec une fréquence respiratoire > 30 / min, souvent avec tirage sous-costal et crépitations à l'auscultation
Saignement important	Y compris des saignements récurrents ou prolongés des gencives nasales ou des sites de ponction veineuse ; hématurie ou melaena
Choc	Le choc compensé est défini comme un remplissage capillaire ≥ 3 s ou un gradient de température sur la jambe (membre moyen à proximal), mais pas d'hypotension. Le choc décompensé est défini comme une pression artérielle systolique <70 mm Hg chez l'enfant ou <80 mm Hg chez l'adulte présentant des signes d'altération de la perfusion (périphéries froides ou remplissage capillaire prolongé)
Hyperparasitémie	Parasitémie à <i>P. falciparum</i> > 10%

La présence d'un seul de ces critères associés à la présence du *Plasmodium* dans le sang à la microscopie permet de poser le diagnostic du paludisme grave.

On associe à ces critères : les troubles digestifs (vomissements, diarrhée), une densité parasitaire $\geq 5\%$ d'hématies parasitées, hyper-pyrexie $\geq 40^{\circ}\text{C}$, patients à risque (enfants de moins de 5 ans, femmes enceintes, sujets âgés), faiblesse générale empêchant le sujet de s'asseoir ou de marcher sans aide en absence d'autres causes neurologiques.

5.9. LES FORMES CLINIQUES DU PALUDISME

► NEUROPALUDISME

La gravité du paludisme est intimement liée à l'hypoxie cellulaire des organes vitaux ayant une microvascularisation terminale et, en premier lieu, du cerveau et du rein Le neuropaludisme fait suite à un accès non grave. C'est ce qui explique toute l'urgence diagnostique et thérapeutique de cette maladie qui provoque un coma calme plus ou moins vigile et des épisodes de convulsion, mais aucun syndrome méningé dans la plupart des cas. L'évolution peut rapidement être fatale en l'absence d'une prise en charge adaptée. Chez les survivants adultes, il n'y a généralement pas de séquelles. En revanche, 15 % des enfants soignés présentent des troubles cognitifs et de l'apprentissage, des paralysies séquellaires ou une cécité corticale (37).

► PALUDISME VISCERAL EVOLUTIF

Le paludisme viscéral évolutif survient chez des patients qui sont infectés par le parasite alors qu'ils bénéficient d'une forme de prémunition partielle ou disposent d'un traitement antipalustre pris de manière discontinue. Il se crée alors un équilibre entre le parasite et l'hôte, ce qui se traduit par une infection subintrante. Cette atteinte associe de manière constante une altération de l'état général et une splénomégalie volumineuse et, de manière discontinue, une fébricule, une anémie et un sub-ictère (41).

► SPLENOMEGALIE PALUSTRE HYPER-IMMUNE

La splénomégalie palustre hyper-immune est d'origine immunitaire. Elle fait suite à des infections palustres nombreuses et répétées dans le temps, phénomène ayant activé la production de lymphocytes B spécifiques sécrétant des immunoglobulines M (IgM) anti-Plasmodium. Il en résulte un infiltrat lymphocytaire hépatosplénique. La splénomégalie est chronique et au premier plan.

► LA FIEVRE BILIEUSE HEMOGLOBINURIQUE

La fièvre bilieuse hémoglobinurique est une forme historique. Elle se manifestait dans les heures qui suivaient la prise de quinine chez des patients vivant en zone d'endémie et traités de manière irrégulière et incomplète par la quinine. La prise de ce médicament occasionnait une hémolyse massive responsable d'une hémoglobinurie et d'un ictère, voire d'un choc. Le mécanisme en cause était immuno-allergique (42).

► L'ACCES PALUSTRE DE LA FEMME ENCEINTE

En cas de grossesse, le paludisme a des conséquences à la fois sur la mère et le fœtus. L'infestation de la microcirculation placentaire entraîne une insuffisance placentaire responsable d'un retard de croissance fœtale, de fausses couches et d'une surmortalité néonatale et infantile. Dans les zones d'endémie palustre, les mères sont généralement asymptomatiques du fait de leur prémunition. Mais en cas d'exposition palustre discontinue, les risques d'un accès grave augmentent (32).

5.10. DIAGNOSTIC DU PALUDISME

► CLINIQUE

En zone endémique, la plupart des enfants ont la présence de parasites dans le sang, sans pour autant être symptomatiques et diagnostiqués atteints d'accès palustres.

Certains auteurs ont défini des seuils de parasitémie variables selon l'âge et le niveau de transmission dans la région. Les tableaux cliniques des enfants du même âge au sein d'une même région sont parfois très différents (34).

Le diagnostic commence par l'interrogatoire sur les symptômes de l'enfant, lorsqu'il y en a. Les différents paramètres pris en compte sont :

- La durée et l'intensité de la fièvre
- L'absence de toux
- La splénomégalie
- La présence de fièvre et de vomissements
- L'absence de signes pulmonaires
- L'automédication

► BIOLOGIQUE

ORIENTATION BIOLOGIQUE

- Thrombopénie (taux de plaquettes < 150 000/mm³): précoce au cours du paludisme, c'est un très bon signe d'orientation. Elle est fréquente et précoce au cours du paludisme.
- Anémie : bon signe d'orientation, mais elle peut être absente au début d'un accès de primo invasion).

BIOLOGIE NON SPECIFIQUE

- L'anémie : fréquente et modérée (sauf en cas de formes graves ou intriquées).
- Hémolyse : constante, avec chute de l'haptoglobine et élévation de la lactico-déshydrogénase (LDH) et des réticulocytes.
- Thrombopénie : fréquente et présente dans 40 à 70 % des cas de paludisme d'importation. Elle apparaît corrélée au niveau de parasitémie et existe même en l'absence de splénomégalie, mais elle est majorée par l'hypersplénisme du PVE. Elle peut être responsable d'hémorragies exceptionnellement.
- Augmentation de la CRP : (C Reactive Protein), marqueur de l'inflammation, qui peut être importante.
- Hyperbilirubinémie : peu fréquente chez les enfants, secondaire à l'hémolyse intravasculaire (34).

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DIRECT

Il n'y a pas de signes cliniques spécifiques au paludisme comme c'est le cas dans beaucoup d'autres affections. Ainsi, il peut être confondu avec certaines infections telles que la méningite, l'hépatite virale, la fièvre typhoïde....

Seul le diagnostic biologique constitue la preuve du paludisme. On le fait avec les examens suivants.

- **La Goutte épaisse (GE)**

Elle est l'examen de référence de l'Organisation Mondiale de la Santé. Elle est largement utilisée pour le diagnostic de routine. Sa sensibilité est de 10 à 20 fois plus élevée que celle du frottis mince (FM). Le problème du diagnostic d'espèce se pose plus rarement et l'incertitude est le plus souvent sans conséquence sur la conduite thérapeutique. La densité parasitaire est estimée par la quantification leucocytaire. La GE, avec un technicien expérimenté est extrêmement sensible, détecte des parasitémies de 5 à 10 parasites /microlitre de sang (43).

○ **Le Frottis mince (FM)**

Il permet :

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

Son délai d'exécution est court par rapport à celui de la GE. Son inconvénient est qu'il ne permet pas de détecter des parasitémies de faible densité.

○ **Test QBC (quantitative buffy-coat)**

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

 **TESTS DE DIAGNOSTIC RAPIDE (TDR)**

Ils consistent tous en la détection de l'antigène HPR-2, ou de l'aldolase ou de la lactico-déshydrogénase (pLDH) de *Plasmodium falciparum* dans le sang total humain.

 **LA REACTION DE POLYMERISATION EN CHAINE (PCR)**

Elle permet de détecter l'ADN du parasite en quelques heures avec une grande fiabilité, mais est disponible uniquement dans certains laboratoires ; pour la plupart dans les pays riches. C'est une technique sensible et fiable, utile en cas de faible parasitémie, et chez les patients sous traitement antipaludéen. Bien qu'elle ne soit pas pratique pour le traitement immédiat du patient parce qu'elle est rarement disponible, la PCR est de plus en plus reconnue comme l'étalon de référence à cause de sa grande sensibilité et de sa grande spécificité pour identifier l'espèce. Son utilisation ne cesse de croître pour le contrôle de la qualité. Les techniques de PCR (p. ex. PCR en temps réel) qui fournissent des résultats plus rapidement deviendront probablement plus accessibles dans un avenir proche (63).

5.11. CHIMIORESISTANCE (35)

► **DU VECTEUR**

La résistance aux quatre classes d'insecticides les plus couramment utilisés : pyréthri-noïdes, organochlorés, carbamates et organophosphorés, est répandue chez les principaux vecteurs du

paludisme dans les Régions Afrique, Asie du Sud-Est, Amériques, Méditerranée orientale et Pacifique occidentale (35). Il y a une expansion rapide des résistances aux insecticides chez les principaux vecteurs du paludisme, en particulier d'*A. gambiae* aux pyréthrinoïdes en Afrique subsaharienne (35). Deux formes de lutte antivectorielle sont efficaces : les moustiquaires imprégnées d'insecticides à imprégnation durable, la pulvérisation d'insecticides à effet rémanent à l'intérieur des habitations. Au Mali, en 2010 des travaux ont été menés sur l'efficacité de la pulvérisation intradomiciliaire (PID) d'insecticides de la famille des pyréthrinoïdes (Lambda-cyhalothrine), les auteurs s'accordent sur une efficacité élevée de celle-ci pendant au moins 3 mois après la pulvérisation (44,45). En 2016, une autre étude sur la PID à base de pirimiphos-méthyl, un organophosphoré trouvait une sensibilité maximale d'*A. gambiae* à cet insecticide, il en avait résulté une absence de transmission du paludisme même en période de pic dans le village test contrairement au village témoin (12).

► DU PLASMODIUM

La résistance des plasmodiums intéresse essentiellement *P. falciparum*, mais des souches de *P. vivax* sont chloroquinorésistantes en Papouasie Nouvelle Guinée, en Asie du sud-est (Birmanie, Vietnam), en Amazonie (35).

✚ D'ABORD A LA CHLOROQUINE

Dès 1957, les premiers cas de résistance à la chloroquine sont apparus en Asie et en Amérique du sud. Cette résistance s'est ensuite répandue sur les deux continents, puis en Afrique (1980) où elle a touché la totalité des zones d'endémie palustre.

L'OMS a classé les pays touchés en 3 groupes :

- **Groupe 1** : pays sans chloroquinorésistance ;
- **Groupe 2** : pays de chloroquinorésistance
- **Groupe 3** : pays de prévalence élevée de chloroquinorésistance et de multirésistance.

Les pays du groupe 0 sont des pays sans paludisme. Tous les pays d'Afrique sub-saharienne, Madagascar, l'Union des Comores, Mayotte, le Mozambique sont du groupe 3 (35).

Cependant il y'a un regain d'intérêt quant à la réintroduction de la chloroquine dans le traitement du paludisme depuis que certaines études en Guyane en 2015 (66), au Malawi en 2006 (67) en Zambie en 2013 (68) et dans certains autres pays d'Afrique (69) ont établi un

retour de sensibilité des parasites à la chloroquine après plusieurs décennies d'abandon de celle-ci.

PUIS AUX AUTRES MEDICAMENTS

○ **Pour l'amodiaquine**

Des résistances croisées à la chloroquine et à l'amodiaquine ont été observées *in vivo* et *in vitro*. Cependant, l'amodiaquine semble plus efficace que la chloroquine, même dans les zones où la résistance à la chloroquine est élevée.

○ **Pour la méfloquine**

Molécule apparue à la fin des années 1970 : il a été observé l'apparition et la propagation de souches résistantes en Asie. Des résistances à l'association artésunate-méfloquine se sont développées sur le continent asiatique.

○ **Pour la sulfadoxine-pyriméthamine (SP)**

Accordé à une revue systématique et une méta-analyse sur la résistance de *P. falciparum* à la SP et l'efficacité du traitement préventif intermittent à base de celle-ci pendant la grossesse (TPIg), il existe une baisse de l'efficacité du TPIg à base de SP dans la réduction de l'insuffisance pondérale à la naissance, l'accouchement prématuré, l'infection palustre maternelle, et l'anémie maternelle.

Néanmoins, l'utilisation du TPIg à base de SP reste associée à des risques réduits d'insuffisance pondérale à la naissance, même dans les zones où la sulfadoxine-pyriméthamine ne parvient pas à éliminer un tiers des infections asymptomatiques chez les femmes recevant le TPIg. Ceci corrobore la recommandation de l'OMS de continuer à utiliser la SP pour le TPIg dans ces zones à haute résistance.

Cependant, une exception importante concerne les zones où les parasites mutants sextuples sont courants (prévalence $\geq 37\%$). Dans ces zones, des stratégies préventives alternatives sont désormais nécessaires (64,65).

