

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE.

Foi



REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple-Un But-Une

ANNEE ACADEMIQUE 2010 - 2011

Thèse N° :

**TITRE :**

Impact du traitement préventif intermittent sur le paludisme chez les enfants dormant sous des moustiquaires imprégnées d'Insecticide à Siby, Cercle de Kati, Mali.

**THESE**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/01/2011

A LA FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET

D' ODONTO STOMATOLOGIE

PAR M<sup>r</sup> Mohamed-Lamine Alhousseini

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

JURY :

Président : Pr Massambou SACKO

Membres : Dr Abdoul Aziz DIAKITE

: Dr Sory DIAWARA

Directeur de thèse : Pr Alassane Dicko

## **HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY**

### **A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY**

**Professeur Massambou Sacko**

**Maitre de conférences en santé publique à la FMPOS;**

**Conseiller au programme de lutte contre la maladie à l'OMS**

Cher maître nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de ce modeste travail. Nous avons admiré vos qualités scientifiques et pédagogiques.

La clarté de votre enseignement et votre entière disponibilité font de vous un maître respecté et un modèle à suivre.

Soyez assuré de notre profond respect et de notre extrême gratitude.

Puisse Allah le tout puissant vous accorde santé et longévité.

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

### **Docteur Abdoul Aziz DIAKITE**

- **Maitre assistant en pédiatrie ;**
- **Spécialiste en hématologie pédiatrique ;**
- **Diplômé universitaire en surveillance épidémiologique des maladies infectieuses tropicales ;**
- **Responsable de l'Unité de prise en charge de la drépanocytose à la pédiatrie.**

Cher Maître, l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger à ce jury de thèse, est pour nous une source de joie indescriptible.

Trouver ici nos plus vifs remerciements et l'expression de nos sentiments respectueux

Puisse le tout puissant vous aide à aller jusqu'au bout de vos ambitions.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Docteur Sory DIAWARA**

**Médecin chercheur à la FMPOS**

Cher Maître, Vos conseils m'ont été très utiles pour la réalisation de ce travail.

Nous avons apprécié la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de faire partie des juges de cette thèse. Vous êtes un exemple de modestie et de courage.

Soyez assuré de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

**A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE**

**Professeur ALASSANE A DICKO**

**Maître de conférences en santé publique**

**Chef de l'Unité d'épidémiologie, Bio statistique et gestion des données Malaria research and training Center, Département d'Epidémiologie des affections Parasitaires, Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.**

Cher maitre,

Vous m'avez fait honneur en m'acceptant dans votre équipe. Au cours de l'élaboration de ce travail nous avons apprécié vos hautes qualités scientifiques et surtout humaines. Vous nous avez encré l'esprit d'équipe, de l'endurance, de la persévérance, du travail bien fait et surtout de la patience. Permettez-moi cher maître de vous adresser l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**PLAN**

**I. INTRODUCTION**

**II. OBJECTIFS**

**III. GENERALITES**

**IV. METHODOLOGIE**

**V. RÉSULTATS**

**VI. DISCUSSION**

**VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

**VIII. REFERENCES**

## **SOMMAIRE**

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	
.....	1
<b>II. OBJECTIFS</b> .....	
.....	9
<b>1. Objectif général</b> .....	
.....	9
<b>2. Objectifs spécifiques</b> .....	
.....	9
<b>III. GENERALITES SUR LE PALUDISME</b> .....	
	10
<b>1. Définitions</b> .....	
	10
<b>2. Profils épidémiologiques du paludisme</b> .....	
.....	10
<b>3. Chaîne épidémiologique</b> .....	
.....	11
<b>a. Le vecteur</b> .....	11
<b>b. Le parasite</b> .....	11
<b>4. Cycle des plasmodies</b> .....	
.....	12
<b>a. Le cycle asexué</b> .....	12
<b>b. Le cycle sexué se passe chez l'anophèle</b> .....	12
<b>5. Physiopathologie du paludisme</b> .....	
.....	14
<b>a. Accès palustre simple</b> .....	14
<b>b. Neuropaludis</b> .....	14

c. Clinique.....	14
i. Accès de primo invasion.....	
.....	14
ii. Accès palustre simple.....	15
iii. Accès palustre grave et compliqué.....	15
iv. Fièvre bilieuse hémoglobinuriq.....	15
v. Paludisme viscéral évolutif.....	15
<b>IV. METHODOLOGIE.....</b>	<b>16</b>
<b>1. Lieu d'étude.....</b>	<b>16</b>
<b>1.1 Situation.....</b>	<b>16</b>
.....	
<b>1.2 Aspects climatiques et géographiques.....</b>	<b>16</b>
.....	
<b>1.3 Aspects socio-économiques.....</b>	<b>16</b>
.....	
<b>1.4 Infrastructures.....</b>	<b>17</b>
.....	
<b>2. Type d'étude .....</b>	<b>17</b>
<b>3. Période d'étude.....</b>	<b>17</b>
<b>4. Population d'étude.....</b>	<b>17</b>
.....	

<b>5.</b>	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	18
<b>5.1</b>	Critères d'inclusion.....	18
<b>5.2</b>	Critères de non inclusion.....	18
<b>6.</b>	Schéma de l'étude.....	18
a.	Recrutement et randomisation.....	18
b.	Organisation du travail.....	18
c.	Administration du TPI.....	19
d.	Système de suivi.....	21
i.	Suivi passif.....	21
ii.	Enquêtes transversales.....	22
iii.	Enquête transversale hebdomadaire.....	22
iv.	Enquête transversale de fin de saison.....	22
<b>7.</b>	Variables mesurées.....	22
a.	Variables démographiques.....	22
b.	Variables cliniques.....	23
c.	Variables biologiques.....	23
i.	Goutte épaisse/frottis mince.....	23

ii.	Taux d'hémoglobine.....	
	.....	25
8.	Définitions opérationnelles.....	
	.....	25
a.	Paludisme maladie.....	25
b.	Anémie.....	26
9.	Critères de jugement.....	
	.....	26
10.	Taille de l'échantillon.....	27
11.	Gestions et analyses des données.....	27
12.	Considérations éthiques.....	27
<b>V.</b>	<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>2</b>
	9	
<b>1.</b>	Caractéristiques des sujets à l'inclusion.....	29
<b>2.</b>	Taux d'incidence du paludisme et impact du TPI sur les épisodes d'accès palustres.....	
	.....	32
<b>3.</b>	Prévalence du paludisme infection et utilisation des MII au cours de la période d'intervention.....	36
<b>4.</b>	Prévalence de l'anémie à la fin de la période d'intervention.....	39
<b>VI.</b>	<b>DISCUSSIONS</b> .....	
	42	
<b>1.</b>	Sur le plan méthodologique.....	42
<b>2.</b>	Résultats principaux.....	43

**VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....47**

**1. Conclusion.....4**  
7

**2. Recommandations.....4**  
7

**VIII. REFERENCES.....**  
.....53

## **LISTE DES TABLEAUX**

- 1. Tableau I :** Dosage des médicaments (dose journalière)
- 2. Tableau II :** Répartition des sujets par classe d'âge et par groupe de traitement ;
- 3. Tableau III :** Répartition des sujets par sexe et par groupe de traitement.
- 4. Tableau IV :** Répartition des sujets en fonction du poids et du groupe de traitement.
- 5. Tableau V :** Impact du TPI sur le taux d'incidence du paludisme maladie (défini comme fièvre ou notion de fièvre associée à une parasitémie >0) par classe d'âge en fonction des groupe de traitement.
- 6. Tableau VI :** Impact du TPI sur le taux d'incidence du paludisme maladie (défini comme fièvre ou notion de fièvre associée à une parasitémie >0) par sexe en fonction des groupe de traitement.
- 7. Tableau VII :** Impact du TPI sur le taux d'incidence du paludisme maladie (défini comme fièvre ou notion de fièvre associée à une parasitémie >5000 formes asexuées/ $\mu$ l) par classe d'âge en fonction des groupe de traitement.
- 8. Tableau VIII :** Impact du TPI sur le taux d'incidence du paludisme maladie (défini comme fièvre ou notion de fièvre associée à une parasitémie >5000 formes asexuées/ $\mu$ l) par sexe en fonction des groupe de traitement.
- 9. Tableau IX :** Utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide au cours de la période d'intervention par groupe de traitement.
- 10. Tableau X :** Prévalence du paludisme infection au cours de la période d'intervention par groupe de traitement.
- 11. Tableau XI :** Impact du TPI sur l'anémie définie comme un taux d'hémoglobine <11g/dl par groupe de traitement pendant l'enquête de fin de la saison de haute transmission du paludisme.

**12. Tableau XII :** Impact du TPI sur la prévalence de l'anémie modérée définie comme un taux d'hémoglobine <8g/dl par groupe de traitement pendant l'enquête de fin de haute transmission du paludisme.

### **LISTE DES FIGURES**

1. **Figure I :** Cycle de développement de *Plasmodium falciparum*
2. **Figure II :** Dosage des médicaments en fonction du poids et la couleur de l'enveloppe.
3. **Figure III :** Proportion des enfants vus pendant les enquêtes transversales hebdomadaires
4. **Figure IV :** Proportion des enfants vus pendant l'enquête transversale de la fin de la période d'intervention

## ABRÉVIATIONS

**AS + AQ:** Artesunate+Amodiaquine

**AT + LU:** Artemethet+Lumefantrine

**Coll. :** Collaborateurs

**CSCOM :** Centre de Santé Communautaire

**CTA:** Combinaison Thérapeutique a base d'Artemisininine

**DEAP:** Département Epidémiologique des Affections Parasitaires

**EP :** efficacité protectrice

**FMPOS :** Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

**GE :** Goutte Epaisse

**MI:** Moustiquaire Imprégnée d'Insecticide

**MRTC:** Malaria Recherche and Training Center

**OMS:** organisation mondiale de la santé

***P. falciparum* :** *plasmodium faciparum*

***P. malariae:*** *plasmodium malariae*

***P. ovale:*** *plasmodium ovale*

***P. vivax* :** *plasmodium vivax*

**PIB:** Produit intérieur brut

**PNLP :** programme national de lutte contre le paludisme

**RI:** Rideau Imprégnée d'Insecticide

**SLIS :** système local d'informations sanitaire

**SMAC:** Severe Malaria in African Children

**SP:** sulfadoxine-pyrimethamine

**TDR:** Test de Diagnostic rapide

**TPI:** traitement préventif intermittent

## **I. INTRODUCTION :**

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence et au développement dans le foie puis dans les hématies d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*. Il est transmis à l'homme par la piqûre infestante du moustique femelle du genre *Anophèle*. Parmi les quatre espèces plasmodiales (*Plasmodium falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*) qui étaient jusque la inféodées à l'homme, *P. falciparum* reste encore le plus dangereux [1]. Ces dernières années, on a enregistré aussi certains cas humains de paludisme à *Plasmodium knowlesi* – un paludisme du singe rencontré dans certaines zones de forêts d'Asie du Sud-est [2].

Le paludisme est une endémie parasitaire majeure, et constitue encore de nos jours un problème de santé publique dans le monde. Selon l'OMS, environ 247 millions de personnes contractent la maladie chaque année parmi 3,3 milliards d'habitants à risque en 2006 avec environ 1 million de décès, dont 85% sont parmi les enfants de moins de 5 ans. Parmi les 109 pays endémiques de paludisme en 2008, 45 pays sont dans la région africaine de l'OMS [3]. Les enfants de moins de 5 ans sont les plus touchés, en Afrique un enfant meurt toutes les 45 secondes du paludisme et cette maladie est à l'origine de près de 20% de l'ensemble des décès d'enfants [2]. En plus de leurs mortalités élevées, les formes graves du paludisme peuvent être responsables de séquelles invalidantes chez l'enfant (troubles psychiques, retard mental, ataxie cérébelleuse, cécité corticale [4]. Les conséquences économiques du paludisme touchent surtout l'Afrique subsaharienne où la maladie frappe les bras valides en période de travaux champêtres. Elles entravent le développement économique de l'Afrique, où les pertes socio-économiques qu'elles provoquent sont énormes : décès, absentéisme scolaire et professionnel, diminution de la production alimentaire, etc. [5]. La réduction de la productivité par l'arrêt de travail occasionné par le paludisme est estimée

à 1,3% de croissance économique avec une perte annuelle de 12 milliards de dollars du produit intérieur brut pour la seule Afrique **[6]**.

Au Mali le paludisme occupe la première place parmi les motifs de consultation avec 37,5% pour la population générale et 46,9% chez les enfants de 1 à 4 ans **[7]**. Il est la cause la plus fréquente des admissions dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré représentant 44,9% des admissions, suivi par les infections respiratoires aiguës (26,4%) et les diarrhées(11,2%)**[8]**. Le nombre de cas de paludisme recensé dans les formations sanitaires publiques a été estimé à 1 291 853 en 2007 dont 238 324 cas de paludisme grave (soit 18% des cas de paludisme). Cette situation ne reflète pas la réalité car la couverture sanitaire n'est que de 58% dans un rayon de 5km et 79% dans un rayon de 15 km en 2007**[7]**. La prévalence de l'infection palustre varie largement en fonction des zones et dans le temps, elle peut aller au delà de 80% chez les enfants **[9]**, elle était de 78,5% à Bancoumana en octobre 1994 chez les enfants de 1 à 4 ans **[10]**. La transmission du paludisme au Mali est fortement saisonnière et survient essentiellement pendant la saison des pluies qui varie de 3 à 6 mois en fonction des différents faciès épidémiologiques qui sont au nombre de cinq **[11]** :

- Une zone de transmission saisonnière longue de quatre à six mois au sud. Elle correspond à la région soudano guinéenne. Le paludisme y est holo-endémique avec un indice plasmodique supérieur à 75% de juin à novembre.
- Une zone de transmission saisonnière courte à quatre mois dans la région de la savane nord soudanienne et sahel. Le paludisme y est hyper endémique avec un indice plasmodique variant entre 50 et 75%.
- Une zone sub-saharienne au Nord, où la transmission est sporadique voire épidémique. L'indice plasmodique est inférieur à 5%.
- Une zone du delta intérieur du fleuve du Niger et les zones de retenue d'eau et de riziculture (barrage) où la transmission est bimodale

voire pluri modale. En début de pluie, la période de décrue et de mise en eau des casiers rizicoles. Le paludisme est de type méso endémique avec un indice plasmodique inférieur à 40%.

