

Ministère de l'Enseignement  
Supérieur et de la Recherche  
Scientifique

République du Mali  
Un Peuple - Un But - Une Foi



# FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

Année universitaire 2010- 2011

Thèse N° AS...IP

## TITRE

**Incidence du paludisme chez les  
enfants de 1 à 5 ans à Bandiagara,**

## THESE

Présentée et soutenue publiquement le 18 /03 / 2011 devant la  
Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie  
Par

**M. Seydou ARAMA**

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

## JURY

Président : *Professeur*

Moussa HARAMA

Membres : *Professeur Agrégé*

Mahamadou Ali THERA

*Docteur*

Mahamadou S. SISSOKO

Co-directeur : *Professeur Agrégé*

Bourèma KOURIBA

Directeur : *Professeur*

Ogobara K. DOUMBO

Ce travail a été financé par AMANET dans le cadre du projet Afro-Immuno-Assay Network.

**FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE**  
**ANNEE UNIVERSITAIRE 2010 - 2011**

**ADMINISTRATION**

DOYEN: **ANATOLE TOUNKARA** - Professeur

1<sup>er</sup> ASSESSEUR: **Boubacar TRAORE** - Maître de Conférences

2<sup>ème</sup> ASSESSEUR: **Ibrahim I. MAÏGA** - Professeur

SECRETAIRE PRINCIPAL: **Idrissa A. CISSE** - Maître de Conférences

AGENT COMPTABLE: **COULIBALY FATOUMATA TALL**- Contrôleur des finances

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-entérologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
Mr Siné BAYO	Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique
Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine interne
Mr Boukassoum HAÏDARA	Législation
Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie – Traumatologie
Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mme SY Assitan SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique

Mr Mamadou K. TOURE

Cardiologie

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE**  
**D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES**

**1. PROFESSEURS**

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	ORL
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Karim TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale, <b>Chef de D.E.R</b>
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
Mme TRAORE J. THOMAS	Ophthalmologie

**2. MAITRES DE CONFERENCES**

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophthalmologie
Ophthalmologie	Gynéco-Obstétrique
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Sekou SIDIBE	Orthopédie-Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Réanimation
Mr Tieman COULIBALY	Orthopédie-Traumatologie
Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique ( <b>en détachement</b> )
Mr Nouhoum ONGOÏBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Sadio YENA	Chirurgie Thoracique
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie-Réanimation
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
Mr Mohamed KEITA	ORL
Mr Mady MAKALOU	Orthopédie/Traumatologie
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	ORL
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie – Traumatologie

Mr Sanoussi BAMANI	Ophthalmologie
Mr Tiémoko D. COULIBALY	Odontologie
Mme Djénéba DOUMBIA	Anesthésie / Réanimation
Mr Bouraïma MAIGA	Gynécologie/ Obstétrique
Mr Niani MOUNKORO	Gynécologie/ Obstétrique
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Adama SANGARE	Orthopédie- Traumatologie
Mr Aly TEMBELY	Urologie
Mr Samba Karim TIMBO	ORL
Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
Mr Lamine TRAORE	Ophthalmologie

### 3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
Mr Youssouf SOW	Chirurgie Générale
Mr Djibo Mahamane DIANGO	Anesthésie-réanimation
Mr. Moustapha TOURE	Gynécologie
Mr Mamadou DIARRA	Ophthalmologie
Mr Boubacary GUINDO	ORL
Mr Moussa Abdoulaye OUATTARA	Chirurgie Générale
Mr Birama TOGOLA	Chirurgie Générale
Mr Bréhima COULIBALY	Chirurgie Générale
Mr Adama Konoba KOITA	Chirurgie Générale
Mr Adégné TOGO	Chirurgie Générale
Mr Lassana KANTE	Chirurgie Générale
Mr Mamby KEITA	Chirurgie Pédiatrique
Mr Hamady TRAORE	Odonto-Stomatologie
Mme KEITA Fatoumata SYLLA	Ophthalmologie
Mr Drissa KANIKOMO	Neuro Chirurgie
Mme Kadiatou SINGARE	ORL
Mr Nouhoum DIANI	Anesthésie-réanimation
Mr Aladji Seydou DEMBELE	Anesthésie-réanimation
Mr Ibrahima TEGUETE	Gynécologie/ Obstétrique

Mr Youssouf TRAORE	Gynécologie/ Obstétrique
Mr Lamine Mamadou DIAKITE	Urologie
Mme Fadima Koréissy TALL	Anesthésie-réanimation
Mr Mohamed KEITA	Anesthésie-réanimation
Mr Broulaye Massaoulé SAMAKE	Anesthésie-réanimation
Mr Yacaria COULIBALY	Chirurgie Pédiatrique
Mr Seydou TOGO	Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire
Mr Tioukany THERA	Gynécologie
Mr Oumar DIALLO	Neurochirurgie
Mr Boubacar BA	Odontostomatologie
Mme Assiatou SIMAGA	Ophtalmologie
Mr Seydou BAKAYOKO	Ophtalmologie
Mr Sidi Mohamed COULIBALY	Ophtalmologie
Mr Adama GUINDO	Ophtalmologie
Mme Fatimata KONANDJI	Ophtalmologie
Mr Hamidou Baba SACKO	ORL
Mr Siaka SOUMARO	ORL
Mr Honoré jean Gabriel BERTHE	Urologie
Mr Drissa TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Bakary Tientigui DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Koniba KEITA	Chirurgie Générale
Mr Sidiki KEITA	Chirurgie Générale
Mr Soumaïla KEITA	Chirurgie Générale
Mr Alhassane TRAORE	Chirurgie Générale

## **D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES**

### **1. PROFESSEURS**

Mr Amadou DIALLO	Biologie
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique
Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie-Mycologie
Mr Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie
Mr Bakary M. CISSE	Biochimie
Mr Abdourahmane S. MAÏGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie
Mr Mamadou Koné	Physiologie
Mr Sékou F. M. TRAORE	Entomologie Médicale

## 2. MAÎTRES DE CONFERENCES

Mr Amadou TOURE	Histoembryologie
Mr Flabou BOUGOUDOGO	Bactériologie – Virologie
Mr Amagana DOLO	Parasitologie – <b>Chef de D.E.R</b>
Mr Mahamadou CISSE	Biologie
Mr Abdoulaye DABO	Malacologie – Biologie Animale
Mr Ibrahim I. MAÏGA	Bactériologie – Virologie
Mr Mahamadou A THERA	Parasitologie-Mycologie
Mr Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Mr Mouctar DIALLO	Biologie Parasitologie
Mr Djbril SANGARE	Entomologie-Moléculaire Médicale
Mr Boubacar TRAORE	Parasitologie Mycologie
Mr Mounirou Baby	Hématologie
Mr Gimogo DOLO	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Kaourou DOUCOURE	Biologie
Mr Lassana DOUMBIA	Chimie Organique
Mr Abdoulaye TOURE	Entomologie-Moléculaire Médicale
Mr Bouréma KOURIBA	Immunologie
Mr Cheick Bougadari TRAORE	Anatomie Pathologie
Mr Souleymane DIALLO	Bactériologie-Virologie

## 3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou DIAKITE	Immunologie – Génétique
Mr Bakarou KAMATE	Anatomie Pathologie
Mr Bakary MAIGA	Immunologie
Mr Bokary Y. SACKO	Biochimie

#### **4. ASSISTANTS**

Mr Mamadou BA	Biologie Parasitologie Entomologie Médicale
Mr Moussa FANE	Parasitologie Entomologie
Mr Blaise DAKOUCO	Chimie Analytique
Mr Aldjouma GUINDO	Hématologie
Mr Boubacar Ali TOURE	Hématologie
Mr Issa KONATE	Chimie Organique
Mr Moussa KONE	Chimie Organique
Mr Hamma Abdoulaye DIALLO	Immunologie
Mr Seydina A S Diakité	Immunologie
Mr Mamoudou Maïga	Bactériologie
Mr Samba Adama SANGARE	Bactériologie
Mr Oumar Guindo	Biochimie
Mr Seydou Sassou COULIBALY	Biochimie
Mr Harouna BAMBA	Anatomie Pathologie
Mr Sidi Boula SISSOKO	Hysto-Embryologie
Mr Bréhima DIAKITE	Génétique
Mr Yaya KASSOUGUE	Génétique
Mme Safiatou NIARE	Parasitologie
Mr Abdoulaye K KONE	Parasitologie
Mr Bamodi SIMAGA	Physiologie
Mr Klétigui Casimir DEMBELE	Biochimie Clinique
Mr Yaya GOITA	Biochimie Clinique

#### **D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES**

## 1. PROFESSEURS

Mr Mahamane MAÏGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Moussa Y. MAÏGA	Gastro-Entérologie-Hépatologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Léprologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Mamady KANE	Radiologie

## 2. MAÎTRES DE CONFERENCES

Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastro-entérologie
Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie
Mr Adama D. KEITA	Radiologie- <b>Chef de D.E.R.</b>
Mr Sounkalo DAO	Maladies infectieuses
Mme TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mr Daouda K. Minta	Maladies Infectieuses
Mr Souleymane DIALLO	Pneumologie
Mr Seydou DIAKITE	Cardiologie
Mr Mahamadou TOURE	Radiologie
Mr Idrissa A. CISSE	Dermatologie
Mr Mamadou B. DIARRA	Cardiologie
Mr Moussa T. DIARRA	Hépto-Gastro-Entérologie
Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
Mr Cheick Oumar GUINTO	Neurologie

Mr Anselme KONATE	Hépatogastro-Entérologie
Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
Mr Boubacar TOGO	Pédiatrie
Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie

### 3. MAITRES ASSISTANTS

Mme KAYA Assétou SOUCKO	Médecine Interne
Mr Mahamadoum GUINDO	Radiologie
Mr Ousmane FAYE	Dermatologie
Mr Yacouba TOLOBA	Pneumo-Phtisiologie
Mme Fatoumata DICKO	Pédiatrie
Mr Boubacar DIALLO	Médecine Interne
Mr Youssoufa Mamoudou MAIGA	Neurologie
Mr Modibo SISSOKO	Psychiatrie
Mr Ilo Bella DIALL	Cardiologie
Mr Mahamadou DIALLO	Radiologie
Mr Adama Agoussa DICKO	Dermatologie
Mr Abdoul Aziz DIAKITE	Pédiatrie
Mr Boubacar dit Fassara SISSOKO	Pneumologie
Mr Salia COULIBALY	Radiologie
Mr Ichaka MENTA	Cardiologie
Mr Souleymane COULIBALY	Cardiologie
Mr Japhet Pobanou THERA	Médecine Légale/Ophthalmologie

### 4. ASSISTANTS

Mr Drissa TRAORE	Anatomie
------------------	----------

## D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

### 1. PROFESSEURS

Mr Gaoussou KANOUTE	Chimie Analytique
Mr Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique

Mr Elimane MARIKO

Pharmacologie, Chef de D.E.R

## 2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Drissa DIALLO

Matières médicales

Mr Alou KEITA

Galénique

Mr Benoît Yaranga KOUMARE

Chimie analytique

Mr Ababacar I. MAÏGA

Toxicologie

Mme Rokia SANOGO

Pharmacognosie

Mr Saïbou MAIGA

Législation

## 3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Yaya KANE

Galénique

Mr Ousmane KOITA

Parasitologie Moléculaire

Mr Yaya COULIBALY

Législation

Mr Abdoulaye DJIMDE

Microbiologie – Immunologie

Mr Sékou BAH

Pharmacologie

Mr Loséni BENGALY

Pharmacie Hospitalière

## 4. ASSISTANT

Mr Aboubacar Alassane Oumar

Pharmacologie Clinique

Mr Sanou Khô COULIBALY

Toxicologie

Mr Tidiane DIALLO

Toxicologie

Mr Bourama TRAORE

Législation

Mr Issa COULIBALY

Gestion

Mr Mahamadou TANDIA

Chimie Analytique

Mr Madani Mariko

Chimie Analytique

Mr Mody CISSE

Chimie Thérapeutique

Mr Ousmane DEMBELE

Chimie Thérapeutique

Mr Hama Boubacar MAIGA

Galénique

Mr Bakary Moussa CISSE

Galénique

Mr Adama DENOUE

Pharmacognosie

Mr Mahamane HAIDARA

Pharmacognosie

Mr Hamadoun Abba TOURE

Bromatologie

Mr Balla Fatoma COULIBALY

Pharmacie Hospitalière

### **D.E.R. SANTE PUBLIQUE**

#### **1. MAÎTRE DE CONFERENCES**

Mr Mamadou Sounalo TRAORE

Santé Publique, **Chef de D.E.R**

Mr Jean TESTA

Santé Publique

Mr Massambou SACKO

Santé Publique

Mr Alassane A. DICKO

Santé Publique

Mr Seydou DOUMBIA

Epidémiologie

Mr Samba DIOP

Anthropologie Médicale

Mr Hamadoun SANGHO

Santé Publique

#### **2. MAÎTRES ASSISTANTS**

Mr Adama DIAWARA

Santé Publique

Mr Hammadoun Aly SANGHO

Santé Publique

Mr Akory AG IKNANE

Santé Publique

Mr Ousmane LY

Santé Publique

Mr Cheick Oumar BAGAYOKO

Informatique Médecine

Mme Fanta SANGHO

Santé Communautaire

#### **3. ASSISTANTS**

Mr Oumar THIERO

Biostatistique

Mr Seydou DIARRA

Anthropologie Médicale

Mr Abdrahamne ANNE

Bibliothéconomie-Bibliographie

### **CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES**

Mr N'Golo DIARRA

Botanique

Mr Bouba DIARRA

Bactériologie

Mr Zoubeïrou MAIGA

Physique

Mr Boubacar KANTE  
Mr Souleymane GUINDO  
Mme DEMBELE Sira DIARRA  
Mr Modibo DIARRA  
Mme MAÏGA Fatoumata SOKONA  
Mr Mahamadou TRAORE  
Mr Lassine SIDIBE  
Mr Cheick O. DIAWARA  
Mr Ousmane MAGASSY

Galénique  
Gestion  
Mathématiques  
Nutrition  
Hygiène du Milieu  
Génétique  
Chimie Organique  
Bibliographie  
Biostatistique

### **ENSEIGNANTS EN MISSION**

Pr. Babacar FAYE  
Pr. Amadou Papa DIOP  
Pr. Lamine GAYE  
Pr Pascal BONNABRY

Pharmacodynamie  
Biochimie  
Physiologie  
Pharmacie Hospitalière

## **DEDICACES**

**A Allah** : Le Tout miséricordieux, le Très miséricordieux, toutes les louanges T'appartiennent. Tu m'as assisté tout au long de ma vie, je te prie Seigneur d'accepter ce modeste travail en témoignage de ma reconnaissance et de ma foi. Je Te demande, par Tes plus beaux noms et attributs de mettre de la sincérité dans ce travail et que Tu m'en fasses bénéficier dans ce monde et dans l'au-delà, ainsi qu'à ceux qui le liront, qui le publieront et qui le propageront. Et que ta bénédiction soit sur notre Prophète (PSL), sur ces compagnons et sur tous ceux qui le suivent sur le bon chemin.

**A Mon père Antandou ARAMA** : Ce travail aussi modeste qu'il soit est l'aboutissement de l'attention toute particulière dont notre éducation a fait objet de ta part depuis l'enfance. Malgré tes multiples absences qu'exige la hiérarchie Militaire tu as su nous inculquer la discipline, le savoir vivre, le respect et l'amour du prochain et surtout la patience dans l'adversité. Je ne saurai jamais te remercier assez pour tous les conseils que tu nous as prodigué Papa, trouves ici l'expression de mon attachement et de mon amour. Que DIEU le tout puissant te garde longtemps à nos cotés.

**A Ma mère Aminata ARAMA** : Une chose est de mettre un enfant au monde, l'éduquer en est une autre. « Mère Theresa » tu nous as toujours assistés avec tes enseignements d'une mère de famille exemplaire. Tu nous as soutenus sans cesse avec grand amour. Puisse ce travail être un début au couronnement de tes efforts. Trouves ici l'expression de mon amour indéfectible Maman. Que DIEU le Clément t'accorde santé, longévité et bonheur

**A Mes frères et Sœurs : Moussa, Siriman, El hadji Ousmane, Boubacar, Fatoumata, Bintou, Kadidiatou.**

Cette thèse est un travail collectif auquel vous avez contribué. Le soutien fraternel dont j'ai bénéficié de votre part a été d'un appui inestimable pour la réalisation de ce travail. Puisse le Seigneur renforcer la solidarité au sein de la famille.

**A Ma Belle Sœur : Perpétue Uro-ogon**

Dans la vie il ya des moments ou il faut savoir dire merci. Je pense que cet instant mémorable en est un. Plus qu'une belle sœur, tu as été pour moi la grande sœur que

j'ai jamais eu. N'eut été ton hospitalité, ton soutien et ta capacité d'accepter les gens tels qu'ils sont je ne serai pas a ce niveau aujourd'hui. Ce travail aussi modeste qu'il soit est le tien.

**A Marie CORDIER sans oublier Tonton Joël et Tante Joëlle CORDIER**

**A la promotion 1989 – 1995 de l'école C du CAMP SOUNDIATA de KATI**

**A toutes les victimes du paludisme, aux enfants et femmes enceintes : gardons l'espoir de contrôler complètement ce fléau qui est le paludisme.**

### **REMERCIEMENTS**

**A Mes amis d'enfance : Didier KONE, Moussa COULIBALY**

Mes chers complices, s'il y a des personnes sur terre en qui je veux bien ressembler c'est bien vous. Je profite de ce travail pour vous réitérer mon admiration. Continuez de faire régner la bonne humeur et l'harmonie autour de vous.

**A la Famille Lieutenant Moussa KALAGODIO au Génie Militaire**

**A la Famille Feu Seydou KAREMBE à Banconi**

**A la Famille Moussa KAREMBE à Banconi**

**A la Famille Feu Seydou TOULEMA à Kati**

**A la Famille Héré TOULEMA à Segou**

**A la Famille Alaye TIESSOUGUE à l'Hippodrome**

**A la Famille Georges SOMBORO à Bandiagara**

**A la Famille Colonel Macky MINTA**

**A la Famille Mamadou MINTA à Faladiè**

**A la Famille Lieutenant Colonel Louis SOMBORO au camp PARA de Djikoroni**

**A la Famille Ernest ARAMA à Lafiabougou**

**A la Famille Lieutenant Colonel Nagozié DEMBELE à Tombouctou**

**A la Famille Lieutenant Colonel Pobanou Julien KONE à Koulouba**

**A la Famille Commandant Djimé SIDIBE au Camp Soundjata de Kati**

**A la Famille Commandant Broulaye PONA à Koulouba**

**A la Famille Commandand Boubacar N CISSE au Génie Militaire**

**A la Famille Major Moussa FANE au Camp Soundjata de Kati**

**A la Classe 1970 de l'Armée Malienne**

**A la 28<sup>ème</sup> Promotion de l'Ecole Militaire Inter-Arme de Koulikoro**

Je n'oublierai jamais ce que vous avez tous fait pour moi depuis ma tendre enfance jusqu'à ce jour. Je ne saurai jamais littéralement traduire en mots tous les biens que je pense de vous. Ce travail est le votre.

**A tous les Professeurs responsables de cours à la FMPOS, pour la qualité de l'enseignement que nous avons reçu d'eux.**

A mes maîtres: Pr Agrégé Amagana DOLO, Pr Agrégé Mahamadou Ali THERA, Pr Abdoulaye DABO , Pr Alassane DICKO, Pr Boubacar TRAORE, Dr Abdoulaye DJIMDE, Dr Mouctar DIALLO, Dr Amed OUATARA; Dr Mahamadou S SISSOKO, Dr Kassoum KAYENTAO, Dr Issiaka SAGARA, Dr Sory I DIAWARA Mr Ousmane TOURE, Dr Bakary MAIGA, Dr DOUMBO Safi NIARE, Dr Mamadou TEKETE, Dr ONGOIBA Aissata ONGOIBA, Dr DOUMTABE Didier, Dr Abdoulaye KATILE, Dr Rénion SAYE, Dr Seydina A S DIAKITE Mr Mamadou WELE, Mr Mamadou BA, Mr Amadou ABATINA.

**A mes aînés :** Dr Charles ARAMA, Dr Jean Martin SOMBORO, Dr Bokary SOMBORO, Dr Honoré Anou SOMBORO, Dr Georges URO-OGON, Dr Pierre SODIO, Dr Jacques SOMBORO, Dr Dominique ARAMA, Dr Merepen Agnès GUINDO.

**Au Dr Drissa COULIBALY** sans votre soutien et votre engagement ce travail n'aurait pu être réalisé, les mots nous manquent pour vous exprimer toute notre reconnaissance, nous vous disons un grand merci.

**Aux docteurs: Issa DIARRA, Modibo DAOU, Charles ARAMA, Amadou NIANGALY**

Plus que jamais je ne vous oublierai. Vous m'avez accueilli, supporter, considérer comme votre jeune frère ; après les moments difficiles voici un cours instant de récréation. Ce travail est le vôtre. Je vous en suis sincèrement reconnaissant.

**Aux docteurs: Abdoulaye K. KONE, Ando GUINDO, Karim TRAORE, SALL A H**  
Vous n'aviez ménagé aucun effort pour la réussite de ce travail. Retrouvez ici notre profonde gratitude. Ce travail est le votre.