○ **Pour les dérivés de l'artémisinine (CTA)**

L'artémisinine, connue depuis 2000 ans en Chine, n'a été étudiée en Occident que depuis les années 1970 et introduite dans la pharmacopée au début des années 1990. La résistance de *P. falciparum* à l'artémisinine est connue depuis 2008 dans le Bassin du Mékong en Asie du sud-est. Des souches résistantes ont été décelées au Cambodge, au Myanmar, en Thaïlande, au

Viêt-Nam et au Laos. Pour stopper la propagation de la résistance à l'artémisinine, le Comité de pilotage de la lutte antipaludique de l'OMS a recommandé en septembre 2014 d'adopter comme objectif l'élimination du paludisme dans le Bassin du Mékong d'ici à 2030. Ailleurs, les CTA restent efficaces, avec des taux d'efficacité globalement supérieurs à 96 %. Les données sur l'évolution des chimiorésistances aux antipaludiques en 2017 sont sans particularité par rapport à 2016. Quelques échecs thérapeutiques rapportés à l'atovaquone-proguanil, à l'artéméther-luméfantrine ou à la dihydro-artémisinine-pipéraquline incitent à recommander des contrôles post-thérapeutiques tardifs (J28) pour ces médicaments à longue durée d'élimination.

5.12. TRAITEMENT

► RECOMMANDATIONS DE L'OMS (71)

✚ PALUDISME SIMPLE

L'OMS recommande de traiter le paludisme simple avec une des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) suivantes pendant 3 jours :

- **Artéméther plus luméfantrine ;**
- **Artésunate plus amodiaquine ;**
- **Artésunate plus méfloquine** (à éviter après guérison d'un neuropaludisme, en raison du risque de réactions neuropsychiatriques) ;
- **Artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine ;**
- **Dihydroartémisinine plus pipéraquline ;**
- **Artésunate + pyronaridine**

✚ PALUDISME GRAVE

- Toutes les formes de paludisme grave chez l'adulte et l'enfant sont traitées par :

- **Artésunate** à raison de 2,4 mg/kg de poids corporel administrés par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) à l'admission à (t = 0), puis 12 h et 24 h 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'artésunate injectable, il peut être remplacé par l'artéméther ou la quinine :

- **Artéméther** : 3,2 mg/kg de poids corporel à l'admission puis 1,6 mg/kg par jour ;

- **Dichlorhydrate de quinine** : 24 mg de sel de quinine/kg (dose de charge) à l'admission, puis 10 mg/kg toutes les 8 h. Chaque dose est administrée en perfusion intraveineuse, diluée dans 10 ml/kg de soluté salin isotonique, en 2 à 4 heures avec une vitesse de perfusion ne dépassant pas 5 mg de sel de quinine/kg par heure. Si l'on ne peut pas administrer la quinine en perfusion IV, on peut pratiquer une injection IM à la même posologie sur la face antérieure de la cuisse. Chaque dose pour l'injection IM doit être diluée dans un soluté salin normal à une concentration de 60-100 mg de sel/ml puis injectée en deux sites afin d'éviter d'administrer un trop grand volume au niveau d'un seul site.

- Durée du traitement parentéral :

Administrer les antipaludiques par voie parentérale au minimum pendant 24 heures, même si le patient peut prendre plus tôt des médicaments per os.

- Traitement en relais per os :

Compléter le traitement parentéral en prescrivant une cure complète d'une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) efficace dès que le patient est capable de prendre des médicaments per os, mais au moins après 24 heures de traitement par voie parentérale.

- Traitement de pré transfert du paludisme grave.

S'il est probable que le temps devant s'écouler entre la décision de transférer le patient et le traitement définitif soit > 6 h, administrer l'un des médicaments suivants :

- Artésunate par voie rectale, 10 mg/kg ;
- Artésunate IM, 2,4 mg/kg ;
- Artéméther IM, 3,2 mg/kg ;
- Sel de quinine IM, 20 mg/kg (à répartir, 10 mg/kg dans chaque cuisse).

Puis transférer immédiatement le patient vers l'établissement qui convient pour poursuivre le traitement. Si toutefois le transfert est impossible, le traitement initial doit être poursuivi jusqu'à ce que le patient puisse prendre des médicaments per os ; à ce stade, on peut administrer une cure complète de CTA recommandée localement pour le paludisme simple.

► **PRISE EN CHARGE DU PALUDISME AU MALI SELON LES DIRECTIVES DU PNLP (72)**

Au Mali, le PNLP stipule que tout cas de paludisme doit être confirmé par la microscopie ou les tests de Diagnostic Rapide (TDR) avant le traitement y compris au niveau des ASC. Les combinaisons à base de dérivés d'artémisinine en comprimé sont retenues pour le traitement du paludisme simple (Artémether-Luméfantine, Artesunate-Amodiaquine). L'artésunate, l'artémether ou la quinine injectable sont retenus pour traiter les cas de paludisme grave. Ces trois molécules et l'artésunate suppositoire sont utilisées pour le pré transfert. La dernière recommandation 2020 du PNLP pour le traitement du paludisme chez la femme enceinte est l'artésunate injectable et la quinine comprimé au cours du premier trimestre. Pour assurer la sécurité des patients et garantir une adhésion durable au traitement, le plan national de pharmacovigilance est régulièrement renforcé (46).

Traitement adjuvant :

Médicaments et posologie à administrer

- Paracétamol 500 mg (per os) ou 1 000 mg (injectable) : 15 à 20 mg/kg toutes les 6 heures contre la fièvre ;
- Fer 200mg : 2 comprimés/jour (adulte) ou 10 mg /kg/jour (enfant) si anémie ;
- Acide folique 5mg : 1comprimés/jour si anémie ;
- Métopropramide 10mg injectable en cas de vomissements.

Au cours du paludisme grave :

- Le traitement de l'hypoglycémie :
 - Chez l'enfant ou l'adolescent, administrer en IV lente :
 - 3 à 5 ml /kg pour le sérum glucosé à 10% ou ;
 - 1 ml/kg pour le sérum glucosé à 30 %.
 - Pour l'adulte administrer en IV lente :
 - 3 à 5 ml /kg pour le sérum glucosé à 10% ou ;
 - 1 ml/kg pour le sérum glucosé à 30 % ou ;

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

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

○ Le traitement de la déshydratation :

- Administrer 100 ml/kg de solution de Ringer en 2 ou 4 heures ;
- Réévaluer le malade après pour déterminer, les besoins hydriques et l'état de déshydratation.

○ Le traitement des convulsions :

- Administrer du diazépam à la dose de 0,5 mg/kg en intra rectal (IR) ou IM ;
- Si les convulsions persistent 10 à 15 mg / kg de phénobarbital en voie parentérale.

○ Le traitement de l'anémie :

- Si anémie sévère (taux d'hémoglobine < 5g/dl) ;
- Administrer d'urgence du sang : 20 ml /kg de sang total pendant 4 heures sous furosémide ou 10 ml /kg de culot Globulaire chez les enfants. Si la transfusion est impossible ;
- Faire un traitement pré transfert avant d'envoyer le malade dans un centre disposant de service de transfusion sanguine.

○ En cas de coma :

- Evaluer le stade du coma (Echelle de Blantyre ou Glasgow) ;
- Mettre le malade en position latérale de sécurité ;
- Aspirer les sécrétions et libérer les voies respiratoires ;
- Mettre en place une sonde naso-gastrique d'alimentation ;
- Prendre une voie veineuse ;

- Placer une sonde urinaire ;
- Changer le malade de position toutes les 4 heures ;
- Mesurer le volume des urines (diurèse).
 - En cas de difficultés respiratoires : (Œdème Aigu des Poumons)
- Mettre le malade en position demi assise, administrer de l'oxygène et du furosémide en IV 2 à 4 mg/kg ;
- Evacuer si possible le malade vers un service de réanimation.
 - En cas d'insuffisance rénale
- Administrer des solutés si le malade est déshydraté : 20ml /kg de sérum salé isotonique, 1 à 2 mg/kg de furosémide ;
- Placer une sonde vésicale ;
- Si le malade n'émet pas d'urine dans les 24 heures qui suivent ;
- Transférer dans un centre pour une dialyse.

5.13. PREVENTION DU PALUDISME

LUTTE ANTIVECTORIELLE

- Aménagements de l'environnement destiné à diminuer le nombre de gîtes anophéliens
- Technique de l'insecte stérile : elle permet l'éradication ou la diminution d'une population d'insectes, les mâles irradiés par un rayonnement gamma (bombe au Cobalt 60) deviennent sexuellement stériles à cause de mutations dominantes au niveau du sperme.
- Aspersion intra-domiciliaires d'insecticides à effet rémanent (PID), mesure qui consiste à pulvériser d'insecticides les murs intérieurs des maisons,
- Moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII) : outil majeur de prévention du paludisme au niveau communautaire, stratégie de lutte recommandée par l'OMS, trois classes de MII sont reconnues par l'OMS :
 - Les MII conçues pour tuer les populations de moustiques d'intérêt médical sensibles aux insecticides. Cette classe d'intervention couvre

les moustiquaires traitées aux pyréthroïdes préqualifiées par l'OMS et les moustiquaires traitées de manière conventionnelle qui reposent sur un retraitement périodique avec un kit d'auto-traitement préqualifié par l'OMS. L'OMS recommande l'utilisation de moustiquaires traitées aux pyrétrinoïdes préqualifiées par l'OMS pour un déploiement à grande échelle.

- Les MII conçues pour tuer les moustiques résistants aux insecticides et pour lesquels un produit de première classe démontre un intérêt de santé publique par rapport à l'impact épidémiologique des moustiquaires à base de pyréthroïdes seuls. Cette classe comprend les moustiquaires traitées avec un insecticide pyréthroïde et un synergiste tel que le butoxyde de pipéronyle (PBO) et est censée inclure également les moustiquaires traitées avec des insecticides autres que les formulations à base de pyréthroïdes.
- Les MII conçues pour stériliser et/ou réduire la fécondité des moustiques résistants aux insecticides à la recherche d'hôtes pour lesquels un des produits de première classe démontre un intérêt de santé publique par rapport à l'impact épidémiologique des moustiquaires traités aux pyréthroïdes seuls. Cette classe est censée inclure des moustiquaires traitées aux pyréthroïdes + pyriproxifène (un régulateur de croissance pour insectes). Cette classe de moustiquaires n'a pour le moment pas démontré d'intérêt médical (71).

Les mères sont au cœur de la prévention du paludisme de l'enfant : ce sont les mères les mieux informées qui utilisent le plus les moustiquaires imprégnées d'insecticides.

- Ports de vêtements imprégnés d'insecticides (utilisés par les armées)
- Répulsifs (insecticides ou *repellents*) : beaucoup de répulsifs sont disponibles sur le marché. Deux produits sont recommandables en pratique : le DEET et le KBR 3023. Les données de toxicologie, au moins sur le DEET, qui a été très étudié, sont rassurantes. Le CDC d'Atlanta ne restreint son utilisation que chez les nourrissons de moins de 2 mois. La durée d'action des répulsifs est, comme leur efficacité, très variable en fonction de la concentration du produit. La durée d'action du DEET est, par exemple, pour le DEET 30 % de 6 heures avec pas plus de 3 applications par jour.

En Afrique, la part de la population à risque qui dort sous MII est en hausse : 50 % en 2017 contre 20% en 2010. Par contre, la couverture en PID diminue.

TRAITEMENT PREVENTIF INTERMITTENT PENDANT LA GROSSESSE (TPIg)

Il consiste en l'administration à toutes les femmes enceintes d'au moins 3 doses curatives, avec la Sulfadoxine-Pyriméthamine lors des CPN régulières. Les doses sont administrées à chaque consultation prénatale à partir du deuxième trimestre de la grossesse à condition que les doses successives soient séparées d'au moins un mois d'intervalle. Il est recommandé à titre préventif contre le paludisme à *P. falciparum* dans les régions d'Afrique sub-saharienne où l'intensité de la transmission est modérée à élevée, car il réduit significativement le risque de faible poids à la naissance et l'anémie (70).

VACCINATION

○ **Le vaccin RTSS/AS01**

Est le seul à avoir atteint la phase 3, empêche la survenue d'un grand nombre de cas de paludisme clinique pendant une période de 3 à 4 ans chez les jeunes nourrissons et les enfants lorsqu'il est administré avec ou sans une dose de rappel. Son efficacité a été améliorée par l'administration d'une dose de rappel chez ces deux catégories d'âge. Dans la tranche d'âge 5-17 mois, deux problèmes ne sont pas résolus : d'une part, les effets indésirables : des convulsions fébriles ont été identifiées et il y a eu une augmentation significative du nombre de cas de méningites d'étiologies diverses et de paludisme cérébral dans le groupe RTS,S/AS01 par rapport au groupe témoin; d'autre part, le vaccin comporte 4 doses et le problème est de l'intégrer aux programmes nationaux de vaccination. En 2015, l'Agence européenne du médicament a rendu un avis favorable pour utiliser le vaccin RTS,S/AS01 (Mosquirix®) en Afrique, qui est un vaccin contre le paludisme et l'hépatite virale B, le «S» situé après la virgule désignant l'antigène HBs. L'OMS a confirmé le 17 novembre 2016 que le vaccin RTS,S/AS01 sera déployé en Afrique partiellement efficace, viendra renforcer les mesures de prévention, de diagnostic et de traitement recommandées par l'OMS, auxquelles il ne se substituera pas. Le Fonds mondial a approuvé une enveloppe de 15 millions US\$ pour les essais pilotes du vaccin.

○ **Le candidat vaccin GAP3KO**

C'est un vaccin élaboré à partir de parasites 'désactivés' génétiquement dépourvus de 3 gènes spécifiques leur permettant d'infecter leur hôte, mais restant vivants dans le vaccin ainsi atténué, de manière à stimuler une réponse immunitaire suffisante. Après administration d'une dose unique, les 10 volontaires ont développé des anticorps, sans développer le paludisme (essai de phase I). Puis les anticorps développés ont été transfusés et sont parvenus à bloquer l'infection dans le foie des rongeurs.

