

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

République du Mali

Un peuple Un But Une Foi

UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE
BAMAKO



Faculté de Médecine et
d'Odontostomatologie



Année universitaire : 2020 /2021

N°/..... /

THESE

**Incidence du paludisme et portage asymptomatique de parasites
dans la cohorte d'un essai clinique de vaccin bloquant la
transmission du *Plasmodium falciparum* à Donéguébougou et
environnants, Mali**

Présentée et soutenue publiquement le 22/12/2021

Devant la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

Par M. Jacob DARA

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (*DIPLÔME D'ÉTAT*)

JURY

Président : Professeur Mahamadou Soumana SISSOKO

Membre : Dr Drissa COULIBALY

Dr Bourama KAMATE

Directeur : Professeur Issaka SAGARA

DEDICACE

❖ *Au Seigneur Dieu Tout Puissant pour sa protection et son assistance tout au long de ma vie.*

❖ **A mon père Pierre Eberou DARA**

Papa les mots me manquent pour exprimer mes sentiments aujourd'hui. Tu as toujours été là pour nous. Tu nous as appris le sens de la dignité, de l'honneur, du respect et de la probité. Tu as toujours été un exemple pour toute la famille, car tu es un travailleur acharné, rigoureux et exigeant envers toi-même et les autres. Tes prières et tes bénédictions ne m'ont jamais fait défaut, ainsi que ton soutien moral, affectif et matériel. Saches que je ne saurai jamais te rendre un hommage à la hauteur de tes efforts consentis. Considère ce travail comme le fruit de ma reconnaissance pour tous les efforts consentis. Puisse Dieu te donner une longue et heureuse vie.

❖ **A ma mère Dorkass DOUGNON**

Maman chérie, ce travail est le tien. Brave femme, mère dévouée, courageuse, croyante, généreuse, source de ma vie, pionnière de mon éducation. Tu nous as toujours choyés, rassurés et réconfortés. Tu incarnes pour nous l'amour, la tolérance, la bonté. Tes sacrifices pour tes enfants et les enfants d'autrui feront de nous ce que tu as toujours souhaité. Et surtout Pardon pour tous les soucis, les angoisses et la fatigue que je t'ai causés, tu es et seras notre fierté de tout le temps.

Puisse Dieu te donner une longue et heureuse vie.

❖ **A mes adorables frères et Sœurs :**

Elie, Benjamin, Néma, Rachelle et Anne.

Merci pour vos conseils, vos encouragements, vos soutiens et votre amour à mon égard. Vous avez suivi mes études avec intérêt et vous n'avez ménagés aucun effort pour ma réussite.

Vous représentez énormément pour moi et le quotidien que nous avons partagé à forger ma personnalité. Ensemble nous avons traversé des moments agréables, parfois pénibles mais nous nous en sommes sortis encore plus forts et plus soudés. A chacun de vous je souhaite le meilleur sous la houlette du Seigneur. Ce travail est le fruit des sacrifices que vous avez consentis dignement et humblement ; c'est l'occasion pour moi de vous remercier.

❖ **Mes oncles et tantes :**

De crainte d'en oublier, je n'ai pas cité les noms.

Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi depuis mon jeune âge. Je vous en serai toujours reconnaissant.

❖ **A mes cousins et cousines :**

Retrouvez ici l'expression de toute ma reconnaissance et de toute ma sympathie pour tout ce que vous avez fait pour moi. Que la grâce du Seigneur vous accompagne.

REMERCIEMENTS

❖ **Au Professeur Issaka SAGARA :**

Cher Maître, merci pour la confiance que vous m'avez accordée en me donnant ce sujet. Vous m'avez accueillie à bras ouverts dès notre premier contact, et depuis, je me souviens comme si c'était hier, votre disponibilité, votre abord facile, votre soutien indéfectible, votre sympathie, votre rigueur scientifique et votre amour pour le travail bien fait ont accompagné la réalisation de ce travail. Merci pour vos conseils précieux et votre encadrement de qualité.

Ce travail est tout à fait à votre honneur. Qu'il soit le témoin de ma profonde gratitude. Que Dieu vous bénisse et vous accorde tout ce que votre cœur désire.

❖ **A Dr Abdoulaye KATILE :**

J'ai découvert en vous une personnalité simple, rigoureuse, aimable et respectueuse. Merci pour votre accueil chaleureux, je vous témoigne toute ma sympathie et ma disponibilité. Que Dieu vous accorde longue vie, santé et prospérité.

❖ **Aux Dr Mamady KONE et Dr Bourama KAMATE :**

Vous avez été pour moi des maîtres exemplaires. Vous avez suivi de près mon encadrement, en me prodiguant des conseils et des encouragements. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude. Que Dieu vous accorde longue vie !

❖ **À mes chers aînés :**

Dr Intimbeye TEMBINE, Dr Sidiki PEROU, Dr Bayaya HAIDARA, Dr Amos KODIO, Dr Pierre GUINDO, Dr Philippe TOGO, Dr Abdel Karim DJIMDE, Dr Abdoulaye NIANGALY, Dr Seydou B DOUYON, Dr Aïssata TOGO, Dr Hama KANAMBYE, Dr Paul GUINDO, M. Boureima SAGARA, Boucary TOGO, Abdoulaye DJIGUIBA :

Aucune expression ne sera à la hauteur de ma profonde gratitude. Votre apport pour l'élaboration de ce travail a été plus qu'attendu. Nous apprécions à sa juste valeur vos qualités humaines de courtoisie, de sympathie, votre rigueur dans le travail, en un mot votre savoir être. Puisse vos qualités humaines nous inspirer. Sachez que nous n'oublierons jamais tout ce que vous avez fait pour nous ; chers aînés, recevez ici nos sincères remerciements. Merci pour ce que vous avez été pour moi, que le Dieu de grâce vous assiste tout au long de votre vie.

❖ **A tout le personnel du C.A.P.Lab :**

Merci pour vos conseils et pour tous les bons moments passés ensemble et mes excuses pour tout le tort que je vous ai causés. Que la Grâce et la Miséricorde du tout puissant vous accompagnent. Recevez ici ma profonde gratitude.

❖ **A tout le personnel de Data Management :**

IsmailaTHERA, Aliou TOGOLA, Moussa TIENTA.

Merci pour tout ce que vous avez fait pour l'élaboration de ce travail.

❖ **A tout le personnel d'entomologie :**

Merci pour votre franche collaboration.

❖ **A ma charmante fiancée Amadingue Aimée TOGO :**

Merci pour ta patience, ta compréhension, ton soutien, tes conseils tout au long de l'élaboration de ce document. Merci pour ta présence dans ma vie.

❖ **A tous mes camarades internes :**

Bakary TRAORE, Ousmane Abel POUDIOUGO, Eric SAWADOGO, Bakary Mory DIARRA, Mahamadou TANGARA et Hawa Sanaga BAYOGO:

Merci pour la confiance, les échanges de connaissance et toutes mes excuses pour mes erreurs commises. Que le bon Dieu puisse consolider d'avantage nos liens d'amitié.

❖ **A mes camarades de promotion et à notre parrain de la promotion Feu Mahamadou Touré :**

Que Dieu nous donne la sagesse de demeurer toujours dans l'union sacrée que nous avons forgée tout au long de ce long parcours.

❖ **A mes merveilleux amis :**

Soumailla SAGARA, Joseph DJIMDE, Tite SAGARA, Mariam DOLO, Samuel DOUGNON, Djibril DARA, Youssouf DARA, Ousmane DEMBELE, Yeiya MAIGA, Alpha KAYA :

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

➤ A tout le personnel du Département d'Épidémiologie des Affections Parasitaires, du Centre de Recherche et de Formation sur le Paludisme de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie, et de la Faculté de Pharmacie (DEAP/MRTC/FMOS/FAPH)

➤ A tous les membres du GBL/FMOS-FAPH ;

➤ A tous les membres de Campus pour Christ ;

- A tous les membres de la Jeunesse Ginna Dogon (FMOS/FAPH) ;
- A tous les membres de l'association Santé plus Koro ;
- A tout le personnel de la case de santé : Kossa NIARE, Youssof DIARRA, Yacouba NIARE, Sitan NIARE ; les stagiaires Lassina DIARRA, Makono KONARE et Sira NIARE ;
- Aux guides : Diarraba DIARRA et Pascal NIARE ;
- A la population de Donéguébougou merci pour votre participation à l'étude ;
- A toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et président du jury

Professeur Mahamadou Soumana Sissoko MD, MSPH, PhD

- ❖ **Maître de recherche à la Faculté de Pharmacie (FAPH);**
- ❖ **Médecin chercheur au MRTC/DEAP/FMOS/FAPH ;**
- ❖ **Spécialiste en Biostatistique ;**
- ❖ **Directeur adjoint du MRTC -Parasitologie.**

Cher maître,

C'est un immense honneur pour nous de vous avoir comme notre président de jury malgré vos multiples occupations.

Nous avons admiré vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines tout le long de notre formation. Votre modestie, votre rigueur scientifique, votre humanisme, votre simplicité et votre souci pour le travail bien fait, font de vous un maître admiré de tous.

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

A notre Maître et juge

Docteur Drissa Coulibaly, MD,

- ❖ **chargé de recherche en parasitologie-Mycologie à la FMOS ;**
- ❖ **Parasito-Entomologie médical ;**
- ❖ **Médecin chercheur au BMP-MRTC ;**
- ❖ **Responsable du site de Recherche de Bandiagara ;**
- ❖ **Post-doc Fellow du Consortium de Développement des Capacités de Recherche sur le Paludisme (MARCAD).**

Cher Maître,

C'est un réel plaisir que vous nous faites en acceptant de juger ce travail, malgré vos multiples occupations.

Votre approche facile, votre disponibilité, votre générosité, votre rigueur scientifique et votre intérêt pour le travail bien fait en général font de vous un Maître à admirer. Soyez rassuré cher Maître, de notre reconnaissance la plus profonde.

A notre Maître et juge

Dr Bourama Kamaté, MD

- ❖ **Docteur en Médecine ;**
- ❖ **Investigateur clinique ;**
- ❖ **Coordinateur du site de recherche de Donéguébougou.**

Cher Maître,

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de siéger à ce jury.

Votre disponibilité, votre générosité, votre rigueur scientifique, votre souci pour le travail bien fait, votre qualité d'encadreur et votre faculté d'écoute ont forcé notre admiration.

Cher Maître nous vous réitérons notre profonde gratitude et notre indéfectible disponibilité.

A notre Maître et Directeur de thèse

Professeur Issaka SAGARA, MD, MSPH, PhD

- ❖ **Maître de recherche à la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS);**
- ❖ **Médecin chercheur au MRTC/DEAP/FMOS ;**
- ❖ **Spécialiste en Biostatistique ;**
- ❖ **Chef de l'Unité Biostatistique et Data Management du MRTC/DEAP/FMOS ;**
- ❖ **Investigateur principal (PI) des essais vaccinaux à Bancoumana, Donéguébougou et Sotuba.**

Cher Maître,

Nous avons été émerveillés par la qualité de vos cours de méthodologie de Recherche en 6ème année de Médecine et très séduit par votre conviction pour la recherche.

Vous avez été toujours ouvert aux étudiants et vous nous avez toujours appris que « *pour l'étudiant rien ne vaut qu'une formation de qualité et le travail bien fait* ». Vous nous avez accueilli à bras ouvert au MRTC, nous initié dans la recherche et fini par diriger les activités de notre thèse, ce qui fait de ce travail, le vôtre !!! C'est le lieu pour nous de vous remercier pour votre modestie, votre approche facile, votre générosité, votre disponibilité constante, votre rigueur scientifiques, votre esprit d'équipe et votre sens élevé pour le travail bien fait, sont des qualités enviées de tous.

Permettez-nous de vous réitérer, cher Maître l'expression de notre profonde gratitude et de notre indéfectible disponibilité.

Liste des abréviations et cycles

AL : Artéméther Luméfantrine

AS01: Adjuvant System AS01

BMP: Badiangara Malaria Project

CI : Contre-Indication

CTA : Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine

CSCCom : Centre de Santé Communautaire

DEAP : Département d'Épidémiologie des Affections Parasitaires

ECG : Electrocardiogramme

EPA : Exo-Protéine A

FMOS : Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

FAPH : Faculté de Pharmacie

GE/FM : goutte épaisse et frottis mince

GTS : Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme

HGT: Hopital Gabriel Touré

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineuse

IP : Indice plasmodique

IS : Indice splénique

MRTC: Malaria Research and Training Center

MII : Moustiquaire Imprégnée d'Insecticide

N : Numéro ou Taille

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

PS : Suivi Parasitaire

SLIS : Système Local d'Information Sanitaire du mali

SMC : Chimio-prévention du paludisme saisonnier

SP : Sulfadoxine-Pyriméthamine

TBV : Transmission Bloquant Vaccine

TDR : Test de Diagnostic Rapide

TIE : Taux d'Inoculation Entomologique

TPI: Traitement Préventif Intermittent

USTTB : Université des Sciences, des Techniques et de Technologies de Bamako

VIMT: Vaccine to Interrupt Malaria Transmission

VS: Versus

Liste des figures

Figure 1: Epidémiologie du paludisme dans le monde.	24
Figure 2: Carte montrant l'emplacement de Donéguébougou, Mali (A) En référence à d'autres pays d'Afrique de l'Ouest et au Mali ; (B) Contexte de localisation de Donéguébougou et Sirababougou l'un à l'autre.	48
Figure 3: Image représentatif en 3D de Donéguébougou.	49
Figure 4: Répartition des participants selon la résidence.....	61
Figure 5: Répartition des participants selon le sexe à Donéguébougou et environnants :.....	61
Figure 6: Sujets ayant fait le paludisme et n'ayant pas fait le paludisme:.....	64
Figure 8: Variation mensuelle de l'incidence du paludisme par bras de traitement et par tranche d'âge :	68
Figure 9: Variation mensuelle de l'incidence globale du paludisme :	69
Figure 10: Incidence du paludisme par bras de traitement :	70
Figure 11: Incidence globale du paludisme par année, en 2019 et 2020:	71
Figure 12: Incidence du paludisme par bras de traitement et par année.	72
Figure 13: Incidence du paludisme par bras et par année pour la surveillance parasitaire.	73
Figure 14: Comparaison de l'incidence du paludisme par bras de traitement :	74
Figure 15: Comparaison de l'incidence du paludisme par bras pour la surveillance parasitaire.	75
Figure 16: Prévalence de portage asymptomatique de parasites par tranche d'âge :.....	76
Figure 17 : Prévalence du portage asymptomatique de parasites par rapport à l'incidence du paludisme :	77
Figure 18: l'incidence du paludisme et la précipitation en 2019.....	78
Figure 19: l'incidence du paludisme et la précipitation en 2020.....	79

Liste des tableaux

Tableau I: Epidémiologie du paludisme dans le monde de 2000 à 2020 :	23
Tableau II: Distribution de la population de Donéguébougou et environnants par tranche d'âge et par année :	58
Tableau IV: Distribution des volontaires dépistés et inclus :	59
Tableau VI: Répartition des volontaires par bras d'étude et par phase :	60
Tableau X: Distribution du nombre d'épisodes de paludisme par phase et par bras de traitement pour les bras vaccinés (Pfs230 et comparateurs):	62
Tableau XI: Fréquence des sujets ayant fait le paludisme et n'ayant pas fait le paludisme par bras de traitement et surveillance parasitaire :	63
Tableau IX: Incidence du paludisme par bras de traitement et par phase:	65
Tableau XII: Incidence du paludisme par bras de traitement, par année et par phase :	66
Tableau XIII: Incidence du paludisme par bras de traitement et par tranche d'âge:	67
Tableau XIV : Fréquence des cas de portage asymptomatique de parasites par tranche d'âge :	76

Table des matières

DEDICACE	1
REMERCIEMENTS	3
HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY	6
Liste des abréviations et cycles	10
Liste des figures	12
Liste des tableaux	13
Table des matières	14
Résumé :	16
Summary:	17
Introduction :	18
1. Objectifs :	20
1.1. Objectif général :	20
1.2. Objectifs spécifiques :	20
2. Généralités	21
2.1. Définitions :	21
2.2. Problématique :	22
2.3. Faciès épidémiologique du paludisme :	26
2.4. Transmission du paludisme:	28
3. Manifestation cliniques du paludisme:	33
3.1. Manifestations cliniques du paludisme :	33
3.2. Le paludisme simple :	34
3.3. Le paludisme viscéral évolutif : est une manifestation chronique atteignant préférentiellement l'enfant vivant en zone d'endémie en phase d'acquisition de la prémunition ou l'adulte non prémuni soumis à des inoculations parasitaires répétées et mal traité.....	35
3.4. La fièvre bilieuse hémoglobinurique ou(FBH): est une forme grave du paludisme; caractérisée par la survenue d'une hémolyse intravasculaire aiguë se traduisant par une anémie hémolytique, une insuffisance rénale aiguë et une hypovolémie.....	35
3.5. Le paludisme grave et compliqué :	35
4. Diagnostic biologique :	36
5. Les antipaludiques :	37
6. Prise en charge du paludisme :	41
6.3. Mesures préventives de lutte contre le paludisme :	43
6.4. Phénomènes de résistance :	44
6.5. Surveillance :	45
6.6. Élimination :	46

6.7. Vaccins antipaludiques :	47
7. Méthodologie :	48
7.1. Lieux d'étude :	48
7.2. Population d'étude :	52
7.3. Période et type d'étude :	52
7.4. Technique d'étude et variables mesurées	53
7.5. Critères d'inclusion et de non-inclusion:	56
7.6. Collecte et Analyse des données :	56
8. Résultats:	58
8.1. Les caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude :	58
8.2. Fréquence des épisodes de paludisme par tranche d'âge et par bras de traitement : 62	
8.3. Incidence du paludisme par bras de traitement (Pfs230D1M-EPA/AS01, comparateurs, surveillance parasitaire) :	65
8.4. Variation mensuelle de l'incidence du paludisme par bras de traitement (Pfs230D1M-EPA/AS01, comparateurs, surveillance parasitaire):	68
8.5. Incidence du paludisme par bras de traitement :	70
8.6. Comparaison de l'incidence du paludisme par bras de traitement :	74
8.7. Prévalence du portage asymptomatique de parasites par tranche d'âge :	76
8.8. Les facteurs associés à l'incidence du paludisme à Donéguébougou et environnants de 2019 à 2020 :	78
9. Commentaires et discussion	80
Conclusion :	84
Recommandations :	85
Références	86

Résumé :

Le paludisme est un problème majeur de santé publique au Mali, représentant la principale cause de morbidité, de mortalité et d'absentéisme à l'école. Dans le but d'évaluer l'impact de l'essai vaccinal sur l'incidence du paludisme et la prévalence de portage asymptomatique de parasites dans la population de Donéguébougou et environs. Nous avons menés une étude d'essai clinique randomisé à double aveugle sur le site de recherche de Donéguébougou au cours de l'évaluation du vaccin Pfs230D1M-EPA / AS01, un vaccin bloquant la transmission de *Plasmodium falciparum*. L'étude à portée sur les enfants, les adultes et les membres de leur famille, du 01 juillet 2019 au 31 décembre 2020. Au total 1301 sujets ont été enrôlés dans cette étude sur 1449 sujets dépistés, répartie en différente cohorte qui sont : bras 4a-4b (tranche d'âge de 1 à 4 ans) = 192 ; bras 2a-2b ; 3A-3B (5 à 8 ans) = 216 ; bras 1a-1b ; 3c-3d (9 à 18 ans) = 399 et bras 3 e- 3f (19 ans et plus) = 494. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 19 ans et plus. Tous les volontaires ont été vaccinés sauf la tranche d'âge de 1 à 4 ans, qui a été soumise à une surveillance parasitaire. Ils ont été vaccinés, soit par le candidat vaccin (Pfs230D1M-EPA / AS01, 40 ug) ou vaccins comparateurs approuvés qui est déjà sur le marché (Havrix, Typhim Vi ou Menactra), administré par injection intramusculaire les jours de l'étude 0, 28, 56 et un rappel après un an. Un total de 1301 cas de paludisme a été récolté dont 1298 cas (99,77%) de paludisme simple et 3 cas (0,23%) de paludisme grave. Les extrêmes étaient de 1 an à 80 ans, la moyenne d'âge de 16,82 ans avec un écart-type de 14,89 ans. L'incidence du paludisme simple était plus fréquente que celle du paludisme grave. Paludisme simple, la tranche d'âge de 9 à 18 ans présentait le taux d'incidence le plus élevé avec 1560,4‰ le bras Pfs230D1M-EPA/AS01 et 1313,7‰ pour le bras comparateur, dans la tranche d'âge de 5 à 8ans, $p= 0,004$. Paludisme grave, la tranche d'âge de 19 ans et plus présentait le taux d'incidence le plus élevé avec 4,4‰ pour le bras Pfs230D1M-EPA/AS01 et 7,5‰ dans le bras comparateur, $p= 0,018$. Le taux d'incidence du paludisme par bras de traitement était plus faible dans le bras comparateur avec 978,6‰ que dans le bras Pfs230D1M-EPA/AS01 avec 1120,4‰. La prévalence du portage asymptomatique de parasites au cours de l'étude était très faible, le taux le plus élevé était observé dans la tranche d'âge de 9 à 18 ans avec 0,54%.

Mots clés : Vaccin, Pfs230D1M-EPA/AS01, comparateur, *Plasmodium falciparum*, portage asymptomatique, incidence, paludisme simple, paludisme grave.

Summary:

Malaria is a major public health problem in Mali, representing the main cause of morbidity, mortality and school absenteeism. In order to evaluate the impact of the vaccine trial on the incidence of malaria and the prevalence of asymptomatic carriage of parasites in the population of Donéguébougou and surrounding areas. We conducted a double-blind randomized clinical trial study at the Donéguébougou research site during the evaluation of Pfs230D1M-EPA / AS01, a vaccine that blocks transmission of *Plasmodium falciparum*. The study covered children, adults and their family members from July 01, 2019 to December 31, 2020. A total of 1301 subjects were enrolled in this study out of 1449 subjects screened, divided into different cohorts which are: arm 4a-4b (age range 1-4 years) = 192; arm 2a-2b; 3A-3B (5-8 years) = 216; arm 1a-1b; 3c-3d (9-18 years) = 399 and arm 3 e- 3f (19 years and above) = 494. The most represented age group was 19 years and older. All volunteers were vaccinated except for the 1 to 4 age group, which was subjected to parasite surveillance. They were vaccinated with either the candidate vaccine (Pfs230D1M-EPA/AS01, 40 ug) or approved comparator vaccines that are already on the market (Havrix, Typhim Vi or Menactra), administered by intramuscular injection on study days 0, 28, 56 and a booster after one year. A total of 1301 malaria cases were collected, of which 1298 cases (99.77%) were simple malaria and 3 cases (0.23%) were severe malaria. The extremes were from 1 year to 80 years, the mean age was 16.82 years with a standard deviation of 14.89 years. The incidence of uncomplicated malaria was more frequent than that of severe malaria. Simple malaria, the age group of 9-18 years had the highest incidence rate with 1560.4‰ the Pfs230D1M-EPA/AS01 arm and 1313.7‰ for the comparator arm, in the age group of 5-8 years, $p= 0.004$. Severe malaria, the age group 19 years and older had the highest incidence rate with 4.4‰ for the Pfs230D1M-EPA/AS01 arm and 7.5‰ in the comparator arm, $p= 0.018$. The incidence rate of malaria by treatment arm was lower in the comparator arm with 978.6‰ than in the Pfs230D1M-EPA/AS01 arm with 1120.4‰. The prevalence of asymptomatic parasite carriage during the study was very low, with the highest rate observed in the 9- to 18-year age group with 0.54%.

