

**MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE**

\*\*\*\*\*

**UNIVERSITE DE BAMAKO**

\*\*\*\*\*

**REPUBLIQUE DU MALI**

\*\*\*\*\*

*Un Peuple-Un But-Une Foi*

*Faculté de médecine, de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie*

**Année : 2001 – 2002**

N°

**TITRE**

**EFFETS DU NIVEAU DE TRANSMISSION  
ET DE L'AGE SUR L'INCIDENCE DU  
PALUDISME SIMPLE A SOTUBA ET  
DONEGUEBOUGOU (MALI)  
EN 1999 ET 2000**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement le..... 2002 devant la Faculté de  
Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Par Mr **Beh KAMATÉ**

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

**Jury**

**Président :** Professeur Dapa Aly Diallo

**Assesseurs :** Docteur Massambou Sacko  
Docteur Sékou F. M TRAORE

**Directeur de thèse :** Professeur Ogobara K Doumbo

**Co-directeur de thèse:** Docteur Mahamadou Aly Théra

Ce travail a été financé par les NIH (National Institut of Health USA).

**ADMINISTRATION**

**DOYEN : MOUSSA TRAORE - PROFESSEUR**

**1<sup>ER</sup> ASSESSEUR : MASSA SANOGO - MAITRE DE CONFERENCES**

**2<sup>EME</sup> ASSESSEUR : GANGALY DIALLO - MAITRE DE CONFERENCES AGREGÉ**

**SECRETAIRE PRINCIPAL : YENIMEGUE ALBERT DEMBELE - MAITRE DE CONFERENCES AGREGÉ**

**AGENT COMPTABLE : YEHIHA HIMINE MAIGA - CONTROLEUR DE TRESOR**

**LES PROFESSEURS HONORAIRES**

Mr Alou BA	Ophthalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie - Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phthisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Mohamed TOURE	Pédiatrie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Entérologie

**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 Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie - Traumatologie, Chef de D.E.R.
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie

**2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES**

Mr Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Alhousseyni Ag MOHAMED	O.R.L.
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale

**3. MAITRES DE CONFERENCES**

Mme SY Aïssata SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique

#### 4. MAITRES ASSISTANTS

Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr. Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Sadio YENA	Chirurgie Générale
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale

#### 5. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mr Sékou SIDIBE	Orthopédie. Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
Mr Tiéman COULIBALY	Orthopédie Traumatologie
Mme TRAORE J. THOMAS	Ophtalmologie
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
Mr Adama SANGARE	Orthopédie - Traumatologie
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie - Réanimation
Mr Samba Karim TIMBO	ORL
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	ORL
Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
Mr Doulaye SACKO	Ophtalmologie
Mr Issa DIARRA	Gynéco-obstétrique
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie - Traumatologie

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

##### 1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Bréhima KOUMARE	Bactériologie-Virologie
Mr Siné BAYO	Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Mr Gaoussou KANOUTE	Chimie analytique
Mr Yéya T. TOURE	Biologie
Mr Amadou DIALLO	Biologie
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique
Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie - Mycologie Chef de D.E.R.

##### 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie
Mr Amadou TOURE	Histoembryologie
Mr. Flabou Bougoudogo	Bactériologie-Virologie

##### 3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Bakary M. CISSE	Biochimie
Mr Abdrahamane S. MAIGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie

Mr Mamadou KONE  
Mr.Massa SANOGO

Physiologie  
Chimie Analytique

#### 4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE  
Mr Sékou F.M. TRAORE  
Mr Abdoulaye DABO  
Mr Abdrahamane TOUNKARA  
Mr Ibrahim I. MAIGA  
Mr Benoît KOUMARE  
Mr Moussa Issa DIARRA  
Mr Amagana DOLO  
Mr Kaourou DOUCOURE

Biologie  
Entomologie médicale  
Malacologie, Biologie Animale  
Biochimie  
Bactériologie - Virologie  
Chimie Analytique  
Biophysique  
Parasitologie  
Biologie

#### 5. ASSISTANTS

Mr Mounirou BABY  
Mr Mahamadou A. THERA

Hématologie  
Parasitologie

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

#### 1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY  
Mr Mamadou K. TOURE  
Mr Mahamane MAIGA  
Mr Baba KOUMARE  
Mr Moussa TRAORE  
Mr Issa TRAORE  
Mr Mamadou M. KEITA  
Mr Hamar A. TRAORE  
Mr Dapa Aly DIALLO

Médecine Interne  
Cardiologie  
Néphrologie  
Psychiatrie, Chef de DER  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Médecine Interne  
Hématologie

#### 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE  
Mr Bah KEITA  
Mr Boubacar DIALLO  
Mr Somita KEITA  
Mr Moussa Y. MAIGA  
Mr Abdel Kader TRAORE

Pédiatrie  
Pneumo-Phtisiologie  
Cardiologie  
Dermato-Leprologie  
Gastro-entérologie  
Médecine Interne

#### 3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mamadou DEMBELE  
Mr Mamady KANE  
Mme Tatiana KEITA  
Mr Diankiné KAYENTAO †  
Mme TRAORE Mariam SYLLA  
Mr Siaka SIDIBE  
Mr Adama D. KEITA

Médecine Interne  
Radiologie  
Pédiatrie  
Pneumo-Phtisiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Radiologie

Mme SIDIBE Assa TRAORE

Endocrinologie

#### 4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Bou DIAKITE

Psychiatrie

Mr Bougouzié SANOGO

Gastro-entérologie

Mr Saharé FONGORO

Néphrologie

Mr Bakoroba COULIBALY

Psychiatrie

Mr Kassoum SANOGO

Cardiologie

Mr Seydou DIAKITE

Cardiologie

Mme Habibatou DIAWARA

Dermatologie

Mr Mamadou B. CISSE

Pédiatrie

Mr Arouna TOGORA

Psychiatrie

#### 5. ASSISTANT

Mr Cheick Oumar GUINTO

Neurologie

### D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

#### 1. PROFESSEUR

Mr Boubacar Sidiki CISSE

Toxicologie

#### 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Arouna KEITA †

Matière Médicale

Mr Ousmane DOUMBIA

Pharmacie Chimique

#### 3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Boulkassoum HAIDARA

Législation

Mr Elimane MARIKO

Pharmacologie, Chef de D.E.R.

#### 4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Drissa DIALLO

Matières Médicales

Mr Alou KEITA

Galénique

Mr Ababacar I. MAIGA

Toxicologie

Mr Yaya KANE

Galénique

### D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

#### 1. PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA Santé Publique, Chef de D.E.R.

**2. MAITRE DE CONFERENCES AGREGE**

Mr Moussa A. MAIGA Santé Publique

**3. MAITRES DE CONFERENCES**

Mr Sanoussi KONATE Santé Publique

**4. MAITRES ASSISTANTS**

Mr Bocar G. TOURE Santé Publique

Mr Adama DIAWARA Santé Publique

Mr Hamadoun SANGHO Santé Publique

Mr Massambou SACKO Santé Publique

**CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES**

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	Physique
Mr Bokary Y. SACKO	Biochimie
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souléyman GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Arouna COULIBALY	Mathématiques
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie Médicale
Mr Yaya COULIBALY	Législation

**ENSEIGNANTS EN MISSION**

Pr. Doudou BA	BROMATOLOGIE
Pr. Babacar FAYE	PHARMACODYNAMIE
Pr. Eric PICHARD	PATHOLOGIE INFECTIEUSE
Pr. Mounirou CISS	HYDROLOGIE
Pr. Amadou Papa DIOP	BIOCHIMIE



## **Aux membres du jury**

A notre maître et président du jury

**Professeur Dapa Aly Diallo**

**Maître de conférence agrégé en hématologie, oncologie**

chef de service de la médecine interne A et B,

Médecin chef du laboratoire d'hématologie: Bernard Duflo

Nous sommes très fiers de vous compter parmi les membres du jury.

Vos éminentes qualités professionnelles, scientifiques et humaines font de vous maître à admirer et à suivre les pas.

Nous vous prions d'accepter l'expression de toute notre reconnaissance et de notre profond respect.

## **A notre maître et juge**

Docteur Massambou Sacko MD, PhD

Maître assistant chef de clinique de santé publique

Coordinateur pédagogique du cours d'épidémiologie

Coordinateur du Programme National de Lutte contre le paludisme.

Votre esprit critique en santé publique permettra de mieux juger ce travail et d'améliorer la qualité scientifique.

C' est le lieu pour nous de vous exprimer toute notre reconnaissance.

A notre maître et juge

**Docteur Sékou F. M TRAORE**

**Maître assistant en Entomologie Médicale**

Nous avons apprécié la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de participer à ce jury.

Votre simplicité et vos qualités humaines font de vous

un maître idéal. Nous pensons que ce document sera d'un apport utile pur votre unité. Vos critiques et suggestions ont été d'un apport considérable dans l'élaboration de ce document.

Veillez recevoir cher maître nos vifs remerciements et notre profonde admiration.

A notre maître et co-directeur de thèse, Docteur Mahamadou Aly Théra.

Assistant de Parasitologie au DEAP/FMPOS,

Associé à l'enseignement de la parasitologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali,  
Chercheur au DEAP/FMPOS.

Vous nous aviez inspiré le goût du travail bien fait en dirigeant cette thèse avec une rigueur scientifique et les qualités d'un maître dévoué. Vous aviez été toujours disponible, malgré vos nombreuses charges pour nous prodiguer conseils et suggestions.

Vos qualités d'endurance et de rigueur ont marqué notre formation. Nous gardons en vous l'idée du maître aux qualités humaines inestimables, qui tient à la formation de ses élèves. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude ainsi que de notre profond et respectueux attachement.

A notre maître et directeur de thèse.

Professeur Ogobara K Dumbo.

Professeur titulaire de Parasitologie et de Mycologie, Médecin chef du Département d'Epidémiologie des Affections parasitaires,

Directeur du Cours pour Cadres supérieurs de la santé en Afrique.

Cher maître, nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordé en nous proposant ce travail. Nous avons vite apprécié vos qualités scientifiques, humaines et surtout votre amour pour le travail bien fait. Ces qualités couplées à votre simplicité et votre générosité font de vous un maître exemplaire. Nous avons parfait notre sens de la patience et de l'esprit d'équipe qui sont indispensables dans la recherche.

Nous sommes très honoré d'être parmi vos élèves.

Recevez par ce travail l'expression de notre admiration et de notre profonde gratitude.

SOMMAIRES	Pages
CHAPITRE I : INTRODUCTION	1
<b>CHAPITRE II: OBJECTIFS</b>	4
1- Objectifs généraux	4
2- Objectifs spécifiques	4
<b>CHAPITRE III: GENERALITES</b>	5
3-1 Cycle biologique	5
3-2 Les manifestations cliniques	8
3-3 Traitement du paludisme	10
3-4- Les antipaludiques utilisés au Mali	11
3-4-1 Les stratégies de traitement du paludisme	12
3-4-2 Epidémiologie du paludisme	13
3-4-3 Les méthodes de lutte contre le paludisme	14
3-4-4 Les obstacles à la lutte contre le paludisme	15
3-4-5 Vaccin et maladies	16
3-4-6 Type de vaccin	16
<b>CHAPITRE IV: METHODOLOGIE</b>	19
- Cadre d'étude	19
4-1 Les sites de l'étude	19
4-2 La période de l'étude	21
4-3 Type d'étude	21
4-4 Population d'étude	21
4-5 Critères d'inclusion dans l'étude	21
4-6 Critères d'exclusion de l'étude	21
4-7 Taille de l'échantillon	21
4-8 Technique de l'étude	22
4-8-1 Etude parasitologique	22
4-8-2 Etude biologique	23
4-8-3 Evaluation clinique et traitement	23
4-9 Déroulement pratique de l'étude	24
4-9-1 Activités de surveillance	25
4-10 Définitions opérationnelles	26
4-11 Gestion et analyse des données	26
4-12 Considérations éthiques	27
<b>CHAPITRE V: RESULTATS</b>	
5-1 Caractéristiques de l'échantillon d'étude	28
5-2 Etude de l'incidence	29

5-3 Etude de la transmission du paludisme (TIE)	39
<b>CHAPITRE VI: COMMENTAIRE ET DISCUSSION</b>	42
<b>CHAPITRE VII: CONCLUSION</b>	47
<b>CHAPITRE VIII:RECOMMANDATIONS</b>	48
<b>CHAPITRE IX: REFERENCES BIBLIOGRAHIQUES</b>	54
CHAPITRE X: RESUMÉ	57

## **Liste des abréviations**

**GE: Goutte Epaisse**

**TIE: Taux d'Inoculation Entomologique**

**IP: Indice Plasmodique**

**IS: Indice Splénique**

**PVE: Paludisme Viscéral Evolutif**

**SP: Sulfadoxine-Pyriméthamine**

**RR: Risque Relatif**

**IC: Intervalle de Confiance**

**OMS: Organisation Mondiale de la santé**

**DEAP: Département D'Epidémiologie des Affections Parasitaires**

**PNLP: Programme National de lutte contre le Paludisme**

**MRTC: Malaria Research and Training Center**

**INH: National Institut of Health**

**IRB: Institutional Review Board**

## I- INTRODUCTION:

Le paludisme est une érythrocytopathie souvent fébrile et hémolysante dû au développement dans le foie puis dans les hématies d' un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis par la piqûre infestante d'un anophèle femelle.

Le paludisme reste un problème majeur de santé publique dans le monde.

Il est l'une des maladies qui cause le plus de décès dans le monde.

Selon l' OMS, on dénombre, chaque année, entre 300 et 500 millions de cas de paludisme.

Cette maladie cause la mort de 1,5 à 2,7 millions de personnes par an [33].

Parmi les quatre espèces de parasite qui affectent l'être humain, le *Plasmodium falciparum* est l'espèce la plus dangereuse et la plus répandue. On lui attribue environ 95% des décès causés par le paludisme dans le monde [23].

L'Afrique subsaharienne qui compte 530 millions d'habitants, est la région où le taux d'infection est le plus élevé. Dans cette partie de l'Afrique, le paludisme tue au moins un million de personnes chaque année. Selon certaines estimations, 275 millions de personnes qui y habitent sont porteuses du parasite, mais ne présentent pas nécessairement de symptômes [10 ] .

Les enfants de un à quatre ans sont les plus susceptibles de contracter le paludisme et d'en mourir. Près de 50% de décès chez les enfants de moins de cinq ans en Afrique sont causés par le paludisme. Dans ce continent,

la maladie tue plus d'un million d'enfants chaque année (2800 enfants par jour). Dans les zones où la transmission est élevée, 40% des nourrissons peuvent mourir des formes graves de paludisme [10, 5]. L' incidence cumulée des accès palustres par enfant en Afrique peut atteindre deux à quatre accès durant une saison de transmission. Le risque de mourir ou de souffrir du paludisme varie d'un pays à l'autre, d'une région à l'autre, même d'un groupe de population à l'autre. La transmission de la maladie et, par conséquent, l'intensité du paludisme peut varier d'une saison à l'autre et d'une année à l'autre [16].

Au Mali, les diverses études réalisées ont montré la prédominance du paludisme sur les autres pathologies, en terme de morbidité et de mortalité infanto-juvénile et pendant la grossesse [2].

Le paludisme occupe la première place dans les étiologies des convulsions fébriles de l'enfant et du nourrisson (49,7% ) en milieu pédiatrique Bamakois[19].

Il occupe aussi la deuxième place (12,8%) dans les étiologies des syndromes fébriles en médecine interne à l'hôpital du Point-G [24].

Les études réalisées en (1994-1996), à Donéguébougou[18] et ailleurs de(1980-1991), ont montré que les taux de prévalence de l'anémie varient en général entre 31% et 36,6% en milieu rural chez les enfants de 0 à 5 ans [25,37].