**A Mes compagnons de tous les jours :** Dr Yamoussa KEITA, Dr Mohamed Ag BARAIKA, M. Chebou DIALLO, Dr Idrissa Malamine TRAORE, Dr Youssouf TOLO, M. Georges Amassagou DARA, M. Sekouba KEITA, M. Sintry SANOGO, Mlle Marie Hélène SOMBORO, Dr Hamidou TRAORE, Dr Drissa GUINDO, Dr Abdoul K SANGARE : je dirai un grand merci pour les instants de fous rire qu'on a passé ensemble de Bandiagara à Mantéourou et du Pt G à Sotuba pour oublier le train-train quotidien.

**A mes cadets :** Moïse ARAMA, Jules SANGALA, Seydou ARAMA, Hamadi ARAMA, Salif SANAFI,

**A mes Amis :** Dr Youssouf TIMBINE, Dr Seydou CAMARA, Dr Moïse SOMBORO, M. Abdoulaye KAREMBE, Mlle Doussou CISSE, M. Diam BA, Lt Mahamadou DOUMBIA, M. Souleymane DIALLO, M. Abdoulaye Koné, M. David YALCOUYE, M. Laya KASSOGUE, M. Yaya PONA (AQPE), M. Abdoulaye Massama KEITA (Norton), M. Jonas DIARRA (Futur), M. Basil DAKOUO (Sam Boka).

Plus que des ami(e)s, vous êtes des frères pour moi. Tant de chemin parcouru depuis le lycée et nous sommes toujours là ensemble. Fasse le Tout Puissant raffermisse notre amitié.

**A M. Jean Baptiste URO-OGON et Sergent Chef Mahamadou KONE**

Ce travail est aussi le vôtre. Présents à tous instants courtois et attentifs vous m'avez supporté, soutenu et conseillé durant toutes ces années.

**A Mes cousins et cousines :** Amadou, Souleymane, Boukel, Seydou, Fatoumata, Yacouba, Malick, Oumar, Ami

Je vous dis tout simplement merci

**A mes neveux et nièces :** Modière, Boua Gouro, commandant, Yadia, Bourama

Qu'Allah vous donne la chance et le courage de faire mieux que moi

**A toute la promotion Ousmane DOUMBIA de 2001-2006 de la section Pharmacie de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'odontostomatologie de l'Université de Bamako :** Pour tout le temps passé ensemble, nous avons été plus que des camarades de classe. Préservons ce qu'il y'a de précieux. Bon vent à nous tous.

**Aux gestionnaires et comptables:** Danzele COULIBALY, Amadou ARAMA, Sékouba MARIKO, Mme Assa DAMBA et Sékou DOUMBO.

A toute l'équipe de l'unité de gestion des données du DEAP.

A tout le personnel du MRTC/DEAP.

A tous les chauffeurs du MRTC / DEAP

A nos partenaires : CVD, UMB, AMANET AIA

A nos guides locaux et tous les membres de l'équipe BMP de Bandiagara.

A tout le personnel du centre de santé de référence de Bandiagara.

A tous les volontaires qui ont bien voulu être les pionniers.

Aux autorités et notables et à toute la population de la ville de Bandiagara.

## **Hommages aux membres du jury**

**A notre Maître et Président du jury**

**Professeur Moussa HARAMA**

Professeur titulaire de chimie organique,

Professeur de chimie analytique qualitative,

Responsable du laboratoire de chimie à la FMPOS

Cher maître, nous sommes très touchés pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse. Nous avons bénéficié de votre enseignement de qualité au sein de cette faculté. Votre modestie, votre disponibilité et vos connaissances scientifiques immenses nous ont beaucoup marqués. Soyez assuré cher maître de notre sincère admiration et notre profond respect.

**A notre Maître et juge**

**Professeur Mahamadou Ali THERA**

Professeur Agrégé de Parasitologie-Mycologie.

Responsable de l'Unité de Développement de Vaccins Antipaludiques (MMVDU) du Malaria Research and Training Center du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP) de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS).

Cher maître, vous nous honorez en acceptant de prendre votre précieux temps pour juger ce travail. Votre simplicité, vos qualités scientifiques et humaines font de vous un maître respecté au sein de notre faculté.

Nous vous disons un grand merci et veuillez recevoir l'expression de nos sentiments de gratitude et de profond respect.

**A notre Maître et juge**

**Docteur Mahamadou Soumana SISSOKO**

Coordinateur du Cours Supérieur d'Epidémiologie pour cadres supérieurs de la santé en Afrique.

Chercheur au MRTC/DEAP de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Les mots nous manquent pour vous exprimer toute notre joie de vous compter parmi les membres de ce jury. Cher Maître, votre rigueur scientifique, votre disponibilité et votre sollicitude vis-à-vis de vos élèves témoignent votre sens élevé du travail bien fait et votre souci de transmettre vos connaissances à vos cadets.

Nous vous remercions d'avoir accepté d'analyser les données de cette étude malgré vos multiples occupations et veuillez accepter cher Maître l'expression de notre reconnaissance et notre plus grand respect.

**A notre Maître et co-directeur de thèse**

**Professeur Agrégé Bourèma KOURIBA**

Professeur d'Immunologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie.

Responsable de l'Unité d'Immunologie Cellulaire et Moléculaire des Parasites du MRTC/DEAP.

Responsable Assurance qualité du centre National de Transfusion Sanguine du Mali

Permettez-nous de vous remercier cher Maître de la confiance que vous nous avez faite en nous confiant ce travail.

Nous avons toujours admiré vos qualités scientifiques et humaines.

Vous avez cultivé en nous le sens du travail bien fait et la rigueur scientifique.

Recevez ici cher Maître toute notre reconnaissance et nos sincères remerciements.

Soyez rassurés de notre entière disponibilité.

**A notre Maître et Directeur de thèse**

**Professeur Ogobara K. DOUMBO**

Professeur Titulaire de Parasitologie-Mycologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Médecin chef du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaire, (DEAP).

Directeur du Pôle d'Excellence de Recherche sur le Paludisme, Malaria Research and Training Center (MRTC).

Membre correspondant de l'Académie Nationale de Médecine de France.

Membre honoraire « Alpha Oméga Alpha Honor Medical Society » des États Unis d'Amérique.

Permettez-nous de vous remercier cher Maître, pour la confiance que vous nous avez faite en nous acceptant dans votre centre.

Votre rigueur scientifique, votre persévérance et votre dévouement constant pour un travail bien fait, font de vous un chercheur émérite.

Les mots nous manquent pour vous exprimer toute notre gratitude, nous vous disons tout simplement MERCI.

Que le Seigneur vous rende vos bienfaits et qu'il nous permette de vous rendre hommage en ayant la force, le courage et la chance de suivre vos pas.

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique  
**AIA**: Afro Immuno Assay  
**AMANET**: African Malaria Network Trust  
**BMP**: Bandiagara Malaria Project  
**CD36**: Cluster of différentiation 36  
**cm** : Centimètre  
**CRMT**: Centre Régional de Médecine Traditionnelle  
**CTA**: Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine  
**DEAP** : Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires  
**°C**: Degré celsius  
**ELISA** : Enzyme Linked Immunosorbent Assay  
**FM** : Frottis Mince  
**G6PD** : Glucose-6-Phosphate-Dehydrogenase  
**GE**: Goutte Epaisse  
**g** : Gramme  
**Hb** : Hémoglobine  
**HLA** : Human Leukocyte Antigen  
**IC** : Incidence Clinique  
**Ig** : Immunoglobuline  
**IG** : Indice Gamétocytaire  
**INRSP** : Institut National de Recherche en Santé Publique  
**IP** : Indice Plasmodique  
**IAS** : Indice d'Antigène Sporozoïtique  
**IS** : Indice Splénique  
**Kg** : Kilogramme  
**µl** : Microlitre  
**mg** : Milligramme  
**mg/kg** : milligramme par kilogramme  
**ml** : Millilitre  
**mm<sup>3</sup>**: Millimètre cube  
**mn** : Minute  
**MRTC**: Malaria Research and Training Center  
**NIH**: National Institutes of Health

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**Pf**: *Plasmodium falciparum*  
**Pk** : *Plasmodium knowlesi*  
**Pm**: *Plasmodium malariae*  
**Po**: *Plasmodium ovale*  
**Pv**: *Plasmodium vivax*  
**PCR**: Polymerase Chain Reaction  
**PfHRP2** : *Plasmodium falciparum* Histidine Rich Protein 2  
**pH**: Potentiel d'hydrogène  
**PIB** : Produit Intérieur Brut  
**PLDH** : *Plasmodium* Lactate déshydrogénase  
**QBC** : Quantitative Buffy Coat  
**SIG** : Système d'Information Géographique  
**SP** : Sulfadoxine pyriméthamine  
**SPSS** : Statistical Package for Social Science  
**Tf/μl** : Trophozoïte par microlitre  
**TIE** : Taux d'Inoculation Entomologique  
**TNF - α**: Tumor Necrosis Factor – α

## SOMMAIRE

	<b>Pages</b>
<b>CHAPITRE I: INTRODUCTION</b>	<b>29</b>
<b>CHAPITRE II:OBJECTIFS</b>	<b>33</b>
1. Objectif général	34
2. Objectifs spécifiques	34
<b>CHAPITRE III: GENERALITES</b>	<b>35</b>
1. Définition du paludisme	36
2. Rappel historique sur le paludisme	36
3 Aspects épidémiologiques du paludisme	37
3.1. Biologie des espèces plasmodiales	37
3.1.1 Classification	37
3.1.2 Cycle biologique	37
3.2 Les vecteurs	41
3.3 Les niveaux d'endémicité du paludisme	41
3.4 Les personnes à risque	42
3.5 Distribution géographique du paludisme au Mali	43
4. Manifestations cliniques du paludisme	45
4.1. Paludisme asymptomatique	45
4.2. Accès palustre simple	45
4.3. Accès palustre grave	45
5. Diagnostic biologique	46
5. 1. Signes d'orientation	46
5. 2. Diagnostic parasitologique	46
5.2.1 Méthode de mise en évidence du parasite (techniques classiques)	46
5.2.2 Méthodes indirectes de mise en évidence des constituants parasitaires	48
6. Traitement	50
6.1 Traitement curatif du paludisme	50
6.1.1. Les médicaments	50
6.2 Le schéma thérapeutique	54
6.2.1 Traitement des accès simples	54
6.2.2 Traitement du paludisme grave	54
6.3 Traitement préventif du paludisme	55

6.3.1 Chimio prophylaxie	55
6.3.2 Réduction du contact homme/vecteur	56
<b>CHAPITRE IV : METHODOLOGIE</b>	<b>57</b>
1. Lieu d'étude	58
2. Type et Période d'étude	62
3. Population d'étude et échantillonnage	62
4. Critères d'inclusion et de non-inclusion	62
5. Variables mesurées	63
5.1 Variables sociodémographiques	63
5.2 Variables cliniques	63
5.3 Variables biologiques	63
6. Techniques d'étude	64
6.1. Dépistage des cas de paludisme et suivi	64
6.1.1. Examen clinique	64
6.1.2 Définition des cas de paludisme	64
6.2. Goutte épaisse et frottis mince	66
7. Considérations éthiques	68
8. Saisie et analyse des données	68
<b>CHAPITRE V: RESULTATS</b>	<b>69</b>
1. Sociodémographiques	70
2. Cliniques	71
3. Parasitologiques	75
<b>CHAPITRE VI: DISCUSSION</b>	<b>79</b>
<b>CHAPITRE VII: CONCLUSION</b>	<b>83</b>
<b>CHAPITRE VIII: RECOMMANDATIONS</b>	<b>85</b>
<b>CHAPITRE IX: REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>87</b>
<b>RESUME</b>	<b>92</b>
<b>ANNEXE 1</b>	<b>94</b>
<b>ANNEXE 2</b>	<b>99</b>
<b>ANNEXE 3</b>	<b>106</b>

## LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figures	Pages
<b>Figure 1</b> : Cycle biologique du <i>Plasmodium</i>	40
<b>Figure 2</b> : Cartes de distribution des paludismes à <i>Plasmodium falciparum</i>	44
<b>Figure 3</b> : Cartes de distribution des paludismes à <i>P. vivax</i>	44
<b>Figure 4</b> : carte du Mali avec le site d'étude	60
<b>Figure 5</b> : Carte du site l'étude (Bandiagara)	61
<b>Figure 6</b> : Courbe de Survie de Kaplan Meier en fonction de la classe d'âge	72
<b>Figure 7</b> : Fréquence du paludisme clinique au cours des passages transversaux chez les enfants de l'étude	73
<b>Figure 8</b> : Moyenne Géométrique des densités parasitaires	78
Tableaux	
<b>Tableau I</b> : Classification et modes d'action des antipaludiques	53
<b>Tableau II</b> : Répartition des enfants selon le sexe et l'âge	70
<b>Tableau III</b> : Répartition des enfants selon l'ethnie	70
<b>Tableau IV</b> : Répartition des enfants à l'inclusion selon la déclaration des parents relative à l'utilisation de moustiquaire imprégnée	71
<b>Tableau V</b> : Incidence du paludisme clinique au cours du suivi longitudinal chez les enfants de l'étude en 2008-2009	71
<b>Tableau VI</b> : Fréquence des épisodes de paludisme au cours du suivi longitudinal	73
<b>Tableau VII</b> : Répartition du nombre d'épisodes de paludisme par classes d'âge chez les enfants	74
<b>Tableau VIII</b> : Répartition des cas de paludisme selon le statut fébrile des enfants au cours du suivi longitudinal	74
<b>Tableau IX</b> : Evolution de l'indice plasmodique par passage chez les enfants de l'étude	75
<b>Tableau X</b> : Evolution de l'indice gamétoctyrique (IG) par passage chez les enfants de l'étude	75
<b>Tableau XI</b> : Répartition des gouttes épaisses positives en fonction de l'espèce plasmodiale observées pendant le suivi longitudinal chez les enfants de l'étude	76

<b>Tableau XII:</b> Distribution mensuelle du portage de plasmodium chez les enfants de 1 à 5 ans venus en visites imprévues au cours du suivi longitudinal	76
<b>Tableau XIII :</b> Distribution mensuelle du portage de gamétocytes chez les enfants de l'étude venus en visites imprévues au cours du suivi longitudinal	77
<b>Tableau XIV :</b> Distribution par classes d'âges des porteurs de formes asexuées de plasmodium au cours des visites imprévues pendant le suivi longitudinal	77
<b>Tableau XV :</b> Distribution par classes d'âges des porteurs de gamétocytes au cours des visites imprévues pendant le suivi longitudinal	78

## **I. INTRODUCTION**

Le paludisme sévit dans la ceinture de pauvreté du monde et représente la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde intertropical [5].

Cette maladie est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante, causée par le développement et la multiplication d'abord dans le foie puis dans les hématies d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par la piqûre infectante des moustiques femelles du genre *Anophèles* [11].

Quatre espèces plasmodiales spécifiques de l'Homme étaient décrites : *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ; récemment des infections humaines par *Plasmodium knowlesi* une espèce découverte chez le singe viennent d'être décrites [29]. Parmi ces cinq espèces, *P. falciparum* est la plus répandue et la plus redoutable puisque qu'elle est responsable de l'accès pernicieux potentiellement mortel [14].

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, environ 3,3 milliards de personnes, habitant essentiellement dans les pays les plus pauvres du monde, sont exposés au paludisme. Le nombre de décès dus au paludisme est estimé avoir diminué de 985 000 en 2000 à 781 000 en 2009, dont les enfants de moins de 5 ans sont les plus touchés [32]. Environ neuf cas sur dix concernent l'Afrique subsaharienne [13]. Entre 2000 et 2008 sur les 108 pays confrontés au paludisme, plus d'un tiers ont fait état de baisses de plus de 50% des cas de paludisme. C'est dans les pays aux taux d'incidence les plus élevés que le nombre de cas a le moins chuté.

Dix pays mettent en œuvre des programmes d'éliminations d'ampleur nationale ; 6 d'entre eux sont entrés en 2009 dans la phase d'élimination. Huit pays sont en phase de pré-élimination tandis que 9 ont interrompu la transmission et s'emploient à empêcher que la maladie ne réapparaisse [31].

En Afrique au Sud du Sahara, 30% des admissions hospitalières en pédiatrie et 40% des consultations au dispensaire ont pour cause le paludisme [16]. Mortalité infantile et maternelle élevée, insuffisance pondérale à la naissance, absentéisme scolaire et faible productivité agricole, sont les principaux maux dont le paludisme est responsable sur ce continent. Cette maladie frappe surtout les pauvres qui vivent en zones rurales dans des habitations qui ne les protègent guère contre les piqûres des moustiques. En débilitant les bras valides et réduisant ainsi leur productivité, la maladie ne fait que les appauvrir encore plus. On estime à 12 milliards de dollar [22]

la perte annuelle du PIB due au paludisme en Afrique alors qu'une fraction de cette somme suffirait à le maîtriser.

Au Mali le paludisme est une cause principale de morbidité et de mortalité, avec une transmission saisonnière. Le paludisme constitue 48% des motifs des consultations dans la population générale dont 59,8% chez les enfants de 0 à 5 ans, le taux de létalité du paludisme grave et compliqué au service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré a été de 15,3% en 2001 [25]. *P. falciparum* représente 85 à 95% de la formule parasitaire au Mali [16].

Au cours de ces dernières années, le paludisme est de retour dans les zones où il avait été éradiqué depuis les années 1950 et la transmission s'étend de plus en plus dans les zones où le paludisme n'avait jamais été documenté dans le passé [18].

La lutte antipaludique repose à présent sur l'utilisation des médicaments pour éliminer les parasites, des supports imprégnés d'insecticides contre les vecteurs et des combinaisons stratégiques de ces outils en fonction de l'environnement social, économique et écologique.

Toutefois, l'émergence et l'extension du phénomène de résistance des parasites aux médicaments et des vecteurs aux insecticides handicapent sérieusement l'efficacité de ces outils [27].

La nécessité et l'initiative actuelle de faire reculer le paludisme dans le monde et la stratégie vaccinale ont été adoptées au Mali notamment par :

- la prise en charge précoce et gratuite du traitement des cas de paludisme simple avec les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine chez les enfants de 0 à 5 ans ;
- la distribution à grande échelle de moustiquaires imprégnées d'insecticide ;
- le traitement préventif intermittent avec la sulfadoxine pyriméthamine chez les femmes enceintes ;
- et la pulvérisation intra domiciliaire d'insecticides là où cela est applicable, ainsi que d'autres mesures de la lutte anti-vectorielle, adaptées aux conditions locales.

En plus, par anticipation, le MRTC s'est engagé dans la recherche vaccinale et a réalisé une dizaine d'essais cliniques de vaccins antipaludiques, dont cinq essais conduits à Bandiagara depuis 2003

A Bandiagara depuis 1993 plusieurs études ont été menées dont une étude d'incidence en 1999 en prélude aux essais vaccinaux. Pour voir s'il ya eu une modification de l'épidémiologie locale du paludisme suite aux essais vaccinaux et à l'introduction des nouvelles stratégies de lutte contre le paludisme, nous avons initié cette étude pour évaluer l'incidence du paludisme chez les enfants de 1 à 5 ans

**Question de recherche :** De 1999 à nos jours, les différents essais vaccinaux et la nouvelle stratégie de lutte adoptée au niveau national ont ils eu un impact sur l'incidence du paludisme à Bandiagara ?

**Hypothèse :** De 1999 à nos jours l'incidence du paludisme a baissé à Bandiagara.

## **II. OBJECTIFS**

## **1. Objectif général**

Evaluer l'incidence du paludisme chez les enfants âgés de 1 à 5 ans à Bandiagara.

## **2. Objectifs spécifiques**

- Déterminer l'incidence du paludisme chez les enfants de 1 à 5 ans.
- Calculer les indices plasmodique et gamétocytaire mensuels pendant la saison de transmission
- Mesurer la place du paludisme dans les accès fébriles chez les enfants de 1 à 5 ans à Bandiagara.
- Déterminer les moyennes géométriques mensuelles des densités parasitaires au cours de l'étude

### **III. GENERALITES**

## 1. Définition du paludisme

Le paludisme est l'ensemble des manifestations cliniques causées par la présence dans le sang d'un protozoaire de genre *Plasmodium* transmis à l'homme par la piqûre infectante de la femelle du moustique du genre *Anopheles*.

## 2. Rappel historique sur le paludisme

Le paludisme est une maladie parasitaire qui sévissait déjà à l'antiquité.

En Égypte, 1600 avant J.C., sont décrits sur des papyrus l'association frissons-fièvre et splénomégalie, ainsi que les mesures à prendre pour éviter l'entrée dans les maisons de "vapeurs provoquant des fièvres" et la concordance entre les crues du Nil et l'apparition des fièvres intermittentes.

Au IV<sup>ème</sup> siècle avant J.C., Hippocrate a réalisé ses premières descriptions cliniques des fièvres palustres avec la triade classique "frissons-sueur-fièvre" selon des séquences quotidiennes, tierces ou quartes.

Au II<sup>ème</sup> siècle avant J.C., les Grecs et les Romains ont révélé une corrélation étiologique entre les fièvres intermittentes et la proximité de marécages. Le terme italien de "mal aria" traduit bien la liaison faite par les Italiens entre les fièvres et les miasmes véhiculés dans l'air. Le terme francophone de paludisme, introduit par Laveran (1893), traduit la liaison "fièvres-marais" (palud = marais).

En 1717, Lancisi suggère que le paludisme est dû à un poison des marais transmis par les moustiques qui inoculent "les mauvaises humeurs dans le sang".

A la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, le médecin militaire Alphonse Laveran fut le premier à démontrer la nature *parasitaire* de l'affection en détectant "des éléments pigmentés dans les globules rouges des malades atteints de fièvres palustres, qui se présentent sous formes de croissant, de sphères, de flagelles" et l'appellera "*Oscillaria malariae*" (1881) [17].