Keywords: vaccine, Pfs230D1M-EPA/AS01, comparator, *Plasmodium falciparum*, asymptomatic carriage, incidence, uncomplicated malaria, severe malaria.

Introduction :

Le paludisme constitue aujourd'hui la première endémie parasitaire mondiale, un problème majeur de santé publique. Selon le rapport de l'Organisation Mondiale de Santé (OMS) sur le paludisme dans le monde, les estimations font état de 241 millions de cas de paludisme en 2020. Le nombre de décès dus au paludisme a été estimé à 627 000, soit 14 millions de nouveau cas de plus qu'en 2019 et 69 000 cas de décès supplémentaires liés au paludisme dans le monde par rapport à 2019¹. L'Afrique est le continent le plus touché par le paludisme. En 2020, la région Afrique de l'OMS à elle seule, a enregistré 228 millions de cas soit 95 % du taux mondial, 602 000 décès soit 96%, parmi ces décès les enfants paye le plus lourd tribut avec 80% des décès.

Au Mali, le paludisme représente la première cause de consultation médicale et de mortalité, constituant ainsi un réel problème de santé publique. De nos jours, un patient sur trois se rend à l'hôpital à cause des fièvres paludéennes, soit 48% des motifs de consultation. Le paludisme est responsable de 32% des motifs de consultation dans les services de santé, selon l'annuaire statistique du Système Local d'Information Sanitaire (SLIS 2018)². Selon (SLIS 2020) le Mali a enregistré 2 666 266 cas de paludisme, dont 843 961 cas graves et 1698 cas de décès. Les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes sont les couches les plus affectées^{3,4}.

Depuis 2017, le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) du Mali procède à campagnes de distributions de moustiquaires imprégnées d'insecticide aux enfants de moins de 5 ans et aux femmes enceintes vue en consultation prénatale. Le PNLN assure la prise en charge gratuite du traitement du paludisme chez les enfants de 0 à 5 ans et les femmes enceintes à échelle nationale dans les structures publiques de santé. Les femmes enceintes bénéficient du traitement préventif intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine (TPIp). Depuis juillet 2016, au niveau national les enfants âgés de 3 à 59 mois bénéficient de la chimioprévention du paludisme saisonnier. Le PNLN travaille en étroite collaboration avec des institutions de recherche qui sont le Département d'Épidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP), de la Faculté de Médecine d'Odonto-Stomalogie (FMOS) et de la Faculté de Pharmacie (FAPH). Au sein de ce département se trouve une unité de lutte contre le paludisme, le centre de Recherche et de formation sur le paludisme (MRTC). Le MRTC est l'un des plus grands centres de recherche en Afrique avec une excellence en épidémiologie et en biologie des vecteurs et parasites du paludisme.

Malheureusement, l'émergence et l'expansion du phénomène de résistance de *P. falciparum*⁵ aux antipaludiques et la résistance des anophèles aux insecticides ⁶ compromettent l'efficacité de ces stratégies de contrôle. Cela oblige à rechercher de nouveaux outils de lutte contre le paludisme. Les vaccins constituent à cet effet les outils privilégiés de lutte contre les maladies infectieuses les plus bénéfiques en santé publique. Un vaccin ciblant l'interruption de la transmission à la fois chez les êtres humains et chez les moustiques, serait un outil précieux pour l'élimination ou l'éradication locale de cette maladie. Une stratégie pour concevoir un VIMT utilise des composants qui bloquent la transmission du paludisme aux moustiques, tels que Pfs230. Pfs230, un antigène de surface des gamétocytes intracellulaires, ainsi que des gamètes et des zygotes extracellulaires au stade moustique de *Plasmodium falciparum*, est actuellement le principal candidat aux essais cliniques du vaccin bloquant la transmission du paludisme (TBV). Le recombinant Pfs230D1M a été conjugué à une exoprotéine A (EPA) recombinante de *Pseudomonas aeruginosa* et doté d'un adjuvant avec AS01. Lorsqu'ils ont été formulés en AS01, les résultats d'un premier essai récent chez l'homme ont démontré que Pfs230-EPA induit une activité réduisant le risque de transmission et, chez une proportion significative des vaccinés, une activité sérique bloquant la transmission pouvant être mesurée pendant des mois, tolérés et sans danger chez les adultes, et nos récentes données sur l'histoire naturelle indiquent clairement que les enfants jouent un rôle disproportionné dans la transmission du paludisme.

Depuis plus d'une décennie, Donéguébougou sert de cadre d'étude à des essais de candidats vaccins antipaludiques. Notre étude s'inscrit dans le cadre de l'évaluation des paramètres épidémiologiques de transmission dans un contexte d'essai clinique de vaccin bloquant la transmission du paludisme. Tout au cours de notre étude nous allons essayer de répondre à la question quel est l'impact des essais vaccinaux sur l'incidence du paludisme à Donéguébougou et Sirababougou.

1. Objectifs :

1.1. Objectif général :

Évaluer l'incidence du paludisme et le portage asymptomatique de parasites dans la cohorte du vaccin Pfs230D1M-EPA / AS01.

1.2. Objectifs spécifiques :

- Comparer l'incidence du paludisme par bras de traitement (du vaccin Pfs230DIM-EPA/AS01, vaccin comparateurs et suivi parasitologique).
- Comparer l'incidence du portage asymptomatique de parasites par bras de traitement.
- Décrire le lien entre l'incidence du paludisme et la pluviométrie.

2. Généralités :

2.1. Définitions :

Le paludisme ou la malaria est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante dû au développement et à la multiplication dans le foie puis dans les hématies d'un hématozoaire du genre *plasmodium*, transmis par la pique infectante de l'anophèle femelle. Les espèces pouvant être en cause sont : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium knowlesi*. Le paludisme est une maladie potentiellement mortelle causée par des parasites transmis aux personnes par des piqûres de moustiques femelles de l'espèce Anophèles infectés. Le paludisme est principalement transmis la nuit, lors de la piqûre par une femelle moustique du genre Anophèles, elle-même contaminée après avoir piqué un individu atteint du paludisme. Le parasite infecte les cellules hépatiques de la victime puis circule dans le sang, en colonisant les hématies et en les détruisant. Quatre espèces plasmodiales ont été identifiées chez l'homme : il s'agit de *Plasmodium falciparum* qui est l'espèce la plus pathogène et responsable des formes graves et mortelles, et trois autres qui provoquent des formes de paludisme « bénignes » qui ne sont généralement pas mortelles *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, et *Plasmodium malariae*. Une dernière espèce de *Plasmodium* a été décrite récemment chez l'homme, le *Plasmodium knowlesi*, cette espèce se trouve également chez les singes⁷. Parmi les espèces inféodées à l'homme, *P. falciparum* est la plus répandue et la plus redoutable puisqu'elle est responsable de l'accès pernicieux potentiellement mortel⁸; on lui attribue 85 à 95% de la formule parasitaire au Mali⁹. En zone subtropicale, deux principaux vecteurs sont incriminés dans la transmission du paludisme : *Anophèles gambiae s.l* et *Anophèles funestus*¹⁰.

Paludisme simple : Nous avons considéré comme paludisme simple tout cas confirmé biologiquement avec TDR ou GE sans signes de gravités.

Paludisme grave : Nous avons considéré comme paludisme grave tout cas confirmé biologiquement avec TDR ou GE avec signes de gravité.

Incidence du paludisme : est le nombre de nouveaux cas du paludisme observés sur une période donnée.

2.2. Problématique :

2.2.1. Le paludisme aujourd'hui dans le monde (rappel épidémiologique) :

En 2020, on estime à 241 millions le nombre de cas de paludisme dans le monde. Le nombre de décès imputables au paludisme a été estimé à 627 000 au niveau mondial¹. Selon le dernier Rapport sur le paludisme dans le monde, les estimations font état de 14 millions de cas de paludisme en plus en 2020 par rapport à 2019, et de décès 69 000, la majeure partie de cette hausse trouvant son origine dans les pays de la région Afrique de l'OMS¹. Avant même l'émergence de la COVID-19, les progrès réalisés dans la lutte contre le paludisme avaient tendance à stagner et le monde n'était plus en bonne voie d'atteindre les objectifs pour 2020 de la stratégie mondiale contre le paludisme de l'OMS. Afin de relancer la dynamique, l'OMS et ses partenaires avaient initié une nouvelle approche pilotée à l'échelon national pour contrôler le paludisme dans les pays où il sévit le plus, approche qui commençait d'ailleurs à porter ses fruits au moment où la COVID-19 a frappé.

Au niveau Région Afrique de 2019 à 2020, l'incidence du paludisme est passé de 222,9 à 232,8 cas pour 1000 habitants exposés au risque de paludisme, le nombre total de décès dus au paludisme a affiché une hausse de 534 000 à 602 000, le taux de mortalité est passé de 56 à 61,5 décès pour 100 000 habitants exposés au risque de paludisme¹. Le *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) est le parasite du paludisme le plus prévalent dans la région Afrique de l'OMS ; il est en effet à l'origine de 99,7 % des cas de paludisme estimés en 2018, tout comme dans les régions Asie du Sud-Est 50 %, Méditerranée orientale 71 % et Pacifique occidental 65 %¹¹.

Le nombre total de cas de paludisme rapportés en 2020 est pratiquement le même qu'en 2000¹. Toutefois, durant cette période de 20 ans, la population exposée au risque du paludisme en Afrique subsaharienne a quasiment doublé. L'incidence des cas de paludisme, qui reflète pourtant la croissance démographique, a maintenu une tendance à la baisse sur les 20 dernières années, passant de 81,1 cas pour 1 000 habitants exposés au risque de paludisme en 2000 à 56,3 en 2019, puis 59 en 2020. Selon les estimations, 1,7 milliard de cas de paludisme ont été évités entre 2000 et 2020. La plupart de ces cas 82 % ont été évités dans la région Afrique de l'OMS.

2.2.2. Estimation des cas et décès de paludisme dans le monde, 2000 à 2020 :

Tableau I: Epidémiologie du paludisme dans le monde de 2000 à 2020 :

Année	Nombre de cas de paludisme	Nombre de décès du paludisme
2000	241 millions	896 000
2001	246 millions	892 000
2002	241 millions	848 000
2003	244 millions	825 000
2004	247 millions	803 000
2005	246 millions	778 000
2006	241 millions	764 000
2007	238 millions	745 000
2008	238 millions	725 000
2009	242 millions	721 000
2010	244 millions	698 000
2011	237 millions	651 000
2012	233 millions	614 000
2013	227 millions	589 000
2014	224 millions	569 000
2015	224 millions	562 000
2016	226 millions	566 000
2017	231 millions	574 000
2018	227 millions	558 000
2019	277 millions	558 000
2020	241 millions	627 000

Source : Rapport OMS sur le paludisme dans le monde en 2020

La Stratégie Technique Mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030 (GTS) de l'OMS appelait à réduire l'incidence de la maladie et les taux de mortalité d'au moins 40 % d'ici 2020. D'après le tout dernier Rapport sur le paludisme dans le monde, les progrès accomplis dans l'atteinte de ces objectifs pour 2020 étaient loin du compte. En 2020, le taux d'incidence de la maladie au niveau mondial était de 59 cas pour 1 000 habitants exposés au risque de paludisme face à un objectif fixé de 35, soit un écart de 40 %. En 2020, le taux de mortalité au niveau

mondial était de 15,3 décès pour 100 000 habitants exposés au risque de paludisme, alors que l'objectif fixé correspondait à 8,9, soit un écart de 42 %. En 2020, six pays d'Afrique subsaharienne ont enregistré 55 % des cas à l'échelle de la planète : le Nigéria 26,8 %, la République démocratique du Congo 12,0 %, l'Ouganda 5,4 %, le Mozambique 4,2 %, l'Angola 3,4 % et le Burkina Faso 3,4 %. Quatre pays ont comptabilisé un peu plus de la moitié des décès dus au paludisme dans le monde: le Nigéria 31,9 %, la République démocratique du Congo 13,2 %, la République-Unie de Tanzanie 4,1 % et le Mozambique 3,8 %. La région dans son ensemble n'a pas atteint les objectifs du GTS pour 2020 relatifs aux réductions de l'incidence de la maladie et du taux de mortalité, avec des résultats inférieurs de 38 % en 2019 et 40 % en 2020.

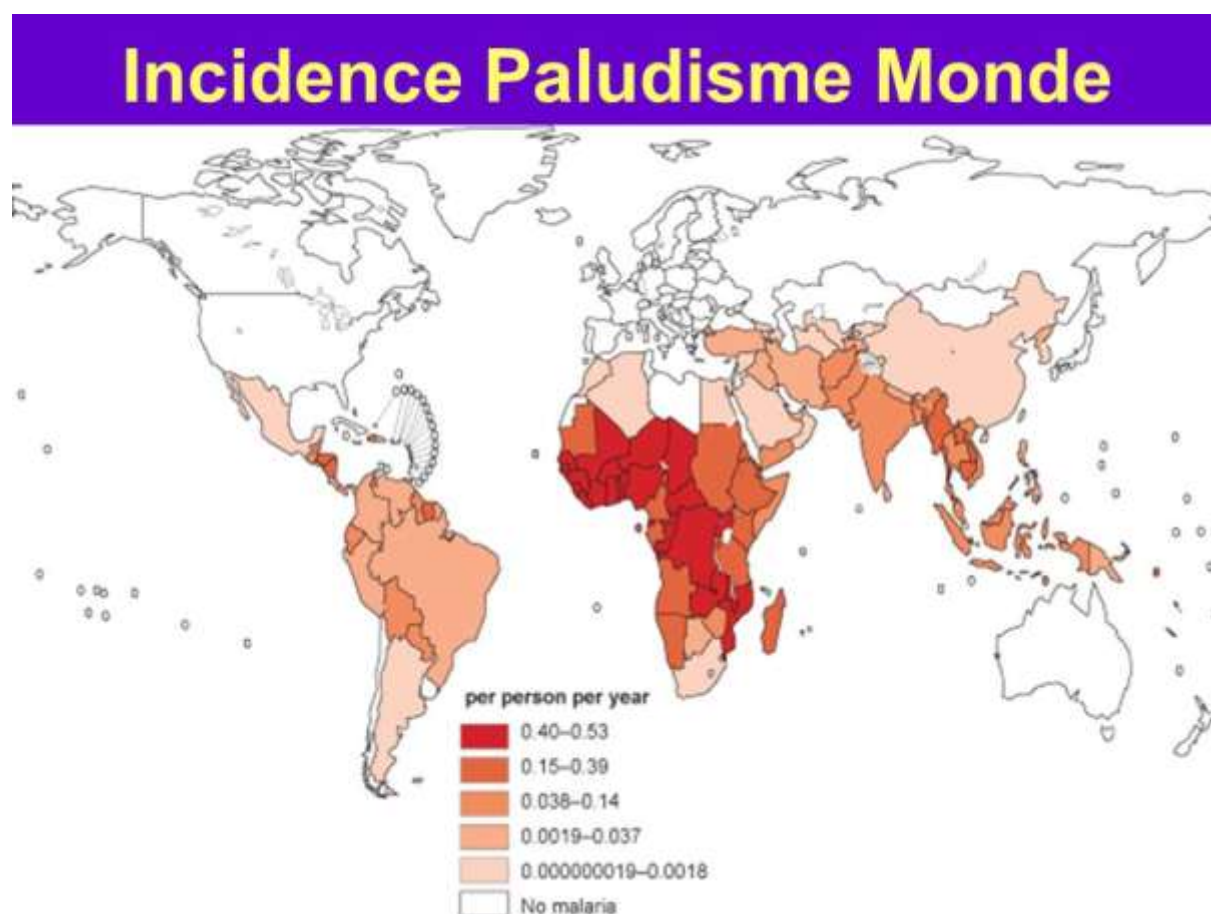


Figure 1: Epidémiologie du paludisme dans le monde.

Source : pdfprof.com

2.2.3. Quelques aspects économiques du paludisme :

Le financement total destiné à la lutte antipaludique et à l'élimination de la maladie a été estimé à US \$3 milliards en 2019. Les contributions des gouvernements des pays d'endémie ont atteint US \$900 millions, soit 31 % du financement total¹². Endémique dans 109 pays, dont 45 sont situés dans la région Africaine. Les pertes économiques dues au paludisme pour l'Afrique sont énormes, 12 milliards de dollars (environ 7 000 milliards de FCFA) par an^{Erreur ! Signet non défini.}, en perte de productivité, d'investissement et en coûts de santé associés. Ce qui fait de cette maladie un véritable fléau qui freine le développement du continent.

Dans de nombreux pays en développement, le paludisme est le principal ennemi en ce qui concerne la santé publique. De nombreux pays d'Afrique ne disposent pas d'infrastructures et de ressources nécessaires pour organiser des campagnes antipaludiques durables ce qui fait du paludisme une « **maladie de la pauvreté qui rend pauvre** ».

La croissance des pays de forte transmission est nettement inférieure à celle des pays épargnés par le paludisme. Cette maladie ne frappe pas ses victimes une seule fois mais plusieurs fois dans leur vie. Les économistes attribuent au paludisme un déficit annuel de croissance pouvant atteindre 1,3 % dans certains pays.

Le paludisme entraîne environ :

- ✓ 40% des dépenses de santé publique,
- ✓ 30 à 40% des admissions hospitalières,
- ✓ 50% des consultations externes ;

Il coûte à l'Afrique 12 milliards \$ US par an en perte de PIB^{Erreur ! Signet non défini.}. En Afrique le paludisme affecte aussi directement les ressources, outre les vies perdues dues à la maladie et aux décès précoces. Il affecte également le développement social et particulièrement la scolarité des enfants en raison de l'absentéisme une semaine ou plus à chaque épisode (environ 28%) et des atteintes neurologiques permanentes qu'il peut causer. Conscients des conséquences économiques dues au paludisme, les états africains consacrent désormais d'avantages de ressources à la lutte antipaludique comme élément majeur de stratégie de réduction de la pauvreté.

Un certain nombre d'études médicales ont montré que le paludisme a des conséquences importantes sur le comportement et le développement cognitif chez l'enfant. Le paludisme en tant que tel entrave le développement créatif et intellectuel de l'enfant ; il pourrait donc être une

barrière au développement économique des pays les plus touchés en affectant les générations futures.

Démontrer l'existence de ce lien au Mali peut permettre d'attirer l'attention des bailleurs de fonds sur ce problème en quantifiant le phénomène, sachant que l'aide au développement consacrée au paludisme est fluctuante.

L'autre intérêt, plus théorique, est de comprendre les mécanismes par lesquels le paludisme affecte le développement et la croissance d'un pays. Rappelons que tous les pays qui ont éradiqué le paludisme ont connu une croissance économique supérieure dans les cinq années suivant l'éradication et que les pays qui sont touchés par le paludisme ont, en moyenne, une croissance économique inférieure de 1.3% par rapport aux pays non touchés¹³.

L'OMS et la banque mondiale considèrent que le paludisme est la maladie la plus accablante pour l'Afrique où elle provoque chaque année la perte de 35 millions d'année d'espérance de vie par infirmité et mortalité précoce¹⁴.

2.3. Faciès épidémiologique du paludisme :

Le faciès épidémiologique est une aire géographique où le paludisme présente un profil caractéristique en termes de transmission, d'endémicité, de développement, de la prémunition et en termes d'impact sur la population. Dans une population donnée, un certain nombre de paramètres paludomiques permettent de quantifier rapidement la situation épidémiologique du paludisme à savoir :

- **L'indice sporozoïtique :** C'est le pourcentage d'anophèles femelles présentant des sporozoïtes dans les glandes salivaires.
- **L'indice d'antropophilie :** C'est le pourcentage de femelles fraîchement gorgées avec du sang humain.
- **Le taux d'inoculation entomologique (TIE) :** C'est le nombre moyen de piqûres infectantes reçues par un homme par unité de temps.
- **L'indice splénique (IS) :** Il correspond au nombre de grosses rates palpées chez 100 sujets examinés.
- **L'indice plasmodique (IP) :** Correspond au nombre de personnes présentant des parasites dans le sang par rapport à 100 sujets examinés.

Le continent Africain présente géographiquement plusieurs faciès épidémiologiques hétérogènes et dynamiques. De nombreux facteurs tels que écologiques, anthropologiques, climatiques et biologiques interviennent dans la définition d'un faciès épidémiologique.

Ce sont :

- ✓ L'environnement éco-climatique et socio-économique ;
- ✓ Le parasite (espèce en cause) ;
- ✓ Le vecteur : éco-phénotype, dynamique des populations et capacité vectorielle ;
- ✓ La population dont le degré de réceptivité à l'infection palustre est fonction du :
 - Lieu et du type d'habitat (urbain, périurbain, rural, etc.) ;
 - Mode de vie, du degré de prémunition, des activités, de la prise ou non d'antipaludiques et des mesures de protection contre les vecteurs.

Les faciès épidémiologiques décrits sont :

- ✓ Des zones de paludisme endémique stable à transmission permanente où l'état de prémunition des enfants survivant à l'infection palustre est acquis précocement avant 5 ans. On rencontre ce faciès surtout dans la zone équatoriale des forêts ;
- ✓ Des zones de paludisme endémique à recrudescence saisonnière où l'état de prémunition des enfants survivant à l'infection est à apparaître. Il est observé en zone de savane tropicale ;
- ✓ Des zones de paludisme instable à transmission épisodique qui ne permet pas d'acquérir un degré de prémunition suffisante et s'observe surtout en zone sahélienne. Certains auteurs ajoutent un quatrième faciès.
- ✓ Des zones de paludisme sporadique ;

À côté de ces différents faciès épidémiologiques, il existe également le paludisme des régions côtières, le paludisme lagunaire, le paludisme des oasis et celui du milieu urbain.

Le Mali est un pays endémique avec 5 faciès épidémiologiques¹⁵. Le paludisme existe presque sur tout le territoire du Mali avec un gradient d'endémicité variant du sud-nord.

Ces faciès sont :

- ✓ Une zone soudano-guinéenne à transmission saisonnière longue de 4 à 6 mois ; le paludisme y est holo-endémique avec un indice plasmodique d'environ IP : > 85% et IS : > 75% ;
- ✓ Une zone de transmission saisonnière courte de 3 à 4 mois. Elle correspond à la zone nord soudanienne et au sahel. Le paludisme y est hyper-endémique avec un indice plasmodique variant entre 50 -75% et IS : 51 à 75 % ;

- ✓ Une zone de transmission sporadique voire épidémique correspondant au Sahara avec un indice plasmodique inférieur à 5% ;
- ✓ Des zones de transmission bi ou plurimodales comprenant le delta intérieur du fleuve Niger et les zones de barrage : Sélingué, Manantali et Markala. Le paludisme est de type meso-endémique avec un indice plasmodique IP : 26 à 50% et IS : 11 à 50%.
- ✓ Des zones peu propices à l'impaludation : les milieux urbains (Bamako et Mopti) où le paludisme est hypo-endémique avec un IP et IS < 10%. Les enfants vivant dans ces zones sont exposés aux formes graves et compliquées du paludisme. Cette hypo-endémicité du milieu urbain expose les enfants citadins aux formes graves et compliquées du paludisme, souvent à un âge plus avancé par rapport aux enfants des zones rurales.

On y rencontre 4 espèces plasmodiales (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*) et *P. vivax*. Le *Plasmodium falciparum*, agent du paludisme pernicieux, très létal est l'espèce la plus répandue, la plus représentée soit 85-95% de la formule parasitaire.

2.4. Transmission du paludisme:

La transmission du paludisme dépend de la présence des trois éléments cités : un parasite le *Plasmodium*, un hôte l'homme, un vecteur ou hôte intermédiaire l'anophèle¹⁶. Les facteurs influençant un de ces trois éléments ont une action sur la transmission et par conséquent sur la répartition géographique de la maladie. Passons-les en revue de façon succincte :

Facteurs influençant le parasite Comme nous l'avons vu précédemment, le parasite suit deux cycles : l'un intrinsèque, dans l'homme, et l'autre extrinsèque, dans le moustique.