- Le milieu urbain en particulier celui de Bamako est impropre à l'impaludation (pollution des gîtes, médicalisation etc....). Le paludisme y est de type hypo-endémique avec un indice plasmodique inférieur à 10%. Cette hypo endémicité du milieu expose les enfants des citadins aux formes graves et compliquées du paludisme, souvent à un âge avancé par rapport aux enfants des zones rurales.

Le pays est touché par la résistance aux antipaludiques, elle est plus importante pour la chloroquine et dépasse 28% dans certaines localités **[12]**. Cette molécule est déconseillée par l'OMS et les autorités sanitaires depuis 2007 dans le traitement de l'accès palustre. Pour la sulfadoxine-pyriméthamine elle varie entre moins de 1% et 5,6% dans notre pays **[13]**.

Les quatre espèces plasmodiales sont présentes dans le pays avec une nette prédominance pour *Plasmodium falciparum* qui représente 80 à 95% de la formule parasitaire **[14]**.

Les principaux vecteurs du paludisme rencontrés au Mali sont : *Anopheles gambiae* qui est prépondérant en saison des pluies et *Anopheles funestus* en saison sèche **[15, 16]**.

Le programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) préconise différentes stratégies pour lutter contre le paludisme notamment:

- Le diagnostic et la prise en charge rapide et correcte des cas de paludisme par les CTA pour les formes non compliquées et la quinine ou les dérivés de l'artémisinine (Artéméter injectable) pour les formes graves.
- le traitement préventif intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine chez les femmes enceintes.
- la chimioprévention chez la femme enceinte.

- l'utilisation des matériels imprégnés d'insecticide y compris les moustiquaires.

**Pour la prise en charge des cas :**

- **Paludisme simple :** La combinaison Artesunate + Amodiaquine (AS + AQ) et la combinaison Artemether + Lumefantrine (AT + LU) sont retenues pour le traitement du paludisme simple, sur la base des résultats de recherches effectuées par le MRTC/DEAP sur les monothérapies et les combinaisons thérapeutiques.
- **Paludisme grave et compliqué :** La quinine et l'Artéméther injectables sont retenus pour traiter les cas de paludisme grave et compliqué. Ces cas sont pris en charge après confirmation par le personnel de santé.

La prise en charge des cas de paludisme grave et compliqué chez les enfants de moins de 5 ans et la femme enceinte est gratuite.

Ces différentes stratégies sont en accord avec la politique recommandée par l'OMS qui, depuis l'échec de la campagne d'éradication du paludisme en zone intertropicale, préconise des nouvelles stratégies de lutte visant à réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme :

- **La prise en charge rapide des cas :** Le traitement rapide et présomptif des malades fébriles a montré son efficacité sur la morbidité et la mortalité liées au paludisme. Cependant sa mise en œuvre connaît des difficultés à cause de l'insuffisance et l'inaccessibilité des services de santé dans la plupart des zones d'endémie. L'automédication proposée comme alternative à l'insuffisance et à l'inaccessibilité des services de santé, présente des inconvénients parmi lesquels : Les erreurs de diagnostic, le non-respect des doses et posologies des médicaments, utilisation injustifiée de certains médicaments pouvant

contribuer au développement de la résistance aux médicaments et la non-reconnaissance des signes et symptômes du paludisme [17].

- **La lutte anti-vectorielle** : L'utilisation du matériel imprégné d'insecticide demeure l'une des meilleures stratégies de lutte contre le paludisme. Des essais contrôlés randomisés exécutés au Ghana, en Gambie, au Kenya, au Burkina-Faso ont montré qu'en environ 30% des décès des enfants de moins de 5 ans pourraient être évités si les enfants dormaient sous des moustiquaires régulièrement imprégnées d'insecticides recommandés tels que les pyréthrinoides. Cependant le taux de couverture des matériels imprégnés d'insecticide reste faible en général dans la majorité des pays d'endémicité palustre, et quand ils existent, ces matériels ne sont pas régulièrement réimprégnés. L'OMS estime que la proportion des ménages africains propriétaires d'au moins une moustiquaire imprégnée d'insecticide a grimpé, passant de 17 % en 2006 à 31 % en 2008. En outre, la part des enfants de moins de cinq ans ayant utilisé ces moustiquaires est plus élevée en 2008 que les années précédentes (24 %).

Elle reste cependant inférieure à l'objectif fixé par l'Assemblée mondiale de la Santé (80 %) [18].

- **Chimio prévention** : elle est recommandée chez les femmes enceintes vivant en zone d'endémie et les sujets non immuns ou ayant perdu leur prémuniton voyageant en zone d'endémie palustre.

L'obstacle majeur à cette chimio prévention est l'apparition et l'extension de la résistance aux antipaludiques et le suivi correct. Elle a été abandonnée pour le traitement préventif intermittent à la SP chez les femmes enceintes.

- **Assainissement** : Le but est de rendre l'environnement moins propice à la multiplication des moustiques. Il faut noter cependant que le Mali comme la plupart des pays africains ne dispose pas de moyens financiers suffisants lui permettant d'avoir un niveau

d'assainissement pouvant empêcher la multiplication des anophèles de façon significative.

- **Déceler précocement, contenir ou prévenir les épidémies :** Un système d'alerte aux épidémies paludiques est nécessaire dans tous les pays et zones potentiels d'épidémie palustre.
- **Les vaccins antipaludiques :** La vaccination antipaludique pourrait être un outil important dans la lutte contre le paludisme, cependant malgré les efforts importants déployés par les chercheurs depuis plusieurs années, aucun vaccin opérationnel n'est encore disponible, en raison de la grande complexité du cycle du parasite.

Au moment où toutes les stratégies actuelles commencent à montrer leur limite il y a urgence à trouver une nouvelle stratégie plus adaptée à la situation et qui tiendra compte des faciès épidémiologiques de chaque zone.

Le traitement intermittent préventif est une méthode qui consiste à l'administration de doses curatives complètes d'un antipaludéen efficace à intervalles réguliers définis à l'avance qui pourrait être fonction de la dynamique de transmission. C'est une stratégie qui a un double avantage. Elle est à la fois préventive et curative, et constitue une méthode simple et maniable et donc très adaptée à notre contexte où les populations sont en majorité analphabètes. Au Mali le programme national de lutte contre le paludisme(PNLP) préconise l'utilisation de la SP au 4<sup>eme</sup> et 7<sup>eme</sup> mois de la grossesse chez la femme enceinte dans le cadre du traitement préventif intermittent chez la femme enceinte. Des études effectuées au Kenya, au Mali et dans différentes régions de l'Afrique sub-saharienne chez les femmes enceintes ont montré que le traitement intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine a entraîné une réduction sensible de l'anémie maternelle, de l'infection placentaire, du faible poids de naissance et des épisodes cliniques du paludisme [19, 20, 21].

Le TPI chez les enfants a été évalué au Mali en 2006 en utilisant deux approches :

- Une approche où il a été couplé aux vaccinations du programme élargi de vaccination (PEV) chez les enfants de moins de 1an.
- Une autre où il était donné chez les enfants y compris au delà de 1an seulement pendant la saison de transmission du paludisme.

Malgré l'ampleur et la gravité du paludisme, il y a très peu de moyens de prévention efficaces **[22]**. Les mesures de lutte anti vectorielle telles que l'utilisation des MII ou les rideaux imprégnés d'insecticide (RII) ou encore la pulvérisation intra-domiciliaire peuvent considérablement réduire la morbidité et la mortalité du paludisme **[23]**. Cependant, dans la plupart des faciès épidémiologiques, ces interventions n'offrent qu'une protection partielle, en raison de l'activité exophile de certaines espèces d'anophèles; d'où la nécessité de nouvelles stratégies complémentaires de lutte contre le paludisme.

Le traitement préventif intermittent chez les nourrissons est une nouvelle stratégie prometteuse de prévention du paludisme qui a été testé au cours de différentes études.

En effet, l'administration de la sulfadoxine-pyriméthamine à des nourrissons en Tanzanie au moment de la prise de la deuxième et la troisième dose de DPT polio et du vaccin contre la rougeole a conduit à 50% de réduction de l'incidence du paludisme et de l'anémie **[24]**, avec une persistance inattendue de la protection pendant la seconde année de vie **[25]**. Des très bon résultats ont été observés dans une seconde étude en Tanzanie ayant administré de l'Amodiaquine pendant les visites de suivi de la croissance des nourrissons **[26]**. Cependant, des résultats moins impressionnants ont été enregistrés au Ghana et au sud du Mozambique, bien que des degrés de protection significatifs contre les épisodes du paludisme accompagnés d'une absence de persistance de la protection au delà de la première année de vie **[27, 28]**.

En moyenne les résultats de plusieurs études effectuées ces dernières années ont montré que cette stratégie réduit les épisodes d'accès palustres de 30% et l'anémie de 20% **[29]**. Ces résultats des études du

TPI chez les nourrissons sont très encourageants, cependant il faut remarquer que dans beaucoup de régions d'Afrique, le fardeau du paludisme est moins important chez les nourrissons que chez les enfants plus âgés comme l'illustre le profile de l'incidence du paludisme parmi près de 20000 cas de paludisme grave observés dans 5 localités en Afrique dans le cadre du réseau « paludisme grave chez les enfants Africains » (SMAC)[30] . Environ 25% seulement de enfants étaient âgés de moins d'un an. Dans certaines localités, comme dans la majorité du Sahel où la transmission du paludisme est très saisonnière, le pic de l'incidence du paludisme grave est observé chez les enfants de 2-3 ans. Tenant compte de ce contexte, des essais sur le TPI ont été menés dans des zones où la transmission du paludisme est saisonnière afin de déterminer si le TPI pouvait être une stratégie efficace contre le paludisme aussi bien chez les nourrissons que chez les enfants plus âgés. A cet effet, une réduction de 67% de l'incidence du paludisme a été observée au Mali chez les enfants de 6 mois à 10 ans après administration de 2 doses de SP en 4 semaines d'intervalle pendant la saison de forte transmission du paludisme[31]. Les résultats enregistrés au Sénégal suite à l'administration mensuelle de la SP plus une dose d'artesunate (AS) en 3 occasions pendant la saison de haute transmission sont encore plus impressionnants avec 86% de réduction de l'incidence du paludisme [32]. Une étude menée au Sénégal sur les différents types de médicaments a montré que le TPI à la SP plus Amodiaquine (AQ) était encore plus efficace que SP plus AS avec une protection de 95% contre le paludisme [33]. Une autre étude effectuée au Ghana dans une zone de transmission plus longue, a montré que SP + AQ était plus efficace que SP + AS ou SP seulement donné tous les deux mois, suggérant qu'avec des médicaments comme SP et AQ, qu'on a besoin de traitement mensuel pour un TPI efficace [34]. Dans ces localités, le pourcentage des enfants utilisant des moustiquaires était faible et l'utilisation des MII très rare.

Les MII sont présentement une stratégie de choix pour le contrôle du paludisme dans la majorité des pays endémiques si bien que des efforts considérables sont mis en œuvre pour leur vulgarisation à travers le

programme élargi de vaccination, les campagnes de vaccination de masse et le marketing social **[35]**. Pourvu que cet élan soit maintenu, beaucoup de pays seront probablement en mesure d'atteindre l'objectif cible de 60% de couverture en MII chez les enfants dans les prochaines années. Cependant, il serait urgent d'étudier si le TPI apportera une protection substantielle à la protection partielle de 50% de réduction de l'incidence du paludisme associée à l'utilisation des MII. Des études antérieures combinant la chimioprophylaxie saisonnière avec le Maloprim<sup>®</sup> (pyriméthamine + dapson) et les MII en Gambie et en Sierra Leone indiquent qu'il y aurait une protection additionnelle **[36]** mais il faudrait que cela soit établi de façon formelle.

Aucune étude n'a encore combiné les deux méthodes de prévention au Mali, c'est pourquoi nous proposons dans ce travail "l'évaluation de l'impact du Traitement Préventif Intermittent à la Sulfadoxine-Pyriméthamine et à l'Amodiaquine associés aux moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action pendant la saison de haute transmission du paludisme chez les enfants de 3 à 59 mois à Siby".

## **II. OBJECTIFS :**

### **13. Objectif général :**

- ✓ Déterminer le degré de protection contre le paludisme associé à l'administration d'un antipaludique en TPI pendant la saison de haute transmission du paludisme chez des enfants dormant sous des MII.

### **14. Objectifs spécifiques :**

- ✓ Déterminer l'impact du TPI sur l'incidence du paludisme maladie chez des enfants dormants sous des MII dans le village de Siby.
- ✓ Déterminer l'impact du TPI sur la prévalence du paludisme infection chez les enfants dormant sous des MII dans le village de Siby.
- ✓ Déterminer l'impact du TPI sur la prévalence de l'anémie chez des enfants dormant sous des MII dans le village de Siby.



### **III. GENERALITES SUR LE PALUDISME :**

#### **1. Définitions :**

Endémie parasitaire majeure, le paludisme (palus = marais) ou malaria (mauvais air) est une érythrocytopathie hémolysante souvent fébrile due à un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis par un moustique : l'anophèle femelle.

#### **2. Profils épidémiologiques du paludisme :**

Le paludisme est présent dans la majeure partie du monde intertropical ; mais l'impact de la maladie varie considérablement d'une région à une autre. Cette diversité repose sur trois paramètres :

- Les modalités de transmission liées à la présence de biotopes favorables aux anophèles et la qualité vectrices des espèces présentes.
- Les espèces plasmodiales impliquées.
- Les réactions de défense des êtres humains face à l'agression.