En Italie, les travaux de Golgi (1889), de Grassi et Faletti (1892) sur *Plasmodium vivax* et *Plasmodium malariae*, et de Welch (1897), Marchiafava, Celli (1885) et de Faletti, Grassi sur *Plasmodium falciparum* confirment l'origine parasitaire et l'identité spécifique des parasites.

Aux États-Unis, Mac Callum (1898) montre l'origine des formes sexuées des formes sanguines chez *Plasmodium falciparum* avec la formation de microgamètes, puis examine la fécondation donnant un "ookinète".

Entre 1895 et 1898, Ross s'acharne à montrer que le paludisme pouvait être transmis par les moustiques. Après de nombreuses dissections d'anophèles, il observe que vers le 7 ou 8ème jour des capsules éclatent libérant de nombreux bâtonnets qui se concentrent dans les glandes salivaires. Il peut alors conclure que le paludisme est transmis d'une personne malade à un sujet sain par l'espèce appropriée de moustique qui l'inocule en le piquant [23]. En 1907, le travail de Ross sera récompensé par le prix Nobel de Médecine.

En même temps, Grassi, Bastianelli et Bignami (1899) décrivent le cycle complet de développement chez *Anopheles claviger* de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* et *Plasmodium malariae* grâce à une substitution involontaire de moustique de *Culex* à *Anopheles*.

### 3. Aspects épidémiologiques du paludisme

#### 3.1 Biologie des espèces plasmodiales

##### 3.1.1 Classification [28]:

Les parasites responsables du paludisme appartiennent

- au Règne des **Protistes** ;
- au phylum des **Apicomplexa**
- à la classe des **Haemosporidea** ;
- à l'Ordre des **Haemosporida** ;
- à la famille des **Plasmodiidae** ;
- au genre ***Plasmodium*** ;
- Cinq espèces de *Plasmodium* ont été décrites chez l'Homme : ***P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. knowlesi*.**

##### 3.1.2 Cycle biologique

Les recherches entreprises ces dernières années, pour la mise sur le marché de nouveaux médicaments et les essais de mise au point d'un vaccin antipaludique, ont

considérablement enrichi la connaissance de la biologie du parasite et ont mis en évidence la complexité des relations entre le parasite et ses hôtes. Les plasmodium sont des protozoaires intracellulaires dixénes. Leur cycle biologique est complexe et se déroule chez deux hôtes : l'Homme (hôte intermédiaire chez qui se déroule le cycle schizogonique asexué) et l'anophèle femelle (vecteur hôte définitif chez lequel se déroule le cycle sporogonique sexué) (Fig.1).

**- Schizogonie ou multiplication asexuée chez l'Homme :**

**- Schizogonie hépatique ou exo-érythrocytaire :**

Au cours de son repas sanguin, un moustique infesté injecte dans un capillaire des sporozoïtes, formes infestantes contenues dans ses glandes salivaires. Ces sporozoïtes ne font que transiter une demi-heure dans les capillaires sanguins et, en 24 heures, gagnent le foie. Ils pénètrent dans les hépatocytes. Leur développement et leur multiplication repoussent en périphérie le noyau de la cellule et finit par constituer une masse multinucléée appelée schizonte ou corps bleu. La cellule éclate, libère de nombreux mérozoïtes. Certains parasites restent quiescents dans l'hépatocyte, sans se transformer en corps bleu (hypnozoïtes). Après un temps variable, génétiquement déterminé, ces hypnozoïtes entrent en division. Ce phénomène n'existe que chez les espèces *P. vivax* et *P. ovale*, expliquant les accès de reviviscence schizogonique tardifs.

**- Schizogonie érythrocytaire ou endo-érythrocytaire :**

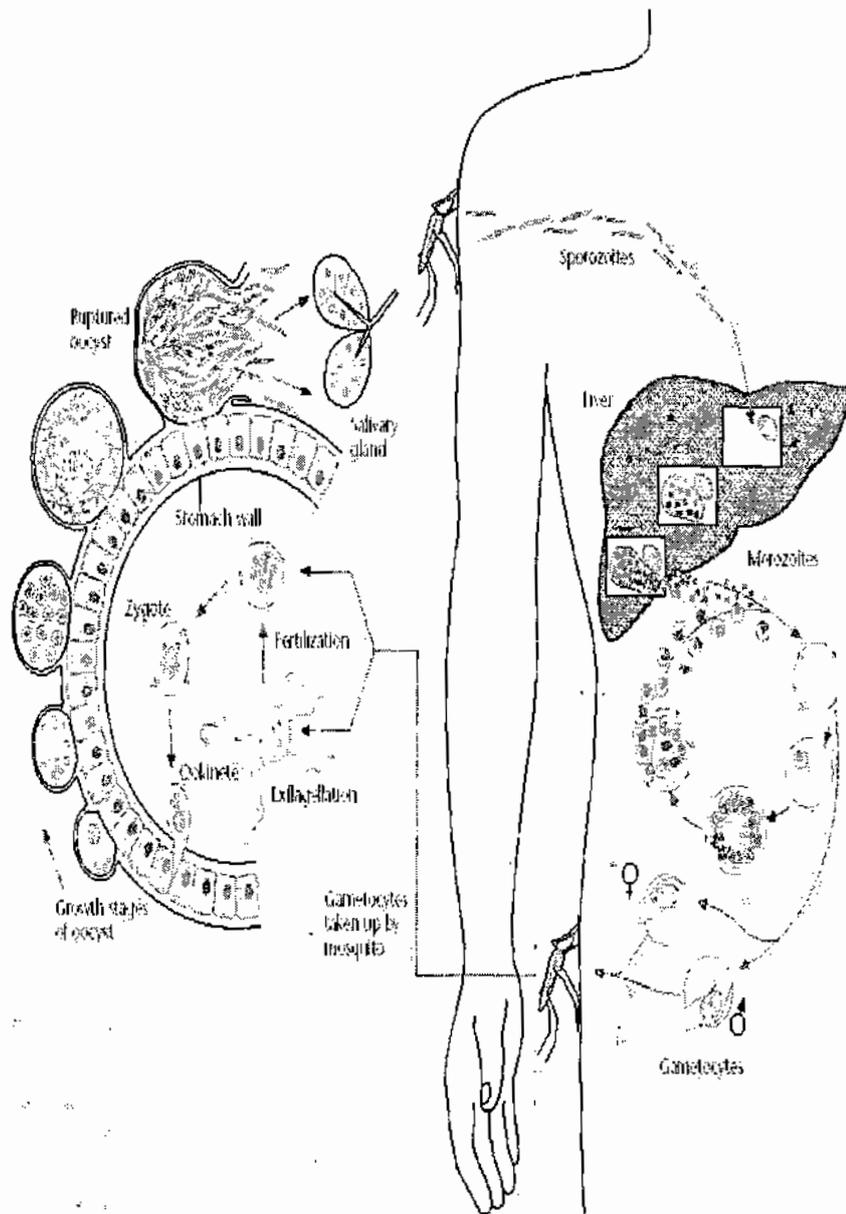
Les mérozoïtes libérés gagnent la circulation sanguine, pénètrent par endocytose dans une hématie et deviennent chacun un trophozoïte. Les mérozoïtes présentent une affinité pour tous les globules rouges. Le processus de pénétration du mérozoïte à l'intérieur de l'hématie se fait en trois étapes : la reconnaissance, la réorientation ou l'adaptation conformationnelle du mérozoïte au globule rouge et la pénétration qui s'accompagne de la libération du contenu des organites apicaux du mérozoïte (rhoptries et micronèmes). Celui-ci se développe, grossit et son noyau se divise. Il en résulte un schizonte, qui se charge progressivement d'un pigment spécifique d'origine parasitaire, l'hémozoïne ou pigment malarique. La multiplication des noyaux forme dans l'hématie un corps en rosace. Parallèlement, apparaissent dans l'hématie

selon l'espèce plasmodiale en cause, des granulations de Schüffner (*P. vivax*, *P. ovale*), des taches de Maurer (*P. falciparum*) ou des ponctuations de Ziemann (*P. malariae*).

Le corps en rosace, dilaté et mûr, éclate ; cet éclatement est contemporain de l'accès thermique clinique. L'hémozoïne libérée est phagocytée par des leucocytes polynucléaires ou mononucléaires qui deviennent mélanifères. Ils déversent cette charge pigmentaire dans les tissus, au niveau des cellules du système monocyte-macrophage (cellules de Küpffer du foie et histiocytes de la rate). Les mérozoïtes libérés vont parasiter une nouvelle hématie et poursuivre le cycle intra-érythrocytaire. Chaque cycle schizogonique dure 48 heures chez *P. vivax*, *P. ovale* et *P. falciparum* (fièvre tierce) ou 72 heures chez *P. malariae* (fièvre quarte). Ce cycle intra érythrocytaire est responsable de la pathologie liée au paludisme. Après plusieurs schizogonies, apparaissent dans les hématies des éléments à potentiel sexué, les gamétocytes, qui ne poursuivront leur développement que s'ils sont absorbés par un anophèle femelle.

#### - Sporogonie ou multiplication sexuée chez l'anophèle :

Après une piqûre sur un paludéen, l'anophèle femelle absorbe toutes les formes sexuées et asexuées (des schizontes, des corps en rosace, des gamétocytes) du parasite. Les éléments asexués sont digérés et seuls les gamétocytes ingérés poursuivent le cycle [12]. Les gamétocytes absorbés, à potentiel sexuel mâle ou femelle parviennent dans l'estomac du moustique. Le gamétocyte mâle se transforme en gamète par exflagellation et le gamétocyte femelle par expulsion du corpuscule chromatinien. Cette exflagellation ne se produit pas dans l'organisme humain, mais peut être obtenue dans le sang humain mis entre lame et lamelle, et grâce à des modifications physico-chimiques. La fécondation du gamète femelle (gamogonie) donne un œuf appelé zygote. Le zygote se transforme en un œuf mobile, encore appelé ookinète. L'ookinète s'implante sous la paroi de l'estomac du moustique en formant l'oocyste, dans lequel, par division, s'individualisent les sporozoïtes (sporogonie). L'éclatement de l'oocyste libère les les sporozoïtes, éléments mobiles. Ces sporozoïtes gagnent préférentiellement les glandes salivaires du moustique : à partir de ce réservoir, ils pourront être injectés avec la salive lors d'une piqûre infestante. Chez le moustique, l'ensemble de ce cycle se déroule en 10 à 40 jours, selon la température extérieure et les espèces en cause.



**Figure 1 : Cycle biologique du *Plasmodium*.** Adapté de Sherman I. W, Encyclopedia of life science © 2001 Nature Publishing Group.

### 3.2 Les vecteurs

Les vecteurs du paludisme humain sont des moustiques femelles appelés *Anophèles*. Les anophèles appartiennent au phylum des Arthropodes, à la classe des Insectes, à l'ordre des Diptères, au sous-ordre des Nématocères, à la famille des Culicidae, à la sous famille des Anophelinae et au genre *Anopheles*.

On compte environ 400 espèces anthropophiles et zoophiles d'anophèles dans le monde. Mais seules 60 d'entre elles sont des vecteurs du paludisme dans les conditions naturelles. Les mâles se nourrissent uniquement de jus sucré, ils ne piquent pas. Les femelles ont besoin de protéines pour assurer le développement de leurs ovaires ; elles le puisent dans le sang des vertébrés, dont l'homme. Seules les femelles sont donc capables de transmettre l'agent pathogène du paludisme. En Afrique tropicale les vecteurs majeurs sont : *Anopheles gambiae* s.l. qui est un complexe d'espèces (*An. arabiensis*, *An. melas*, *An. gambiae* s.s), *An. funestus*, *An. moucheti*, *An. nili*. [24]

Les principaux vecteurs du paludisme au Mali sont *An. gambiae* s.s. qui présente plusieurs formes chromosomiques (*Mopti*, *Bamako*, *Savana*), *An. arabiensis* et *Anophèles funestus* [21]

### 3.3 Les niveaux d'endémicité du paludisme

L'étude de l'indice splénique et indice plasmodique permet de classer le paludisme selon les niveaux de transmission : Classification de Kampala (indice splénique) (Novembre 1950) et de Yaoundé (juillet 1962) (Indice plasmodique) [24]

Une zone est dite :

- **Hypoendémique** si IS : 0-10 %, IP  $\leq$  25 %.

Dans cette zone l'état de prémunition de la population est faible. Il existe un risque d'épidémie grave selon les conditions climatiques. Le paludisme touche tant les enfants que les adultes.

- **Mésioendémique** si IS : 11-50 %, IP : 26-50 %.

Dans cette zone, l'état de prémunition moyen de la population est faible, le risque épidémique existe. Des cas d'accès perniciose sont observés chez l'adulte jeune.

- **Hyperendémique** si IS : 51-75 %, IP : 51-75 %.

L'état de prémunition est correct. Il n'existe pas de risque épidémique (sauf en milieu urbain). Le risque est important pour le nouvel arrivant. La forte mortalité infantile dans cette zone est liée au paludisme. Le paludisme viscéral évolutif est présent.

- **Holoendémique** si IS : >75 %, IP > 75%.

Dans les zones des barrages, surtout si la population n'intègre pas la lutte contre le vecteur. L'état de prémunition est correct. Une forte mortalité infantile est liée au paludisme ; existence de splénomégalie palustre de l'adulte ; une morbidité importante.

### **3.4 Les personnes à risque**

- Les enfants vivants dans les régions de forte endémicité ; en particulier ceux de moins de 5 ans.
- Les personnes de tout âge dans les régions de faible endémicité.
- Les voyageurs venant de régions où il n'existe pas de transmission de paludisme à *P. falciparum* qui se rendent dans une région impaludée ; le séjour peut porter sur un voyage dans un seul pays ou entre plusieurs pays.
- Les personnes qui retournent dans des régions fortement endémiques après quelques années d'absence.
- Les femmes enceintes non immunes (à risque pour toutes les complications).
- Les femmes enceintes semi-immunes, particulièrement les primigestes (à risque de développer une anémie sévère).

La femme enceinte et l'enfant à naître sont particulièrement vulnérables face au paludisme, cause majeure de mortalité périnatale, de faible poids de naissance et d'anémie maternelle [10].

L'infection palustre pendant la grossesse est un problème majeur de santé publique survenant dans toutes les régions tropicales et subtropicales. Dans la plupart des zones d'endémie, les femmes enceintes représentent le principal groupe d'adultes exposé à la maladie. Le phénomène a surtout été étudié en Afrique subsaharienne qui totalise 90 % de la charge mondiale de morbidité et de mortalité liée au paludisme. Pendant la grossesse, cette charge est essentiellement imputable à *Plasmodium falciparum*, qui est l'espèce la plus courante en Afrique. Chaque année,

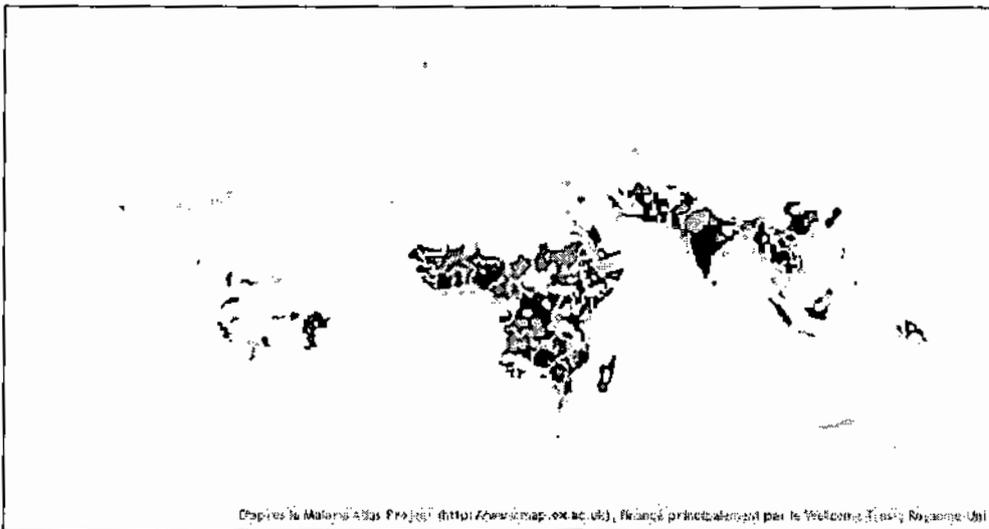
on recense 30 millions au moins de grossesses chez des femmes vivant dans des régions impaludées d'Afrique, dont la plupart résident dans des zones de transmission relativement stable [10].

### 3.5 Distribution géographique :

Parmi les cinq espèces de *Plasmodium* infectant l'homme (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax* et *P. Knowlesi*), *P. falciparum* est le principal responsable des formes potentiellement mortelles. Il est répandu sur l'ensemble de la zone intertropicale (Fig.2). *P. vivax* possède également une large répartition (Fig.3). *P. malariae* présente une répartition plus clairsemée grossièrement superposable à celle de *P. falciparum*. *P. ovale* est essentiellement retrouvé en Afrique intertropicale. Enfin, *P. knowlesi* a été décrit dans le Sud-Est Asiatique.

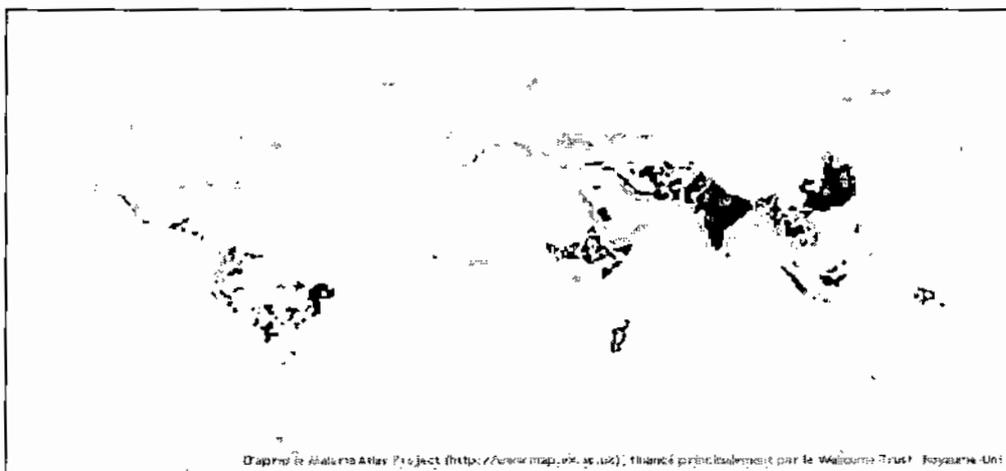
Au Mali, cinq faciès épidémiologiques de transmission du paludisme ont été décrits par Doumbo O. [7]. Ce sont :

- **la zone de transmission saisonnière longue**, de quatre à six mois au sud. Elle correspond à la région soudano-guinéenne. Le paludisme y est holo-endémique avec un indice plasmodique supérieur à 75% de juin à novembre ;
- **la zone de transmission saisonnière courte à quatre mois dans les régions de la savane nord soudanienne et du sahel**. Le paludisme y est hyper endémique avec un indice plasmodique variant entre 50 et 75% ;
- **La zone subsaharienne au Nord**, où la transmission est sporadique voire épidémique, l'indice plasmodique est inférieur à 5% ;
- **La zone du delta intérieur du fleuve Niger et les zones de retenue d'eau et de riziculture (barrage)** où la transmission est bimodale voire plurimodale. En début de pluie, la période de décrue et de mise en eau des casiers rizicoles. Le paludisme est de type méso endémique avec un indice plasmodique inférieur à 40% ;
- **Le milieu urbain** en particulier celui de Bamako est impropre à l'impaludation (pollution des gîtes, médicalisation etc.). Le paludisme y est hypo endémique avec un indice plasmodique inférieur à 10% cette hypo endémicité du milieu urbain expose les enfants citadins aux formes graves et compliquées du paludisme, souvent à un âge avancé par rapport aux enfants des zones rurales [8].



**Figure 2 :** Cartes de distribution du paludisme à *Plasmodium falciparum*. Les zones en rouges sont celles où l'on rencontre *P. falciparum*.

Malaria Atlas Project (<http://www.map.ox.ac.uk>) Wellcome trust, Royaume-Uni



**Figure 3 :** Cartes de distribution du paludisme à *P. vivax*. Les zones en bleu sont celles où l'on rencontre *P. vivax*.

Malaria Atlas Project (<http://www.map.ox.ac.uk>) Wellcome trust, Royaume-Uni

## **4 Manifestations cliniques du paludisme**

On distingue plusieurs formes cliniques du paludisme selon la symptomatologie de la maladie. Le paludisme qu'il soit clinique ou asymptomatique, survient à la suite de l'infestation par une espèce (infection monospécifique), deux espèces (bi-infection) ou trois espèces simultanément (infection triple).

### **4.1 Paludisme asymptomatique**

Le paludisme asymptomatique se définit comme étant l'absence de manifestations cliniques chez un sujet présentant des formes asexuées du parasite à l'examen du sang périphérique. De tels sujets sont dits porteurs sains et constituent un important réservoir de virus en zone d'endémie. Ce portage asymptomatique peut évoluer à tout moment vers un paludisme simple ou grave.

### **4.2 Accès palustre simple**

Les accès palustres simples ne comportent pas de signes de malignité, mais peuvent à tout moment évoluer vers la forme grave ; d'où l'importance de leur diagnostic et de leur traitement précoce. Ils apparaissent après une incubation brève de 7 à 15 jours suivant la piqûre infectante. La maladie est caractérisée par l'existence dans le sang de l'individu de formes asexuées d'une ou plusieurs espèces plasmodiales, accompagnée de signes tels que la fièvre périodique, l'asthénie, les vomissements etc.

### **4.3 Accès palustre grave**

Selon l'OMS, le paludisme grave se définit par la présence de formes asexuées de *P. falciparum* à l'examen microscopique du sang périphérique, associée à une ou plusieurs des manifestations suivantes [30] :

Signes/symptômes majeurs :

- Neuropaludisme (Coma score Blantyre  $\leq 2$ )
- Crises convulsives ( $> 1 / 24$  h)
- Anémie grave (Hématocrite  $< 15$  % et Hb  $< 5$  g /dl),
- Insuffisance rénale (diurèse  $< 400$ ml ou créatinine  $> 265$  ml /l),
- Œdème pulmonaire,
- Hypoglycémie ( $< 2,2$  mmol/l ou 0,4g/l),

- Collapsus circulatoire,
- Hémorragie diffuse,
- Hémoglobinurie massive,
- Acidose sanguine.

Il existe d'autres signes contingents qui ne suffisent cependant pas à elles seules à définir l'accès grave :

Signes/symptômes mineurs :

- Obnubilation ou prostration,
- Parasitémie élevée (>5% chez les sujets non immuns),
- Ictère (clinique ou bilirubine >50 mmol/l ou > 30 mg/l),
- Hyperthermie ( $\geq 41^\circ$ ) ou une hypothermie ( $\leq 36^\circ$ ).

## **5 Diagnostic biologique**

### **5.1 Signes d'orientation**

Toute fièvre au retour d'une zone d'endémie palustre doit être suspecte de paludisme.

L'hémogramme montre une anémie de type hémolytique, d'intensité variable, une leucopénie inconstante parfois remplacée par une hyperleucocytose modérée à polynucléaires neutrophiles, enfin, une thrombopénie presque toujours observée dans le paludisme à *P. falciparum* mais aussi, à un degré moindre, lors des accès à *P. vivax* et *P. ovale*.

### **5.2 Diagnostic parasitologique**

Il s'agit d'un diagnostic d'urgence chez les groupes à risque. Il consiste en la mise en évidence des formes sanguines du parasite dans un étalement de sang sur une lame porte objet. Le prélèvement sanguin doit être effectué le plus près possible du pic thermique.

#### **5.2.1 Méthode de mise en évidence du parasite (techniques classiques)**

##### **- Le Frottis mince (FM)**

Le frottis mince est utilisé dans le diagnostic d'urgence du paludisme. Une goutte de sang prélevée au bout du 3ème ou 4ème doigt est déposée à l'extrémité d'une lame porte-objet, une deuxième lame qu'on incline d'environ  $45^\circ$  est amenée au contact de cette goutte de sang, puis dans un mouvement régulier et ininterrompu, la lame inclinée entraîne derrière elle ce sang qui s'étale en couche unistratifiée. La

préparation est d'abord fixée au méthanol absolu pendant quelques secondes avant d'être colorée au Giemsa. Ce frottis montre des parasites dont le cytoplasme est coloré en bleu et le noyau en rouge. La lecture est faite au microscope optique à immersion à l'objectif 100. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'hématies parasitées. Les avantages de cette technique sont sa rapidité et la mise en évidence de l'espèce plasmodiale en cause. Cependant, le frottis mince ne permet pas de détecter les faibles parasitémies (moins de 200 parasites par  $\mu\text{l}$ ).

#### - La Goutte épaisse (GE)

C'est une technique de microconcentration sur lame. Une petite goutte de sang prélevée au troisième ou au quatrième doigt est déposée au milieu d'une lame porte-objet. Avec le bout d'une seconde lame, la goutte est uniformément étalée sur une surface de 1 à 1.5 cm de diamètre. Elle est colorée après séchage à la température ambiante au Giemsa dilué à 10% pendant 15 mn et lue au microscope à l'objectif 100. Elle doit être effectuée par un technicien spécialisé. Son principal avantage est le diagnostic de la maladie dans les cas de faible parasitémie (10 à 20 parasites par  $\mu\text{l}$  de sang). Colorée au Giemsa, elle montre les parasites sans le repère de l'hématie. Les résultats sont exprimés en nombre de parasites par  $\mu\text{l}$  de sang. Elle permet également de déterminer la charge parasitaire et d'établir des indices épidémiologiques (l'indice plasmodique et l'indice gamétocytaire). Il est à signaler que ces deux techniques (GE et FM) demandent un microscopiste bien expérimenté et une source de lumière.

#### - Quantitative Buffy Coat (QBC)

C'est une méthode d'immunofluorescence directe. Le principe consiste à concentrer une petite quantité de sang par centrifugation dans un micro tube à hématocrite. Les globules rouges parasités se trouvent aussi à l'interface des leucocytes des hématies saines. L'acridine orange, agent intercalant spécifique des acides nucléiques, contenu dans les noyaux fait apparaître le parasite avec une fluorescence verte ou jaune orangée à l'intérieur de l'hématie. Le QBC a une sensibilité supérieure à celle de la goutte épaisse. Elle est intéressante dans les formes pauci-parasitaires, dans la surveillance de l'évolution de l'infection. Son principal inconvénient est la difficulté d'établir un diagnostic d'espèce et son coût élevé comparé à celui de la goutte

épaisse. En outre la nécessité d'avoir un microscope à fluorescence peut limiter les petites structures dans l'acquisition de cet appareil.

### **5.2.2 Méthodes indirectes de mise en évidence des constituants parasitaires**

#### **- Tests rapides : (Parasight F et l'OptiMAL-IT)**

Des bandelettes de nitrocellulose sont utilisées pour réaliser la détection de protéines (pfHPR2) pour le test de Parasight F ou d'enzymes parasitaires (pLDH) pour le test d'OptiMAL-IT. Ces tests ne nécessitent qu'un minimum de matériel et une formation minimale. Leur interprétation est simple.

##### **o Parasight F**

Il consiste en la recherche dans le sang total de l'antigène protéique de type II riche en histidine (HPRII) de *Plasmodium falciparum*. La protéine pfHPR2 (*P. falciparum* Histidine rich protéine 2) est relativement spécifique de ce parasite. L'utilisation de bandelettes sur lesquelles ont été fixés des anticorps anti-pfHPR2 donne une idée assez exacte de la présence ou non de parasite dans l'échantillon. Ce test a l'avantage d'être manuel et rapide pour le diagnostic du paludisme à *P. falciparum*. Le kit est transportable partout, manipulable par un non-spécialiste. Cependant, il n'apporte pas de données quantitatives. D'autre part, ce test reste positif de nombreux jours après la disparition des parasites.

##### **o L'OptiMAL-IT**

C'est un test dont le principe est basé sur la détection d'une enzyme métabolique intracellulaire abondante produite par les plasmodies dans le sang. Cette enzyme, la lactate déshydrogénase plasmodiale (pLDH), est produite par les formes asexuées (trophozoïtes) et sexuées (gamétocytes) du parasite et elle est rapidement détectée par une série d'anticorps monoclonaux dirigés contre des isoformes de l'enzyme permettant de faire une différenciation entre les espèces plasmodiales. Il n'y a aucune réaction croisée avec la LDH humaine. Des bandelettes de nitrocellulose sont utilisées pour réaliser la détection de la pLDH.

Ce test est plus performant que le précédent et mieux adapté au diagnostic de l'infection aiguë. Malgré le confort et les qualités de ces tests, ils ne peuvent

remplacer à 100% l'observation microscopique d'un frottis sanguin et d'une goutte épaisse.

- **L'ELISA :**

Il consiste à fixer sur un support solide des éléments contenus dans le liquide biologique. Ces antigènes solubles sont ensuite détectés à l'aide d'un anticorps marqué par une enzyme et le complexe antigène-anticorps marqué par l'enzyme sera révélé par addition d'un substrat spécifique de l'enzyme. Cette technique confirme un diagnostic de paludisme lorsque la parasitémie a été réduite par un traitement antipaludique. Elle permet également de suivre la guérison par la décroissance du taux des anticorps. L'inconvénient de cette technique est que les anticorps apparaissent avec un retard de plusieurs jours sur la parasitémie et disparaissent plus tard. En zone d'endémie cet examen a peu d'intérêt. Il est surtout utilisé dans les pays non endémique principalement dans les centres de transfusion sanguine.

- **La Polymerase Chain Reaction (PCR)**

Elle consiste à synthétiser *in vitro* en plusieurs copies un fragment de gène codant pour une protéine du plasmodium en utilisant deux amorces spécifiques. Cette technique est très spécifique et très sensible. Elle peut en plus du diagnostic permettre d'identifier les parasites résistants à certains médicaments par la recherche de mutations spécifiques. Les inconvénients de cette technique sont : sa lourdeur, son coût onéreux et la nécessité d'un personnel qualifié et d'un équipement approprié.

## 6 Traitement

### 6.1 Traitement curatif du paludisme

La prise en charge rapide et adéquate du paludisme simple par des molécules efficaces permet d'éviter l'évolution vers les formes graves de la maladie.

#### 6.1.1 Les médicaments (voir Tableau I)

##### - Alcaloïdes de quinquina

La quinine, la quinidine, la cinchonine et la cinchonidine sont les alcaloïdes extraits du quinquina (*Cinchona succirubra*, *Cinchona ledgeriana*). La quinine est l'antipaludique de référence dans la prise en charge des formes graves de paludisme. Il est commercialisé sous le nom plus connu de **Quinimax®**.

- **Classe** : alcaloïdes extraits de l'écorce de quinquina, elle comprend les sels de quinine et des associations de quinine, quinidine, cinchonine et cinchonidine.
- **Mode d'action** : la quinine est un schizonticide érythrocytaire rapide.

La quinidine, cinchonine et cinchonidine ont une action additive possible.

- **Pharmaco- cinétique** : son absorption orale est rapide et le pic plasmatique est atteint en 1-3 h. Elle a une forte liaison protéique permettant une distribution dans tous les fluides corporels. Elle traverse la barrière placentaire et est présente dans le LCR. Son métabolisme hépatique est important et sa demi-vie d'élimination est de 10 à 12 h chez le sujet sain. Son élimination est urinaire, principalement sous forme de métabolites hydroxylés. Son volume de distribution est plus faible chez le jeune enfant que chez l'adulte. Lors d'un accès palustre aigu : le volume de distribution est augmenté et la clairance systémique plus lente (de façon proportionnelle à la gravité).

- **Efficacité** : Schizonticide actif sur *P. falciparum* résistant à la chloroquine et à la SP. Il n'y a pas de documentation formelle d'une résistance à la quinine en Afrique.

- **Contre-indications** : Antécédent d'hypersensibilité à l'un des composants ou de fièvre bilieuse hémoglobinurique. Troubles de la conduction intra-ventriculaire (sauf urgence de l'accès grave ou pernicieux). Association déconseillée avec la méfloquine (prudence en cas de prise récente de méfloquine, car sa demi-vie est longue).

- **Précautions d'emploi** : Surveiller la glycémie et, si besoin, la corriger par une perfusion de solution glucosée concentrée (à 10 % ou 30 %). Une hémolyse

importante sous traitement doit faire évoquer une fièvre bilieuse hémoglobinurique et entraîné un arrêt du traitement. Surveiller la pression artérielle et la fréquence cardiaque pendant l'injection et ralentir la perfusion en cas d'arythmie. Surveiller les manifestations locales. Eviter d'associer la quinine aux antibiotiques

(tétracycline, doxycycline, clindamycine,...), car en Afrique, elle est toujours très efficace en monothérapie.

- o **Effets indésirables** : Sécrétion pancréatique d'insuline => hypoglycémie.

Convulsions à forte dose (lors des injections).

Cinchonisme : acouphènes, vertiges, céphalées, troubles de la vision, baisse de l'acuité auditive, nausées et diarrhées ; régression à la diminution des doses, nécessite rarement l'arrêt du traitement.

Photosensibilité ; allergie (prurit, urticaire, éruption cutanée généralisée, choc anaphylactique). Thrombopénie, purpura thrombocytopénique.

Anémie hémolytique aiguë parfois grave et compliquée d'insuffisance rénale aiguë (fièvre bilieuse hémoglobinurique).

Modifications mineures aux doses thérapeutiques de l'électrocardiogramme (augmentation du Qtc) sans retentissement clinique.

Manifestations locales lors des injections :

- IV : endophlébite, sclérose de la veine, en cas de perfusion trop concentrée ou d'extravasation ;
- IM : nécrose suppurative, algodystrophie sciatique, induration fibreuse => réserver cette voie aux situations où la voie IV est impossible.

- o **Présentations** :

- **Sels de quinine** : Les plus fréquents : chlorhydrate, dichlorhydrate sulfate et bisulfate, contenant respectivement 82 %, 82 %, 82,6 % et 59,2 % de quinine base. Comprimés à 224,75 et 449,50 mg de quinine base. Formes injectables contenant 150, 250 ou 300 mg/ml dans des ampoules de 2 ml.
- **Association de quinine, quinidine, cinchonine et cinchonidine** : sont disponible dans certains pays des comprimés à 125 mg et 500 mg et des solutions injectables à 125 mg par ml (125 mg dans 1 ml, 250 mg dans 2 ml, 500 mg dans 4 ml)

#### - L'artémisinine et ses dérivés

Ces produits ne doivent être utilisés qu'en association avec un autre antipaludique

- **Classe** : L'artémisinine est une lactone sesquiterpénique avec un pont peroxyde, isolée en Chine de *Artemisia annua* L. Ses dérivés utilisés en thérapeutique sont l'artésunate, l'artéméther et la dihydro-artémisinine.

- **Mode d'action** : Le fragment peroxyde paraît responsable de l'activité antipaludique, par la production intraparasitaire (catalysée par l'hème) de radicaux libres très réactifs. Il agit sur de nombreux stades du parasite, depuis les jeunes anneaux jusqu'aux schizontes matures.

- **Efficacité** : Ce sont les schizonticides les plus rapides d'action disponibles et ont une activité gamétocytochrome.

- **Effets indésirables** : ils sont généralement bien tolérés.

Ont été décrits une baisse du taux des réticulocytes et une élévation transitoire et modérées des ASAT/ALAT.

#### - Les Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine

Les Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) sont utilisées pour le Traitement du paludisme simple non compliqué causé par *Plasmodium falciparum* ou des infections mixtes associant le *P. falciparum* dans les zones avec résistance médicamenteuse significative à la Chloroquine ou la Sulfadoxine-Pyriméthamine. Les combinaisons recommandées par L'OMS sont :

- artéméther + luméfantine ou bêta-artéméther +luméfantine
- artésunate + amodiaquine
- artésunate + méfloquine

#### - Intérêt des associations à base d'artémisinine

- Réduction sensible et rapide de la biomasse parasitaire
- Disparition rapide des symptômes cliniques
- Efficacité sur *P. falciparum* polychimiorésistant
- Réduction de la charge gamétocytochrome et diminution de la transmission d'allèles résistants
- Retarde l'apparition de résistance
- Peu d'effets cliniques indésirables

**Tableau 1 : Classification et modes d'action des antipaludiques**

Classes	Molécules	Sites et modes d'action
<b>Antipaludiques naturels ou Semi-synthèse</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• quinine</li> <li>• artémisinine et dérivés</li> </ul>	Schizonticides endoérythrocytaires actifs sur les trophozoïtes endoérythrocytaires des diverses plasmodies (absence d'expérience des dérivés de l'artémisinine sur <i>P. vivax</i> , <i>P. malariae</i> et <i>P. ovale</i> ).
<b>Antipaludiques de synthèse</b>		
Amino-4-quinoléines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• amodiaquine</li> <li>• chloroquine</li> <li>• piperaquine</li> </ul>	Schizonticides sur les formes érythrocytaires du <i>Plasmodium</i> .
Amino-8-quinoléines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• primaquine</li> <li>• tafénoquine</li> </ul>	Gamétocytocides, schizonticides sur les formes intrahépatiques et endoérythrocytaires
Amino-alcools	<ul style="list-style-type: none"> <li>• halofantrine</li> <li>• luméfantrine</li> <li>• méfloquine</li> </ul>	Schizonticides sur les formes endoérythrocytaires de <i>P. falciparum</i> , <i>vivax</i> , <i>malariae</i> et <i>ovale</i> .
Sulfonamides	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sulfamides retard (sulfadoxine)</li> <li>• sulfones (dapsone)</li> </ul>	Schizonticides endoérythrocytaires par inhibition de la dihydroptéroate synthétase.
Diaminopyrimidines Biguanides	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pyriméthamin</li> <li>• proguanil</li> </ul>	Schizonticides endoérythrocytaires par inhibition de la dihydrofolate réductase.
Hydroxynaphtoquinone	<ul style="list-style-type: none"> <li>• atovaquone</li> </ul>	Inhibe le transport des électrons dans la mitochondrie, donc la synthèse d'ATP.
<b>Antibiotiques</b>		
Cyclines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tétracycline</li> <li>• doxycycline</li> </ul>	Schizonticide
Macrolides	<ul style="list-style-type: none"> <li>• clindamycine</li> <li>• spiramycine</li> <li>• azithromycine</li> </ul>	Schizonticides

## 6.2 Les schémas thérapeutiques

Pour le traitement du paludisme, l'OMS a défini des schémas :

### 6.2.1 Traitement des accès simples

- **L'antipaludique de 1<sup>ère</sup> intention** : Les médicaments de première intention pour le traitement du paludisme simple chez les enfants au Mali sont les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine notamment **Artémether-Luméfantrine** (Coartem dispersible) avec 4mg/kg d'artémether et 24mg/kg de luméfantrine pendant 3 jours consécutif et **Artésunate/Amodiaquine** avec une prise par jour pendant 3 jours. Chaque prise étant de 4 mg/kg d'artésunate + 10 mg/kg d'amodiaquine base (soit 1 comprimé à 50 mg d'artésunate et 1 comprimé à 153 mg d'amodiaquine base).

[1]

### 6.2.2 Traitement du paludisme grave

Le médicament de première intention pour le traitement du paludisme grave au Mali est la quinine. Le schéma thérapeutique recommandé est le suivant :

- Dose de charge : 20 mg/kg de poids de dichlorhydrate de quinine (soit 16 mg/kg de quinine base) en perfusion dans un soluté glucosé hypertonique (10 ml/kg de poids) à 10%, pendant 4 heures. [1]
- Dose d'entretien : 10 mg/kg de dichlorhydrate de quinine (8 mg/kg de quinine base) en perfusion dans un soluté glucosé hypertonique (10 ml/kg) à 10%, pendant 4 heures toutes les 8 heures à partir du début de la dose de charge, et on régule la perfusion en fonction de l'état d'hydratation du patient. Cette dose est maintenue jusqu'à ce que le patient puisse avaler des comprimés.

En plus du traitement antiparasitaire il faut un traitement symptomatique :

- Traitement antipyrétique : Paracétamol ou acide acétyle salicylique,
- traitement anticonvulsivant : Diazépam,
- traitement antianémique : fer, transfusion sanguine,
- solution sucrée pour corriger ou prévenir une hypoglycémie
- rééquilibration hydroélectrolytique.

L'OMS recommande l'artésunate chez l'adulte pour le traitement du paludisme grave

- Par voie IV ou IM :
  - une dose de charge de **2,4 mg/kg** ;
  - puis **1,2 mg/kg** à 12 heures et 24 heures ;

- puis **1,2 mg/kg** x 2 par jour, jusqu'à ce que le patient puisse être traité par voie orale. Passer alors à une cure complète per os par une association comprenant un dérivé de l'artémisinine (artéméter + luméfantrine ou artésunate + amodiaquine).

### **6.3 Traitement préventif du paludisme**

Dans l'attente d'un vaccin efficace et financièrement accessible, la prévention contre le paludisme est basée essentiellement sur la chimioprophylaxie des sujets à risque et la réduction du contact homme/ vecteur.

#### **6.3.1 Chimioprophylaxie**

Elle est réservée aux femmes enceintes, et aux sujets non immuns, séjournant dans les zones endémiques.

##### **- Chimioprophylaxie des femmes enceintes**

Les femmes enceintes constituent un groupe à risque, car les modifications hormonales et immunologiques induites par la grossesse aggravent le paludisme. Le traitement préventif intermittent se fait avec la SP : 1 prise mensuelle 2 fois après le premier trimestre et avant le neuvième mois de la grossesse [9].

##### **- Chimioprophylaxie des sujets neufs**

Ce sont des sujets qui se rendent pour la première fois en zone d'endémie palustre. Si le séjour de ces individus est limité dans le temps, la chimioprophylaxie est de rigueur durant toute la durée du séjour et devra être poursuivie après avoir quitté la zone endémique.

##### **- Pays du groupe 1 : zones sans chloroquino-résistance**

Chloroquine (Nivaquine® 100 mg et Nivaquine® sirop 25 mg/5 ml) : un comprimé chaque jour pour une personne pesant au moins 50 kg. Pour une personne de moins de 50 kg et chez les enfants, la posologie est de 1,5 mg/kg/jour. La prise est à débiter le jour de l'arrivée dans la zone à risque, et à poursuivre 4 semaines après avoir quitté la zone impaludée.

##### **- Pays du groupe 2 : zones de chloroquino-résistance**

Association chloroquine-proguanil (Savarine®), un comprimé par jour, pour une personne pesant au moins 50 kg. La Savarine® n'ayant pas de présentation adaptée à l'enfant, la chloroquine à la dose de 1,5mg/kg/j et le proguanil à 3 mg/kg/j (à partir de 9 kg) sont prescrits séparément chez les sujets de moins de 50 kg. La

prise est à débiter le jour de l'arrivée dans la zone à risque, et à poursuivre 1 mois au retour.