2.4.1. Le parasite :

Il est l'agent pathogène du paludisme. Parmi les 5 espèces inféodées à l'homme (*P. knowlesi*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. falciparum*) ; *P. falciparum* est la plus redoutable et la plus intensément implantée. Elle est l'agent du paludisme « des tropiques », celui qui tue. Il sévit toute l'année dans les pays équatoriaux où il subit cependant des recrudescences saisonnières mais il ne survient qu'à la période chaude et humide (température supérieure à 18°C) dans les régions subtropicales.

Son incubation est de 7 à 12 jours et peut aller jusqu'à 21 jours. Il est responsable de la fièvre tierce maligne, de l'accès pernicieux et indirectement, de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Il évolue sans rechutes. La longévité de cet hématozoaire est inférieure à un an. Il est rare de voir survenir un accès à *P. falciparum* plus de deux mois après le départ d'une zone d'endémie.

2.4.2. Le moustique :

Dans la plupart des cas, le paludisme est transmis par les piqûres d'anophèles femelles. Il existe plus de 400 espèces différentes de moustique anophèles, dont une trentaine sont des vecteurs très importants du paludisme. Toutes les espèces importantes vecteurs du paludisme piquent entre le crépuscule et l'aube. L'intensité de la transmission dépend de facteurs liés au parasite, au vecteur, à l'hôte humain et à l'environnement.

Les anophèles pondent leurs œufs dans l'eau. Ces œufs éclosent en larves puis deviennent des moustiques adultes. Les moustiques femelles recherchent un repas de sang pour nourrir leurs œufs. Chaque espèce a ses préférences concernant son habitat aquatique ; certaines par exemple préfèrent de petites quantités d'eau douce peu profondes, comme les flaques et les empreintes laissées par les sabots d'animaux, que l'on trouve en abondance pendant la saison des pluies dans les pays tropicaux.

La transmission est plus intense là où les espèces de moustiques ont une durée de vie plus longue (ce qui permet au parasite d'achever son cycle de développement à l'intérieur du moustique) et là où ils piquent plutôt les êtres humains que les animaux. La longue durée de vie et la forte préférence pour l'homme des espèces africaines de vecteurs expliquent qu'environ 90 % des cas de paludisme recensés dans le monde surviennent en Afrique.

Si la distribution du vecteur, sa survie, sa longévité et sa capacité de transmettre la maladie, sont des facteurs directement liés aux caractéristiques du milieu dans lequel évoluent l'adulte et les diverses formes du stade aquatique, ils sont également associés aux habitudes et préférences alimentaires de chaque espèce.

L'Anophèle gambiae, par exemple, le grand vecteur Africain (impliquées au Mali aussi) qui se nourrit sur l'homme ou sur les animaux, peut piquer à l'intérieur ou à l'extérieur des logements. Ses larves se développent aussi bien dans l'eau de pluie d'une empreinte de sabot ou dans celle des citernes et des puits, que dans les eaux claires et transparentes d'un marais ou dans celles fortement polluées des caniveaux d'une ville. Ses capacités d'adaptation sont telles qu'il lui est arrivé d'envahir le sud de l'Egypte et les forêts du Brésil et son éradication, dans ces nouvelles zones d'implantation, fut extrêmement difficile et coûteuse.

Il y a ainsi beaucoup de facteurs qui déterminent les conditions de survie et de distribution du moustique. Les plus importants, soit : la température, l'humidité et la pluie, ainsi que d'autres, secondaires, sont décrits ci-dessous.

✓ **La température :**

Au-dessus de 35°C, la digestion du sang est affectée et la production d'œufs est presque arrêtée. Il n'y a donc pas de reproduction de l'espèce. La température optimum pour le développement du cycle gonotrophique se situe aux alentours de 30° C.

Au-dessus de 40° C, les œufs sont en général tués, tandis que le point létal thermal des larves, température à laquelle celles-ci sont tuées est différent pour chaque espèce et conditionne la distribution de celles-ci. Par exemple, le point létal thermal pour *A. minimus*, vecteur dans le sud-est Asiatique est de 41°C ; pour *A. culicifacies*, principal vecteur dans le sub-continent Indien, ce point est de 44°C et pour *A. gambiae*, il est de 45°C. La température influence aussi l'intervalle d'éclosion des pontes et donc la densité des moustiques qui est en relation directe avec leur capacité infectieuse.

Chez *A. minimus*, par exemple, l'intervalle d'éclosion de la ponte est de :

- ✓ 7 jours à 16°C
- ✓ 3 à 5 jours à 20°C
- ✓ 5 jours à 25°C
- ✓ 2 jours à 30°C et à 35°C.

✓ **L'humidité :**

Relative (ou quantité de vapeur d'eau contenue dans l'air) qui varie aussi en relation avec la température, a un effet déterminant sur la survie et l'activité du moustique adulte, l'optimum se plaçant aux alentours de 90 %. Si l'humidité relative moyenne annuelle lue à 8 h. du matin est au-dessous de 60 %, le moustique a cessé son activité et l'on peut dire qu'il n'y a pas eu de transmission. En se réfugiant dans certaines crevasses ou fissures, il peut trouver un micro-climat qui assure la survie (estivation) de l'espèce et par conséquent sa reproduction, lorsque les conditions redeviendront favorables.

✓ **La pluie :**

Est le troisième grand facteur affectant le vecteur par son influence sur la température et l'humidité, parce qu'elle contribue aussi à la formation ou au maintien de gîtes larvaires et donc à l'augmentation du nombre de moustiques.

Ce n'est pas tellement la quantité de pluie qui est directement responsable du maintien ou de l'accroissement des densités de moustiques, mais plus particulièrement la régularité et la fréquence des précipitations. Des grandes averses, comme celles de la mousson Asiatique, vont balayer les gîtes larvaires et interrompre ou réduire énormément la transmission, tandis que les

douches équatoriales Africaines, intermittentes pendant la saison humide, permettront la formation de multiples gîtes et donc l'explosion des densités *d'Anophèles gambiae*.

✓ **Facteurs secondaires :**

Les vents desquels dépend la dispersion (passive) des moustiques. Par exemple : *A. pharaoensis*, un vecteur africain, a été trouvé à 72 km. du plus proche gîte larvaire. La capacité de vol des moustiques (dispersion active)_et qui varie d'espèce à espèce, mais qui se situe en général entre 400 et 900 m. Chez *A. dthali*, cependant, un autre vecteur Africain, il a été relevé une capacité de vol de 1.600 m. Le biotope caractéristique de chaque espèce qui limite et établit l'aire de dispersion de celle-ci. La tension superficielle des eaux, leur acidité (pH), leur salinité, les gaz dissous et la présence de matériaux organiques influencent directement le cycle aquatique du moustique.

La capacité d'adaptation du genre est très grande. Tandis que la plupart des *Anophèles* ont besoin d'eau fraîche, certains peuvent survivre en eaux assez polluées, d'autres ont besoin d'eau très peu chargée en matières organiques et d'autres encore, telles que *A. mêlas*, en Afrique, et *A. sundaicus* en Asie, se reproduisent dans des eaux saumâtres.

2.4.3. L'homme :

Ce troisième élément de la triade a une influence décisive dans la distribution du paludisme, non seulement parce qu'il est le réservoir de la maladie, donc de la source d'infection, mais aussi par son action directe ou indirecte sur les deux autres éléments, c'est-à-dire le moustique et le parasite.

Là où l'homme habite à proximité des gîtes larvaires, il facilite la transmission du paludisme. Dans certains pays, l'homme vit d'une façon permanente en contact étroit avec l'eau, soit parce qu'il loge le long des cours d'eau, soit parce qu'il habite à bord de bateaux. Dans d'autres pays, ses occupations se dérouleront au moment de la grande activité des moustiques.

Le type d'habitations joue aussi un grand rôle en facilitant ou en réduisant le contact homme/vecteur. Des logis sans murs, avec seulement un toit, fréquemment rencontrés dans certaines parties de l'Amérique latine ou en Asie, faciliteront ce contact. De plus, l'absence de parois rend difficile l'application des mesures antivectorielles. Au contraire, des maisons avec des treillis aux portes et aux fenêtres vont empêcher grandement la transmission. Les coutumes et les habitudes ont aussi leur importance. Par exemple, au Moyen-Orient, les grandes chaleurs de l'été obligent les gens à dormir sur les terrasses, en dehors des maisons bien protégées,

facilitant ainsi la transmission. En Afrique on se réunit autour du feu après le coucher du soleil, à l'heure où les moustiques piquent au maximum.

Par ailleurs, c'est probablement l'action humaine qui contribue le plus à la propagation du paludisme. Les œuvres d'irrigation de l'homme, ses rizières, les fosses creusées pour construire de nouvelles et magnifiques routes, sont à la base de l'implantation de la maladie dans bien des circonstances.

Par contre, d'autres actions humaines ont eu un effet positif sur la lutte contre la maladie. En Malaisie, une déforestation massive pour l'implantation de cultures industrielles, telles que le palmier à huile ou l'hévéa ont entraîné l'ensoleillement des gîtes *d'A. minimus* et, par conséquent, leur disparition.

Au contraire, en forêt équatoriale Africaine, les pygmées en se sédentarisant ont coupé la forêt ombragée pour y planter des bananiers et *l'A. gambiae* y a trouvé l'ensoleillement dont il avait besoin ; les pygmées que l'on croyait à l'abri de la contagion ont alors démontré qu'ils ne l'étaient. A Madagascar, l'élevage intensif a provoqué une déviation zoophilique des habitudes alimentaires du vecteur et, malgré l'arrêt des mesures de lutte antipaludique, la maladie a grand mal à se réimplanter dans le haut plateau. A Colombo, au Sri Lanka, la pollution provoquée par l'homme a créé une zone libre de paludisme au centre d'un biotope hautement favorable. A Manille ou à Lima, c'est l'urbanisation qui a provoqué le retrait de la maladie tandis qu'à Karachi, c'est celle-ci qui a contribué à des explosions épidémiques, suite à la construction de gîtes larvaires convenant à la reproduction *d'A. stephensi*.

Parallèlement, le développement socio-économique contribue non seulement à la disparition de la maladie, mais aussi à empêcher son retour. Des régions ou pays autrefois impaludés, comme le sud des Etats-Unis ou les deltas, du Rhône en France ou de l'Ebre en Espagne, n'ont pas subi la réintroduction de la maladie, malgré la présence du vecteur et des cas importés, les changements dans la qualité de vie de leurs habitants n'ayant pas permis l'implantation de l'infection. A ces facteurs, il faudrait ajouter la lutte organisée menée contre le parasite (médication) et son vecteur, pour avoir une vision complète du rôle de l'homme dans la distribution de la maladie. En résumé, et en considérant les facteurs énumérés précédemment, on pourrait dire que c'est surtout autour des marais, des rivières ou des ruisseaux coulant paresseusement sous la moiteur des jungles tropicales qu'on découvrira le paludisme. En paraphrasant "cherchez la femme. . .", on pourrait dire, cherchez la chaleur, l'humidité, l'eau et la misère, et vous trouverez le paludisme¹⁶.

Chez l'homme, l'intensité et la durée de l'infection sont conditionnées par :

✓ **Immunité :**

C'est un mécanisme naturel de défense de l'individu mis en place, soit prévenir l'infection, soit aider à détruire les parasites ou en limiter la multiplication. L'acquisition de cette immunité en Afrique tropicale et équatoriale permet à l'adulte Africain de très bien supporter le paludisme et de ne présenter que des symptômes très légers. Cependant cette immunité s'est développée grâce à des super-infections répétées qui ont affecté les individus pendant leur enfance et provoqué une mortalité catastrophique parmi les plus faibles, les mal-nourris et les malades. L'immunité humaine est un autre facteur important, en particulier chez les adultes dans les zones de transmission modérée à intense. Une immunité partielle se développe après des années d'exposition et, bien qu'elle ne confère jamais une protection totale, elle réduit le risque que l'infection palustre cause des troubles sévères. C'est la raison pour laquelle la plupart des décès par paludisme en Afrique surviennent chez de jeunes enfants, tandis que, dans les zones de faible transmission et où la population est peu immunisée, tous les groupes d'âge sont exposés¹⁶.

✓ **Certaines caractéristiques génétiques humaines :**

Qui contribuent aussi à la présence ou l'absence de l'infection ou de certaines formes de celle-ci. Par exemple, en Afrique de l'Ouest, les populations indigènes ne sont pas susceptibles au *P. vivax*. Cette caractéristique génétique se trouve d'ailleurs chez leurs descendants habitant aujourd'hui en Amérique.

3. Manifestation cliniques du paludisme:

3.1. Manifestations cliniques du paludisme :

Les manifestations cliniques du paludisme sont diverses dans leur expression et dans leur gravité. Elles dépendent ainsi du type de parasite en cause (espèce plasmodiale et densité parasitaire) et de son hôte (réceptivité génétique et état immunitaire). Par exemple nous nous intéressons à un type de description qui est le paludisme à *Plasmodium falciparum* qui est une forme redoutable. Cette forme débute par l'accès de primo-invasion en passant par des accès palustres à fièvre périodique, du paludisme viscéral évolutif jusqu'à la forme grave et compliquée.

Les manifestations cliniques du paludisme sont diverses dans leur expression et dans leur gravité. Elles dépendent ainsi du type de parasite en cause (espèce plasmodiale et densité parasitaire) et de son hôte (réceptivité génétique et état immunitaire).

Il existe plusieurs formes cliniques classées en paludisme simple et paludisme grave et compliqué.

Paludisme simple : Le paludisme simple est défini comme une parasitémie palustre symptomatique sans signes de gravité ou de dysfonctionnement des organes vitaux.

Paludisme grave : Le paludisme grave est défini comme une forme aiguë de paludisme à *plasmodium falciparum* accompagnée de signes de gravité et/ou d'un dysfonctionnement des organes vitaux.

3.2. Le paludisme simple :

3.2.1. L'accès de primo-invasion :

Il apparaît en général chez un sujet nouveau, non immun ou chez un enfant de 4 mois à 4 ans résidant d'une zone d'endémie palustre. Il peut être observé à tout âge. On peut aussi le constater chez tout individu voyageur d'une zone exempte de paludisme vers celle d'endémie palustre sans mesures de protection préalablement prises.

- **L'incubation :** Elle est habituellement silencieuse et dure environ 7 à 21 jours ;
- **L'invasion :** marquée par une fièvre progressivement croissante ; continue entrecoupée de plusieurs pics fébriles pouvant atteindre souvent 39°C, voire 40°C. Elle peut être accompagnée de malaise général avec douleur musculaire ou abdominale, de céphalée sinon de nausée, vomissement et diarrhée. Un bouquet d'herpès labial, une baisse de la diurèse avec souvent des urines foncées sont rencontrés. Cette primo-invasion peut évoluer favorablement lorsqu'elle est correctement et précocement prise en charge.

3.2.2. L'accès palustre à fièvre périodique :

Il peut être vu à tout moment même en dehors des périodes de transmission ; et surtout chez certains voyageurs après un séjour en zone tropicale. Il a un début brutal en général et survient très fréquemment en fin de journée ou la nuit et peut durer une dizaine d'heures : Il est ainsi caractérisé par :

- **Le stade de frissons :** pendant cette phase ; le patient se plaint de sensation de froid intense suite à une élévation de la température corporelle pouvant atteindre 39°C et cela quel que soit la température ambiante ; accompagnée parfois d'une baisse de pression artérielle. Ce stade dure environ une heure et une légère splénomégalie pouvant être associée dans certains cas.
- **Le stade de chaleur :** A cette période ; les frissons cessent mais la température s'élève (40°C à 41°C) et la splénomégalie persiste. Il dure environ 3 à 4 heures.

➤ **Le stade de sueur** : caractérisé par une sueur profuse qui mouille le corps du patient qui se traduit par brusque effondrement de la température expliquant ainsi l'hypothermie ; la pression artérielle se normalise puis une sensation de bien-être s'installe. Cette phase dure environ 2 à 4 heures. Sous traitement adéquat ; l'évolution est favorable sinon possibilité de survenue d'accès pernicieux grâce à la répétition des accès chaque 48 heures.

L'absence d'un traitement efficace de ces formes ci-dessus citées peut conduire à la survenue des formes graves et compliquées qui ont des impacts négatifs sur le développement cognitif des enfants et mettre en jeu le pronostic vital du malade.

3.3. Le paludisme viscéral évolutif : est une manifestation chronique atteignant préférentiellement l'enfant vivant en zone d'endémie en phase d'acquisition de la prémunition ou l'adulte non prémuni soumis à des inoculations parasitaires répétées et mal traité.

3.4. La fièvre bilieuse hémoglobinurique ou(FBH): est une forme grave du paludisme; caractérisée par la survenue d'une hémolyse intravasculaire aiguë se traduisant par une anémie hémolytique, une insuffisance rénale aiguë et une hypovolémie.

3.5. Le paludisme grave et compliqué :

C'est le paludisme des sujets non immuns (nourrisson, femme enceinte, enfant, les migrants venant d'une zone non impaludée). Ces formes sont l'apanage de *Plasmodium falciparum* et sans traitement ils peuvent conduire à la mort dans 72 heures.

L'OMS a établi des critères qui, isolés ou associés, font poser le diagnostic du paludisme sévère et permettent une meilleure prise en charge¹⁷.

Il s'agit de la présence des formes asexuées de *P. falciparum* dans le sang associé à l'un des signes suivants :

- Un coma avec un score de Blantyre ≤ 2 score ou de Glasgow ≤ 9
- Troubles de la conscience : BCS < 5 et > 2 ou score de Glasgow < 15 et > 9
- Convulsions répétées $> 2 / 24$ heures
- Prostration : extrême faiblesse
- Vomissements itératifs
- Syndrome de détresse respiratoire
- Ictère clinique
- Acidose métabolique : bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L

- Lactatémie ≥ 5 mmol/L
- Anémie grave (Hb < 5 g/dl, Ht $< 15\%$)
- Hyperparasitémie $\geq 4\%$ chez le sujet non immun, ou $\geq 20\%$ chez le sujet immun
- Hypoglycémie (glycémie $< 2,2$ mmol/L)
- Hémoglobinurie macroscopique
- Insuffisance rénale : diurèse < 400 ml/ 24h ou créatinémie $> 265\mu\text{M}$ chez l'adulte ; diurèse < 12 ml/ kg/24h ou créatinémie élevée pour l'âge chez l'enfant
- Collapsus circulatoire : Tension Artérielle Systolique < 50 mmHg avant 5 ans, TAS < 80 mmHg après 5 ans.
- Hémorragie anormale
- Œdème pulmonaire (radiologique).

Le Neuropaludisme est une forme d'expression du paludisme grave caractérisé par une altération de la conscience.

4. Diagnostic biologique :

Le paludisme est une maladie dont le diagnostic est complexe. Le diagnostic clinique est source de nombreuses erreurs qui conduisent à surestimer le nombre de cas de paludisme. Il est à noter qu'au Mali il reste encore des cas présumés de paludisme qui sont traités sans confirmation biologique. Le diagnostic biologique ou diagnostic de certitude vient confirmer le diagnostic clinique. Il existe plusieurs types d'examen biologiques pour la confirmation du paludisme qui sont :

La confirmation du diagnostic de paludisme exige un diagnostic parasitologique. Il est recommandé dans toutes les zones de transmission, les méthodes généralement utilisées sont :

- La Goutte épaisse (GE); C'est une technique de μ concentration sur lame
- Le Frottis mince (FM); utilisé pour le diagnostic d'espèce
- Quantitative Buffy Coat (QBC); d'immunofluorescence directe.
- ✓ La microscopie (GE/FM) reste la méthode de référence dans le diagnostic du paludisme.

La goutte épaisse consiste à mettre une goutte de sang (environ $10\mu\text{l}$) sur une lame, triturer en formant un cercle d'environ un centimètre de diamètre, laisser sécher à l'air libre, le colorer avec le May Grünwald Giemsa (MGG) dilué à 3% pendant 45 minutes ou 10% durant 15-20 minutes, laver délicatement de préférence avec de l'eau distillée (PH=7,2), laisser sécher la

lame ensuite passer à l'observation microscopique avec l'objectif 100. Cette technique est capable de détecter les faibles parasitémies jusqu'à 5 parasites / μ l de sang.

✓ Le frottis mince : Consiste à réaliser un étalement monocellulaire des éléments sanguins. Déposer une petite goutte de sang (3-5 μ L) à l'extrémité d'une lame. Avec une deuxième lame tenue à 45 degrés par rapport à la première, toucher la goutte de sang puis l'étaler d'un mouvement bref sur la première lame pour obtenir un étalement fin. Sécher aussitôt en agitant la lame. Fixer le frottis avec de l'alcool (méthanol 70%) et laisser sécher. Colorer au MGG à 3% pendant 45 minutes ou à 10% pendant 15-20 minutes et passer à l'observation microscopique avec l'objectif 100. Le frottis a pour avantage de distinguer les différentes espèces.

✓ Le test de diagnostic rapide (TDR) : observation microscopique des parasites dans le sang circulant. C'est un test de diagnostic rapide fondé sur la recherche de protéines spécifiques ou un antigène du parasite.

✓ Les autres techniques sont entre autres :

- La Polymérase Chain Réaction (PCR),
- La Quantitative Buffy Coat (QBC)
- L'Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)

5. Les antipaludiques :

Classification des antipaludiques

✓ **Schizonticides érythrocytaires**

Les amino-4-quinoléines : chloroquine (Nivaquine®), amodiaquine (Flavoquine®), pipéraquline.

Les amino -alcools : quinine (Quinimax®, Surquina®, Quinine Lafranc®), méfloquine (Lariam®), halofantrine (Halfan®), luméfántrine.

✓ **Schizonticides intra hépatiques :**

- **Amino 8 quinoléines** : primaquine (Primaquine®), tafenoquine (Krintafel®).

- Antimétabolites : proguanil, cyclines.

▪ **Gamétocytocides :**

- **Amino 8 quinoléines** : primaquine (Primaquine®), tafenoquine (Krintafel®).

La quinine est un schizonticide endo-érythrocytaire :

Elle mérite une étude spéciale, car elle reste en pratique le traitement de référence des formes graves du paludisme à *P. falciparum*. Elle se présente en ampoules, comprimés, suppositoires. Suivant la gravité du tableau clinique, la voie d'administration et la posologie sont différentes:

✚ En cas d'accès simple : posologie classique de 24 mg/kg/j. (en pratique 8 mg/kg de quinine base toutes les 8 heures, pendant 7 jours, injectable ou per os),

✚ En cas de critères de gravité, dose de charge : 17 mg/kg de quinine base en 4 h., puis dose d'entretien de 8 mg/kg en 4 h., toutes les 8 h, en perfusion intraveineuse obligatoire, pendant 7 jours, nécessité de calculer les doses de quinine base : le Quinimax® est directement exprimé en alcaloïdes bases (98% de quinine base, forme galénique de Quinimax®),

Si le paludisme est contracté en zone de quiniorésistance (Asie du sud-est, Amazonie) : adjoindre la doxycycline, 200 mg/j ou la clindamycine, 10 mg/kg toutes les 8 heures, elle peut s'administrer par voie intra rectale biquotidienne : 15 à 20 mg/kg de quinine diluée (Quinimax® solution injectable), à renouveler éventuellement 12 heures après [Kit d'urgence à disposition]. Elle entraîne fréquemment des acouphènes, même aux doses normales, elle peut être cause d'hypoglycémie sévère (hyperinsulinisme) chez la femme enceinte.