Le Programme National de Lutte contre le paludisme (PNLP) au Mali créé en 1993 a pour but de réduire la morbidité et la mortalité dues au paludisme. A cet effet, des stratégies de lutte ont été élaborées.

Malheureusement, l'émergence et l'expansion du phénomène de résistance de *P. falciparum* [42] aux antipaludiques et la résistance des anophèles aux insecticides [20] compromettent l'efficacité de ces stratégies de contrôle. Cela oblige à rechercher constamment de nouveaux outils de lutte contre le paludisme. Les vaccins constituent à cet effet les outils privilégiés de lutte contre les maladies infectieuses les plus bénéfiques en santé publique.

Actuellement, peu de maladies parasitaires peuvent être combattues par la vaccination. Cependant les progrès récents de l'immunologie, de la biologie moléculaire et le développement des capacités de recherche en zone d'endémie palustre pourraient contribuer au développement de tels vaccins contre le paludisme. Plus de 20 candidats vaccins sont déjà en cours d'essai. Le vaccin antipaludique doit être rigoureusement évalué comme tous les vaccins. Des études sur l'efficacité et les effets secondaires doivent être faites avant et après la mise du vaccin sur le marché pour usage. Dans le processus de développement du vaccin les évaluations comportent classiquement quatre phases:

La phase I concerne l'essai sur un nombre réduit de volontaires (20-50) dans le but d'évaluer la tolérance du vaccin

La phase II concerne un effectif plus important de patients allant jusqu'à 600 dans le but d'évaluer l'efficacité du vaccin et collecter les informations supplémentaires sur sa sécurité d'emploi.

La phase III qui porte sur des milliers de sujets dans le but d'évaluer l'efficacité du vaccin

La phase IV permet d'évaluer les effets adverses après l'autorisation de mise sur le marché[22].

Dans le cas du paludisme, l'absence de modèle expérimental approprié pouvant reproduire la maladie chez l'homme rend indispensable la conduite des différentes phases des essais sur les sujets vivant dans les zones endémiques et soumis au risque de la maladie. La réalisation de tels essais exige de connaître les caractéristiques du paludisme dans les zones d'étude. Elle exige aussi que les essais soient conduits en respectant les normes standards internationales facilitant l'acceptation des résultats par toute la communauté scientifique. Ces exigences sont réalisées par l'effort de préparation des sites potentiels en zone d'endémie. La préparation de ces sites nécessite:la caractérisation épidémiologique du paludisme, un personnel qualifié et respectant les normes standards internationales, un équipement et une logistique adéquates. L'

effet du niveau de la transmission et de l'âge sur l'incidence du paludisme simple n' a pas été encore évalué au niveau à Sotuba et Donéguébougou.

Dans le but, de préparer au Mali des sites convenables pour tester des vaccins antipaludiques en phase I/IIb, nous proposons d'étudier, l'incidence du paludisme chez les enfants et les jeunes adultes vivant dans des zones d'endémicité différente Sotuba et Donéguébougou.

## II- Objectifs

### 1- Objectif général

Déterminer l'incidence du paludisme à *P. falciparum* par tranches d'âge dans la population de 3 mois à 20 ans dans deux villages de niveau de transmission différente: Sotuba et Donéguébougou (1999 et 2000).

### 2- Objectifs spécifiques:

Déterminer l'incidence des accès palustres simples à *P. falciparum* par tranches d'âge et par village de 1999 à 2000

Déterminer la variation annuelle de l'incidence du paludisme simple à *P. falciparum* dans les deux villages.

Mesurer le niveau de transmission du paludisme à Sotuba et Donéguébougou durant les deux années d'étude.

### III- Généralités sur le paludisme

#### 3-1-Cycle biologique: (figure 1)

L'homme appartient à un cycle biologique de transmission dans lequel interviennent trois acteurs : le parasite, le vecteur et l'hôte, tous trois en relation dynamique avec les facteurs environnementaux et les conditions socio-économiques. Pour pouvoir comprendre les manifestations cliniques, la transmission, le développement de l'immunité ou les possibilités de prévention, jetons un regard sur le cycle biologique.

Deux hôtes successifs (l'homme et l'anophèle femelle) sont nécessaires à l'accomplissement du cycle qui comprend: une phase de reproduction asexuée des *Plasmodiums* par schizogonie dans l'organisme de l'homme (cycle intrinsèque) et une phase de reproduction sexuée par sporogonie dans les organes de l'anophèle (cycle extrinsèque).

-Cycle asexué ou schizogonique

-Cycle pré- ou exo érythrocytaire :

Les sporozoïtes qui se trouvent dans les glandes salivaires de l'anophèle, injectés à l'homme avec la salive de l'insecte, pénètrent dans les cellules du foie 20-30 mn après l'injection. Dans les hépatocytes, les parasites subissent une schizogonie. Chaque sporozoïte va se diviser en 20-30000 mérozoïtes transformant l'hépatocyte en une masse multinuclée ( le corps bleu) qui éclate en libérant de nombreux mérozoïtes. La durée de cette phase exoérythrocytaire et le nombre de mérozoïtes produits à l'intérieur d'une cellule infestée sont caractéristiques de chaque espèce de *Plasmodium*.

*P. vivax* et *P.ovale* possèdent des formes exoérythrocytaires appelées hypnozoïtes qui peuvent rester quiescentes dans le foie pendant une période qui peut durer plusieurs années et produire des mérozoïtes qui envahissent les globules rouges circulants. C'est le phénomène de reviviscence schizogonique. *P. faciparum* et *P. malariae* ne produisent pas d'hypnozoïtes.

- Cycle érythrocytaire :

Les mérozoïtes pénètrent à l'intérieur d'une hématie et se transforment en trophozoïtes. A l'intérieur de l'hématie, le parasite va produire du pigment, l'hémozoïne, au dépens de l'hémoglobine. Il va ensuite se diviser et prendra alors le nom de schizonte. Le cycle schizogonique est bouclé à l'éclatement des hématies. Le rythme de division asexué dans les hématies commande le rythme des accès fébriles. Ces accès correspondent à l'éclatement de la majorité des rosaces. Le schizonte de *P. falciparum* produit jusqu'à 32 mérozoïtes après 48 heures.

Cette phase asexuée sanguine peut être soit évolutive du fait d'un inoculum parasitaire abondant, soit résolutive par intervention de mécanismes immuns redevenant ainsi latente cliniquement.

Il s'agit d'une étape importante dans le développement du *Plasmodium*, et la formation de gamétocytes permettant le cycle sexué chez le moustique et la pérennité de l'espèce plasmodiale. Plusieurs cycles intra-érythrocytaires semblent nécessaires avant l'apparition des gamétocytes dans le sang périphérique. Lors d'un repas sanguin, l'anophèle femelle absorbe les gamétocytes mâles et femelles. Cette étape va être le point de départ du cycle sporogonique.

-Cycle sexué sporogonique:

Lors de son repas sanguin l'anophèle absorbe donc les gamétocytes mâles et femelles appelés respectivement micro- et macrogamétocytes. Après trois divisions, le microgamétocyte donne naissance à 6 à 8 microgamètes. Le macrogamétocyte, après expulsion des globules polaires dans l'estomac de l'insecte donne le macrogamète. Il y a fécondation et formation d'un zygote mobile ou ookinète. Ce zygote traverse la paroi du tube digestif et se place entre l'épithélium et la musculature où il se développe et s'arrondit, formant un oocyste. A l'intérieur de l'oocyste apparaissent des centaines de sporozoïtes fusiformes. La paroi de l'oocyste, qui fait hernie dans la cavité générale de l'insecte, se déchire et les sporozoïtes gagnent les glandes salivaires. Ce sont ces éléments parasites que l'insecte inocule à l'homme.

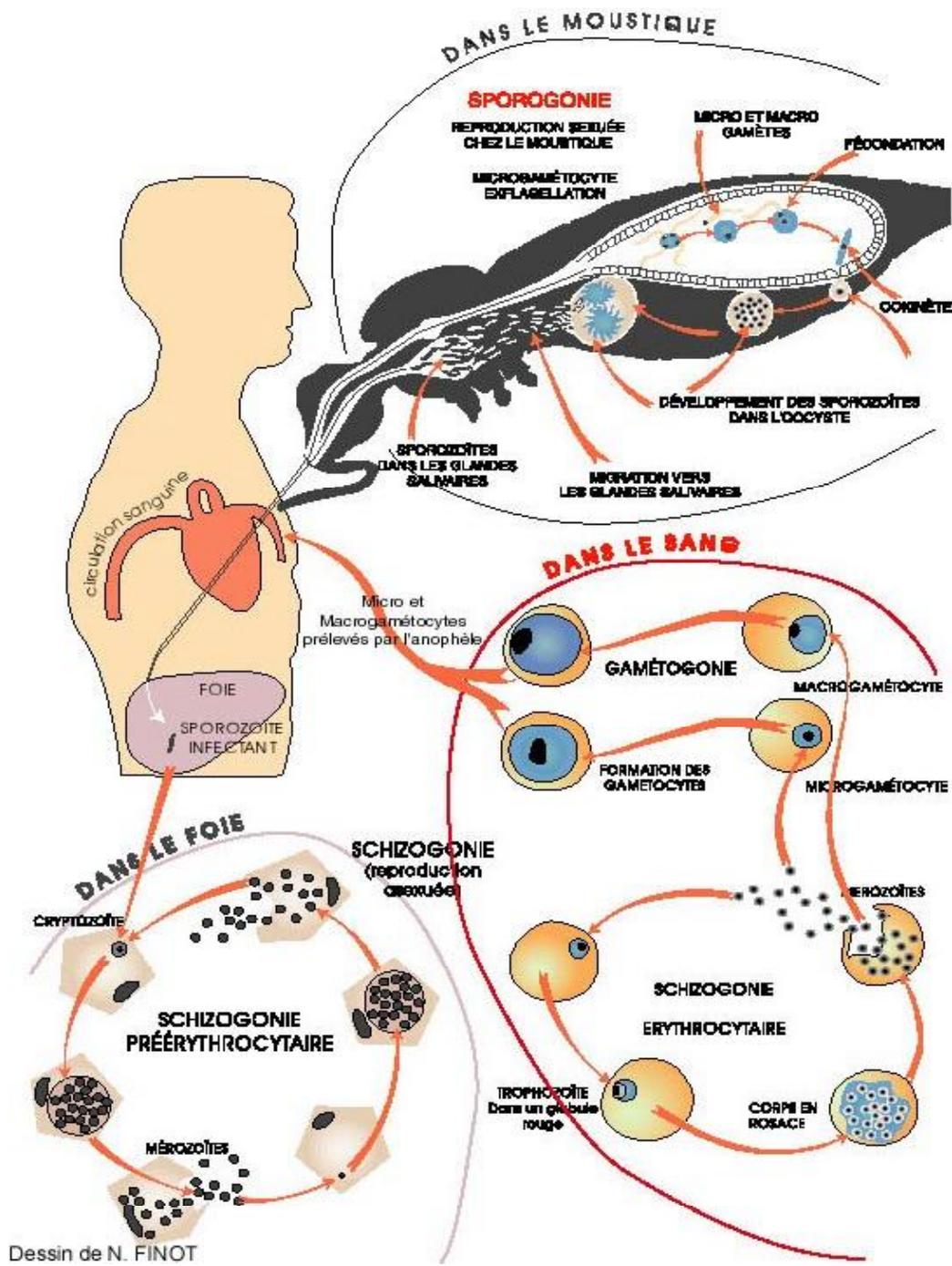


Fig. 1 Cycle biologique du paludisme:

<http://www.members.lyos.fr//lfinot/maladie/palu3.html>.

### 3-2-Les Manifestations cliniques du paludisme

Les manifestations cliniques du paludisme sont très diverses dans leur expression et dans leur gravité et dépendent à la fois du parasite ( espèce plasmodiale et densité parasitaire ) et de son hôte ( réceptivité génétique et état immunitaire ). Nous allons nous concentrer sur la clinique du paludisme à *P. falciparum*. Elle va de l'accès de primo-invasion en passant par des tableaux d'accès palustres à fièvre périodique, de paludisme viscéral évolutif à la forme de paludisme grave et compliqué.

#### \* L' accès de primo-invasion:

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

L' incubation: elle est cliniquement muette et dure habituellement 7 à 21 jours

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

L' évolution d' une primo-infection correctement traitée est favorable en quelques heures.

#### \* L' accès palustre à fièvre périodique

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

- Le stade de frissons: le malade se plaint de sensation de froid intense quelque soit la température extérieure; la température s'élève à 39°C; la pression artérielle baisse; la rate devient palpable; ce stade dure une heure environ ;

-Le stade de chaleur: les frissons cessent, la température s' élève jusqu' à 40°- 41°C. La rate est toujours palpable; ce stade dure 3-4 heures;

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

#### \* Paludisme Viscéral Évolutif ( PVE ):

Il survient en zone d'endémie chez les sujets soumis à des infestations palustres massives et répétées, ne se soumettant pas à une prophylaxie ou à un traitement efficace et qui se situent en début de la période d'acquisition de l'immunité. Ce sont des enfants des régions rurales d'endémie, entre 2 et 5 ans, parfois plus âgés dans les zones de savane à transmission saisonnière.

La symptomatologie est sub-aiguë ou chronique: elle associe une anémie avec pâleur, asthénie, anorexie, parfois dyspnée, œdèmes des membres inférieurs, souffle systolique anorganique. La splénomégalie, constante chez l'enfant, est volumineuse et sensible. La température est variable. Ce tableau d'évolution prolongée entraîne chez l'enfant un retard staturo-pondéral. Chez l'adulte l'anorexie est très marquée avec des nausées, diarrhées entraînant un amaigrissement rapide.

En l'absence d'un traitement, l'évolution est variable. Pour *P. falciparum* des accès palustres surviennent à répétition, l'accès pernicieux et la mort peuvent survenir plus tard.

Des complications sont possibles: rupture traumatique de la rate hypertrophiée, un infarctus splénique

La guérison survient sous traitement approprié. La régression de la splénomégalie est spectaculaire sous traitement.

#### \* Paludisme grave :

La définition du paludisme grave proposée par WARELL D.A. et al (1990) [11 ] est la plus admise; le paludisme grave pour ces auteurs est défini comme étant la présence d'hématozoaires au stade asexué associé à un ou plusieurs des signes décrits ci-dessous.

-le neuropoludisme avec coma stade II ou plus.

-l'anémie sévère: une anémie normocytaire avec un taux d'hématocrite < 15 % ou un taux d'hémoglobine < 5 g/ 100ml de sang associé à une parasitémie > 100000 parasites sexués/ micro-litre de sang.

-l'insuffisance rénale: excrétion urinaire < 2 ml/kg/24 Heures chez l'enfant et une créatinine sérique >265 µmol/l ( ou 3 mg/ 100 ml )

-l'œdème pulmonaire ou syndrome de détresse respiratoire aiguë.

-l'hypoglycémie: une glycémie < 2,2 mmol/l ( ou 0,4 g/l).

-le collapsus circulatoire avec une T.A systolique < 50 mmHg chez l'enfant de 1 à 5 ans ou < 70 mmHg chez l'enfant de plus de 5 ans associée à une peau froide et moite ou à une différence de température centrale et périphérique > 10 degrés Celsius.

-des hémorragies spontanées diffuses ou CIVD.

-des convulsions généralisées répétées : plus de 2 fois/ 24 Heures malgré les mesures de refroidissement.

-l'acidose avec un pH artériel < 7,25 et l'acidose avec un taux plasmatique de bicarbonate < 15 mmol/l.