Association atovaquone (250 mg)-proguanil (100 mg) (Malarone®), un comprimé par jour au cours d'un repas, chez les personnes pesant au moins 40 kg. La Malarone® est disponible en comprimé pédiatrique (Malarone® comprimés enfants ; atovaquone : 62,5 mg, proguanil : 25 mg) permettant l'administration de ce médicament chez l'enfant de 11 à 40 kg en prophylaxie. L'administration est commencée le jour d'arrivée en zone à risque et doit être poursuivie 7 jours après la sortie de cette zone.

- **Pays du groupe 3** : zones de prévalence élevée de chloroquino-résistance et de multirésistance

Méfloquine (Lariam®, 250 mg), un comprimé une fois par semaine, pour une personne pesant plus de 45 kg. Chez l'enfant, la chimioprophylaxie obéit aux mêmes règles que pour l'adulte, à la dose de 5 mg/kg/semaine. Débiter le traitement au moins 10 jours avant l'arrivée dans la zone et poursuivre 3 semaines après avoir quitté la zone d'endémie. La malarone® peut remplacer la méfloquine®.

Doxycycline (monohydrate de doxycycline : Doxypalu® comprimés à 50 ou 100 mg, Granudoxy Gé® comprimés sécables à 100 mg) : 100 mg/jour chez les sujets de plus de 40 kg, 50 mg/j pour les sujets de poids < 40 kg. Elle est contre-indiquée avant l'âge de 8 ans. Débiter le jour de l'arrivée dans la zone et poursuivre 4 semaines après avoir quitté la zone impaludée.

### 6.3.2 Réduction du contact homme/vecteur

La rupture de la chaîne de transmission du paludisme est indispensable pour le succès de la lutte contre la maladie. La diminution du nombre de piqûre anophélienne ou leur suppression entraîne une réduction des cas de paludisme. Ainsi plusieurs méthodes sont utilisées pour lutter contre le vecteur :

- **Des moyens physico-chimiques** tels que les matériaux imprégnés d'insecticides ou non (perméthrine) et l'utilisation de répulsifs.
- **Des moyens chimiques** (pulvérisation intra domiciliaire, traitement par insecticide des eaux stagnantes).
- **Des moyens biologiques** : utilisation de bactéries entomopathogènes (sporules) larvicides et de poisson larvivores (Gambusia)

## **IV. METHODOLOGIE**

## 1 Lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée dans la ville de Bandiagara (figure 4 et 5), chef lieu de cercle située sur le plateau Dogon dans la région de Mopti. Elle s'étend de l'isohyète 200mm à l'isohyète 700mm [20].

La ville est traversée par un affluent du fleuve Niger : le "Yamé" qui constitue un gîte pour le développement des anophèles pendant une bonne partie de l'année. La végétation est de type sahélien sur un plateau rocailleux. Elle est dominée par des essences épineuses telles que le *Balanites*, les *Acacia*, les tamariniers, les raisins sauvages etc.

Le climat est caractérisé par une courte saison de pluie allant de juillet à octobre avec une pluviométrie variant entre 400 et 700 mm d'eau par an et une saison sèche plus longue de novembre à juin. Le relief est dominé par une longue chaîne de montagne de grés.

L'activité économique est essentiellement agropastorale et le tourisme est également assez développé.

La ville de Bandiagara comptait 13364 habitants selon le recensement du MRTC en 2002. La population est composée majoritairement de Dogons (environ 65%), suivis dans l'ordre décroissant des Peuhls, Mossis, Bozos, Bambaras, Sonhaïs, Sénoufos. Cette population est majoritairement jeune avec 57% de personnes âgées de moins de 20 ans. La transmission du paludisme est saisonnière et couvre toute la saison des pluies [26].

La ville dispose de trois groupes scolaires et d'un lycée. Par ailleurs plusieurs Organisations non gouvernementales et projets de développement communautaire y sont présents. En plus du centre de santé de référence, il existe un Centre Régional de Recherche en Médecine Traditionnelle (CRMT), un centre de santé communautaire et des cabinets de soins privés. Le site du BMP est situé dans le Centre de Santé de Référence.

La ville de Bandiagara a été depuis 1993, le site d'études épidémiologiques et entomologiques du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP) de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie de l'Université de Bamako. Des études réalisées depuis 1999 ont montré que 85% des enfants de moins de 10 ans faisaient au moins un accès de paludisme durant une saison de transmission, en moyenne 2,11 épisodes de paludisme par enfant et par saison de

## **7 Considérations éthiques**

Cette étude a été réalisée dans le cadre du réseau AIA et financé par AMANET. Le protocole d'étude a été approuvé par le comité d'éthique de la FMPOS. La permission communautaire et le consentement individuel des parents ou des tuteurs de chaque enfant ont été obtenus avant l'inclusion. L'étude a été conduite en respectant les normes de bonnes pratiques cliniques et de laboratoire.

Les participants ont bénéficié d'une prise en charge thérapeutique gratuite pendant la période d'étude de toutes les pathologies rencontrées conformément aux standards de soins au Mali.

## **8 Saisie et analyse des données**

Les données ont été collectées sur des cahiers d'observation individuels et ont fait l'objet d'un contrôle de qualité. Elles ont ensuite été saisies et analysées avec le logiciel SPSS (version 12). Nous avons utilisé le test de Chi carré et le test de Fischer pour la recherche de lien entre les variables qualitatives avec un seuil de signification à 5%. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour la courbe de survie.

## **V. RESULTATS**

## 1. Sociodémographiques

**Tableau II : Répartition des enfants de l'étude selon le sexe et l'âge.**

Age (années)	Sexe				Total N
	Féminin		Masculin		
	N	%	N	%	
1	30	55,6	24	44,4	54
2	26	53,1	23	46,9	49
3	23	57,5	17	42,5	40
4	22	53,7	19	46,3	41
5	10	37	17	63	27
Total	111	52,6	100	47,4	211

\*N : Effectif

Le sexe ratio était de 0,9 en faveur du sexe féminin et l'âge moyen était de 2,7 ans. Il y avait plus de filles que de garçons. Les enfants de 5 ans étaient les moins nombreux dans notre échantillon.

**Tableau III : Répartition des enfants de l'étude selon l'ethnie.**

Ethnie	Fréquence absolue	Fréquence relative
Dogon	169	80,1%
Peulh	11	5,2%
Sonrhäi	11	5,2%
Bambara	6	2,9%
Autres	14	6,6%
Total	211	100%

Les enfants Dogon étaient majoritaires (80,1%) dans l'échantillon suivis des Peul et Sonrhäi (5,2%) et des Bambara (2,9%). Les autres étaient constitués de Touareg, Senoufo, Malinké, Bobo, Bozo, Soninké.

**Tableau IV** : Répartition des enfants à l'inclusion selon la déclaration des parents relative à l'utilisation de moustiquaire imprégnée.

Utilisation de moustiquaires imprégnées	Fréquence absolue	Fréquence relative
Oui	164	77,7 %
Non	47	22,3 %
<b>Total</b>	<b>211</b>	<b>100 %</b>

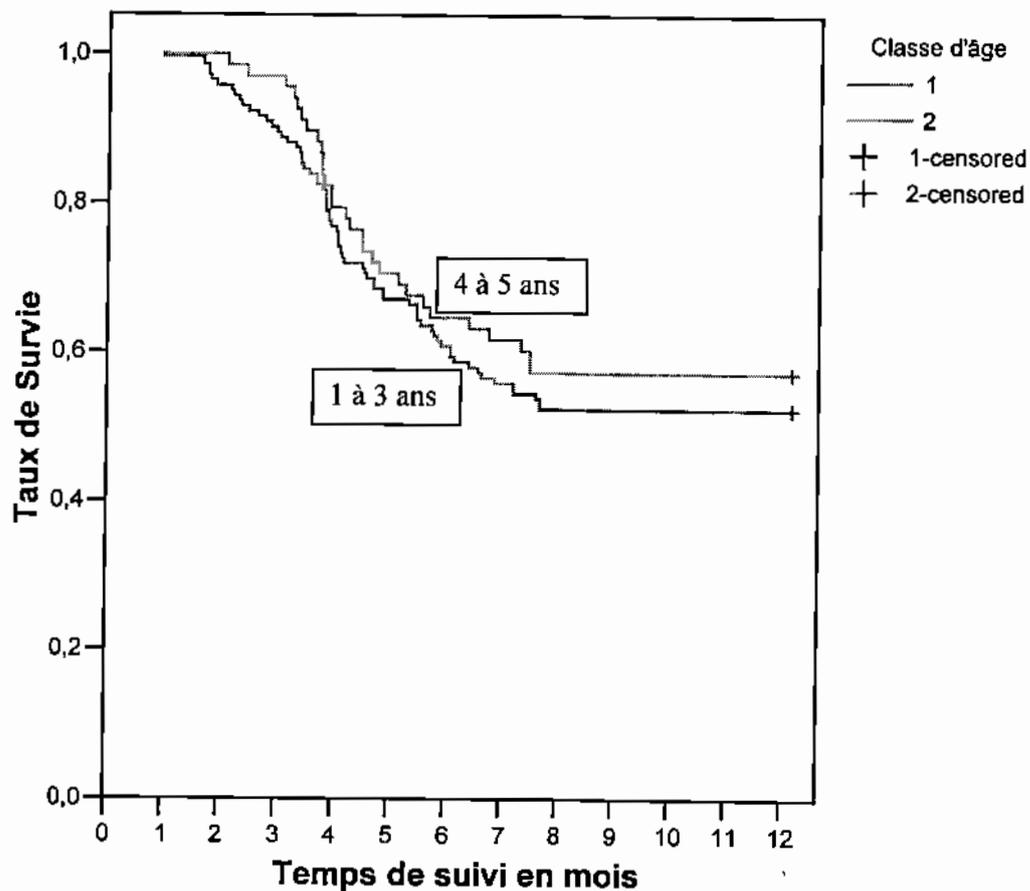
La majorité des parents (77,7%) ont déclaré que les enfants dormaient sous moustiquaires imprégnées aux insecticides contre 22,3% qui ne le possédaient pas.

## 2. Cliniques

**Tableau V** : Incidence du paludisme clinique au cours du suivi longitudinal chez les enfants de l'étude en 2008-2009.

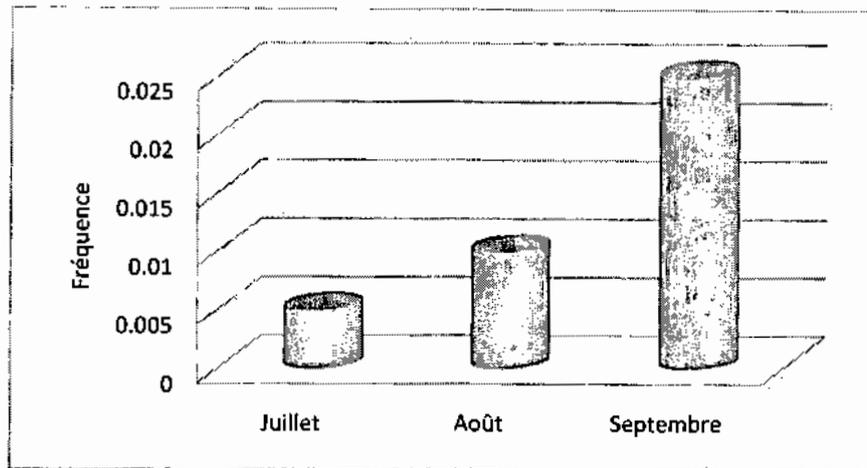
Accès palustres	139
Incidence	<b>0,69</b>
Durée total de suivi	73123
Total enfants suivi	211

L'**incidence** observée était de **0,69** épisode par enfant par an (soit 0,5 épisode par enfant pendant les 9 mois de suivi)



**Figure 6** : Courbe de survie de Kaplan Meier en fonction de la classe d'âge.

Les enfants de 1 à 3 ans faisaient beaucoup plus de paludisme que ceux de 4 à 5 ans, mais il n'y avait pas de différence statistiquement significative (Log Rank= 4,88  $p = 0,087$ ). Plus de la moitié des enfants n'ont pas fait d'épisode de paludisme jusqu'à la fin de l'étude.



**Figure 7 :** Fréquence du paludisme clinique au cours des passages transversaux chez les enfants de l'étude.

La fréquence des accès palustres augmentait par passage. Elle était plus élevée au 3<sup>ème</sup> passage (septembre) et plus faible au 1<sup>er</sup> passage (juillet).

**Tableau VI :** Fréquence des épisodes de paludisme au cours du suivi longitudinal.

Episodes	Fréquence	
	N	%
0	114	54
1	67	31,8
2	21	10
3	6	2,8
4	3	1,4
<b>Total</b>	<b>211</b>	<b>100</b>

Au total 139 accès palustres ont été enregistrés dans l'échantillon au cours de la période d'étude. Le nombre d'enfant ayant fait au moins un accès palustre était de 97 soit 46% des enfants de l'étude. La plupart des enfants (31,8%) ont fait un seul accès palustre et 10% ont fait 2 accès. Le nombre maximum d'accès chez un enfant était de 4 et cela a été observé chez 3 enfants soit 1,4%.

**Tableau VII** : Répartition du nombre d'épisodes de paludisme par classe d'âge chez les enfants.

Nombre d'épisodes	Classe d'âge				Total
	1-3 ans		4-5 ans		
	N	%	N	%	
1	50	74,6	17	25,4	67
2	12	57,1	9	42,9	21
3	5	83,3	1	16,7	6
4	1	33,3	2	66,7	3
<b>Total</b>	<b>68</b>	<b>66,9</b>	<b>29</b>	<b>33,1</b>	<b>97</b>

Les enfants ayant fait un seul, deux accès et 3 accès palustres, étaient majoritairement âgés de 1-3 ans. Par contre 2 enfants parmi les 3 qui ont fait 4 accès étaient âgés de 4-5 ans,  $p = 0,5$ .

**Tableau VIII** : Répartition des cas de paludisme selon le statut fébrile des enfants au cours du suivi longitudinal.

Fièvre	Paludisme clinique				Total
	Non	%	Oui	%	
Non	257	90,5	27	9,5	284
Oui	191	63	112	37	303
<b>Total</b>	<b>448</b>	<b>76,2</b>	<b>139</b>	<b>23,8</b>	<b>587</b>

37% des fièvres étaient attribuables au paludisme. Il ya une association entre la fièvre et le paludisme maladie  $\text{Khi}^2=59,64$   $p < 10^{-6}$

La fièvre était un bon indicateur du paludisme pendant la saison de transmission chez les enfants de 1 à 5 ans à Bandiagara.

### 3. Parasitologiques

**Tableau IX :** Evolution de l'indice plasmodique par passage chez les enfants de l'étude.

Passages	Goutte Epaisse			Total
	Positive (N*)	Négative (N)	IP (%)	
<b>0** (juin)</b>	20	191	<b>9,5</b>	211
<b>1 (juillet)</b>	18	188	<b>8,7</b>	206
<b>2 (août)</b>	24	176	<b>12</b>	200
<b>3 (septembre)</b>	17	184	<b>8,5</b>	201

\*N = effectif

\*\* Passage 0 = Inclusion

L'indice plasmodique était comparable entre les passages  $\text{Khi}^2 = 1,80$   $p = 0,615$ .

Cet indice était généralement faible.

**Tableau X :** Evolution de l'indice gamétocytaire (IG) par passage chez les enfants de l'étude.

Passages	Gamétoocyte			Total
	Positive (N*)	Négative (N)	IG (%)	
<b>0** (juin)</b>	3	208	<b>1,4</b>	211
<b>1 (juillet)</b>	2	204	<b>0,9</b>	206
<b>2 (août)</b>	3	197	<b>1,5</b>	200
<b>3 (septembre)</b>	4	197	<b>2</b>	201

\*N= effectif

\*\* Passage 0 = Inclusion

A l'inclusion l'indice gamétocytaire était de 1,4% et était comparable entre les passages ( $p = 0,864$ ).

**Tableau XI** : Répartition des gouttes épaisses positives en fonction des espèces plasmodiales observées pendant le suivi longitudinal chez les enfants de l'étude.

Espèces plasmodiales	Fréquence	
	N*	%
<i>P. falciparum</i>	221	96,9
<i>P. malariae</i>	7	3,1
Total	228	100

\*N= effectif

Les espèces plasmodiales observées étaient *P. falciparum* (96,9%) et *P. malariae* (3,1%). Les *P. malariae* étaient tous associés à *P. falciparum*.

**Tableau XII** : Distribution mensuelle du portage de plasmodium chez les enfants de 1 à 5 ans venus en visites imprévues au cours du suivi longitudinal.

Mois	GE (N*)			Total
	Positive	Négative	%	
Juin 2008	0	4	0	4
Juillet 2008	5	14	26,3	19
Août 2008	24	40	37,5	64
Septembre 2008	35	56	38,5	91
Octobre 2008	58	36	61,7	94
Novembre 2008	34	23	59,6	57
Décembre 2008	37	25	59,7	62
Janvier 2009	27	18	60	45
Février 2009	8	25	24,2	33
Total	228	241	48,6	469

\*N= effectif

Au total 469 cas de visites imprévues ont été enregistrés parmi lesquelles 228 cas d'infection palustre ont été diagnostiqués. La fréquence des infections augmentait de juillet à octobre puis diminuait de novembre à février. Le maximum de cas était observé en octobre avec (61,7%).

**Tableau XIII** : Distribution mensuelle du portage de gamétocytes chez les enfants de l'étude venus en visites imprévues au cours du suivi longitudinal.

Mois	Gamétocyte		%	Total
	Positive	Négative		
Jun 2008	0	4	0	4
Juillet 2008	0	19	0	19
Août 2008	1	62	1,6	63
Septembre 2008	1	90	1,1	91
Octobre 2008	8	86	8,5	94
Novembre 2008	4	53	7	57
Décembre 2008	1	61	1,6	62
Janvier 2009	2	43	4,4	45
Février 2009	1	32	3	33
Total	18	450	3,8	468

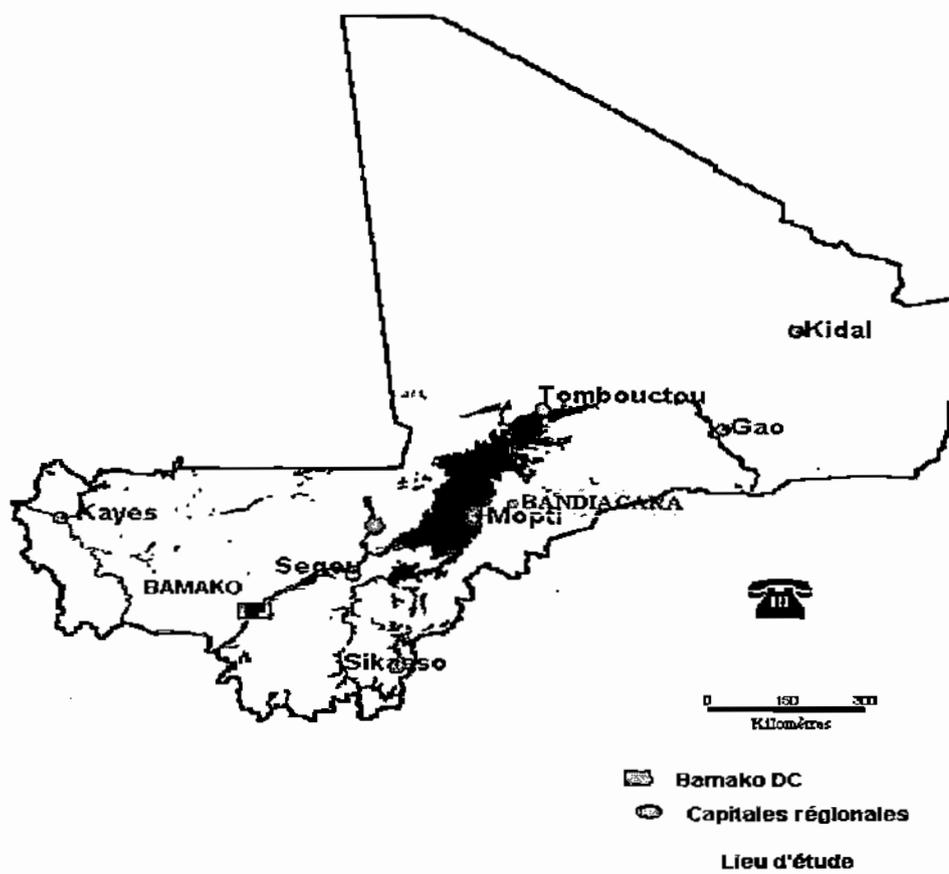
Les gamétocytes ont été observés à partir du mois d'août et ont atteint leur pic en octobre (8,5%) et novembre (7%) au cours des visites imprévues.

**Tableau XIV** : Distribution par classe d'âge des porteurs de formes asexuées de plasmodium au cours des visites imprévues pendant le suivi longitudinal.