La seule contre-indication (CI) : les antécédents de fièvre bilieuse hémoglobinurique, la grossesse et l'allaitement ne sont pas des CI, il faut faire attention au surdosage en quinine, se méfier d'une cardiotoxicité avec torsade de pointe, collapsus : la posologie exprimée en quinine base doit être calculée avec attention, surtout chez l'enfant.

Les sesquiterpènes : artémisinine et ses dérivés : dihydroartémisinine, artéméther, artésunate.

Les antimétabolites :

- **Antifoliques** : sulfadoxine, dapsonne,
- **Antifoliniques** : proguanil (Paludrine®), pyriméthamine (Malocideâ),
- **Antibiotiques** : cyclines (Doxypalu®, Granudoxy®Gé, Vibraveineuse®), clindamycine (Dalacine®, Zindacine®),

Analogues de l'ubiquinone : atovaquone.

▪ **Associations d'antipaludiques à effet synergique schizonticide** :

L'action synergique schizonticide de plusieurs molécules permet d'augmenter l'efficacité des médicaments antimalariques et d'obtenir une protection mutuelle des produits contre l'acquisition de résistance des plasmodies, essentiellement de *P. falciparum*.

Certaines de ces associations sont déjà anciennes :

- Quinine + tétracyclines en zones de quinorésistance (forêts d'Asie du Sud-Est et Amazonie) ;
- Sulfadoxine + pyriméthamine (Fansidar®)
- Méfloquine + sulfadoxine + pyriméthamine (Fansimef®, utilisé en Asie du sud-est),
- Chloroquine + proguanil (Savarine®, utilisée en chimioprophylaxie seulement).

➤ **Dérivés de l'artémisinine en monothérapie :**

▪ **Artéméther (Paluther®)**

Dérivé de l'artémisinine utilisé seul par voie injectable. Il se présente en ampoules pour intramusculaire profonde (ampoules de 40 mg/0,5 ml et 80 mg/1 ml). Il est prescrit dans les formes graves à *P. falciparum* à la posologie de 1,6 mg/kg toutes les 12 heures à J1 (3,2 mg/kg/24h), puis 1,6 mg/kg/24h de J2 à J5. Il peut être utilisé dans des régions peu médicalisées, compte tenu de son mode d'administration par voie IM. Il est bien toléré.

▪ **Rectocaps d'artésunate :**

Gélule rectale utilisée seule par voie rectale, utile pour la prise en charge du paludisme grave en zone isolée, dosages de 50, 100 ou 200 mg, dose recommandée : 10 mg/kg/j. Le traitement par suppositoires d'artésunate est recommandé par l'OMS dans les zones où le délai pour atteindre un centre de santé est long en attendant de pouvoir être pris en charge dans une structure sanitaire.

▪ **Artésunate par voie intraveineuse :**

C'est une avancée thérapeutique majeure dans le traitement des accès graves à *P. falciparum*. L'OMS recommande l'utilisation de l'artésunate IV en première intention dans le paludisme grave à *P. falciparum* chez l'enfant et l'adulte. L'artésunate IV (Malacef® 60 mg) se présente en poudre et solvant pour solution injectable en IV direct (vitesse d'injection : 3 ml par minute), à la posologie de 2,4 mg/kg à heure 0, heure 12, heure 24 et toutes les 24 heures pendant 3 jours. Elle est délivrée par ATU nominative. Le relais est pris par un antipaludique oral après 3 jours. On a observé des cas d'anémie hémolytique tardive à la suite du traitement à l'artésunate injectable chez des voyageurs non immuns et chez des enfants Africains présentant un paludisme grave, en particulier les patients ayant une hyperparasitémie. Le Malacef® doit être remplacé par l'Arteson® (flacons de poudre d'artésunate de 30, 60, 120 mg pour administration IV). Paluther® et Malacef® sont des spécialités disponibles en France sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative.

➤ **Les antimalariques utilisés en bithérapie :**

▪ **Association avec dérivés de l'artémisinine :**

❖ Association artéméther + luméfantrine (Coartem®/Riamet®) :

Se présente en comprimés à 20 mg d'artéméther et à 120 mg de luméfantrine et est prescrit pour le traitement de l'accès palustre simple à *P. falciparum* : 4 comprimés en 2 prises par jour pendant 3 jours (dose adulte). Il n'est pas utilisé en chimioprophylaxie. Les effets secondaires sont des troubles du sommeil, des céphalées, des étourdissements, des troubles digestifs, un prurit. Il n'y a pas de cardiotoxicité. Il y a une présentation pédiatrique : Coartem® dispersible formulation pédiatrique.

❖ **Association artésunate + amodiaquine :**

En association libre (Arsucam®) ou en association fixe (AS/AQ®, Coarsucam®) est prescrite dans le traitement de l'accès palustre simple à *P. falciparum* en Afrique. La posologie est une prise par jour pendant 3 jours. Il y a quatre dosages selon l'âge : 3-11 mois, 1 comprimé AS/AQ 25 mg/67,5 mg ; 1 à 6 ans, 1 comprimé 50 mg/135 mg ; 7 à 13 ans, 1 comprimé 100 mg/270 mg; 14 ans et au-dessus, 2 comprimés (100 mg/270 mg).

❖ **Association artésunate + méfloquine :**

Association libre (Artequin®) ou association fixe (AS/MQ®), qui est recommandé par l'OMS pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué en Asie et en Amérique latine. La posologie est une prise par jour pendant 3 jours. Il se présente en comprimés AS/MQ 25 mg/50 mg et 100mg/200 mg.

▪ **Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTAs) :**

Elles sont recommandées par l'OMS pour le traitement du paludisme non compliqué. Elles comportent un médicament d'action rapide et de courte durée de demi-vie (dérivés de l'artémisinine) et un autre médicament partenaire d'action lente et de longue durée de vie. Les associations fixes artésunate + amodiaquine (AS/AQ®, Coarsucam®), artésunate + méfloquine (AS/MQ®), artéméther + luméfantrine (Riamet/Coartem®) favorisent la compliance du traitement.

De nouveaux CTAs sont à notre disposition, dont la combinaison dihydroartémisinine + pipéraquline (ou arténimol + pipéraquline) 320 mg/40 mg (Eurartesim®). Ces nouvelles combinaisons, efficaces et bien tolérées, sont prescrites dans le traitement du paludisme simple. Administrés en prise unique pendant 3 jours, elles constituent une thérapie de choix permettant de réduire les problèmes d'observance et de faciliter la prise en charge communautaire.

L'Eurartesim® est prescrit selon le poids : 4 cp à 320/40 mg par prise, 1 prise par jour pendant 3 jours chez l'adulte de 75-100 kg, 3 cp chez l'adulte de 36-75 kg, ½ cp chez l'enfant de 5 à 7 kg. L'Eurartesim entraîne un allongement de l'espace QT sans traduction clinique. Il faut faire un ECG avant traitement pour éliminer un QT long.

6. Prise en charge du paludisme :

L'OMS recommande que, dans tous les cas présumés, de paludisme soit confirmé par un diagnostic basé sur la recherche des plasmodies (par microscopie ou test diagnostique rapide) avant d'administrer un traitement. La confirmation parasitologique peut être obtenue en 30 minutes ou moins. Un traitement sur la seule base des symptômes ne doit être envisagé que si le diagnostic parasitologique n'est pas possible. On trouvera des recommandations plus détaillées dans les directives pour le traitement du paludisme (troisième édition), publiées, en anglais, en avril 2015. La prise en charge de l'accès palustre au Mali se fait selon le protocole du programme national de lutte contre le paludisme (PNLP). Les recommandations pour le traitement du paludisme reposent sur les mêmes principes thérapeutiques que l'OMS³. Le meilleur traitement disponible, en particulier pour le paludisme à *P. falciparum*, est une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA).

6.1. Paludisme simple :

Le paludisme simple se traite efficacement par voie orale. Les traitements les plus efficaces aujourd'hui sont les Combinaisons Thérapeutique à base d'Artémisinine (CTA). Elles permettent de traiter efficacement le paludisme simple en 3 jours.

6.2. Paludisme grave :

Le traitement du paludisme grave et compliqué chez l'enfant de moins de 5 ans, la femme enceinte, l'adolescent ou l'adulte repose sur deux éléments essentiels :

- Le traitement d'urgence des complications : qui est vital pour le malade. En effet la survenue du décès peut être due à la maladie elle-même ou à ses complications.
- Le traitement spécifique antipaludique : qui est indispensable et d'une extrême urgence doit être administré très rapidement pour arrêter l'évolution de la maladie.

❖ Le traitement d'urgence des complications :

Il s'agit de traitement symptomatique visant à : corriger l'hypoglycémie, la déshydratation, l'anémie, faire baisser la fièvre, arrêter les convulsions et prendre en charge le coma et les problèmes respiratoires, rénaux et cardiovasculaires.

❖ **Traitement spécifique antipaludique :**

L'artésunate est le médicament de choix pour le traitement du paludisme grave. Elle peut être administrée en injection intra veineuse (IV) ou intra musculaire (IM).

- Artésunate 2,4 mg/kg de poids corporel administrés par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) à l'admission (t = 0), puis 12 h et 24 h plus tard et, par la suite, une fois par jour pour les patients de 20 kg et plus jusqu'à ce que le patient puisse prendre ses médicaments par voie orale. Pour les enfants de moins de 20kg : artésunate 3mg/kg de poids corporel conformément aux temps indiqués précédemment.

Si l'on n'a pas d'artésunate injectable, il peut être remplacé par l'artéméther ou la quinine : Prendre le relais avec CTA par voie orale dès que le malade peut avaler.

- Artéméther Posologie et mode d'administration :

Traitement sur 5 jours par voie intramusculaire : la posologie est de 3.2mg/kg de poids corporel en une injection à l'admission du malade suivi de 1,6mg/kg en une injection par jour pendant 4 jours.

- Quinine :

Posologie recommandée : La quinine administrée par perfusion en intraveineuse.

- Dose de charge : (20 mg de sel de quinine/kg) à l'admission chez l'adulte et l'enfant.

- Dose d'entretien :

- Enfants :

Posologie : 10 mg/kg de sels de chlorhydrate de quinine (8,3mg base) dilués dans 10 ml/kg de sérum glucosé à 10 % (ou dextrose à 4,3% ou sérum salée à 0,9 % chez les diabétiques) Durée de la perfusion : 2 – 4 heures, intervalle entre le début des perfusions : 8 heures. Passer à la voie orale avec les CTA dès que le malade peut avaler.

- Adultes :

10 mg/kg de sels de quinine (8,3 mg base) dilués dans 10 ml/kg d'un soluté hypertonique en perfusion pendant 4 heures glucose à 10%, dextrose à 4,3 % ou (sérum salé isotonique à 0,9 % chez les diabétiques), intervalle entre le début des perfusions : 8 heures, durée de la perfusion : 4 heures. La durée du traitement avec la quinine est de sept (7) jours.

- Quinine par voie intramusculaire :

Si l'administration en perfusion intraveineuse (IV) est impossible, donnez la même dose (10 mg/kg) en intra musculaire (IM) toutes les 8 heures et continuer jusqu'à ce que le malade soit capable de prendre le traitement par voie orale. L'injection doit être faite à la face antéroexterne

de la cuisse. Donner au malade de l'eau sucrée pour prévenir l'hypoglycémie. Prendre le relais avec CTA par voie orale dès que le malade peut avaler.

NB : Prendre les comprimés de quinine avec de l'eau sucrée pour prévenir l'hypoglycémie.

6.3. Mesures préventives de lutte contre le paludisme :

La lutte anti-vectorielle est le principal moyen de prévenir et de réduire la transmission du paludisme. Si la couverture par les interventions de lutte anti-vectorielle est suffisante dans une région donnée, l'ensemble de la communauté sera protégé.

L'OMS recommande d'assurer une lutte anti-vectorielle efficace pour protéger toutes les populations exposées au risque de contracter le paludisme. Deux formes de lutte anti-vectorielle sont efficaces dans beaucoup de situations : les moustiquaires imprégnées d'insecticide et la pulvérisation d'insecticides à effet rémanent à l'intérieur des habitations.

6.3.1. Moustiquaires imprégnées d'insecticides :

Les moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII) permettent de réduire les contacts entre le moustique vecteur et l'homme grâce à la fois à l'obstacle matériel qu'elles constituent et à l'effet insecticide. L'accès général et l'utilisation répandue dans la communauté permettent de tuer un grand nombre de moustiques, offrant ainsi une meilleure protection de la population.

En 2018, environ la moitié de la population exposée au risque de paludisme en Afrique était protégée par des moustiquaires imprégnées, contre 29 % en 2010. La couverture des MII n'a toutefois augmenté que marginalement depuis 2016.

6.3.2. Pulvérisation d'insecticides à effet rémanent à l'intérieur des habitations :

La pulvérisation à effet rémanent offre un autre moyen très efficace de réduire rapidement la transmission du paludisme. Elle consiste à pulvériser l'intérieur des habitations, une ou deux fois par an en général.

Mais pour obtenir une protection communautaire significative, il faut un niveau de couverture élevé.

Au niveau mondial, la protection par pulvérisation à effet rémanent, qui a atteint un pic de 5 % en 2010, ne dépassait pas 2 % en 2018, un recul observé dans toutes les régions de l'OMS, sauf dans la région OMS de la méditerranée orientale. La baisse de la couverture intervient à mesure que les pays remplacent les pyréthrinoïdes par des insecticides plus coûteux afin d'atténuer la résistance des vecteurs aux pyréthrinoïdes.

6.3.3. Chimio prophylaxie :

La maladie peut également être prévenue au moyen d'antipaludiques. Les voyageurs peuvent se protéger au moyen d'une chimio prophylaxie qui supprime le stade sanguin de l'infection palustre, ce qui évite que la maladie ne se déclare. L'OMS recommande en outre le traitement préventif intermittent par la sulfadoxine-pyriméthamine pour les femmes enceintes vivant dans des zones où la transmission est modérée à forte, à chaque visite prénatale programmée après le premier trimestre. De même, pour les nourrissons vivant en Afrique dans des zones de forte transmission, trois doses de sulfadoxine-pyriméthamine en traitement préventif intermittent sont recommandées en même temps que les vaccinations systématiques.

Depuis 2012, l'OMS recommande la chimio prévention saisonnière du paludisme comme stratégie complémentaire de prévention antipaludique pour le Sahel, sous-région de l'Afrique. Cette stratégie prévoit l'administration d'un traitement d'un mois d'amodiaquine et de sulfadoxine-pyriméthamine à tous les enfants de moins de cinq ans pendant la saison de forte transmission.

6.4. Phénomènes de résistance :

6.4.1. Résistance aux insecticides :

Les progrès de la lutte antipaludique enregistrés depuis 2000 sont dus avant tout au meilleur accès aux interventions antivectorielles, surtout en Afrique subsaharienne. Mais cette avancée est menacée par l'émergence d'une résistance des moustiques *Anopheles*. Selon le dernier *rapport sur le paludisme dans le monde*, 73 pays ont signalé une résistance à au moins une des quatre classes d'insecticides généralement utilisées entre 2010 et 2018, et 27 pays ont notifié une résistance à toutes les classes d'insecticides principales. Malgré l'émergence et la propagation de la résistance aux pyréthrinoïdes, les moustiquaires imprégnées assurent encore un niveau élevé de protection dans la plupart des situations, ainsi que l'a démontré une étude étendue portant sur cinq pays, coordonnée par l'OMS et effectuée entre 2011 et 2016.

Si les conclusions de l'étude sont encourageantes, l'OMS continue d'insister sur l'urgence de pouvoir disposer d'outils nouveaux et améliorés pour la riposte mondiale. Afin d'éviter une érosion de l'effet des principaux outils de lutte anti-vectorielle, l'OMS souligne aussi que tous les pays confrontés à la transmission doivent absolument mettre au point et appliquer des stratégies efficaces contre la résistance aux insecticides.

6.4.2. Résistances aux antipaludiques :

La résistance aux antipaludiques est un problème récurrent. La résistance des parasites du paludisme appartenant à l'espèce *P. falciparum* aux précédentes générations de médicaments comme la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) s'est généralisée au cours des années 1950 et 1960, sapant les efforts de lutte antipaludique et inversant la tendance des progrès accomplis en matière de survie de l'enfant.

Il est essentiel de préserver l'efficacité des antipaludiques pour combattre et éliminer la maladie. Leur efficacité doit être régulièrement suivie pour permettre aux pays d'endémie palustre d'adapter leur politique de traitement, d'assurer la détection précoce de la pharmacorésistance et de prendre les mesures de riposte voulues là où elle apparaît.

En 2013, l'OMS a lancé une action d'urgence contre la résistance à l'artémisinine dans la sous-région du Bassin du Mékong, un plan d'attaque de haut niveau pour contenir la propagation des parasites résistants et fournir des outils de lutte salvateurs aux populations exposées au risque de paludisme. Mais, alors même que ces travaux étaient en cours, d'autres poches de résistance indépendantes sont apparues dans de nouvelles zones géographiques de la sous-région. En parallèle, une résistance accrue aux médicaments associés au CTA a été notifiée à certains endroits. Une nouvelle approche s'est avérée nécessaire pour suivre l'évolution de la situation du paludisme.

En mai 2015, lors de l'Assemblée mondiale de la Santé, l'OMS a présenté une stratégie pour l'élimination du paludisme dans la sous-région du Bassin du Mékong (2015-2030), qui a été approuvée par tous les pays de cette sous-région. La stratégie préconise une action immédiate afin d'éliminer toutes les espèces de plasmodies à l'origine de la maladie chez l'homme dans la région d'ici à 2030, les interventions devant cibler en priorité les zones où le paludisme polypharmacorésistant a pris racine.

Avec des orientations techniques de l'OMS, tous les pays de la région ont élaboré des plans nationaux d'élimination du paludisme. L'OMS et ses partenaires apportent un soutien constant aux pays en la matière dans le cadre du programme d'élimination du paludisme dans le Bassin du Mékong, une initiative issue de l'action d'urgence contre la résistance à l'artémisinine.

6.5. Surveillance :

La surveillance suppose de suivre la maladie et les réponses programmatiques qui y sont apportées puis de prendre des mesures sur la base des données reçues. Actuellement, de nombreux pays où la charge du paludisme est élevée disposent de systèmes de surveillance

limités et ne sont en mesure d'évaluer ni la répartition de la maladie, ni les tendances, ce qui ne permet pas de prendre des mesures optimales et de riposter aux flambées. Une surveillance efficace doit être assurée à toutes les étapes, jusqu'à l'élimination du paludisme.

Des systèmes de surveillance plus solides sont donc nécessaires d'urgence pour permettre une riposte rapide et efficace dans les régions d'endémie, et éviter ainsi les flambées et les résurgences, suivre les progrès, de même que mettre les gouvernements et la communauté mondiale de la lutte antipaludique face à leurs responsabilités.

En mars 2018, l'OMS a publié un manuel de référence sur la surveillance, le suivi et l'évaluation du paludisme, précisant les normes mondiales de surveillance et guidant les pays dans leurs efforts de renforcement des systèmes de surveillance

6.6. Élimination :

L'élimination du paludisme est définie comme l'interruption de la transmission locale d'une espèce de *Plasmodium* bien spécifiée dans une zone géographique définie à la suite d'efforts délibérés. Des mesures continues sont requises pour éviter le rétablissement de la transmission. L'éradication du paludisme est définie comme étant la réduction permanente à zéro de l'incidence mondiale de l'infection causée par les parasites du paludisme humain à la suite d'activités délibérées. Il n'y a plus besoin d'interventions une fois que la maladie a été éradiquée.

A l'échelle mondiale, l'élimination gagne du terrain, davantage de pays se rapprochant de l'objectif visant à faire tomber le nombre de cas de paludisme à zéro. En 2018, 27 pays ont notifié moins de 100 cas indigènes de paludisme, contre 17 pays en 2010.

Les pays étant parvenus pendant au moins trois années consécutives à zéro cas locaux de paludisme remplissent les conditions requises pour demander à l'OMS la certification de l'élimination du paludisme. Ces dernières années, le directeur général de l'OMS a ainsi certifié que 10 pays avaient éliminé le paludisme : le Maroc (2010), le Turkménistan (2010), l'Arménie (2011), les Maldives (2015), le Sri Lanka (2016), le Kirghizistan (2016), le Paraguay (2018), l'Ouzbékistan (2018), l'Argentine (2018) et l'Algérie (2019). Le Cadre pour l'élimination du paludisme de l'OMS (2017) propose un ensemble détaillé d'outils et de stratégies pour atteindre l'élimination et maintenir ce statut.

6.7. Vaccins antipaludiques :

Le développement de vaccins contre le paludisme se focalisent sur trois étapes de la vie du pathogène : stades sporozoïtes qui pénètrent dans les cellules du foie , stades mérozoïtes infectant les globules rouges et stades gamétocytes, gamètes ainsi qu'oocystes (1). Les différents types de vaccin :

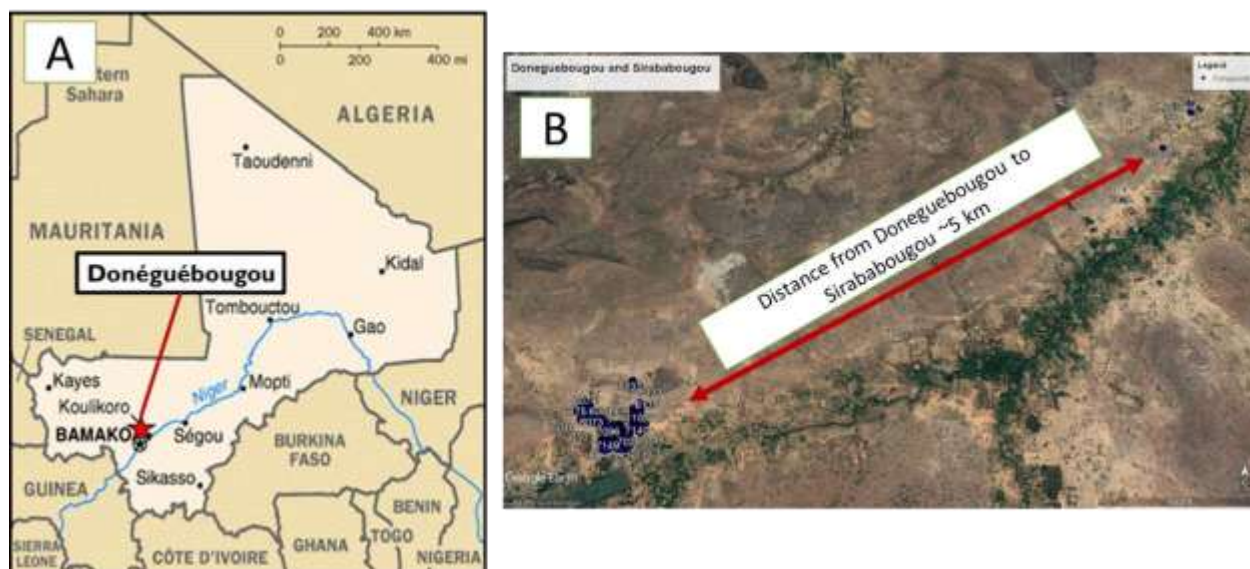
En matière de paludisme, le vaccin peut être de trois types :

- ❖ Les vaccins ant sporozoïtes sont conçus pour prévenir l'infection. Ces vaccins sont déterminés pour stopper le cycle de vie du parasite à partir de la progression des sporozoïtes ou des stades hépatiques. Récemment, le 6 octobre 2021, l'OMS a recommandé l'utilisation généralisée du vaccin antipaludique RTS,S/AS01 (RTS,S) chez les enfants en Afrique Subsaharienne et dans d'autres régions où la transmission du paludisme à *P. falciparum* est modérée ou forte]. il réduit pour l'heure le risque de paludisme de 30%.
- ❖ Les vaccins contre les stades sanguins asexués visent à atténuer les manifestations graves et compliquées de la maladie. Ces vaccins pourraient permettre de réduire la morbidité et la mortalité du paludisme.
- ❖ Les vaccins qui agissent en bloquant la transmission, conçus pour arrêter le développement du parasite chez le moustique et pour réduire ainsi ou arrêter la transmission de la maladie. Notre étude s'inscrivait dans le cadre de l'évaluation d'un candidat vaccin de ce type, le Pfs230¹⁸. Le TBV induit des anticorps anti-sporogoniques qui interrompent la transmission du parasite au moustique, interrompant ainsi la transmission à un autre hôte humain. Pfs230, une protéine parasitaire exprimée par les gamétocytes au stade humain de *P. falciparum* et un antigène de surface des gamètes et des zygotes au stade moustique, est une cible des anticorps polyclonaux et monoclonaux anti-TBA dans les SMFA^{19,20,21}. Le précurseur Pfs230 de 360 kDa de longueur complète est exprimé dans les gamétocytes des érythrocytes et est transformé en une protéine mature d'environ 300 kDa lors de la translocation à la surface des gamètes émergés à partir d'érythrocytes. 8 populations exposées au paludisme acquièrent des anticorps anti-Pfs230, ce qui suggère qu'un vaccin à base de Pfs230 pourrait être renforcé par une infection palustre naturelle.