5.14 CHIMIOPREVENTION DU PALUDISME SAISONNIER

La CPS est la chimioprévention du paludisme saisonnier selon la nouvelle nomenclature établie par l'OMS en 2011 pour le traitement préventif intermittent chez l'enfant âgé de 3 mois à 59 mois. Elle consiste à administrer une combinaison de médicaments antipaludiques à doses thérapeutiques durant la saison où le risque lié à la transmission du paludisme est le plus élevé (saison des pluies). Cette action a pour but de réduire la morbidité et la mortalité liée au paludisme. Les médicaments recommandés pour cette stratégie sont une combinaison de Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) et d'Amodiaquine (AQ). Ces médicaments ont un effet actif d'environ 28 jours après leur administration.

En 2012, le ministère de la Santé du Mali a intégré la CPS dans son Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP). En collaboration avec MRTC et MSF, le PNLN a mené avec succès la première CPS au Mali dans le cercle de Koutiala avec un taux de couverture supérieur à 80% et une efficacité trouvée supérieure à 60%. Elle s'est vue généralisée sur l'ensemble du territoire national tous les ans à partir de 2016.

► POSOLOGIE ET FREQUENCE D'ADMINISTRATION EN FONCTION DE L'AGE

Tableau 3: Posologie de la SP+AQ

Formule Tranches d'âge	SP + AQ	AQ	AQ	Présentation
	J1	J2	J3	
3 à 11 mois	1cp + 1cp	1cp	1cp	250/12,5
12 à 59 mois	1cp + 1cp	1cp	1cp	500/25
5 à 7 ans	1cp + 1cp & 1/2	1cp & 1/2	1cp & 1/2	
8 à 9 ans	1cp & 1/2 + 2cp & 1/2	2cp & 1/2	2cp & 1/2	

Tableau 4 : Posologie de la DHA+PQ

Formule Tranches d'âge	DHA+PQ	DHA+PQ	DHA+PQ	Présentation
	J1	J2	J3	
3 à 6 mois	1/2 cp	1/2cp	1/2cp	20/160
7 à 11 mois	1cp	1cp	1cp	
12 à 23 mois	1cp & 1/2	1cp & 1/2	1cp & 1/2	
24 à 59 mois	1cp	1cp	1cp	40/320
5 à 6 ans	1cp & 1/2	1cp & 1/2	1cp & 1/2	40/320 & 20/160
7 à 8 ans	1cp & 1/2	1cp & 1/2	1cp & 1/2	40/320
9 à moins de 10 ans	2cp	2cp	2cp	

Les régions cibles pour la mise en œuvre sont celles dans lesquelles :

- La transmission du paludisme et la majorité (> 60 %) des cas cliniques surviennent sur une courte période d'environ quatre mois ;
- L'incidence du paludisme dépasse 10% de cas par saison de transmission dans la classe d'âges cible et ;
- L'association SP + AQ reste efficaces (efficacité > 90 %) (47).

■ CONTRE-INDICATIONS DE LA CPS

- Un enfant souffrant d'une maladie fébrile aiguë ou d'une maladie grave, incapable de prendre des médicaments par voie orale ;
- Un enfant séropositif pour le VIH et recevant du cotrimoxazole pour la SP+AQ ;
- Allergie à l'un des constituants des molécules à administrer.

Les cas de crise de paludisme (confirmés) survenant au cours de la période d'administration de la CPS sont référés au centre de santé pour une prise en charge (47).

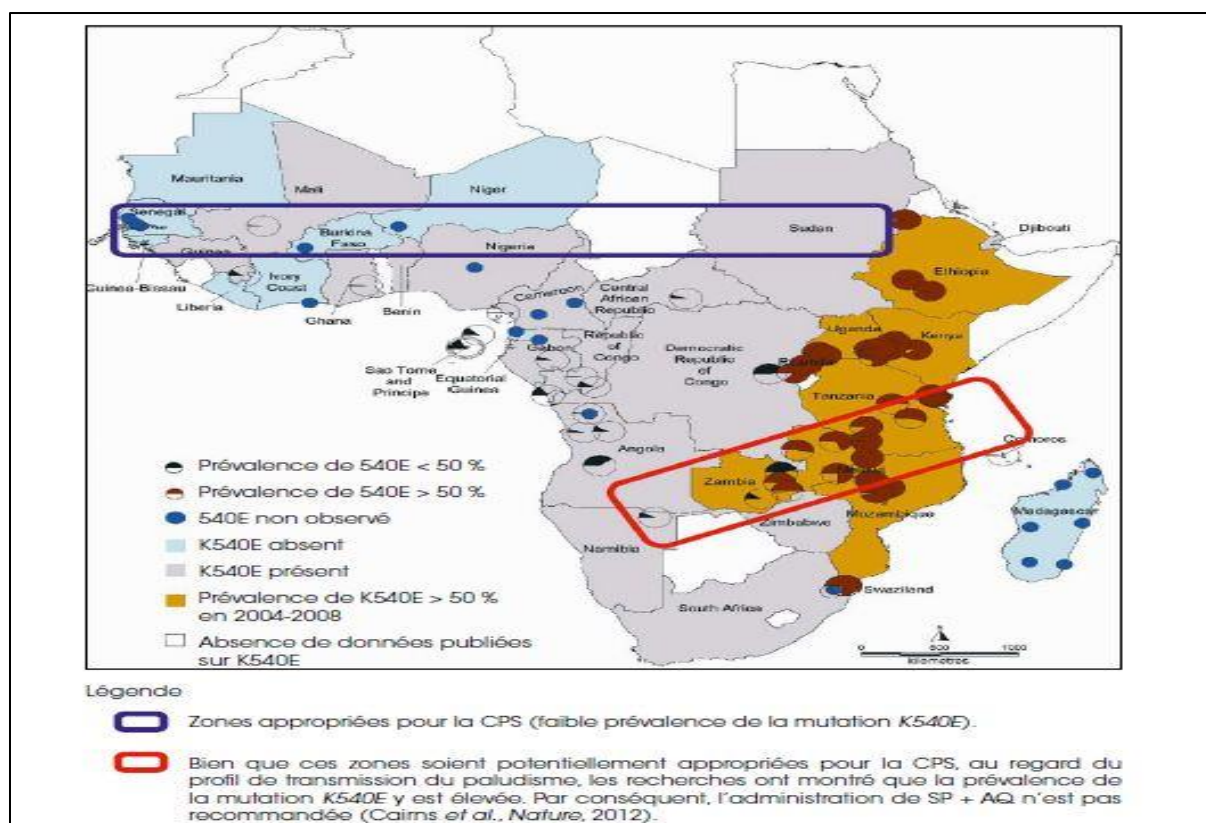


Figure 3: Répartition de la résistance à la SP-AQ en Afrique subsaharienne. Source: Naidoo I et Roper C. Drug resistance maps to guide intermittent preventive treatment of malaria in African infants. *Parasitology*, 2011, 138 :1469-1479.



METHODOLOGIE

6. MATERIELS ET METHODE

6.1.LIEU D'ETUDE

Le village de Kenenkoun est situé à environ 95 KM de Bamako en direction Nord-Est. Il fait partie de la commune de Dinandougou dans la région de Koulikoro, cercle de Koulikoro et abrite le CSCOM de l'aire de santé éponyme créée en Avril 1997.

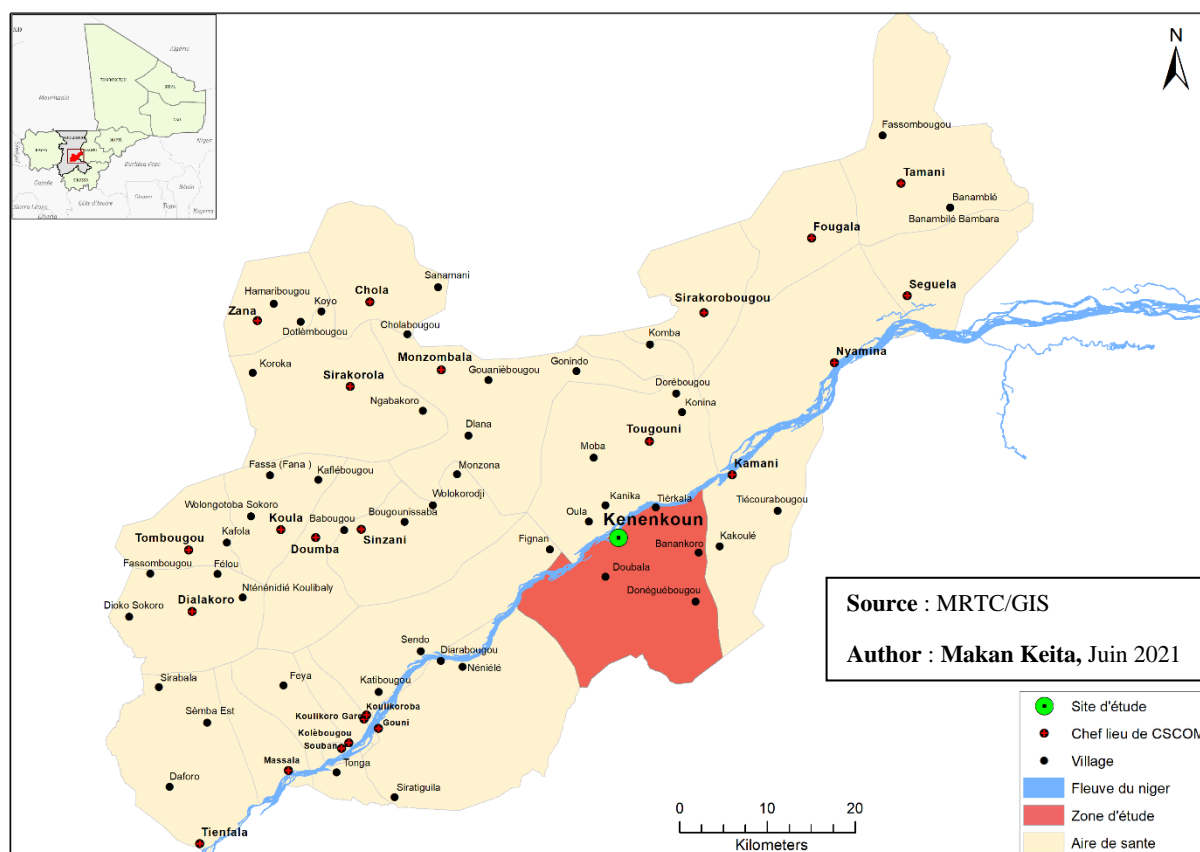


Figure 4: Emplacement du village de Kenenkoun (site d'étude) dans le cercle de Koulikoro.

► SITUATION GEOGRAPHIQUE

Le village de Kenenkoun (13°6'0'' latitude Nord, 7°15'0'' longitude Ouest) est situé sur la rive droite du fleuve Niger à environ 45 Kilomètres à l'Est de Gouni. Il est le chef-lieu de la commune de Dinandougou, il est limité à l'Est par le village de Tiérikala, à l'Ouest par le village de Kassa au Nord par le fleuve Niger, et au Sud par le village de Doubala.

L'aire de santé de Kenenkoun fait partie des 21 aires de santé que compte le district sanitaire de Koulikoro. Elle compte 21 villages avec une population totale estimée à 16 234 habitants

dont les 31% se trouvent à Kenenkoun (RGPH 2020). Elle compte trois maternités rurales dont deux sont dirigées par des infirmiers.

► CARACTERISTIQUES PHYSIQUES DU MILIEU

✚ Climat et végétation

Il est de type soudanien avec une saison pluvieuse qui s'étend de juin à octobre et une saison sèche qui s'étend de novembre à avril.

La végétation est celle d'une savane arbustive. La flore est riche, elle est composée de karités, de nérés, de baobabs, de manguiers, de kapokiers, de neems et quelques autres grands arbres.

✚ La faune

La faune est constituée d'une part d'insectes d'intérêt médical (Anopheles, culex, aèdes, phlébotomes), d'autre part de vertèbres tels que les reptiles (*Naja nigricolis*, *Naja katiensis*, *Echis carinatus*, *Varanus exantematicus*, et *Varanus niloticus*), de mammifères tels que les phacochères, les singes, antilopes et des oiseaux (tourterelles, toucan etc.).

✚ Hydrographie

Kenenkoun est arrosé par le fleuve Niger qui le longe du côté Nord. Le village compte également plusieurs mares dont quatre larges et profondes creusés pour la fabrication de briques de construction pour la plupart, un bassin de pisciculture et plusieurs canyons joignant le fleuve creusés par les eaux de ruissellements au cours des saisons pluvieuses et qui rapprochent l'eau du fleuve à certaines habitations en période de crue. Ces cours d'eaux constituent d'importants gîtes larvaires.

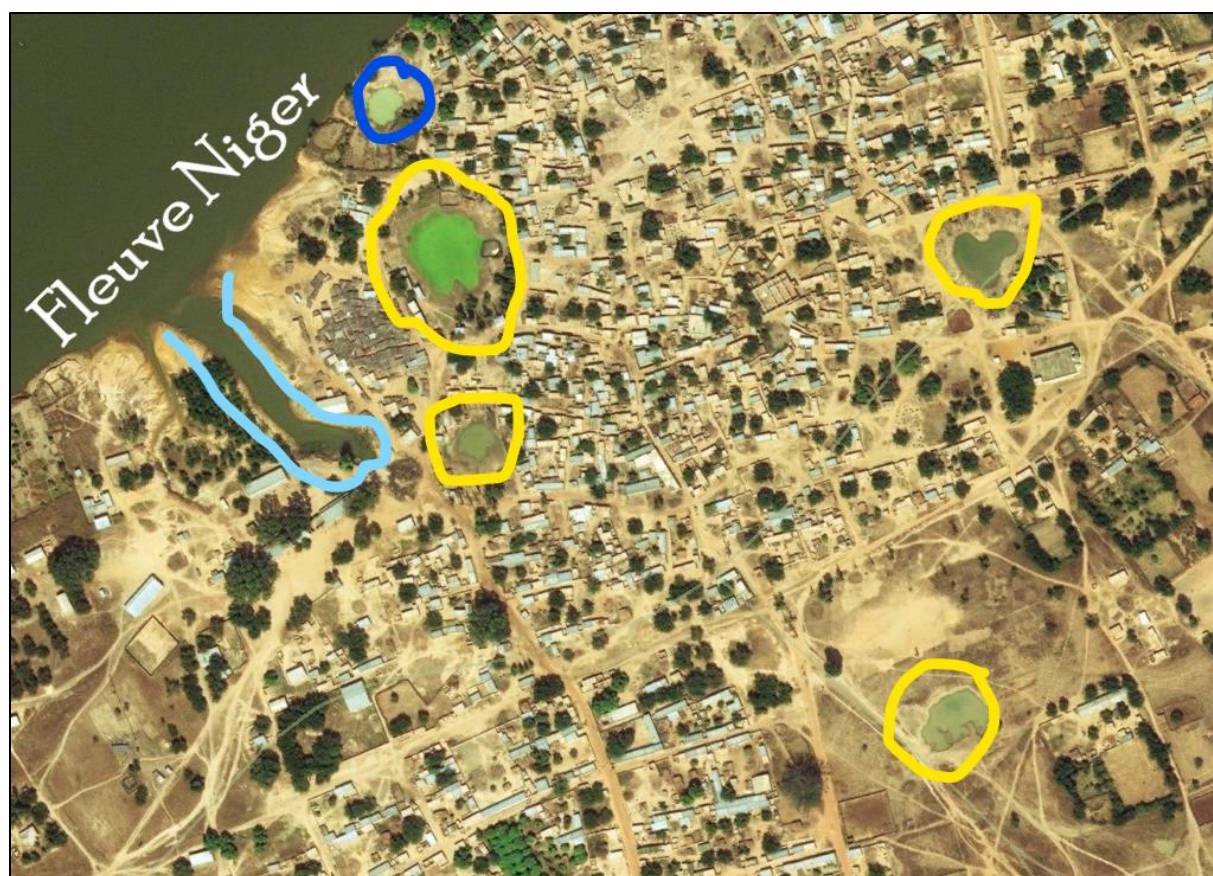





Figure 5: Vue aérienne du village de Kenenkoun (source : Cartes 10.2101.9.0 © 2021 Microsoft Corporation, © 2021 TomTom).

-  Bassin de pisciculture.
-  Mares.
-  Un des canyons avançant d'année en année plus profondément dans le village.

► La population

La population est composée de Sarakolés (ethnie dominante), Bambaras, Peulhs, Somonos et Bozos.

La religion dominante est l'islam, on y trouve également des animistes et des chrétiens en nombre réduit, la langue courante est le bambara.

► Activités socio-économiques et culturelles

L'agriculture, l'élevage, la pêche constituent les principales activités génératrices de revenus pour la population. Le maraîchage peine à se développer. Le village de Kenenkoun dispose d'une foire hebdomadaire tous les samedis (très animée) et les forains viennent des communes voisines et de Bamako.

La coupe abusive du bois et la production du charbon sont des activités en plein essor dont les néfastes conséquences inestimables sur l'environnement sont ignorées. L'artisanat et le commerce sont peu développés.

► **Organisation administrative**

L'organisation administrative du village est essentiellement faite de :

- La Mairie ;
- La santé (CSCOM, les maternités rurales, les sites ASC) ;
- L'éducation (Ecole Fondamentale de Kenenkoun ; premier et second cycle) ;
- La sous-préfecture.

✚ **Organisation communautaire**

Elle est constituée de :

- La chambre d'agriculture ;
- L'association de santé communautaire (ASACO).

6.2.PERIODE D'ETUDE

L'étude s'est déroulée de juillet à décembre des années 2019 et 2020 à Kenenkoun, soit une période de 6 mois par an avec 4 passages transversaux réalisés de juillet à octobre.

6.3.TYPE ET CONCEPT D'ETUDE

Il s'agissait d'une étude de cohorte d'enfants de moins de 10ans, avec des passages transversaux.

En 2019 le traitement standard qui consiste à administrer la SP-AQ aux enfants de moins de 5 ans sur une période de 4 mois avait été étendu aux enfants de 5 à 9ans.

En 2020 la même population d'étude avait reçu la DHA-PQ au lieu de la SP-AQ.

6.4.PARAMETRES MESURES

Les activités se déroulaient en fonction des résultats attendus

- **Couverture de la CPS** : c'est la proportion des enfants ayant bénéficié d'au moins la dose de J1 de la CPS (l'administration des doses de J2 et J3 étant à la charge des

parents eux-mêmes) par rapport à l'échantillon total. Elle était estimée lors de chaque passage de CPS.

- **Incidence du paludisme :** c'est le pourcentage des nouveaux cas de paludisme diagnostiqués par le TDR par rapport à la taille de l'échantillon ; est considéré comme nouveau cas tout patient n'ayant pas fait un épisode de paludisme dans les 21 jours précédents. L'incidence a été calculée mensuellement d'aout à décembre.
- **Prévalence de l'infection paludisme :** c'est le pourcentage des enfants chez qui la goutte épaisse était positive lors des passages transversaux mensuels par rapport à la taille de l'échantillon.
- **Effets secondaires des combinaisons thérapeutiques :** ce sont les effets indésirables, non escomptés survenus après la prise des médicaments de CPS. Ils étaient estimés lors d'une enquête auprès des mères ou personnes en charge des enfants recrutés à partir d'un échantillon de ménages sélectionnés de façon aléatoire parmi ceux ayant au moins un enfant participant à l'étude. Ces enquêtes se déroulaient après chaque passage de CPS, soit quatre fois dans l'année.

6.5.POPULATION D'ETUDE

Les enfants de moins de 10 ans du village de Kenenkoun.

► CRITERES D'INCLUSION

Les critères d'inclusion étaient :

- Être âgé de 3 mois à 9 ans 11 mois et résider à Kenenkoun pendant la période de l'étude ;
- Ne présentant pas de maladie chronique ou d'allergies à l'une des composantes des médicaments utilisés pour la CPS ;
- Participation volontaire avec consentement d'un parent ou tuteur de l'enfant.

► CRITERE DE NON-INCLUSION

Les critères de non-inclusion étaient :

- Agé de 10 ans et plus ;
- Agés de moins de 3 mois ;

- Résidence temporaire (moins de 6 mois dans la zone d'étude) ;
- Présence de maladie chronique ou d'allergie à l'une des composantes des médicaments utilisés pour la CPS ;
- Refus de consentir de la part du parent ou tuteur de l'enfant.

6.6.TAILLE DE L'ECHANTILLON

Il s'agissait d'un échantillon exhaustif de tous les enfants répondant aux critères ci-dessus, enrôlés et présents à Kenenkoun pendant la période d'étude.

6.7.PLAN DE COLLECTE DES DONNEES

Les données ont été recueillies sur des formulaires de report des cas (*case reporting format* ou "CRF" en anglais) configurés dans l'application REDCap sur une tablette Samsung. Des CRF imprimés sur papier étaient disponibles en cas de bug. Les données recueillies sur la tablette sont régulièrement synchronisées et stockées sur un serveur prévu à cet effet.

Le travail est fait en trois étapes :

► Enrôlement :

L'enrôlement était fait au mois de juin de chaque année. Pour cela, une équipe pluridisciplinaire composée de médecins, d'internes et de gestionnaires de données, était répartie en cinq postes décrits ci-dessous :

- **Poste d'identification** : les informations suivantes étaient relevées pour chaque individu enrôlé : nom, prénom, noms des deux parents et nom du chef de la concession où il habite, date de naissance et genre. Ensuite deux identifiants alphanumériques uniques dont un pour le code CENSUS et le second pour le code STUDY lui sont attribués. L'enfant devait être accompagné par un parent ou tuteur légal afin qu'ils comprennent le motif et le déroulement de l'enquête. Le responsable s'occupait de l'administration du formulaire de consentement et de son obtention.

- **Poste clinique** : un examen médical général était effectué avant tout prélèvement.

- **Poste de prélèvement** : A cette étape une goutte épaisse, un frottis mince, un confetti et un dosage du taux d'hémoglobine étaient réalisés chez tous les volontaires.

- **Poste d'enregistrement** : un questionnaire configuré sur la tablette numérique était administré aux enfants en tenant compte de leurs identifiants alphanumériques attribués depuis le poste d'identification ainsi que des informations cliniques, biologiques et sociodémographiques.

► **Administration du médicament de CPS** (au cours de la campagne de CPS) :

Conformément aux recommandations nationales sur la chimioprévention du paludisme saisonnier.

► **Surveillance passive des cas** :

C'est la phase au cours de laquelle nous avons veillé à suivre au CSCOM les enfants enrôlés et ayant bénéficié de la CPS. Le travail a consisté à attendre passivement que des sujets de la cohorte se présentent au CSCOM et ils sont accueillis et gratuitement consultés et traités aussi gratuitement en cas de paludisme. Un interrogatoire et un examen physique de l'enfant sont effectués en remplissant le formulaire prévu à cet effet sur la tablette ou le CRF. La ponction au niveau de la pulpe du doigt a été la principale technique de collecte de sang afin de :

- Mesurer le taux d'hémoglobine grâce à un appareil *HemoCue 301* ;
- Réaliser une goutte épaisse et un frottis mince ;
- Faire un test de diagnostic rapide du paludisme ;
- Prélever des échantillons de sang sur papier buvard (confetti).

6.8.ELABORATION DU FICHER DE COLLECTE DES DONNEES

Des formulaires de questionnement et report de données ont été élaborés avec l'aide des data managers. Formulaires qui sont intégrés dans les applications installées sur la tablette numérique. Les Formulaires de rapport de cas nous servent également à continuer le travail en cas de plantage de la tablette ou du serveur d'accueil des données.

Le formulaire de chaque individu est rempli grâce à ses identifiants alphanumériques, ce qui protège son identité.

La date de visite au centre ainsi que toutes les informations médicales cliniques et biologiques y sont consignées.

Il existe 4 formulaires qui sont :

- **Le formulaire d'administration du médicament** qui est rempli par l'agent chargé de cette tâche au moment d'administrer le médicament au cours de la CPS ;
- **Le formulaire d'enrôlement** rempli par l'agent enregistreur lors de la constitution de la cohorte ;
- **Le formulaire de la détection passive des cas** rempli par l'agent de terrain au cours des visites de consultations des enfants au CSCOM pendant ou après la campagne de CPS.
- **Le formulaire pour les enquêtes de ménages** à la fin de chaque passage de CPS.

6.9. ANALYSE DES DONNEES

Les données ont été extraites du serveur puis traitées sur le logiciel Microsoft Excel et analysées avec le logiciel SPSS version 25.0.

Les tableaux et figures de l'incidence, la prévalence, la couverture de la CPS ainsi que les effets secondaires sont présentés en pourcentage.

6.10. CONSIDERATIONS ETHIQUES

Le protocole a d'abord été approuvé par le comité d'éthique institutionnel de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie suivant le numéro de référence N*19/7CE/FMOS/FAPH avant le démarrage des travaux. Le consentement communautaire a été ensuite sollicité et obtenu auprès des autorités coutumières et administratives du village. Le consentement éclairé des parents et/ou tuteurs légaux des participants a été ensuite obtenu.



RESULTATS

7. RESULTATS

7.1.RESULTATS GLOBAUX DE L'ETUDE

Au total, 3002 enfants de moins de 10ans ont été enrôlés dont 1568 en 2019 et 1434 en 2020. Au cours des quatre passages de CPS, un cumul de 4435 administrations de première dose en poste fixe a été fait en 2019 avec la SP-AQ et 4788 en 2020 avec la DHA-PQ au sein de la cohorte.

Dans le cadre de la surveillance passive, 960 enfants sont passés au centre de santé d'août à décembre 2019 pour la consultation et 470 en 2020 sur la même période.

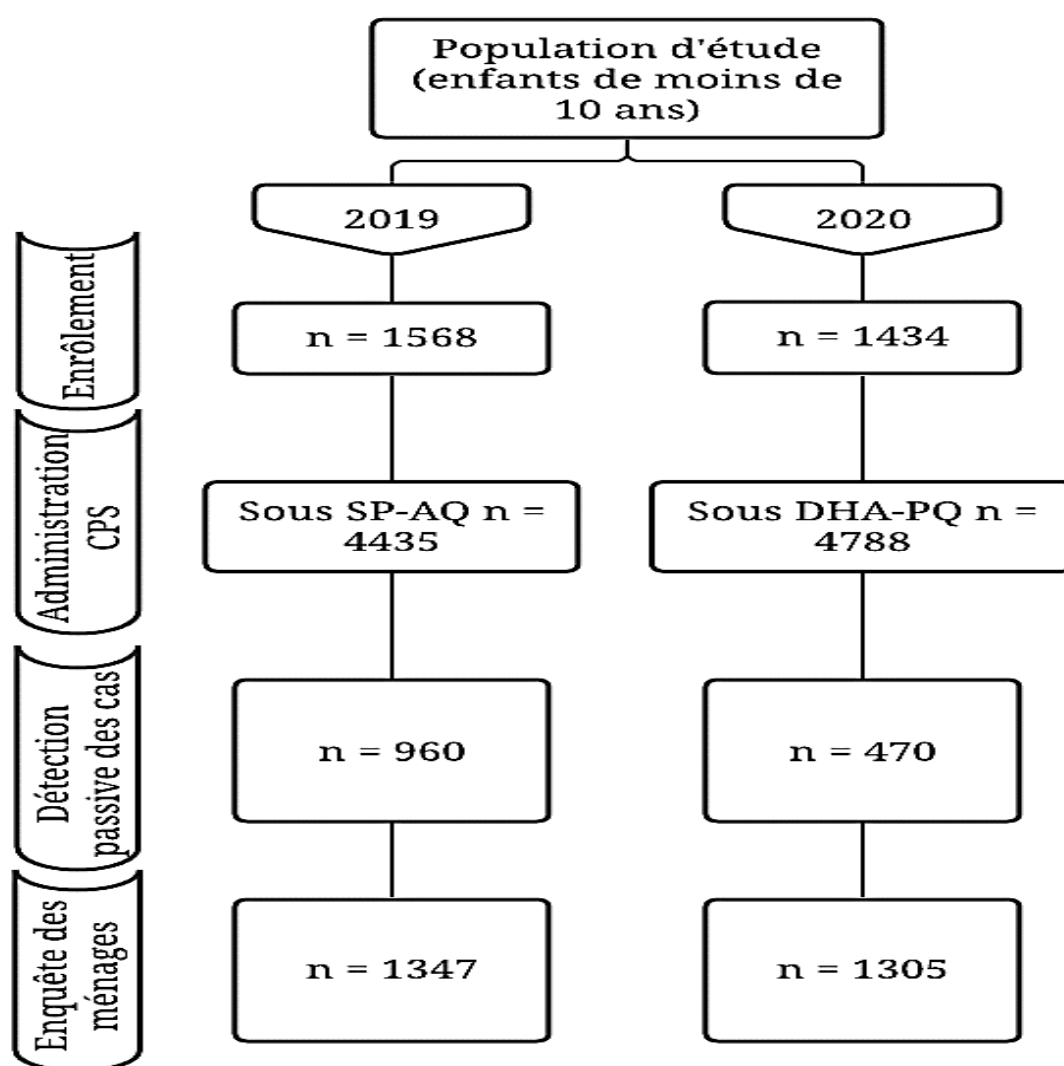


Figure 6: Diagramme de sélection des enfants de la cohorte de 2019 et 2020 à Kenenkou

7.2.ENROLEMENT

La prévalence du paludisme a été estimée eu début de chaque période d'étude. Elle était comparable sur les deux périodes en 2019 et en 2020.

Tableau 5 : Répartition des enfants de moins de 10 ans par sexe et indice plasmodique à l'enrôlement de 2019 et 2020 à Kenenkoun

Variables	2019 n (%)	2020 n (%)
Genre		
Masculin	770 (49,1%)	714 (49,8%)
Féminin	798 (50,9%)	720 (50,2%)
Indice plasmodique	268 (20,1%)	219 (19,1%)

A l'inclusion :

- Le sexe ratio était de 1,09 en 2019 et 1,01 en 2020 en faveur des filles.
- L'indice plasmodique était de 20% en 2019 et 19% en 2020.

7.3.ADMINISTRATION

De juillet à octobre de chaque année, un total de 4435 individus avait bénéficié de SP-AQ en 2019 alors qu'en 2020, ils étaient au nombre de 4788 ayant bénéficié de la DHA-PQ.

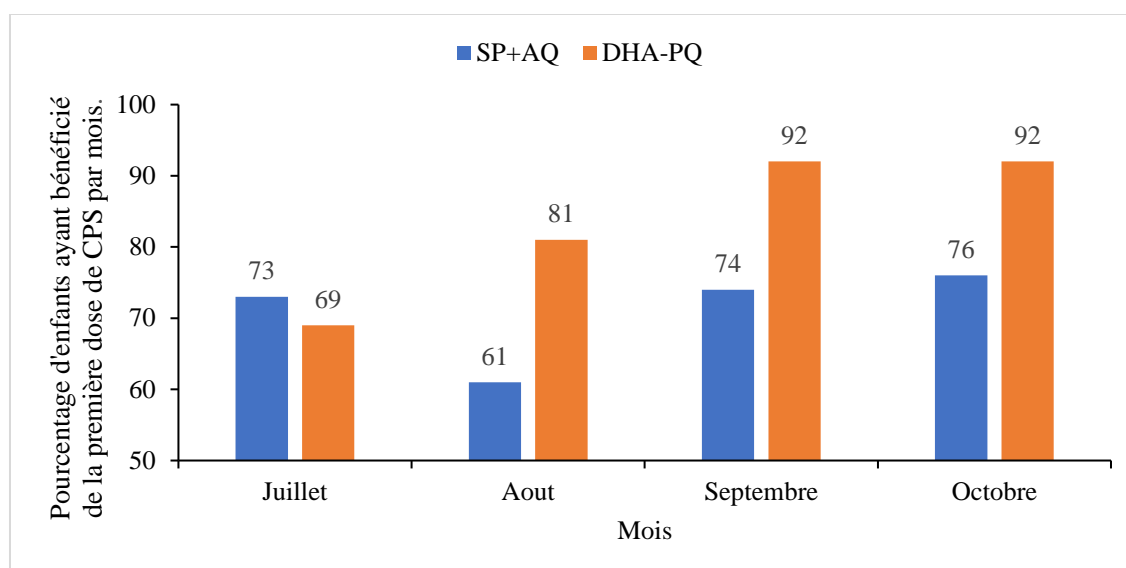


Figure 7: Couverture de la CPS par mois et par année en fonction du traitement administré chez les enfants de moins de 10 ans à Kenenkoun.

La couverture de la CPS était plus élevée en 2020 sous DHA-PQ passant de 69% en juillet à 92% en octobre. En 2019 avec la SP-AQ, la couverture était passée de 73% en juillet à 76% en octobre.

Tableau 6 : Doses de CPS reçues par an à Kenenkou

Doses reçues	SP-AQ	DHA-PQ
	n (%)	n (%)
1	135 (10%)	44 (3%)
2	176 (12%)	220 (15%)
3	481 (34%)	252 (18%)
4	627 (44%)	911 (64%)
Total	1419 (100%)	1427 (100%)

La proportion d'enfants ayant reçu les médicaments de CPS aux quatre passages était plus élevée sous DHA-PQ (64%) que sous SP-AQ (44%).

Tableau 7: Prévalence de l'infection palustre quatre semaines après la CPS en fonction du régime de traitement et par passage

Passages	SP-AQ n (%)	DHA-PQ n (%)
Aout	19 (14%)	80 (16%)
Septembre	39 (17%)	51 (11%)
Octobre	31 (24%)	33 (11%)

Au mois d'aout, la prévalence du paludisme était plus élevée en 2020 sous DHA-PQ. En septembre et en octobre, il y'avait moins d'enfant infectés lorsqu'ils étaient sous DHA-PQ par rapport à SPAQ.

7.4. INCIDENCE DU PALUDISME

Les enfants enrôlés dans la cohorte ont été suivi au centre de santé. Un total de 960 enfants a été vu en consultation en 2019 et 470 enfants en 2020.

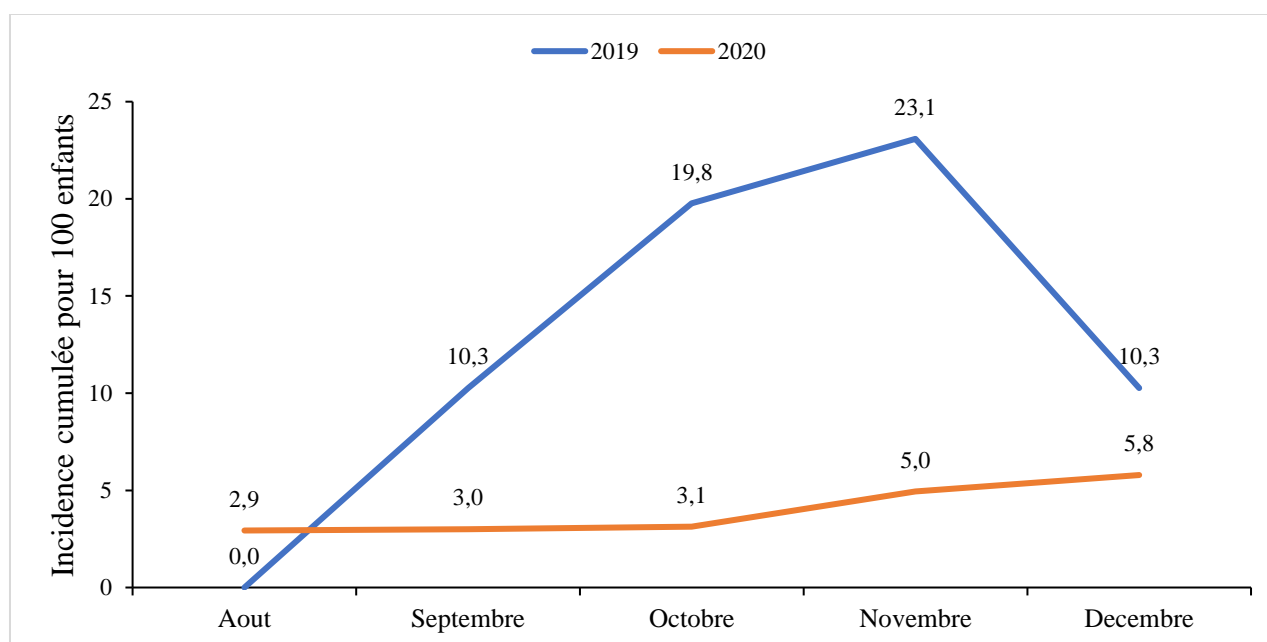


Figure 8 : Incidence mensuelle cumulée du paludisme pour 100 enfants en fonction des combinaisons thérapeutiques administrées chez les enfants de moins de 10 ans à Kenenkoun

L'incidence du paludisme en 2019 sous SP+AQ était élevée avec un pic de 23 cas pour 100 personnes-mois en novembre.

Sous DHA-PQ en 2020, l'incidence du paludisme était plus basse avec 3 cas pour 100 personnes-mois d'août à octobre ; les cas ont augmenté à partir de mi-octobre atteignant les 6 cas pour 100 personnes-mois en décembre.

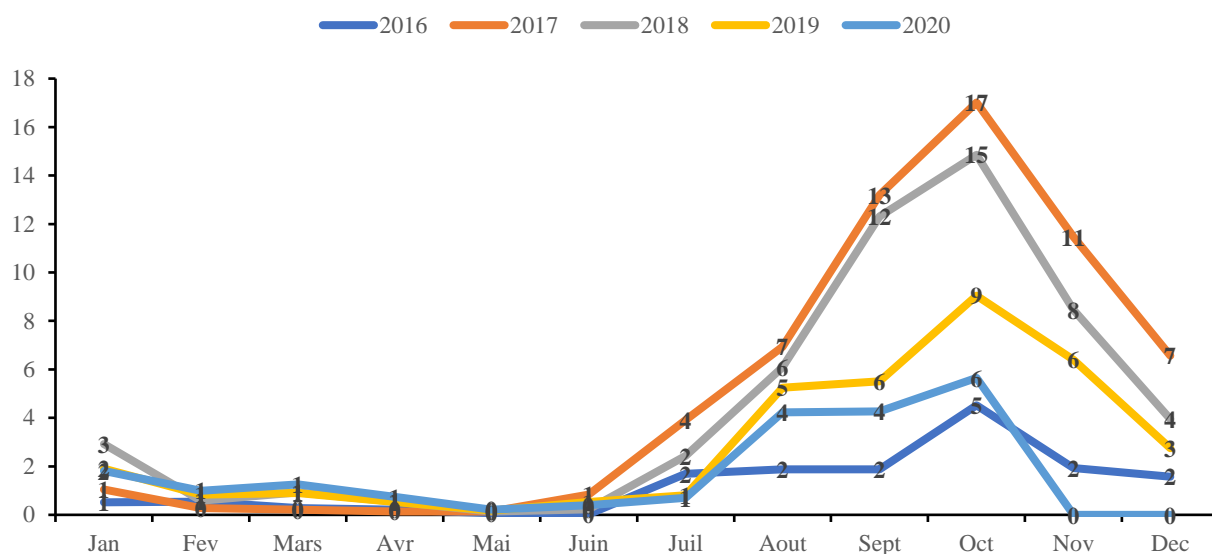


Figure 9: Incidence du paludisme chez les enfants de moins de 10 ans à Kenenkoun de 2016 à 2020 selon les données des registres du CSCOM

Nous avons fait une revue retro-prospective de 2016 à 2020 des registres du CSCOM pour en extraire les données sur l'incidence du paludisme chez les enfants de moins de 10 ans de l'aire de santé de Kenenkoun ayant consulté au CSCOM.

Au niveau du CSCOM, tous les ans il existe un pic palustre au mois d'octobre.

7.5.EFFETS SECONDAIRES DES MEDICAMENTS

Les données sur les effets secondaires ont été recueillies à travers les enquêtes des ménages une semaine après chaque passage CPS.

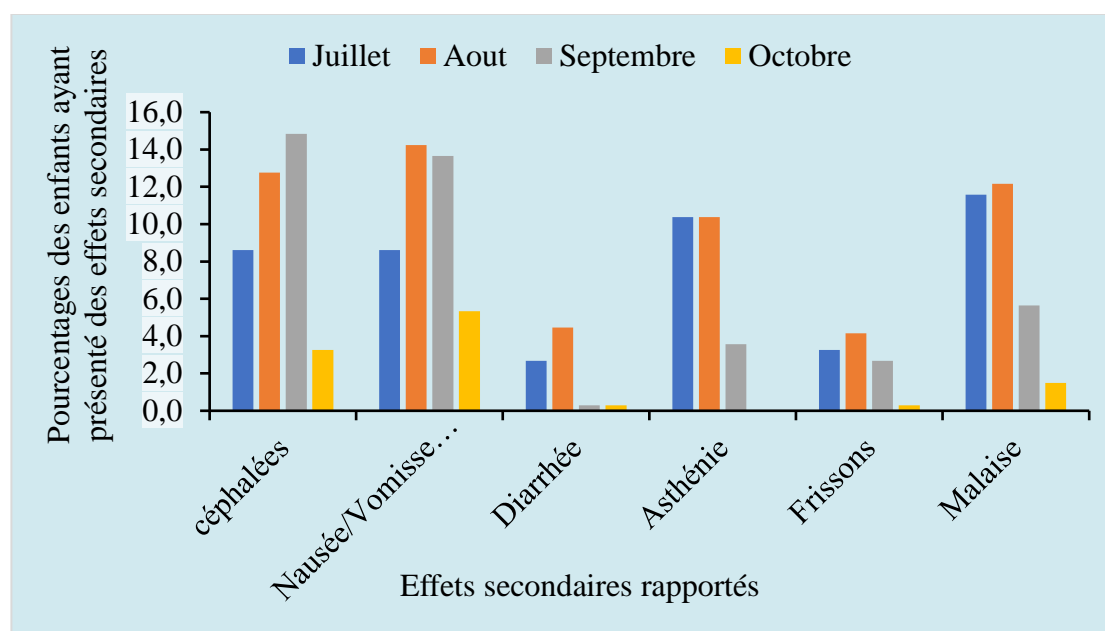


Figure 10 : Pourcentages des effets secondaires rapportés par les mères en fonction du mois avec l'administration de SP+AQ

En 2019 avec SP-AQ, les proportions maximales des effets secondaires les plus couramment rapportés étaient de 15% en septembre pour les céphalées, 14% en août pour les nausées/vomissements, 10% en juillet et en août pour l'asthénie et 12% en août pour le malaise.

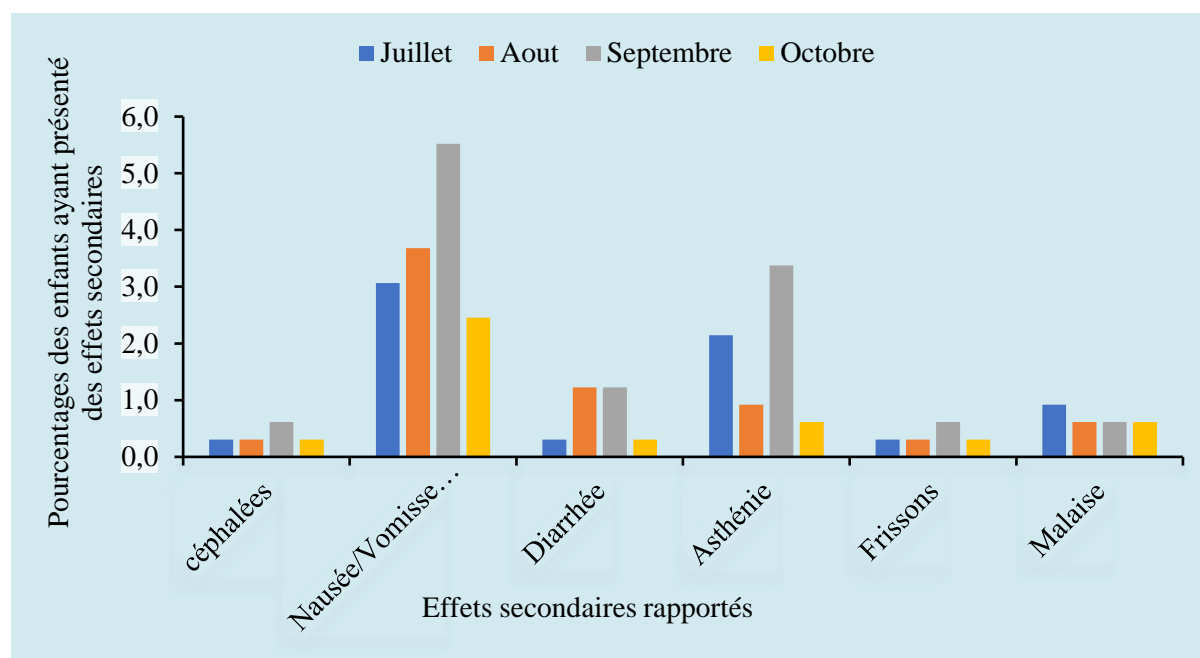


Figure 11 : Pourcentages des effets secondaires rapportés par les mères en fonction du mois avec l'administration de DHA-PQ.

En 2020 avec DHA-PQ, les nausées et vomissements culminent avec un maximal de 6% en septembre, l'asthénie a été rapporté chez un maximum de 3% des enfants également le même mois de septembre.



DISCUSSION

8. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

La CPS est une stratégie de lutte contre le paludisme recommandée par l'OMS dans des endroits où la prévalence du paludisme atteint 60% au cours des périodes de fortes transmissions (saison hivernale) et où la SP+AQ a une efficacité acceptable (16,49,50), mais vu l'augmentation des cas de résistance à cette combinaison dans certaines régions d'Afrique subsaharienne (figure 3) et aussi la réticence de plus en plus croissante des enfants, tuteurs et parents d'enfants à la prise de cette combinaison du fait des effets secondaires et du goût, il est urgent de trouver des molécules alternatives. Des régimes thérapeutiques à longue durée d'action sont nécessaires pour amoindrir la fréquence de doses prises et potentialiser l'efficacité de l'intervention. L'excellente tolérabilité et la longue durée d'action de la pipéraquline (PQ) en font un candidat idéal pour cette tâche(52,53,23). Cette dernière existe aujourd'hui en combinaison avec la dihydroarthémisinine ; une association d'antipaludiques efficace à 98% dans le traitement curatif du paludisme (49,51).

Dans notre étude, la prévalence et l'incidence du paludisme ont été calculées chez une population d'enfants de moins de 10 ans sur deux saisons de forte transmission du paludisme consécutives dans un contexte de chimioprévention. Nous avons choisi comme cadre d'étude le village de Kenenkoun qui est situé dans une zone de forte transmission du paludisme saisonnier.

En juin 2019, 1568 enfants ont été enrôlés et soumis à la CPS avec la molécule traditionnelle (SP+AQ) au cours des quatre mois suivants. A la saison de forte transmission suivante de 2020, le même groupe d'enfants a été soumis cette fois à la CPS avec la DHA-PQ. Ils ont chaque fois été passivement suivis au CSCOM du village pour la détection passive des cas pendant cette période. Les données de l'étude ont été collectées à travers les quatre passages transversaux à chaque saison et la détection passive des cas.

En termes de résultats, nous avons observé une compliance au traitement plus élevée à la DHA-PQ par rapport à la SP+AQ ; respectivement 69% ; 81% ; 92% et 92% sous DHA-PQ versus 73% ; 61% ; 74% et 76% sous SP+AQ en juillet, août septembre et octobre des deux campagnes de CPS. Ce résultat est comparable à celui de Cissé et al. qui avait trouvé 78%, 70% et 71% en septembre, octobre et novembre pour la SP+AQ versus 81%, 88% et 91% sur la même période pour la DHA-PQ en 2008 dans deux groupes d'enfants de moins de 5 ans au Sénégal (48).

Potentielles raisons suspectes de cette différence de compliance

- ✓ Différence de goût entre les deux médicaments, la DHA-PQ étant en comprimés enrobés donc pratiquement sans goût amère contrairement à la SP+AQ ;
- ✓ Le nombre de médicaments pris est également moins important avec la DHA-PQ qui est une combinaison unique ($\frac{1}{2}$ comprimé à 2 comprimés par prise en fonction de l'âge) qu'avec la SP+AQ qui est en combinaison séparée (2 à 4 comprimés par prise) ;
- ✓ Forte diminution des effets indésirables avec la DHA-PQ par rapport à la SP+AQ.

La prévalence du paludisme en 2019 avec le régime de SP+AQ augmentait progressivement à chacun des quatre passages transversaux (respectivement 14,4%, 16,8% et 24,2% en août, septembre et octobre). En 2020 nous avons observé l'effet inverse avec la DHA-PQ (15,9%, 10,7% et 10,8%) respectivement en août septembre et octobre. Ceci est comparable au résultat de Kakuru et al. en Uganda qui a trouvé une prévalence placentaire du paludisme à 50% dans un groupe de femmes enceintes soumises à un traitement intermittent du paludisme à base de SP versus 34,1% dans l'autre groupe soumis à la DHA-PQ en 2009 (17).

L'incidence du paludisme dans la cohorte en 2019 sous SP+AQ a atteint un pic maximal de 23% en mois de novembre, en 2020 sous DHA-PQ l'incidence maximale était d'environ 6% en mois de décembre. Nous pouvons comparer ce résultat à celui de Cissé et al. 4,3% pour SP+AQ et 3,6% pour la DHA-PQ (48). Comparativement à l'incidence du paludisme chez les enfants de moins de 10 ans au niveau du CSCOM, nous avons une courbe quasi linéaire en 2020 chez les enfants de la cohorte ayant reçu la DHA-PQ en CPS, à l'inverse la courbe de l'incidence du paludisme en 2019 chez les enfants de la cohorte ayant reçu la SP-AQ est comparable aux courbes de l'incidence du paludisme des enfants de moins de 10 ans au niveau du CSCOM de 2016 à 2020.

Potentielles raisons de la baisse des indicateurs sous DHA-PQ :

- ✓ Augmentation de la compliance au traitement avec la DHA-PQ comme détaillé plus haut ;
- ✓ Pluviométrie plus élevée en 2019 qu'en 2020.

Pour les effets indésirables, nous avons rencontré plus de cas en 2019 avec SP-AQ. Les plus fréquemment rapportés étaient : les céphalées (15% en septembre), les nausées/vomissements (14% en août), l'asthénie (10% en juillet et en août) et le malaise (12% en août). Ces fréquences étaient relativement basses en 2020 avec DHA-PQ, les nausées et vomissements culminaient avec un maximum de 6% en septembre, l'asthénie a été rapporté chez un maximum de 3% des enfants enquêtés également le même mois de septembre.

9 LIMITES DE L'ETUDE

La limite principale de notre étude est qu'il ne s'agisse pas d'un essai contrôlé par un bras témoin.

10 CONCLUSION

A la fin de notre étude, nous avons observé que la couverture était assez élevée avec les deux régimes de traitement particulièrement avec la DHA-PQ. La prévalence de l'infection palustre était diminuée avec les deux molécules de façon globale. Nous avons observé une plus grande diminution de la prévalence de l'infection palustre et de l'incidence sous DHA-PQ cependant. Nous avons également enregistré deux fois plus de consultations toutes causes confondues parmi notre cohorte en 2019 sous SP-AQ par rapport à sous DHA-PQ en 2020. La DHA-PQ avait aussi démontré une grande tolérabilité parmi la cohorte avec une forte diminution des effets secondaires couplée à une forte adhésion des participants au traitement, ce qui s'est exprimé par une couverture de CPS plus élevée par rapport à la SP-AQ.

11 RECOMANDATIONS

► Aux chercheurs

- ✚ Il faut mieux étudier les causes de la diminution de l'efficacité de la SP-AQ ;
- ✚ Plaider auprès des firmes pharmaceutiques la fabrication de médicaments conditionnés spécifiquement à la CPS en fonction des différentes cibles ;

► Aux autorités

- ✚ Renforcer les compétences des acteurs de terrain engagés dans la lutte contre le paludisme ;
- ✚ Sensibiliser les populations sur les effets bénéfiques de la CPS.

► Aux autorités locales et aux médecins et personnels soignants

- ✚ Se coordonner afin de rappeler aux parents à la veille des campagnes de CPS de garder les enfants à la maison pour qu'ils puissent bénéficier de leurs premières doses en présence des agents distributeurs formés à cette tâche.

► Aux partenaires financiers

- ✚ Continuer d'appuyer les chercheurs et les gouvernements dans l'action et la recherche dans la lutte contre le paludisme.

12 REFERENCES

1. Dr J. Jacobs, J. Rebolledo Paludisme(malaria). Juillet 2016. p.19 [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.wiv-isp.be/matra/Fiches/Paludisme.pdf>
2. Law Y-H. Rare human outbreak of monkey malaria detected in Malaysia. Nature [Internet]. 16 avr 2018 [cité 6 févr 2021]; Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/d41586-018-04121-4>
3. Rapport 2020 sur le paludisme dans le monde - Messages généraux - World [Internet]. ReliefWeb. [cité 29 janv 2021]. Disponible sur: <https://reliefweb.int/report/world/rapport-2020-sur-le-paludisme-dans-le-monde-messages-g-n-raux>
4. Apouey BH, Picone G, Wilde J, Coleman J, Kibler R. Paludisme et anémie des enfants en Afrique subsaharienne : effet de la distribution de moustiquaires. Revue économique. 2017;68(2):163.
5. OMS | Le rapport de cette année en un clin d’oeil [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2018/fr/>
6. PNL. CANEVAS DE SYNTHÈSE DES RAPPORTS D’ACTIVITÉS 2019 ET DE PROGRAMMATION 2021 POUR LES JOURNÉES D’ÉVALUATION DES STRUCTURES CENTRALES. Bamako, Mali: Programme National de lutte contre le Paludisme; 2020 p. 49.
7. Plans Stratégiques de lutte contre le paludisme 2013-17PNLP.pdf [Internet]. [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: <http://mail.cnom.sante.gov.ml/docs/PStrag%202013-17PNLP.pdf>
8. Institut National de la Statistique (INSTAT), Cellule de Planification et de Statistique Secteur Santé-Développement Social et Promotion de la Famille (CPS/SS-DS-PF) et ICF. 2019. Enquête Démographique et de Santé au Mali 2018. Bamako, Mali et Rockville, Maryland, USA : INSTAT, CPS/SS-DS-PF et ICF.
9. M. Koné. Prévalence de l’infection palustre et de l’anémie en fin de saison de transmission chez les scolaires de 6 à 12 ans dans le district sanitaire de Bougouni en 2015 et 2016 dans un contexte de mise en œuvre de la Chimo-prévention du Paludisme saisonnier associée ou non à l’azithromycine chez les enfants de 3 à 59 mois. 2015;74. Thèse. Bamako
10. Assé K.V, Plo K.J, Yenan J.P, Akaffou E, HamienB.A Kouamé M. Mortalité pédiatrique en 2007 et 2008 à l’Hôpital Général d’Abobo (Abidjan/Côte (...)) - Société de l’Anesthésie Réanimation d’Afrique Francophone [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://saranf.net/Mortalite-pediatrique-en-2007-et.html>
11. Touré M, Sanogo D, Dembele S, Diawara SI, Oppfeldt K, Schiøler KL, et al. Seasonality and shift in age-specific malaria prevalence and incidence in Binko and Carrière villages close to the lake in Selingué, Mali. Malar J. 18 avr 2016;15:219.
12. Keïta M, Sogoba N, Traoré B, Kané F, Coulibaly B, Traoré SF, et al. Performance of pirimiphos-methyl based Indoor Residual Spraying on entomological parameters of malaria transmission in the pyrethroid resistance region of Koulikoro, Mali. Acta Tropica. 1 avr 2021;216:105820.
13. Thera MA, Kone AK, Tangara B, Diarra E, Niare S, Dembele A, et al. School-aged children based seasonal malaria chemoprevention using artesunate-amodiaquine in Mali. Parasite Epidemiology and Control. 1 mai 2018;3(2):96-105.

14. Coulibaly D, Guindo B, Niangaly A, Maiga F, Konate S, Kodio A, et al. A Decline and Age Shift in Malaria Incidence in Rural Mali following Implementation of Seasonal Malaria Chemoprevention and Indoor Residual Spraying. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 7 avr 2021;104(4):1342-7.
15. Organisation mondiale de la santé. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme, 2016-2030. 2015.
16. OMS | Chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 3 mars 2020]. ISBN: 978 92 4250473 6, Août 2013. Disponible sur: http://www.who.int/malaria/areas/preventive_therapies/children/fr/
17. Kakuru A, Jagannathan P, Muhindo MK, Natureeba P, Awori P, Nakalembe M, et al. Dihydroartemisinin-Piperaquine for the Prevention of Malaria in Pregnancy. *N Engl J Med*. 10 mars 2016;374(10):928-39.
18. Flegg JA, Patil AP, Venkatesan M, Roper C, Naidoo I, Hay SI, et al. Spatiotemporal mathematical modelling of mutations of the dhps gene in African Plasmodium falciparum. *Malaria Journal*. 17 juill 2013;12(1):249.
19. Maiga H, Lasry E, Diarra M, Sagara I, Bamadio A, Traore A, et al. Seasonal Malaria Chemoprevention with Sulphadoxine-Pyrimethamine and Amodiaquine Selects Pfdhfr-dhps Quintuple Mutant Genotype in Mali. *PLoS One* [Internet]. 23 sept 2016 [cité 23 avr 2021];11(9). Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5035027/>
20. Diakité SAS, Traoré K, Sanogo I, Clark TG, Campino S, Sangaré M, et al. A comprehensive analysis of drug resistance molecular markers and Plasmodium falciparum genetic diversity in two malaria endemic sites in Mali. *Malar J* [Internet]. 12 nov 2019 [cité 5 avr 2021];18. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6849310/>
21. Papin PMJ. Diagnostic, prise en charge et prévention du neuropaludisme à Plasmodium falciparum chez les enfants de moins de 5 ans. Mars 2019. Faculté de Pharmacie, Lille II :129.
22. Zamané H. Indices paludométriques et morbidité palustre chez les enfants de 0 à 59 mois dans les hydroaménagements agricoles de la vallée du Sourou en 1999 (Burkina Faso). 2000;160.
23. Ahmed T, Sharma P, Gautam A, Varshney B, Kothari M, Ganguly S, et al. Safety, Tolerability, and Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics of Piperaquine Phosphate in Healthy Subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;48(2):166-75.
24. Carnevale P, Robert V, Molez J-F, Baudon D. Epidémiologie générale : faciès épidémiologiques des paludismes en Afrique subsaharienne. *Etudes Médicales*. 1984;(3):123-33.
25. Coosemans M. Lutte contre les vecteurs du paludisme en Afrique tropicale. *Médecine Tropicale*, vol38; N° 6; collection de ref N°9606. Ent. Médicale ; 1 janv 1978;
26. Dei-Cas E, Maurois P, Vernes A. Physiopathologie du paludisme.m/s n° 6, vol. 2, juin-juillet 1986:9.
27. Campus de Parasitologie-Mycologie - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). 10/10/2016. Cours Paludisme. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/4.html>
28. Pagès F, Orlandi-Pradines E, Corbel V. Vecteurs du paludisme : biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. 1 janv 2007;

29. Médicaments antipaludiques I, Texte d'origine: Contexte biologique, méthodes expérimentales et résistance aux médicaments [Internet]. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1984 [cité 11 mars 2021]. (Manuel de pharmacologie expérimentale). Disponible sur: <https://www.springer.com/gp/book/9783642692536>
30. J. Jacobs. Paludisme(malaria). Juillet 2016. Disponible sur: <https://www.wiv-isp.be/matra/Fiches/Paludisme.pdf>
31. OMS | Rapport sur le paludisme dans le monde 2016 - résumé. 2016;24.
32. Kayentao K, Mungai M, Parise M, Kodio M, Keita AS, Coulibaly D, et al. Assessing malaria burden during pregnancy in Mali. *Acta Trop*. mai 2007;102(2):106-12.
33. Diarra SS, Konaté D, Diawara SI, Tall M, Diakité M, Doumbia S. Factors Associated with Intermittent Preventive Treatment of Malaria During Pregnancy in Mali. *J Parasitol*. avr 2019;105(2):299-302.
34. Masson E. Paludisme de l'enfant [Internet]. EM-Consulte. [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/283947/paludisme-de-l-enfant>
35. Médecine tropicale. Malaria. [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <http://medecinotropical.free.fr/>
36. Danthu C. Le paludisme, une symptomatologie aspécifique. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 mars 2018;57(574):21-4.
37. Pr N.J White, Pr P. Sasithon, Pr T.T Hien, Pr M Abul Faiz, Pr O.A Mokuolu, Pr A.M Dondorp. Paludisme - The Lancet [Internet]. [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)60024-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)60024-0/fulltext)
38. Buffet PA, Safeukui I, Deplaine G, Brousse V, Prendki V, Thellier M, et al. The pathogenesis of Plasmodium falciparum malaria in humans: insights from splenic physiology. *Blood*. 13 janv 2011;117(2):381-92.
39. Ayimba E, Hegewald J, Ségbéna AY, Gantin RG, Lechner CJ, Agossou A, et al. Proinflammatory and regulatory cytokines and chemokines in infants with uncomplicated and severe Plasmodium falciparum malaria. *Clin Exp Immunol*. nov 2011;166(2):218-26.
40. JOHN Wiley and Sons, WHO. Severe Malaria. *Tropical Medicine & International Health*. doi:10.1111/tmi.12313 2014;19(s1):7-131.
41. Masson E. Splénomégalie palustre hyperimmune : à propos de trois cas cliniques et revue de la littérature [Internet]. EM-Consulte.05/01/2009. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/197820/splénomégale-palustre-hyperimmune-a-propos-de-tro>
42. Pilly E, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). *Maladies infectieuses et tropicales*. Paris: Alinéa Plus; 2015.
43. World Health Organization. Techniques de base pour le diagnostic microscopique du paludisme: guide du stagiaire. Place of publication not identified: World Health Organization; 2015.
44. Keïta, K., Keïta, M., Sogoba, N., Yaro, A.S., Sangaré, D., Keïta, A., Cissé, B., et Traoré, S.F., 2017. Evaluation de l'impact d'une pulvérisation intra-domiciliaire en saison sèche sur la transmission du paludisme le long du fleuve Niger, Mali. *Antropo*, 38, 87-97. www.didac.ehu.es/antropo

45. Soumaoro HM. Évaluation de l'efficacité de la land-cyhalothrine en pulvérisation intradomiciliaire dans les cercles de Koulikoro et de Bla au Mali. [These]. [Bamako, Mali]: FMPOS; 2010.
46. PNLP. PLAN STRATEGIQUE DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME 2013-2017 [Internet]. 2013 [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: <http://mail.cnom.sante.gov.ml/docs/PStrag%202013-17PNLP.pdf>
47. OMS| Global Malaria Programme [Internet].2015. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/maternal-newborn-child-adolescent-health-and-ageing/maternal-health/about/global-malaria-programme>
48. Cisse B, Cairns M, Faye E, NDiaye O, Faye B, Cames C, et al. Randomized Trial of Piperaquine with Sulfadoxine-Pyrimethamine or Dihydroartemisinin for Malaria Intermittent Preventive Treatment in Children. PLOS ONE. 28 sept 2009;4(9):e7164.
49. Zongo I, Milligan P, Compaore YD, Some AF, Greenwood B, Tarning J, et al. Randomized Noninferiority Trial of Dihydroartemisinin-Piperaquine Compared with Sulfadoxine-Pyrimethamine plus Amodiaquine for Seasonal Malaria Chemoprevention in Burkina Faso. Antimicrob Agents Chemother. août 2015;59(8):4387-96.
50. WHO | WHO policy recommendation: Seasonal malaria chemoprevention (SMC) for Plasmodium falciparum malaria control in highly seasonal transmission areas of the Sahel sub-region in Africa [Internet]. WHO. World Health Organization; Mars 2012. [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/malaria/publications/atoz/who_smc_policy_recommendation/en/
51. Group TWARD (WWARN) DS. The Effect of Dosing Regimens on the Antimalarial Efficacy of Dihydroartemisinin-Piperaquine: A Pooled Analysis of Individual Patient Data. PLOS Medicine. 3 déc 2013;10(12):e1001564.
52. MMV (Medicines for Malaria Venture) Expert Consultation on Seasonal Malaria Chemoprevention (SMC) and next-generation chemoprevention medicines 13 – 14 January 2016 [Internet]. 2016 [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: [/paper/Expert-Consultation-on-Seasonal-Malaria-\(SMC\)-and/fddc1303d3a2902a3624c6e29768307b85967c38](/paper/Expert-Consultation-on-Seasonal-Malaria-(SMC)-and/fddc1303d3a2902a3624c6e29768307b85967c38)
53. Tarning J, Lindegårdh N, Annerberg A, Singtoroj T, Day NPJ, Ashton M, et al. Pitfalls in Estimating Piperaquine Elimination. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1 déc 2005;49(12):5127-8.
54. Angulo, I. and M. Fresno, Cytokines in the pathogenesis of and protection against malaria. Clin Diagn Lab Immunol, 2002. 9(6): p. 1145-52.
55. McGuire W, D.A.U., Stephens S, Olaleye BO, Langerock P, Greenwood BM, et al. Levels of tumour necrosis factor and soluble TNF receptors during malaria fever episodes in the community. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1998 Jan-Feb;92(1):50-3.
56. Kwiatkowski, D., Tumour necrosis factor, fever and fatality in falciparum malaria. Immunology letters, 1990. 25(1-3): p. 213-6.
57. Pain A, F.D., Kai O, Urban BC, Lowe B, Marsh K, et al. Platelet-mediated clumping of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes is a common adhesive phenotype and is associated with severe malaria. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Feb 13;98(4):1805-10.
58. OMS, Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2000. 94 Suppl 1: p. S1-90.