Classes d'âge (an)	GE		Total
	Positive (%)	Négative	
1 - 3	143 (42,2)	196	339
4 - 5	85 (65,4)	45	130
Total	228 (48,6)	241	469

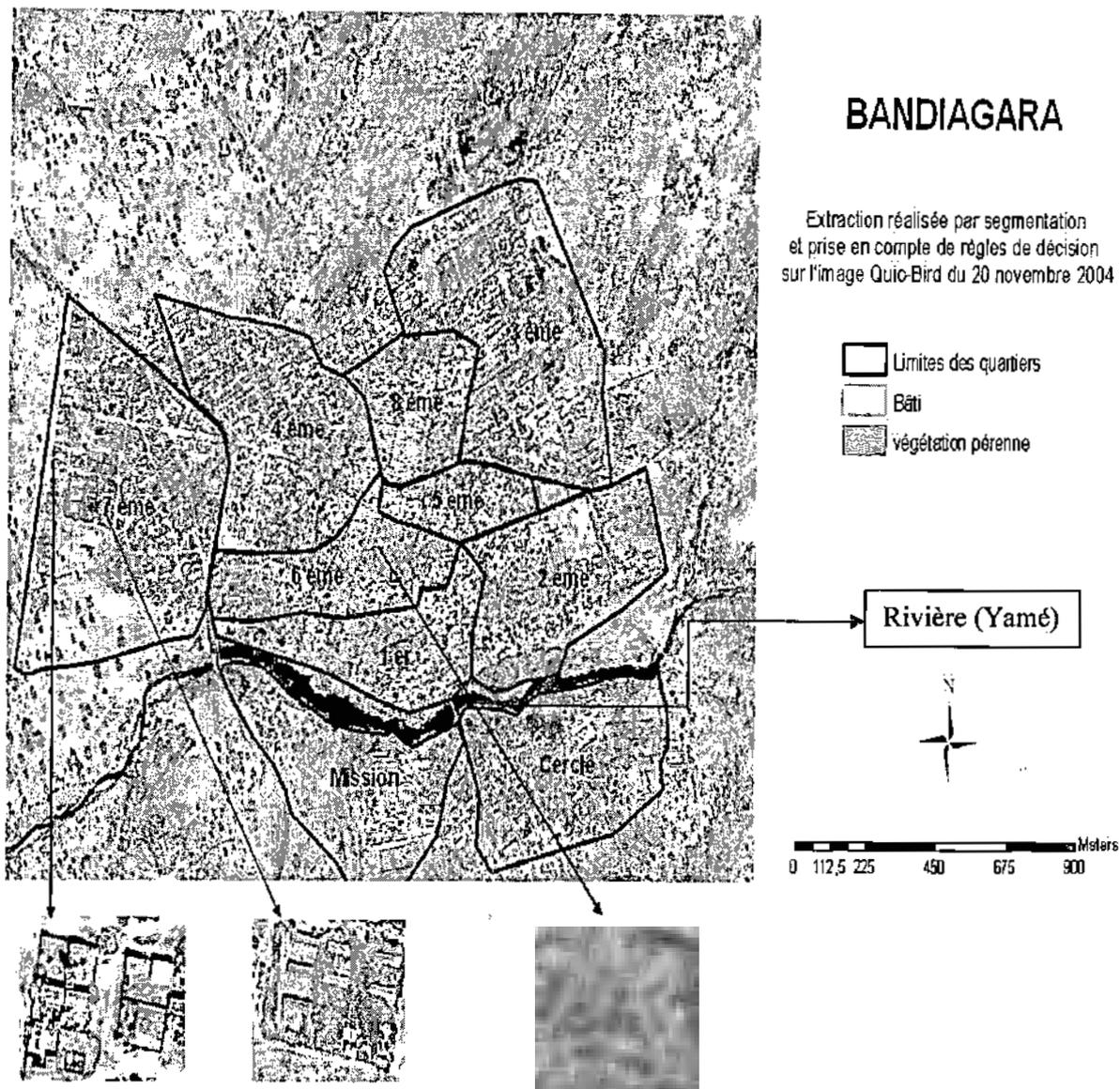
Le portage plasmodiale était plus faible chez les enfants de 1 à 3 ans (42,2%) que chez les enfants de 4 à 5 ans (65,4%). La différence était statistiquement significative  $\text{Khi}^2 = 20,25$   $p < 0,0001$

transmission [4]. Depuis l'année 2003 Bandiagara est devenu un site d'essais cliniques de vaccins antipaludiques du MRTC/DEAP en partenariat avec l'Université de Maryland avec l'appui financier et technique des Instituts Nationaux de la Santé des USA (NIH). De 2003 à nos jours plusieurs essais vaccinaux contre le paludisme ont été effectués à Bandiagara notamment 3 essais adultes de phase 1 et deux essais pédiatriques de phase 1 et de phase 2. Les essais adultes ont concerné les antigènes candidats vaccins MSP-1<sub>19</sub> (Merozoite Surface Protein1-19kDa) et AMA-1 (Apical Membrane Antigen-1) des souches 3D7 et FVO. Les essais pédiatriques ont porté uniquement sur l'antigène AMA-1 de la souche 3D7.



**Figure 4 :** Carte du Mali avec le site d'étude

*Source : unité du Système d'Information Géographique (SIG) du MRTC Juin 2000*



**Figure 5:** Carte du site de l'étude (Bandiagara). Cartographie du bâti, et de la végétation à partir de l'image Quick Bird **Source :** Nadine Dessay, 21/11/2004.

## **2 Type et Période d'étude**

C'est une étude prospective de cohorte qui s'est déroulée de juin 2008 à février 2009 comportant un suivi longitudinal et 3 passages transversaux mensuels.

## **3 Population d'étude et échantillonnage**

L'étude a porté sur les enfants âgés de 1 à 5 ans vivant dans la ville de Bandiagara. Les enfants ont été regroupés selon les quartiers administratifs. L'échantillon a été constitué par grappe. Afin que tous les enfants aient les mêmes chances d'être sélectionnés, nous avons utilisé la stratégie de probabilité proportionnelle de la population d'enfants habitant un quartier défini. Une cohorte de 211 enfants a été incluse et suivie. Le calcul de la taille de l'échantillon était basé sur l'estimation de l'incidence des accès de paludisme qui était de 2,11 par an sous l'hypothèse nulle à partir des données d'études antérieures [4]. Le temps moyen d'exposition à partir duquel cette incidence a été estimée est de un an. La taille de l'échantillon a été estimée de façon à permettre de détecter une augmentation de 20% de taux d'incidence. Pour une puissance de 90% et un niveau de signification de 5% le nombre minimum d'enfants de moins de 5 ans nécessaire pour la cohorte était de 150. En ajoutant 10% de perdus de vue alors 167 ( $100/90 \times 150$ ) enfants de moins de 5 ans étaient nécessaires à l'étude. Le logiciel PASS 2008 (NCSS, LLC, Kaysville, Utah) a été utilisé pour le calcul de la taille de l'échantillon.

## **4 Critères d'inclusion et de non-inclusion :**

### **- Critères d'inclusion**

- Etre résident de Bandiagara durant la durée de l'étude
- Etre âgé de 1 à 5 ans à la date d'inclusion.
- Obtenir le consentement éclairé des parents ou tuteurs des enfants avant le début de l'étude.
- Etre disponible à participer à l'étude durant le suivi.
- Respecter les visites cliniques prévues
- Etre capable de fournir les informations demandées et les échantillons biologiques.

### **- Critères de non-inclusion**

- Présenter un état physique altéré.
- Présenter des signes de malnutrition.
- Résider dans la zone d'étude depuis moins de 1 an.

- Avoir participé à un essai vaccinal antipaludique
- Etre dans des conditions suspectes ou confirmées de déficit immunitaire, incluant l'infection par le VIH.

## **5 Variables mesurées**

### **5.1 Variables sociodémographiques**

- L'âge en année ;
- Le poids en kilogramme ;
- La taille en centimètre ;
- Le sexe ;
- L'ethnie ;
- Le quartier de résidence ;
- L'utilisation de moustiquaires imprégnées.

### **5.2 Variables cliniques**

- La température axillaire
- Les signes cliniques
  - o Nausée
  - o Vomissement
  - o Frisson
  - o Courbature
  - o Diarrhée
  - o Convulsion
  - o Ictère
  - o Autres

### **5.3 Variables biologiques**

- Densité parasitaire
- Espèce parasitaire
- Stade parasitaire

## **6 Techniques d'étude**

Les données démographiques, cliniques et biologiques de chaque participant ont été recueillies dans un cahier d'observation.

### **6.1 Dépistage des cas de paludisme et suivi**

Nous avons effectué un dépistage passif et actif des cas de paludisme. Le dépistage actif était effectué pendant les passages transversaux. Un examen clinique et une goutte épaisse/frottis mince étaient faits chez chaque enfant au cours des passages.

Le dépistage passif était institué pendant toute la durée de l'étude. Les parents des enfants et les guides étaient sensibilisés à la méthodologie de l'étude. Tout enfant présentant des signes de maladie était présenté à l'équipe du BMP/MRTC au centre de santé de référence. L'enfant subissait un examen clinique et une goutte épaisse et un frottis mince étaient effectués en cas de fièvre.

#### **6.1.1 Examen clinique**

##### **- Matériel**

Thermomètres électroniques

Stéthoscope

Tensiomètre

Otoscope

Abaisse langue

##### **- Mode opératoire**

En clinique les enfants étaient soumis à un examen physique et un interrogatoire conformément au protocole. La température axillaire était mesurée avec un thermomètre électronique. Le questionnaire du cahier d'observation servait à récolter des informations sur les signes tels que : maux de tête, nausée, vomissement, courbature, frisson, diarrhée, convulsion, ictère etc.

#### **6.1.2 Définition des cas de paludisme**

- **Le paludisme simple** a été défini par la présence de formes asexuées de parasites (2500 trophozoïtes/mm<sup>3</sup>) dans le sang, associées à un signe quelconque tel que la fièvre, les frissons, les céphalées, les vomissements, la courbature, la douleur abdominale, la diarrhée etc.

- **Les formes graves et compliquées de paludisme** ont été définies suivant les critères de gravités de l'OMS : présence de formes asexuées de *P. falciparum* à l'examen microscopique du sang périphérique, associée à une ou plusieurs des manifestations suivantes [30] :

- Neuropaludisme (Coma de stade II ou plus)
- Crises convulsives (> 1 / 24 h)
- Anémie grave (Hématocrite < 15 % et Hb < 5 g /dl),
- Insuffisance rénale (diurèse < 400ml ou créatinine > 265 ml /l),
- Œdème pulmonaire,
- Hypoglycémie (< 2,2 mmol/l ou 0,4g/l),
- Collapsus circulatoire,
- Hémorragie diffuse,
- Hémoglobinurie massive,
- Acidose sanguine.

Il existe d'autres signes contingents qui ne suffisent cependant pas à elles seules à définir l'accès grave :

- Obnubilation ou prostration moins marquée que le coma stade II,
- Parasitémie élevée (>5% chez les sujets non immuns),
- Ictère (clinique ou bilirubine >50 mmol/l ou > 30 mg/l),
- Hyperthermie ( $\geq 41^\circ$ ) ou une hypothermie ( $\leq 36^\circ$ ).

Les cas de paludisme simple étaient traités conformément aux recommandations de la politique nationale. Les accès simples étaient traités avec la combinaison Artésunate-amodiaquine à raison d'une prise par jour pendant 3 jours. Chaque prise comportait 4 mg/kg d'artésunate + 10 mg/kg d'amodiaquine base (soit 1 comprimé à 50 mg d'artésunate et 1 comprimé à 153 mg d'amodiaquine base) [1]. Les accès sévères et les cas de paludisme graves étaient traités par les sels de quinine en perfusion dans un soluté glucosé hypertonique. La posologie était de 20 mg/kg de poids de dichlorhydrate de quinine (soit 16 mg/kg de quinine base) en perfusion dans un soluté glucosé à 10% (10ml/kg de poids), pendant 4 heures suivi d'une dose d'entretien de 10 mg/kg de dichlorhydrate de quinine (8 mg/kg de quinine base) en perfusion dans un soluté glucosé (10 ml/kg) à 10%, pendant 4 heures toutes les 8 heures à partir du début de la dose de charge, et on régulait la perfusion

en fonction de l'état d'hydratation du patient. Cette dose était maintenue jusqu'à ce que le patient puisse prendre des comprimés par voie orale.

Chaque enfant atteint d'accès simple ou compliqué était suivi pendant 14 jours. Des gouttes épaisses étaient effectuées à J3, J7 et J14. Lorsque la goutte était positive avant J28 après l'inclusion nous avons considéré comme un échec thérapeutique. Par contre toute survenue de cas de paludisme après 28 jours était considérée comme un nouvel épisode. Dans l'évaluation de l'incidence tout traitement par une combinaison thérapeutique conduisait à un retrait de 28 jours dans le temps de survie.

## **6.2 Goutte épaisse et frottis mince**

Au laboratoire, les tests réalisés étaient essentiellement la goutte épaisse et le frottis mince. A la demande du clinicien des examens complémentaires étaient effectués tels que : la détermination du taux d'hémoglobine, la glycémie, la numération formule sanguine, les examens de selles et d'urine, etc. Au cours des passages transversaux des sérums et des cellules mononuclées du sang périphérique ont été prélevés pour des analyses immunologiques futures. Nous avons aussi prélevé du sang total sur des confettis qui serviront à l'analyse moléculaire du parasite.

### **- Principe**

La goutte épaisse consiste à réaliser un étalement épais de sang circonscrit dans un cercle d'environ un centimètre de diamètre sur une lame porte-objet dégraissée. Le frottis consiste à réaliser un étalement fin sur une lame porte-objet dégraissée. L'examen au microscope optique à l'objectif 100 en immersion de l'étalement coloré au Giemsa permet de mettre en évidence la présence des *Plasmodium*.

### **- Matériel**

- Lames porte-objets
- Vaccinostyles
- Gants stériles
- Cuve de coloration giemsa 10%
- Eprouvettes graduées
- Eau distillée
- Eau désionisée

- Compteur
- Râtelier
- Séchoir
- Boîte de collection type OMS
- Minuterie
- Alcool à 70°
- Coton hydrophile
- Microscopes
- Papier Lentille
- Huile d'immersion
- Papier filtre Wattman
- Centrifugeuses
- Congélateur de -20°C
- Congélateur de -60° à -80°C
- Consommables et réactif pour la cryoconservation
- **Mode opératoire** (voir procédures en annexe) :
- **Evaluation de la densité parasitaire**

La goutte épaisse était utilisée pour évaluer la parasitémie et le frottis mince pour identifier l'espèce parasitaire lorsque la goutte ne le permettait pas.

La lecture des lames était faite à l'aide d'un microscope optique binoculaire (Olympus CX 31). La lame était examinée et lorsqu'elle contenait des formes parasitaires, la parasitémie était évaluée et le stade du parasite identifié. La méthode leucocytaire quantitative (sur la base de 7500 leucocytes par mm<sup>3</sup> de sang) était utilisée pour la détermination de la parasitémie. Le nombre de parasites était compté sur 300 leucocytes et la parasitémie exprimée selon la formule suivante :

$$P=N \times GB/L$$

P est le nombre de parasites par mm<sup>3</sup> de sang

N est le nombre de parasites comptés sur L leucocytes

L est le nombre de leucocytes comptés (300).

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

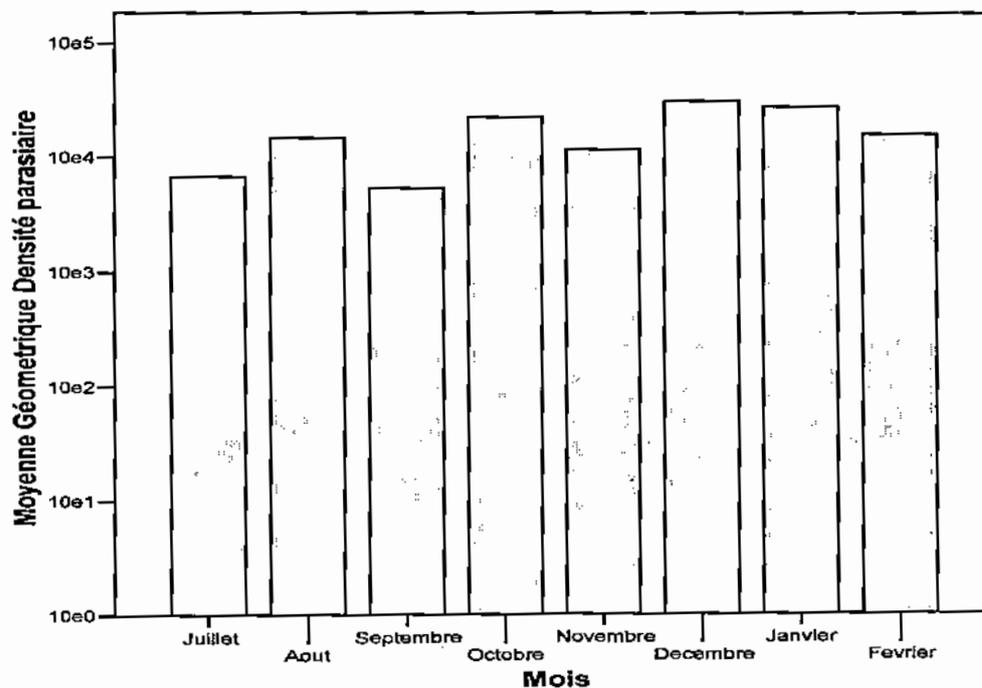
Si le nombre exact de leucocytes du sujet n'est pas connu, on assume que ce nombre est égal à 7500 et la formule de calcul de la parasitémie devient, si L=300:

$$P=N \times 7500/(300)= N \times (25)$$

**Tableau XV** : Distribution par classe d'âge des porteurs de gamétocytes au cours des visites imprévues pendant le suivi longitudinal.

Classes d'âge (an)	Gamétocyte			Total
	Positive	Négative	%	
1 - 3	13	325	3,8	338
4 - 5	5	125	3,8	130
<b>Total</b>	18	450	3,8	468

Les enfants de 1 à 3 ans et de 4 à 5 ans avaient le même portage gamétocytaire.



**Figure 8** : Moyenne géométrique des densités parasitaires des enfants présentant une goutte épaisse positive en fonction du mois. Les moyennes géométriques des densités parasitaires sont exprimées en puissance de 10.

Les densités parasitaires étaient variables selon les mois. La moyenne géométrique des densités parasitaires des épisodes de paludisme était la plus faible en septembre (3,72) et la plus élevée en décembre (4,48).

## **VI. DISCUSSION**

Ce travail avait pour but d'évaluer l'incidence du paludisme chez les enfants âgés de 1 à 5 ans à Bandiagara. Depuis 2003 le MRTC a effectué 5 essais de candidats vaccins antipaludiques chez les enfants et les adultes de Bandiagara. Egalement depuis 2006 le gouvernement a rendu gratuit le traitement du paludisme chez les enfants de 0-5 ans. C'est pourquoi nous avons voulu connaître l'incidence du paludisme dans ce contexte d'utilisation de vaccins antipaludiques, de gratuité des CTA et de distribution de masse de moustiquaires imprégnées d'insecticide aux femmes enceintes et aux enfants de moins de 5 ans.

### **1. Méthodologie**

Nous avons effectué l'étude chez les enfants de 1-5 ans car c'est la population cible du paludisme [13]. Cette étude est adaptée pour déterminer l'incidence d'une maladie. La période d'étude correspond à la période de transmission de paludisme à Bandiagara. La taille de l'échantillon a été définie en se basant sur les données antérieures. Les gouttes épaisses étaient lues sur le site par des techniciens qualifiés et un contrôle de qualité était effectué par un microscopiste expérimenté. Les épisodes de paludisme étaient dépistés de façon active par passage hebdomadaire et passive en invitant tous les parents à amener les enfants à la consultation devant tous les problèmes de santé. Cette stratégie a permis de dépister tous les cas de paludisme. Les cas d'échec thérapeutique ont été identifiés et exclus des épisodes de paludisme grâce au suivi de 28 jours. Afin d'éviter un comptage double du temps aux épisodes les enfants étaient considérés à risque de faire le paludisme que 28 jours après un traitement antipaludique.

Nous avions prévu d'effectuer 8 passages transversaux mais pour des raisons de financement nous n'avons pu effectuer que 3 passages mensuels. Cela n'a pas eu d'effet sur l'atteinte des objectifs de l'étude.

### **2. Résultats sociodémographiques**

Les Dogon étaient majoritaires (80,1%) (Tableau III) et ceci s'explique par la composition de la population générale de Bandiagara qui est à prédominance Dogon. La classe d'âge la plus représentée était celle de 1 - 3 ans (67,8%). Ceci est dû au fait que nous avons eu des difficultés à inclure les enfants de 4-5 ans qui étaient nombreux dans d'autres études. La majorité des enfants de notre étude (77,7%) dormaient sous moustiquaire imprégnée d'insecticide (Tableau IV). Ce taux

d'utilisation des moustiquaires imprégnées est comparable au taux national qui est de 78,5% pour les enfants de moins de 5 ans [21]. Cependant nous n'avons pas vérifié la présence de moustiquaire dans les ménages.

### 3. Résultats parasitologiques et cliniques

Pendant les 9 mois de suivi, le nombre total d'accès était de 139 épisodes. L'incidence clinique observée était de 0,69 épisode par enfant par an (Tableau VI). Cette incidence est inférieure à celle obtenue par Coulibaly D. et collaborateur [4] en 1999 qui avait trouvé une incidence de 1,7 épisode par personne. Il y a eu une baisse de l'incidence du paludisme chez les enfants de moins de 5 ans.

Le nombre moyen d'accès palustres par enfant variait de 1 à 4 et la majorité des enfants ont fait au plus un accès palustre pendant tout le suivi (Tableau V). Dans l'étude de 1999 le nombre maximum d'accès était égal à celui que nous avons obtenu [4]. Donc il n'y a pas eu de modification au niveau du nombre maximum d'accès qu'un enfant de moins de 5 ans peut faire à Bandiagara. Ce même nombre maximum d'accès a été observé à Kambila au Mali par Koné Mamady [15] en 2003 et dans une autre région où le paludisme est hyperendémique au Burkina Faso où Bougouma Edith [2] avait trouvé un maximum de 4 accès par enfant.

La diminution de l'incidence à Bandiagara de 1999 à 2008 pourrait s'expliquer par différentes raisons : i) l'impact de la présence de l'équipe du MRTC/DEAP à Bandiagara qui a permis une prise en charge rapide et adéquate des cas de paludisme et sensibilisé la population, c'est une des raisons qui ont fait que nous n'avons pas observé de cas de paludisme sévère dans notre étude alors que son incidence était de 2,3% de 1999 à 2001 [19] ; ii) l'arrêt de la chloroquine dans le traitement des accès simples et la gratuité des CTA chez les enfants de 0 à 5 ans ; iii) la distribution de masse des moustiquaires imprégnées d'insecticide dont le taux d'utilisation est de 77% chez les enfants de l'étude.

Les épisodes de paludisme détectés au cours des passages transversaux augmentaient de juillet à septembre (Fig. 7). Par ailleurs 37 % des fièvres étaient attribuables au paludisme. Il y avait une association très significative entre la fièvre et l'accès palustre ( $p < 10^{-6}$ ). Ceci permet de comprendre pourquoi la fièvre était un bon indicateur d'accès palustre pendant la saison de transmission chez les enfants

de 1 à 5 ans à Bandiagara (Tableau VIII). En effet Dicko et al. 1994 avaient rapporté que le paludisme est la principale cause de fièvre dans cette région du Mali [6].

Les espèces plasmodiales observées étaient majoritairement *P. falciparum* (96,9%) et *P. malariae* (3,1%). Nous n'avons pas observé de *P. ovale* (Tableau XI).

Les indices plasmodiques observés à l'inclusion et au cours des passages transversaux étaient faibles (respectivement 9,5% ; 8,7% ; 12% et 8,5%) classant la ville de Bandiagara dans une zone hypoendémique (Tableau IX).

Ces indices plasmodiques étaient inférieurs à ceux trouvés par Coulibaly D. et al. en 1999 [4] qui étaient respectivement de 17%, 38,7% en Juillet et septembre. Quant au pourcentage de porteurs de Plasmodium au cours des visites imprévues, il augmentait de juin à Octobre où il était au maximum puis diminuait jusqu'en février (Tableau XII). Les études antérieures avaient montré aussi que la prévalence était maximale en octobre à Bandiagara. Ceci pourrait s'expliquer par des conditions naturelles favorables à la reproduction des moustiques (eaux stagnantes) favorisant ainsi la transmission du paludisme.

Le portage plasmodique chez les enfants de 1 à 3 ans était de 42,2 % contre 65,4 % chez les enfants de 4 à 5 ans (Tableau XIV). La différence de portage plasmodique entre les tranches d'âge était statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ). L'explication de cette différence peut être le résultat d'une plus grande protection offerte à ce groupe d'âge par les parents.

Le portage des gamétocytes était variable entre les mois au cours des passages transversaux. Le maximum de porteurs de gamétocyte était observé en octobre (Tableau XIII) où nous avons également enregistré le maximum de porteur de forme asexuée de Plasmodium (Tableau XII). Il n'y avait pas de différence de portage de gamétocytes entre les jeunes enfants 1-3 ans et ceux plus âgés (4-5 ans) (Tableau XV). L'indice gamétocytaire observé en 1997 par Coulibaly D. était plus élevé chez les enfants de 3-5 ans comparé à ceux de 0-2 ans. Cet indice était globalement plus élevé dans cette étude que la notre [3].

Les moyennes géométriques des densités parasitaires des épisodes de paludisme étaient variables selon les mois ; paradoxalement elles étaient plus faibles en septembre milieu de saison de transmission et plus élevées en décembre fin de saison de transmission (figure 8).

## **VII. CONCLUSION**

L'incidence du paludisme était faible chez les enfants de 1-5 ans à Bandiagara en 2008. Cette incidence a diminuée par rapport aux années précédentes (1997, 1999 et 2001). La présence de l'équipe du MRTC/DEAP depuis plus d'une décennie, l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide et des CTA dans la prise en charge des cas simples de paludisme ont probablement contribué à la diminution de l'incidence du paludisme à Bandiagara.

## **VIII. RECOMMANDATIONS**

### ***Aux autorités sanitaires***

- Intensifier la distribution à grande échelle de moustiquaires imprégnées d'insecticide afin d'augmenter le taux d'utilisation ;
- Maintenir la gratuité des CTA pour les enfants de moins de 5 ans

### ***Aux chercheurs***

- Continuer cette étude en élargissant la population d'étude aux enfants de 6 à 15 ans.
- Rechercher les facteurs responsables de la diminution de l'incidence du paludisme chez les enfants de Bandiagara.

### ***Aux populations***

- Continuer l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide et le suivi des enfants en les emmenant le plus tôt possible au centre de santé pour une prise en charge précoce ;

## **IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. **Bouchaud O, Bobigny, Doumbo O, Gaye O and al.** Mémento thérapeutique du paludisme en Afrique. *Imea- Doin 2008* : [www.editionsdoin.fr](http://www.editionsdoin.fr)
2. **Bougouma E C.** Morbidité du paludisme en zone hyper – endémique du Burkina Faso : étude de l'indice plasmodique et de l'incidence clinique. *Thèse Pharmacie, Bamako, 2004 ; N° 04-P-51, 77p, 118.*
3. **Coulibaly D.** Epidémiologie clinique du paludisme dans la ville de Bandiagara et niveau de chimiosensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine. *Thèse médecine, Bamako, 1998; N° 98-M-54, 62p 98.*
4. **Coulibaly D, Diallo DA, Thera MA, Dicko A, Guindo AB, Djimde A, Doumbo OK, Plowe CV.** Impact of pre-season treatment on incidence of *falciparum* malaria and parasite density at a site for testing malaria vaccines in Bandiagara, Mali. *Am J Trop Med Hyg.* 2002 Dec;67(6):604-10
5. **Dolo. A, Camara. F, Poudiougou. B, Touré. A, Kouriba. B, Bagayogo. M, Sangaré. D, Diallo. M, Bosman. A, Modiano. D, Touré. Y.T, Doumbo. O.** Épidémiologie du paludisme dans un village de savane soudanienne du Mali (Bancoumana). 2. Etude entomo-parasitologique et clinique. *Bull Soc Pathol Exot.* 2003; 96, 4, 287-290.
6. **Dicko A, Mantel C, Kouriba B, Sagara I, Thera MA, Doumbia S, Diallo M, Poudiougou B, Diakite M, Doumbo OK.** Season, fever prevalence and pyrogenic threshold for malaria disease definition in an endemic area of Mali. *Trop Med Int Health.* 2005 Jun;10(6):550-6.
7. **Doumbo O, Ouatarra N I, Koïta O, Maharoux A, Touré Y, Traoré S F, Quilici M.** Approche éco-géographique du paludisme en milieu urbain : ville de Bamako au Mali. *Ecol.Hum.* 1989; 8(3):3-15.
8. **Edershaw Y and Assefa D.** Cerebral malaria. Factor affecting outcome of treatment in a suboptimal clinical setting. *J. Trop. Med. Hyg;* 1990; 93(1): 44-47.

9. **Enquête Démographique et de santé du MALI 2006** : *Cellule de Planification et de Statistique, Ministère de la Santé 2007.*
10. **Faire reculer le paludisme** / Aide mémoire N° 94 ; Révisé en avril 2010.
11. **Gentilini M. Duflo, B.** Paludisme dans Médecine Tropicale. Paris. Flammarion, 1986
12. **Gentilini M.** Le paludisme dans Médecine Tropicale. Paris. Flammarion, 1990.
13. **Imbert P; Banerje A.** Paludisme de l'enfant. *Encyclopédie Médico-chirurgicale, Pédiatrie, 4-320-A-20, Maladies infectieuses, 8-507-A-30, 2002, 24p.*
14. **Jacquemin P, Jacquemin J L.** Abrégé de parasitologie. Masson ; 1987.
15. **Koné Mamady.** Incidence du paludisme après cessation du traitement préventif intermittent à la sulfadoxine pyriméthamine et chimiosensibilité de *P. falciparum* à ce médicament à Kambila ; cercle de Kati, Mali. *Thèse Médecine, Bamako, 2005 ; N°05-M-230, 49p 88.*
16. **Koïta O.** Contribution à l'étude épidémiologique du paludisme le long de la route trans-Saharienne au Mali Août/ septembre 1988. *Thèse Pharmacie, Bamako, 1988 ; N° 88-P-28.*
17. **LAVÉLAN A.** Note sur un nouveau parasite dans le sang de plusieurs malades atteints de fièvre palustre. *Bulletin de l'académie de médecine, séance du 28 décembre 1880, 9, 1346-1347.*
18. **Le Sueur D, Sharp BL, Gouws E, Ngxongo S.** Malaria in South Africa. *S Afr Med J 1996; 86: 936-9.*

19. Lyke KE, Dicko A, Kone A, Coulibaly D, Guindo A, Cissoko Y, Traoré K, Plowe CV, Doumbo OK. Incidence of severe Plasmodium falciparum malaria as a primary endpoint for vaccine efficacy trials in Bandiagara, Mali. *Vaccine* 2004 Aug 13;22(23-24):3169-74.
20. Niangaly A B. Evaluation de la tolérance et de l'immunogénicité d'un candidat vaccin antipaludique dérivé de la MSP1 (FMP1) associé à l'adjuvant AS02A dans une population adulte semi-immune à Bandiagara, Mali. *Thèse Pharmacie, Bamako, 2006; N° 06-P-30, 61p; 134.*
21. PNLP. Feuille de route 2010 pour l'atteinte des couvertures universelles afin d'accélérer la réduction de la morbidité et de la mortalité liées au paludisme au Mali. *Document du Ministère de la Santé : <http://www.sante.gov.ml/index.php> 2009.*
22. Roll Back Malaria. <http://www.rollbackmalaria.org/fr/keyfacts.php> 2008.
23. ROSS R. On some peculiar pigmented cells found in two mosquitoes fed on malaria blood. *Br Med J.* 1897 December 18; 2(1929): 1786–1788.
24. SY Ousmane. Étude de quelques aspects épidémiologiques et environnementaux du paludisme au Sénégal. *Mémoire de DEA Sciences biologiques et médicales, Université Cheikh Anta Diop de Dakar, Sénégal 2006, [www.memoireonline.com](http://www.memoireonline.com), Mars 2011.*
25. Traoré A M. Analyse de la situation du Paludisme au Mali et les stratégies de prise en charge des formes graves et compliquées dans le service de pédiatrie de l'HGT. *Thèse de Médecine, Bamako, 2001, N° 01-M-121.*
26. Traore K. Impact d'une cure de sulfadoxine-pyriméthamine sur l'incidence du paludisme et chimiosensibilité de *P. falciparum* à la sulfadoxine-pyriméthamine à Bandiagara, Mali. *Thèse de Médecine, Bamako, 2002; 4p ; 86 .*

27. **Wernsdorfer WH.** The development and spread of drug-resistance malaria. *Parasitol, Today*, 1991, 7: 297-303.
28. **Wery M.** Protozoologie Médicale. Ed. De Boeck, 1995.
29. **White. N. J.** *Plasmodium Knowlesi*: The Fith Human Malaria Parasite. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:172–3.
30. **World Health Organization.** Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2000, 94: 1-90.
31. **World Health Organization.** World malaria report 2009. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563901\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563901_eng.pdf)
32. **World Health Organization.** World malaria report 2010.

## **Fiche signalétique**

Nom: **ARAMA**

Prénom: **Seydou**

Nationalité: **Malienne**

Année de soutenance: **2011**

Ville de soutenance : **Bamako**

Lieu de dépôt : **Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.**

Secteur d'intérêt : **Parasitologie, Immunologie, Epidémiologie.**

**TITRE: Incidence du paludisme chez les enfants de 1 à 5 ans à Bandiagara, Mali.**

**RESUME :** Ce travail avait pour but d'évaluer l'incidence du paludisme chez les enfants de 1 à 5 ans à Bandiagara dans la période allant de juin 2008 à février 2009 pour voir si les différents essais d'évaluation de candidats vaccins antipaludiques et l'introduction de nouvelles stratégies de lutte antipaludique ont entraîné une modification de l'épidémiologie locale du paludisme. Pour atteindre cet objectif nous avons effectué une étude de cohorte prospective avec un suivi longitudinal et des passages transversaux. Les cas de paludisme ont été dépistés de façon active par passage mensuel et passive par les visites régulières au centre de santé.

Les résultats obtenus montrent que l'incidence était de 0,69 épisode par enfant par an. Elle avait diminué par rapport à 1999 où elle était de 1,7 épisode par enfant année. Malgré la diminution de l'incidence, le nombre maximum d'épisode de paludisme par enfant était égal à 4, comparable à l'étude de 1999. Nous n'avons cependant pas observé de paludisme grave, ni de décès lié au paludisme.

La diminution de cette incidence du paludisme chez les enfants de Bandiagara pourrait avoir plusieurs causes parmi lesquels, la prise en charge rapide et correcte des accès palustres, la distribution des moustiquaires imprégnées d'insecticide. Une étude plus poussée élargie aux enfants de 6 à 15 ans, avec une méthodologie appropriée permettra d'identifier les causes de cette baisse de l'incidence du paludisme.

**Mots clés :** Paludisme, *Plasmodium falciparum*, Incidence, enfants, Bandiagara

Last Name: **ARAMA**

First Name: **Seydou**

Nationality: **Malian**

Year of completion: **2011**

City of defense: **Bamako**

Filing Location: **Library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Dentistry.**

Relevant Area of Interest: **Epidemiology, Parasitology, Immunology,**

Title: **Incidence of malaria among children 1 to 5 years in Bandiagara, Mali.**

**SUMMARY:** This work aimed to evaluate the incidence of malaria among children 1 to 5 years old living in Bandiagara in the period from June 2008 to February 2009 to see if the different malaria candidate vaccines trials and the introduction of new strategies for malaria control have resulted in a change in the local epidemiology of malaria. To achieve this goal we conducted a prospective cohort study with a longitudinal and 3 cross sectional passages. Malaria cases were detected by an monthly active and daily passive passages to the clinic. The results obtained show that malaria incidence was 0.69 episodes per child per year. It had decreased compared to 1999 when it was 1.7 episode per child year. Despite the decline in incidence, the maximum number of malaria episodes per child was 4, comparable to the 1999 study. We have not seen severe malaria cases, or death due to malaria. The decrease in incidence of malaria in children from Bandiagara could be due to several reasons including the rapid and correct case management, the distribution of insecticide impregnated mosquito nets. Further study expanded to children 6 to 15 years, with an appropriate design will help to identify the causes of this decline in the incidence of malaria.

Keywords: **Malaria, *Plasmodium falciparum*, Incidence, children, Bandiagara.**

## ENROLLMENT FORM

<b>Afro Immuno Assay (AIA) Multicenter Study</b>		
<b>(Mali – DEAP/MRTC)</b>		
<b>MALARIA COHORT STUDY</b>		
<b>DATE:</b> ____ / ____ / ____	<b>Reg. No:</b> _____	<b>ID</b>
<b>Number</b>		
<small>(Day / month / year)</small>		

**1 General Information****1.1 State**

Locality

**1.2 Village****Ethnic group:****1.1 Community/sub village** -----  
---**1.2 Compound/House No.** -----  
---**1.3 Community leader name** -----  
---**1.3 Compound Head's Name** -----  
---**1.4 Name of Child:** -----  
---**School and class the child is attending** -----  
-----**Name of Mother:** -----  
-----**1.5 Study Reg. No:** -----  
---**1.6 Date of Birth** (Day / month / year) ----- / ----- / -----**1.7 Age (years)** -----**1.8 Immunization Record available?**

Yes=1 No=2

**1.9 Sex:**

Male=1 Female=2

**1.10 Informed consent obtained:**

Yes= 1 No=2

**1.11 Informed consent given by:**

Parent =1 Guardian =2

**1.12 Duration of residence in the village (Years)**  
.....

**1.13 (a) Are you living near a water body? Yes=1 No=2**

(b) IF Yes, Please indicate/underline: River=1  
Stream=2, Pond=3, Gutter=4

**1.14 Where do you seek medical help when ill? Hospital/Clinic=1  
Chemist/Pharmacy=2**

Traditionalist/Herbalist=3 Self Medication=4

**1.15 Mother's educational background: None=1 Primary=2 Middle/JSS=3  
Vocation/Secondary+=4**

**2 Bednet Use Family members' number)**

**2.1 Does your household have any mosquito nets that can be used while sleeping? Yes=1 No=2 (IF No Go To 3.1)**

**How many nets?**

**2.2 How long does child use the net? All Year Round=1 During the raining season=2**

**2.3 When did the family get the mosquito net**

**Was the net treated with an insecticide? Yes, pretreated=1 No, came with treatment kit and i treated it myself=2 no it was not treated=3**

**2.4 Since you got the mosquito bed net, was it ever soaked or dipped in a liquid to repel mosquitoes or bugs? Yes=1 No=2**

**2.5 How long ago was the net last soaked or dipped? (IF LESS THAN 1 MONTH, RECORD >'00'):**

MONTHS AGO [            ] MORE THAN 3 YEARS AGO=36

### **3 History of illness**

**3.1** When was the last time your child did not feel well? days, one week, two weeks or more

**3.2** What was the suspected illness?  
.....

**3.3** Did your child receive any treatment Yes No

**3.4** Where: In the house in the health center, in the hospital traditional healer?

**3.5** What kind of treatment he/ she got?

**3.6** Was the child taken to Health centre/hospital? Yes=1 No=2

**3.7** Has the child taken any anti-malarial drug in the last two weeks? Yes=1  
No=2

**3.8** If Yes, what is the name of the drug taken? CQ=1 SP=2 AT=3 AM=4 AT/AM=5

**3.9** Did the child take any traditional medication or resort to traditional healer?  
Yes=1 No= 2

**3.10** If yes,  
specify.....  
...

**3.11** Indicate which of the following your child felt or had or showed? *Please tick Yes or No*

**3.11.1** Fever Yes=1 No=2

**3.11.2** Headache Yes=1 No=2

**3.11.3** Nausea/Vomiting Yes=1 No=2

**3.11.4** Chills/Rigor Yes=1 No=2

**3.11.5** Joint/waist pains Yes=1 No=2

**3.11.6** Diarrhoea Yes=1 No=2

**3.11.7** Convulsions Yes=1 No=2

- 3.11.8 Jaundice Yes=1 No=2
- 3.12 Body temperature (axillary) at visit: \_\_\_\_\_ °C
- 3.13 Venous blood sample taken? Yes=1 No=2
- 3.14 Filter paper sample obtained Yes=1 No=2
- 3.15 Thick and thin blood smears made: Yes=1 No=2

Name of interviewer: ..... Signature: ..... Field Staff N.....

**LAB FORM**

<b>Afro Immuno Assay (AIA) Multicenter Study</b>		
<b>(Mali – DEAP/MRTC)</b>		
<b>MALARIA COHORT STUDY</b>		
DATE: ____/____/____	Reg. No: _____	ID _____
Number _____		
<small>(Day / month / year)</small>		

**2 General Information**

**1.1 State**

Locality \_\_\_\_\_

**1.2 Village**

Tribe: \_\_\_\_\_

1.1 Community/sub-village: \_\_\_\_\_

1.2 Compound/House No. \_\_\_\_\_

1.3 Community leader \_\_\_\_\_

1.3 Compound Head's Name \_\_\_\_\_

1.4 Name of Child: \_\_\_\_\_

**Name of Mother** \_\_\_\_\_

1.5 Study Reg. No: \_\_\_\_\_

1.6 Date of Birth (Day / month / year) \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

1.7 Age (years) \_\_\_\_\_

Blood film code.....,

Comments: .....

(0 = no parasites, 1 = *P. falciparum*, 2 = *P. malaria*, 3 = *P. vale*, 4 = *P. vivax*, 5 = *P.f + P.m.*, 6 = *P.f + P.o.*, 7 = *P.f. + P.m.*, + *P.o.*, 8 = other (specify). 9 = gametocytes (specify).

Parasite Count/200WBC..... Parasite Density..... / $\mu$ l .....

**Clinical Diagnosis (codes):**

(1 = unconfirmed malaria, 2 = confirmed malaria, 3 = asymptomatic parasitaemia, 9 = other, 0 = no disease).

**Diagnosis of malaria:**

Diagnostic code: .....

Diagnosed by . :.....

Signature: .....

Date: ...../...../.....  
(Day / month / year)

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE**

**Titre de l'étude : validation des antigènes de stade sanguin asexué comme candidats vaccins par des essais standardisés dans une population vivant en région d'endémie du paludisme au Mali dans le cadre du réseau AIA d'AMANET.**

Investigateur: \_\_\_\_\_

Site: Bandiagara

Nom de l'enfant \_\_\_\_\_  
Nom Prénoms

Nom de l'adulte consentant \_\_\_\_\_  
Nom Prénoms

Numéro de dépistage du participant : \_\_\_\_ Age \_\_\_\_ années

**Invitation**

Nous sollicitons la participation de votre enfant à une étude conduite par le Malaria Research and Training Center (Université du Mali) et le réseau AIA (African Immuno Assay) financée par AMANET (African Malaria Network). Au préalable il est important que vous ayez connaissance de certains éléments importants avant que vous preniez toute décision concernant la participation de votre enfant à l'étude :

- Votre participation à cette étude est entièrement volontaire.
- Vous pouvez vous retirer de l'étude à tout moment sans aucune perte de bénéfices auxquels vous aurez droit en dehors de l'étude.
- Si vous prenez une telle décision, nous vous prions d'informer un membre de l'équipe.