7. Méthodologie :

7.1. Lieux d'étude :

Le site de recherche de Donéguébougou a servi de lieu d'étude.



Source : MRTC/GIS

Figure 2: Carte montrant l'emplacement de Donéguébougou, Mali (A) En référence à d'autres pays d'Afrique de l'Ouest et au Mali ; (B) Contexte de localisation de Donéguébougou et Sirababougou l'un à l'autre.

7.1.1. Présentation de Donéguébougou

Notre étude s'est déroulée à Donéguébougou, site de recherche et d'essai de vaccin pour le paludisme, village situé dans la commune de Safo, cercle de Kati, région de Koulikoro, à 30 km au nord-ouest de Bamako et 17 km au nord-est de Kati. Il est limité au nord par le village de N'gara et ses hameaux, au sud par le village de Safounebougou, à l'est par les villages de Sirababougou et Torodo, à l'ouest par le village de Banambani. Ses coordonnées géographiques sont 7°59'5'' longitude ouest et 12°48'38'' latitude nord. A Donéguébougou, la transmission du paludisme est très saisonnière, la saison de transmission se déroulant de juin à décembre. Donéguébougou est situé dans une zone de forte transmission, avec des taux d'inoculation entomologique (déterminés par captures sur humain) pouvant aller de 137 à 167 piqûres infectantes par personne pendant une saison de transmission. Le taux de participation dans l'étude par famille à Donéguébougou est élevé; ce site correspond donc parfaitement à l'objectif d'une stratégie de vaccination à l'échelle de la communauté, telle que celle proposée pour ces vaccins TBV.



Source : MRTC/GIS

Figure 3: Image représentatif en 3D de Donéguébougou.

7.1.2. Présentation de Sirababougou :

Sirababougou est situé à environ 5 km au nord-est du village de Donéguébougou, site principal (voir la figure.2(B)). La population de Sirababougou est d'environ 700 habitants, selon le recensement effectué au début de cette année par l'équipe d'étude. La population est principalement paysanne et le comportement socioculturel du village de Sirababougou est semblable à celui de Donéguébougou. L'intensité de la transmission du paludisme est similaire à celle du village de Donéguébougou.

7.1.3. Historique :

Le village de Donéguébougou a été fondé au XIX^{ème} siècle par un chasseur du nom de Donégué Niaré venu de Torodo. De retour d'une chasse, il trouva le site propice à l'agriculture et à la chasse. Il s'y installa près du grand puits sacré qui demeura l'unique puits du village jusqu'à son tarissement dans les années 1960 ; il est présentement réhabilité. Le natif de Torodo, subjugué par la chasse, fit appel à ses frères, ensemble, ils érigèrent le premier hameau du village qui prit le nom de Donéguébougou qui veut dire en Bambara le « hameau de Donégué ». Plus tard, les NIARE autochtones furent rejoints par les DIARRA et les DIALLO.

7.1.4. Relief :

Il est composé de collines de nature gréseuse, des plaines et des dépressions où coulent des ruisseaux. Le Kouloudian, le Kouloubléni et le Kôkôfè-koulou sont les prolongements du plateau mandingue et sont hauts respectivement de 543, 415 et 400 mètres. Les terrains d'exploitation agricole sont constitués d'une part par les graviers, et d'autre part par des plaines sablo-argileuses.

7.1.5. Climat, Faune et Flore :

➤ **Climat :**

Le climat est de type soudanais avec deux vents qui soufflent sur le village : la mousson de direction sud-ouest et l'harmatan de direction nord-est. L'année est divisée en 2 principales saisons :

✓ L'une pluvieuse courte qui dure de juin à octobre avec un pic de précipitation au mois d'août et une forte densité anophélienne au mois de septembre. Les précipitations annuelles atteignent 1800 mm de pluie dont le pic est enregistré pendant la saison pluvieuse.

✓ Et l'autre sèche plus longue que la précédente qui comprend une saison sèche froide de novembre à février et une saison sèche chaude de mars à juin avec une moyenne de température de (22-30°C). Pendant cette période nous enregistrons de petites précipitations.

➤ **Faune :**

Elle est composée par de nombreux insectes qui ont un intérêt médical parmi lesquels nous avons le groupe des *Culicidae* (les *Anophèles Culex* et *Aedes*). Comme vertébrés on rencontre beaucoup de reptiles et de nombreuses espèces d'oiseaux et de petits mammifères.

➤ **Flore :** La végétation est celle d'une savane arborée avec un tapis herbacé dense. Le karité (*Vitellaria paradoxa*) est l'arbre le plus fréquent.

➤ **Hydraulique :**

Une rivière saisonnière (le Koba), principal cours d'eau, alimentée par les eaux de ruissellement se trouve au sud du village de Donéguébougou. Ce cours d'eau constitue un gîte constant pour le développement des *Anopheles* pendant une bonne partie de l'année.

D'autres cours d'eau notamment à l'est du village, le Farani et à l'ouest le Banifarani sont deux cours d'eau qui ne s'assèchent qu'au mois de février. Quant au Koba, il ne se tarit totalement qu'au mois de mars.

7.1.5.1. Faciès épidémiologiques :

Le faciès épidémiologique est de type « soudano-guinéenne » à transmission saisonnière longue de 4 à 6 mois ; le paludisme y est holo-endémique avec un indice plasmodique d'environ IP > 85% et IS : > 75% ;

7.1.5.2. Population :

Elle est composée principalement de Bambaras suivis de Malinkés et de Peulhs. Le nombre d'habitants de Donéguébougou est de 2076 habitants en 2018, avec plus de 2000 autres habitants dans les villages environnants. La principale activité menée est le maraichage. La culture des céréales, l'élevage et la sylviculture y sont des activités secondaires. Le christianisme et l'islam y sont les principales confessions religieuses. Cependant, l'animisme n'y est pas totalement abandonné.

7.1.5.3. Infrastructures socio-sanitaires :

Les études du MRTC à Donéguébougou ont commencé en 1989. A cette époque, seulement quelques enfants de Donéguébougou étaient scolarisés dans des villages voisins. En 2007, une majorité des enfants du village sont scolarisés et des enfants d'autres villages viennent également se former à l'école de Donéguébougou. Il existe un marché où se tient une foire hebdomadaire les mardis.

Le village possède un dispensaire communautaire construit en novembre 1994. C'est le fruit du partenariat entre le département d'épidémiologie des affections parasitaires (DEAP) de l'école nationale de médecine et de pharmacie (actuelle FMOS et FAPH) et l'Ambassade des Etats-Unis d'Amérique au Mali à travers le projet SELF-HELP. L'impact des projets de recherche sur le développement de la zone fait donc partie intégrante de la conception des projets de recherche dans ce village. La confiance et le respect mutuel entre les équipes du Malaria Research and Training Center (MRTC) et les habitants du village sont donc établis sur des bases solides et saines. C'est également l'un des sites de tests pour les vaccins contre le paludisme (Phase II).

Le centre de recherche du MRTC est composé de :

- Un bloc de recherche qui comprend, six boxes cliniques, dont trois anciens boxes et trois autres nouvellement réhabilités en 2019, une salle des données (Data management), un bloc de laboratoire, une salle de lecture de la goutte épaisse, une salle de préparation du vaccin, une salle de vaccination, une salle de réanimation et une salle d'observation post-vaccinale ;

- Un bloc de consultation externe ;
- Deux blocs de logement pour le personnel ;
- Un château d'eau et deux groupes électrogènes et des panneaux solaire.

Le village a été également doté d'une école fondamentale en décembre 1994 par la coopération canadienne et clôturé en 2021. Les autres édifices publics sont représentés par une mosquée, une église catholique, une église protestante et un centre d'alphabétisation.

7.2. Population d'étude :

Notre étude s'est réalisée sur la population de Donéguébougou et Sirababougou âgés de plus d'un an. La population était estimée à 2700 habitants selon le dernier recensement en 2019. Au total 1301 personnes ont participé à l'étude.

7.3. Période et type d'étude :

L'étude s'est déroulée en deux phases, une phase pilote et une phase principale.

La phase pilote a consisté à l'évaluation de l'innocuité du candidat vaccin Pfs230D1M-EPA comparé au vaccin Harvix. Soixante (60) volontaires divisés en deux groupes d'âges : 5-8 ans et 9-18 ans avaient été inclus dans chaque bras. Ces 60 volontaires ont reçu deux doses de vaccins à un mois d'intervalle et ont reçu leur troisième et quatrième dose en même temps que les participants de la phase principale.

La phase principale s'est déroulée du 01 juillet 2019 au 31 juillet 2021. Elle a porté sur les volontaires âgés d'au moins 1 an.

Il s'agissait d'un essai clinique double aveugle randomisé par sensus (famille et par bras de traitement).

Le bras de traitement était consisté des bénéficiaires du candidat vaccin Pfs230D1M-EPA/AS01 et le bras contrôle des bénéficiaires des vaccins : Havrix, Typhim Vi ou Menactra. Les membres des familles randomisées dans le bras traitement ont reçu vaccin Pfs230D1M-EPA et les membres des familles randomisés dans le bras contrôle ont reçu le vaccin contrôle. Le schéma vaccinal était composé de quatre doses de vaccin par participant en intramusculaire sur le deltoïde, à 28 jours d'intervalle pour les 3 premières doses. La quatrième dose a été administrée 1 an après la première à titre de rappel.

Les enfants de 1- 4 ans n'ont pas été vaccinés. Ils ont servi à la surveillance parasitaire.

Les contrôles ont reçu le Harvix à la première vaccination, le Typhim Vi à la deuxième dose et le Menactra à la troisième dose.

Tous les participants des deux bras ont reçu l'artéméther / luméfantine (AL) en début d'étude.

Les participants de la pilote ont été ajoutés à ceux de la phase principale lors de l'administration de la troisième dose de la phase principale.

Les enfants âgés de 1 à 4 ans sans vaccination, 4a résidant dans les mêmes familles que les bras 1a, 2a, 3a, 3c, 3e (familles Pfs230D1M-EPA / AS01) et 4b résidant dans les mêmes familles que les bras 1b, 2b, 3b, 3d, 3f (familles comparatrices), traitement avec artéméther luméfantrine (AL) uniquement, 14 jours avant la 1ère et la 3ème dose (Day-14) du vaccin pour les critères d'évaluation de la parasitémie. Pour les enfants âgés de 5 à 8 ans traitement avec AL 7 jours avant la 1ère et la 3ème dose du vaccin. Pour les 9 ans et plus traitement avec AL 7 jours avant la 1ère vaccination. **Les produits d'investigation :**

Le Pfs230D1M-EPA/AS01 est constitué du Pfs230, un antigène de surface des gamétocytes intracellulaires, des gamètes et des zygotes extracellulaires au stade moustique de *Plasmodium falciparum* et de d'un adjuvant le AS01.

Les vaccins comparateurs :

- Harvix : vaccin contre l'hépatite A
- Typhim Vi : vaccin contre la fièvre typhoïde
- Menactra : vaccin contre la méningite

Échantillonnage et taille d'échantillon

La taille de l'échantillon a été calculé en fonction de la phase pilote et la phase principale. La taille totale souhaitée était de 1960 volontaires sur (84 familles minimum) ; pilote (n = 60) ; phase principale 5 ans et plus vaccinés (n= 1500) ; phase principale 1 à 4 ans sans vaccin (n= 400). L'échantillon était réparti en 4 bras ou catégories d'âge. Le bras 4a-4b constitué de 192 enfants âgés de 1 à 4 ans, le bras 3A-3B constitué de 216 enfants âgés de 5 à 8 ans ; le bras 2a-2b constitué de 399 enfants âgés de 9 à 18 ans et le bras 1a-1b 19 constitué de 494 âgés de 19 ans et plus. Le suffixe (a) désigne les récipiendaires du vaccin test et le suffixe (b) les récipiendaires du vaccin control.

7.4. Technique d'étude et variables mesurées

7.4.1. Etude clinique :

Elle consistait à l'examen clinique et à la prise en charge médicale des participants à l'étude. Au cours de l'examen clinique un interrogatoire suivi d'un examen physique était pratiqué chez les participants.

❖ **Matériels :**

Il était constitué de : thermomètres électroniques, stéthoscopes, tensiomètre, pèse-personne, alcool à 70°, coton hydrophile, seringues (5ml et 10ml), un stock de médicaments (antipaludiques, antipyrétiques, antiémétiques, antibiotiques etc.), une fiche de consentement et un cahier d'observation.

❖ **Variables cliniques :**

Les participants étaient interrogés à la recherche d'antécédents médicaux et de signes en faveur du paludisme comme : la fièvre, les frissons, la céphalée, la douleur abdominale, la diarrhée, la courbature, la nausée, signes respiratoires, les vomissements et l'absentéisme scolaire.

L'examen physique comprenait: la prise de la température axillaire à l'aide d'un thermomètre électronique pour l'identification des cas fébriles, la prise du poids corporel à l'aide d'un pèse-personne, la mesure de la tension artérielle, l'examen de la peau et des phanères à la recherche d'une pâleur d'une déshydratation ou d'un ictère, la mesure de la fréquence respiratoire le pouls, à l'auscultation cardiaque et pulmonaire, au dépistage des cas de splénomégalie par la palpation de la rate à la recherche de splénomégalie.

❖ **Prise en charge des malades :**

Les cas de paludisme simple ont été traités conformément à la politique nationale en la matière avec les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine. La combinaison de première intention était l'association Artéméther-Luméfantrine avec 4mg/kg d'Artéméther et 24mg/kg de Luméfantrine en deux prises par jour pendant 3 jours consécutifs. A défaut de celui-ci, était utilisée l'association Artésunate/Amodiaquine avec une prise par jour pendant 3 jours. La posologie utilisée était de 4 mg/kg d'Artésunate + 10 mg/kg d'Amodiaquine base.

Les formes graves de paludisme ont été traitées préférentiellement avec l'Artésunate par voie injectable, à défaut avec de l'Artéméther IM ou avec la quinine en perfusion.

7.4.2. Etude biologique :

Elle a consisté à détecter les porteurs de *Plasmodium* par la technique de la goutte épaisse ou par les tests de diagnostic rapide et à la détection des cas d'anémie à l'aide d'un hémoglobinomètre.

❖ **Goutte épaisse et frottis mince** (selon la technique standard OMS 1982):

Elle a permis la détermination de l'espèce plasmodiales et de la densité parasitaire.

❖ **Matériel :**

Lames porte-objets, vaccinostyles, gants stériles, bac de coloration, solution de Giemsa 10%; eau distillée; râtelier, séchoir, boîte de collection type OMS, minuterie, alcool, coton hydrophile, microscopes, huile d'immersion.

❖ **Mode opératoire :**

Après désinfection d'un des doigts d'une main, de préférence un doigt de la main gauche avec un tampon d'alcool, à l'aide d'un vaccinostyle stérile, on fait une ponction capillaire d'un coup sec. La première goutte de sang est éliminée à l'aide d'un coton sec, ensuite une goutte de sang est déposée au centre d'une lame étiquetée (portant la date, le numéro et le jour de suivi), à l'aide de l'extrémité d'une autre lame, des mouvements circulaires et centrifuges sont effectués jusqu'à atteindre un cercle d'environ 1 cm de diamètre. Après les lames sont déposées dans la boîte de collection type OMS pour séchage. Les lames ont été colorées avec le Giemsa dilué à 4% dans l'eau tamponnée pH=7,2 pendant 45 mn.

❖ **Examen microscopique :**

La lecture des lames était faite après séchage à l'aide d'un microscope optique binoculaire (marque Olympus CX 31) à l'objectif 100 avec l'huile d'immersion. La méthode leucocytaire quantitative (sur la base de 8000 leucocytes par mm³ de sang) a été utilisée pour la détermination de la parasitémie. Le nombre de parasites était compté sur 200 leucocytes et la parasitémie exprimée selon la formule suivante : $P=N \times GB/\mu l$

P est le nombre de parasites par mm³ de sang

N est le nombre de parasites comptés sur L leucocytes

L est le nombre de leucocytes comptés (200).

GB est le nombre de leucocytes (globules blancs) dans la formule sanguine du sujet.

Le nombre exact de leucocytes n'ayant pas été déterminé chez les participants au cours des évaluations biologiques, nous avons estimé le nombre moyen de leucocytes à 8000/mm³ de sang. Pour le calcul de la parasitémie par mm³ de sang nous avons utilisé la formule ci-dessous :

$P=N \times 8000/ (200) = N \times (40)$.

Le taux d'hémoglobine a été déterminé à l'aide d'un hémoglobinomètre.

7.5. Critères d'inclusion et de non-inclusion:

7.5.1. Critères d'inclusion :

- Age ≥ 1 an et plus ;
- Etre bonne santé générale, physique et mentale ;
- Etre capable de fournir une preuve d'identité et être un résident connu dans la zone d'étude ;
- Etre disponible pour la durée de l'étude ;
- Etre consentant que son échantillon de sang soit conservé pour des recherches futures ;
- Etre disposé à recourir à la prévention contre la grossesse (femmes âgées en âge de procréer uniquement) ;
- Accepter d'être piquer par des moustiques (pour les enfants de 9 à 18 ans) ;

7.5.2. Critères de non-inclusion:

- Etre enceinte ;
- Avoir reçu un produit de recherche (médicament ou vaccin) ou un vaccin approuvé au cours des 30 derniers jours ;
- Avoir une maladie ou utilisez un médicament qui peut rendre dangereux la participation à l'étude ;
- Avoir subi une analyse de sang ou d'urine ou un tracé du cœur (appelé ECG) de résultats anormaux qui peuvent compromettre la sécurité de la participation à l'étude ;
- Avoir une maladie chronique, problèmes psychologiques ou un état pathologique, y compris le VIH ;
- Etre allergique à l'un des produits de l'étude, piqûres de moustiques (pour les enfants de 9 à 18 ans) ;
- Avoir déjà eu une réaction allergique grave ;
- Etre allergique au vaccin de comparaison ;

7.6. Collecte et Analyse des données :

Les données ont été saisies directement sur logiciel DFExplore 5.1.0. et exporté en fichier Excel. Le logiciel SPSS 25 et Excel 2016 ont été utilisés pour l'analyse des données. Nous avons utilisé le test statistique de Chi-2 de Pearson, pour la comparaison des proportions. Les valeurs de p (seuil de signification) $< 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives. Pour calculer l'incidence annuelle du paludisme nous avons utilisé la formule suivante : nombre

de personnes positives $\times 1000$, le tout divisé par le nombre d'habitants à risque de la zone étudiée et pour la prévalence du portage asymptomatique de parasites nous avons utilisé la formule suivante : nombre de personnes positives de parasites $\times 100$, le tout divisé par le nombre d'habitants à risque.

Considérations éthiques :

Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie.

La permission des responsables communautaires de Donéguébougou pour la conduite de l'étude a été obtenue. Le consentement libre et éclairé des volontaires a été obtenu avant l'exécution des procédures d'étude. Un test de compréhension du consentement a été administré aux volontaires pour nous rassurer d'une bonne connaissance des procédures d'étude. Les règles de bonnes pratiques cliniques et de laboratoire ont été suivies. La participation à l'étude était volontaire. La confidentialité des données a été maintenue conformément aux exigences réglementaires. Seul le personnel autorisé avait accès aux données de l'étude. Chaque participant avait un numéro unique d'étude, le numéro d'étude attribué était MV- 19- XX-XXX- X [MV-19- (n° de famille) – (n° d'étude par âge)-(lettre pour QC)] Et, il n'y avait qu'un numéro d'étude sur le dossier médical de chaque volontaire et recevrez une compensation en nature (par exemple, du riz ou du mil) ou une somme en espèces (XXX FCFA) par visite programmée. 6500 FCFA pour la visite clinique, prélèvement au laboratoire et le DSF pour les enfants âgés de 9 à 18 ans. 3000 FCFA pour la visite clinique et le prélèvement au laboratoire. 1500 FCFA pour les jours de la visite clinique uniquement sans laboratoire.

8. Résultats:

8.1. Les caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude :

8.1.1. Répartition de la population de Donéguébougou et environnants :

Tableau II: Distribution de la population de Donéguébougou et environnants par tranche d'âge et par année :

Tranche d'âge	Année			
	2019		2020	
	n	(%)	n	(%)
1-4 ans	424	(15,24)	437	(15,25)
5-8 ans	374	(13,44)	386	(13,47)
9-18 ans	742	(26,66)	763	(26,62)
19 ans et plus	1243	(44,66)	1280	(44,66)
Total	2783	(100)	2866	(100)

n= nombre de cas ; %= pourcentage.

La tranche d'âge de 19 ans et plus était la plus représentée dans la population générale, en 2019 ainsi qu'en 2020 avec 44,66%, avec un taux de croissance de 3% dans la population générale.

8.1.2. Résumé des volontaires ayant participé à l'étude par bras de traitement :

Tableau III: Distribution des volontaires dépistés et inclus :

Statut	Pfs230D1M- EPA/AS01		Comparateurs		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sujets dépistés	715	(49,34)	734	(50,66)	1449	(100)
Sujets enrôlés	645	(49,58)	656	(50,42)	1301	(100)
Sujets non enrôlés	70	(47,30)	78	(52,70)	148	(100)

n= nombre de cas ; %= pourcentage

Au total 1301 sujets ont été enrôlés pour le début de cette étude, sur 1449 sujets dépistés. Les volontaires ont été dépistés et enrôlés ensemble, au total 1301 volontaires ont participé à cette étude. L'âge minimal était de 1 an et l'âge maximal 80 ans. La moyenne d'âge était de 16,82 ans avec un écart-type de 14,89 ans.

Aucun décès n'a été enregistré au cours de ce suivi lié au produit de l'étude.

Tableau IV: Répartition des volontaires par bras d'étude et par phase :

Bras vaccinés		Tranche d'âge	Nombre de volontaires	
			n	(%)
Pfs230DIM- EPA /AS01	Pilote	9 à 18 ans	15	(1,15)
		5 à 8 ans	15	(1,15)
	Principale	5 à 8 ans	99	(7,61)
		9 à 18 ans	192	(14,76)
		19 ans et plus	227	(17,45)
	Total		548	(42,12)
	comparateurs	Pilote	9 à 18 ans	15
5 à 8 ans			15	(1,15)
Principale		5 à 8 ans	87	(6,69)
		9 à 18 ans	177	(13,60)
		19 ans et plus	267	(20,52)
Total			561	(43,12)
Bras non vaccinés				
Surveillance parasitaire (PS)	Famille Pfs230	1 à 4 ans	97	(7,46)
	Famille comparatrice	1 à 4 ans	95	(7,30)
	Total		192	(14,76)
Total		1301	(100)	

Au total 1301 volontaires ont participé à cette étude, 548 dans le bras Pfs230D1M-EPA/AS01, 561 dans le bras comparateurs, et 192 dans la surveillance parasitaire. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 19 ans et plus.