59. Marsh, K., Malaria--a neglected disease? *Parasitology*, 1992. 104 Suppl: p. S53-69.
60. MC Gregor – The significance parasitic infections in term of clinical disease: a personal view. *Parasitology* 1987, 94: S159 – S178.
61. DROUIN J. – Plasmodium falciparum malaria mimiking autoimmune hemolytic anemia during pregnancy. (*Med Assj* 1985; 132 : 265 – 67).
62. BATES I – Hyperactive malaria in pregnancy, *tropical Disease* 1991, 21, 101 – 103.
63. Farcas GA, Soeller R, Zhong K, Zahirieh A, Kain KC. Real-time polymerase chain reaction assay for the rapid detection and characterization of chloroquine-resistant Plasmodium falciparum malaria in returned travelers. *Clin Infect Dis* 2006 Mar 1;42(5):622-627
64. Van Eijk AM, Larsen DA, Kayentao K, Koshy G, Slaughter DEC, Roper C, et al. Effect of Plasmodium falciparum sulfadoxine-pyrimethamine resistance on the effectiveness of intermittent preventive therapy for malaria in pregnancy in Africa: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 mai 2019;19(5):546-56.
65. Desai M, Hill J, Fernandes S, Walker P, Pell C, Gutman J, et al. Prevention of malaria in pregnancy. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 avr 2018;18(4):e119-32.
66. Pelleau S, Moss EL, Dhingra SK, Volney B, Casteras J, Gabryszewski SJ, Volkman SK, Wirth DF, Legrand E, Fidock DA, Neafsey DE, Musset L. Adaptive evolution of malaria parasites in French Guiana: Reversal of chloroquine resistance by acquisition of a mutation in pfcrt Disponible sur: <https://www.pasteur-cayenne.fr/paludisme-une-mutation-contrecarre-la-resistance-a-la-chloroquine/>; 2015: *Proc Natl Acad Sci U S A*
67. Laufer MK, Thesing PC, Eddington ND, Masonga R, Dzinjalama FK, Takala SL, et al. Return of Chloroquine Antimalarial Efficacy in Malawi. *New England Journal of Medicine*. 9 nov 2006;355(19):1959-66.
68. Mwanza S, Joshi S, Nambozi M, Chileshe J, Malunga P, Kabuya J-BB, et al. The return of chloroquine-susceptible Plasmodium falciparum malaria in Zambia. *Malaria Journal*. 5 déc 2016;15(1):584.
69. Lu F, Zhang M, Culleton RL, Xu S, Tang J, Zhou H, et al. Return of chloroquine sensitivity to Africa? Surveillance of African Plasmodium falciparum chloroquine resistance through malaria imported to China. *Parasites & Vectors*. 26 juill 2017;10(1):355.
70. Anna Maria van Eijk et al. Effect of Plasmodium falciparum sulfadoxine-pyrimethamine resistance on the effectiveness of intermittent preventive therapy for malaria in pregnancy in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*. May, 2019.
71. WHO Guidelines for malaria, 13 July 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO/UCN/GMP/2021.01 Rev.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
72. PNLP Mali treatment guidelines_0.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.severemalaria.org/sites/mmv-smo/files/content/attachments/2017-07-25/Mali%20treatment%20guidelines_0.pdf ; Pages 32, 2016



ANNEXES

13 ANNEXES

13.1 TECHNIQUE DE LA GOUTTE EPAISSE ET DU FROTTIS MINCE

Principe : faire un étalement épais de sang circonscrit dans un cercle d'environ un centimètre de diamètre sur une lame porte objet pour la GE, et étaler une goutte de sang sur une distance plus ou moins égale à la moitié de la taille de la lame pour le FM. C'est pour la quantification des parasites aux différents stades de développement dans le sang périphérique, et la détermination de l'espèce plasmodiale.

Confection : Les gouttes épaisses ont été réalisées comme suit : le 3ème doigt de la main gauche est désinfecté avec un tampon d'alcool 70°. Le doigt choisi doit être sain. Une ponction d'un seul coup à l'extrémité latérale à l'aide d'un vaccinostyle stérile permet la confection après élimination de la première goutte avec du coton sec, la deuxième goutte déposée au centre d'une lame porte objet comportant le numéro attribué à l'enfant et la date de visite. A l'aide de l'angle d'une autre lame, défibriner la goutte en faisant un mouvement circulaire de façon à étaler le sang sur un cercle d'environ un centimètre de diamètre. Pour le frottis mince, on dépose environ la moitié de la quantité nécessaire pour la goutte épaisse à deux centimètres de celle-ci puis, à l'aide du bord d'une autre lame déposé sur la goutte on attend que le sang s'étale par capillarité le long du bord de la lame de tirage maintenue à un angle de 25° puis on tire celle-ci en raclant la lame porte objet jusqu'à obtenir un déclic qui signe la fin du processus.

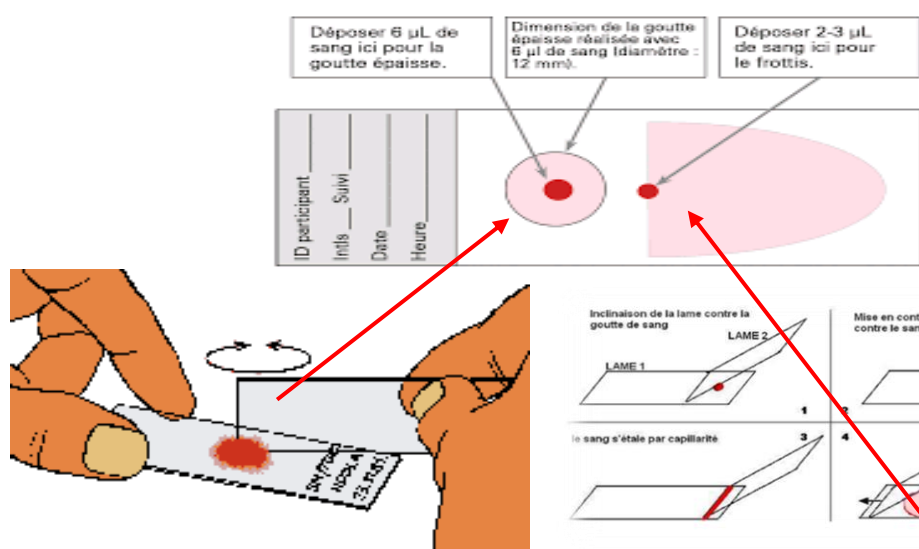


Figure 14 : Technique de confection de la goutte épaisse

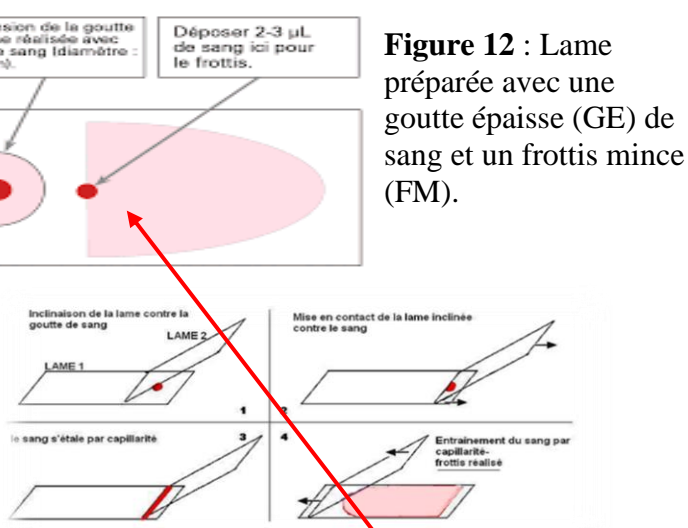


Figure 13 : Etapes de la confection du frottis mince

Séchage des lames : Les lames sont placées à plat horizontalement dans une boîte de type OMS pour permettre un séchage uniforme à l'abri de la poussière, des mouches et de la chaleur. Après le séchage nous avons procédé à leur coloration.

Coloration : Les lames de gouttes épaisses séchées étaient colorées le même jour dans une solution de Giemsa à 10% dans 90ml d'eau tamponnée à pH 7,2 pendant 20 minutes puis rincées à l'eau ; et égouttées. La solution de Giemsa colore le cytoplasme des plasmodies en bleue alors que la chromatine, composante du noyau est colorée en rouge intense. Les lames étaient classées dans les boîtes de types OMS.

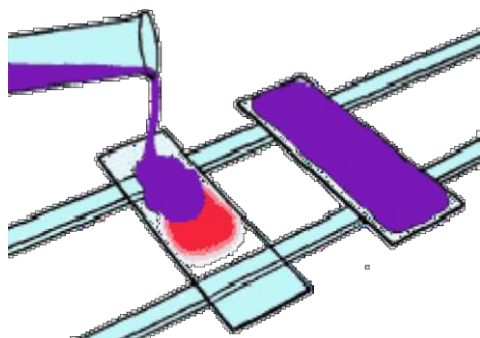


Figure 16 : Technique de coloration

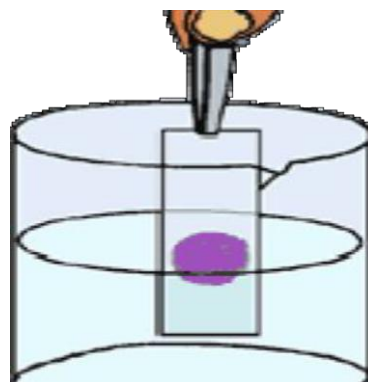


Figure 15 : Rinçage de la lame à l'eau

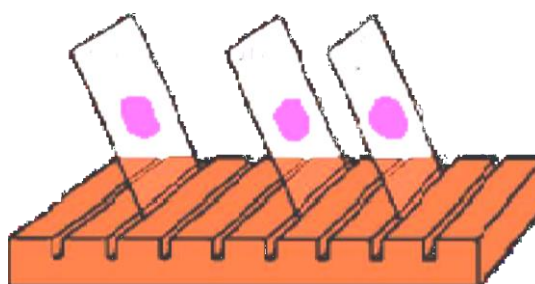


Figure 17 : Séchage des lames sur un égouttoir

Elles sont ensuite envoyées dans les laboratoires du MRTC sis à la faculté de médecine au Point G, à Bamako pour lecture. Le résultat de lecture des lames est ensuite saisi grâce à un outil prévu à cet effet sur la tablette numérique.

13.2 LE TDR

On recueille une petite quantité de sang sur le doigt ponctionné à l'aide de la microcuvette livrée avec les TDR puis on place le sang dans le trou prévu et dans l'autre trou on distille 2 à 4 gouttes de solvant (réactif à l'antigène *pf* ou *pf/pan*) puis la lecture est faite dans l'intervalle d'une quinzaine de minutes.

FICHE SIGNALETIQUE

Prénom et Nom : Mossa Ag Mallé **Nationalité** : malienne **Email** : mossaaag15@gmail.com

Année universitaire : 2021-2022

Ville de soutenance : Bamako

Date de Soutenance : / / 2021

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

Titre : Etude pilote sur l'utilisation de Dihydroarthémisine-Pipéraquline chez les enfants de moins de 10 ans pour la chimioprévention du paludisme saisonnier à Kenenkoun dans le district sanitaire de Koulikoro, Mali

Résumé :

Introduction :

En vue de garder de l'avance sur la problématique de la chimioprévention du paludisme saisonnier, nous avons mené une étude à Kenenkoun sur l'efficacité de la dihydroartémisinine pipéraquline en CPS chez les enfants de moins de 10 ans en l'an 2020.

Méthode

Une cohorte d'enfants de moins de 10ans a été soumise à un régime de CPS avec la SP-AQ en 2019, puis la DHA-PQ en 2020, puis suivie de juillet à décembre de chaque année. Des passages transversaux mensuels étaient organisés de juillet à août de chaque année.

Résultats

La prévalence du paludisme au cours des passages transversaux était de 14,4%, 16,8% et 24,2% en août, septembre et octobre 2019 sous SP-AQ et 15,9%, 10,7% et 10,8% en 2020 sous DHA-PQ. L'incidence maximale du paludisme était de 23% sous SP-AQ et de 6% sous DHA-PQ. Les effets secondaires étaient plus fréquents avec SP-AQ qu'avec DHA-PQ.

Conclusion

La dihydroartémisinine-pipéraquline en chimioprévention du paludisme saisonnier constitue une alternative satisfaisante à la sulfadoxine-pyriméthamine-amodiaquine.

Secteurs d'intérêts : clinique, épidémiologie, Santé Publique, Parasitologie.

Summary

Introduction:

In an effort to stay ahead of the seasonal malaria chemoprevention curve, we conducted a study in Kenenkoun on the efficacy of dihydroartemisinin piperaquine in SMC in children under 10 years of age in the year 2020.

Method

A cohort of children under 10 years of age was started on a SMC regimen with SP-AQ in 2019, followed by DHA-PQ in 2020, and then followed from July to December of each year. Monthly cross-sections were conducted from July to August of each year.

Results

Malaria prevalence during cross-sections was 14.4%, 16.8%, and 24.2% in August, September, and October 2019 under SP-AQ and 15.9%, 10.7%, and 10.8% in 2020 under DHA-PQ. The peak incidence of malaria was 23% on SP-AQ and 6% on DHA-PQ. Side effects were more frequent with SP-AQ than with DHA-PQ.

Conclusion

Dihydroartemisinin-piperaquine in chemoprevention of seasonal malaria is a satisfactory alternative to sulfadoxine-pyrimethamine-amodiaquine.