**But de l'étude**

Le centre de recherche et de formation sur le paludisme a développé 3 sites d'essai vaccinal et depuis 2003, les chercheurs du centre et leurs collaborateurs ont conduit 7 essais vaccinaux (de phase I et II).

Les évaluations des réponses immunitaires vis-à-vis des antigènes candidats vaccins sont des résultats importants de ces essais vaccinaux. Par ailleurs la compréhension de la régulation de la réponse immune naturelle et celle induite par les antigènes de *P. falciparum* pourra aider au développement de vaccins et de thérapies antipaludiques plus efficaces.

Un panel de méthodes est utilisé pour évaluer les réponses humorales et cellulaires contre les antigènes malariques. Les données immunologiques du paludisme générées par différents laboratoires sont difficilement comparables et souvent contradictoires, cela pourrait être dû à l'utilisation de méthodes différentes. Il y'a donc une nécessité de standardisation des méthodes d'évaluation de la réponse immunitaire. Le réseau AfrolImmunoAssay mis en place par AMANET en 2003, a travaillé au développement d'essais immunologiques standardisés en utilisant des outils statistiques et des réactifs standardisés pour évaluer l'association entre une protection ultérieure contre le paludisme et l'acquisition d'une réponse humorale spécifique des 4 antigènes malariques candidats vaccins.

Notre centre a été récemment sélectionné pour faire partie du réseau « AfrolImmunoAssay » d'AMANET et le présent protocole de recherche a pour but d'acquérir une capacité dans l'évaluation de la réponse immunitaire antipaludique au MRTC.

Nous voudrions avoir votre permission pour que votre enfant participe à cette étude d'évaluation de la réponse immunitaire contre les antigènes de stades sexués de *Plasmodium* candidats vaccins putatifs à Bandiagara.

### **Procédures**

Votre enfant peut participer à cette étude, s'il est:

- en bonne santé
- entre 1 et 5 ans
- réside à Bandiagara, n'a pas en vue un déplacement pendant la durée de l'étude (52 semaines au maximum)

Votre enfant ne peut pas participer à cette étude, s'il/elle:

- n'est pas en très bon état de santé sur la base des examens de dépistage,

- a pris part à une autre étude expérimentale de vaccin ou de médicament dans les 30 derniers jours,

Pour voir si votre enfant est en bonne santé, nous :

- poserons des questions sur son état de santé
- examinerons votre enfant
- ferons des analyses de sang pour rechercher l'agent responsable de paludisme et rechercher une hémoglobinopathie.

Cette visite de dépistage ne doit pas prendre plus de 2 à 3 heures. Votre enfant ne doit pas avoir de paludisme au moment de cette visite pour pouvoir participer à cette étude. Tous les résultats des analyses et leur signification, vous seront communiquées et expliqués à peu près dans les 7 jours qui suivent la visite. S'il est prouvé au cours de la visite de dépistage que votre enfant est malade, nous lui fournirons les soins gratuitement au centre de santé de l'étude. Si sa maladie nécessite des analyses ou traitements supplémentaires nous payerons pour le transport à l'un des hôpitaux nationaux ainsi que pour les premiers soins. L'étude ne payera pas pour les traitements des maladies chroniques qui seront diagnostiquées au cours du dépistage. Si les tests du dépistage montrent que votre enfant peut participer à cette étude, une quantité de sang

(environ une cuillère à café) sera prélevée pour s'assurer que votre enfant se porte bien et s'il possède des anticorps contre les parasites du paludisme.

Un total de 167 enfants à Bandiagara, seront inclus dans cette étude. Votre enfant sera vu et examiné une fois par semaine pendant 9 mois. Chaque visite durera approximativement 1 à 2 heures et nous :

- demanderons comment votre enfant se sent ;
- examinerons votre enfant ;
- prélèverons une petite quantité de sang à certaines de ces visites pour voir s'ils possèdent les anticorps et les cellules contre les parasites du paludisme.

Durant la saison des pluies, nous demanderons à votre enfant de venir à la clinique chaque semaine. Au cours de ces visites, nous l'examinerons et si votre enfant souffre d'une maladie qui pourrait être le paludisme, nous prendrons un échantillon de sang au niveau du doigt pour chercher les parasites du paludisme. Nous prélèverons aussi quelques gouttes de sang sur confettis pour apprendre davantage sur les parasites du paludisme responsable de l'infection. Nous garderons une partie de ces échantillons au cas où il y aurait d'autres tests du paludisme que nous souhaiterions entreprendre dans le futur. Pendant toutes les 4 visites, nous prendrons un échantillon de sang même si vous ne pensez pas que votre enfant est malade.

A tout moment, s'il tombe malade, nous voulons qu'il vienne à la clinique afin que nous puissions l'examiner. Vous n'aurez pas besoin d'attendre la visite hebdomadaire. Un médecin de l'étude sera disponible à la clinique de l'étude 24 heures par jour pendant la durée de l'étude.

Pendant les 52 semaines de l'étude, votre enfant aura 8 prélèvements de sang et la quantité totale de sang prise est approximativement de 8 cuillères à café. C'est moins que la quantité de sang recommandée qu'on peut prendre chez un enfant. Des analyses de sang supplémentaires pourraient être nécessaires si votre enfant tombe malade. Nous nettoierons le pli de son bras avec l'alcool à 70° avant de prendre son sang et utiliserons de nouvelles aiguilles à chaque prise de sang. Une partie du sang prélevé pourrait être gardé longtemps avec son numéro d'étude (ce qui permet de savoir que c'est le sang de votre enfant), afin de pouvoir faire des analyses supplémentaires dans le futur en relation avec le paludisme, que nous ne connaissons pas encore. Les prélèvements de sang qui seront gardés sont ceux qui restent après les tests à effectuer au cours de cette étude et ceux sur confettis. Certaines de ces analyses nous permettront d'avoir des informations sur la manière dont le corps de votre enfant lutte contre le paludisme. Les prélèvements de sang seront gardés au niveau du MRTC à Bamako. Le sang qui sera prélevé sera utilisé seulement pour la recherche. En acceptant de participer à cette étude, vous acceptez que le sang de votre enfant soit stocké pour la recherche. Si vous changez d'avis en ce qui concerne le stockage du

sang de votre enfant, veuillez informer un des investigateurs indiqués dans ce document de consentement.

#### **La durée**

Un maximum de 52 semaines. .

#### **Les risques**

Les risques potentiels pour les sujets comprennent ceux qui sont associés à la prise de sang et à une perte éventuelle de confidentialité. Les risques associés au prélèvement de sang sont rares et incluent la contusion, la saignée, l'infection et l'évanouissement. Nous lui nettoierons le creux du bras avec une solution antiseptique (alcool à 70°) lors des prélèvements de sang et nous utiliserons des aiguilles ou des vaccino-styles stériles pour les prélèvements. Tous les échantillons et les renseignements relevant de l'étude sont codés, cependant la perte de confidentialité demeure un risque. Vu que les études proposées n'impliquent pas de test génétique ou de test de dépistage de maladies transmissibles, nous pensons que ceci est un risque faible.

#### **Les bénéfices**

Nous offrirons des soins gratuits aux cas de paludisme ainsi qu'à ceux d'autres maladies courantes diagnostiquées pendant la durée de l'étude à l'ensemble des participants. Les cas nécessitant une hospitalisation seront référés.

Comme nous le disions tantôt, vous ne recevrez pas un bénéfice direct de cette étude. Cependant, les réponses aux questions soulevées par cette recherche aideront dans la mise au point de nouveaux outils de contrôle du paludisme.

#### **La compensation**

Vous recevrez 100 Kgs de riz pour compenser le temps perdu pendant les visites. Vous recevrez la moitié après l'inclusion et le reste à la fin de l'étude.

#### **La participation volontaire**

Vous avez le droit de refuser que votre enfant prenne part à cette étude et vous avez le droit de le retirer à tout moment. Si votre enfant ne veut pas participer à l'étude nous n'allons pas le forcer à y participer.

**La confidentialité**

Les échantillons collectés seront codés. Le nom de votre enfant ne sera utilisé dans aucun rapport et les informations spécifiques que nous avons obtenues de lui ne seront pas partagées avec une tierce personne, exceptés les investigateurs de l'étude.

**Le stockage**

Nous allons conserver une partie des échantillons pendant 10 ans au cas où nous souhaiterions faire des tests additionnels dans le futur. Vous avez le droit de refuser que vos échantillons soient conservés. Vous pouvez demander à ce que ces échantillons soient détruits à n'importe quel moment.

**Êtes-vous d'accord pour qu'on conserve vos échantillons?**  Oui  Non

**Les contacts**

Avez-vous des questions d'éclaircissement sur la participation de votre enfant à cette étude ? Si vous avez des questions concernant la participation de votre enfant à l'étude, vous pouvez parler avec un des membres de notre équipe. Vous pouvez contacter les personnes suivantes: Dr Bourema Kouriba ou Pr. Ogobara Doumbo à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie au Point G, BP 1805, Tél/Fax 222-81-09 ou Tel: 222-52-77, Bamako ou Pr. Yénimégué Albert Dembélé Secrétaire Principal du Comité d'éthique de la FMPOS BP 1805, Tél: (223) 222 52 77 ou – Fax: (223) 222 96 58, Cellulaire : 552 18 69 Bamako – Mali.

L'équipe de recherche m'a expliqué les procédures, j'ai eu suffisamment de temps pour poser mes questions et les réponses à mes questions ont été satisfaisantes. J'ai compris que la participation de mon enfant à l'étude est volontaire et que je peux décider de le faire quitter l'étude à n'importe quel moment. Si vous êtes d'accord pour que votre enfant participe à cette étude veuillez apposer votre empreinte digitale au bas de la page (comme vous le faites lors de la confection de carte d'identité).

\_\_\_\_\_  
Empreinte digitale

- ou -

\_\_\_\_\_  
Signature du tuteur

Date :

\_\_\_\_\_  
Signature de l'Investigateur

\_\_\_\_\_  
Date

Pour les tuteurs illettrés: j'ai témoigné pour le consentement informé et j'atteste que le volontaire a été informé de tous les détails des risques et bénéfices de l'étude et a reçu les réponses à toutes les questions posées.

Nom du Témoin : \_\_\_\_\_

Nom

Prénoms

\_\_\_\_\_  
Signature du Témoin

\_\_\_\_\_  
Date

<b>Laboratoire de Biologie Clinique</b>  ML-005-00	<b>Confection, Lecture et Interprétation de la Goutte épaisse</b>	<b>Date D'application</b>  02-02-09
--	---	---

**Objectif:**

Ce document décrit les procédures pour la réalisation, la coloration, la lecture et l'interprétation standardisée de la goutte épaisse pour le diagnostic parasitologique du paludisme, au laboratoire de biologie clinique du MRTC

**Domaine d'application :**

Les biologistes, les cliniciens, les pharmaciens, les techniciens, les internes en Pharmacie/Médecine travaillant au laboratoire de biologie clinique du MRTC.

**Documents de références :**

- DEAP-FMPOS SOP ML-005-00 & ML-005-01: Goutte épaisse et Frottis mince.
- Manuel des techniques de base pour le laboratoire médical (OMS 1982).
- WHO/HTM/RBM/2003.50
- SOP ML-014-00: Blood Collection.
- Workshop Document from Accra Ghana, June 2004
- Workshop Document from Kisumu, Kenya, Août 2005
- DEAP/FMPOS Technical document

**Historique :**

*Incidence du paludisme chez les enfants de 1 à 5 ans à Bandiagara, Mali*

Version	Objet	Rédacteur	Approbateur	Signature	Date
1.0	Création du document				
2.0	Révision de la version 1.0	Dr Mouctar Diallo Dr Issaka Sagara Pr Amagana Dolo	Ogobara K Doumbo		13 janv. 07
2.1	Révision annuelle	Merepen dite Agnes Guindo	Ogobara K Doumbo		<u>30-01-09</u>

**SOMMAIRE**

- I- Principe
- II- Matériel et Equipements
- III- Mesure de sécurité
- IV- Procédure
- V- Report des résultats
- VI- Qualité de la goutte épaisse
- VII- Annexe
- VIII- Formation

## **I. Principe**

La goutte épaisse consiste à réaliser un étalement épais de sang circonscrit dans un cercle d'environ un centimètre de diamètre sur une lame porte-objet dégraissée. C'est la méthode standard pour le diagnostic parasitologique du paludisme. La goutte épaisse permet d'identifier l'espèce plasmodiale, le stade de développement et de déterminer la densité parasitaire.

## **II. Matériel et Equipement**

1. Microscope binoculaire et accessoires (source électrique, stabilisateur, housse de protection)
2. Lames porte-objet propres et dégraissées
3. Lancettes stériles
4. Marqueur indélébile ou crayon de papier
5. Alcool à 70%
6. Solution mère de Giemsa
7. Coton hydrophile ou compresses
8. Eau désionisée
9. Eau distillée
10. Comprimés tampon pH=7.2 au besoin
11. Minuterie
12. Compteur
13. Boîte à lame type OMS
14. Huile d'immersion
15. Papier Lentille
16. Papier hygiénique
17. Bac de coloration
18. Sèche-cheveux

19. Eprouvettes graduées
20. Râtelier
21. Gants nitriles.
22. Bavette
23. Blouse de laboratoire
24. Poubelles
25. Micropipette
26. Distributeur de goutte de sang
27. Autres (Table, chaise, stylos, fiches de report de résultat et calculatrice)

### **III. Mesures de sécurité**

Les précautions universelles de sécurité au laboratoire doivent être respectées, particulièrement le port de la blouse, la bavette et des gants lors des manipulations de produits biologiques, les précautions d'emploi du matériel coupant.

### **IV. Procédures**

#### **A. Réalisation de la goutte épaisse :**

- 1. Goutte épaisse à partir d'une ponction digitale, au talon ou le gros orteil (dans le cas du nourrisson < 6 mois) :**
  - a. Installer le sujet en position confortable
  - b. Informer le sujet de ce qui va être fait
  - c. Prendre une lame propre et dégraissée
  - d. Nettoyer la partie choisie, soit le doigt, soit le gros orteil, soit le talon avec un tampon d'alcool. Nettoyer après avec du tampon sec et s'assurer d'avoir enlevé toute trace d'alcool.
  - e. A l'aide de la lancette stérile, piquer la partie choisie, d'un mouvement rapide et contrôlé.
  - f. Presser et essuyer la première goutte de sang avec le tampon sec

- g. Presser et déposer ensuite une goutte de sang (environ 10 $\mu$ l) au milieu de la lame.
- h. Maintenir fermement le tampon sec sur le point de piqûre pendant au moins 3 minutes pour assurer l'hémostase
- i. Prendre une seconde lame propre et placer un des angles au milieu de la goutte de sang. Imprimer des mouvements de rotation concentriques de l'intérieur vers l'extérieur pour défibriner et étaler uniformément la goutte jusqu'à atteindre un diamètre de 1cm environ.
- j. Ne pas utiliser le même angle de lame pour étaler deux gouttes différentes.
- k. Incrire sur la bordure de la lame : la date, le numéro d'étude du sujet, le jour de suivi et si applicable les initiales du technicien à l'aide d'un marqueur indélébile ou d'un crayon de papier
- l. Placer la lame porte-objet avec la goutte épaisse à l'horizontale dans la boîte à lames de type OMS, à l'abri des insectes, de la chaleur et de la poussière. La chaleur et l'alcool peuvent provoquer une fixation des globules rouges et altérer la qualité de la goutte épaisse. Laisser sécher au moins 2 heures. Ce temps de séchage est nécessaire pour assurer une adhérence suffisante des cellules sur la lame et éviter les décollements au moment de la coloration.
- m. En cas d'urgence, la lame peut être séchée dans les 30 minutes, en utilisant un sèche-cheveux ou ventilateur.

**2. . Goutte épaisse à partir du sang collecté dans un tube avec anticoagulant (EDTA par exemple) :**

- a. Mélanger lentement le sang et l'anticoagulant
- b. Incrire sur la bordure de la lame : la date, le numéro d'étude du participant, le jour de suivi et si applicable les initiales du technicien à l'aide d'un marqueur indélébile ou d'un crayon de papier
- c. A l'aide d'une micropipette, placer 10 $\mu$ l de sang sur la lame propre dégraissée. Et suivre les étapes i-k du chapitre précédent.

- d. A l'aide d'un distributeur d'échantillons placer 10 $\mu$ l de sang environ sur la lame en plongeant le distributeur dans le bouchon du tube et renverser le sang homogénéisé pour avoir la goutte de sang. Et suivre les étapes i-k du chapitre précédent.

**NB :** Travailler sur un prélèvement frais (1 heure au plus)

3. Goutte épaisse à partir du sang dans les tubulures après un prélèvement veineux

a- Retirer le tube de l'adaptateur

b-Desserrer la partie qui relie la tubulure à l'aiguille de l'adaptateur. et à l'aide du bout du doigt faire un mouvement de fermeture et d'ouverture et laisser tomber une goutte de sang d'environ 10 $\mu$ l sur la lame propre. Et suivre les étapes i-k du chapitre précédent.

**B. Coloration de la goutte épaisse :**

- a. La solution fraîche de travail de Giemsa doit être préparée chaque jour. On doit s'assurer qu'une solution préparée de Giemsa ne dure pas plus de 6 heures avant son usage.
- b. S'assurer que la date de péremption de la solution mère de Giemsa est valide et vérifier l'absence des cristaux. Sinon jeter le Giemsa périmé ou contenant des cristaux et ouvrir un nouveau flacon.
- c. Diluer la solution de Giemsa mère dans l'eau désionisée (pH=7.2) ou distillée en réalisant une concentration de 10%.
- d. Placer les lames à colorer dans le bac de coloration et les immerger entièrement et délicatement avec la solution de travail Giemsa du jour. Faire couler lentement la solution de travail de Giemsa pour éviter un flux brusque.
- e. Programmer la minuterie et déclencher la marche.
- f. Le temps de coloration avec la solution de Giemsa 10% est de 15-20 minutes.

- g. A la fin du temps de coloration (indiqué par la sonnerie de la minuterie), rincer délicatement les lames à l'eau désionisée ou de l'eau propre en évitant les jets d'eau forts.
- h. Enlever les lames du bac de coloration, les placer sur le râtelier et laisser sécher complètement à la température ambiante. En cas d'urgence les lames colorées peuvent être séchées en utilisant un sèche-cheveux ou un ventilateur
- i. Après séchage, s'assurer que les lames ont été bien colorées en regardant au travers, l'écran d'une montre : pour une bonne goutte épaisse, les aiguilles de la montre sont visibles.

**NB : Une goutte épaisse réalisée doit être colorée dans les 48 heures**

**C. Lecture au microscope et quantification de la charge parasitaire :**

- a. La goutte épaisse est lue à l'aide d'un microscope binoculaire, à l'objectif x100 à immersion, au grossissement 1000.
- b. La lame doit être parcourue de façon systématique horizontalement et verticalement (lecture en zig zag).
- c. En cas de présence des parasites, l'espèce doit être déterminée ainsi que le nombre de parasites.
- d. Les parasites et les leucocytes sont comptés simultanément par champ, à l'aide d'un compteur manuel adapté. Le nombre de parasites est compté sur 300 leucocytes. Le comptage de leucocytes ne commence qu'après avoir vu un parasite.
- e. Si le champ est bourré de parasites (vue d'apparence), on divise le champ par deux pour compter les parasites d'une partie, tout en comptant tous les leucocytes du champ. Après le comptage des 300 leucocytes, le nombre de parasites est multiplié par deux.
- f. Une lame est dite négative seulement après avoir parcouru au moins 100 champs. Le comptage par champ commence dès le 1<sup>er</sup> champ et s'arrête dès l'identification de parasite

- g. Au cas où la formule sanguine est connue avec le nombre de leucocytes du sujet, on utilise ce nombre dans la formule suivante pour quantifier la charge parasitaire :

$$P=N \times GB/L$$

P est le nombre de parasites par  $\text{mm}^3$  de sang

N est le nombre de parasites comptés sur L leucocytes

L est le nombre de leucocytes comptés (300).

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

- h. Si le nombre exact de leucocytes du sujet n'est pas connu, on assume que ce nombre est égal à 7500 et la formule de calcul de la parasitémie devient, si  $L=300$ :

$$P=N \times 7500/(300)= N \times (25)$$

Les termes P, N gardent la même signification que plus haut

## V. Report des résultats

Le résultat pour chaque goutte épaisse lue sera noté comme positif lorsque les formes asexuées sont retrouvées et négatif lorsque ces formes ne sont pas retrouvées même si les formes sexuées sont présentes. La présence de ces formes sexuées doit être signalée dans tous les cas. En cas de résultat positif l'espèce de *Plasmodium* et la charge parasitaire seront notées également. Tous les résultats seront notés sur les feuilles de paillasse et dans les registres appropriés.

**NB : La valeur normale attendue est une goutte négative**

## VI. Qualités de la goutte épaisse

Les éléments suivants permettent d'apprécier la qualité d'une goutte épaisse :

- L'épaisseur de la goutte : on doit pouvoir lire le cadran d'une montre à travers la goutte épaisse avant et après coloration.

- Au microscope, les ombres des globules rouges sont absentes sur une goutte épaisse de bonne qualité, traduisant une bonne déshémoglobinisation.

## **VII. Annexes**

Feuille de paillasse/Registre pour le report des résultats de la goutte épaisse

Planche en couleur des caractères morphologiques et tinctoriaux des plasmodies

Planche de confection et de lecture d'une goutte épaisse

## **VIII. FORMATION**

Liste des personnes formées avec leur signature.

*SERMENT DE GALIEN*



*Je jure, en présence des Maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*

*D'exercer dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*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 !*