8.1.3. Répartition des participants selon la résidence :

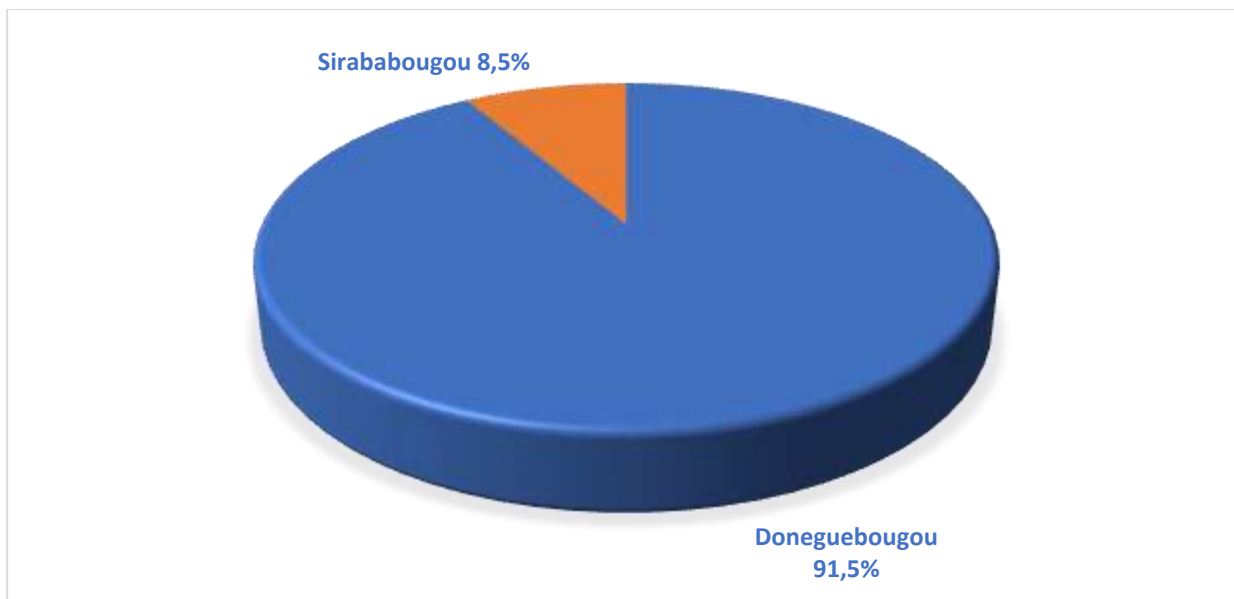


Figure 4: Répartition des participants selon la résidence

La grande majorité des participants résidait à Donéguébougou, soit 91,5% de la population générale.

8.1.4. Répartition des participants selon le sexe :

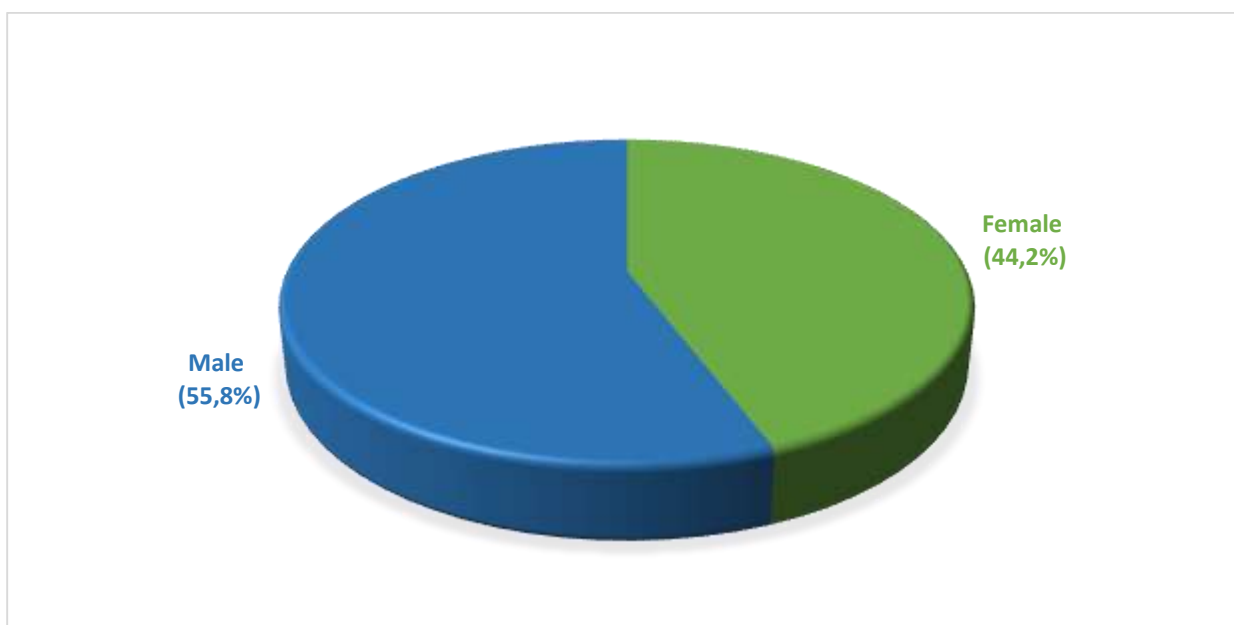


Figure 5: Répartition des participants selon le sexe à Donéguébougou et environnants :

Le sexe masculin prédominait avec 55,8% des cas.

Le sex-ratio était de 1,26 en faveur du sexe masculin.

8.2. Fréquence des épisodes de paludisme par tranche d'âge et par bras de traitement :

Tableau V: Distribution du nombre d'épisodes de paludisme par phase et par bras de traitement pour les bras vaccinés (Pfs230 et comparateurs):

Effectif		Tranche d'âge	Episode de paludisme par sujet						Total	
			1	2	3	4	5	6		8
Pfs230DIM-EPA/AS01	Pilote	9 à 18 ans	4	8	12	4	0	0	0	28
		5 à 8 ans	3	4	0	8	5	0	0	20
	Principale	9 à 18 ans	32	30	36	16	10	6	8	138
		5 à 8 ans	62	86	69	52	20	6	0	295
		19 ans et plus	76	26	27	4	0	0	0	133
	Comparateurs	Pilote	9 à 18 ans	3	14	0	4	0	0	0
5 à 8 ans			6	4	6	0	0	0	0	16
Principale		9 à 18 ans	29	24	39	4	10	12	0	118
		5 à 8 ans	55	62	66	32	10	0	0	225
		19 ans et plus	97	62	6	4	0	0	0	169
Total			367	320	261	128	55	24	8	1163

Dans la tranche d'âge de 9 à 18 ans de la phase principale du vaccin Pfs230DIM-EPA/AS01, 8 volontaires ont eu à faire 8 épisodes de paludisme.

Chi-2 de Pearson= 381,833 ; P< 0,0001

Il existait une différence statistiquement significative entre les bras de traitement.

8.2.1. Fréquence des volontaires ayant fait le paludisme et n'ayant pas fait le paludisme par bras de traitement :

Tableau VI: Fréquence des sujets ayant fait le paludisme et n'ayant pas fait le paludisme par bras de traitement et surveillance parasitaire :

Statut	Sujets ayant fait le paludisme au cours des suivis		Sujets n'ayant pas fait le paludisme au cours des suivis		Total	
	n	(%)	N	(%)	n	(%)
Vaccin Pfs230D1M-EPA/AS01	333	(25,60)	215	(16,53)	548	(42,12)
Vaccins Comparateurs	329	(25,29)	232	(17,83)	561	(43,12)
Bras non vaccinés (Surveillance parasitaire)	90	(6,92)	102	(7,84)	192	(14,76)
Total	752	(57,80)	549	(42,20)	1301	(100)

n= nombre de cas ; %= pourcentage.

La majorité des sujets de l'étude ont au moins fait une fois le paludisme au cours de notre suivi avec (57,80%), mais cette fréquence était plus élevée pour les bras du vaccin Pfs230D1M-EPA/AS01 avec (25,60%).

Dans le bras de la surveillance parasitaire, la majorité des sujets n'ont pas fait de paludisme avec (7,84%).

Chi-2 de Pearson = 11,5366 ; p= 0,003.

Il existait une différence statistiquement significative entre les bras.

8.2.2. Proportion des sujets ayant fait le paludisme et des sujets n'ayant pas fait le paludisme au cours de suivi :

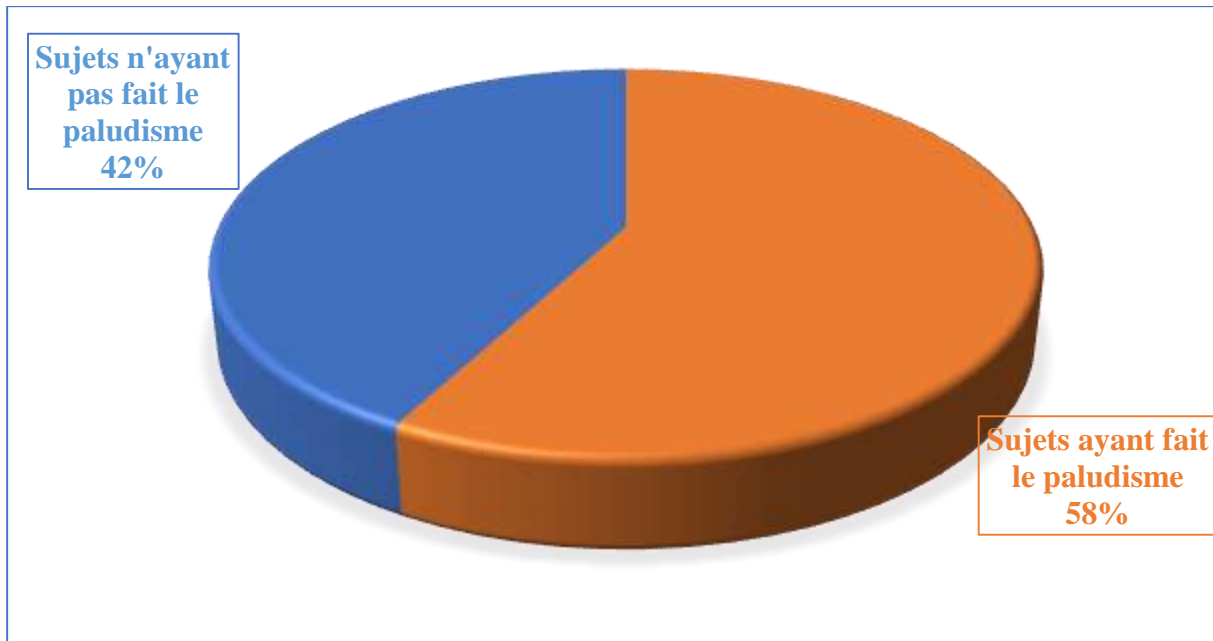


Figure 6: Sujets ayant fait le paludisme et n'ayant pas fait le paludisme:

Durant toute la durée de suivi 42% des sujets ayant participé à l'étude n'ont pas fait de paludisme au cours de notre suivi.

Chi-2= 11,5366 ; p= 0,003.

Il existait une différence statistiquement significative entre les sujets ayant fait le paludisme et les sujets n'ayant pas fait le paludisme.

8.3. Incidence du paludisme par bras de traitement (Pfs230D1M-EPA/AS01, comparateurs, surveillance parasitaire) :

8.3.1. Incidence du paludisme par bras de traitement :

Tableau VII: Incidence du paludisme par bras de traitement et par phase:

Bras vaccinés	Tranche d'âge	Diagnostique					
		Paludisme simple		Paludisme grave		Total	
Pfs230D1M-EPA/AS01		n	(‰)	n	(‰)	n	(‰)
Pilote	9 à 18 ans	28	(1866,7)	0	(0)	28	(1866,7)
	5 à 8 ans	20	(1333,3)	0	(0)	20	(1333,3)
Principale	5 à 8 ans	138	(1393,9)	0	(0)	138	(1393,9)
	9 à 18 ans	295	(1536,5)	0	(0)	295	(1536,5)
	19 ans et plus	132	(581,5)	1	(4,4)	133	(585,9)
	Total	613	(1118,6)	1	(1,8)	614	(1120,4)
Comparateurs							
Pilote	9 à 18 ans	21	(1400)	0	(0)	21	(1400)
	5 à 8 ans	16	(1066,7)	0	(0)	16	(1066,7)
Principale	5 à 8 ans	118	(1356,3)	0	(0)	118	(1356,3)
	9 à 18 ans	225	(1271,2)	0	(0)	225	(1271,2)
	19 ans et plus	167	(625,5)	2	(7,5)	169	(633)
	Total	547	(975)	2	(3,6)	549	(978,6)
Total		1160	(1046)	3	(2,7)	1163	(1048,7)
Bras non vaccinés	Surveillance parasitaire (PS)						
Famille Pfs230	1 à 4 ans	77	(793,8)	0	(0)	77	(793,8)
Famille comparatrice	1 à 4 ans	61	(642,1)	0	(0)	61	(642,1)
	Total	138	(718,8)	0	(0)	138	(718,8)
Total		1298	(997,7)	3	(2,3)	1301	(1000)

n= nombre de paludisme ; ‰= incidence du paludisme

L'incidence du paludisme simple était plus fréquente que celle du paludisme grave, au cours de ces deux années de suivis. La tranche d'âge de 9 à 18 ans de la phase pilote de Pfs230 présentait le taux d'incidence le plus élevé avec 1866,7‰.

Chi-2 de Pearson= 10,549; p= 0,48

La différence de l'incidence du paludisme par bras de traitement n'était pas statistiquement significative.

8.3.2. Incidence du paludisme par bras de traitement et par année :

Tableau VIII: Incidence du paludisme par bras de traitement, par année et par phase :

Pfs230D1M-EPA/AS01	Tranche d'âge	Année		Paludisme simple n (%)	Paludisme grave n (%)	Total n (%)
		2019	2020			
Pilote	9 à 18 ans	15(1000)	0(0)	13(866,7)	0(0)	28 (1866,7)
	5 à 8 ans	10(666,7)	0(0)	10(666,7)	0(0)	20 (1333,3)
	5 à 8 ans	72(727,3)	0(0)	66(666,7)	0(0)	138(1393,9)
	9 à 18 ans	159(828,1)	0(0)	136(708,3)	0(0)	295(1536,5)
Principale	19 ans et plus	65(286,3)	0(0)	67(295,2)	1(4,4)	132(581,5)
Comparateurs						
Pilote	9 à 18 ans	7(466,7)	0(0)	14(933,3)	0(0)	21(1400)
	5 à 8 ans	9(600)	0(0)	7(466,7)	0(0)	16(1066,7)
	5 à 8 ans	57(655,2)	0(0)	61(701,1)	0(0)	118(1356,3)
	9 à 18 ans	125(706,2)	0(0)	100(565)	0(0)	225(1271,2)
Principale	19 ans et plus	76(284,6)	0(0)	91(340,8)	2(7,5)	167(625,5)
Non vaccinés (surveillance parasitaire)						
Famille Pfs230	1 à 4 ans	24(247,4)	0(0)	53(546,4)	0(0)	77(793,8)
Famille comparatrice	1 à 4 ans	24(252,6)	0(0)	37(389,5)	0(0)	61(642,1)
Total		643(494,2)	0(0)	655(503,5)	3(2,3)	1301(1000)

n= nombre de paludisme ; ‰ incidence du paludisme pour 1000

L'incidence du paludisme simple était plus fréquente que celle du paludisme grave, au cours de ces deux années de suivis. L'incidence du paludisme grave était nulle en 2019 dans tous les bras, en 2020 elle était de (4,4‰) dans le bras Pfs230D1M-EPA/AS01 et (7,5‰) dans le bras comparateur chez la tranche d'âge de 19 ans et plus. La tranche d'âge de 9 à 18 ans de la phase pilote du bras Pfs230D1M-EPA/AS01 présentait le plus fort taux d'incidence lié au paludisme

simple de 2019 à 2020, avec respectivement (1000‰) et (866,7‰). Pour le bras comparateurs, en 2019 le taux d'incidence le plus élevé avait été observée dans la tranche d'âge de 9 à 18 ans de la phase principale avec (706,2‰) et en 2020 elle a été observée dans la phase pilote du même tranche d'âge avec (933,3‰).

Chi-2 de Pearson= 22,994; p= 0,018

La différence de l'incidence du paludisme par bras de traitement et par année était statistiquement significative.

8.3.3. Incidence du paludisme par bras de traitement et par tranche d'âge :

Tableau IX: Incidence du paludisme par bras de traitement et par tranche d'âge:

Tranche d'âge	Paludisme				Total	
	Pfs230		Comparateurs		n	(‰)
Vaccinés	n	(‰)	n	(‰)		
5 à 8 ans	158	(1386)	134	(1313,7)	292	(1351,9)
9 à 18 ans	323	(1560,4)	246	(1281,3)	569	(1426,1)
19 ans et plus	133	(585,9)	169	(633)	302	(611,3)
Non vaccinés	Surveillance parasitaire					
1 à 4 ans	77	(793,8)	61	(642,1)	138	(718,8)
Total	691	(1071,3)	610	(929,9)	1301	(1000)

n= nombre de cas de paludisme ; ‰= incidence du paludisme

La tranche d'âge de 9 à 18 ans présentait le taux d'incidence le plus élevé avec 1560,4‰ dans le bras Pfs230 et dans le bras comparateur c'est la tranche d'âge de 5 à 8 ans avec 1313,7‰.

Chi-2= 13,5485 ; p= 0,004

La différence de l'incidence du paludisme par bras de traitement et par tranche d'âge était statistiquement très significative.

8.4. Variation mensuelle de l'incidence du paludisme par bras de traitement (Pfs230D1M-EPA/AS01, comparateurs, surveillance parasitaire):

8.4.1. Variation mensuelle de l'incidence du paludisme par bras de traitement et par tranche d'âge :

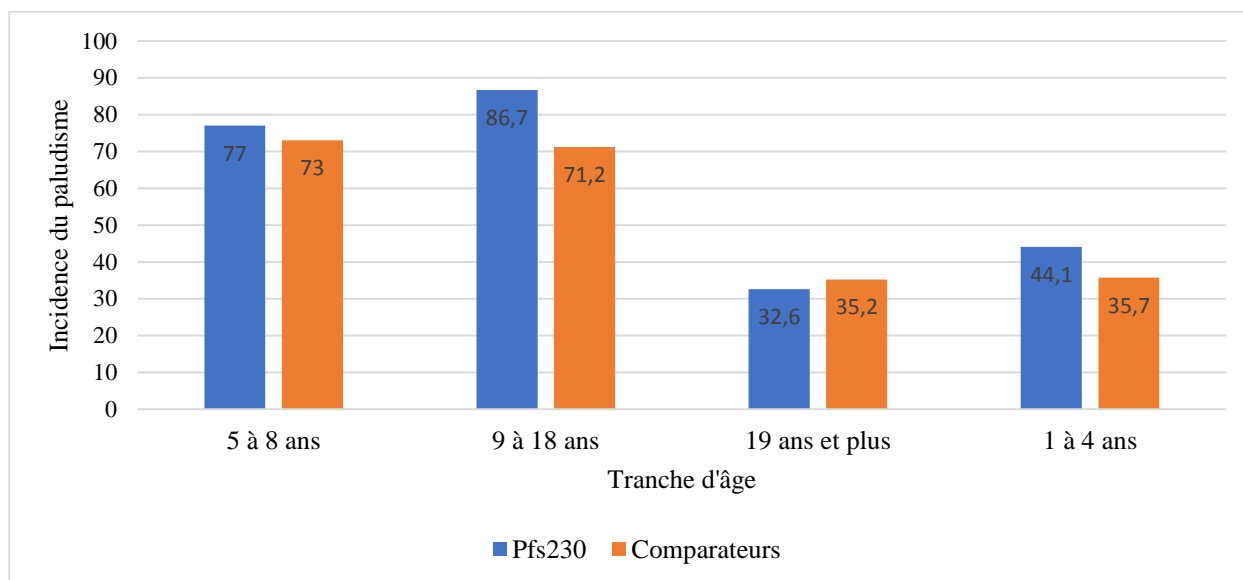


Figure 7: Variation mensuelle de l'incidence du paludisme par bras de traitement et par tranche d'âge :

La tranche d'âge de 9 à 18 ans présentait le taux d'incidence le plus élevé.

Chi-2= 1,2106 ; p= 0,75.

La différence de l'incidence mensuelle du paludisme par bras de traitement et par tranche d'âge n'était pas statistiquement significative.

Variation mensuelle de l'incidence globale du paludisme :

8.4.2. Variation mensuelle de l'incidence globale du paludisme :

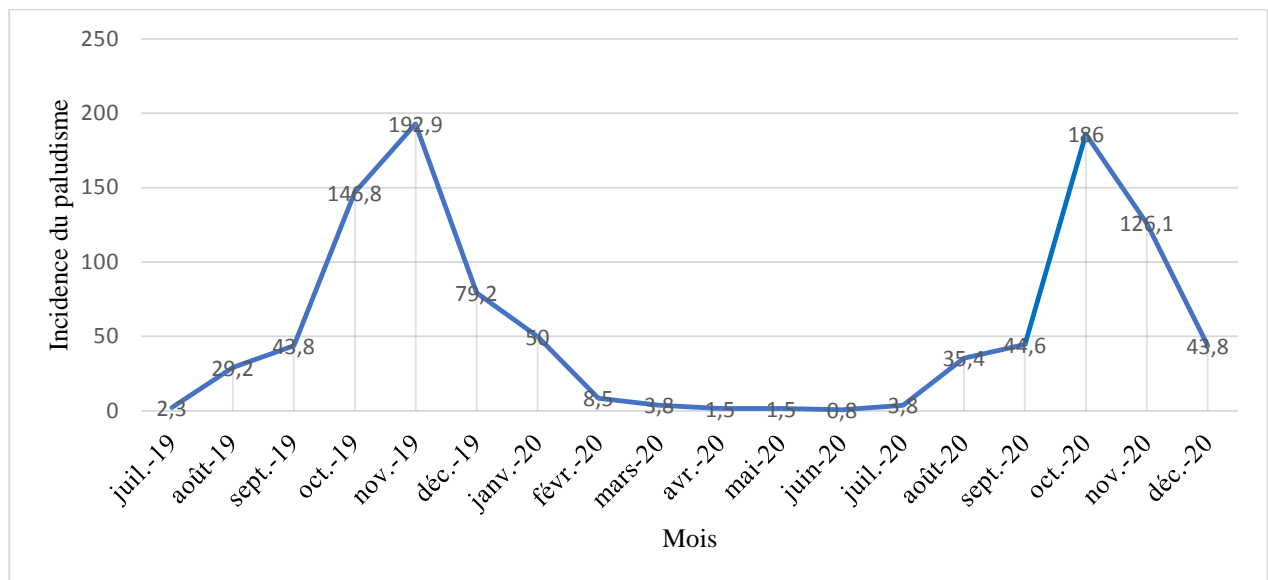


Figure 8: Variation mensuelle de l'incidence globale du paludisme :

Les faibles taux d'incidence du paludisme ont été observés au mois de juillet et les taux les plus élevés en novembre et en octobre respectivement en 2019 et 2020.

Chi-2= 13,442 ; p= 0,99

Il n'existait pas de différence statistiquement significative.