Sur le plan épidémiologique, la situation du paludisme dans une communauté peut être décrite en termes d'endémicité, celle-ci donne des indications sur l'importance de la transmission, la circulation du parasite dans la communauté et l'intensité de la maladie. Elle permet aussi de limiter le problème palustre dans l'espace (zone à risque) et dans le temps (saison de transmission). L'indice de stabilité fut déterminé par Mc Donald en 1957 et caractérise l'enracinement du paludisme, il permet de distinguer :

- Les zones de paludisme stables où la forte transmission entraîne une prémunition. Celle-ci n'empêche pas les habitants d'être parasités mais limite les manifestations pathologiques aux classes d'âge les plus jeunes alors que les adultes sont peu touchés.
- Les zones de paludisme instables où le caractère épisodique de la transmission ne permet pas le développement de la prémunition ; la

maladie sévit sous formes d'épidémie meurtrière touchant toutes les classes d'âge.

Entre ces deux extrêmes existe toute une diversité de situations intermédiaires, modulées par différents facteurs comprenant le type de transmission, le type de vecteur, l'espèce plasmodiale en cause, le niveau d'immunité dans les populations ainsi que les caractéristiques environnementales.

### **3. Chaîne épidémiologique :**

#### **3.1 Le vecteur :**

Plus de 50 espèces d'anophèles assurent la transmission des plasmodies de manière plus ou moins efficace suivant leur anthropophilie et leur longévité. Chaque espèce a une aire de distribution bien délimitée dans l'ensemble biogéographique mondial. A l'intérieur de cette aire de distribution les facteurs climatiques, édaphiques, et humains conditionnent la présence des gîtes larvaires, donc de la densité et de la dynamique des populations d'anophèles vecteurs.

Les vecteurs du paludisme humain appartiennent tous au genre Anophèles, à la famille des culicidae, et à l'ordre des diptères dont seules les femelles sont hématophages et transportent les parasites du paludisme. Les culicidae comprennent les anophèles, les Aèdes, les Culex [37].

#### **3.2 Le parasite :**

On distingue actuellement 4 espèces qui parasitent l'homme exclusivement : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*.

- *Plasmodium falciparum* : est l'espèce la plus redoutable, et la plus répandue; celle qui tue et parasite toutes les hématies quel que soit leur âge. C'est lui qui est responsable du neuropaludisme, son incubation dure 7 à 15 jours.
- *Plasmodium malariae* : responsable de la fièvre quarte à recrudescence tardive. Son incubation dure entre 18 et 40 jours.

- *Plasmodium vivax* : responsable d'un paludisme bénin avec rechute, il est exceptionnel dans la race noire, moins exigeant en température, son incubation dure 10 à 20 jours.
- *Plasmodium ovale*: très proche de *Plasmodium vivax* avec lequel il a longtemps été confondu.
- En plus de ces 4 espèces de *plasmodium*, une cinquième espèce a été découverte récemment en Malaisie : *Plasmodium knowlesi* qui est responsable du paludisme chez le singe et rencontré chez des humains dans certaines zones de forêts d'Asie du Sud-est [38].

#### **4. Cycle des plasmodies :**

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

##### **4.1 Le cycle asexué :** Il comprend deux phases :

- **La phase hépatique** : l'homme est contaminé par la piqûre de l'anophèle femelle qui injecte avec sa salive dans le tissu sous-cutané des milliers de parasites sous forme de sporozoïtes. Ces sporozoïtes gagnent le foie en moins de 45 minutes. Au niveau du foie s'effectue une schizogonie hépatocytaire. Des sporozoïtes de *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* pénètrent dans les hépatocytes et peuvent se cacher sous le nom de cryptozoïte. Les schizontes hépatiques grossissent leurs noyaux, se divisent et en une semaine environ, évoluent en schizonte mature contenant quelques milliers de noyaux (corps bleus). L'éclatement du schizonte hépatique libère de nombreux mérozoïtes qui pour la plupart s'embolisent dans les capillaires sinusoides et passent dans la circulation sanguine amorçant les premières schizogonies sanguines. Cette phase dure en moyenne 8 jours pour *P. vivax*, 6 jours pour *P. falciparum*, 13 jours pour *P. malariae* et 9 jours pour *P. ovale*.
- **La phase sanguine** : Dans le sang s'effectue le cycle érythrocytaire. Les mérozoïtes pénètrent dans les hématies hôtes et s'y transforment en trophozoïte. La multiplication des noyaux dont chacun s'entoure

d'une plage cytoplasmique forme un schizonte mûre ou corps en rosace qui en s'éclatant libère de nouveaux mérozoïtes. Après une semaine environ, certains mérozoïtes vont se distinguer en commençant le cycle sexué du parasite ; les gamétocytes.

#### **4.2 Le cycle sexué se passe chez l'anophèle :**

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

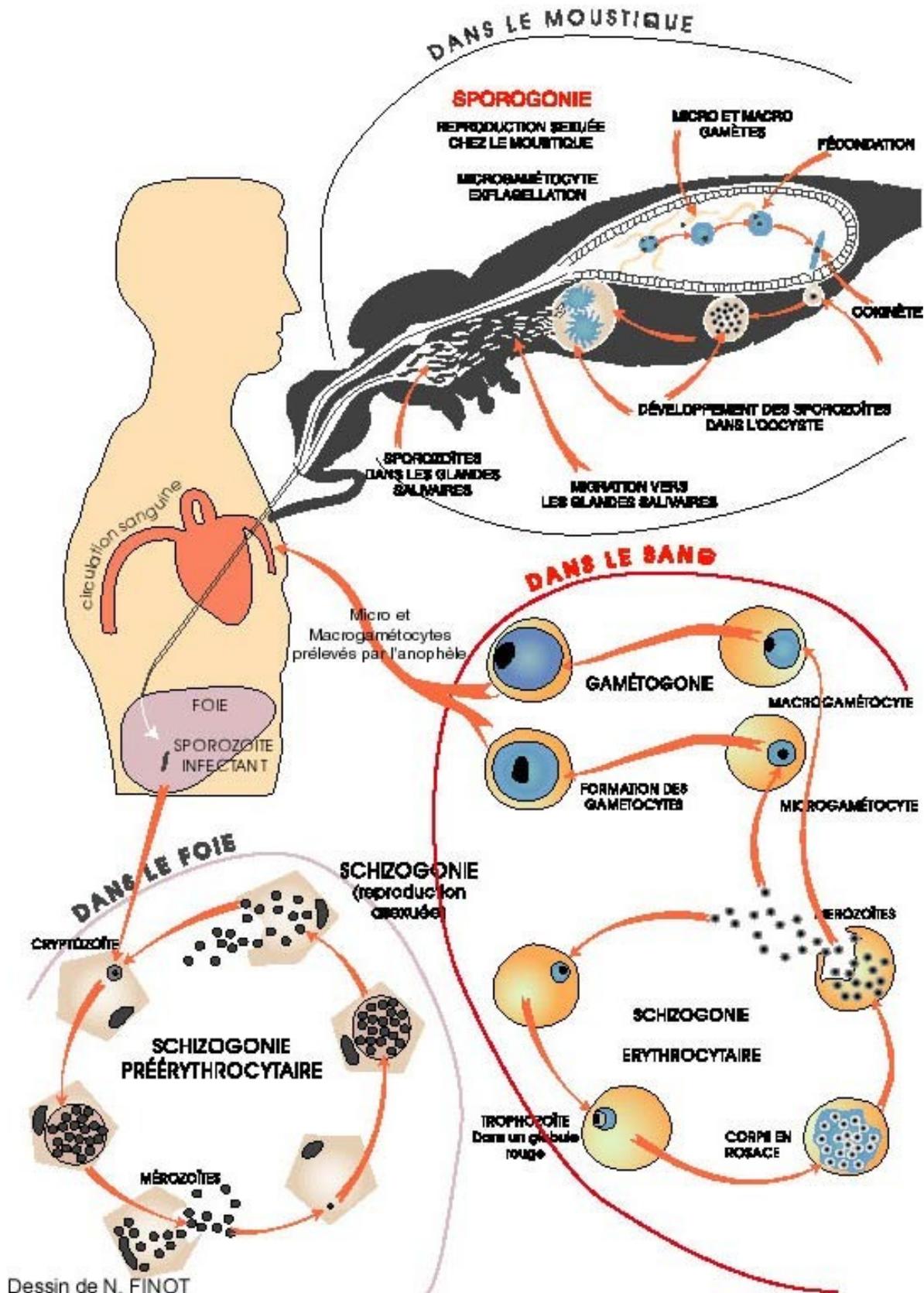


Figure 1 : Cycle de développement de *Plasmodium falciparum*

Source : <http://membres.multimania.fr/lfinot/maladie/palu3.html>

## **5. Physiopathologie du paludisme [39] :**

### **5.1 Accès palustre simple :**

Lors de l'éclatement des hématies parasitées, les pigments malariques appelés hémozoïnes sont libérés, ils agissent sur le centre bulbaire de la thermorégulation provoquant ainsi la fièvre quand la parasitémie atteint un certain seuil. Lorsque chez le malade les cycles endoérythrocytaires de plasmodium se synchronisent progressivement, la libération des pigments malariques est régulièrement répétée, ce phénomène confère ainsi à l'accès palustre sa périodicité. L'hépatomégalie et la splénomégalie surviennent suite à une hyperactivité du système monocyte, macrophage chargé de débarrasser l'organisme aussi bien des pigments malariques que des débris érythrocytaires. L'anémie est causée par l'hémolyse des globules rouges parasités.

### **5.2 Neuropaludisme :**

Les schizontes endoérythrocytaires séquestrés au niveau des capillaires cérébraux avec des protubérances à la surface des hématies seraient en cause. Ces protubérances (ou knobs) provoqueraient une cyto-adhérence entre les hématies parasitées et l'endothélium vasculaire. Cependant d'autres hypothèses ont été évoquées:

- une augmentation de la perméabilité de la barrière méningée entraînant une fuite du liquide céphalorachidien et un œdème cérébral.
- la coagulation intra vasculaire disséminée.
- le phénomène immuno-pathologique avec dépôt de complexes immuns.

Quelque soit le mécanisme, le ralentissement du flux capillaire intracérébral provoque l'anoxie, voire tardivement une ischémie responsable d'une hémorragie péri vasculaire et de lésions de la substance blanche.

### **5.3 Clinique :** Elle revêt plusieurs formes

#### **5.3.1 Accès de primo invasion :**

Classiquement l'incubation est de 7 à 21 jours, elle est cliniquement muette.

Le tableau est celui d'un embarras digestif fébrile. Il est fréquent chez les touristes et les jeunes enfants. Il se manifeste durant les premiers cycles de développement endo-érythrocytaire du parasite.

#### **5.3.2 Accès palustre simple :**

Il est parfois précédé de prodromes: céphalées, nausées, herpes labial. Typiquement il est caractérisé par la périodicité des symptômes. Trois phases se succèdent:

- les frissons marquées par une forte fièvre ( $>38^{\circ}5$ ),
- la chaleur, elle peut durer 3 à 4 h, accompagnée le plus souvent de céphalées, de douleurs abdominales,
- d'importantes sueurs avec une chute thermique.

Classiquement la fièvre tierce (survenant toutes les 48 h) est causée par *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* ; la fièvre quarte (survenant toutes les 72 h) est provoquée par le *P. malariae*.

#### **5.3.3 Accès palustre grave et compliqué :**

Seul *P. falciparum* est responsable de cette forme. Les sujets non immuns et les enfants de moins de 5 ans constituent la couche de prédilection. Il est dominé par les signes neurologiques : Les troubles de conscience (de l'obnubilation au coma), les convulsions (avec une température dépassant souvent  $40^{\circ}C$ ), les troubles du tonus, l'abolition de réflexes ostéo-tendineux. Il peut s'accompagner de manifestations viscérales contribuant à l'aggravation du pronostic. Sans traitement l'évolution se fait inéluctablement vers la mort.

#### **5.3.4 Fièvre bilieuse hémoglobinurique :**

Elle survient le plus souvent chez des sujets en zone d'endémie avec des antécédents d'accès palustres et observant une prophylaxie et/ou des traitements intermittents par des amino-alcools. Le début est brutal marqué par une hémolyse intra-vasculaire, une anémie, un ictère, une chute tendancielle.

Il y a la présence de douleur intense en barre au niveau de la ceinture pelvienne, une oligurie avec des urines rouge-porto. La parasitémie peut être nulle ou modérée.

#### **5.3.5 Paludisme viscéral évolutif :**

Il est rencontré chez des sujets en zone d'endémie après une longue exposition aux infestations palustres. Les signes essentiels sont l'asthénie, l'anorexie, la splénomégalie et une modification des paramètres biologiques dont l'anémie. Parfois chez l'enfant, il y a un retard staturo-pondéral. Un traitement précoce et adapté permet une guérison clinique et biologique.

## **IV. METHODOLOGIE :**

### **1. Lieu d'étude :**

**1.1 Situation :** Notre étude s'est déroulée à Siby dans le cercle de Kati en deuxième région administrative du Mali (Koulikoro). Chef lieu de la commune du même nom, le village de Siby est situé à environ 50 km à l'ouest de Bamako (capitale du Mali) sur la route nationale RN°5 (Bamako-Guinée Conakry). Le village de Siby a été fondé par Marignoumanifing Camara venu de Balé bien avant l'empire du Mali au 13ème siècle.

### **1.2 Aspects climatiques et géographiques :**

**Relief :** Très accidenté, il comprend une partie montagneuse (prolongement des Monts Mandingues), des plateaux et des plaines. Il n'existe pas de points d'eau permanents mais le village est divisé en deux par une rivière temporaire permettant l'évacuation des eaux de pluies. Aux alentours du village il existe deux points d'eau dans la montagne où l'eau coule pendant les 12 mois de l'année.