-hémoglobinurie macroscopique.

Il y a des critères mineurs de paludisme sévère qui par eux mêmes ne peuvent pas définir les formes graves de paludisme ce sont:

-l'obnubilation ou coma stade I.

-la parasitemie > 5 % des globules rouges.

-l'ictère clinique avec bilirubine > 50 µmol.

-l'hyperthermie > = 41 degrés celsius.

-la prostration ou faiblesse sans autre cause neurologique.

Evolution: le paludisme grave est toujours mortel en l'absence de traitement.

En cas de traitement précoce, la guérison est rapide et sans séquelles.

### 3-3- Traitement du paludisme :

Il existe plusieurs molécules antipaludiques. Ces molécules peuvent être utilisées soit en prophylaxie, soit en thérapeutique curative. Le traitement spécifique du paludisme fait appel à la chloroquine (accès simples) et aux sels de quinine (formes graves et compliquées). De nombreuses études menées en Afrique de l'Est utilisent l'association sulfadoxine-pyriméthamine comme produit de 2ème ligne dans les zones de chloroquio-resistance. Son introduction au Mali, semble plus ancienne (elle remonte probablement vers les années 1972) [6].

### 3-4-Les antipaludiques utilisés au Mali [25].

Les sels de Quinine.

Le plus utilisé est le dichlohydrate de Quinine-Resorcine associé à 3,9% de sels de Quinine, Cinchonine, Cinchonidine, commercialisé sous le nom de QUINIMAX®. Il se présente en comprimés dosés respectivement à 125, 250 et 500mg et en ampoules de 100, 200 et 400 mg de sels de base.

Les Amino-4-Quinoleines.

Deux sont couramment utilisés au Mali. Il s'agit de la Chloroquine et l'Amodiaquine.

La chloroquine est la plus utilisée sous forme de comprimés de sulfate de chloroquine NIVAQUINE® dosés à 100 et 300 mg de base de diphosphate de chloroquine, ou de RESORCHIN®, ARALEN® dosés à 150 mg de base.

L'association sulfadoxine (500mg) Pyriméthamine (25 mg). Il est commercialisé sous le nom de Fansidar®, ou Maloxine® en comprimés, et en ampoules injectables de 2 ml (400 mg de sulfadoxine + 20 mg de pyriméthamine).

Les Amino-Alcools: le Chlorhydrate de Méfloquine, LARIAM® en comprimés de 250 mg de base et le chlorhydrate d'Halofantrine HALFAN® en comprimés de 250 mg de base aussi en suspension buvable de 5ml pour 100 mg.

Le Proguanil: Paludrine®. Il est dosé à 100 mg, préconisé à 200 mg chez l'adulte et 3 mg/kg/jour chez l'enfant.

La triple association Sulfadoxine (500mg) + Pyriméthamine (25 mg)+Méfloquine (250 mg):FANSIMEF® .

Le dérivé du Quinghaosu (*Artemisia annua* L.) existe en comprimés dosés à 250 mg d'arthémisinine.

Le Malarial 5: c'est une poudre de trois plantes de la pharmacopée traditionnelle malienne (*casia occidentalis*, *Lippia cheliera* et *Spilanthes oleracea*), utilisée en décoction.

Les produits de substitution:

Les Antibiotiques:

Ces produits sont utilisés intentionnellement comme antipaludéens, par les prescripteurs au Mali (sauf en milieu spécialisé). Il s'agit des doxycyclines, surtout la tétracycline appelée «kun-bléni» que la population utilise contre toute forme de fièvre[27].

Classification des antipaludiques selon leur activité :

Les schizontocides: (chloroquine, amodiaquine, quinine, méfloquine, sulfadoxine-pyriméthamine, proguanil).

Les gamétocytocides: (Primaquine, Plamachine, rhodoquine).

Le programme national de lutte contre a adopté une politique nationale de traitement du paludisme.

### 3-4-1-Stratégie de traitement du paludisme

Le PNLP recommande la stratégie suivante dans le traitement du paludisme au Mali:

\* L' antipaludique de 1<sup>ere</sup> intention: En cas de paludisme simple sans vomissements:

-La chloroquine, commercialisée sous le nom de Nivaquine® 100mg.

Posologie: 25 mg / kg par traitement répartis en trois(3) jours:

10 mg /kg le premier jour,

10 mg / le deuxième jour,

5 mg / le troisième jour.

Il y'a aussi le sirop de diphosphate de chloroquine pour enfant dosé 25 mg par cuillère-mésure.

En cas du paludisme viscéral évolutif:

-La chloroquine est utilisée à la dose de: 100mg/jour pendant 30 jours. Elle ne présente pas de contre indications majeures et coûte moins chère que les autres antipaludiques, elle présente peu d'effets secondaires dont les prurits.

\* L' antipaludique de 2<sup>eme</sup> intention: En cas d'intolérance à la chloroquine c'est la sulfadoxine-pyriméthamine qui est utilisée.

-Sulfadoxine-pyriméthamine, commercialisée sous le nom de Fansidar®.

Posologie : ½ comprimés pour 10 kg, dont 3 comprimés (dose adulte) en une seule prise.

Contre indications : l'insuffisance rénale, la femme en début de grossesse, femme qui allaite, les maladies sévères du foie, l'ictère néonatale, syndrome de Stevens Jonson.

\* L'antipaludique de 3<sup>eme</sup> intention: les sels de quinine, utilisés dans le traitement du paludisme grave et compliqué.

La quinine est la plus utilisée, commercialisée sous le nom quinimax®

Posologie: 25 mg / kg / j pendant 5-7 jours.

Elle doit être utilisée dans un sérum glucosé hypertonique 10% pour corriger l'hypoglycémie (souvent associée au paludisme) par voie intraveineuse, en perfusion.

- Quinine-base: 8 mg /kg par 24 heures en prise espacée de 8 heures

Contre indications : troubles cardiovasculaires.

### Traitement symptomatique

-Traitement anticonvulsivant:

Diazépam: 0,5 mg/kg en administration intrarectale chez l'enfant, répétée 2 fois, si nécessaire à 15 mn d'intervalle.

En cas de convulsions chez l'adulte, utiliser 10 mg de diazépam en IV lente. Phénobarbital: 3-5 mg/kg en IM chez l'enfant, 200mg en IM chez l'adulte, dès l'entrée, en prévention des convulsions.

-Traitement antipyrétique (température  $\geq 39^{\circ}\text{Celsius}$ ) :

Paracétamol:

Enfant 20-30 mg/kg, 3 fois/jour,

Adulte 0,5 à 1g, 2 à 3 fois/jour

Enveloppement humide, bain tiède

-Correction des désordres hydroélectrolytiques:

Ringer lactate:100-150 ml/kg et par jour, en fonction de la gravité de la déshydratation

### 3-4-2- Epidémiologie du paludisme:

Dans une population donnée un certain nombre de variables permettent de quantifier rapidement la situation du paludisme.

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

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

L'étude de ces indices permettent de classer le paludisme selon les niveaux de transmission: classification de Kampala ( indices spléniques) et de Yaoundé (Juillet 1962) ( indices plasmodiques)

Une zone est dite:

-Hypoendémique: si IS: 0-10%, IP< 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.

-Mésoendémique: 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 les adultes jeunes.

-Hyperendémique: IS: 51-75%, IP: 51-75% l'état de prémunition est correct, pas de risque épidémique. Mais risque important pour le nouvel arrivant, une forte mortalité infantile liée au paludisme. Le paludisme viscéral évolutif est présent.

-Holoendémique: 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, pas de risque épidémique mais risque majeur pour le nouvel arrivant, une forte mortalité infantile lié au paludisme; existence de splénomégalie palustre de l'adulte; une morbidité importante liée au paludisme.

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

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

Le taux d'inoculation entomologique: est le nombre moyen de piqûres infectantes reçues par un homme par unité de temps. C'est la mesure entomologique de la transmission.

#### 3-4-3- Les méthodes de lutte contre le paludisme:

La lutte antipaludique a été définie comme l'ensemble des mesures destinées à supprimer, ou tout au moins à réduire, la mortalité et la morbidité dues au paludisme (OMS,1974). Elle comporte des actions préventives et des actions curatives.

Les actions préventives: ce sont des mesures qui protègent contre l'infection et visent le vecteur de la maladie, à savoir le moustique. Elles peuvent être des mesures de protection personnelle (individuelles ou familiales): vêtements de protection, insectifuges, moustiquaires ou des mesures de protection de la collectivité ou de la population: utilisation d'insecticides ou gestion environnementale en vue de limiter la transmission.

Les actions curatives: elles constituent la base de lutte et souvent la seule méthode d'intervention.

Pour réduire la morbidité et la mortalité paludiques, des stratégies de lutte ont été adoptées au Mali par le PNLN créée en 1993:

- la prise en charge précoce et correcte des cas,
- les mesures préventives de lutte comprenant: l'utilisation massive des supports imprégnés, les mesures de protection intradomiciliaires (grillages aux portes et fenêtres), et les mesures d'assainissement (destruction des gîtes larvaires),
- la chimioprophylaxie chez les femmes enceintes
- la prévision, la détection, la prévention et le contrôle des épidémies dans les régions du nord (Gao, Tombouctou, Kidal )
- renforcement des moyens locaux en matière de recherche fondamentale et appliquée afin de permettre et de faciliter l'évaluation régulière de la situation du pays en ce qui concerne le paludisme, et notamment des déterminants écologiques, sociaux et économiques de la maladie.

#### 3-4-4- Obstacles à la lutte contre le paludisme:

En dépit des moyens importants utilisés pour lutter contre le paludisme, il existe encore de nos jours des obstacles qui compromettent l'efficacité de ces stratégies de contrôle.

La situation est d'autant plus préoccupante que depuis plusieurs années, les parasites développent de plus en plus une résistance aux médicaments, et que les moustiques vecteurs développent la résistance aux insecticides.

Ce constat amère constitue défi devant conduire à la recherche de nouveaux outils de lutte contre le paludisme qui sont entre autres:

De nouveaux médicaments antipaludiques, des nouveaux insecticides, une meilleure application des différentes stratégies de lutte et la mise au point de vaccins antipaludiques efficaces.

Le vaccin constitue l'outil de lutte contre les maladies infectieuses qui a le meilleur profil coût et efficacité.

### 3-4-5- Vaccins et maladies :

Les vaccins constituent les outils de lutte contre les maladies infectieuses les plus bénéfiques en santé publique. Ils protègent des millions d'enfants et d'adultes contre les maladies qui peuvent être mortelles comme la poliomyélite, le tétanos, la diphtérie, la coqueluche, la fièvre jaune, la rougeole, la méningite, l'hépatite B et la grippe. Les vaccins ont permis d'éliminer la variole de la surface du globe et la plupart des pays ne connaissent plus le poliovirus sauvage. Un vaccin antipaludique aurait pour but de prévenir l'infection et/ou la maladie palustre.

### 3-4-6- Types de vaccin:

#### Le vaccin antipaludique

Le principe de base consiste à induire l'immunité de l'hôte contre le parasite, de façon à contrôler la densité parasitaire ou à empêcher l'infection des sujets vaccinés.

Une liste croissante de candidats potentiels à la vaccination antipaludique sont en cours d'étude [17]. Le choix d'un candidat vaccin suppose la possibilité de bloquer le cycle évolutif. Ainsi plusieurs stratégies vaccinales peuvent être développées : Le vaccin antipaludique pourrait être une combinaison d'antigènes de différents stades du parasite induisant une réponse ciblant tous les stades de développement du parasite.

#### Pourquoi n'y a-t-il pas encore de vaccin?

Les obstacles au développement du vaccin antipaludique sont nombreux: il y a :

. La complexité du parasite: elle constitue le principal obstacle à la mise au point du vaccin contre le paludisme. Le *Plasmodium* présente une multiplicité d'antigènes et un polymorphisme antigénique. Parmi ces antigènes polymorphes, certains sont considérés comme candidats vaccinaux potentiels. A la lumière des études expérimentales effectuées chez l'homme et sur le modèle animal, il semble que le polymorphisme antigénique est le principal mécanisme d'invasion immune du parasite.[30]. Au cours de sa vie, le parasite passe successivement par plusieurs stades avec des phases d'intense multiplication asexuée chez l'homme (phase hépatique) puis dans les globules rouges du sang (phase érythrocytaire ) et une phase de reproduction sexuée chez l'insecte. Chaque stade se termine par la libération d'un parasite de forme différente, donc porteur d'antigènes différents et induisant des réponses immunitaires spécifiques.

- .Les difficultés de culture du parasite au laboratoire
- .L'absence de bons modèles expérimentaux: il n'existe pas de modèle animal reproduisant le paludisme chez l'homme
- .Les méthodes de mesure de la protection induite par la vaccination: il n'existe pas de tests *in vitro* permettant d'évaluer le niveau de protection *in vivo*.
- .L'apport des adjuvants: les antigènes vaccinaux sont généralement insuffisamment immunogènes par eux mêmes. L'adjuvant est une substance qui permet d'amplifier le pouvoir immunogène de la molécule vaccinale.
- .Il y a aussi la faiblesse des moyens financiers

Cependant des espoirs existent; plusieurs essais ont été effectués avec les antigènes. La fondation sur laquelle repose l'axe majeur de la recherche antipaludique a commencé en 1942 avec l'observation faite par Mulligan à l'institut Pasteur de Coonoor: les sporozoïtes de moustiques exposés à une lampe UV ne sont pas infectieux. Bien plus ils confèrent une immunité lors de l'infection de l'épreuve [13]. Cinq observations prédisent un éventuel succès dans le développement du vaccin antipaludique:

- Les populations humaines résidant dans une zone endémique de paludisme acquièrent une immunité naturelle protectrice contre la maladie bien que la distribution de l'immunité varie avec la distribution de la transmission
- Plusieurs études ont montré que l'immunoglobuline purifiée dans le sang d'un sujet semi-immun dans une région endémique peut passivement entraîner une protection contre *P. falciparum*
- Des études cliniques faites depuis 1970 ont démontré qu'une vaccination expérimentale avec des sporozoïtes atténués peuvent effectivement immuniser des patients contre une infection ultérieure de paludisme
- Des modèles animaux du paludisme ont prouvé la possibilité de développer une immunité protectrice avec des candidats vaccins
- Deux essais cliniques récents dans une région endémique ont rapporté une efficacité significative et limitée [29]

Le vaccin SPf66 développé en Colombie par Manuel Pattarroyo en 1987 est un polymère de peptide synthétique. Les monomères sont constitués de séquences N-terminales de 3 antigènes des formes asexuées ( Pf83, Pf35 et Pf55 ) et de 2 séquences NANP de la CS de *P. faciparum*. L'essai de ce vaccin a suscité beaucoup d'espoirs dans le processus de développement d'un vaccin antipaludique.

En Tanzanie, ce vaccin a été testé chez les enfants de 1-5 ans, et a montré une efficacité de 31% [1,40]. Un autre essai effectué chez des nourrissons de 6-11 mois en Gambie a donné

seulement 3% d'efficacité sur l'incidence des épisodes cliniques palustres [12]. Par contre, au cours des enquêtes transversales, aucune différence n'a été obtenue sur l'indice plasmodique et les autres indices paludométriques entre les deux groupes d'étude ( vaccinés et non vaccinés). Un essai randomisé en double aveugle sur l'efficacité du SPf66 a été effectué sur un échantillon de 1221 enfants âgés de 2 à 15 ans dans une zone de transmission saisonnière de la Thaïlande [32]. Ces enfants ont reçu 3 doses de vaccin et ont été l'objet de surveillance passive et active pendant 15 mois. Il résulte de l'analyse des données que le SPf66 présente très peu d'effets secondaires, qu'il est immunogène, mais ne protège pas contre les accès cliniques.

Un autre essai clinique randomisé sur l'efficacité du RTS,S/AS02 contre l'infection naturelle du *Plasmodium falciparum* a été effectué sur un échantillon de 250 sujets adultes en Gambie. Trois doses de vaccin ont été administrées et ils ont été suivis pendant 15 semaines. Une efficacité de 71% a été observée pendant les neuf premières semaines, et au cours des six dernières semaines l'efficacité était devenue nulle [3].

#### IV- METHODOLOGIE:

##### -CADRE DE L'ETUDE

Notre étude a été réalisée dans le village de Sotuba en zone péri-urbaine du district de Bamako et dans le village de Donéguébougou en zone rurale dans le cercle de Kati (figure 2).

##### 4-1-Les Sites de l'étude.

Deux sites ont été identifiés sur la base d'enquêtes paludométriques faites pendant plusieurs années et des mesures de taux d'inoculation entomologique. Il s'agit de Sotuba et de

Donéguébougou qui sont tous accessibles (en moins d'une heure de route du point G ). Ils ont des niveaux différents de transmission du paludisme. L'étude de 1998 effectuée pendant la période de transmission (Juin à Décembre) avait trouvé un taux d'inoculation cumulé suivant la méthode de capture utilisée :

- La capture après pulvérisation « Spray Catches »: 24,5 piqûres infectantes/ homme/année à Donéguébougou contre 1 piqûre infectante/ homme/année à Sotuba
- La capture nocturne sur appât humain « Night catches »: 175,94 piqûres infectantes/ homme/année à Donéguébougou contre 8,20 piqûres infectantes/ homme /année à Sotuba.

Donéguébougou est un village bambara situé à 17 kilomètres au Nord-Est de la ville de kati et à 30 kilomètres du Point -G. Son climat est de type nord soudanien. Le village est doté d'une case de santé depuis 1995 initiée sur fond du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP) avec des fonds du SELF HELP PROJECT de l'ambassade des Etats UNIS d'Amérique.

La population en 2000 était estimée à 1179 habitants ( mise à jour par le DEAP). Elle dispose depuis 1994 d'une école communautaire financée par la coopération canadienne.

Au sud du village se trouve une rivière: la koba

Le maraîchage et l'agriculture sont les principales activités des populations.

Les religions pratiquées sont: l'islam, le christianisme et l'animisme. Les deux premières sont matérialisées par une mosquée et deux églises (Protestante et Catholique) .

Le village de Sotuba est situé à 8 km du centre ville de Bamako. Il est limité au nord par le Laboratoire Central Vétérinaire, au sud par le fleuve Niger, à l'est par la rivière Farakoba et à l'ouest par le centre régional de recherche agronomique. Sa population était estimée à 2663 habitants (mise à jour par le DEAP au mois de mai 2000).

Actuellement, il n' y a aucune structure sanitaire et la plus proche se trouve dans le centre régional de recherche agronomique à environ 1 km du village.

Sotuba dispose d' une école de base, d'une mosquée et d' une église protestante.

L' agriculture, la pêche et l' aviculture sont les principales activités économiques du village.

#### 4-2-La période de l'étude:

Cette étude s'est déroulée durant deux saisons de transmission du paludisme (mois de Juillet à décembre 1999 et 2000).

#### 4-3-Type d'étude :

Nous avons fait une étude de cohorte avec un suivi longitudinal entrecoupé de passages transversaux mensuels.

#### 4-4- Population d'étude

Notre étude a été réalisée sur une population d'enfants âgés de 3 mois à 20 ans

#### 4-5-Critères d'inclusion

Etre âgé de 3 mois à 20 ans

Etre résidant de Donéguébougou ou Sotuba .

Avoir le consentement éclairé du volontaire ou du tuteur

#### 4-6-Critères d'exclusion

-Un état de grossesse diagnostiquée à l'interrogatoire et à l'examen clinique ou les tests biologiques

-Avoir un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/ dl ;

-Toute manifestation de signes de paludisme grave et compliqué (selon les critères de l'OMS)

-Tout voyage dont la durée excède 14 jours.

#### 4-7-Taille de l'échantillon

Les études précédentes dans ces deux sites d'étude ont indiqué une prévalence de 30-50% de paludisme maladie parmi la population pendant une saison de transmission. La taille de l'échantillon a été calculée sur la base des données suivantes: un risque  $\alpha = 5\%$ , et une puissance  $\beta = 90\%$ . La taille minimum était de 171 volontaires. L'expérience des études antérieures au Mali a montré un taux d'abandon et/ ou d'exclusion maximum de 20%. Donc un total de 197 à 204 volontaires a été inclus pour mesurer l'incidence du paludisme dans chaque village.

#### 4-8-Techniques de l'étude

##### 4-8-1-Étude parasitologique:

-Matériels:

Lames porte-objet, vaccinostyles stériles, gants stériles, alcool, coton hydrophile, microscopes, marqueurs indélébiles, boîtes de collection type OMS, bacs de coloration, solution de giemsa, eau distillée tamponnée, éprouvettes graduées, râtelier, papier confettis, minuterie, groupe électrogène.

Pour cette étude, les opérations effectuées étaient basées sur la réalisation de:

- Goutte épaisse:

Il s'agissait de désinfecter le bout du 3<sup>e</sup> ou du 4<sup>e</sup> doigt avec l'alcool puis de nettoyer avec du coton sec et de faire une ponction capillaire avec un vaccino style stérile. La première goutte était enlevée avec du coton sec. Puis une seconde était déposée au milieu de la lame dégraissée et étalée avec le bord d'une autre lame bien propre.

Les gouttes épaisses faites étaient conservées dans les boîtes de collection à l'abri de la poussière et des mouches.

- Coloration des lames

La technique de coloration est tout à fait simple. Les lames étaient plongées dans du giemsa à 3 % pendant 30 mn.

-Lecture des lames :

Après séchage des gouttes épaisses la lecture était faite au microscope optique à immersion (objectif 100). La rigueur et le contrôle de qualité de la lecture étaient assurés par deux lecteurs indépendants et expérimentés. La densité parasitaire a été établie sur 300 leucocytes et les résultats exprimés en nombre de parasites par  $\mu$ l de sang sur la base de 7500 leucocytes comme moyenne du nombre leucocytaire par  $\mu$ l.

#### 4-8-2- Etude biologique

##### -Matériel

Pour cette étude, le taux d'hémoglobine a été mesuré à l'aide d'un appareil à piles appelé Hemocue® avec des microcuvettes. Une aspiration d'une goutte de sang par microcuvette était faite au niveau du doigt, directement après la goutte épaisse. La microcuvette était donc introduite dans l'appareil qui affiche automatiquement le résultat sur l'écran en quelques secondes.

#### 4-8-3- Evaluation clinique et traitement

-Matériels cliniques

thermomètre électronique

stéthoscopes

appareil à tension

pèse - personne

boite de chirurgie

le registre de recensement, le registre de consultation, les dossiers individuels des volontaires, les cartes d'identification portant entre autre, les critères d'identification, les numéros d'étude (STN<sup>o</sup>) et l'âge des volontaires.

- Mode opératoire :

Nous avons procédé à :

-L'interrogatoire : il consiste à interroger l'enfant ou son accompagnateur sur des symptômes compatibles avec un accès palustre (Réf annexe) dans les 48 heures passées.

-La prise de la température axillaire :

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

- La prise de poids :

Elle a été faite à l'aide d'un pèse-personne bien sensible. Le poids était exprimé en kilogrammes (kg) et permettait d'administrer la sulfadoxine-pyriméthamine.

Cette opération clinique se terminait par un examen physique général et complet de tous les organes dont la rate.

-La palpation de la rate :elle était faite chez l'enfant en position debout

La splénomégalie était évaluée selon la classification de (Hackett, 1944 ; normalisée par l'OMS ; 1964).

-Traitement systématique des accès palustres :

La sulfadoxine-pyriméthamine était administrée à tout sujet ayant des symptômes compatibles avec le paludisme (Réf annexes) et une goutte épaisse positive.

Cet antipaludique était le médicament de base. La chloroquine était utilisée en cas d'échec thérapeutique à la sulfadoxine-pyriméthamine. Les sels de quinine étaient utilisés chez les sujets présentant des vomissements persistants.

4-9-Déroulement pratique de l'étude :

Au mois de mai 1999, un recensement de la population et une mise à jour en 2000 ont été effectués au niveau des deux villages. Une première rencontre a eu lieu entre le chef de village, ses conseillers et les investigateurs. Au cours de cette rencontre le contenu du protocole d'étude leur a été expliqué. Une deuxième rencontre a eu lieu avec les différents chefs de famille. Au cours de cette réunion, un formulaire de consentement oral éclairé expliquant, les objectifs, les contraintes liées à l'étude, les résultats attendus, leur confidentialité et le libre

choix de participer à l'étude leur a été soumis. C'est au terme de cette rencontre que nous avons obtenu leur point de vue et appréhendé leur niveau d'adhésion. Quelques jours plus tard un formulaire de consentement éclairé a été administré à chaque individu de plus de 15 ans et un assentement pour ceux de moins de 15 ans.

Ainsi au mois de Juillet 1999, respectivement à Donéguebougou et à Sotuba un dépistage a été effectué pendant 12 jours sur la population cible sans ségrégation de sexe.

En 2000, à la même période nous avons procédé par le même système de dépistage.

Tous les volontaires qui se sont présentés à notre consultation ont fait l'objet d'un examen clinique et d'un test de laboratoire incluant le dosage de l'hémoglobine, une goutte épaisse. Un test de grossesse sur les urines a été effectué pour les femmes en âge de procréer. Au cours du dépistage tous les sujets porteurs de symptômes palustres (Réf annexes) à l'examen clinique, et ayant une goutte épaisse positive ont été systématiquement traités à la sulfadoxine-pyriméthamine en fonction du poids corporel et ont été suivis.

Les sujets impaludés ont été suivis selon le protocole du test *in vivo* de 14 jours de l'OMS[43]. Un système de surveillance active et passive a été mis en place. Deux guides recrutés par le DEAP ont été désignés pour la recherche des enfants s'ils ne venaient pas au centre pour leur suivi.

#### 4-9-1- Activités de surveillance :

##### - Surveillance active :

Tous les volontaires étaient convoqués à la case de santé (une fois par semaine) pour :

Evaluation clinique et transfert en cas de paludisme grave ou de signes de danger

Prise de la température axillaire

En cas de symptômes en faveur du paludisme (prélèvement capillaire pour la goutte épaisse et le dosage du taux d'hémoglobine,

Administration de la dose de sulfadoxine-pyriméthamine si la goutte épaisse est positive.

Toutes les 4 semaines :

Tous les volontaires étaient convoqués et examinés pour :

Evaluation clinique

Prise de la température axillaire

Prélèvement capillaire pour la goutte épaisse et le dosage du taux d'hémoglobine

Traitement à la sulfadoxine-pyriméthamine pour ceux qui avaient leur goutte épaisse positive et une symptomatologie évoquant le paludisme.

Un test de grossesse était aussi effectué chez les jeunes filles ayant l'âge de procréer, cela dans le but de diagnostiquer très tôt les cas de grossesse et de changer de médicament antipaludique.

##### -Une surveillance passive :

Une équipe composée de médecin et de biologistes a assuré la permanence 24 Heures/jour durant toute la période d'étude. Cela nous a permis de notifier et de traiter tous les cas de paludisme maladie et les autres affections courantes.

Les volontaires ou leurs tuteurs ont été invités à revenir immédiatement au centre à la moindre manifestation de symptômes.

#### 4-10-Définitions opérationnelles :

-La fièvre a été définie selon notre protocole d'étude comme toute élévation de la température axillaire supérieure ou égale à 37,5°c

-Le paludisme maladie à été défini comme la présence d'un ou plusieurs symptômes compatibles au paludisme à savoir la fièvre, les céphalées, les vomissements, les douleurs abdominales et la diarrhée associés à une parasitémie supérieure à zéro.

-La densité d'incidence a été définie comme le nombre d'épisodes palustres par personne/temps.

#### 4-11- Gestion et analyse des données :

Les fiches d'enquêtes étaient systématiquement vérifiées sur le terrain en fin de journée, les résultats parasitologiques et hématologiques étaient concomitamment portés et les fiches étaient enfin stockées dans des cantines métalliques. Un moniteur procédait chaque mois à une vérification des « CRF» . Les lames, étaient empaquetées, les confettis étaient emballés, classés et stockés dans une cantine. Ces cantines sont gardées actuellement au DEAP.

Les données ont été saisies sur le logiciel File Maker Pro en 1999 et 2000. Elles ont été analysées avec STATA, version 7 .00

Le test statistique de Chi carré a servi à comparer les proportions avec correction de Yates au besoin au seuil 0,05.

La méthode de Kaplan-Meier a servi à tracer les courbes de survie au premier épisode de paludisme par groupe d'âge. Le terme survie était relatif à l'évènement accès palustre. Ceux qui faisaient plus d'accès palustres même sans en mourir étaient dits de mauvaise survie et ceux qui en faisaient moins étaient dits de bonne survie.

#### 4-12- Considérations éthiques :

Le protocole de recherche a été examiné et validé par le comité d'éthique institutionnelle de la Faculté de Médecine et de Pharmacie du Mali et le comité IRB du National Institut of Health (NIH) des Etats -Unis d'Amérique.

Un formulaire de consentement, expliquant toutes les modalités de participation à l'étude a été élaboré.

Après l'approbation du protocole et du formulaire de consentement éclairé par les comités d'éthiques de la FMPOS et de l'IRB du N I H, des réunions furent tenues avec les autorités locales, puis avec l'ensemble des habitants, dans le but d'obtenir, un consentement éclairé (réf annexes) de l'ensemble du village et un consentement oral individuel pour les volontaires de 15 ans ou plus; ou un assentiment parental oral pour les volontaires de moins de 15ans. La participation à l'étude était volontaire.

Durant toute la période de l'étude, toute la population (sujets volontaires et non volontaires) a bénéficié de nos prestations (prise en charge des affections courantes, évacuation et / ou hospitalisation) .

Pour compenser le temps perdu, des céréales (riz, mil) furent distribuées à ceux dont les membres ont participé aux activités de l'étude.

V-Résultats :

1- Résultats de l'enquête socio-démographique de la population d'étude: Sotuba - Donéguébougou (juillet-décembre 1999 et 2000 )

**Tableau I:** Répartition des sujets de la cohorte par tranches d'âge et par village (1999 et 2000)

Village	Sotuba			Donéguébougou		
	Années	1999	2000	<i>p</i>	1999	2000
0-5 ans	55	53	<i>0,91</i>	51	53	<i>0,91</i>
6-10 ans	48	53	<i>0,87</i>	53	53	<i>1</i>
11-15 ans	48	49	<i>0,95</i>	51	51	<i>1</i>
16-20 ans	46	49	<i>0,94</i>	45	44	<i>0,95</i>
<b>Total</b>	<b>197</b>	<b>204</b>		<b>200</b>	<b>201</b>	

La répartition de la population d'étude par tranches d'âge était similaire dans les deux villages en 1999 et 2000.

**Tableau II:** Répartition des perdus de vue dans la population d'étude par an et par village au cours du suivi

	Sotuba		Donéguébougou	
	1999	2000	1999	2000
Perdus de vue	33 (16,7)	6 (2,9)	10 (0,5)	9 (0,4)
Suivi complet	164(83,2)	198 (97,05)	190 (95,0)	192 (95,5)
<b>Total</b>	<b>197</b>	<b>204</b>	<b>200</b>	<b>201</b>

Ce tableau montre une plus forte compliance de la population d'étude à Sotuba en 2000 qu'en 1999 ( $p=3.10^{-5}$ )

A Donéguébougou en 1999 le taux de participation était le même qu'en 2000 ( $p=0,80$ )

**Tableau III** : Répartition de la population d'étude par sexe et par village (1999 et 2000)

Sexe	Sotuba		Donéguébougou	
	n	(%)	n	(%)
Masculin	205	(51,1)	216	(53,9)
Féminin	196	(48,9)	185	(46,1)
Total	401	(100)	401	(100)

Le sex. ratio était en faveur de la population masculine. Il était de 1,04 à Sotuba et de 1,16 à Donéguébougou.

## 2-Etude d'incidence :

**Tableau IV**: Répartition de la population d'étude selon le nombre d'épisodes de paludisme par village et par an.

Nombre d'épisodes	Sotuba (%)			Donéguébougou (%)		
	1999	2000	total	1999	2000	total
0	16 (8,1)	63 (30,8)	79 (19,7)	39(19,5)	45(22,3)	84 (21,0)
1	41 (20,8)	88(43,1)	129 (32,1)	73(36,5)	73 (36,3)	146 (36,4)
2	62(31,4)	47 (23,0)	109 (27,1)	56(28,0)	56 (27,8)	112 (28,0)
3	50 (25,3)	6 (2,9)	56 (14,0)	25(12,5)	23 (11,4)	48 (12,0)
4	24 (12,1)	0 (0,00)	24 (6,0)	7 (3,5)	3 (1,4)	10 (2,4)
5	4 (2,03)	0 (0,00)	4 (0,01)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,24)
<b>Total</b>	197(100)	204(100)	401	200(100)	201 (100)	401( 100)

Le nombre d'épisodes de paludisme obtenu à Sotuba (1999 et 2000) était similaire à celui obtenu à Donéguébougou en 1999 et 2000 ( 80,2% et 79,05%) ( $p=0,66$ ).

Mais les enfants ayant fait 3 épisodes ou plus étaient plus nombreux à Sotuba en 1999 et 2000 (20,01%) qu' à Donéguébougou (14,64%).

**Tableau V** : Répartition de la population d'étude selon le nombre d'épisodes de paludisme à Sotuba

Nombre d'épisodes	1999	2000	Valeurs de p
0	16 (8,1)	63 (30,8)	$p < 10^{-3}$
1	41 (20,8)	88 (43,1)	$p < 10^{-3}$
2	62 (31,4)	47 (23,0)	$P=0,70$
3	50 (25,3)	6 (2,9)	$p < 10^{-3}$
4	24 (12,1)	0 (0,00)	
5	4 (2,03)	0 (0,00)	
<b>Total</b>	<b>197 (100)</b>	<b>204(100)</b>	

Il y a eu moins d'épisodes de paludisme en 2000 (69,2% ) par rapport à l'année 1999 (91,8%) ( $p < 10^{-6}$ ).

Les enfants ayant fait 3 épisodes de paludisme ou plus étaient plus nombreux en 1999 qu' en 2000 ( 39,4% contre 2,9% ).

**Tableau VI:** Répartition de la population d'étude selon le nombre d'épisodes de paludisme par an à Donéguébougou

Nombre d'épisodes	1999	2000	Valeurs de p
0	39 (19,5)	45 (22,3)	$p= 0,47$
1	73 (36,5)	73 (36,3)	$p= 0,97$
2	56 (28,0)	56 (27,8)	$p= 0,96$
3	25 (12,5)	23 (11,4)	$p= 0,74$
4	7 (3,5)	3 (1,4)	$p= 0,33$
5	0 (0,0)	1 (0,4)	
<b>Total</b>	<b>200 (100)</b>	<b>201 (100)</b>	

Le nombre d'épisodes de paludisme en 1999 ( 80,5% ) et en 2000 (77,6%) était similaire ( $p=0,47$ ).

**Tableau VII:** Répartition globale des épisodes palustres par village et par an

	1999		2000	
	Cas		Cas	
<b>Sotuba</b>	<b>181</b>		<b>141</b>	<b>204</b>
<i>Fréq(%)</i>	<i>91,8</i>		<i>69,1</i>	
<b>Donéguébougou</b>	<b>161</b>		<b>156</b>	<b>201</b>
<i>Fréq(%)</i>	<i>80,5</i>		<i>77,6</i>	

Globalement, il y a eu plus d'accès à Sotuba qu'à Donéguébougou en 1999 ( $p=0,001$ ). Mais en 2000, il y a eu plus d'épisodes de paludisme à Donéguébougou qu'à Sotuba ( $p=0,05$ ).

**Tableau VIII:** Répartition des accès palustres par classe d'âge et par an à Sotuba

Classes d'âge	1999			2000			Valeurs de p
	cas	n	(%)	cas	n	(%)	

<b>0-5 ans</b>	<b>48/ 55 (87,2)</b>	<b>30/53 (56,6)</b>	<b><i>p &lt; 0,003</i></b>
<b>6-10 ans</b>	<b>46/ 48 (95,8)</b>	<b>45/53 (84,9)</b>	<b><i>P=0,13</i></b>
<b>11-15 ans</b>	<b>45/ 48 (93,8)</b>	<b>33/49 (67,3)</b>	<b><i>p&lt; 0,001</i></b>
<b>16-20 ans</b>	<b>42/ 46 (91,3)</b>	<b>33/46 (71,7)</b>	<b><i>P=0,015</i></b>
<b>Valeurs de p</b>	<b>0,42</b>	<b>0,015</b>	

Globalement, la répartition des accès palustres observés en 1999 était comparable selon les classes d'âge ( $p=0,42$ ).

A l'intérieur des classes d'âge, les cas d'accès palustres étaient significativement plus faibles chez les enfants de 0-5 ans ( $p= 0,003$ ) en 2000 qu'en 1999 et les cas les plus élevés étaient observés chez les enfants de 6-10 ans en 2000 ( $p=0,015$ ).

L'observation de la figure 3 confirme les variations observées en fonction des classes d'âge par an.

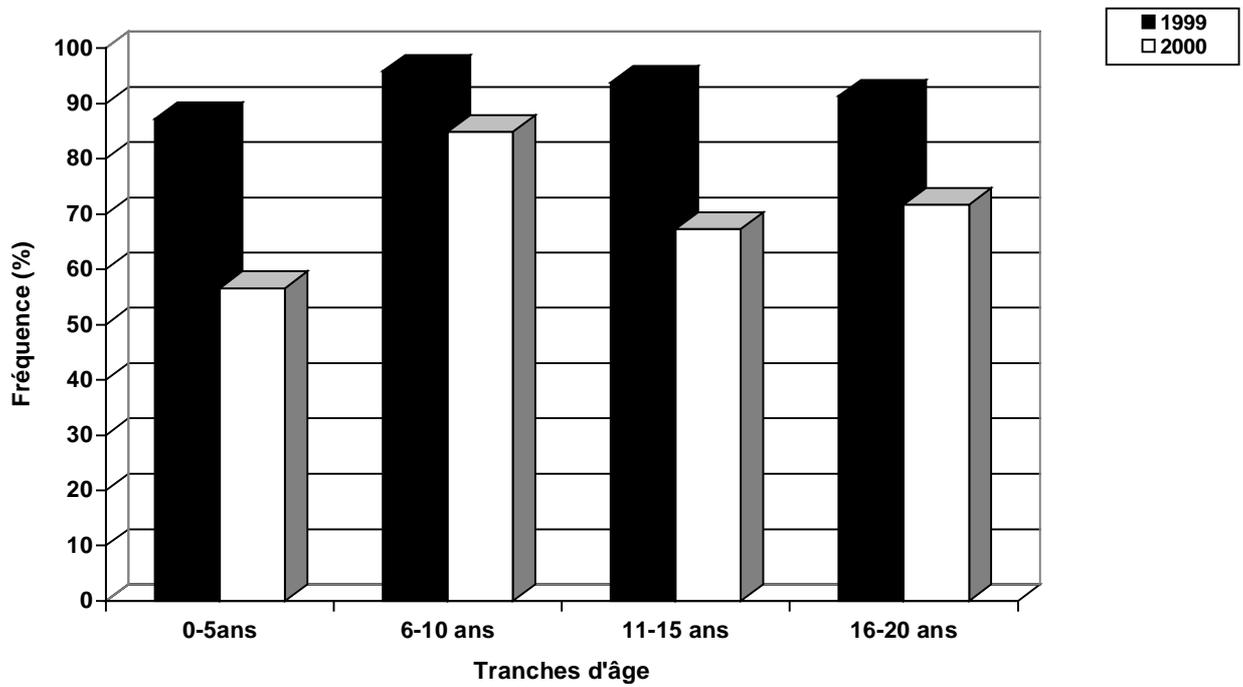


Fig.3: Fréquence des accès palustres en 1999 et 2000 à Sotuba.

**Tableau IX:** Répartition des accès palustres par classes d'âge à Donéguébougou en 1999 et 2000.

Classes d'âge	1999			2000			Valeurs de p
	cas	n	(%)	cas	n	(%)	
0-5 ans	49	51	(96,1)	50	53	(94,3)	<i>p= 0,96</i>
6-10 ans	47	53	(88,7)	45	53	(84,9)	<i>p= 0,56</i>
11-15 ans	42	50	(84,0)	37	51	(72,5)	<i>p= 0,16</i>
16-20 ans	23	46	(50,0)	24	44	(54,5)	<i>p= 0,66</i>
Valeurs de p:	<i>0,001</i>			<i>0,002</i>			

A Donéguébougou, la fréquence des accès palustres était significativement plus élevée chez les enfants de 0-5 ans aussi bien en 1999 ( $p=0,001$ ) qu'en 2000 ( $p= 0,002$ ).

A l'intérieur des classes d'âge, il n'existe pas de différence significative dans la répartition des accès d'une année à l'autre ( $p= 0,47$ ).

Ces observations sont confirmés par l'allure de la figure 4 ci-dessous.

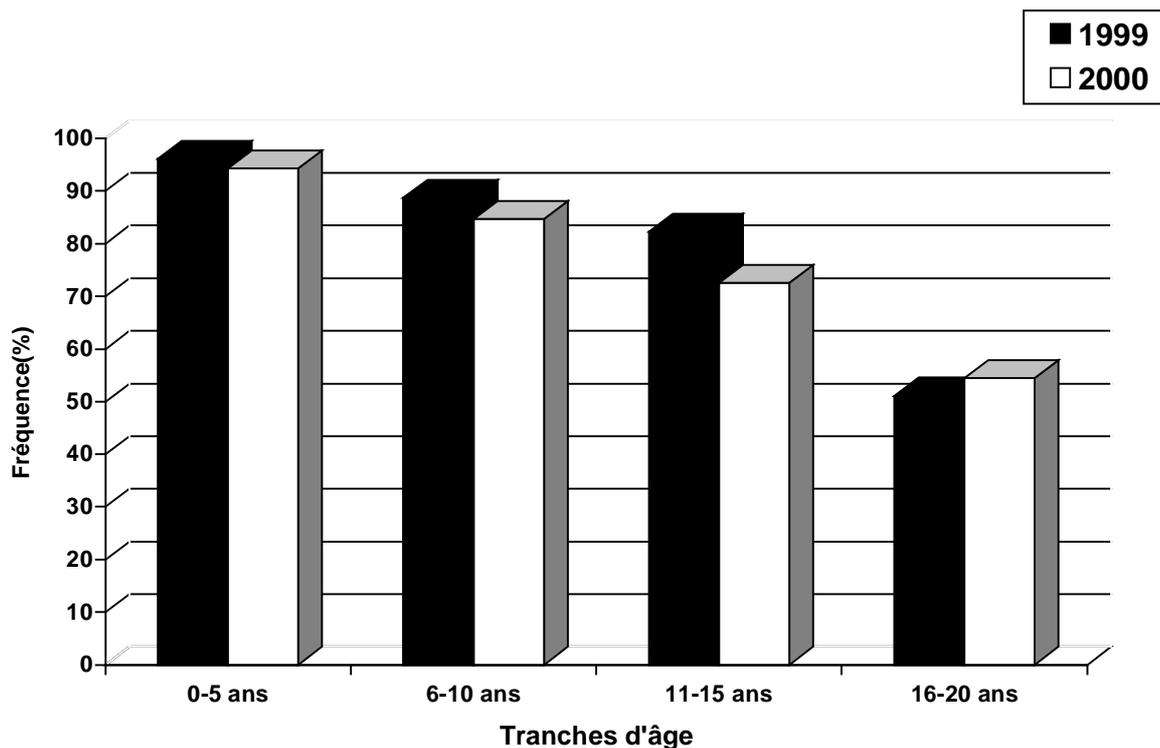


Figure 4 : Incidence du paludisme clinique par tranches d'âge 1999 et 2000.

Tableau X: La densité d'incidence globale du paludisme clinique en personne-semaine à Sotuba et Donéguébougou:1999 et 2000

Villages Années	Sotuba		Donéguébougou	
	1999	2000	1999	2000
<b>Nombre de sujets</b>	197	204	200	201
Temps d'exposition en semaine	3823,9	3989	4332	3429
Nombre de cas de paludisme simple	431	199	288	276
Taux d'incidence en personne-semaine	0,113	0,050	0,066	0,080
<b>Valeur de p</b>	0,001		0,023	

RR=2,26 1,91<RR<2,26  
( Sotuba en 1999)

RR= 0,83 0,70<RR<0,97  
( Donéguébougou en 2000)

Le nombre d'épisodes de paludisme clinique par personne-semaine était plus élevé en 1999 qu'en 2000 ( $p=0,001$ ) à Sotuba avec un risque relatif de 2,26

A Donéguébougou le nombre d'épisodes de paludisme par personne-semaine était plus élevé en 2000 qu'en 1999 ( $p= 0,023$ ). Le risque relatif est de 0,83

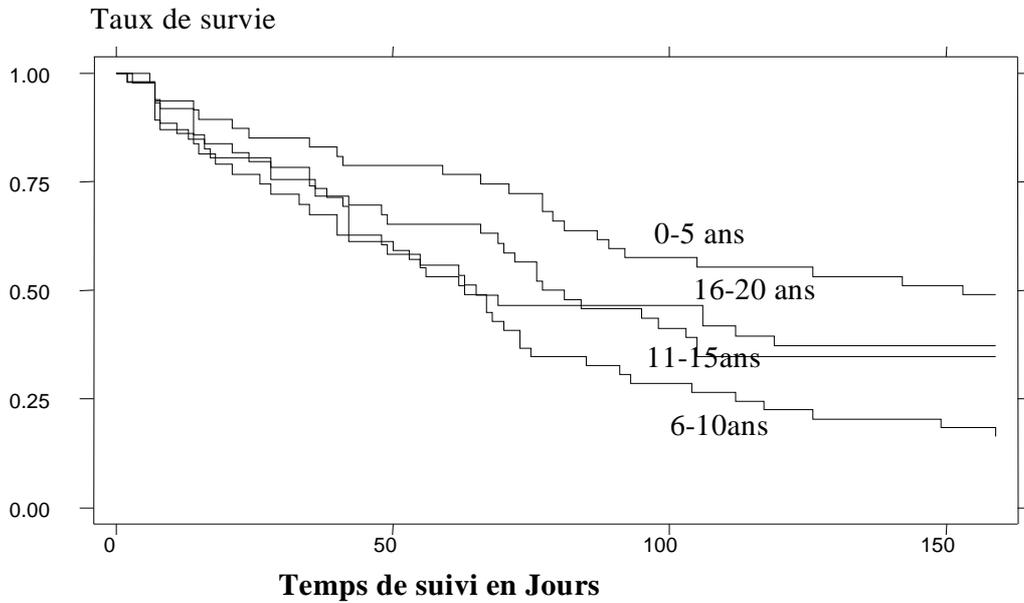
**Tableau XI : Densité d'incidence (épisodes/ personne-temps) du paludisme clinique par tranches d'âge et par an à Sotuba**

Catégories d'âge	0-5 ans		6- 10 ans		11-15ans		16-20ans		Total	
	1999- 2000		1999- 2000		1999- 2000		1999- 2000		1999- 2000	
Nombre de sujets	55	53	48	53	48	49	46	47	197	204
Nombre d'accès	88	36	118	68	114	46	111	49	431	199
Personne-semaine	955	994	1031	1070	973	988	865	937	3824	3989
Densité d'incidence	0,09	0,036	0,11	0,064	0,11	0,047	0,12	0,052	0,11	0,050

Les enfants de 6-10 ans ont fait en moyenne plus d' épisodes de paludisme pendant 24 semaines de suivi en 2000 (1,53 épisode de paludisme ). Ils étaient suivis par les enfants de 16-20 ans (1,24 épisodes en moyenne pendant 24 semaines en 2000).

Mais en 1999, il n' y a pas eu de différence entre les enfants de 6-10 ans, 11-15 ans, 16-20 ans (soit 0,11 et 0,11 et 0,12 épisodes par personne-semaine).

Courbe1: Courbe de survie de Kaplan- Meier: temps de l' inclusion jusqu' à la survenue du premier épisode de paludisme par tranche d'âge à Sotuba en 2000



La courbe de survie de Kaplan-Meier appliquée à la survenue du premier épisode de paludisme a montré que les enfants de 0-5 ans ont une survie meilleure par rapport aux enfants de 6-10 ans. Les enfants de 11-20 ans ont une survie presque identique.

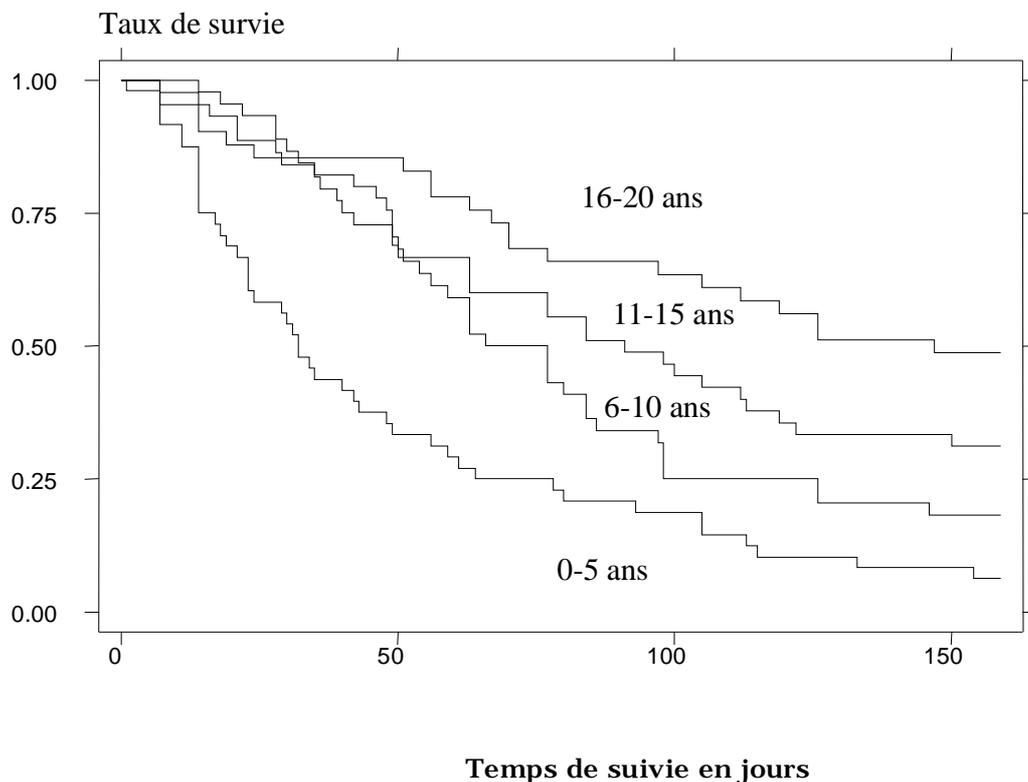
**Tableau XII:** Densité d'incidence ( épisodes en personne- semaine ) du paludisme clinique par tranches d'âge à Donéguébougou

Catégories	0-5 ans	6-10 ans	11-15 ans	16-20 ans	Total
------------	---------	----------	-----------	-----------	-------

d'âge	1999-2000		1999-2000		1999-2000		1999-2000		1999-2000	
Nombre de sujets	51	53	53	53	51	51	45	44	200	201
Nombre de cas	94	109	93	85	66	51	35	31	288	276
Personne-semaine	864	769	1168	887	1194	965	1104	808	4330	3429
Densité d'incidence	0,11	0,14	0,08	0,10	0,05	0,05	0,03	0,03	0,066	0,08

La densité d'incidence du paludisme par personne et par semaine diminuait de façon progressive et significative avec l'âge de 1999 à 2000 d'une classe d'âge à l'autre ( $p=0,001$ ). La diminution du nombre d'épisodes totale de paludisme par personne et par semaine était statistiquement significative d'une année à l'autre ( $p= 0,023$ )

Courbe2: Courbe de survie de Kaplan-Meier: temps de l'inclusion jusqu'à la survenue du premier épisode de paludisme par tranche d'âge à Donéguébougou en 2000.



La courbe de survie de Kaplan-Meier appliquée à la survenue du paludisme simple a montré que les enfants de 16-20 ans avaient une meilleure survie par rapport aux autres groupes d'enfants. Le taux de meilleure survie augmentait avec l'âge.

### 3- Résultats entomologiques :

L'espèce *An. gambiae s.l.* assurait 98,2% (n=7036) de la transmission du paludisme contre 1,8% pour *An.funestus* à Donéguebougou en 1999 (Juin-Décembre). Pour la même année à Sotuba *An. gambiae s.l.* assurait 99,7% (n=5157) contre 0,3 pour *An. funestus*.

En 2000, la transmission était assurée à 99,7% (n=1265) par *An. gambiae s.l.* à Sotuba contre 91,6% (n=5157) à Donéguébougou (Juin-Décembre). Pendant la même année, *An. funestus* assurait 8,4% de la transmission à Donéguébougou contre 0,3% à Sotuba.

### 3-1- Variations mensuelles du taux d'inoculation entomologique ( h ) à Sotuba et Donéguébougou (Juin à Decembre 1999 et 2000)

**Tableau XIII:** Taux d'inoculation entomologique à Sotuba- Donéguébougou (Juin-Décembre1999): Technique du spray catch.

Espèces Mois	Sotuba		Donéguébougou	
	<i>An.gambiae s.l.</i> h	<i>An.funetus</i> h	<i>An.gambiaes.l.</i> h	<i>A. funestus</i> h
Juin	0,0	0,0	0,0	0,0
Juillet	0,3	0,0	0,97	0,0
Aout	0,04	0,0	2,3	0,0
Septembre	0,03	0,0	5,1	0,0
Octobre	0,16	0,0	4,1	0,0
Novembre	0,21	0,0	7,0	0,08
Décembre	0,0	0,0	1,5	0,07
Total	0,74	0,0	21,0	0,15

Le taux d'inoculation entomologique assuré par *An. gambiae s.l.* était plus élevé à Donéguébougou qu'à Sotuba en 1999 durant la période d'étude. Le pic était observé au mois de Novembre au niveau des deux localités. Il était nul au mois de Juin.

**Tableau XIV:** Taux d'inoculation entomologique à Sotuba - Donéguébougou (Juin à Décembre2000):Technique du Spray Catch

Espèces Mois	Sotuba		Donéguébougou	
	<i>An.gambiae s.l.</i>	<i>An.funestus</i>	<i>An.Gambiaes.l.</i>	<i>An.funestus</i>
	h	h	h	h
Juin	0,00	0,0	0,09	0,00
Juillet	0,02	0,0	0,22	0,00
Août	0,07	0,0	1,69	0,00
Septembre	0,14	0,0	6,32	0,00
Octobre	0,05	0,0	7,55	0,23
Novembre	0,00	0,0	2,33	0,17
Décembre	0,00	0,0	0,43	0,20
Total	0,28	0,0	18,63	0,60

Le taux d' inoculation entomologique à Donéguébougou était nettement supérieur à celui de Sotuba en 2000. Le pic était observé au mois de Septembre à Sotuba tandis qu'il a été observé en octobre à Donéguébougou

**Tableau XV:** Distribution du taux d'inoculation entomologique mensuel cumulatif assurée par *An. gambiae s.l.* et *An. funestus* à Sotuba et à Donéguébougou.

Villages Années	Sotuba	Donéguébougou
1999	0,74	21,1
2000	0,28	19,2

Total	1,2	40,3
-------	-----	------

Ratio=2,64

Ratio=1,1

L'analyse de ce tableau montre une diminution très nette du TIE à Sotuba de 1999 à 2000, mais il reste pratiquement stable à Donéguébougou durant les deux années d'étude.

## VI- Commentaires et Discussion

Sur le plan de la méthodologie:

Le choix des villages de Sotuba et de Donéguébougou, basé sur les paramètres paludométriques existants a été pertinent puisque la différence de transmission confirmée par les résultats entomologiques de 1998 [9, 26].

A Sotuba, ces résultats montraient que le taux d'inoculation entomologique (TIE), le plus faible avait été observé en septembre (0,03 piqûres infectantes / homme/année). Le TIE le plus élevé était observé en octobre (0,3 piqûres infectantes/homme/année) [14].

A Donéguébougou, le taux le plus faible avait été observé en Juin (0,03 piqûres infectantes/homme/année) et le TIE le plus élevé était observé en septembre (7,3 piqûres infectantes/homme/année). Le TIE global était de 24,5 piqûres infectantes/homme/année (la technique utilisée était le Spray catch).

Bien que situés dans le même type de climat (type nord soudanien) avec une pluviométrie comparable, la transmission du paludisme est plus intense dans le village de Donéguébougou.

Nous avons utilisé d'une part une population rurale ( Donéguébougou) et d'autre part une population péri-urbaine ( Sotuba), toutes sédentaires. Les populations de ces deux villages ont bénéficié durant quelques années d'une couverture sanitaire à caractère périodique avec l'installation d'une case de santé initiée par le DEAP et financée par le projet SELF HELP PROJECT de l'ambassade des Etats-Unis d'Amérique au Mali. Cela nous a permis d'avoir un système de surveillance passive efficace. En plus de la permanence de l'offre de soins, le suivi hebdomadaire et mensuel actif des enfants et jeunes adultes de notre cohorte nous a permis de détecter les infections palustres sans expression clinique. Nous estimons avoir couvert la presque totalité des cas cliniques survenus dans les deux villages au cours des deux périodes d'étude.

Le suivi a été effectué de façon active et passive sur des enfants âgés de 3 mois à 20 ans. Cette tranche d'âge a été choisie selon l'hypothèse qu'elle constitue la population la plus touchée par le paludisme.

La cohorte d'enfants a été choisie au hasard sur la base d'un recensement en 1999, puis d'une mise à jour effectuée en 2000. Certains enfants inclus en 1999 ont fait partie de l'étude de 2000. Le choix aléatoire et le calcul de la taille de l'échantillon assurent une représentativité des données d'incidence.

Connaissant la dynamique saisonnière des formes graves et compliquées et du paludisme simple au Mali dont le pic s'observe en septembre-octobre [15,21,34, 39], nous avons ciblé la période d'étude du mois de juillet à décembre 1999 et 2000.

Pour les études entomologiques, nous avons utilisé les techniques de Spray Catch et de capture sur appât humain. Les tendances dans la variation des TIE étant similaires, nous avons opté présenter seulement les résultats du Spray-Catch.

Sur le plan des résultats démographiques.

La population d'étude à Sotuba était de 197 enfants en 1999 et de 204 en 2000 contre 200 enfants en 1999 et 201 en 2000 à Donéguébougou.

Les sujets de notre cohorte à Donéguébougou et à Sotuba était comparable sur le plan de la structure par sexe et par âge. Le sexe ratio était de 1,04 à Sotuba et de 1,16 à Donéguébougou en faveur de la population masculine.

Sur le plan des résultats sur l'incidence du paludisme simple:

Nos résultats montrent que chez les 197 enfants inclus au mois de Juillet 1999 à Sotuba, nous avons diagnostiqués 431 cas d'accès palustres simples (soit une incidence moyenne de 72 accès par mois) contre 199 cas en 2000 (soit une moyenne de 33,1 accès par mois).

A Donéguébougou, 288 cas d'accès palustres chez 201 sujets ont été notifiés en 1999 (soit une moyenne de 48 accès par mois) contre 276 cas chez 200 sujets en 2000 (soit une moyenne de 46 accès par mois).

L'incidence du paludisme était plus faible en 2000 qu'en 1999 à Sotuba ( $p < 10^{-6}$ ). Par contre à Donéguébougou la répartition des accès palustres était comparable en 1999 et en 2000 ( $p = 0,47$ ) (Tableau IX)

L'incidence du paludisme était plus faible à Donéguébougou en 1999 qu'à Sotuba ( $p = 0,001$ ) Cette différence en 2000 était plus significative ( $p = 0,05$ ) (Tableau VII).

En 1999 chaque groupe d'enfants a fait en moyenne 0,11 épisode par semaine (soit en moyenne 2,64 épisodes pendant 24 semaines à Sotuba contre 1,2 épisodes pendant 24 semaines de suivi (soit 0,05 épisodes par personne et par semaine) en 2000 ( $p = 10^{-3}$ ). Le risque relatif (RR) pour un sujet de la cohorte de faire le paludisme était de 2,26 en 1999.

A Donéguébougou, chaque groupe d'enfants a fait en moyenne 1,5 épisodes pendant 24 semaines de suivi en 1999 contre 1,9 épisodes en 2000. Le risque relatif (RR) pour un enfant de la cohorte de faire le paludisme était de 0,83. Dans le même village, les taux d'incidence les plus élevés ont été observés dans la tranche d'âge de 0-5 ans en 1999 ( $p = 0,001$ ) et en 2000 ( $p = 0,002$ ). Et les plus faibles dans la tranche de 16-20 ans (Tableau IX). Nous avons remarqué que l'incidence du paludisme augmentait avec l'âge jusqu'à 5 ans, puis diminue progressivement jusqu'aux adultes jeunes. Ces variations de l'incidence selon l'âge étaient comparables dans les tranches d'âge ( $p = 0,47$ ). Ces résultats sont comparables à ceux rapportés dans d'autres études. Bloland et col[4] avaient trouvé en 1994 au Kenya que l'incidence du paludisme infection et maladie était plus élevée chez les enfants de moins de 4 ans et décroît avec l'âge à partir de 5 ans. Ces résultats confirment que les enfants de 0-5 ans constituent un groupe à risque du paludisme ; car ils n'ont pas encore développé une immunité protectrice contre le paludisme, [7].

A Sotuba, si les enfants de 0-5 ans ( $p = 0,003$ ), et ceux de 11- 15 ( $p = 0,001$ ) ans étaient les moins touchés en 2000 ils étaient infectés presque au même niveau que les autres tranches d'âge en 1999.

Le faible taux d'incidence observé chez les enfants de 0-5 ans en 2000 à Sotuba pourrait être dû à un facteur que nous ne maîtrisons pas. Nous n'avons pas d'informations sur l'utilisation des moyens de protection au niveau de cette tranche d'âge. Cependant des résultats rapportés par Kleinschmidt I et al. [28] en 2001 dans le nord de la province du Kwazulu Natal en Afrique du Sud ont montré que les taux d'incidence du paludisme les plus faibles étaient observés chez les enfants de moins de 5 ans, ils croissent avec l'âge jusqu'à l'adolescence tardive puis

deviennent stationnaires ou diminuent chez les adultes jeunes. Selon eux cette faiblesse des taux d'incidence chez les moins de 5 ans dans cette zone étaient liée à l'intensification des mesures de protection contre les piqûres des moustiques (moustiquaires, pulvérisation etc...) chez ces enfants retardant ainsi l'acquisition de l'immunité antipaludique.

### **Le niveau de transmission du paludisme dans les deux localités:**

La transmission du paludisme était assurée en 1999 et 2000 à 99,7% par *An.gambiae s.l.* à Sotuba contre 98,2% en 1999 et 91,6% en 2000 à Donéguébougou. Ces résultats étaient comparables à ceux trouvés par Trape J. K et al [41] à Dakar et au Kenya par Mbogo et al [31] en terme de prédominance de l'espèce *gambiae*. Par contre à Madagascar, le principal vecteur de transmission du paludisme est *Anophèles funestus* [8,35]. Le taux d'inoculation entomologique cumulatif était de 21,1 piqûres infectantes par personne à Donéguébougou de Juillet à Décembre 1999 contre 19,2 en 2000. A Sotuba par contre ce taux était de 0,74 piqûres infectantes par personne de Juillet à Décembre en 1999 contre 0,28 en 2000. Le ratio était de 2,64 à Sotuba contre 1,1 à Donéguébougou en 1999. D'une façon générale, la forte baisse du TIE à Sotuba, de 2,64 fois pourrait expliquer en partie la diminution de l'incidence du paludisme observée en 2000 dans cette localité. Par ailleurs, une population moins exposée à une pression d'inoculation des sporozoïtes (au vue des valeurs du TIE) développe plus lentement un état de prémunition beaucoup plus faible. Cette hypothèse s'appuierait sur la notion de transmission en relais décrite dans la zone [38].

A Donéguébougou la stabilité relative du TIE pourrait s'expliquer par la présence d'une seule unité de soins mais aussi par la densité élevées des vecteurs dans cette localité.

Cette étude nous a permis d'obtenir des données d'incidences mensuelles contrairement aux études antérieures essentiellement plus focalisées sur la prévalence et les indices plasmodiques obtenus à la suite de passages transversaux.

Dans une zone méso à hyperendémique comme Donéguébougou, nos données montrent que la morbidité ne varie pas beaucoup d'une année à l'autre et le paludisme affecte principalement les enfants de moins de 5 ans.

En revanche dans une zone hypo à mésoendémique telle que Sotuba, nos données montrent que toutes les tranches d'âge sont affectées. Le TIE varie selon les conditions climatiques (pluviométrie) alors que l'incidence varie d'une année à l'autre.

## **VII- CONCLUSION et RECOMMANDATIONS**

Au terme de cette étude nous pouvons conclure que :

-Le paludisme a eu une particularité clinique considérable dans les deux localités en 1999 et 2000, par le nombre élevé de sujets infectés: 91,8% en 1999 et 69,1% en 2000 à Sotuba contre 80,5% et 77,6% respectivement en 1999 et 2000 à Donéguébougou.

A Sotuba, l'incidence du paludisme était plus élevée en 1999 qu'en 2000 ( $p < 10^{-6}$ ). Les enfants de notre cohorte étaient 2,26 fois plus exposés au paludisme à Sotuba en 1999 qu'en 2000. Les enfants de 0-5 ans ( $p=0,003$ ), et ceux de 11-15 ans ( $p=0,001$ ) étaient touchés en 2000. Mais en 1999 le taux d'incidence était comparable dans toutes les tranches d'âge ( $p=0,42$ ). La densité d'incidence était plus faible en 2000 qu'en 1999 (0,05 contre 0,11)

A Donéguébougou, l'incidence du paludisme n'a pas connue une variation significative durant les deux années (80,5% et 77,6%) et ( $p=0,47$ ). Notre population d'étude du protocole était exposée au paludisme en 2000 avec un risque de 0,83.

Les enfants de 0-5 ans étaient plus atteints par l'infestation palustre à Donéguébougou en 1999 et en 2000 ( $p=0,001$  et  $p=0,002$ ). Et la densité d'incidence était de 0,06 en 1999 et 0,08 en 2000.

La transmission du paludisme était intense à Donéguébougou 21,1 piqûres infectantes/six mois en 1999 et 19,2 de TIE en 2000 (mois de Juin à Décembre). A Sotuba, le TIE en 2000 était nettement inférieur à celui de 1999 (0,28 contre 0,74) avec un ratio de 2,64.

La stabilité de l'incidence et la fréquence des cas de paludisme chez les sujets de 0-5 ans suggèrent que nous pouvons tester les phases I, II et III du vaccin antipaludique à Donéguébougou.

L'atteinte de toutes les tranches d'âge à Sotuba suggère que l'essai vaccinal à la phase I pourrait se faire chez les enfants de 15-20 ans et la phase II chez les enfants de 6-11 ans.

### **VIII- RECOMMANDATIONS**

Au regard de ces résultats, certaines recommandations s'imposent:

@ Communiquer les résultats aux autorités régionales et nationales

@ Poursuivre la surveillance parasitoclinique pendant la période de transmission palustre mais aussi pendant la saison sèche pour un meilleur contrôle de l'endémie palustre au niveau des deux localités.

@ Appliquer l'essai vaccinal (phase I, II et III) contre le paludisme à Donéguébougou et (les phases II, III) à Sotuba.

@ Initier la création d'un dépôt de produits pharmaceutiques appuyé par la population à Donéguébougou, permettant d'assurer davantage la qualité des soins et la prise en charge précoce des affections courantes.

@ Assurer la formation des guides à Sotuba et Donéguébougou afin qu'ils soient davantage impliqués dans la gestion des cases de santé dans les deux localités.

## IX- REFERENCES BIBLIOGRPHIQUES

1-Alonso P.L, et al Randomised trial of efficacy of SPf66 vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria in children in southern Tanzania, *Lancet*, 1994, 344; 1175-1181.

2-BOUVIER P; WANNER P;ROUGEMONT A; PICQUET M;(1993)- Indicateurs de santé infantile et familiale à Sikasso (Mali). Enquete SMI Sikasso, 1989-91. Institut de Médecine Sociale et Préventive. *Etudes et Recherches* 1/93, Genève.

3-Bojang KA, Milligan PJ, Pinder M, Vigneron L, Allouche A, Kester KE, Ballou WR, et al. Efficacy of RTS,S/AS02 malaria vaccine against *Plasmodium falciparum* infection in semi-immune adult men in The Gambia: a randomised trial. *Lancet* ; 2001 ; 358:1927-34

4-Bloland PB, Boriga DA, Ruebush TK, McCormick JB, Roberts JM, Oloo and al. Longitudinal cohort study of the epidemiology of malaria infection in an area of intense malaria transmission II. Descriptive epidemiology of malaria infection and disease among thildren. *Am J Trop Med Hyg* 1999 Apr;60(4):641-8.

5-BRINKMAN U; BRINKMAN A; Malaria and health in Africa: the present situation and epidemiological trends. *Trop, Med, Parasitol*, 1991; (42): 204-213.

6- CAMARA F. Evolution de la Chimiosensibilité des Souches Maliennes de *Plasmodium falciparum* aux Amino-4-Quinoleines de 1985 à 1991. Thèse médecine 1991, Bamako, 1990.-109p; N°41

7-CHRISTOPHER R, DANIEL C, and J F TRAPE. AM J TROP. Evidence for an Age- Dependent Pyrogenic Threshop of *Plasmodium falciparum* Parasitemia in highly Endemic Population, *Med, Hyg*, 1996; 54: 613-619.

8- COENE J. Malaria in urban and rural Kinshasa: The entomological Impact.  
Med, Veter, Entomol; 1993; 2: 127-137.

9- Coulibaly Y. Epidémiologie du paludisme en milieu périurbain de Bamako et essai d'une stratégie de lutte basée sur l'utilisation des supports imprégnés de perméthrine et le traitement systématique des accès fébriles.

Thèse Medecine, Bamako, 1996, N° 51

10-CURTIS CF. Editorial. Impregnated bednets, malaria control and child mortality in Africa Trop, Med, Int, Heath, 1996; 1: 137-138.

11- D. A. WARREL , M. E. MOLYNEUX, P. F. BEALES. Formes graves et compliquées du paludisme.

Trans, Roy, Soc, Trop, Med, Hyg, 1990 ; 84: Suppl.2. 1-73.

12- D'Alessandro U; Leach A; Drakely C.J; Bennet S; Olaleye B. O; Fegan G.W et al. Efficacy trial of malaria vaccine SPf66 in Gambian infants. *Lancet*, 1995 ; 346 : 462-467.

13-Druilhe P ; Pérignon J. L. Quelles perspectives vaccinales ?

*Annales de l'Institut Pasteur, actualités*, 1994 ; 5, 4 : 270-286.

14- DJIBRIL SANGARÉ, GUIMOGO DOLO, ADAMA DAO, SÉKOU F TRAORÉ, MADAMA BOUARÉ, NANFOMON SOGOBA Study of reinfection rates in semi-immune young adults and older children living under different endemicities ( Entomologic Inoculation Rates ) {EIRs}. Entomological report ( June-December 1998 ).

15- DOUMBO O; TOURE Y; COULIBALY B; KOITA O; TRAORÉ B; DOLO A; DIALLO A. N. & QUILICI M. Incidence du paludisme et HbS en milieu hospitalier pédiatrique de Bamako au Mali. *Méd. Trop* ; 1992, 52 : 169-174.

16-DOLO A. Réponse immunitaire anti-TRAP (Thrombospondin Related Adhesive Protein) et la morbidité palustre dans la zone d'hyperendémie palustre du Mali ( Afrique de l'ouest) *Thèse de recherche en santé publique, Université de Rome: La SALPIENZA. 1996.*

17-Engers H.D ; Godal T. Malaria vaccine developpement: current status.

*Parasitol, Today*, 1998 ; 14 : 56-63.

18-Faculté de médecine et d'odonto-stomatologie 12<sup>e</sup> Cours d'épidémiologie appliquée pour cadres supérieurs de la santé en Afrique : La chimioprophylaxie, la chimiosensibilité et l'anémie palustre chez les enfants de 0-9 ans à Faladiè- cercle de Kati , 2000

19- Guindo H

Epidémiologie du paludisme et dynamique de la chloroquino-résistance dans une zone de savane soudano-guinéenne au Mali.

*Thèse pharmacie, Bamako, 1998 N° 24*

20-GUIGUEMDE TR, AOUBA A, OUEDRAGO JB, LAMIZANA L. Ten-year surveillance of drug-resistant malaria in Burkina Faso (1982-1991).

*American Journal of Tropical Medecin & Hygiene, 1994; 6: 699-704.*

21- GUINET F ; DIALLO DA ; MINTA D ; DICKO A ; SISSOKO M ; KEITA MM; WELLEMS ET & DOUMBO O. A comparaison of incidence of severe mlaria in Malian with normal and C-trait hemoglobin profiles. *Acta Tropica, 1997, 68: 175-182.*

22- Gilles Bouvenot, Muriel Vray Essais cliniques :Théorie, Pratique et critique 3<sup>e</sup> édition, Médecine - Sciences ,*Flammarion 1999.*

23-HARINASUTA T. AND BUNNAG D. The clinical features of malaria. In: Wernsdorfer WH and McGREGOR I(eds)

*Malaria, Churchill Livingstone Edinburg, 1988;1: 709-734.*

24-HAIDARA AY. Place du paludisme dans les syndromes fébriless en médecine interne à l'HPG. *These Med, Bamako ,1989, N°19.*

25- HAIDARA. S. Etude épidemiologique des anémies en milieu rural.

Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto- Stomatologie, Université du Mali, *Thèse de médecine -Bamako ,1980, N°14.*

26-KAYENTAO K. Epidémiologie du paludisme et évaluation du traitement de l'accès palustre simple à la chloroquine dans le village de Donéguébougou.

*These Med, Bamako, 1997. N°37.*

27- KOURIBA B.

Epidémiologie de la chloroquinorésistance au Mali : intérêt d'un test rapide de détection des souches chloroquinorésistances de *Plasmodium falciparum* par l'utilisation de chloroquine tritiée ( 3H ) et le vérapamil. *Thèse Doctorat Pharmacie ENMP Bamako, 1993,*

28- Kleinschmidt I, Sharp B.

Patterns in age-specific malaria incidence in a population exposed to low levels of malaria transmission intensity. *Trop. Med Int Health* 2001 Dec;6 (12):986-91

29-Malaria Vaccine Development:

A Multi-immune Rresponse Approach. *ASM Press, Washington, DC; 1996.*

30-Mendis K. N ; Peter H. David ; Carter R.

Antigenic polymorphism in malaria : is it an important mechanism for immune evasion? *Parasitol. Today, 1991, A :34- A37*

31-Mbogo CN, Snow RW, Khamala CP, Kabiru EW, Ouma JH, Githure JI, Marsh K, Beier JC. Relationships between *Plasmodium falciparum* transmission by vector populations and the incidence of severe disease at nine sites on the Kenyan coast. *Am J, Trop Med Hyg, 1995; 3 : 201-6*

32-Nosten et al Randomised double-blind placebo-controlled trial of SPf66 malaria vaccine in children in north-western Thailand. SHOKLO SPf66 Malaria Vaccine Trial Group. *Lancet 1996 ; 348 : 701-707.*

33-OMS : Aide Mémoire: paludisme, 1998, N° 94

34-POUDIOUGOU B. Epidémiologie du paludisme grave au Mali, Intérêt clinique des anticorps anti-TRAP. *Thes Med, Bamako, 1995, N°28*

35-RAHARIMALALA L; RABARISON P ; LEPERRS-RASON M. D ; RAMAMBANIRINA L ; LAVENTURE S ; LEPERS J. P . ET ROUX J.

Epidémiological malaria surveillance in 3 villages of Madagascar high lands. *Arsch, Ins, Past, Mdag; 1993; (1-2): 43-49.*

36-Kayentao K. Résultats préliminaires N°2 : Epidémiologie et morbidité du paludisme dans le village de Donéguébougou/ Kati/ Mali 1994-1996.

37-Koné S. Enquête paludométrique dans 15 villages des cercles de Kéniéba-Bafoulabé et Kita ( Régions de Kayes, République du Mali) Bamako, Thèse de médecine 1981,77p, N° 24.

38- SANGARÉ D, TRAORÉ SF, DAO, BOUARÉ M, DOLO G, BAGAYOGO M, NIARÉ O, KAYENTAO K, DIALLO M, DOUMBO O, SAKAI R, & TOURÉ YT.

Relay transmission of malaria in Mali. Congrès Florence, *Med Vet & Entomology*, August 96.

39-SISSOKO M S. Efficacité et tolérance de l'arthémether dans le traitement du paludisme grave.

*Thèse Médecine, Bamako, 1996, N°14.*

40-Tanner M ; Teuscher T ; Alonso P.L. SPf66- The first malaria vaccine. *Parasitol. Today*, 1995, 11, 10-13.

41- TRAPE J.F. LEFEBBVRE ZANTE. LEGROS F. INDIAYE G. BOUGANALI H. DRUITHEP. SALAM G. Vectors density gradients and the epidemiology of urban malaria in Dakar, Senegal. *Am. J. Trop. Med .Hyg*; 1992; 47(2): 181- 189.

42-TRAORÉ S. Epidémiologie du paludisme en zone de savane sud soudanienne au Mali: Le village de Pimperena. Dans la région de sikasso de Juin 1992 à Septembre 1993.

*Thèse de Médecine Bamako, 1990 ; 1995.*

43-WHO. Evaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement de *Plasmodium falciparum* non compliqué dans les régions à transmission élevée. *WHO/Mal/96.1077.*

Fiche signalétique

**Nom:** KAMATE

**Prénom:** Beh

**Nationalité:** Malienne

**Année de soutenance:** juillet 2002

**Ville de soutenance:** Bamako

**Titre:** Effets du niveau de transmission et de l'âge sur l'incidence du paludisme simple à Sotuba et Donéguébougou (Mali) en 1999 et 2000.

**Lieu de dépôt:** Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'odonto-stomatologie.

**Secteur d'intérêt:** Santé publique, Epidémiologie, Paludisme.

### VIII-RESUMÉ

Pendant deux saisons de transmission ( 1999 et 2000 ) nous avons étudié dans un milieu rural et péri-urbain, la variation de l'incidence et la dynamique de transmission du paludisme.

Les proportions des sujets ayant fait au moins un accès palustre simple était plus élevé en 1999 qu'en 2000 à Sotuba ( $p=0,001$ ). Les enfants de 0-5 ans ( $p=0,003$ ) étaient les moins touchés par le paludisme en 2000.

A Donéguébougou, les proportions des sujets ayant fait au moins un accès palustre étaient similaires en 1999 et en 2000 ( $p=0,47$ ). Les enfants de 0-5 ans étaient les plus touchés en 1999 ( $p= 0,001$ ) et 2000 ( $p=0,002$ ).

Les taux d'incidence cumulée diminuaient par tranches d'âge et par an à Donéguébougou avec une tendance à la diminution  $p= 0,001$  en 1999 et 2000. A Sotuba, ce taux variait d'une année à l'autre dans les tranches d'âge.

La densité d'incidence (épisodes en personne-semaine ) par tranches d'âge en 1999 et 2000 à Donéguébougou était similaire dans toutes les classes d'âge ; 0,10 et 0,14 (  $p= 0,06$  ) dans la classe d'âge de 0-5 ans, 0,08 et 0,10 ( $p=0,21$  ) dans la tranche d'âge de 6-10 ans, 0,05 et 0,05 dans la classe d'âge de 11-15 ans ( $p= 0,81$  ) et 0,03 et 0,03 dans la tranche d'âge de 16-20 ans ( $p= 0,43$  ). Elle variait d'année en année à Sotuba. Mais en 1999, pas de différence entre les classes d'âge de 6-10 ans, 11-15 ans, 16-20 ans respectivement ( 0,11 et 0,11 et 0,12). Globalement pour toutes les classes d'âge elle était de 0,11épisodes en personne-semaine en 1999 et de 0,05 en 2000 à Sotuba ; et de 0,066 en 1999 et 0,080 épisodes par personne-semaine en 2000 à Donéguébougou.

Nous avons observé une légère variation mensuelle du TIE durant la période d'étude à Donéguébougou. Le taux cumulatif était de 21,1 piqûres infectantes par homme de Juin à

Décembre contre 19,2 en 2000 ( technique du spray cacht ). A Sotuba il était de 0,74 piqûres infectées par homme de Juin à Décembre 1999 contre 0,28 en 2000.

Les résultats obtenus à Sotuba et Donéguébougou suggèrent que nous pouvons tester les futures vaccins antipaludiques dans ces localités. Mais les phases I,II et III à Donéguébougou et phases II, III à Sotuba.

Mots clés: Incidence- tranches d'âge- transmission - Paludisme- saisons.

Name: KAMATE

First name: Beh

Nationality: Malian

Year of sustenance: July 2002

City of sustenance: Bamako

Title: Effects of the transmission level and age on the impact of the simple malaria in Sotuba and Donéguébougou( Mali) en 1999 et 2000.

Place of deposit: Library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and odonto-stomatologie.

Sector of interest: public Health, Epidemiology, Malaria.

### VIII - SUMMARY

During two transmission seasons (1999 and 2000) we studied in a farming environment and perished urban, the variation of the impact and the transmission dynamics of the malaria. Proportions of topics having made at least an access simple palustre was raised more in 1999 than in 2000 to Sotuba ( $p=0,001$ ). Children of 0-5 years ( $p=0,003$ ) were the less touched by the malaria in 2000.

To Donéguébougou proportions of topics having made at least an access palustre were similar in 1999 and in 2000 ( $p=0,47$ ). Children of 0-5 years were the more touched in 1999 ( $p = 0,001$ ) and 2000 ( $p=0,002$ ).

Rates of impact accumulated decreased by age groups and per year to Donéguébougou with a tendency to the  $p$  reduction = 0,001 in 1999 and 2000. To Sotuba this rate varied from one year to the next in age groups.

The density of impact (episodes in person - week) by age groups in 1999 and 2000 to Donéguébougou was similar in all classes of age; 0,10 and 0,14 ( $p = 0,06$ ) in the class of 0-5 year age, 0,08 and 0,10 ( $p=0,21$ ) in the age group of 6-10 years, 0,05 and 0,05 in the class of 11-15 year age ( $p = 0,81$ ) and 0,03 and 0,03 in the age group of 16-20 years ( $p = 0,43$ ). It varied of year in year to Sotuba. But in 1999, not of difference between classes of 6-10 year age, 11-15 years, 16-20 years respectively (0,11 and 0,11 and 0,12). for all classes of age it was globally 0,11 episodes in person - week in 1999 and 0,05 in 2000 to Sotuba; and of 0,066 in 1999 and 0,080 episodes by no one week in 2000 to Donéguébougou.

We observed a light monthly variation of the TIE during the period of survey to Donéguébougou. The cumulative rate was 21,1 stings infected by man of June to December against 19,2 in 2000 (technique of spray cacht). TO Sotuba it was 0,74 stings infected by man of June to December 1999 against 0,28 in 2000.

Results gotten to Sotuba and Donéguébougou suggest that we can test the future vaccines antimalarique in these localities. But the I, II phases and III to Donéguébougou and II phases, III to Sotuba.

Key words: Impact - age groups - transmission - Malaria - seasons.



Si vous acceptez de participer à cette étude, nous vous examinerons et nous ferons des tests de laboratoire de sang et urines, incluant un examen d'urine pour le diagnostic de grossesse pour les femmes en âge de procréer. S'il n'y a aucune raison de vous exclure de l'étude (une maladie grave ou une grossesse), nous vous demanderons ensuite de retourner à la clinique selon un calendrier régulier consistant en une fois par semaine pour 6 mois pour un examen clinique. Chaque quatre semaines durant les 6 mois, des examens de laboratoire seront faits pour déterminer l'anémie (un taux d'hémoglobine bas) et le paludisme infection. Les mêmes examens seront faits en cas de symptômes évocateurs du paludisme pendant les visites régulières ou à n'importe quel autre moment de l'étude.

Si vous développez le paludisme maladie pendant l'étude, vous serez traité par un antipaludique approuvé par le Ministère de la Santé du Mali (Sulfadoxine-pyriméthamine ou Fansidar®, chloroquine, ou quinine). Après le traitement vous serez suivi pour l'évolution de votre maladie. Pour cette raison, vous serez demandé à venir au poste clinique pour une évaluation clinique et des examens de laboratoire les jours suivants: 1,3,7 et 14.

Pendant le test de dépistage, nous prélèverons environ 3 gouttes de sang de votre doigt et moins d'une cuillerée de sang de votre bras avec une seringue. Par la suite, nous prélèverons environ 4 gouttes de sang de votre doigt.

Les risques associés à cette étude sont minimes. La prise de sang peut être désagréable et laisser éventuellement des bleus, et, dans de rares cas, entraîner des évanouissements. Nous désinfecterons votre bras ou votre doigt avant chaque prise de sang et utiliserons de nouvelles seringues et lancettes à chaque fois pour prélever votre sang. Des réactions allergiques ou d'autres réactions inattendues peuvent survenir avec n'importe quel médicament mais sont rares. Si vous développez un exanthème ou d'autres désordres à la suite de prise du médicament, vous devez revenir au poste clinique immédiatement.

Si votre participation à l'étude entraîne des problèmes médicaux quels qu'ils soient, ou si vous ne vous sentez pas bien, vous recevrez gratuitement le traitement médical approprié. Vous recevrez également des soins médicaux pour toute maladie non liée à la malaria pendant la durée de l'étude. Si vous voulez vous retirez de l'étude, vous pouvez le faire à tout moment. Similairement, si le médecin estime que ce n'est pas dans votre intérêt de continuer l'étude ou si vous manquez plus d'une visite, vous pouvez être retirés de l'étude. Bien que vous ne recevrez pas d'argent pour votre participation à cette étude, vous recevrez une compensation pour votre



**Prénom**

**Deuxième prénom**

**Nom de famille**

Lien de parenté avec l'enfant : \_\_\_\_\_

Nous invitons votre enfant à participer à une étude de recherche subventionnée par la Faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie (FMPOS) de l'Université du Mali et par les Instituts nationaux de la santé des Etats-Unis. Il est important que vous compreniez certains principes généraux concernant les différents participants à l'étude :

1. La participation de votre enfant à l'étude est entièrement volontaire.
2. La participation à l'étude n'apportera pas forcément de bénéfice personnel à votre enfant, mais elle permettra d'élargir certaines connaissances qui profiteront à autrui.
3. Vous pouvez retirer votre enfant de l'étude à tout moment.

La malaria est une maladie causée par un très petit parasite qui peut pénétrer dans votre corps à la suite de piqûres de moustique. Elle peut provoquer fièvres, maux de tête, douleurs et faiblesse et devenir très grave si elle n'est pas soignée. Elle entraîne parfois évanouissements et mort, mais parfois elle ne cause aucune maladie. Les enfants de moins de six ans sont les plus touchés par la maladie et la mort des suites de la malaria. La malaria peut être complètement soignée avec les bons médicaments, mais de nouvelles infections peuvent souvent survenir. Le but de cette étude est de voir la fréquence du paludisme dans votre village durant une saison de transmission.

La raison pour laquelle nous sollicitons votre participation à cette étude est que vous habitez dans une région où la malaria est fréquent.

Si vous acceptez que votre enfant participe à cette étude, nous l'examinerons et nous ferons des tests de laboratoire de sang et urines. S'il n'y a aucune raison de l'exclure de l'étude (ex. une maladie grave), nous vous demanderons ensuite de le ramener à la clinique selon un calendrier régulier consistant en une fois par semaine pour 6 mois pour un examen clinique. Chaque quatre semaines durant les 6 mois, des examens de laboratoire seront faits pour déterminer l'anémie (un taux d'hémoglobine bas) et le paludisme infection. Les mêmes examens seront

faits en cas de symptômes évocateurs du paludisme pendant les visites régulières ou à n'importe quel autre moment de l'étude.

Si votre enfant développe le paludisme maladie pendant l'étude, il sera traité par un antipaludique approuvé par le Ministère de la Santé du Mali (Sulfadoxine-pyriméthamine ou Fansidar<sup>®</sup>, chloroquine, ou quinine). Après le traitement il sera suivi pour l'évolution de sa maladie. Pour cette raison, vous serez demandé à l'amener au poste clinique pour une évaluation clinique et des examens de laboratoire les jours suivants: 1,3,7 et 14.

Pendant le test de dépistage, nous prélèverons environ 2 gouttes de sang de son doigt et moins d'une cuillerée de sang de son bras avec une seringue. Par la suite, nous prélèverons environ 4 gouttes de sang du doigt de votre enfant.

Les risques associés à l'étude sont minimes. La prise de sang peut être désagréable et laisser éventuellement des bleus, et, dans de rares cas, entraîner des évanouissements. Nous désinfecterons le bras ou le doigt de votre enfant avant chaque prise de sang et utiliserons de nouvelles seringues et lancettes à chaque fois pour prélever son sang. Des réactions allergiques ou d'autres réactions inattendues peuvent survenir avec n'importe quel médicament mais sont rares. Si votre enfant développe un exanthème ou d'autres désordres à la suite de prise du médicament, vous devez l'amener au poste clinique immédiatement.

Si la participation de votre enfant à l'étude entraîne des problèmes médicaux quels qu'ils soient, ou s'il ne se sent pas bien, il recevra gratuitement le traitement médical approprié. Votre enfant recevra également des soins médicaux pour toute maladie non liée à la malaria pendant la durée de l'étude. Si vous voulez le retirez de l'étude, vous pouvez le faire à tout moment. Similairement, si le médecin estime que ce n'est pas dans son intérêt de continuer l'étude ou s'il manque plus d'une visite, il peut être retiré de l'étude. Bien que vous ne recevrez pas d'argent pour sa participation à cette étude, vous recevrez une compensation pour votre temps perdu pour les visites cliniques. Les trouvailles de cette étude pourraient être publiées dans les journaux mais votre nom ou les noms de vos enfants ne paraîtront pas.

Avez-vous des questions sur la participation de votre enfant à l'étude ?

**Si vous avez des questions ou inquiétudes plus tard sur la participation de votre enfant à l'étude, vous pouvez parler à un membre de notre équipe ou vous pouvez demander au chef de votre village d'envoyer un mot au docteur Ogobara Doumbo à la Faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie à Point G (Bamako).**

**Veillez apposer votre empreinte digitale ci-dessous si vous acceptez que votre enfant participe à l'étude.**

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

\_\_\_\_\_  
**Signature du médecin**

\_\_\_\_\_  
**Date**

## ANNEXE 2

### Consentement oral éclairé pour l'ensemble du village

Nous aimerions vous remercier pour votre bonne participation aux études antérieures. Nous avons fort apprécié cette participation.

Nous voudrions discuter avec vous sur votre participation pour une autre étude. Comme l'étude de la fois dernière, nous voulons comprendre et trouver un traitement ou une solution pour le paludisme. Dans cette étude nous voulions déterminer le temps nécessaire pour un individu dans votre village de faire du paludisme maladie pendant une saison de transmission. Pour ce faire nous examinerons les sujets chaque semaine pendant toute la saison. Chaque semaine le médecin examinera les volontaires. Une fois par mois, en plus de l'examen du médecin, nous procéderons à un prélèvement sanguin ; moins d'une cuillerée à café de sang à partir de votre doigt pour détecter le paludisme infection.

Les sujets ayant du paludisme maladie non compliqué, et qui ne sont pas en grossesse bénéficieront d'un traitement à base de Fansidar. Après le traitement ils sont demandés à venir au poste clinique aux jours 1, 2, 3, 7 et 14 ; pour un suivi clinique au cours duquel ils subiront un prélèvement au doigt pour la détection des parasites du paludisme.

Nous avons besoins de 200 personnes âgés de 3 mois à 20 ans pour cette étude. Nous sélectionnerons parmi cette tranche d'âge jusqu'à l'obtention du nombre de sujets indiqués ci-haut. Puisque tout le monde ne peut prendre du Fansidar ; nous chercherons certaines caractéristiques comme la grossesse (qui sera détectée par le test des urines ou si besoin une analyse de sang) ou d'autres maladies. Les urines seront examinées pour la recherche des métabolites de médicaments ingérés la semaine dernière.

Un médecin et son équipe sera installé chez vous durant toute la durée de l'étude. Ils seront dotés de médicaments pour traiter les malades gratuitement comme l'année dernière.

Durant la période de suivi tout sujet infecté avec un signe sera traité pour paludisme. Les procédures seront expliquées au sujet avant de le traiter au Fansidar.

Nous rendrons visite dans chaque concession pour localiser l'habitat des sujets et collecter des moustiques durant la période de l'étude.

Allah Sako, Aw Sako!

## SERMENT D'HIPPOCRATE

\*\*\*\*\*

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

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

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

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

Je garderai le respect de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

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

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