8.5. Incidence du paludisme par bras de traitement :

8.5.1. Incidence du paludisme par bras de traitement :

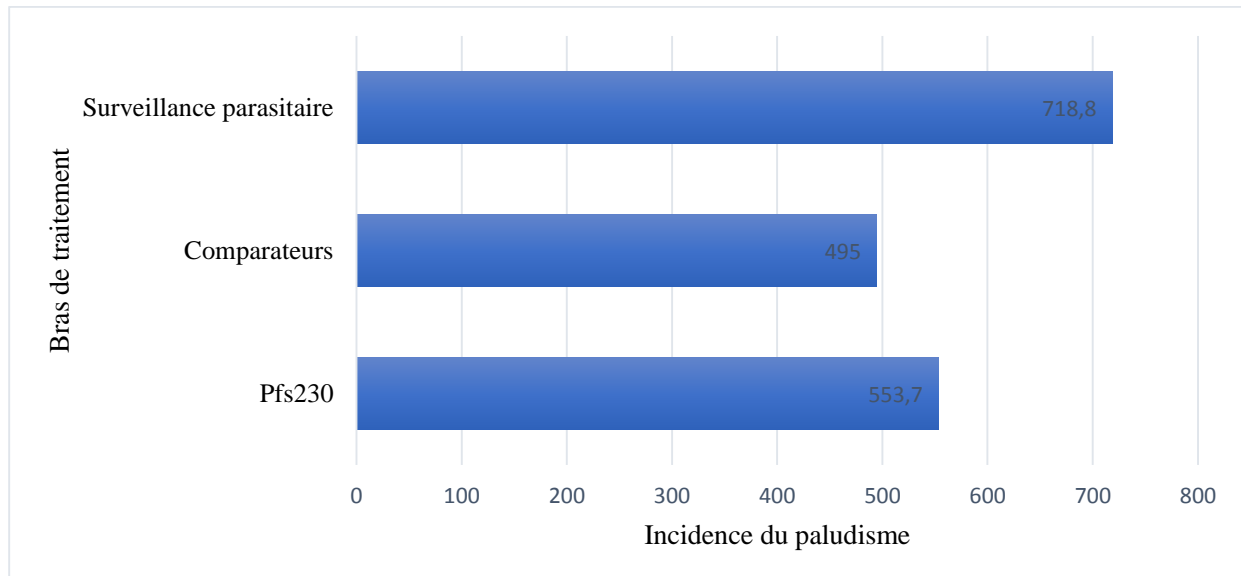


Figure 9: Incidence du paludisme par bras de traitement :

Le taux d'incidence le plus faible d'incidence a été observé dans le bras « comparateurs ». Le taux le plus élevé était observé dans les bras de la surveillance parasitaire avec 718,8%.

Chi-2= 22,994; p= 0,18.

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les bras.

8.5.2. Incidence du paludisme par année :

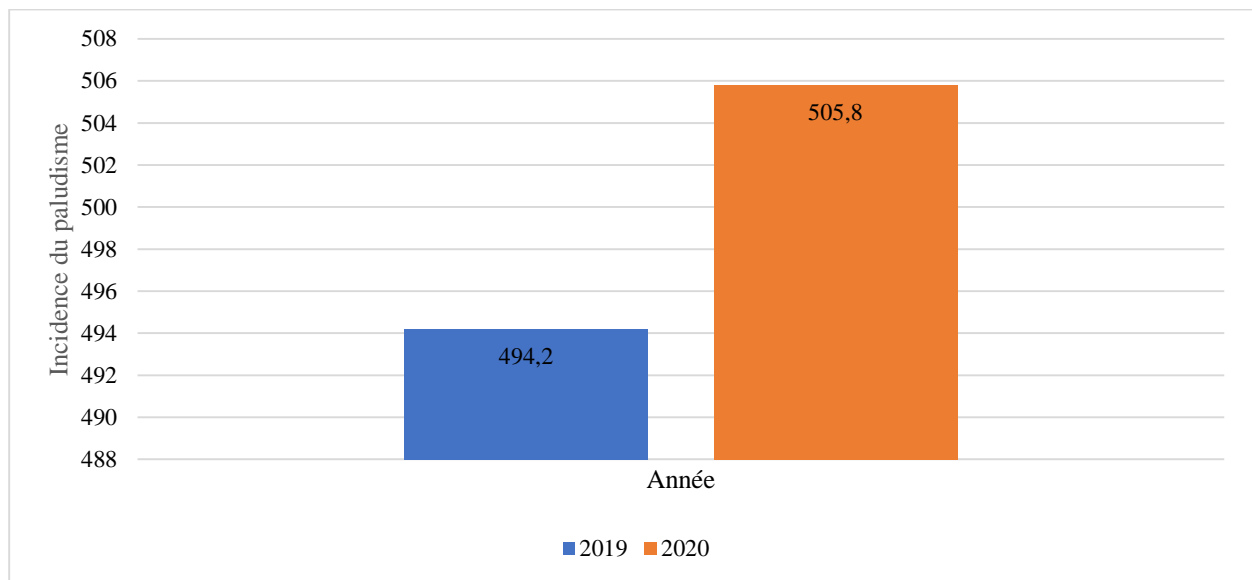


Figure 10: Incidence globale du paludisme par année, en 2019 et 2020:

L'incidence globale du paludisme par année, tous les bras combinés était plus faible en 2019 (494,2) qu'en 2020 (505,8).

Chi-2 de Pearson = 22,994; $p = 0,18$.

Cependant, il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les années.

8.5.3. Incidence du paludisme par bras de traitement et par année pour les bras vaccinés:

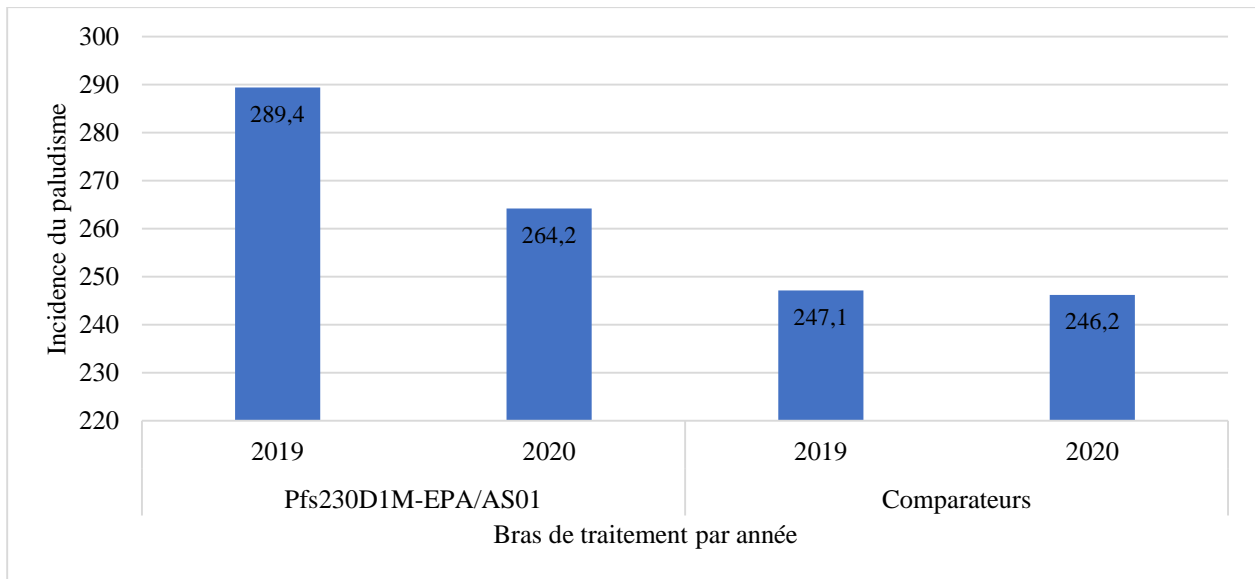


Figure 11: Incidence du paludisme par bras de traitement et par année.

L'incidence annuelle du paludisme par bras de traitement pour les bras vaccinés, était plus faible en 2020 comparé à 2019. Tous les bras de traitement étaient comparables.

Chi-2= 8,849 ; p= 0,45.

Cependant il n'existait pas de différence statiquement significative entre les bras.

8.5.4. Incidence du paludisme par bras et par année pour la surveillance parasitaire (bras non vacciné) :

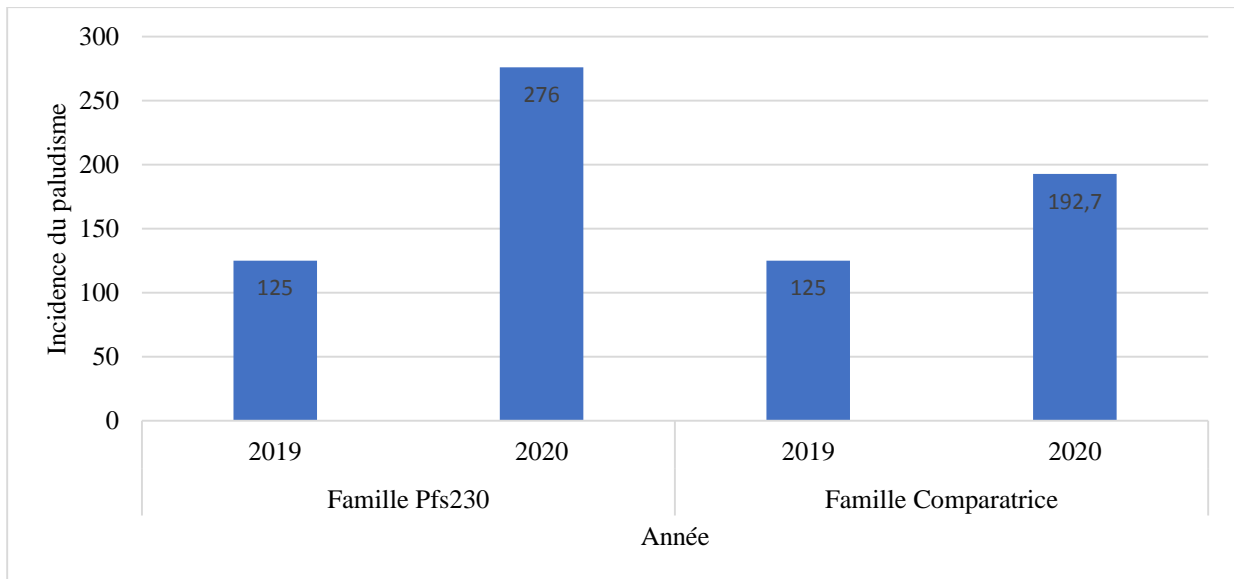


Figure 12: Incidence du paludisme par bras et par année pour la surveillance parasitaire.

L'observation de la figure montre une incidence plus élevée en 2020 par rapport à 2019.

8.6. Comparaison de l'incidence du paludisme par bras de traitement :

8.6.1. Comparaison de l'incidence du paludisme par bras de traitement pour les bras vaccinés :

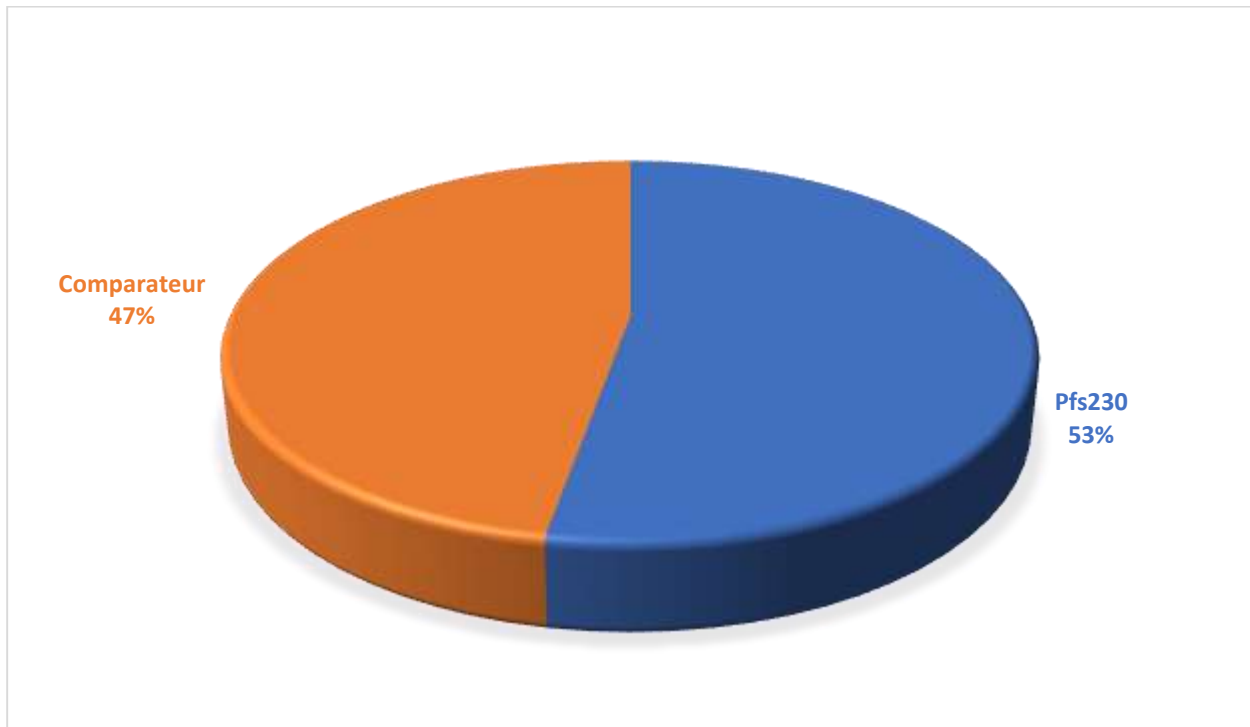


Figure 13: Comparaison de l'incidence du paludisme par bras de traitement :

L'incidence du paludisme était plus faible dans le bras comparateur.

Chi-2 de Pearson= 9,114 ; p= 0,43

La différence de l'incidence du paludisme par bras de traitement n'était pas statistiquement significative.

8.6.2. Comparaison de l'incidence du paludisme par bras pour la surveillance parasitaire:

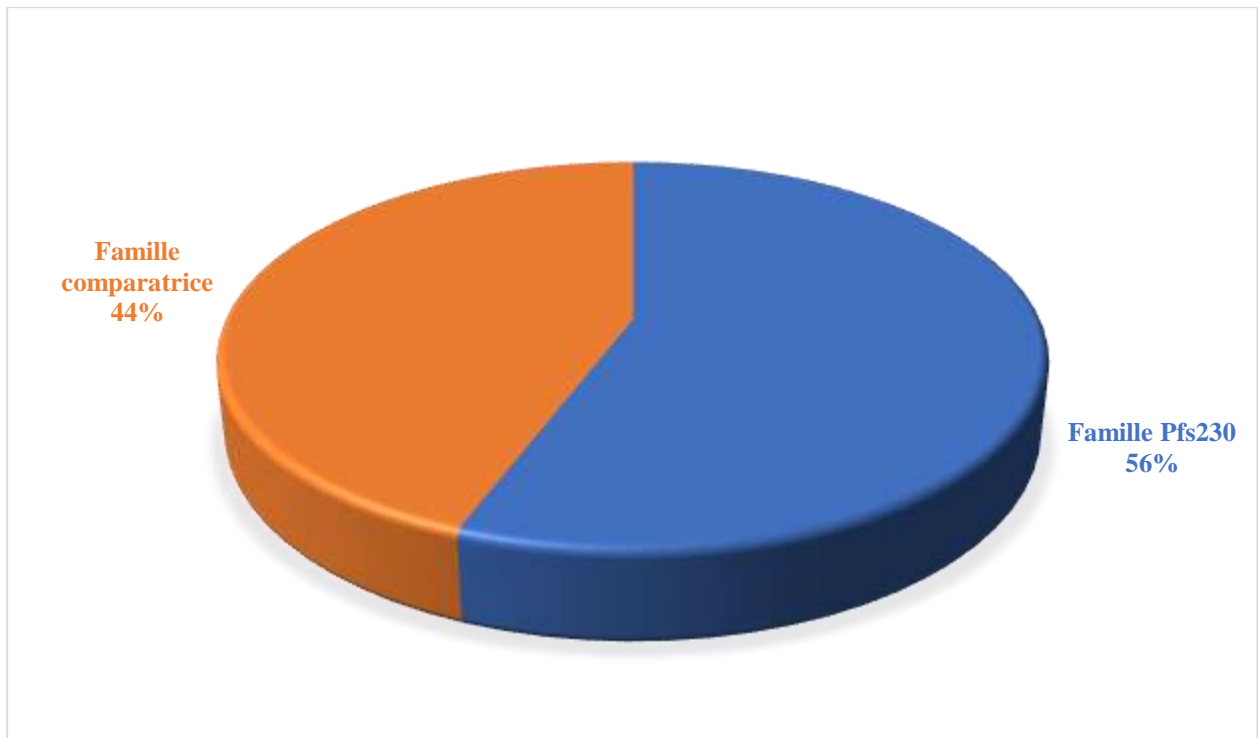


Figure 14: Comparaison de l'incidence du paludisme par bras pour la surveillance parasitaire.

L'incidence du paludisme par bras de traitement au niveau de la surveillance parasitaire était plus faible dans le bras de la famille comparatrice.

Chi-2 de Pearson= 1,003; $p= 0,32$

La différence de l'incidence du paludisme par de traitement dans la cohorte de la surveillance parasitaire n'était pas statistiquement significative.

8.7. Prévalence du portage asymptomatique de parasites par tranche d'âge :

8.7.1. Fréquence de portage asymptomatique de parasites par tranche d'âge :

Tableau X : Fréquence des cas de portage asymptomatique de parasites par tranche d'âge :

Tranche d'âge	Portage asymptomatique de parasites
1 à 4 ans	1
5 à 8 ans	2
9 à 18 ans	7
19 ans et plus	3
Total	13

La tranche d'âge de 9 à 18 ans présentait la plus forte fréquence.

8.7.2. Prévalence de portage asymptomatique de parasites par tranche d'âge :

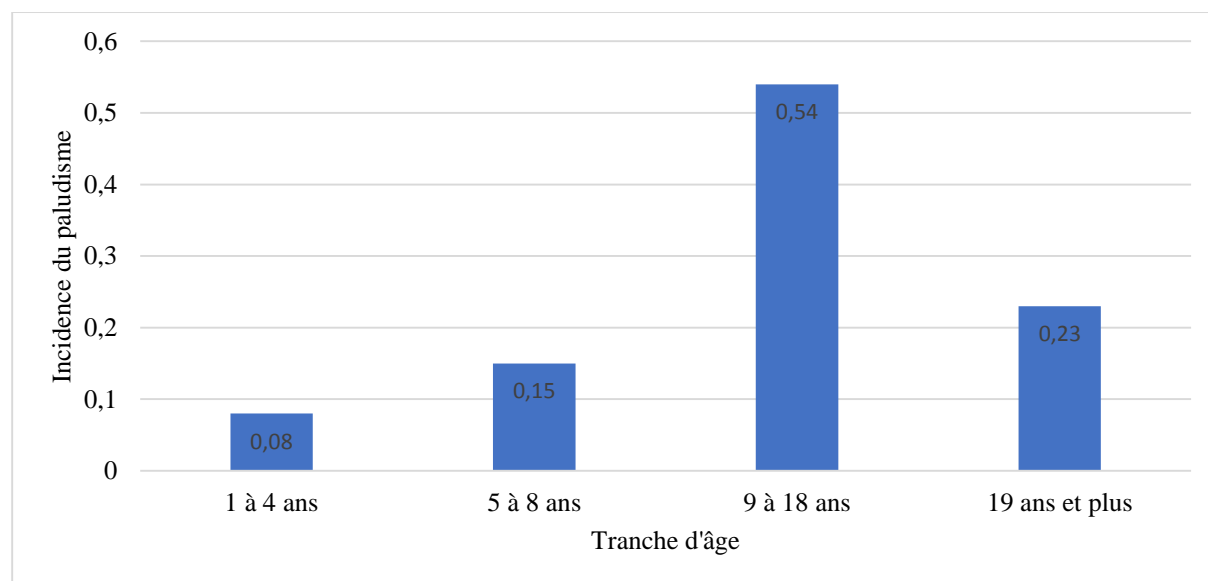


Figure 15: Prévalence de portage asymptomatique de parasites par tranche d'âge :

La tranche d'âge de 9 à 18 ans présentait la prévalence la plus élevée.

8.7.3. Comparaison de la prévalence de portage asymptomatique de parasites par rapport à l'incidence du paludisme :

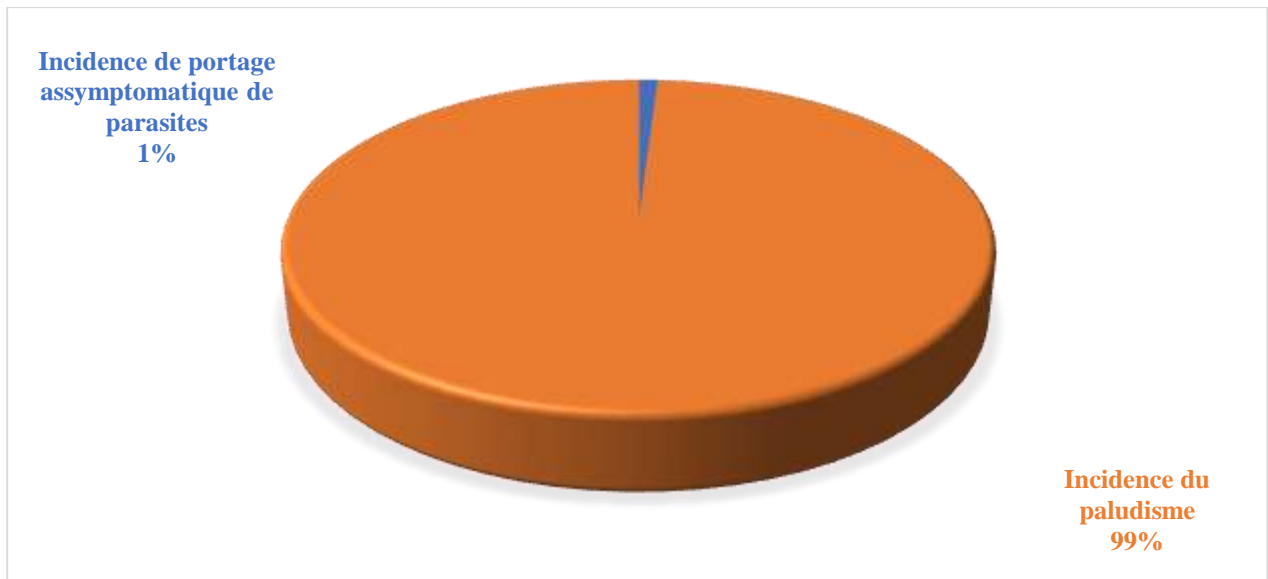


Figure 16 : Prévalence du portage asymptomatique de parasites par rapport à l'incidence du paludisme :

L'incidence du paludisme est largement plus élevée que celui de la prévalence du portage asymptomatique de parasites.