**Végétation :** C'est la savane herbeuse, on y trouve le Karité, le néré, le baobab, le caïcedrat, le kapokier, le rônier etc. Il existe la forêt classée Wanda, classée patrimoine mondial. La faune est composée de lions, de panthères, de singes, de phacochères, de boas, d'hyènes, de biches, de lapins, de pintades, de reptiles, de perdrix, il ya le parc de Keniébaoulé. La gestion de la végétation est assurée par le service de la conservation de nature.

**Climat :** Il est de type Soudano-Guinéen avec une alternance de deux saisons : une saison sèche et une saison de pluies.

- La saison sèche dure de Novembre en mai. Elle se divise en une saison froide qui va de novembre en février et une saison chaude allant de mars en mai

- La saison de pluies dure de Juin à Octobre avec le maximum des précipitations en août-septembre avec des hauteurs de pluies atteignant 1500mm/an.

La transmission du paludisme dans cette zone est saisonnière et survient essentiellement pendant la saison des pluies.

### **1.3 Aspects socio-économiques :**

**Population :** Avec plus 5600 habitants (enquête du district sanitaire de Kati en 2009), la population de Siby est composée de malinké (ethnie majoritaire), de peulh, de bambara, et des maures. La chefferie traditionnelle est détenue par les malinkés qui sont les premiers à s'installer. La langue de communication est le bambara. Les principales religions pratiquées sont : l'islam, le christianisme, et l'animisme. L'islam est la religion dominante.

**Habitat :** L'architecture des habitations est composée des cases rondes, des maisons carrées en banco et en ciment couvertes en banco ou en tôle.

**Activités économiques :** Les ressources économiques portent sur les produits de l'agriculture de l'élevage, le commerce et surtout le tourisme. L'agriculture reste l'activité principale et est pratiquée par 80% à 90% de la population. Elle concerne les cultures de rente (arachides, pastèques et sésame) et les cultures vivrières (mil, sorgho, maïs, niébé, riz). L'arboriculture basée sur la production des mangues occupe une place importante dans l'économie.

### **1.4 Infrastructures :**

Le village possède un centre de santé communautaire (CSCOM) doté d'un médecin, deux infirmiers du premier cycle et une infirmière obstétricienne; 3 garderies d'enfants; 6 écoles fondamentales (dont 3 premiers cycles et 3 seconds cycles) fonctionnelles durant toute l'année scolaire; 1 lycée ; 1 Madersa ; 5 mosquées et 2 églises. La population dispose de plusieurs pompes à motricité humaine et des forages alimentés par des plaques solaires. Notre étude s'est déroulée dans les locaux du centre de santé communautaire (CSCOM).

## **2. Type d'étude :**

Il s'agissait d'un essai clinique randomisé, double aveugle, contrôlé avec placebo versus traitement préventif intermittent par la Sulfadoxine-Pyriméthamine plus l'Amodiaquine chez les enfants dormant sous des moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII).

## **3. Période d'étude :**

Notre période d'étude allait d'Aout 2008 à Décembre 2008.

## **4. Population d'étude :**

La population d'étude était constituée par les enfants ayant un âge compris entre 3 et 59 mois au début de l'étude et résidant dans le village de Siby.

## **5. Critères d'inclusion et d'exclusion :**

### **5.1 Critères d'inclusion :**

- ✓ Etre âgé de 3 à 59 mois au moment de l'inclusion.
- ✓ Etre résident permanent de la zone d'étude et ne pas avoir un programme de voyage durant la période de l'étude.
- ✓ Consentement éclairé signé par les parents/tuteurs de l'enfant.

### **5.2 Critères de non inclusion sont définis comme suit :**

- ✓ Etre résident temporaire de la zone d'étude,
- ✓ Refus de consentement des parents/tuteurs de l'enfant,
- ✓ Présence de maladie grave ou chronique qui pourrait affecter les résultats de l'essai (malnutrition grave ou VIH)
- ✓ Antécédents d'effets indésirables graves liés à la SP ou AQ.

## **6. Schéma de l'étude :**

Des rencontres ont été organisées avec la communauté afin d'expliquer les objectifs de l'étude, puis un recensement de tous les enfants de moins de cinq ans vivants dans le village a été effectué.

### **6.1 Recrutement et randomisation :**

Sur la base de la liste établie après le recensement, tous les enfants de 3-59 mois ont été examinés pour prendre part à l'essai. Pour les parents qui souhaitaient que leurs enfants soient enrôlés, leur consentement éclairé signé et daté était obtenu en présence d'un témoin indépendant (si le parent ne savait ni lire ni écrire). Un examen clinique était effectué pour déterminer si les enfants remplissaient les critères d'inclusion de l'étude. Au cours de cette inclusion, un questionnaire a été fait pour recueillir les informations sur le poids, la taille, les antécédents de maladies et autres données résultant de l'examen clinique.

Un programme informatique a été utilisé pour une randomisation individuelle en bloc avec des chiffres variables. Une liste de randomisation a été générée afin d'éviter que les investigateurs ou les participants puissent identifier les médicaments actifs des placebos.

### **6.2 Organisation du travail :**

Le consentement communautaire et le consentement individuel étaient obtenus avant le screening. Le travail était organisé autour de quatre postes :

#### **❖ Poste d'identification:**

Il était composé essentiellement de deux guides et un clinicien de l'étude chargés d'identifier les sujets. Chaque enfant était identifié par son numéro d'identification sur les listes de recensement avant d'être conduit au poste clinique.

#### **❖ Poste clinique:**

Des médecins et des étudiants en médecine en année de thèse formaient l'équipe de ce poste. Leur tâche consistait à faire un examen clinique complet de tous les sujets avec la prise de la température axillaire, du poids corporel, de la taille ainsi que la prescription médicamenteuse s'il y

a lieu. Du poste clinique, les sujets étaient référés au poste d'administration.

❖ **Poste d'administration:**

Il était composé par des médecins, des pharmaciens, des étudiants en médecine et en pharmacie en année de thèse et des infirmières. Ils attribuaient un numéro de traitement par ordre de screening et par poids des participants. Leurs médicaments étaient administrés et sur chaque enveloppe était marqué l'ID, le numéro de randomisation et l'initial du participant. Pour les sujet fébriles on procédait aux examens complémentaires suivants : confections de lames pour goutte épaisse/frottis mince, la mesure du taux d'hémoglobine par HemoCue et le TDR. Les sujets positifs au TDR ont été randomisés mais traités par le Coartèm® pendant 3 jours. Ils n'ont pas bénéficié du 1<sup>er</sup> round mais étaient programmées pour l'autre round.

❖ **Poste de distribution de MII**

A ce poste, on procédait à la distribution des MII et à la photographie des enfants enrôlés. Ce poste était assuré par un informaticien et 2 infirmières.

**6.3 Administration du TPI :**

Les enfants inclus avaient reçus l'association de médicament SP+AQ ou placebos à 3 reprises à un mois d'intervalle en Août, Septembre et Octobre 2008. L'AQ ou placebo était administré sur la base de 10mg/kg de poids corporel par jour pendant 3 jours à chaque round et la SP ou placebo était administrée en dose unique de 25mg/kg de Sulfadoxine + 1,25mg/kg de Pyriméthamine à chaque round.

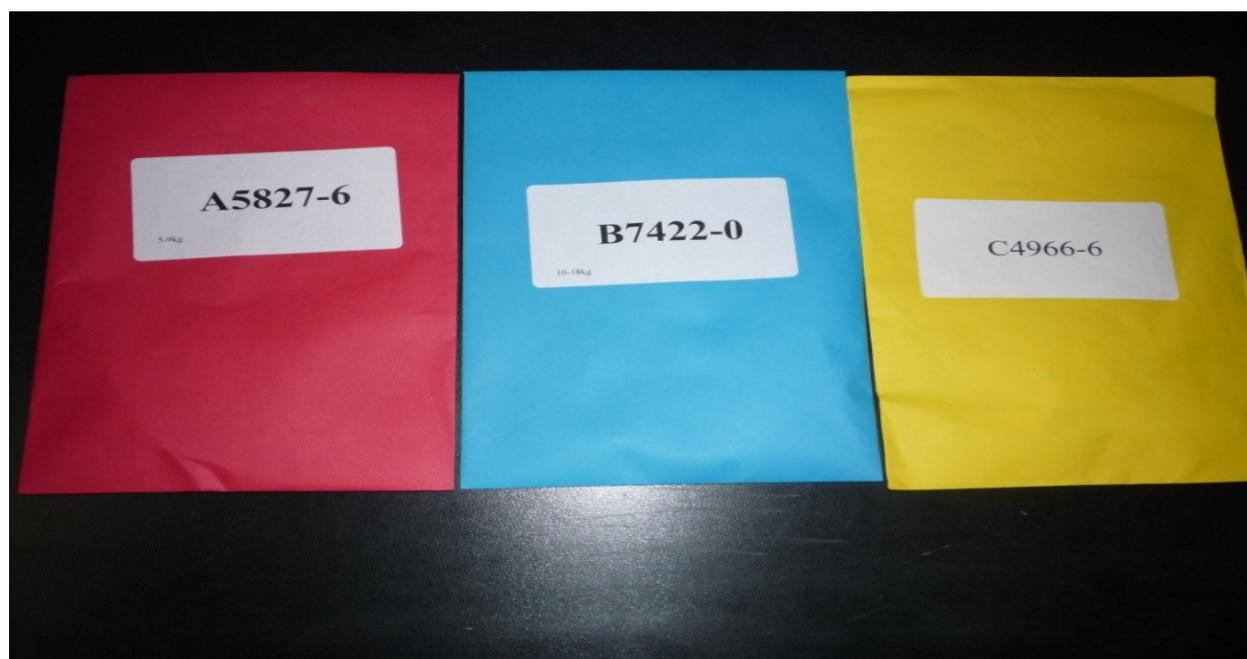
Afin de faciliter l'administration les médicaments étaient fabriqués sous forme de comprimés contenant la dose en fonction du poids comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

**Tableau I** : Dosage des médicaments (dose journalière)

<i>Poids</i>	<i>Amodiaquine*</i>	<i>Sulfadoxine Pyriméthamine**</i>	
		<i>Sulfadoxine</i>	<i>Pyriméthamine</i>
5-9 kg	70 mg	175 mg	8,75 mg
10-18kg	140 mg	350 mg	17,5 mg
19 kg+	220 mg	550 mg	26,25 mg

\* médicament administré en une prise pendant 3 jours ;

\*\* médicament administré en une prise pendant 1 jour ;



**Figure II** : Emballage des médicaments pour les trois catégories de poids (A, B & C)

Enveloppe rouge (A.....) : 5-9 kg

Enveloppe bleue (B.....) : 10-18 kg

Enveloppe jaune (C.....) : 19kg et plus

Après administration du médicament par voie orale, les sujets étaient observés pendant au moins 30 minutes pour le suivi des réactions adverses et pour s'assurer que le médicament n'avait pas été vomé.

En cas de vomissement le médicament était ré-administré. Si l'enfant vomit une seconde fois cela était enregistré, mais une troisième dose n'était administrée.

#### **6.4 Système de suivi :**

Il y a eu deux systèmes de suivi :

- Un suivi passif pendant toute la durée de l'étude au cours duquel les accès de paludisme diagnostiqués sont traités et notés.
- Deux enquêtes transversales : une enquête transversale hebdomadaire pour évaluer la prévalence du paludisme infection et l'utilisation des MII et une enquête transversale à la fin de la période d'intervention pour évaluer la prévalence du paludisme infection, l'anémie en fin de saison de transmission et l'utilisation des MII.

##### **6.4.1 Suivi passif :**

La surveillance passive des sujets de l'étude était assurée à travers la disponibilité permanente des médecins et étudiants en médecine ou pharmacie en fin de cycle au centre de l'étude pour l'évaluation des cas symptomatiques. Cette surveillance passive a été instaurée au moment de l'administration de la première dose de TPI en Août 2008 et s'est poursuivie jusqu'à la fin de la période d'intervention (6 semaines après le 3<sup>ème</sup> round). Les parents ont été encouragés à amener leurs enfants au centre de l'étude en cas de maladie à tout moment. Dès qu'un enfant se présentait au centre on vérifiait s'il était enrôlé ou non dans l'essai grâce aux numéros de randomisation. Un examen complet était réalisé et on recherchait systématiquement les signes et symptômes du paludisme.

En cas de fièvre (température axillaire  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ) ou un antécédent de fièvre dans les dernières vingt quatre heures un prélèvement était effectué par piqûre à la pulpe du doigt pour préparer une goutte

épaisse/frottis mince et pour mesurer le taux d'hémoglobine. Un test de diagnostic rapide du paludisme était également réalisé.

En cas de test de diagnostic rapide positif, un traitement antipaludique était immédiatement administré conformément à la politique nationale de traitement du paludisme simple (Artéméther-lumefantrine) et du paludisme grave (quinine ou Artéméther injectable). Les cas d'anémie étaient aussi pris en charge conformément aux recommandations nationales. Les cas de maladie grave étaient hospitalisés au centre de l'étude ou référés au service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré.

Tous les signes cliniques présentés par les enfants étaient enregistrés sur des questionnaires standards et leur évolution était suivie.

#### **6.4.2 Enquêtes transversales :**

##### **6.4.2.1 Enquête transversale hebdomadaire :**

Un échantillon aléatoire d'environ 40 enfants était visité à domicile une fois par semaine. Chaque enfant n'était vu qu'une seule fois pendant toute la durée de l'étude. A chaque visite, la température était mesurée et une goutte épaisse était préparée, que l'enfant présentait une fièvre ou pas. En cas de fièvre ou d'antécédent de fièvre dans les derniers vingt quatre heures l'enfant était envoyé au centre pour examen clinique complet. Un test de diagnostic rapide du paludisme était réalisé et un traitement antipaludique était administré selon les recommandations nationales de notre pays si le test de diagnostic rapide était positif. Au cours des ces visites à domicile, l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide a longue durée d'action a été évaluée en demandant si l'enfant avait dormi sous MII la nuit précédente, suivi d'une vérification de la présence effective de la MII par l'agent de terrain.

##### **6.4.2.2 Enquête transversale de fin de saison :**

A la fin de la saison de la période d'intervention (6 semaines après le 3<sup>ème</sup> round), une enquête transversale a été réalisée. Un examen clinique a été effectué chez chaque enfant, le poids, la taille ont été mesurés et un bref interrogatoire à la recherche de notion de fièvre dans les dernières 24 heures.

L'échantillon de sang obtenu après piqûre à la pulpe du doigt de chaque enfant servait à la détermination du taux d'hémoglobine à la préparation d'une goutte épaisse/frottis mince.

## **7. Variables mesurées :**

### **7.1 Variables démographiques :**

Les principales variables démographiques étaient : le sexe et l'âge. Ces variables ont été déterminées à l'inclusion sur la base des données du recensement et confirmées par l'interrogatoire et l'examen clinique.

### **7.2 Variables cliniques :**

**La température :** la température était prise à l'aide d'un thermomètre électronique placé dans le creux axillaire. L'audition d'un signal sonore émis par le thermomètre indique la fin de la prise de température. La fièvre a été définie par une température axillaire non corrigée supérieur ou égale à 37°5c.

**Le poids :** Le poids était pris à l'aide d'un pèse-personne convenablement étalonné. Il était exprimé en kilogramme de poids (kg).

**La taille :** Elle était mesurée à l'aide d'une toise.

**Les signes et symptômes du paludisme :** Qui sont la fièvre ou notion de fièvre, les vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, la pâleur et l'anorexie etc.

### **7.3 Variables biologiques :**

Ces variables sont la goutte épaisse/frottis et le taux d'hémoglobine.

#### **7.3.1 Goutte épaisse/frottis mince :**

Ils permettaient de déterminer la charge parasitaire, le stade de développement du parasite et l'espèce plasmodiale. Chaque lame était étiquetée de façon correcte et lisible avant la collecte de sang sur la lame.

**Matériels utilisés :** Microscope optique avec objectif à immersion (x100), lames porte-objets vaccinostyles stériles, gants, coton hydrophile, alcool à 70°C, méthanol, colorant Giemsa, détergent (Ajax), bac à coloration avec portoir à lames, papier absorbant, tissu doux et non pelucheux, marqueur

indélébile, crayon, stylo, séchoir, chronomètre, eau de javel, pot d'étalement, bassine, eau de robinet, eau distillée à PH=7.2, huile à immersion, poubelles, registre, cahiers de paillasse, fiches de report des résultats, boîtes de rangement des lames type OMS.

**L'étiquetage** : est fait sur la partie rugueuse de la lame.

La lame portait les informations suivantes :

- Le numéro de randomisation de l'enfant
- Date de l'enquête ou date de visite
- Le code de l'enquête:
  - B= Surveillance passive de la morbidité palustre
  - W=Enquête transversale hebdomadaire pour la prévalence de l'infection
  - E= Enquête transversale en fin de saison de haute transmission du paludisme.

### **Réalisation de la goutte épaisse/frottis mince :**

Choisir le 3<sup>ème</sup> ou le 4<sup>ème</sup> doigt de la main gauche. Eviter les doigts enflés ou tuméfiés ainsi que les doigts présentant une éruption cutanée ou les doigts très froids. Réchauffer le doigt si nécessaire en le frottant entre vos mains. Nettoyer le doigt avec un tampon d'alcool (70% c/v). Laisser sécher ou nettoyer avec du coton sec pour ôter le reste de l'alcool avant la piqûre. Retirer un vaccinostyle de son emballage en évitant de toucher au bout pointu. Ne pas piquer près de l'ongle et éviter les cotés du doigt. Piquer fermement d'un coup au centre de la pulpe du doigt. Le bout du vaccinostyle doit bien pénétrer le doigt pour un écoulement adéquat de sang. Nettoyer la première goutte de sang avec du coton sec. Recueillir assez de goutte de sang pour la GE pour la confection du frottis. Presser le doigt vers l'extrémité si nécessaire pour recueillir suffisamment de gouttes de sang. Disposer deux gouttes de sang sur la lame pour la goutte épaisse et le frottis.

Placer un tampon d'alcool sur la zone de la piqûre et demander à l'enfant ou à son parent/tuteur de le tenir environ 2-3 minutes jusqu'à l'arrêt de l'écoulement de sang. Utiliser une lame d'étalement pour préparer la GE et le frottis. Placer un bout de la lame d'étalement juste après la goutte de sang déposé pour le frottis.

Permettre un léger contact de la lame avec la goutte de sang et laisser le sang se répandre sur les bords de la lame d'étalement. En tenant la lame d'étalement, former un angle de 45 degré avec la lame de GE/frottis et pousser doucement et régulièrement vers l'avant vers le bout de la lame de GE/frottis jusqu'à ce que le sang soit entièrement reparti sur la surface de la lame pour former le frottis mince. S'assurer que la lame d'étalement est bien en contact avec la surface de la lame de GE/frottis au moment de la confection du frottis. En utilisant un coin de la lame d'étalement joindre les gouttes de sang recueilli pour la GE en formant un cercle de 1 à 1,5 cm de diamètre. Déposer la lame de goutte épaisse/frottis dans la boîte de collection de type OMS pour séchage.

### **Coloration des lames :**

La coloration de goutte épaisse/frottis mince était effectuée après fixation du frottis mince au méthanol et séchage. Le Giemsa était préparé à 5% avec de l'eau distillée. Les lames étaient placées sur le coté dans un portoir et tremper dans un bassin contenant le colorant de Giemsa fraîchement préparé pour 40minutes. Au terme du temps de coloration les lames étaient rincées et séchées sur le râtelier à l'air libre.

### **Lecture des lames :**

La procédure de double lecture systématique par 2 biologistes certifiés pour la lecture des lames au MRTC était adoptée. La lecture des lames était faite à l'aide d'un microscope optique binoculaire à immersion (objectif 100). La charge était établie en comptant les formes asexuées (trophozoites) et les formes sexuées (gamétocytes) de chaque espèce plasmodiale observée contre 200 leucocytes et les résultats exprimés en nombre de parasites par  $\text{mm}^3$  de sang sur la base de 8000 leucocytes comme moyenne du nombre leucocytaire par  $\mu\text{l}$  de sang. Après la double

lecture un programme informatique était utilisé pour comparer les résultats afin de déterminer s'il y a une différence de plus de 30% entre les 2 lectures. Si le ratio (plus forte densité parasitaire/faible densité parasitaire) est supérieur à 1,3 une troisième lecture était réalisée par un autre biologiste certifié. La valeur médiane des 2 ou 3 lectures était utilisée.

### **7.3.2 Taux d'hémoglobine :**

**Matériels utilisés :** HemoCue (Hb301), Cuvette de calibration, Micro cuvette pour dosage de l'hémoglobine (à conserver entre 15 et 30°C), Adaptateur secteur ou 4 piles de type AA, Tampon d'alcool, Tissu ou papier kleenex, Vaccinostyle stérile.

**Technique :** La détermination du taux d'hémoglobine était obtenue en utilisant un hémoglobinometre (Hemocue). Il consistait à désinfecter le bout du troisième ou du quatrième doigt avec l'alcool et de faire une ponction capillaire avec un vaccinostyle stérile. La première goutte de sang était enlevée avec un coton sec. Après, une goutte de sang est mise dans une micro cuvette et on place la micro cuvette dans l'hémoglobinometre qui affichait automatiquement le taux d'hémoglobine sur l'écran.

## **8. Définitions opérationnelles :**

Les définitions suivantes ont été utilisées dans le cadre de cette étude.

**8.1 Paludisme maladie :** défini comme paludisme simple ou paludisme grave.

- **Paludisme simple :** La définition primaire est la suivante :
  - ✓ Présence de fièvre (température axillaire  $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ) ou antécédent de fièvre dans les dernières vingt quatre heures.
  - ✓ Absence de toute autre cause évidente de fièvre.
  - ✓ Présence des formes asexuées de *P falciparum* avec une parasitemie  $\geq 5000$  parasites par  $\mu\text{l}$  de sang (des études précédentes ont montré que ce seuil permet une bonne

discrimination du paludisme clinique par rapport à d'autres maladies en cas de co-infection).

Une définition secondaire était basée seulement sur la présence de *P falciparum* quelle que soit la densité parasitaire.

- **Paludisme grave** : Il était défini selon les critères de l'organisation mondiale de la santé (OMS 2000) [40]. Tout malade présentant une parasitémie positive avec des formes asexuées de *P.falciparum*, la présence d'une ou plusieurs des caractéristiques cliniques ou biologiques suivantes indique qu'il souffre de paludisme grave :
  - Prostration
  - Troubles de la conscience
  - Détresse respiratoire (respiration acidosique)
  - Convulsions multiples
  - Collapsus cardiovasculaire
  - Œdème pulmonaire (radiologique)
  - Saignement anormal
  - Ictère
  - Hémoglobinurie
  - Anémie sévère (Hb < 5 g/dl) ou Hématocrite < 15%
  - Hypoglycémie (glycémie < 2.2 mmol/l or < 40 mg/dl)
  - Acidose
  - Insuffisance rénale (créatinine sanguine > 265 µmol/l)
  - Hyperlactatémie (lactate > 5 mmol/l)
  - Hyperparasitémie

**8.2 Anémie** : L'anémie était définie par un taux d'hémoglobine (Hb) < 11 g/dL, l'anémie modérée par un taux d'Hb < 8 g/dL et l'anémie sévère par un taux d'Hb < 5 g/dL.

### **9. Critères de jugement :**

Le critère primaire de jugement principal de l'étude était l'incidence du paludisme clinique, détectée au cours de la surveillance passive.

Les critères de jugement secondaires sont les suivants :

L'incidence du paludisme selon une définition qui ne requiert pas un seuil de parasitémie ;

La prévalence de la parasitémie pendant la période d'intervention et à la fin de la saison de haute transmission du paludisme selon les données des enquêtes transversales ;

La prévalence de l'anémie à la fin de la saison de haute transmission selon les données de l'enquête transversale.

#### **10. Taille de l'échantillon :**

En utilisant l'approximation de la formule de Poisson, sur la base d'un taux d'incidence des accès palustres, une surveillance passive chez les enfants de 3-59 mois exposés à des conditions naturelles de transmission de l'ordre de 1,5 épisode par enfant par an, en assumant que les MII réduisent l'incidence de moitié soit 0,75 épisode/ personne/an; pour détecter une réduction de 1/3, avec une puissance de 90%, un seuil de signification de 5% , une proportion de non compliance de 10% et un taux de perdue de vue de 10%, nous avons besoin de 576 enfants. En vue de permettre une analyse des données combinées de plusieurs sites pour une évaluation de l'impact de la stratégie sur les formes graves de paludisme, nous avons inclus le nombre maximum d'enfants de la tranche d'âge disponible à Siby soit environ 800 enfants de 3-59 mois.

#### **11. Gestions et analyses des données :**

Les données cliniques et biologiques de chaque jour étaient reportées dans les dossiers de collecte de données standardisées des sujets et dans le registre de consultation, gardées dans des armoires fermées à clé. A la fin de la journée le personnel clinique et de laboratoire recherchait les erreurs qui ont pu se glisser dans la collecte des données et les corrigeait au besoin. Le monitoring de l'étude était fait au début de l'étude, pendant la collecte des données et à la fin de l'étude par un moniteur clinique. Les données étaient saisie en double au logiciel MS ACCESS, puis réconciliées par Epi Info et exportées sur STATA pour analyse.

## **12. Considérations éthiques :**

Le protocole d'étude finalisé avait été approuvé par le comité d'éthique de la faculté de médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie de l'Université de Bamako et a obtenu son approbation. Le recrutement des individus a commencé après avoir obtenu le consentement communautaire.

Toutes les explications et procédures de consentement ont été faites en langue locale. Les bénéfices en rapport avec cette étude ont été la disponibilité permanente des médecins, des étudiants en médecine ou en pharmacie en fin d'étude, et des pharmaciens pour offrir les examens médicaux et des soins gratuits à tous les enfants enrôlés.

## **V. RÉSULTATS :**

### **1. Caractéristiques des sujets à l'inclusion :**

Au cours de cette étude nous avons inclus 813 sujets âgés de 3 à 59 mois dont 405 dans le groupe traitement (TPI) et 408 dans le groupe contrôle (Placebo). Parmi les 813 sujets inclus, 397 (48,9%) ont été tirés au sort pour les visites à domicile hebdomadaire pour la détermination de l'utilisation des MII et la prévalence du paludisme infection au cours de la période d'intervention. Au total 792 ont complété le suivi et ont été vus à l'enquête transversale en fin de période d'intervention, soit une proportion de 97,4%.

**Tableau II :** Répartition des sujets par classe d'âge et par groupe de traitement :

Classes d'âge	Placebo		TPI		Total	
	n	%	n	%	n	%
3-23 mois	161	39,7	169	41,8	330	40,7
24-59 mois	245	<b>60,3</b>	235	<b>58,2</b>	480	<b>59,3</b>
Total	406	100	404	100	810	100

Les sujets de 24-59 mois représentaient 59,3% des enfants inclus. Ils constituaient 60,3% dans le groupe placebo et 58,2% dans le groupe TPI. La comparaison des proportions en fonction des classes d'âges montre qu'il n'ya pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement;  $\text{Chi}^2 = 0,57$  et  $p = 0,29$ .

**Tableau III** : Répartition des sujets par sexe et par groupe de traitement.

Sexe	Placebo		TPI		Total	
	n	%	n	%	n	%
Masculin	212	<b>52,0</b>	202	<b>49,9</b>	414	<b>50,9</b>
Féminin	196	48,0	203	50,1	399	49,1
Total	408	100	405	100	813	100

La proportion des sujets de sexe masculin était de 50,9% dans notre échantillon. Cette proportion était de 52,0% dans le groupe placebo et 49,9% dans le groupe TPI. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes quant à la répartition par sexe ;  $\chi^2=0,35$  et  $p=0,55$ .

**Tableau IV** : Répartition des sujets en fonction du poids et du groupe de traitement.

poids	Placebo		TPI		Total	
	n	%	n	%	n	%
5-9 Kg	125	30,6	124	30,6	249	30,6
10-18 Kg	278	<b>68,1</b>	276	<b>68,2</b>	554	<b>68,1</b>
≥19 Kg	5	1,2	5	1,2	10	1,2
Total	408	100	405	100	813	100

Les sujets de 10 à 18 kg étaient les plus représentés constituant plus de 68% dans chacun des groupes de traitements et ceux de 19 kg et plus, les moins représentés, constituant 1,2%. Les deux groupes de traitement sont donc comparables quant à leur répartition en fonction du poids ;  $\text{Chi}^2=0,0002$  et  $p=0,99$ .

Les moyennes de poids étaient également similaires 11,5 kg dans chacun des deux groupes de traitement ;  $t= 0,03$  ;  $p= 0,98$ .

## **2. Taux d'incidence du paludisme et impact du TPI sur les épisodes d'accès palustres.**

**Accès palustres définis comme fièvre ou notion de fièvre associée à une parasitémie asexuée > 0**

**Tableau V :** Impact du TPI sur les épisodes du paludisme maladie défini comme fièvre ou notion de fièvre associée à une parasitémie > 0 par classe d'âge en fonction des groupes de traitement.

Classes d'âge	Placebo			TPI			EP* en % (IC à95%)
	Accès palustres	Personne-année	Taux incidence	Accès palustres	Personne-année	Taux incidence	
3-23 mois	108	36,0	<b>3,0</b>	15	40,6	<b>0,4</b>	88(80-93)
24-59 mois	260	50,0	<b>5,2</b>	68	50,0	<b>1,4</b>	74(67-80)
Total	368	86,0	<b>4,3</b>	83	90,6	<b>0,9</b>	79(73-83)

\* EP efficacité protectrice

Les enfants de 24-59 mois avaient fait en moyenne 5,2 épisodes par enfant par an dans le groupe Placebo contre 1,4 épisode par enfant par an dans le groupe TPI, soit une réduction de 74%. Chez les enfants de 3-23 mois le nombre moyen d'épisodes par enfant par an était de 3,0 épisodes par enfant par an dans le groupe Placebo contre 0,4 épisodes par enfant par an dans le groupe TPI soit une réduction de 88%.

Au total le taux d'incidence chez les enfants de 3-59 mois était 4,3 épisodes par enfant par an dans le groupe Placebo contre 0,9 épisodes par enfant par an dans le groupe TPI soit une réduction de 79%.

**Tableau VI :** Impact du TPI sur les épisodes du paludisme maladie (défini comme fièvre ou notion de fièvre associée à une parasitémie >0) par sexe en fonction des groupe de traitement.

Sexe	placebo			TPI			EP* en % (IC à 95%)
	Accès palustres	Personn e-année	Taux incidence	Accès palustres	Personn e-année	Taux incidence	
Masculin	185	45,5	<b>4,1</b>	46	43,7	<b>1,1</b>	74(64-82)
Feminin	187	41,0	<b>4,6</b>	37	47,1	<b>0,8</b>	83(75-88)
Total	372	86,5	<b>4,3</b>	83	90,8	<b>0,9</b>	79(73-83)

\* EP efficacité protectrice

L'analyse de ce tableau nous montre que les taux d'incidence du paludisme maladie étaient comparables chez les filles et chez les garçons dans chacun des deux groupes de traitement. Les enfants du groupe placebo étaient plus touchés par le paludisme avec un taux d'incidence de 4,1 épisodes par enfant par an, alors qu'il était de 1,0 épisode par enfant par an chez les enfants qui ont reçu le TPI. Ceci correspond à une réduction de 74%. Chez les filles cette réduction était de 83% chez les garçons. Les niveaux de réduction étaient comparables pour les deux sexes.

**Accès palustres définis comme fièvre ou notion de fièvre associée à une parasitémie >5000 formes asexuées/ $\mu$ l**

**Tableau VII :** Impact du TPI sur les épisodes du paludisme maladie (défini comme fièvre ou notion de fièvre associée à une parasitémie >5000 formes asexuées/ $\mu$ l) par classe d'âge en fonction des groupe de traitement.

Classes d'âge	Placebo			TPI			EP* en % (IC à 95%)
	Accès palustres	Personne-année	Taux incidence	Accès palustres	Personne-année	Taux incidence	
3-23 mois	89	37,5	<b>2,4</b>	10	41,3	<b>0,2</b>	90(81-95)
24-59 mois	214	52,6	<b>4,1</b>	60	51,6	<b>1,6</b>	72(62-79)
Total	303	90,1	<b>3,4</b>	70	92,9	<b>0,8</b>	78 (71-83)

\* EP efficacité protectrice

Les enfants de 24-59 mois sont les plus touchés avec un taux d'incidence de 4,1 épisodes par personne par an si nous définissons l'accès palustre comme fièvre ou notion de fièvre avec parasitémie >5000 formes asexuées/ $\mu$ l contre 2,4 épisodes par personne par an chez les enfants de 3-23 mois dans le groupe placebo. L'efficacité protectrice du TPI était de 90% chez 3-23 mois et 72% chez ceux de 24-59 mois.

**Tableau VIII :** Impact du TPI sur les épisodes du paludisme maladie (défini comme fièvre ou notion de fièvre associée à une parasitémie >5000 formes asexuées/ $\mu$ l) par sexe en fonction des groupe de traitement.

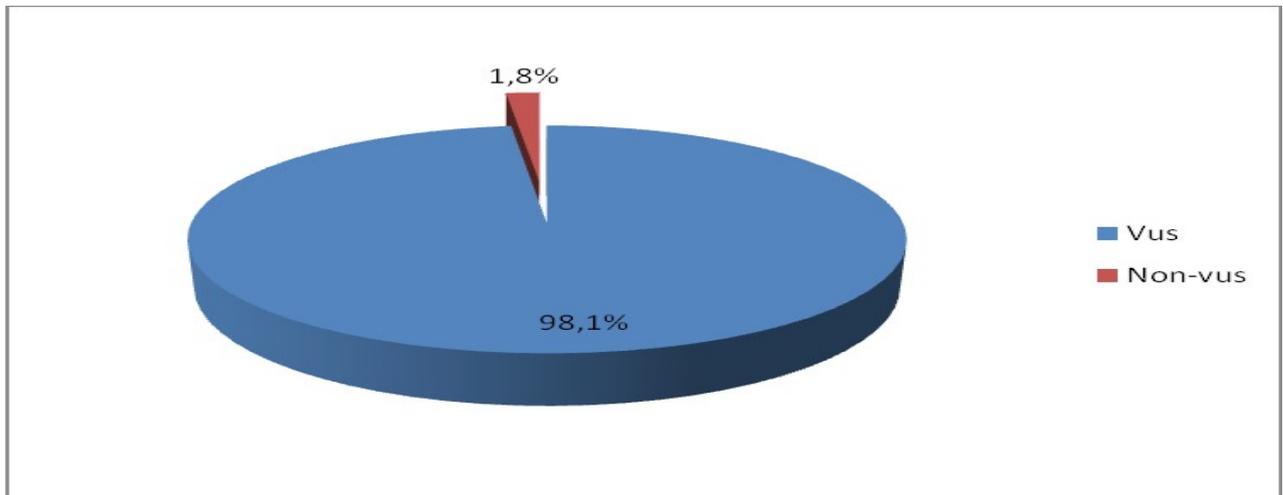
Sexe	Accès palustres	Placebo Personne- année	Taux incidence	Accès palustres	TPI Personne- année	Taux incidence	EP* en % (ICà 95%)
Masculin	156	47,4	<b>3,3</b>	39	45,4	<b>0,9</b>	74(63-82)
Féminin	151	43,1	<b>3,5</b>	31	47,8	<b>0,6</b>	81(73-88)
total	307	90,5	<b>3,4</b>	70	93,2	<b>0,8</b>	77(71-83)

\* EP efficacité protectrice

Les taux d'incidence du paludisme maladie défini comme fièvre ou notion de fièvre avec parasitémie >5000 formes asexuées/ $\mu$ l étaient comparables chez les filles et chez les garçons dans chacun des deux groupes de traitement. Chez les garçons, le taux d'incidence était de 3,3 épisodes par personne par an dans groupe placebo contre 0,9 épisode dans le groupe TPI, soit une réduction 74%. Chez les filles cette réduction était de 81%. Les niveaux de réduction étaient comparables pour les deux sexes.

### **3. Prévalence du paludisme infection et utilisation des MII au cours de la période d'intervention**

***Enfants vus pendant les enquêtes transversales hebdomadaires au cours de la période d'intervention.***



**Figure III :** Proportion des enfants vus pendant les enquêtes transversales hebdomadaires

Au total, 98,1% des enfants programmés pour les enquêtes transversales hebdomadaires ont été vus. Cette proportion était de 97,1% dans le groupe Placebo et 99,5% dans le groupe TPI. La comparaison de la proportion des enfants vus par le test de Fisher's exact montre que la différence n'était pas statistiquement significative  $p=0,12$ .

7 enfants n'étaient vus au cours de ces visites hebdomadaires ce qui représentent 1,8% des sujets programmés. Ajouter groupe.

Les raisons pour lesquelles ils n'étaient pas vus sont les suivantes :

- 4 sujets pour des déplacements dans d'autres localités,
- 1 sujet pour retrait de consentement éclairé,
- 1 sujet pour avoir émigré du village,
- 1 cas de décès.

**Utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide.**

**Tableau IX :** Utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide au cours de la période d'intervention par groupe de traitement.

Dormi sous MII la nuit précédente	Placebo		TPI		Total	
	n	%	n	%	n	%
Oui	198	<b>100</b>	187	<b>98,9</b>	385	<b>99,5</b>
Non	0	0,0	2	1,1	2	0,5
Total	198	100	189	100	387	100

Au cours la période d'intervention 99,5% des enfants avaient dormis sous MII la nuit qui précédait l'enquête, 100% des sujets du groupe Placebo et 98,9% des sujets du groupe TPI. La proportion des enfants ayant utilisés MII étaient comparable entre les deux groupes de traitement selon le test de Fisher's exact ;  $p=0,24$

**Prévalence du paludisme infection au cours la période d'intervention.**

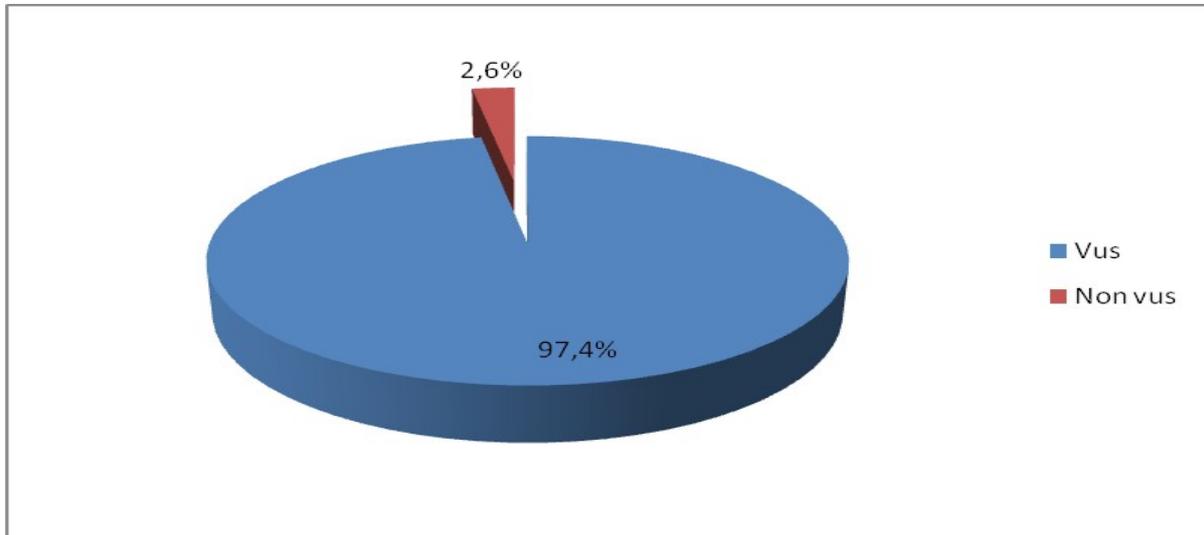
**Tableau X:** Prévalence du paludisme infection au cours la période d'intervention par groupe de traitement.

Présence de paludisme infection	Placebo		TPI		Total	
	n	%	n	%	n	%
Non	136	76,8	167	94,4	303	85,6
Oui	41	<b>23,2</b>	10	<b>5,7</b>	51	<b>14,4</b>
Total	177	100	177	100	354	100

La prévalence du paludisme infection au cours la période d'intervention était significativement plus basse dans le groupe TPI que le groupe Placebo, 5,7% contre 23,2% ;  $\chi^2=22,01$  et  $p<0,001$ . Le TPI a donc réduit la prévalence du paludisme infection de 75,6% au cours la période d'intervention.

#### 4. Prévalence de l'anémie à la fin de la période d'intervention.

##### **Enfants vus pendant l'enquête transversale à la fin de la période d'intervention.**



**Figure IV :** Proportion des enfants vus pendant l'enquête transversale de la fin de la période d'intervention.

Au total 97,4% des enfants ont été vus. Les proportions des enfants vus au cours de l'enquête transversale au moment de la période d'intervention étaient comparables dans les deux groupes, 97,6% dans le groupe Placebo et 97,3% dans le groupe TPI. ;  $\chi^2=0,06$   $p = 0,81$ .

Au cours de cette enquête 21 enfants soit 2,6% des enfants n'étaient pas vus.

Les raisons pour lesquelles ils n'étaient vus étaient les suivantes:

- Voyages : 11 enfants (5 dans le groupe placebo et 6 dans le groupe TPI)
- Retrait de consentement : 4 enfants (2 dans le groupe placebo et 2 dans le groupe TPI)
- Emigre du village : 4 enfants (2 dans le groupe placebo et 2 dans le groupe TPI)
- Décès : 2 enfants (1 dans le groupe placebo et 1 dans le groupe TPI)

**Prévalence de l'anémie à la fin de la période d'intervention**

**Tableau XI :** Impact du TPI sur l'anémie définie comme un taux d'hémoglobine <11g/dl par groupe de traitement pendant l'enquête de fin de la saison de haute transmission du paludisme.

Taux d'hémoglobine	Placebo		TPI		Total	
	n	%	n	%	n	%
Hb >11g/dl	121	35,0	145	41,7	266	38,3
Hb <11g/dl	225	<b>65,0</b>	203	<b>58,3</b>	428	<b>61,7</b>
Total	346	100	348	100	694	100

Au total, la proportion des enfants avec un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dl était de 61,7%. Cette proportion était de 65% dans le groupe Placebo et 58,3% dans le groupe TPI ;  $\chi^2=3,29$  et  $p=0,07$ .

La moyenne du taux d'hémoglobine était de 10,3g/dl dans le groupe Placebo contre 10,6g/dl dans le groupe TPI. La comparaison par le test t de student montre que la différence était statistiquement significative  $t=3,16$  et  $p= 0,002$ .

**Tableau XII :** Impact du TPI sur la prévalence de l'anémie modérée définie comme un taux d'hémoglobine <8g/dl par groupe de traitement pendant l'enquête de fin de haute transmission du paludisme.

Taux d'hémoglobine	Placebo		TPI		Total	
	n	%	n	%	n	%
Hb >8g/dl	330	95,4	339	97,4	669	96,4
Hb <8g/dl	16	<b>4,6</b>	9	<b>2,6</b>	25	<b>3,6</b>
Total	346	100	348	100	694	100

La proportion d'enfants avec anémie modérée définie comme un taux d'hémoglobine <8g/dl était de 4,6% dans le groupe Placebo contre 2,6% dans le groupe TPI, soit une réduction de 43,5%,  $\chi^2=2,08$  ;  $p=0,15$ .

## **VI. DISCUSSIONS**

### **1. Sur le plan méthodologique :**

Nous avons mené cette étude à Siby, un village rural situé dans le cercle de Kati en deuxième région administrative du Mali (Koulikoro). Chef lieu de la commune, le village de Siby est situé à environ 50km à l'ouest de Bamako (capitale du Mali) sur la route nationale numéro cinq qui relie Bamako à Conakry. Le choix du village était justifié par son accessibilité en toute saison, sa situation en zone d'hyper endémie palustre et par l'intérêt que la communauté a manifesté à l'égard de telles études.

Nous avons effectué un essai clinique randomisé, double aveugle et contrôlé avec placebo. Le fait de mener une étude randomisée avec un groupe de contrôle placebo a permis une meilleure estimation de l'efficacité du TPI sur l'incidence du paludisme maladie. L'un des buts principaux de la randomisation est la réduction des biais de sélection et d'avoir des groupes comparables. La randomisation a été efficace parce que les deux bras étaient comparables quant à la répartition par âge, sexe et par catégorie de poids.

Notre objectif principal était de déterminer le degré de protection contre le paludisme, associé à l'administration du TPI avec SP+AQ pendant la saison de haute transmission du paludisme chez des enfants dormant sous des MII. Comme objectifs secondaires nous avons voulu évaluer l'impact du TPI avec SP+AQ sur la prévalence du paludisme infection, et celle de l'anémie.

Pour atteindre ces objectifs, nous avons inclus 813 enfants de 3-59 mois : 408 dans le groupe placebo et 405 dans le groupe TPI. Chaque enfant avait reçu, en trois occasions avec un mois d'intervalle soit le TPI à la SP+AQ; soit le Placebo de SP+AQ.

Ces enfants étaient soumis à une surveillance active et une surveillance passive instaurée dès le début de l'étude. Cette surveillance a permis une prise en charge rapide des cas de paludisme empêchant leurs évolutions vers les formes graves du paludisme.

Le choix des enfants de 3-59 mois se justifiait par le fait que cette tranche d'âge fait parti des couches les plus vulnérables face au fardeau du paludisme au Mali **[31]**.

Le choix de l'association SP/AQ se justifiait par son efficacité par rapport aux autres associations ; en effet une étude sur les différents types de médicaments a montré que le TPI à la SP plus Amodiaquine (AQ) était plus efficace que SP plus AS avec une protection de 95% contre le paludisme **[33]**. Une autre étude effectuée au Ghana dans une zone de transmission plus longue, a montré que SP + AQ était plus efficace que SP + AS ou SP seulement donné tous les deux mois, suggérant qu'avec des médicaments comme SP et AQ, qu'on a besoin de traitement mensuel pour un TPI efficace **[34]**.

## **2. Résultats principaux :**

Au cours de notre étude la proportion des enfants vus pendant les enquêtes transversales hebdomadaires étaient de **98,1%**, **97,1%** dans le groupe Placebo et **99,5%** dans le groupe TPI. La comparaison des proportions des enfants vus montre qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement  **$p=0,07$** . **99,5%** des sujets vus utilisaient les moustiquaires imprégnées d'insecticides la nuit précédant l'enquête, 100% des sujets du groupe Placebo et **98,9%** des sujets du groupe TPI.

A la fin de la saison de haute transmission du paludisme **97,4%** des enfants étaient vus pendant l'enquête transversale de fin de saison dont **97,6%** dans le groupe Placebo et **97,3%** dans le groupe TPI.

### **Taux d'incidence :**

Au total nous avons enregistré **451** épisodes de paludisme défini comme fièvre ou notion de fièvre plus parasitémie  $>0$  soit **368** épisodes dans le groupe Placebo et **83** épisodes dans le groupe TPI. Le nombre d'épisodes de paludisme défini comme fièvre avec parasitémie  $>5000$  était de **373** épisodes, avec **303** épisodes dans le groupe Placebo et **70** épisodes dans le groupe TPI.

Le taux d'incidence du paludisme défini comme fièvre plus parasitémie  $>0$  était de **0,9** épisodes par enfant dans le groupe Placebo contre **0,2** épisodes par enfant dans le groupe TPI pendant la période de suivi. Le paludisme défini comme fièvre avec parasitémie  $>5000$  avait un taux d'incidence de **0,7** épisodes par enfant dans le groupe Placebo contre **0,2** épisodes par enfant dans le groupe TPI pendant la période de suivi.

On constate que le nombre moyen d'épisodes par enfant pendant la période de suivi était largement plus élevé dans le groupe Placebo que le groupe TPI quelle que soit la définition du paludisme. Diallo AI **[41]** avait trouvé une tendance pareille chez les enfants de 6 à 59 mois à Kambila en 2002 avec **2,13** épisodes par enfant par an dans le groupe TPI- et **1,25** épisodes par enfant par an dans le groupe TPI+.

En moyenne les enfants de 24-59 mois avaient fait 1,1 épisodes par enfant dans le groupe Placebo contre **0,3** épisodes par enfant dans le groupe TPI pendant la période de suivi. Chez les enfants de 3-23 mois le nombre moyen d'épisodes par enfant était de **0,7** épisodes par enfant dans le groupe Placebo contre **0,1** épisodes par enfant dans le groupe TPI pendant la période de suivi. Ce ci montre que les enfants de 24-59 mois sont plus touchés par le paludisme que les enfants de 3-23 mois. A Barry **[42]** avait trouvé également une incidence de paludisme plus élevée chez de 2-4 ans à Nossombougou et Didiéni.

Le nombre moyen d'épisode de **0,9** épisodes par enfant pendant la période de suivi dans le groupe Placebo est comparable à certains résultats obtenus en zone nord soudanienne du Mali. Sagara I et coll Avaient trouvé une moyenne d'accès de **1,44** épisodes par enfant par an à Sotuba en 2002 chez les enfants de 6 mois à 7 ans **[43]**. Kamaté B **[44]** trouve une incidence de **1,5** épisodes par enfant pendant 24 semaines de suivi à Doneguebougou en 1999 et **1,9** en 2000 dans le même village chez les enfants de 3 mois à 20 ans. A Sotuba il trouve **2,4** en 1999 et **1,2** épisodes par enfants pendant 24 semaines de suivi en 2000 chez les enfants de 3 mois à 20 ans.

***Impact du TPI sur l'incidence du paludisme maladie :***

Le Traitement Préventif Intermittent (TPI) à l'Amodiaquine plus Sulfadoxine-pyriméthamine chez les enfants dormant sous des moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII) a réduit l'incidence du paludisme maladie défini comme fièvre plus parasitemie >0 de **79%** et de **78%** l'incidence du paludisme défini comme fièvre plus parasitémie >5000/µl de sang. La réduction de l'incidence du paludisme maladie de **79%** dans notre étude était proche de celle qui a été trouvée au Sénégal en 2006 avec SP plus Artésunate (**86%**) par Cisse B et al [32]. Ce chiffre, **79%**, est supérieur à celui de Dicko A et al [31] à Kambila qui avait utilisé la SP à deux rounds à 8 semaines d'intervalle et à celui de Kweku et al au Ghana en 2008 [34] avec Artésunate plus Amodiaquine à un mois d'intervalle ou SP à deux mois d'intervalle pendant six mois. Ils avaient tous les deux trouvés une réduction de **69%** de l'incidence du paludisme. Ces différences peuvent s'expliquer par la méthodologie adoptée, ainsi que les molécules utilisées en TPI.

***Impact du TPI sur la prévalence du paludisme infection :***

La prévalence du paludisme infection pendant la saison de haute transmission était plus élevée dans le groupe Placebo **23,2%** que dans le groupe TPI **5,7%**. Le TPI chez les enfants dormant sous MII a permis de réduire la prévalence de l'infection palustre de **76% ; p<0,001** au cours de notre étude. Cisse B et al en 2006 avait trouvé **37%** dans le groupe placebo contre **14%** dans le groupe TPI avec une réduction de la prévalence de **62%** [32].

***Impact du TPI sur L'anémie :***

L'anémie modérée définie comme un taux d'hémoglobine <8g/dl a été réduite de **44%** au cours de notre étude. Ce résultat est similaire à celui de Kweku et al en 2008 au Ghana qui avait trouvé une réduction de la prévalence de l'anémie modérée (taux hb <8g/dl) de **45%** [34]. Magessa et al en 2003, avait trouvé une réduction de **67%** [26]. Chandramohan et al au Ghana en 2005 avait trouvé une réduction de la prévalence de l'anémie de **35%** chez les enfants de moins de 1 an [27].

**Autres considérations pour l'utilisation du TPI comme stratégie de lutte :**

Au cours de notre étude l'impact du TPI a réduit l'incidence du paludisme maladie de **79%**, la prévalence du paludisme infection et de l'anémie de **76%** et **44%** respectivement. Cependant il est important d'évaluer l'impact du TPI sur l'immunité antipalustre après cessation du TPI, la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques utilisés et leurs tolérances. Dans cette optique, plusieurs études ont été menées après cessation du TPI, notamment au Mali où Koné M n'avait trouvé aucun effet rebond après cessation du TPI à la SP à Kambila en 2003 et aucune augmentation significative de la résistance qu'on pouvait attribuer au TPI **[45]**. Une autre étude menée dans une zone rurale du Sénégal par Cissé B et al après cessation du TPI à la SP+AS n'avait montré aucune augmentation de l'incidence du paludisme chez les enfants **[32]**.

Les études sur les différents types de médicaments ont montré que TPI à la SP plus Amodiaquine (AQ) était plus efficace que SP plus AS ou SP seul **[33,34]**. La SP et l'AQ sont des médicaments approuvés par le Ministère de la Santé et l'OMS. En traitement à dose curative de courte durée, l'Amodiaquine est bien tolérée et est utilisée dans le traitement du paludisme au Mali depuis plusieurs années. IL est actuellement recommandé en association avec l'Artesunate comme traitement de première ligne du paludisme non compliqué. La SP a été utilisée dans le traitement du paludisme comme antipaludique de deuxième ligne pendant plusieurs années au Mali et dans le monde. Prise en dose unique, la SP est bien tolérée et est recommandée par le Ministère de la Santé et le Programme National de Lutte Contre le Paludisme pour la prévention du paludisme chez les femmes enceintes.

SP seul ou en combinaison avec AQ donné en TPI est bien tolérée comme l'illustre plusieurs études notamment au Mali, Sénégal, Ghana et dans les études IPTe **[31,32,34,29]**.

**VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :**

## **1. Conclusion :**

Nous avons mené à Siby un essai clinique à randomisation individuelle, double aveugle contrôlé avec placebo versus traitement préventif intermittent à la Sulfadoxine-Pyriméthamine plus l'Amodiaquine chez les enfants dormant sous des moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII) d'Aout à Décembre 2008. L'administration du TPI a été faite au début de l'étude et en trois occasions avec un mois d'intervalle. Les enfants avaient reçus soit de la SP en dose unique plus de l'Amodiaquine en trois doses ; soit du placebo pendant la saison de haute transmission du paludisme. Au regard des résultats de cette étude nous pouvons conclure que le paludisme demeure encore un problème majeur de santé publique dans notre pays et en particulier à Siby avec un taux d'incidence de **0,9** épisodes par enfant par an malgré une utilisation des MII à **99,5%**.

L'impact du TPI sur l'incidence du paludisme à Siby s'est traduit par une réduction de **79%** de l'incidence du paludisme. Le TPI a également réduit la prévalence de l'infection palustre de **76%** et celle de l'anémie modérée de **44%** au cours de cette étude.

Le TPI avec SP+AQ est une stratégie efficace et adapté avec très peu de résistance de *Plasmodium falciparum* et d'effet rebond pouvant empêcher la vulgarisation de la stratégie comme moyen de lutte contre le paludisme.

## **2. Recommandations :**

Ainsi au terme de cette étude, nous formulons les recommandations suivantes :

**2.1** Evaluer la stratégie et sa mise en œuvre comme politique de lutte contre le paludisme surtout dans les zones de transmission saisonnière comme le Mali.

**2.2** Accompagner la mise en œuvre de la stratégie avec la recherche opérationnelle.

## **VIII. REFERENCES :**

1. **Gentilini M, Duflo B** : Médecine tropicale, Flammarion, Médecine Sciences, 839 pp. (1986).
2. **O.M.S** : Aide mémoire n°94 révisé en 2010)
3. World Malaria Report 2008.10 septembre 2008.  
<http://www.who.int/malaria/wmr2008/malaria2008.pdf>
4. **Snow RW, Craig M, Deichmann V, Marsh K**: Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non pregnant population. Bull World Health Organ 1999; 77: 620 -40.
5. **O.M.S** : Comite d'expert du paludisme : vingtième rapport.2000].  
[www.who.int/whr/2000/fr/index.html](http://www.who.int/whr/2000/fr/index.html)
6. **Anonyme**. The Abuja Declaration on Roll Back Malaria in Africa.2000  
[http://www.rollbackmalaria.org/docs/abuja\\_declaration\\_fr.pdf](http://www.rollbackmalaria.org/docs/abuja_declaration_fr.pdf)
7. **Anonyme** : Annuaire Système Local d'Informations Sanitaires 2007.
8. **Sidibe T, Sangho H, Traore M, Cissé M, Togo B, Sy O, Keita M** : Morbidity and Mortality in the Pediatric Service at Gabriel Toure's University Hospital in Mali. Mali Med. 2008;23(4):34-37
9. **Doumbo. O, Sangaré. O, Touré. Y** : Paludisme dans le Sahel : exemple du Mali. Mal. Trop. Transm. , Ed. , AUPELF- UREF.2002-2003 12
10. **Dolo A, Camara F, Poudiougou B, Touré A, Kouriba B, Bagayoko M, Sangaré D, Diallo M, Bosman A, Modiano D, Touré YT & Doumbo O**: Epidémiologie du paludisme dans un village de savane soudanienne du Mali (Bancoumana). Bull Soc Pathol Exot. 2003 Nov.; 96(4): 308-12.13].

- 11. DOUMBO. O** Epidémiologie du paludisme au Mali : étude de la chloroquino-résistance, essai de stratégie de contrôle basée sur l'utilisation des rideaux imprégnés de perméthrine associée au traitement systématique des accès fébriles.  
*Thèse de Doctorat Science Biologique (parasitologie, pathologie, écologie), Montpellier, France 1992.*
- 12. Tekete M. M. Dec 2001** : Sensibilité de *plasmodium falciparum* à la chloroquine dans deux villages de la savane malienne : Kollé & Bancoumana. *Thèse de pharmacie, Bamako Mali 2001, 02-p-9.*
- 13. Sogomba M. juin 1999. Paludisme** : Epidémiologie, chloroquinorésistance, et étude de la réinfection après traitement au FANSIDAR dans deux zones d'endémicité différente au Mali. *Thèse de médecine, Bamako 1999, 64p, 99- M-67.*
- 14. Koita O** : Contribution à l'étude épidémiologique du paludisme le long du tronçon de la transsaharienne au Mali. *Thèse de pharmacie (aout-septembre) ENMP 1988 N°26*
- 15. Toure Y.T** : Génétique, écologie et capacité vectorielle des membres du complexe *anophèle gambiae sl* au Mali. *Thèse es-science Aix-Marseille III, 1985.*
- 16. Escudje A. Hamon J** : Le paludisme en Afrique occidentale d'expression française
- 17. Thera MA, D'alessandro U, Thiero M, Ouedrago A, Packou J, Deida OAS, Fané M, Ade G, Alvez F and Doumbo O** : Child malaria treatment practices among mothers in the district of Yanfolila, Sikasso Region, Mali.
- 18. WHO/world malaria Report 2009**

- 19. Parise .ME, Aguiet J. G., et al** (1998) : Efficacité de la sulfadoxine-pyriméthamine pour la prévention du paludisme dans une région kenyane à haute prévalence paludéenne et d'infection HIV. *Am J Trop Med Hyg.* 69 (5) 813-22.
- 20. Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, Heymann DL, Breman JG.** The problem of malaria and malaria control in pregnancy in sub-Saharan Africa. Division of Parasitic Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA. *Am J Trop Med Hyg.* 1996;55(1 Suppl):2-7.
- 21. Kayentao K, Kodio M, Newman RD, Maiga H, Doumtabe D, Ongoiba A, Coulibaly D, Keita AS, Maiga B, Mungai M, Parise ME, Doumbo O.** Comparison of intermittent preventive treatment with chemoprophylaxis for the prevention of malaria during pregnancy in Mali. *J Infect Dis.* 2005 Jan 1;191(1):109-16. Epub 2004 Nov 29.
- 22. Greenwood BM, Bojang K, Whitty CJM, Targett GAT.** Malaria. *Lancet* 2005; 365:1487-98.
- 23. Lengeler C:** Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2004; CD000363.
- 24. Schellenberg D, Menendez C, Kahigwa E, Aponte J, Vidal J, Tanner M, Mshinda H, Alonso P:** Intermittent treatment for malaria and anaemia control at time of routine vaccinations in Tanzanian infants: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001, 357:1471-1477.
- 25. Schellenberg D, Menedez C, Aponte JA, Kahigwa E, Tanner M, Mshinda H, Alonso P:** Intermittent preventive antimalarial treatment for Tanzanian infants: follow-up to age 2 years of a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005, 365:1481-1483.

- 26. Massaga JJ, Kitua AY, Lemnge MM, Akida JA, Malle LN, Ronn AM, Theander TG, Bygbjerg IC.** Effect of intermittent treatment with amodiaquine on anaemia and malarial fevers in infants in Tanzania: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003 May 31; 361(9372):1853-60. PMID: 12788572 [Pub Med - indexed for MEDLINE].
- 27. Chandramohan, D., S. Owusu-Agyei, I. Carneiro, T. Awine, K. Amponsa-Achiano, N. Mensah, S. Jaffar, R. Baiden, A. Hodgson, F. Binka, and B. Greenwood.** 2005. Cluster randomised trial of intermittent preventive treatment for malaria in infants in area of high, seasonal transmission in Ghana. *BMJ* **331**:727-733.
- 28. Grobusch M. et al.** Intermittent preventive treatment in infants in Gabon. Submitted.
- 29. Aponte JJ, Schellenberg D, Egan A, Breckenridge A, Carneiro I, Critchley J, Danquah I, Dodoo A, Kobbe R, Lell B, May J, Premji Z, Sanz S, Sevene E, Soulaymani-Becheikh R, Winstanley P, Adjei S, Anemana S, Chandramohan D, Issifou S, Mockenhaupt F, Owusu-Agyei S, Greenwood B, Grobusch MP, Kremsner PG, Macete E, Mshinda H, Newman RD, Slutsker L, Tanner M, Alonso P, Menendez C.** Efficacy and safety of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for malaria in African infants: a pooled analysis of six randomised, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2009 Oct 31;374(9700):1533-42. Epub 2009 Sep 16.
- 30. Taylor T, et al:** Standardized data collection for multi-centre clinical studies of severe malaria in African children: establishing the SMAC network. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100:615-22.
- 31. Dicko A, Sagara I, Sissoko MS, Guindo O, Diallo AI, et al (2004).** Impact of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine targeting the transmission season on the incidence of clinical malaria in children aged 6 months to 10 years in Kambila, Mali. *Amer J Trop Med Hyg* 71 supplement: S6

- 32. Cisse B, Sokhna C, Boulanger D et al (2006).** Seasonal intermittent preventive treatment with artesunate and sulfadoxine pyrimethamine prevents malaria in Senegalese children. *Lancet* 367, 659- 667.
- 33. Sokhna C, Cisse B, Ba EH, Milligan P, Hallett R, et al. (2008)** A trial of the efficacy, safety and impact on drug resistance of four drug regimens for seasonal intermittent preventive treatment in Senegalese children. *PLoS One* 3: e1471
- 34. Kweku M, Liu D, Adjuik M, Binka F, Seidu M, et al (2008).** Seasonal intermittent preventive treatment for the prevention of anaemia and malaria in Ghanaian children: a randomized, placebo controlled trial. *PLoS One* 3: e4000.
- 35. Hill J, Lines J, Rowland M:** Insecticide-treated nets. *Advances in Parasitology* 2006; 61:78-128.
- 36. Alonso PL, Lindsay SW, Armstrong-Schellenberg JR et al. (1993)** A malaria control trial using insecticide-treated bed nets and targeted chemoprophylaxis in a rural area of The Gambia, West Africa. 6. The impact of the interventions on mortality and morbidity from malaria. *Transactions of the Royal Society for Tropical Medicine and Hygiene* 87 (Suppl. 2), 37-44.
- 37. Mouchet J, Carnavale P :** le vecteur de transmission in paludisme, univeste Franco UREF Edition ellipses 1991].
- 38. Bronner U, Divis PC, Farnet A, Singh B.** Swedish traveller with *Plasmodium Knowlesi* malaria after visiting Malaysian Borneo. *Malar J.* 2009 janv 16, 8:15)
- 39. MARTIN DANIS, JEAN MOUCHET.** (Ellipses) 1991]
- 40. OMS :** World Health Organization. Severe *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94 suppl 1: S1-S90.

- 41. Diallo A I.** Evaluation d'une stratégie basée sur le traitement intermittent à la sulfadoxinepyriméthamine comparée à la prise en charge rapide des cas de paludisme à Kambila ; *Cercle de Kati, Mali. Thèse de Médecine. Bamako 2005, 05-M-74.*
- 42. A Barry.** Morbidité palustre dans deux localités du cercle de Kolokani : Nossoumbougou et Didieni. Thèse de Médecine ; Bamako 2009, 09-M-431.
- 43. Sagara I, Dicko A, Thera M A, Klion A, Diemert D, Diallo D A, Sogoba M, Niambele M B, Yalcouye D, Miller L, Doumbo O K.** No increase in the incidence of of plasmodium falciparum malaria after stopping malaria chemoprophylaxis in children living under different entomologic inoculation rates (EIRs) in Mali
- 44. Kamate B.** effet du niveau de transmission et de l'âge sur l'incidence du paludisme simple à Sotuba et Doneguebougou Mali en 1999 et 2000. *Thèse médecine. Bamako 2002, 02-M-143.*
- 45. Koné M.** Incidence du paludisme après cessation du traitement préventif intermittent a la Sulfadoxine-pyriméthamine et chimiossensibilité de *P. falciparum* à ce médicament à Kambila ; cercle de kati, Mali. *Thèse de Médecine. Bamako 2005, 05-M-230.*

## **FICHE SIGNALÉTIQUE**

**Nom :** Alhousseini

**Prénom :** Mohamed Lamine

**Nationalité :** Malienne

**Année de soutenance :** 2011

**Ville de soutenance :** Bamako

**Titre de thèse :** Impact du traitement préventif intermittent sur le paludisme chez les enfants dormants sous moustiquaires imprégnées d'insecticide à Siby, Cercle de Kati, Mali

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

**Secteur d'intérêt :** Santé publique, Épidémiologie, Parasitologie

**Origine de la thèse :** Mali

### **Résumé :**

Le paludisme est un problème majeur de santé publique en Afrique subsaharienne. Les enfants de moins de 5 ans y payent le plus lourd tribut. L'impact de la maladie est surtout visible dans les zones rurales où vivent la majorité de la population en Afrique. Nous avons mené un essai clinique à randomisation individuelle, double aveugle contrôlé avec placebo du TPI chez les enfants dormant sous des moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII).

Notre objectif était déterminer le degré de protection contre le paludisme associé à l'administration d'un antipaludique en TPI pendant la saison de haute transmission du paludisme chez des enfants dormant sous des MII. Au total 813 enfants de 3 à 59 mois étaient inclus dans cette étude.

L'incidence des accès palustres était réduite de 79% pendant la période d'intervention dans le groupe qui avait reçu le TPI. Le TPI a aussi réduit La prévalence de l'infection palustre de 76% et celle de l'anémie modérée de 44%.

**Mots clés :** paludisme, traitement préventif intermittent, Amodiaquine, Sulfadoxine-Pyriméthamine, saison, Moustiquaire imprégnée d'insecticide, Siby, Mali.

**Name:** Alhousseini

**Name:** Alhousseini

**Surname:** Mohamed Lamine

**Nationality:** Malian

**Year:** 2011

**City:** Bamako

**Thesis title:** *Impact of intermittent preventive treatment on malaria in children sleeping under long lasted insecticide-treated nets in Siby, Kati, Mali.*

**Site of thesis:** Library of Faculty of Medicine Pharmacy and Dentistry.

**Focus Area:** Public Health, Epidemiology, Parasitology

**Origin of thesis:** Mali

**Abstract:**

Malaria is a major public health problem in sub-Saharan Africa. Children under 5 years are most vulnerable to the disease. The impact of disease is especially visible in rural areas in where lives the majority of African population. We had conducted a randomized, double-blind, controlled clinical trial of IPT in children sleeping under long lasted insecticide-treated nets (ITNs).

Our aim was to assess the degree of protection offered against malaria when IPT is associated to ITNs. 813 children aged from 3 to 59 months were enrolled in this study.

The incidence of clinical malaria has been reduced by 79% during the intervention period in the group who received IPT. Also IPT reduced the prevalence of malaria infection by 76% and moderate anemia by 44%.

**Keywords:** malaria, intermittent preventive treatment, amodiaquine, sulfadoxine-pyrimethamine, season, insecticide-treated net, Siby, Mali.

## **Serment d'Hippocrate**

En présence des maîtres de cette faculté et de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et 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 donnerais mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au dessus de mon travail.

Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage 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 mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**Je le jure !**