8.8. Les facteurs associés à l'incidence du paludisme à Donéguébougou et environnants de 2019 à 2020 :

Les facteurs associés à l'incidence du paludisme sont nombreux : le climat, la température, l'humidité et la pluviométrie. Parmi celle-ci nous disposons que seulement la pluviométrie. Corrélation entre l'incidence du paludisme et la précipitation en 2019 :

8.8.1. Figure montrant l'incidence du paludisme et la précipitation en 2019:

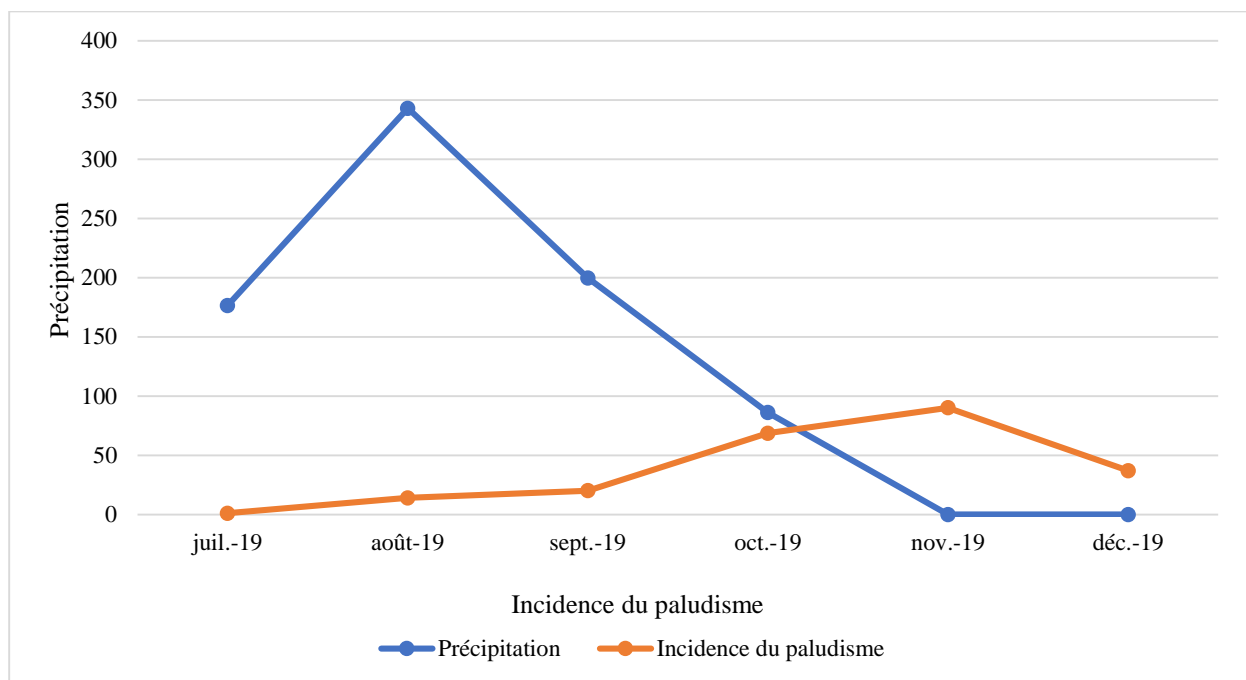


Figure 17: l'incidence du paludisme et la précipitation en 2019.

La courbe montre un pic de la précipitation au mois d'août et pour l'incidence du paludisme le pic est entre le mois de septembre et décembre. L'augmentation de la pluviométrie constitue un facteur protecteur contre le paludisme, $p=0,54$.

8.8.2. Figure montrant l'incidence du paludisme et la précipitation en 2020 :

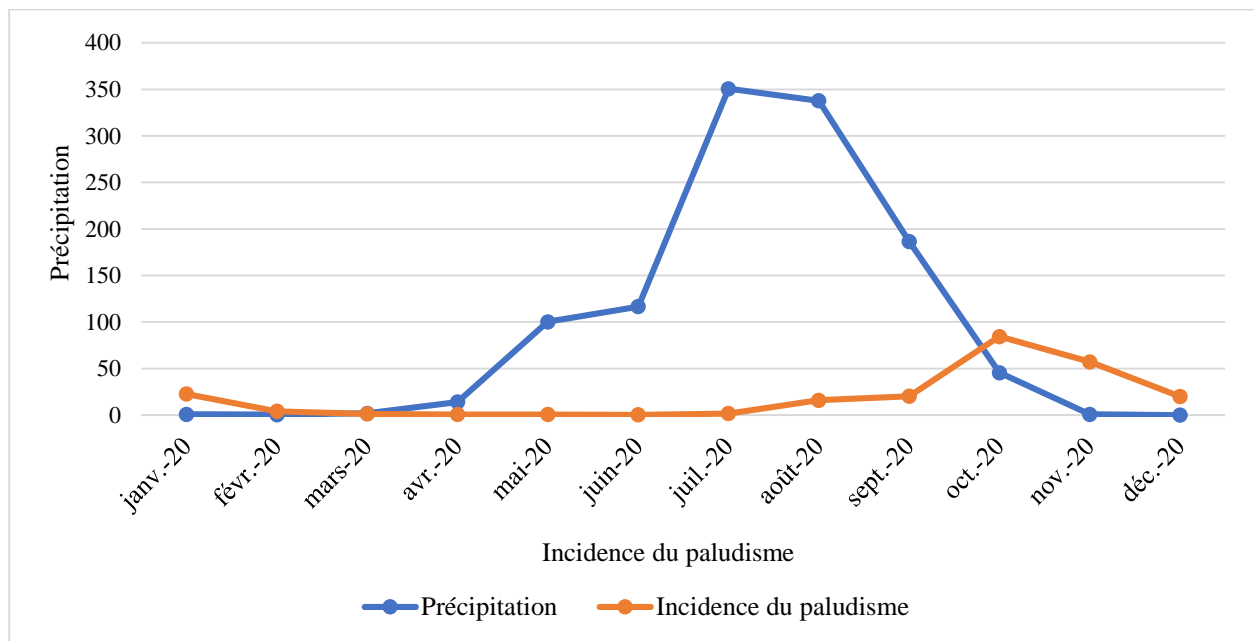


Figure 18: l'incidence du paludisme et la précipitation en 2020.

La figure montre une précipitation qui commence à partir du mois de mai, avec un pic au mois de juillet. Pour l'incidence du paludisme le pic est observé entre le mois de septembre et décembre, $p=0,25$.

Plus la pluviométrie est élevée plus le taux d'incidence est faible. Les facteurs influençant l'incidence du paludisme sont nombreux, nous avons les moustiques, l'habitat, l'utilisation des moyens de prévention tel que la CPS, les moustiquaires etc...

Les données de notre étude n'ont pas pu établir une relation statistiquement significative entre l'incidence du paludisme et la pluviométrie avec une probabilité $p=0,54$ et $0,25$. Parce-que nous n'avons pas pu intégrer tous les facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité, le vent et l'altitude entre autres.

9. Commentaires et discussion

Le but de notre étude était d'évaluer l'impact de l'essai vaccinal sur l'incidence du paludisme et la prévalence du portage asymptomatique de parasites au cours du vaccin Pfs230DM1/AS01 à Donéguébougou et environnants. Pour cela nous avons mené une étude d'essai clinique randomisé à double aveugle qui consistait à récolter tous les cas de paludisme du 01 juillet 2019 au 31 décembre 2020. Au total 1301 cas de paludisme ont été récoltés dont 1298 cas de paludisme simple soit 99,77% et 3 cas de paludisme grave soit 0,23% au cours des deux années de suivis. Les cas de paludisme grave ont été tous pris en charge à Donéguébougou. Des études similaires avaient été menées auparavant à Donéguébougou dans les années 2000 (par KAMATE B. et al.) et 2010 (par BALLAM A. et al.) chez les enfants et adolescents en âge scolaire mais sans vaccination.

En tout, il y'a eu 4 doses de vaccination dont 3 doses pour la phase principale et 1 dose de rappel. La vaccination pour la phase principale était espacée d'un mois, les doses étaient administrées aux jours 0, 28, 56, puis un rappel après un an.

Au cours de notre étude à Donéguébougou, la situation socio-démographique était majoritairement représentée par les résidents de Donéguébougou avec 91,50%. Les sujets de sexe masculin étaient majoritaires avec 55,80% ; le sex/ratio était de 1. Des taux comparables à nôtre étude ont été auparavant observés par KAMATE B. à Donéguébougou en 2000²².

Incidence du paludisme :

Au cours de cette étude d'essai clinique du vaccin Pfs230DM1-EPA/AS01, au total 1301 cas de paludisme ont été notifiés pour 643 cas d'accès palustres en 2019 (soit une moyenne de 107,17 accès par mois) contre 658 cas en 2020 (une moyenne de 54,83 accès par mois) soit une baisse de 52,34 accès par mois en 2020. Le taux d'incidence du paludisme par bras de traitement était plus faible dans le bras comparateur avec 1313,7‰, dans la tranche d'âge de 5 à 8 ans que dans le bras Pfs230DM1-EPA/AS01 avec 1560,4‰ dans la tranche d'âge de 9 à 18 ans; $p= 0,018$. Le taux d'incidence du paludisme par année était plus faible en 2019 avec 494,2‰ par rapport à 2020 avec 505,8‰, $p= 0,18$. Nos résultats étaient inférieurs à ceux obtenu par KAMATE B. à Donéguébougou en 1999 (80,5%), en 2000 (77,6%) et à Sotuba en 1999 (91,8%) en 2000 (69,2%) chez les tranches d'âge au sein de la population générale²². En ce qui concerne une baisse au cours des années notre résultat n'était pas similaire à ceux de KAMATE B. qui avait obtenu une baisse de 2,9% à Donéguébougou et 22,6% à Sotuba. Ceci pourrait

s'expliquer le temps de suivi plus long en 2020 qui était de 12 mois et de 6 mois en 2019. Notre résultat était supérieur à celui obtenu par BALAM A. en 2010, (43,78%), chez les scolaires de Donéguébougou¹⁵. Nos résultats étaient également inférieurs à ceux obtenus par TRAORE A.C, qui a obtenu 26,4% et 57,4% sur la rive gauche et 32,4% au CSCOM de Sogoniko, 68,7% à Sokorodji sur la rive droite de Bamako en 2014²³. Quant à STEFANI A. elle a obtenu 773‰ par année, avec deux pics épidémiques observés en 2004 et 2006, atteignant respectivement 1250‰ et 1400‰ par année en 2011 à Camopi en (Guyane) chez les enfants orpailleurs²⁴. L'incidence du paludisme simple par bras de traitement et par année, les plus élevés étaient observés dans la tranche d'âge de 9 à 18 ans, au cours des deux années de suivis respectivement 1000‰ en 2019 et 866,7‰ en 2020 avec une baisse constatée en 2020 dans le bras Pfs230D1M-EPA/AS01, pour la phase pilote. Pour la phase principale elle était 828,1‰ en 2019 et 708,3‰ en 2020 pour la même tranche d'âge. Pour le bras comparateur, l'incidence du paludisme simple était de 600‰ en 2019 dans la tranche d'âge de 5 à 8 ans et 933,3‰ en 2020 dans la tranche d'âge de 9 à 18 ans, $p=0,018$. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la tranche d'âge de 9 à 18 ans a été soumise au DSF (gorgement direct des moustiques sur la peau) pour mesurer l'activité vaccinale du Pfs230D1M-EPA/AS01. Ce résultat n'était pas similaire à celui obtenu par KAMATE B²² en 2002 et de STEFANI A. en 2011²⁴ qui avaient observé un taux élevé chez les enfants de 0 à 5 ans. Ceci pourrait s'expliquer par l'utilisation de la chimioprévention du paludisme saisonnier chez les enfants de 0-5 ans (CPS), la prise en charge prompte, efficace et gratuite chez cette tranche d'âge. Ceci pourrait également s'expliquer par l'effet positif du vaccin Pfs230D1M-EPA/AS01. L'incidence du paludisme grave était faible au cours de cette étude 4,4‰ en 2020 pour le bras Pfs230D1M-EPA/AS01 et 7,5‰ pour le bras comparateur, avec une incidence totale de 2,3‰. Ce faible taux d'incidence a été observé chez les adultes, ceci pourrait s'expliquer par la durée de l'étude et aussi par le fait que les adultes croyant supporter la maladie resteraient longtemps à la maison après l'apparition des premiers symptômes. Cette incidence du paludisme grave qui était faible pourrait également s'expliquer par l'efficacité du vaccin Pfs230D1M-EPA/AS01 qui protégerait les sujets contre le paludisme grave et CPS chez les enfants les protègent contre l'apparition des cas graves. Aussi par la présence permanente de l'équipe de MRTC qui assure la prise en charge rapide des cas de paludisme. Huit (8) volontaires ont fait 8 épisodes de paludisme, la majorité des épisodes de paludisme sont des cas de rechute, dû à une mauvaise observance thérapeutique qui

augmenterait probablement les incidences de paludisme. La prévalence du portage asymptomatique de parasites à *Plasmodium falciparum* (porteurs sains), était très faible au cours de cette étude, la prévalence la plus élevée était observée dans la tranche d'âge de 9 à 18 ans. Ce faible taux de parasitémie pourrait s'expliquer par l'efficacité du vaccin Pfs230D1 EPA/AS01 qui induit des anticorps anti-sporogoniques qui interrompent la transmission du parasite au moustique, interrompant ainsi la transmission à un autre hôte humain.

La variation mensuelle de l'incidence du paludisme par année s'observe entre les mois de juillet à décembre, avec un pic au mois de novembre en 2019 (192,9‰). Ce résultat était comparable à celui obtenu par STEFANI A.²⁴ qui a observé un pic d'accès palustres en novembre 2005, que ce soit chez les enfants ou dans la population générale à Antecume Pata (populations amérindiennes). Mais en 2020, le pic a été observé au mois d'octobre (186‰). Ce résultat était comparable à celui obtenu par KAMATE B. à Donéguébougou en 2002²² ; SALL en 2006 à HGT²⁵. Également nos résultats étaient similaires à ceux de KEITA²⁶ et NIAMBELE²⁷ qui avaient observé aussi le pic des formes graves et compliquées aux mois d'octobre. Cette incidence du paludisme à la fin de la saison de transmission a été remarquée dans de nombreuses études. Selon BEIR et al. au Kenya²⁸, et Rahrimalala et al.²⁹ à Madagascar. La forte incidence du paludisme coïncide avec la fin des saisons de pluie. Cette augmentation de l'incidence du paludisme vers la fin de saison pluvieuse pourrait s'expliquer par la formation des gîtes larvaires pendant la baisse de la saison pluvieuse et les piqûres infectantes répétées des anophèles femelles.

A Donéguébougou et environs, la saisonnalité est déterminée par les précipitations, conduisant globalement à une période pluvieuse de juin à octobre et une période sèche qui comprend une saison sèche froide de novembre à février et une saison sèche chaude de mars à mai. Mais au cours de notre étude, nous avons remarqué un changement au niveau du climat, avec des précipitations qui commencent à partir du mois de mai, et qui avait atteint son pic au mois de juillet en 2020 (**Figure 19**). Cela nous fait penser que le changement climatique est une réalité au Mali. En 2019 ce pic a été observé au mois d'août (**Figure 18**). Ces précipitations qui avaient commencé au mois de mai entraînent des variations de climat, de saison, qui seraient à l'origine des variations de l'incidence du paludisme, au mois de novembre en 2019 et au mois d'octobre en 2020. En considérant deux saisons principales, la période des pluies de juin à octobre et la période sèche de novembre à mai, l'incidence du paludisme a été significativement plus élevée

pendant la fin de la période pluvieuse en 2019 et le début de la période sèche froide en 2020, à noter que le début de la saison sèche est froide au Mali. L'abondance de la pluviométrie constituait un facteur qui protégeait contre le paludisme au cours de notre étude, plus la pluviométrie augmentait plus l'incidence du paludisme diminuait et augmentait significativement quand la pluviométrie diminuait en 2019 et 2020, $p= 0,54$ en 2019 et $0,25$ en 2020. Cela s'expliquerait par la formation des gîtes larvaires pendant la baisse de la pluviométrie.

Difficulté de l'étude

Comme tout travail, nous avons rencontré des difficultés parmi lesquelles nous retenons :

- La mauvaise observance thérapeutique des participants lors des visites imprévues, les enfants tout comme les adultes.

Conclusion :

Le vaccin Pfs230D1M-EPA/AS01 réduit la transmission du paludisme, le taux d'incidence du paludisme par bras de traitement était plus faible dans le bras comparateur que le bras Pfs230DM1-EPA/AS01. En plus de bloquer la transmission du paludisme, le Pfs230D1M-EPA/AS01 réduit considérablement les cas de paludisme grave, incidence nulle chez les enfants et les adolescents en âge scolaire en 2019 et 2020. La tranche d'âge de 9 à 18 ans présentait le taux d'incidence le plus élevé liée au paludisme en 2019 et 2020. L'incidence du paludisme simple était plus fréquente que celle du paludisme grave. La prévalence du portage asymptomatique de parasites à *Plasmodium falciparum* (porteurs sains), était très faible au cours de cette étude, avec la prévalence la plus élevée observée dans la tranche d'âge de 9 à 18 ans. Quant au facteur associé à l'incidence du paludisme, la pluviométrie, le pic était observé au mois d'août en 2019 et au mois de juillet en 2020. Pour le pic de l'incidence du paludisme, il était observé entre le mois de septembre et décembre en 2019 et 2020. La prochaine étape dans le développement de Pfs230D1M-EPA en tant que TBV consistera donc à mener un essai de désescalade en fonction de l'âge pour s'assurer que le vaccin peut être administré sans danger aux enfants, puis à effectuer un essai clinique communautaire pour évaluer l'efficacité des groupes de familles.

Recommandations :

Au terme de cette étude nous formulons un certain nombre de recommandation :

Au Ministère de la santé et au PNLN :

- ✓ Elargir la chimioprévention saisonnier chez les enfants de 9 à 18 ans ;
- ✓ Continuer la sensibilisation des populations à l'utilisation des moyens de prévention en toutes saisons contre le paludisme ;
- ✓ Continuer l'utilisation des moyens de prévention contre le paludisme en toutes saisons ;
- ✓ Renforcer les campagnes de communication pour le changement de comportement pour mieux impacter positivement la lutte contre le paludisme.

Aux DEAP/MRTC :

- ✓ Echanger avec le gouvernement sur la nécessité d'élargir la chimioprévention saisonnier chez les enfants de 9 à 18 ans ;
- ✓ Continuer à exploiter les données communautaires en vue d'améliorer les conditions de vie de la population rurale ;
- ✓ Poursuivre des études de recherche dans les zones rurales en vue d'exploiter d'avantage les données communautaires à des fins de recherche clinique et médicale.

A la population de Donéguébougou et environs :

- ✓ Suivre correctement les conseils et les indications thérapeutiques et les directives données par les prestataires de santé ;
- ✓ Continuer à amener les enfants au centre de santé devant tout cas de fièvre et aux adultes de venir au centre de santé le plus vite possible dès l'apparition des premiers symptômes;

Références

- ¹ https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/world-malaria-report2021globalbriefingkitfre.pdf?sfvrsn=8e5e915_23&download=true#:~:text=%C3%80%20une%20%C3%A9chelle%20mondiale%2C%20les,exempts%20du%20paludisme%20en%202021.
- ² Annuaire statistique 2018 du systeme local d'information sanitaire du mali
- ³ politiquepnlp.pdf [Internet]. [cited 2019 Dec 20]. Available from: <http://mail.cnom.sante.gov.ml/docs/pdf/politiquepnlp.pdf>
- ⁴ <https://www.aa.com.tr/fr/afrique/mali-paludisme-1698-d%C3%A9c%C3%A8s-enregistr%C3%A9sen2020/2426140#:~:text=Au%20Mali%2C%20le%20paludisme%20a,%20la%20Campagne%20C2%AB%20z%C3%A9ro%20palu!>
- ⁵ TRAORÉ S. Epidémiologie du paludisme en zone de savane sud soudanienne au Mali : Le village de Pimperena. Dans la région de sikasso de Juin 1992 à Septembre 1993. Thèse de Médecine Bamako, 1990 ; 1995.
- ⁶ GUIGUEMDE TR, AOUBA A, OUEDRAGO JB, LAMIZANA L. Ten-year surveillance of drugresistant malaria in Burkina Faso (1982-1991). American Journal of Tropical Medecin & Hygiene, 1994; 6: 699-704.
- ⁷ <http://fr.wikipedia.org/wiki/plasmodium>
- ⁸ Jacquemin P, Jacquemin J L. Abrégé de parasitologie clinique. 3 éd. Masson 1987 : 273.
- ⁹ Koita O. Contribution a l'étude épidémiologique du paludisme le long de la route transsaharienne au Mali Aout/Sept 1988. These Pharmacie, Bamako, Mali; 88-p-32.
- ¹⁰ Kean B, Reilly P: Malaria-the nine recent lessons from the group of civilian travelers. The American Journal of Medecine, Volume 61, Issue 2, Pages 159-164.

- ¹¹ OMS | Le Rapport sur le paludisme dans le monde 2019 en un clin d’oeil [Internet]. WHO. [cited 2021 Jan 28]. Available from: <http://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2019/fr/>
- ¹² Paludisme [Internet]. [cited 2019 Dec 19]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
- ¹³ SACHS J, GALLUP J.L. “The economic burden of malaria”. The supplement to the American Journal of Tropical Medicine & Hygiene 2001; 64(1.2):85-96.
- ¹⁴ ANONYME. Le prescripteur ; OMS, UNICEF. Janvier 2000, No 18, 1-13.
- ¹⁵ Epidémiologie du paludisme chez les scolaires de Doneguebougou durant l’année scolaire - PDF Free Download [Internet]. [cited 2019 Dec 22]. Available from: <https://docplayer.fr/87467708-Epidemiologie-du-paludisme-chez-les-scolaires-de-doneguebougou-durant-l-annee-scolaire.html>
- ¹⁶ Noguer A. Les facteurs influençant la distribution géographique du paludisme dans le monde. *Globe Rev Genevoise Géographie*. 1979;119(1):15–25.
- ¹⁷ <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344167/WHO-UCN-GMP-2021.01-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- ¹⁸ <https://www.who.int/fr/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk> , consulté le 21 novembre 2021.
- ¹⁹ stages of *Plasmodium gallinaceum*. I. Zygote surface antigens. *Molecular and biochemical parasitology* 1983;8:53-69.
- ²⁰ Williamson KC, Keister DB, Muratova O, Kaslow DC. Recombinant Pfs230, a *Plasmodium falciparum* gametocyte protein, induces antisera that reduce the infectivity of *Plasmodium falciparum* to mosquitoes. *Molecular and biochemical parasitology* 1995;75:33-42.
- ²¹ MacDonald NJ, Nguyen V, Shimp R, et al. Structural and immunological characterization of recombinant 6-cysteine domains of the *Plasmodium falciparum* sexual stage protein Pfs230. *The Journal of biological chemistry* 2016.

²² 02M143.pdf [Internet]. [cited 2021 Feb 24]. Available from: <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2002/med/pdf/02M143.pdf>

²³ TRAORE A.C incidence du paludisme et variation spatiale des indices paludometriques dans le district de Bamako en 2014.

²⁴ Epidémiologie du paludisme et environnement : étude de deux populations amérindiennes de l'est et de l'ouest guyanais en 2011.

²⁵ incidence et modalités de prise en charge du paludisme grave et compliqué dans le service de pédiatrie du chu-gabriel toure.

²⁶ Keita M. Prise en charge des formes graves et compliquées du paludisme à l'HGT : clinique, évolution et coût . Thèse de Médecine, Bamako, 2002 No 02-M-7.

²⁷ Niambélé M B. Caractéristiques épidémiologiques et distribution temporo-spatiale des formes graves et compliquées du paludisme. Thèse de Médecine, Bamako, 1999.

²⁸ Beir J C. et al. Plasmodium falciparum incidence relation to entomologic inoculation rates at a site proposed for testing malaria vaccines in western Kenya. Am J Trop Med and hyg. 1994 may; 50, (50):529-36.

²⁹ Raharimalala L. et al. Epidemiological malaria surveillance 3 villages of Madagascar highlands. Arch Ins Pas Madag, 1993; 60 (1-2):43-49.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maitres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits a l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai a aucun partage clandestin d'honoraires. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité. Respectueux et reconnaissant envers mes maitres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !