

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (MESRS)



REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple - Un But - Une Foi

Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako



Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Année universitaire : 2019- 2020

Thèse N °.....

Etude pilote sur la chimio prévention du paludisme saisonnier chez les enfants de 3 mois à 9 ans dans une zone de forte transmission au Mali : Dangassa

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 13/02/2020 devant le jury de la Faculté de
Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Par : M^{lle} Thècle Bèyogbin Tatiana KOUAKOU

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

JURY :

Président : Pr Sékou Fantamady TRAORE
Membres : Dr Abdoulaye Kassoum KONE
: Dr Souleymane DIARRA
: Dr Bakary DIARRA
Co-Directeur : Dr. Mahamoudou TOURE
Directeur de thèse : Pr. Seydou DOUMBIA

DEDICACES

Je voudrais remercier tout d'abord, **Dieu**, pour être mon meilleur confident et pour me permettre de réaliser mes rêves. Merci de me guider et pour être toujours avec moi merci de me combler de force et d'intelligence.

A mon cher papa d'amour **Kouakou Brou Noel**, avec l'épaule solide, l'œil attentif compréhensif Tu m'as toujours poussé avec ferveur à la curiosité et au travail. Tes infatigables conseils ont porté fruits. Tu m'as guidé avec rigueur mais avec amour, sans toi, je ne serais pas devenu ce que je suis aujourd'hui. Ta présence à chaque étape de ma vie, ta ferme volonté de me voir réussir et ton grand soutien, font de toi un digne père et sans pareil. Tu es la personne la plus digne de mon estime et mon respect aucune dédicace ne saurait exprimer mes sentiments, que dieu te préserve et te procure bonne santé, longue vie, et te récompense ! En témoignage, je t'offre ce modeste travail pour te remercier pour tes sacrifices et pour l'affection dont du m'as toujours entourée

A ma chère maman adorée **Kouakou né Blébiré Monsébion Thérèse** tu m'as donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir. Tout ce que je peux t'offrir ne pourra exprimer l'amour et la reconnaissance que je te porte. Ce travail est le fruit de ton dévouement et de ton amour inconditionnel pour tes enfants. Que Dieu t'accorde une longue vie et bonne santé. Merci pour tout

A mes frères et sœurs **Marie Yolande Doukoué, Kouakou Mondésire Bienvenue, Kouakou Naizou Bertrand Euguène, Kouakou Juste Awlin Sephora Jecolia** Je suis comblée de joie quand je suis avec vous et j'aurais toujours besoin de vous dans ma vie. Je ne me suis jamais sentie seule grâce à vos soutiens familiaux et je vous suis très reconnaissante pour tous vos conseils que vous me donnez. J'espère toujours vous rendre heureux et fier de moi

A tonton **Allou Amazouley Serge Valery** je ne saurai te récompenser pour tout ce que tu as fait pour moi. Puisse Dieu le tout puissant te comble d'avantage, t'apporte le bonheur, t'aide à réaliser tous tes vœux, Je n'oublierai jamais les soutiens sans cesse

REMERCIEMENTS

Mes remerciements vont à l'endroit de tous ceux qui ont contribué de loin comme de près à la réalisation de ce travail.

A ma chère patrie : Le Mali mon d'accueil.

A ma petite tante, ma petite maman **Fayé Odile** merci d'être présente pour moi durant mon enfance a aujourd'hui tu es une mère pour moi Dieu te bénisse.

A la famille **Doukoué** plus précisément à mon beau mon papa mon tuteur **Doukoué Hugues Franck** de Bamako merci de m'avoir accueilli merci pour tes conseils je ne serai arrivé là sans ton aide que dieu te bénisse et te le rende au centuple

A mes nièces **Doukoué Anne Maisha Christe Favour, Kouakou Elisha** merci pour tout l'amour que vous me portez

Au feu **Dr Kouakou Kouadio** tu as été un papa, tu manques à mon bonheur, j'aurai voulu que tu voies la graine que tu as arrosé devenir une plante. Ton absence est omniprésente. L'essentiel dans ma vie est de savoir que tu as été là, l'essentiel dans mon cœur est de savoir que tu y resteras. Repose en paix.

A mon bosse mon papa **Dr Mahamoudou Touré** je vous remercie d'avoir enrichi mes connaissances et de m'avoir guidé durant ces années. Vous êtes une personne qui a réussi à m'inspirer, à me donner confiance en moi et en l'avenir mais aussi à réussi à me donner l'envie d'apprendre. Merci de m'avoir donné la force nécessaire, merci pour votre patience merci de m'avoir donné le courage merci pour tout ce que vous avez fait, je ne vous oublie jamais

A la grande sœur **Dr Soumahoro Nina Touré** merci d'avoir pensé à moi et d'avoir pris le temps d'être ci gentille. Tu as un grand cœur

A Mr **Konan N'guéssan Jean Baptiste** ce petit message pour te remercier. Merci pour ta présence, ton aide et ton soutien. Merci d'être toujours là pour moi ; quand je t'appelle tu m'écoute.

A la famille **Gnapo** merci pour vos bénédictions et vos conseils.

A **Ballo Aminata, ma gaga, mon élément** nous sommes restés amies dans les hauts et les bas de nos vies. Je veux que tu sache combien je chéris mon amitié avec toi. Je suis vraiment chanceuse de t'avoir à mes côtés. Merci pour ta présence et ton aide au quotidien, Merci

d'être toujours là pour moi. Quand je t'appelle tu m'écoutes. Tu es précieuse dans mon cœur et ton amitié est inestimable. Merci d'être une amie si merveilleuse

A **Check Traore** dit **checki le noble** mon petit frère d'amour, mon associé comme tu le sais, j'ai traversé des moments si difficiles que plus d'une fois j'ai pensé que je ne verrais jamais le bout du tunnel. A chacun de ses moments, tu étais là pour me reconforter et m'aider à avancer. Je ne te remercierais jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi. Dans les pires moments de ma vie j'ai toujours pu compter sur toi. Je voudrais que tu saches à quel point ton soutien a été d'une grande aide pour moi. Alors du fond du cœur merci pour ton soutien

A **Orsot Elvira** dit **belvira** de loin comme de près merci d'être toujours là pour moi sans oublier notre **chichi mon gros bébé** je vous remercie de tolérer mes petites folies merci à vous de m'avoir tant donné

A mon ami **Aba Cissé, Baba Wangara** dit le General, retrouvez ici toute ma profonde gratitude. Que le bon Dieu puisse consolider davantage nos liens d'amitiés

Au groupe d'étude **Ballo Aminata Nafitini, Orsot Kissy Elvira, Traoré Check Ahmed, Kotchéne Essi Chimène** mes compagnons de galère je ne regrette pas de vous avoir côtoyé vous êtes plus que des amis vous êtes plus qu'une famille car en votre compagnie vous m'avez fait rire, avec vous on ne s'ennuie pas merci pour votre soutien et vos conseils

A **Hamady Coulibaly** merci pour ta disponibilité. Ton aide m'a été précieuse pour l'élaboration de cette thèse. J'ai été fasciné par ta patience, ta façon de faire, ta simplicité et encore plus par la manière avec laquelle tu traites les autres au point de t'oublier toi-même, tu demeures un modèle pour moi. Ta participation à l'aboutissement de ce travail a été d'un apport inestimable. Tu es pour moi un grand frère merci pour tous tes conseils et prières.

A tonton **Dénis Kouassi** merci pour ton soutien qui n'a jamais fait défaut.

A ma tata **Agoh Hélène dit la MAMA** Tu as toujours été présente et tu m'as toujours porté dans ton cœur et dans tes prières. Ton soutien ne m'as jamais fait défaut de même que tes bénédictions. J'espère être à la hauteur et ne pas te décevoir.

Aux familles **Badou, Adjoumani, Adopo et Camara** merci pour vos prières

A l'équipe d'**ICERM** et d'**IVCC** je ne citerai pas de nom au risque d'oublier certains. Vous avez tous participé à sa réalisation de par vos conseils et vos encouragements. Merci pour vos gentillesse et vos disponibilités. Recevez ici mes sincères salutations ainsi que ma reconnaissance. Toute ma sympathie ce travail est le votre

Au couple **Diarra (Léocadie et Gérôme)** merci pour vos prières

A tonton **You Samuel** merci pour ton encadrement en terminale tu n'as cessé de me faire confiance, merci pour tout

A mes bons petits **Zadi Wilson, Pette Franck, Amara Fofana, Dotianga** merci pour votre disponibilité et votre soutien

A **Daouda Assitan Coulibaly**, ma sage-femme adorée, la femme au grand cœur merci pour tout

Au **Dr Coulibaly Idriss Chonténé** contrairement à tout ce que l'on peut dire si je suis la aujourd'hui c'est en partit grâce à tes conseils, à ton soutien merci du fond du cœur

Aux personnes qui mon soutenue a zuénoula : famille **Yeo, Blan Jean Marie** mon élément, **tata Geraldo** merci pour tout

A mes voisines actuelle **Ballo Aminata, Ballo Nimatoulaye, Gbenanmi Tokpanoude Elodie** dit **Élodie euro, Olivia Togba, Mamie, Essename, Fatim Tuo, Founé, Aicha**

A mes anciens voisins **Patrick Junior Bolega Eroume, Lawal AG MOHAMED, Mohamed Aly AG MOHAMED** merci pour tout

A tout le personnel des services ou j'ai fait des stages :(urgence médicale, chirurgie, médecine générale, laboratoire, maternité) à **l'hôpital général de Zuénoula** ;(chirurgie, cardiologie, pneumologie, neurologie médicale, gynécologie) au **CHU du point G** ; (gastro entérologie, ORL, pédiatrie) du **CHU Gabriel Touré** merci pour votre accueil, pour toutes les formations apportées.

Au promotionnaire de l'AEI **Camara Mahamadou, Ballo Aminata, Check Traoré, Roseline Koua, Elvira Orsot, Sire Dit Richard Diarra, Youssouf Doh dit Guy zélé, Konaté Djakalidja, IB Konaté**, je vous dis merci du plus profond de mon cœur

A **l'amicale des étudiants ivoiriens (AEI)** merci pour votre présence

A tous les enseignants, personnels, du primaire, du secondaire, et ceux de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS) qui ont concouru à ma formation. Merci pour les enseignements de qualité que vous nous avez prodigué puis l'humilité et le sacrifice dont ils font preuve tous les jours.

A tous ceux que je n'ai pas pu citer et qui me sont chers. Cela est loin d'être une volonté délibérée de ma part et cela n'altère en rien au fait que je vous porte tous dans mon cœur. Veuillez donc m'en excuser.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maitre et Président du jury

Pr Sékou Fantamady TRAORE

- ✚ PhD en entomologie médicale ;**
- ✚ Directeur du département d'entomologie médicale du MRTC ;**
- ✚ Responsable de l'enseignement Zoologie à la FAPH.**

Cher maître,

Nous avons été impressionné par vos qualités humaines et scientifiques, votre détermination dans la transmission du savoir, votre rigueur scientifique et votre amour du travail bien accompli, font de vous un modèle admiré de tous. Vous nous faites un immense honneur en acceptant de présider ce travail. Trouvez en cet instant, l'expression de nos sentiments les plus respectueux.

A notre Maitre et Juge

Dr Abdoulaye Kassoum KONE

✚ **Maitre- assistant en parasitologie-mycologie à la FMOS ;**

✚ **Chercheur au Malaria Research and Training Center (MRTC).**

Cher maitre, malgré vos multiples occupations vous avez accepté de porter un regard critique sur notre travail. Votre simplicité, votre humilité sont entre autres les qualités que nous avons en admiration pour vous. Merci pour l'intérêt porter à ce travail.

Veillez accepter, cher maitre, l'expression de notre profond respect et de nos sincères remerciements.

A notre Maître et Juge

Dr Bakary DIARRA

- ✚ MD- MPH, PhD en Santé Publique ;**
- ✚ Médecin de santé publique, spécialiste en Assurance Qualité des Soins et Gestion des Services de Santé ;**
- ✚ Maître- Assistant Santé Publique au DER-Santé Publique FMOS/USTTB ;**
- ✚ Chef du Département Nutrition et Sécurité Sanitaire des Aliments de l'Institut National de Santé Publique ;**
- ✚ Ancien Secrétaire Général du Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique ;**
- ✚ Ancien Directeur Général de l'Agence Nationale d'Evaluation des Hôpitaux (ANEH) ;**
- ✚ Ancien Médecin Chef des districts sanitaires de Tominian et Niono, Région de Ségou ;**
- ✚ Ancien Directeur Technique du Centre de Santé Communautaire de Seyla, District Sanitaire de Dioïla, Région de Koulikoro.**

Cher maître,

Votre présence en ce jour, malgré vos multiples responsabilités, est un privilège dont nous sommes honorés. D'un œil critique, vous avez accepté de prendre part à ce jury, pour mieux structurer ce travail et améliorer sa qualité. Votre culture scientifique et votre modestie font de vous un maître de référence. Veuillez accepter ici cher maître, notre grande admiration et nos sincères remerciements.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr Souleymane S DIARRA

- ✚ MD, MPH, expert en gestion des urgences de Santé Publique ;**
- ✚ Assistant en Epidémiologiste à la FMOS – USTTB ;**
- ✚ Coordinateur Technique, du Programme de Sécurité Sanitaire (GHSA), Mali.**

Cher maitre

Nous sommes très heureux de votre présence dans ce jury. Vous nous avez honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Votre désir profond de valoriser la profession fait de vous un homme respectable. Recevez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR

Dr. Mahamoudou TOURE

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

Cher Maître,

Nous avons été personnellement marqué par la confiance que vous nous avez accordé en nous proposant ce travail. Votre sens de l'écoute, votre disponibilité, vos convictions scientifiques dans l'humilité, font de vous un exemple à suivre. Merci pour l'inspiration, l'aide et le temps que vous avez bien voulu nous consacrer tout au long de la réalisation de cette thèse. Recevez ici cher Maître, l'assurance de notre disponibilité, de notre profonde et éternelle reconnaissance

A notre Maître et Directeur de thèse

Pr Seydou DOUMBIA

- ✚ Professeur titulaire en épidémiologie ;**
- ✚ Spécialiste en santé publique ;**
- ✚ Directeur adjoint au département d'entomologie du MRTC ;**
- ✚ Doyen de la faculté de médecine et d'Odonto stomatologie de Bamako ;**
- ✚ Directeur adjoint d'International Center for Excellence in Research (ICER) – NIH/USTTB Bamako Mali ;**
- ✚ Directeur du Programme ICEMR-WAF « International Center for Excellence in Malaria Research » ;**
- ✚ Directeur du Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC) de l'USTTB au Mali ;**
- ✚ Membre d'honneur de l'Association Américaine de Médecine Tropicale et Hygiène des Etats Unis (ASTMH).**

Cher Maître,

Tout le plaisir est pour nous d'avoir travaillé sous votre direction sur ce sujet. Nous avons été marqués par vos qualités de formateur, de chercheur et d'homme de science. Votre amour du travail bien fait, votre culture de l'excellence et votre souci de transmettre, vous somment d'un excellent pédagogue.

Nous espérons durant cet apprentissage auprès de vous refléter au moins le dixième de votre valeur ; nous sommes ainsi très honorés de nous compter parmi vos étudiants.

Cher Maître veuillez recevoir en toute modestie l'expression de notre immense gratitude.

SIGLES ET ABREVIATIONS

<i>A. arabiensis</i>	<i>Anophèles arabiensis</i>
<i>A. funestus</i>	<i>Anophèles funestus</i>
<i>A. gambiae</i>	<i>Anophèles gambiae</i>
ADN	Acide Désoxyribo Nucléique
Amp	Ampoule
AQ	Amodiaquine
ASACO	Association de Santé Communautaire
ASC	Agent de Santé Communautaire
CCC	Communication pour le Changement de Comportement
CHU	Centre Hospitalier et Universitaire
CIVD	Coagulation Intravasculaire Disseminée
Cp	Comprimé
CPS	Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier
CTA	Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine
DCI	Dénomination Commune Internationale
dl	Décilitre
EDSM-V	Enquête Démographique et de Santé au Mali-5
EI	Effet Indésirable
EMOP	Enquête Modulaire Permanente auprès des ménages
FAPH	Faculté de Pharmacie
FM	Frottis Mince
FMOS	Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
g	Gramme
g/dl	Gramme par décilitre
GE	Goutte Epaisse
Hb	Hémoglobine
Hte	Hématocrite
ICEMR	International Center for Excellence in Malaria Research (Centre International d'Excellence en Recherche sur le Paludisme)
ICEMRWaf	International Center for Excellence in Malaria Research – West Africa (Centre International d'Excellence en Recherche sur le Paludisme -ouest africaine)
IEC	Information Education Communication
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IM	Intramusculaire
IP	Indice Plasmodique
IS	Indice Splénique
IV	Intraveineux
IVL	Intraveineux Lent

kg	Kilogramme
L	Litre
mg	Milligramme
mg/dl	Milligramme par décilitre
MILDA	Moustiquaires Imprégnées d'insecticide à Longue Durée d'Action
ml	Millilitre
mmHg	Millimètre de mercure
mmol	Milimole
mmol/l	Millimole par litre
MRTC	Malaria Research and Training Center (Centre de Recherche et de Formation sur le Paludisme)
NO	Monoxyde d'azote
ONG	Organisation Non Gouvernementale
<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. knowlesi</i>	<i>Plasmodium knowlesi</i>
<i>P. Laverania</i>	<i>Plasmodium Laverania</i>
<i>P. malariae</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
<i>P. ovale</i>	<i>Plasmodium ovale</i>
<i>P. ovale curtisi</i>	<i>Plasmodium ovale curtisi</i>
<i>P. ovale wallikeri</i>	<i>Plasmodium ovale wallikeri</i>
<i>P. Vinckeia</i>	<i>Plasmodium Vinckeia</i>
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
PID	Pulverisation Intradomicillère
PNLP	Programme National de Lutte contre le Paludisme
PPTE	Pays Pauvre Très Endetté
SIDA	Syndrome d'Immuno Déficience Acquise
SIMR	Surveillance Intégrée de la Maladie et la Riposte
SLIS	Système Local d'Informations Sanitaires publiques
SP	Sufadoxine Pyrimethamine
SPSS	Statistique Package for Social Science
suppo	Suppositoire
TAS	Tension Arterielle Systolique
TDR	Tests de Diagnostic Rapide
TNF	Tumor Necrosis Factor (Facteur nécrosant tissulaire)
TPI	Traitement intermittent préventif
USTTB	Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
WHO/OMS	World Health Organization (Organisation mondiale de la Santé)
α	Alpha
%	Pourcentage

/	Par rapport
<	Strictement inférieur
>	Strictement supérieure
≤	Inférieur ou égale
≥	Supérieur ou égale
°C	Degré Celsius
μl	Microlitre
μmol	Micromole
μmol/l	Micromole par litre

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures

Figure 1 : carte de la répartition mondiale du paludisme en 2017	5
Figure 2 : classification taxonomique du <i>Plasmodium</i>	6
Figure 3 : Cycle biologique du <i>Plasmodium</i> [25].....	12
Figure 4 : Village de Dangassa : Distribution géographique des ménages sélectionnés.....	40
Figure 5 : Dangassa et environ.....	41
Figure 6 : Répartition par tranche d'âge des participants de l'étude à Dangassa de juillet à octobre 2018.....	46
Figure 7 : répartition des participants de l'étude à Dangassa par sexe et par tranche d'âge de juillet à octobre 2018.....	46
Figure 8 : répartition des participants de l'étude ayant fait la CPS à Dangassa de juillet au mois d'octobre 2018 en fonction des tranches d'âge	47
Figure 9 : Comparaison de la prévalence entre les groupes 5-9 ans à Dangassa en 2018.....	53
Figure 10 : Comparaison de l'incidence en % chez les enfants de 5-9 ans à Dangassa en 2018	54
Figure 11 : temps d'apparition du premier épisode palustre après le début de la chimio prévention du paludisme saisonnier en fonction du bras de traitement à Dangassa en 2018.....	55

Liste des tableaux

Tableau I : classification du paludisme en fonction de l'IS et l'IP [28,29].....	14
Tableau II : Critères de gravité du paludisme à <i>plasmodium falciparum</i> . [40].....	19
Tableau III : Présentation et Posologie de l'Artemether 20 mg - Lumefantrine 120 mg, comprimé [41]	27
Tableau IV : Présentation et Posologie de l'artesunate-amodiaquine [41]	27
Tableau V : posologie de l'artemether injectable chez les enfants de 0 - 5 ans : ampoules de 20 mg [41]	29
Tableau VI : Posologie de l'artemether injectable chez les sujets de plus de 5 ans : ampoules de 80 mg [41]	30
Tableau VII : Présentation et posologie de l'artesunate suppositoire [41]	31
Tableau VIII : répartition selon le statut scolaire et par tranche d'âge des participants de l'étude ayant fait la CPS à Dangassa de juillet à octobre 2018.....	47
Tableau IX : répartition des participants de l'étude en fonction du quartier.....	48
Tableau X : répartition par visite et par tranche d'âge des participants de l'étude ayant fait la CPS à Dangassa en 2018.....	48
Tableau XI : Taux de couverture de la CPS par visite et par tranche d'âge à Dangassa de juillet à octobre 2018.....	49
Tableau XII : Fréquence de la GE positive chez les participants de l'étude à leur première visite CPS à Dangassa de juillet à octobre 2018.	49
Tableau XIII : La prévalence de l'infection palustre par mois et par tranche d'âge selon les résultats de la GE positive à Dangassa en 2018.....	49
Tableau XIV : Les phénotypes en fonction du TDR positif	50
Tableau XV : Les phénotypes en fonction de la GE positive.....	50
Tableau XVI : Le taux d'hémoglobine moyen par tranche d'âge	50
Tableau XVII : fréquence de l'anémie selon la période (taux d'Hb inférieur à 9,5g/dl) des participants de l'étude.	51
Tableau XVIII : résultats de la GE des participants de l'étude après être vue à la visite CPS (PCD). 51	

Tableau XIX : résultats de la GE des participants de l'étude n'ayant pas été vus à la visite CPS (PCD)	52
Tableau XX : Incidence de l'infection palustre des participants de l'étude ayant bénéficié ou non de la CPS	52
Tableau XXI : Incidence de l'infection palustre des participants vue ou non vue à la visite CPS dans le bras contrôle.	53
Tableau XXII : Incidence globale des participants de l'étude vue et non vue en fonctions du statut de traitement CPS.....	53
Tableau XXIII : nombre de jours entre l'administration de la première dose de CPS et l'observation du premier épisode de paludisme confirmé.....	54

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
OBJECTIFS	3
1. Objectif général	3
2. Objectifs spécifiques	3
1. GENERALITES	4
1.1. Définition.....	4
1.2. Problématique.....	4
1.3. Epidémiologie	5
1.3.1. Répartition géographique	5
1.3.2. Agent pathogène.....	6
1.4. Groupes à haut risque	8
1.5. Cycle de vie des parasites du paludisme	10
1.5.1. Chez l'homme.....	10
1.5.2. Cycle chez le moustique (sporogonie).....	12
1.6. Autres Modes de transmission et facteurs favorisants.....	13
1.7. Classification de l'endémicité du paludisme	13
1.8. Physiopathologie	14
1.9. Clinique	17
1.9.1. Accès palustre de primo-invasion à <i>P. falciparum</i>	17
1.9.2. Accès palustre à fièvre périodique.....	18
1.9.3. Le paludisme grave et compliqué.....	18
1.9.4. Critères de gravité définis par l'OMS	18
1.9.5. Autres complications	19
1.10. Formes cliniques.....	21
1.10.1. Paludisme chez l'enfant	21
1.10.2. Paludisme de l'adulte	22
1.10.3. Paludisme chez la femme enceinte.....	22
1.10.4. Paludisme sous chimio prophylaxie	22
1.10.5. Paludisme transfusionnel et paludisme post-transplantation.....	22
1.10.6. Le paludisme et l'infection à VIH/Sida.....	23
1.11. Diagnostic.....	24
1.11.1. Diagnostic de certitude	24
1.12. Traitement	26

1.12.1. Traitement curatif	26
1.12.2. Actions préventives	34
1.13. Chimio prévention du Paludisme Saisonnier (CPS).....	36
2. METHODOLOGIE	40
2.1. Cadre et lieu de l'étude.....	40
2.1.1. Cadre	40
2.1.2. Site d'étude.....	40
2.2. Type d'étude.....	43
2.3. Période d'étude.....	43
2.4. Données collectées	44
2.5. Gestion et analyse des données	45
2.6. Aspects éthiques	45
3. RESULTATS.....	46
4. COMMENTAIRE ET DISCUSSIONS	56
4.1 Limite de l'étude	56
4.2 Par rapport aux données sociodémographiques.....	56
4.3 Par rapport à la couverture de la CPS.....	57
4.4 Par rapport à la prévalence	57
4.5 Variation en fonction des tranches d'âge	58
4.6 Par rapport à l'incidence.....	58
4.7 Variation temporelle de l'incidence	58
4.8 Par rapport au suivi.....	59
CONCLUSION.....	60
RECOMMANDATION	61
ANNEXES.....	69
Fiche signalétique.....	69
summary	70
Serment d'Hippocrate.....	71

INTRODUCTION

Le paludisme représente un problème de santé publique en particulier dans les pays tropicaux. Il s'agit d'une parasitose provoquée par la présence et la multiplication d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*. Le parasite est transmis à l'homme par la piquûre de moustiques femelle infectés lors de son repas sanguin, du genre Anophèles [1].

Selon les estimations de l'OMS au niveau mondial en 2018, le nombre des cas de paludisme est de 219 millions et 435000 décès. Environ 61% des décès enregistrés chez les enfants de moins de 5 ans en Afrique sub-saharienne sont associés au paludisme, faisant d'eux avec les femmes enceintes les couches les plus vulnérable [1]. Au Mali, le paludisme constitue 32% des motifs de consultation selon l'annuaire statistique du système local d'informations sanitaires publiques (SLIS 2017). Sa prévalence nationale est de 35,7% chez les enfants moins de 5 ans selon le dernier rapport sur les indicateurs du paludisme en 2015.

Les interventions mises en œuvre par le programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) dans le cadre du plan stratégique globale de l'OMS sont : l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action (MILDA), la pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticides, l'accès rapide aux tests de diagnostic en cas de suspicion du paludisme, Le traitement des cas confirmés par des associations médicamenteuses à base d'artémisinine, et le traitement préventif intermittent au cours des consultations prénatales. Ces stratégies ont contribué à une diminution de la prévalence du paludisme.

Sur la base de nouvelles données factuelles, l'OMS recommande en 2012 la chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS), comme une intervention supplémentaire pour lutter contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* dans les zones où plus de la moitié des cas de paludisme sont observés sur une période de 4 à 5 mois sur l'année. Elle a pour objectif premier la réduction de la mortalité infantile dans les pays endémiques [3]. Son effet bénéfique sur les indicateurs palustres a été rapporté dans les études. Il s'agit selon les experts de l'OMS d'une intervention efficace, Peu coûteuse, sûre et réalisable en vue de la prévention du paludisme chez des enfants de moins de cinq ans infectés ou non à intervalles réguliers en zones de forte transmission saisonnière du paludisme [2]. Au Mali elle a été introduite pour la première fois dans des sites sentinelles en 2015. Depuis 2016 elle couvre toute l'étendue du territoire et cible les enfants âgés de 3 à 59 mois pendant la saison des pluies qui est de surcroit la saison de forte transmission du paludisme dans ce pays.

Cependant, plusieurs pays dont le Mali ont rapporté des taux d'incidence et de prévalence plus élevés chez les enfants âgés de 5 à 14 ans qui ne sont pas pourtant la cible de cette stratégie qui avait comme premier objectif la réduction de la mortalité infantile dans les pays endémiques [3]. Les données récentes collectées à Dangassa (projet International Center for Excellence in Malaria Research – ICEMR) sur une cohorte de 1400 participants tous âges confondus, ont montré la même tendance avec deux à trois fois plus de cas de paludisme et d'infection palustre chez les enfants de 5ans et plus que les plus jeunes (Données non publiées).

Cette étude pilote qui s'est déroulée en 2018 pendant la saison de transmission du paludisme à Dangassa a porté sur les enfants de moins de 5ans (selon la routine) et ceux de 5-9 ans. Cela témoigne que malgré ces interventions, le paludisme demeure un réel problème de santé publique. Peu d'études ont été réalisées pour déterminer les indicateurs du paludisme chez les enfants de la tranche d'âge 60 mois à 9 ans, ce qui nous a incité à réaliser ce travail.

OBJECTIFS

1. Objectif général

Evaluer l'impact de la CPS sur l'incidence et la prévalence du paludisme chez les enfants de 3 mois à 9 ans au cours d'une campagne de CPS 2018.

2. Objectifs spécifiques

- Déterminer la couverture CPS par passage et par tranche d'âge pendant la campagne CPS de l'année 2018 ;
- Déterminer la prévalence de l'infection palustre par mois et par tranche d'âge juste avant l'administration du traitement CPS ;
- Déterminer l'incidence du paludisme par tranche d'âge en fonction du statut de traitement CPS entre deux passages successifs ;
- Comparer la prévalence de l'infection palustre et l'incidence de la maladie chez les 5 à 9ans entre le groupe d'intervention (ayant reçu la CPS) et un groupe de contrôle (n'ayant pas reçu la CPS) ;
- Déterminer chez les enfants ayant reçu la CPS, le nombre de jours entre l'administration de la première dose de CPS et l'observation du premier épisode de paludisme confirmé.

1. GENERALITES

1.1. Définition

- **Le paludisme** est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante se traduisant aussi par des troubles digestifs. Elle est due à la présence et à la multiplication dans l'organisme d'un hématozoaire du genre plasmodium transmis à l'Homme essentiellement par la piqûre d'un moustique (la femelle du genre Anopheles) infecté, et plus rarement lors d'une transfusion sanguine ou par transmission mère-enfant pendant la grossesse [4].
- **Une étude pilote ou projet pilote** est une étude préliminaire à petite échelle menée afin de déterminer la faisabilité, le temps, le coût, les risques et le plan avant de mener un projet similaire à plus grande échelle [5].
- **La prévalence** désigne l'état de santé d'une population à un moment donné. La prévalence d'une maladie particulière représente ainsi le nombre de personnes atteintes par cette maladie à un instant donné [6].
- **L'incidence** d'une maladie est une mesure de l'état de santé d'une population dénombant le nombre de nouveaux cas sur une période donnée [7].

1.2. Problématique

L'ampleur du paludisme n'est plus à démontrer. Il reste un problème sanitaire majeur, la situation s'est aggravée au cours des dernières décennies avec l'apparition et la propagation de zones de résistance du parasite aux antipaludiques les plus accessibles financièrement aux populations et la résistance du vecteur aux insecticides les plus couramment utilisés. [8]

Le paludisme est la première cause de mortalité dans la plupart des pays d'Afrique au sud du Sahara. Cette zone représente toujours une part disproportionnée de la charge mondiale du paludisme. En 2016, on enregistrait 90% des cas et 91% des décès dus à cette maladie. [1]. Également, 80% des décès liés au paludisme surviennent dans 15 pays localisés en Afrique subsaharien y compris le Mali. En 2017, les statistiques font état de 2 097 797 cas de paludisme au Mali dont 673 574 cas graves. Les enfants demeurent les plus vulnérables. Avec près de 67 % de morts d'enfants par an, le fléau est la première cause de décès infantiles [9].

Selon le (PNLP), le paludisme est la cause de 40 % des consultations médicales au Mali. La maladie est grandement responsable du fort taux d'absentéisme dans les écoles. Car elle est la

première urgence médicale parasitaire du fait de son taux important de morbi-mortalité surtout chez les jeunes enfants et chez les femmes enceintes. [10]

1.3. Epidémiologie

1.3.1. Répartition géographique

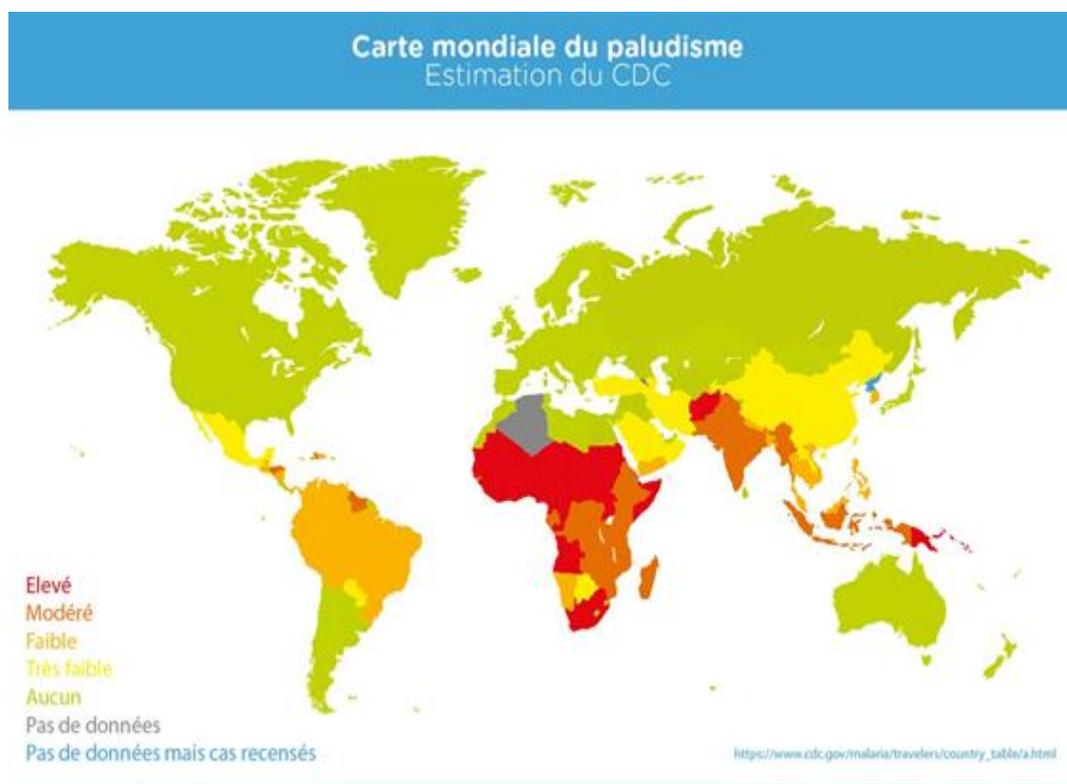


Figure 1 : carte de la répartition mondiale du paludisme en 2017

La carte figurant dans ce chapitre montre la répartition actuelle du paludisme dans le monde : Le risque pour un voyageur de contracter le paludisme est extrêmement variable d'un pays à l'autre, voire d'une région à l'autre dans un même pays. C'est un facteur à prendre en compte lorsqu'on doit décider des mesures préventives appropriées [11].

1.3.2. Agent pathogène

1.3.2.1. Taxonomie

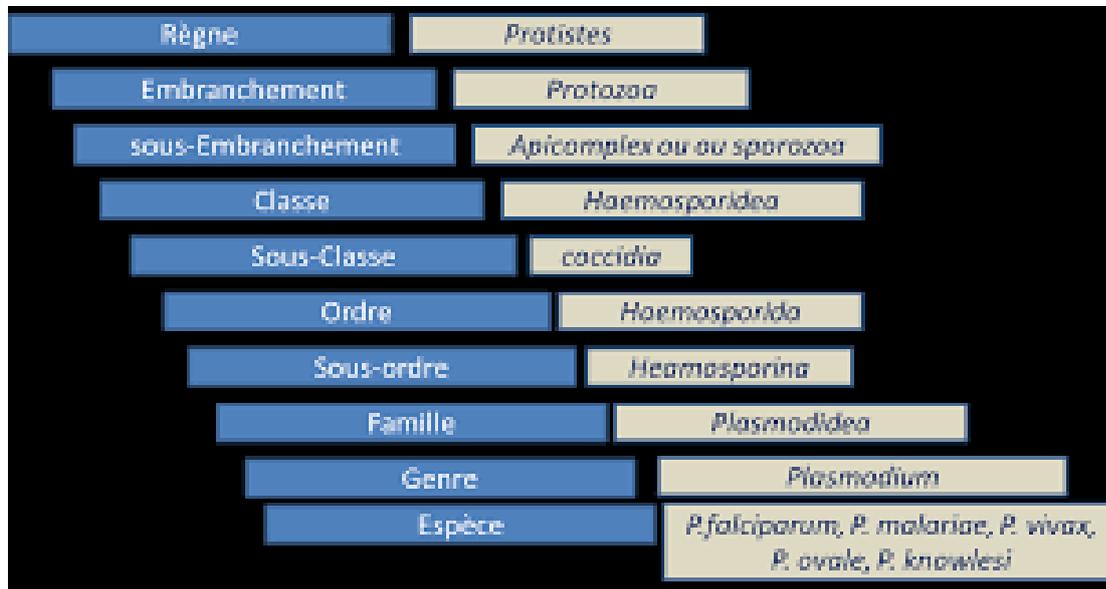


Figure 2 : classification taxonomique du *Plasmodium*

Les plasmodies appartiennent au Règne des Protistes, au Phylum (ou embranchement) des Protozoa, au sous-phylum des Apicomplexa (sporozoa), à la Classe des Haemosporidea, à la Sous-classe des Coccidia, à l'Ordre des Haemosporida, au Sousordre des Haemosporina, à la Famille des Plasmodidae et au Genre Plasmodium.

Les 6 genres Plasmodium comprend 172 espèces qui infectent les oiseaux, les reptiles et les mammifères. Les autres genres du même groupe comprennent Hepatocystis, Haemoproteus et Leucocytozoon, dont aucun n'est infectieux pour l'homme. Le genre Plasmodium est subdivisé en 10 sous-genres. Les parasites des humains et des primates font tous partie soit du sous-genre Plasmodium (Plasmodium) soit du sous-genre P. (Laverania), alors que toutes les autres espèces infectant les mammifères font partie du sous-genre hétérogène P. (Vinckeia). Les différents sous-genres se distinguent les uns des autres par des caractères morphologiques et des particularités du cycle biologique [12].

1.3.2.2. Espèces

Le paludisme est transmis par un protozoaire du genre *Plasmodium*. Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* touchant diverses espèces animales, mais seulement cinq de ces espèces sont retrouvées en pathologie humaine [13]. Tel que *P. falciparum*, *P. vivax*, *P.*

ovale, *P. malariae* et des cas de plus en plus nombreux d'infections humaines par le parasite du singe, *P. knowlesi*, dans les régions boisées de l'Asie du Sud-est.

❖ *Plasmodium falciparum*

C'est l'espèce plasmodiale la plus répandue et la plus redoutable au monde surtout dans les zones tropicales et subtropicales. Elle représente 85 à 90% de la formule parasitaire au Mali. Il est le parasite du paludisme le plus prévalent en Afrique subsaharienne. Il est à l'origine de 99 % des cas de paludisme estimés en 2016. Il se transmet pendant toute l'année dans les régions équatoriales avec des recrudescences saisonnières, tandis que cette transmission ne survient qu'en période chaude et humide dans les régions subtropicales [15] Sa transmission s'interrompt lorsque la température tombe en dessous de 18°C. Cela explique aussi que, quelle que soit la latitude, le paludisme n'est plus transmis en altitude (au-dessus de 1500 mètres en Afrique et 2500 mètres en Amérique et en Asie). *P. falciparum* est responsable des formes cliniques potentiellement mortelles, notamment le neuropaludisme. L'évolution se fait d'un seul tenant après une incubation de 7 à 12 jours [13].

❖ *Plasmodium vivax*

Très largement répandu en Amérique du Sud et en Asie, il est beaucoup plus rarement observé en Afrique. Les érythrocytes du groupe sanguin Duffy négatif (observé chez la majorité des sujets originaires d'Afrique de l'Ouest) ne possèdent pas le récepteur membranaire nécessaire à l'infection par *P. vivax*. Sa transmission s'arrête en dessous de 15°. Sa période d'incubation est de 11 à 13 jours, mais on peut observer des rechutes (accès de reviviscence) pendant 3 à 4 ans. L'affection par *P. vivax* est classiquement considérée comme bénigne (fièvre tierce bénigne, c'est-à-dire due à un cycle érythrocytaire de 48 heures) mais en zone d'endémie il peut avoir des répercussions graves sur l'état de santé des populations, notamment par l'intermédiaire des anémies chez l'enfant. De plus on commence à voir surgir quelques résistances médicamenteuses à *P. vivax* [13].

❖ *Plasmodium ovale*

Essentiellement présent dans les pays d'Afrique de l'Ouest et dans les îles du Pacifique occidental, provoque une fièvre tierce bénigne. Il est biologiquement et morphologiquement très semblable à *P. vivax*. Cependant, contrairement à ce dernier, *P. ovale* peut infester des individus dont le groupe sanguin est Duffy-négatif. Ce qui explique la plus grande prévalence de *P. ovale* (par rapport à *P. vivax*) en Afrique de l'Ouest. Les manifestations cliniques sont généralement modérées. Son évolution est bénigne mais on peut observer, comme avec *P.*

vivax, des rechutes tardives (5 ans). Son incubation peut aller de 15 jours au minimum jusqu'à 4 ans [13]. Les méthodes génétiques ont montré que *P. ovale* se compose de deux sous-espèces, *P. ovale curtisi* et *P. ovale wallikeri* [16].

❖ *Plasmodium malariae*

Il sévit en Afrique, de manière beaucoup plus sporadique. Il se différencie des autres espèces par une incubation plus longue (15 à 21 jours), par une périodicité différente de la fièvre (cycle érythrocytaire de 72 heures responsable d'une fièvre quarte) et surtout par sa capacité à entraîner des reviviscences très tardives (jusqu'à 20 ans après le retour de la zone d'endémie). Les mécanismes physiopathologiques responsables de ces reviviscences tardives ne sont pas totalement élucidés. L'infection est bénigne mais *P. malariae* peut parfois entraîner des complications rénales [17].

❖ *Plasmodium knowlesi*

Il sévit en Asie du sud-est (particulièrement en Malaisie, à Bornéo), en zone forestière car il touchait initialement le singe. Il est morphologiquement proche de *P. malariae* et se différencie des autres espèces par un cycle érythrocytaire de 24 heures responsable d'une fièvre quotidienne. Il existe de rares formes graves, voire mortelles, avec forte parasitémie [13].

❖ *Plasmodium cynomolgi*

Cette espèce simienne a été décrite chez l'homme, pas encore citée par l'OMS [14].

1.4. Groupes à haut risque

Certains groupes dans la population courent un risque beaucoup plus élevé que d'autres de contracter le paludisme, et d'être atteint de la forme sévère de la maladie. Il s'agit des nourrissons, des enfants de moins de 5 ans, des femmes enceintes, des patients infectés par le VIH/sida ainsi que des migrants non immunisés, des populations mobiles et des voyageurs. Les programmes nationaux de lutte antipaludique doivent prendre des mesures spéciales pour protéger ces groupes de population d'une infection palustre, en prenant en compte leurs circonstances particulières [18].

✓ **Enfants**

Le paludisme de l'enfant apparaît après la disparition de la protection du nouveau-né par les anticorps maternels à 6 mois et le remplacement progressif de l'hémoglobine fœtal (HbF) par l'hémoglobine A (HbA) après l'âge de 3 mois. L'enfant acquiert une immunité labile et

incomplète, au prix de nombreux épisodes palustres. Le paludisme est la première cause de mortalité infantile mondiale et la première cause des convulsions fébriles en Afrique noire [13]. Le diagnostic, parfois difficile, doit être envisagé devant tout syndrome fébrile, et insister d'emblée sur la nécessité d'un traitement rapide et efficace devant tout cas confirmé de paludisme.

✓ **Femme enceinte**

Le paludisme et la grossesse sont deux situations qui s'aggravent mutuellement. Le paludisme est plus grave et plus fréquent au cours de la grossesse, surtout pendant le 3^{ème} trimestre et à l'accouchement, provoquant une importante morbidité et mortalité maternelle, foétale et périnatale [19]. Les conséquences du paludisme au cours de la grossesse sont très variables en fonction des zones de transmission et le niveau d'immunité acquise contre le paludisme. Dans les zones d'endémie palustre, la grossesse s'accompagne d'une certaine diminution de l'immunité acquise surtout chez la primigeste. Toutefois, le paludisme reste assez souvent latent provoquant fréquemment l'anémie. Lorsque cette anémie est sévère elle augmente la mortalité maternelle et foétale. Par contre le paludisme est aussi responsable du faible poids du nouveau-né.[15]. Les accès répétés de paludisme peuvent perturber le fonctionnement hypophysaire et entraîner une stérilité. Par ailleurs, la nidation peut être perturbée chez les femmes atteintes de paludisme viscéral évolutif, avec une splénomégalie importante. Au début de la grossesse, le paludisme entraîne une accentuation des « signes sympathiques » de la grossesse. A l'approche du terme, le paludisme est un facteur important de prématurité, de dystocies dynamiques probablement liées à une hypoxie utérine. Dans le post-partum, le paludisme peut évoquer une fièvre puerpérale. Il a été démontré dans certaines études que Les primigestes sont plus susceptibles de faire le paludisme que les multigestes [20]. En définitif Le paludisme de la mère retentit bien évidemment sur le fœtus. Une fois le risque d'avortement ou d'accouchement prématuré écarté, le fœtus naît avec un poids plus faible que le fœtus né de mère saine, avec un risque de mortalité dans 6% des cas [19].

✓ **Le paludisme chez les patients infectés par le VIH/sida**

Une co-infection et l'interaction entre les 2 maladies ont des implications majeures sur la santé publique. L'infection à VIH augmente le risque d'infection palustre, d'infection palustre sévère et de décès tandis que le paludisme peut aggraver un sida clinique [17]. A cet effet Le VIH provoque une baisse progressive des lymphocytes CD4. Or, la réponse immunitaire au paludisme est dépendante du taux de CD4. En cas de co-infection paludisme-VIH, la

parasitémie (nombre de parasites dans le sang) est plus élevée. Elle est inversement corrélée au taux de CD4. En zone épidémique du paludisme (transmission saisonnière), les accès palustres sont plus sévères chez les personnes infectées par le VIH. En zone endémique, les accès palustres sont plus fréquents chez les personnes infectées par le VIH. Chez l'enfant infecté par le VIH, l'anémie est fréquente et peut être due à plusieurs facteurs en dehors du paludisme : malnutrition et carence en fer, en acide folique et/ou en vitamine B12, infections à répétitions, syndrome inflammatoire, prise de médicaments contribuant à l'anémie (ex : zidovudine (AZT ou ZDV)). Chez l'enfant infecté par le VIH dont l'hémoglobine est déjà abaissée, une anémie aiguë secondaire à un accès palustre peut mettre en jeu le pronostic vital [21].

✓ **Le paludisme chez les migrants et les populations mobiles**

Les migrants, les réfugiés et autres groupes de population mobiles souvent considérés comme des populations difficiles à atteindre ou cachées, ils n'ont souvent pas d'immunité partielle contre le paludisme ils sont par contre confrontés à des facteurs de risques qui limitent leur accès à la prévention, aux tests de diagnostic, aux services thérapeutiques et aux autres soins de santé. La mobilité humaine depuis les zones de forte transmission peut provoquer l'importation de cas de paludisme et la réintroduction potentielle de la maladie dans les zones de faible transmission ou sans paludisme [18,22].

1.5. Cycle de vie des parasites du paludisme

Le cycle se déroule successivement chez l'**homme** (phase asexuée chez l'hôte intermédiaire) et chez l'**anophèle** (phase sexuée chez l'hôte définitif). Chez l'homme le cycle est lui-même divisé en 2 phases.

- ✓ La phase hépatique ou pré-érythrocytaire (= exo-érythrocytaire) : elle correspond à la phase d'incubation, cliniquement, asymptomatique.
- ✓ La phase sanguine ou érythrocytaire : elle correspond à la phase clinique de la maladie [17].

1.5.1. Chez l'homme

- **Schizogonie pré-érythrocytaire**

Elle correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique. Les sporozoïtes inoculés par l'anophèle femelle lors de son repas sanguin restent pendant une trentaine de minutes maximum dans la peau, la lymphe et le sang, puis envahissent les hépatocytes en

quelques minutes grâce à une interaction entre la protéine majeure de la surface du sporozoïte (CSP) et un récepteur spécifique situé sur la membrane plasmique de l'hépatocyte du côté de l'espace de Disse (espace en contact avec le sang circulant). Le sporozoïte entre alors en phase de réplication au sein de la vacuole parasitophore et de la prolifération intracellulaire qui repousse en périphérie le noyau de la cellule. Ce dernier finit par constituer une masse multinucléée appelée schizonte (schizonte hépatocytaire). Après quelques jours de maturation, ces schizontes éclatent et libèrent de milliers de mérozoïtes dans la circulation sanguine. Cette phase de multiplication est asymptomatique et dure de 8 à 15 jours selon les espèces. La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes [13]. Dans les infections à *P. vivax* et à *P. ovale*, on peut observer les formes dormantes appelées hypnozoïtes (schizogonie hépatique retardée) entraînant la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs mois après l'infection, expliquant ainsi les rechutes tardives observées avec deux espèces [23].

- **Schizogonie érythrocytaire**

Elle correspond à la phase clinique de l'infection palustre, les symptômes sont d'intensités variables en fonction du profil immunitaire de la personne infectée. Les mérozoïtes libérés lors de la rupture des schizontes hépatocytaires vont débiter le cycle sanguin asexué de prolifération en infectant les érythrocytes. Le mérozoïte pénètre grâce à un processus parasitaire actif et se différencie au sein de la vacuole parasitophore en anneau, puis en trophozoïte, stade à partir duquel une intense phase répliquative commence. Il donne alors naissance au schizonte qui, après une segmentation montre une forme caractéristique de rosace, entraînant la destruction des globules rouges et la libération de 8 à 32 mérozoïtes. Ces mérozoïtes vont rapidement réinfecter d'autres érythrocytes sains et commencer un nouveau cycle de réplication. L'ensemble de ce cycle dure 48 à 72 heures selon l'espèce plasmodiale.

L'apparition des gamétocytes a lieu après un certain nombre de cycles, généralement vers la deuxième semaine qui suit l'infection et ces formes peuvent persister plusieurs semaines après la guérison. Certains mérozoïtes subissent une maturation accompagnée d'une différenciation sexuée et se transforment en gamétocytes mâle et femelle. A la suite d'une nouvelle piqûre lors de son repas sanguin, les gamétocytes mâles et femelles (au dimorphisme sexuel marqué) sont ingérés par l'anophèle pour un nouveau cycle [17,23].

1.5.2. Cycle chez le moustique (sporogonie)

Les gamétocytes ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté, se transforment en gamètes mâle et femelle qui fusionnent en un œuf libre, mobile, dénommé ookinète. Cet ookinète quitte la lumière du tube digestif, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac et se transforme en oocyste [13]. Les cellules parasites se multiplient à l'intérieur de cet oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. Ces sporozoïtes sont les formes infectantes, prêtes à être inoculées avec la salive du moustique lors d'un repas sanguin sur un hôte vertébré. La durée du développement sporogonique du *Plasmodium* varie en fonction des conditions climatiques : entre 9 et 20 jours pour *P. falciparum* (30°C et 20°C), un peu plus rapide pour *P. vivax* à températures équivalentes (l'espèce tolère aussi des températures plus basses : 18 °C), plus long pour *P. malariae*. Chez le moustique, l'ensemble de ce cycle se déroule de 9 à 40 jours, suivant la température extérieure et les espèces en cause. La durée de vie de l'anophèle est d'environ 30 jours [23,24].

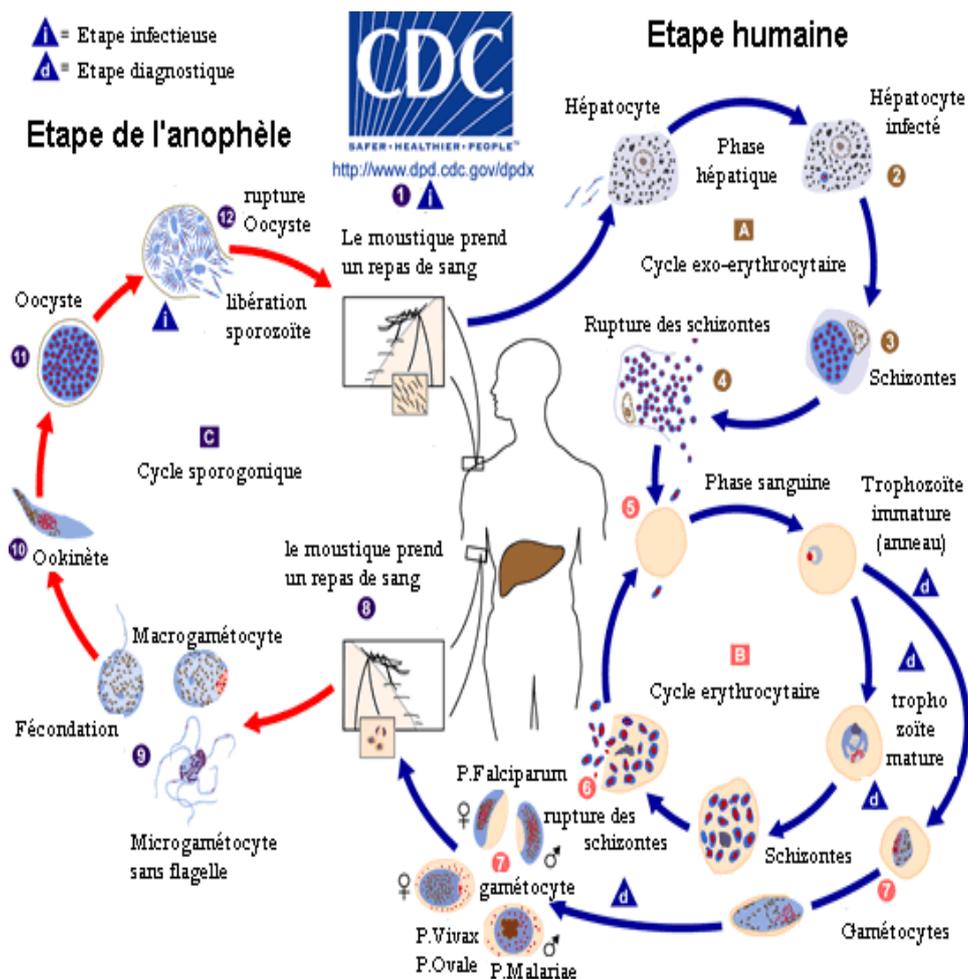


Figure 3 : Cycle biologique du *Plasmodium* [25].

1.6. Autres Modes de transmission et facteurs favorisants

En plus des trois principaux modes de transmission du paludisme : la piqûre d'un anophèle femelle infesté (principal mode de transmission), la transmission accidentelle par transfusion sanguine, ou par piqûre d'aiguille, et la transmission congénitale de la mère à l'enfant pendant la grossesse ou l'accouchement, La phase sanguine du cycle rend possible d'autres modes de contamination telles que la transmission, par greffe d'organe [15].

Les facteurs favorisant la transmission sont La nature des sols, le régime des pluies, la température et donc l'altitude, la végétation naturelle ou l'agriculture et Les facteurs anthropiques (barrage, irrigations, déforestation, transports, migration, etc.) [26] rendent les collections d'eau plus ou moins propices au développement des espèces vectrices. Il en existe plus de 400 espèces de moustiques Anophèles dans le monde ; Dont les plus virulentes, qui prédominent en Afrique, sont *A. gambiae*, *A. arabiensis* et *A. funestus*.

1.7. Classification de l'endémicité du paludisme

Classification en fonction de l'indice splénique et du taux de parasitémie

Les indices qui permettent de classer les zones de transmission du paludisme sont en fonction des facteurs qui conditionnent l'épidémiologie du paludisme. L'indice de stabilité permet de classer le paludisme en deux zones :

- ✓ Les zones de paludisme stable ou endémique : la transmission du paludisme est longue et intense entraînant une prémunition permettant aux individus de limiter les manifestations cliniques graves chez les jeunes enfants.
- ✓ Les zones de paludisme instable ou épidémique : la transmission du paludisme est très courte et il sévit sous forme épidémique. Ce caractère épisodique de la transmission ne permet pas le développement de la prémunition. Tous les individus sont à risque de développer la maladie [27].

Tableau I : classification du paludisme en fonction de l'IS et l'IP [28,29].

Niveau d'endémicité	IP (Yaoundé, 1962)	IS (Kampala, 1950)	Caractéristiques de la transmission
Hypoendémiques	<10% enfants de 6 mois-11ans	<10% chez les Enfants de 2-9 ans	Sporadique
Mésoendémique	11-50% Enfants de 2-9 ans	11-50% chez les Enfants de 2-9 ans	Périodique en fonction de la pluviométrie
Hyperendémique	50-75% Enfants de 2-9 ans	50-75% chez les Enfants de 2-9 ans	Intense
Holoendémique	>75% Enfants de 2-9 ans	>75% chez les Enfants de 2-9 ans	Peut survenir toute l'année

IP : *Indice Plasmodique* ; **IS** : *Indice Splénique*.

Au Mali, il y a une extrême variabilité de la situation épidémiologique en fonction des faciès géo climatiques. Il existe cinq modalités épidémiologiques de transmission du paludisme [30].

- Une zone soudano-guinéenne à transmission saisonnière longue ≥ 6 mois. Dans cette zone, l'indice plasmodique (IP) chez les enfants est $\geq 80\%$. L'état de la prémunition est acquis vers l'âge de 5-6 ans au prix d'une forte mortalité infantile.
- Une zone sahélienne à transmission saisonnière courte ≤ 3 mois. Dans cette zone, l'IP se situe entre 50-70%. L'état de prémunition est rarement atteint avant l'âge de 9-10 ans ;
- Une zone de transmission sporadique voire épidémique correspondant aux régions du Nord et à certaines localités des régions de Koulikoro et de Kayes. L'IP est en dessous de 5%. Tous les groupes d'âge sont à risque de paludisme grave ;
- Des zones de transmission bi ou plurimodales comprenant le delta intérieur du fleuve Niger et les zones de barrage et de riziculture (Manatali, Markala, Selingué). L'IP se situe entre 40-50%. L'anémie reste un phénotype clinique important de la maladie ;
- Des zones peu propices à l'impaludation particulièrement dans les milieux urbains comme Bamako et Mopti où le paludisme est hypoendémique. L'IP est $\leq 10\%$ et les adultes peuvent faire des formes graves et compliquées de la maladie.

1.8. Physiopathologie

Les symptômes du paludisme commencent à partir du stade intra-érythrocytaire du cycle de développement du parasite. Les manifestations cliniques sont dues à des interactions entre le parasite et l'hôte entraînant la destruction des hématies hôtes et la libération simultanée et

massive des formes mérogoniques. La périodicité des schizogonies permet donc la distinction entre les fièvres tierces (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*) et quartes (*P. malariae*) chez l'homme [31]. La fièvre est surtout liée à la libération d'une substance pyrogène (hémozoïne) lors de l'éclatement des globules rouge parasités. Des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, l'IL-2, l'IL-6 et TNF- α) sont produites au cours de cette interaction entraînant aussi des effets pyrogènes [13]. La destruction des globules rouges conduit à l'anémie d'installation progressive ainsi que d'autres mécanismes auto-immunitaires tels que la fixation de l'antigène plasmodial soluble sur les membranes érythrocytaires, l'action de facteurs plasmatiques libérés par les parasites fragilisant les parois érythrocytaires et l'activité opsonisante d'autres produits du métabolisme parasitaire favorisant la phagocytose des hématies par les monocytes [32].

La physiopathologie du paludisme est encore imparfaitement connue mais les répercussions de l'infection palustre sur certains organes ont été bien décrites. [17,33]

- **Le sang**

La phase de schizogonie érythrocytaire entraîne une hémolyse responsable d'une anémie d'installation progressive grave chez les jeunes enfants et les femmes enceintes. L'hémoglobine libérée par l'hémolyse provoque une surcharge rénale et est partiellement transformée en bilirubine dans le foie. L'excès est éliminé dans les urines entraînant une hémoglobinurie. D'autre part l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite amène la précipitation dans son cytoplasme de granules de pigment (hémozoïne). Le pigment, accumulé dans le cytoplasme du schizonte, est relargué dans le plasma lors de la libération des mérozoïtes.

Il est alors phagocyté par les monocytes-macrophages et les polynucléaires neutrophiles (leucocytes mélanifères).

L'hémosidérine, de couleur jaune sombre, provient de la transformation de l'hémoglobine et de l'hémozoïne par les histiocytes dont la libération lors de l'éclatement du globule rouge est en partie responsable de la fièvre. Les plaquettes sont séquestrées par des mécanismes, encore mal précisés, probablement immunologiques. La conséquence en est une thrombopénie, perturbation biologique fréquemment observée au cours du paludisme.

- **La rate**

La rate est hypertrophique, molle et congestive. Sa couleur caractéristique, rouge foncé, parfois brune est due à l'accumulation du pigment internalisé par les phagocytes. L'augmentation de volume est provoquée par l'hypertrophie de la pulpe blanche (lymphocytes, cellules réticulaires, macrophages). L'activité phagocytaire concerne les globules rouges parasites, les débris cellulaires, le pigment parasitaire. Histologiquement, au cours du paludisme viscéral évolutif, la rate est énorme, fibro-congestive et foncée à la coupe avec une hyperplasie lymphoïde et histiocytaire mais les parasites y sont rares.

- **Le foie**

La schizogonie exo-érythrocytaire ne produit aucune lésion inflammatoire. La destruction par les schizontes d'un certain nombre de cellules parenchymateuses passe inaperçue.

On observe une hyperplasie des cellules de Kupffer chargées de la phagocytose des débris cellulaires et de l'hémozoïne, associée à des dépôts d'hémosidérine. Ultérieurement les dépôts de pigment envahissent les espaces portes au sein d'infiltrats lympho-histiocytaires.

- **Physiopathologie de l'accès grave**

Le neuropaludisme et l'anémie sont les complications majeures du paludisme à *P. falciparum*. Les mécanismes physiopathologiques évoqués pour expliquer l'apparition de ces formes graves sont la séquestration d'hématies parasitées par des formes matures de *Plasmodium* et l'intervention de cytokines ou autres médiateurs [13,34]. La séquestration est le mécanisme prépondérant du neuropaludisme. Elle peut être schématiquement décomposée en plusieurs phénomènes :

- **Le phénomène de l'auto- agglutination**

Il s'agit d'un regroupement des érythrocytes infectés entre eux pour former des micros agrégats susceptibles d'obstruer les capillaires profonds. L'auto-agglutination des hématies parasitées a été observée sur de nombreuses souches de *P. falciparum* étudiées en culture au laboratoire. Ce phénomène a été observé chez les patients porteurs de forte parasitémie en dehors de tout phénotype d'adhésion. [35,36] ;

- **Le phénomène de formation des rosettes ou « rosetting »**

Les hématies parasitées ont la faculté d'attirer au tour d'elles des hématies non-infectées pour former des rosettes : c'est le phénomène de « rosetting ». Il aboutit à la formation d'un agrégat qui contribue à l'obstruction des petits vaisseaux sanguins. Ce phénomène a été bien étudié in-vitro sur des lignées cellulaires (fibroblastes). La formation de rosettes constitue un

mode de protection pour le parasite contre le système phagocytaire de la rate et exerce un effet délétère pour l'hôte par blocage du flux sanguin [37] ;

- **Le phénomène de cytoadhérence**

La cytoadhérence correspond à l'adhésion des hématies parasitées aux cellules endothéliales vasculaire ou aux cellules trophoblastiques placentaire [34]. C'est le mécanisme qui a été le mieux étudié ces dernières années. Ce phénomène permet au *Plasmodium* de se développer plus facilement grâce à un environnement gazeux favorable, d'échapper à la clairance splénique et provoquer l'obstruction des micro-vaisseaux surtout au niveau cérébral qui semble être la principale cause du neuropaludisme. La séquestration entraînerait une dilatation des micro-vaisseaux par la libération du monoxyde d'azote (NO), responsable de l'œdème cérébral et pulmonaire [36]. Les hématies parasitées expriment à leur surface des protubérances (knobs) qui semblent jouer un rôle important dans leur adhésion aux cellules endothéliales [39]. L'adhésion des hématies parasitées à ces récepteurs entraîne leur séquestration à l'intérieur de la microcirculation. La séquestration permet aux hématies parasitées d'échapper à la clairance splénique et contribue à la gravité du paludisme [15].

1.9. Clinique

1.9.1. Accès palustre de primo-invasion à *P. falciparum* [17,33]

C'est la forme clinique la plus souvent observée en France métropolitaine car elle atteint un sujet neuf, non immunisé, comme les voyageurs. En zone d'endémies elle est observée chez les jeunes enfants.

- **Incubation**

Elle correspond à la durée de la phase hépatocytaire (7 à 12 jours pour *P. falciparum*) et est totalement asymptomatique.

- **Invasion**

Elle est marquée par l'apparition d'une fièvre brutale, continue, souvent accompagnée d'un malaise général avec myalgies, céphalées, et parfois troubles digestifs (anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements et même parfois diarrhée). On parle «**d'embaras gastrique fébrile**». L'examen clinique est à ce stade souvent normal, le foie et la rate ne sont pas palpables. Ultérieurement le foie peut augmenter de volume et devenir un peu douloureux, la rate devient palpable au bout de quelques jours, les urines sont rares, foncées et peuvent contenir des protéines. On observe parfois un bouquet d'herpès labial.

1.9.2. Accès palustre à fièvre périodique. [33]

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

L'accès est souvent précédé d'une **phase prodromique**, toujours identique chez un même patient, qui associe lassitude et troubles digestifs. L'accès débute classiquement le soir et dure une dizaine d'heures. [18]

1.9.3. Le paludisme grave et compliqué [15]

Le paludisme à *P. falciparum* du sujet non immun (jeune enfant en zone d'endémie, femme enceinte, expatriés, voyageurs) est potentiellement mortel. Le décès, quand il survient, est secondaire à la défaillance aiguë d'une ou de plusieurs fonctions, et ce, parfois même si la mise en place d'un traitement étiologique s'avère efficace. Seule l'instauration rapide d'une réanimation adaptée peut alors sauver le malade. Il est donc absolument fondamental de connaître les critères de gravité du paludisme à *P. falciparum* pour identifier les patients qui justifient d'une hospitalisation en urgence, si nécessaire dans une Unité de Soins Intensifs. Un paludisme grave peut donc prendre différentes formes cliniques dont la plus importante est l'atteinte cérébrale. On regroupe sous le terme de neuropaludisme ("cérébral malaria" chez les anglo-saxons) toutes les manifestations neurologiques conséquences de l'atteinte cérébrale au cours de l'accès palustre : troubles de la conscience, prostration et convulsions. Non traité, le neuropaludisme est mortel en deux ou trois jours.

Avec une prise en charge adaptée, la mortalité reste lourde (10 à 30%). Lorsqu'elle est obtenue, la guérison se fait généralement sans séquelle, sauf chez l'enfant (5 à 10 % de séquelles définitives). Le pronostic global repose essentiellement sur la rapidité du diagnostic.

1.9.4. Critères de gravité définis par l'OMS [40,42]

L'OMS a défini des critères de gravité du paludisme. La présence d'un seul de ces critères, clinique ou biologique, associé à la présence de *P. falciparum* dans le sang, fait porter le diagnostic d'accès palustre grave.

Tableau II : Critères de gravité du paludisme à *plasmodium falciparum*. [40]

Troubles de la conscience	Score de Glasgow modifié ≤ 9 chez l'adulte et enfants de plus de 5 ans Score de Blantyre ≤ 2 chez le petit enfant
Convulsions répétées	$\geq 2/24$ heures (malgré la correction de l'hyperthermie)
Prostration	Extrême faiblesse Ou chez l'enfant : impossibilité de tenir assis pour un enfant en âge de le faire, ou de boire pour un enfant trop jeune pour tenir assis.
Détresse respiratoire	Définition clinique
Ictère	Clinique ou biologique (bilirubine $> 50 \mu\text{mol/L}$)
Hémoglobinurie macroscopique	Urines rouge foncé ou noires ; hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette. Absence d'hématurie microscopique
Collapsus circulatoire	TAS $< 80\text{mmHg}$ chez l'adulte TAS $< 50\text{mmHg}$ chez l'enfant
Œdème pulmonaire	Définition radiologique
Saignement anormal	
Anémie grave	Adulte : Hb $< 7\text{g/dl}$ ou Hte $< 20\%$ Enfant : Hb $< 5\text{g/dl}$ ou Hte $< 15\%$
Hypoglycémie	Glycémie $< 2,2 \text{ mmol/L}$
Acidose métabolique	Ph $< 7,35$ ou bicarbonates $< 15\text{mmol/L}$
Hyperlactatémie	Lactates plasmatiques $> 5 \text{ mmol/L}$
Hyperparasitémie	$> 40\%$ / sujet non immun
Insuffisance rénale	Créatininémie $> 265 \mu\text{mol/L}$ après réhydratation Ou diurèse $< 400 \text{ ml/24h}$ chez l'adulte ($< 12\text{mL/kg/24h}$ chez l'enfant)

1.9.5. Autres complications [42]

L'infection palustre peut entraîner, de manière directe ou indirecte d'autres complications. Ces complications sont la conséquence d'infestations chroniques et surviennent donc de manière exceptionnelle chez des sujets caucasiens. En revanche on peut encore observer ces tableaux en zone d'endémie ou, en Europe, chez des migrants ayant vécu de nombreuses années en zone d'endémie et ayant souvent pratiqué une automédication insuffisante. Elles peuvent être classées en deux groupes :

❖ **Complication aigue : La fièvre bilieuse hémoglobinurique**

C'est un syndrome immunoallergique lié à la prise répétée, prolongée et irrégulière d'aminocool (quinine) antipaludéens chez des patients chronique-ment impaludés. Elle est caractérisée par :

- Un tableau d'hémolyse intravasculaire aiguë ;

- Des lombalgies violentes ;
- Un état de prostration ;
- Une fièvre ;
- Des vomissements alimentaires puis bilieux ;
- Un ictère hémolytique avec anémie ;
- Un collapsus circulatoire ;
- Une oligurie ou oligo--anurie faite « d'urines porto ».

Parmi les facteurs déclenchants on retient classiquement une nouvelle prise de quinine, le froid (fièvre de débarquement) mais des tableaux similaires ont été observés récemment avec l'halofantrine et la méfloquine. Le pronostic est fonction de la rapidité à corriger l'anémie et à obtenir une reprise de la diurèse avant l'évolution vers l'insuffisance rénale.

❖ **Complications chroniques**

✓ **Paludisme viscéral évolutif**

Il s'agit d'une manifestation chronique qui atteint très souvent l'enfant vivant en zone d'endémie, mais peut aussi toucher l'adulte non prémuni, soumis à des inoculations parasitaires répétées. Le parasite est retrouvé dans le sang périphérique du malade, en faibles proportions. La sérologie du paludisme est positive mais avec un taux d'anticorps classiquement moins élevé qu'en présence d'une splénomégalie palustre. Le tableau clinique associe :

- Une anémie importante (avec pâleur, dyspnée, asthénie, souffle anorganique et œdèmes)
- Une splénomégalie
- Une fébricule autour de 38° avec parfois des poussées thermiques plus importantes
- Un retard staturo-pondéral chez l'enfant
- Un taux d'IgG élevé

✓ **Splénomégalie malarique hyperréactive ou Splénomégalie Tropicale Idiopathique**

Elle est retrouvée chez une personne vivant en zone impaludée. A la différence du paludisme viscéral évolutif, elle s'observe le plus souvent chez l'adulte. Elle est caractérisée par une réaction démesurée de la rate à la stimulation prolongée des phagocytes mononucléés par des complexes immuns circulants. Ce qui entraîne une splénomégalie avec hypersplénisme

entraînant une chute des 3 lignées sanguines et surproduction d'IgG et IgM. Le tableau clinique associe :

- Une pancytopénie (réduction du nombre de globules, rouges, blancs et plaquettes)
- Une hypergammaglobulinémie
- Une sérologie fortement positive

1.10. Formes cliniques

1.10.1. Paludisme chez l'enfant [40]

- **Paludisme de l'enfant (non encore prémuni en zone d'endémie)**

Le paludisme de l'enfant apparaît après la disparition de la protection du nouveau-né par les anticorps maternels et le remplacement progressif de l'HbF par l'HbA, après l'âge de 3 mois. L'enfant acquiert une immunité labile et incomplète, au prix de nombreux accès palustres graves. Il faut insister d'emblée sur la nécessité d'un traitement rapide et efficace et sur le rôle protecteur d'une supplémentation en vitamine A.

- **Les accès palustres simples**

- toute fièvre chez un enfant en zone d'endémie palustre doit faire évoquer le paludisme, elle peut être isolée ou accompagnée de signes digestifs (vomissements, diarrhée surtout chez le nourrisson), de céphalées, de convulsions,
- la présence de convulsions ne doit pas être abusivement attribuée à une fièvre élevée, mais doit faire craindre l'installation d'un neuropaludisme.

- **Les formes graves.**

Trois formes cliniques graves prédominent : le neuropaludisme, l'anémie grave, la détresse respiratoire. Les facteurs de gravité sont : le neuropaludisme (profondeur du coma, convulsions répétées, âge < 3 ans, parasitémie > 20%), et l'hypoglycémie attribuée au paludisme. En zone d'endémie, plus de 90 % des décès sont observés chez des enfants.

- **Le paludisme congénital**

La réalité de l'infection transplacentaire du nouveau-né est admise, liée au passage de globules rouges parasités du placenta. Le paludisme congénital-maladie est rare. Il apparaît après un délai variable de 5 à 60 jours et le signe clinique constant est la fièvre.

1.10.2. Paludisme de l'adulte [40]

Classiquement, l'adulte autochtone ne présente pas de formes graves en zone d'endémie palustre.

En pratique, le paludisme grave de l'adulte est une réalité. C'est une pathologie émergente dont la recrudescence actuelle relève de plusieurs facteurs : urbanisation non contrôlée croissante, variations climatiques, usage erroné des antipaludiques, prolifération dense d'anophèles dans les quartiers périphériques des villes. Par rapport au paludisme de l'enfant, l'hypoglycémie et l'anémie sont rares. On note la fréquence des tableaux polymorphes associant état de choc, insuffisance rénale, coagulopathie, hémoglobinurie et détresse respiratoire, l'atteinte neurologique étant alors au second plan. La mortalité est proche de 20%. On note la fréquence des infections nosocomiales et des décès par choc septique.

1.10.3. Paludisme chez la femme enceinte [33]

Le paludisme est grave chez la femme enceinte avec un double risque :

- risque d'accès grave chez la mère
- risque pour le fœtus : avortement spontané ou accouchement prématuré.

Il convient donc de traiter en urgence tout accès palustre chez une femme enceinte par de la quinine (seule molécule utilisable). En revanche il faut savoir que le risque d'hypoglycémie au cours de l'accès à *P. falciparum*, majoré par la quinine, est plus fréquent chez la femme enceinte.

1.10.4. Paludisme sous chimio prophylaxie

La survenue d'un paludisme sous prophylaxie médicamenteuse est actuellement une éventualité envisageable.

Cela peut être la conséquence d'une chimio prophylaxie inadaptée à la zone géographique (niveau de résistance élevée) ou, plus souvent encore, d'une chimio prophylaxie mal suivie (prise de manière irrégulière ou arrêtée trop tôt après le retour). Mais une chimio prophylaxie, même bien conduite, ne doit pas écarter le diagnostic. Le tableau clinique peut être trompeur (fièvre absente ou peu élevée) et le diagnostic biologique difficile (parasitémie très faible, morphologie parasitaire altérée). [33,13]

1.10.5. Paludisme transfusionnel et paludisme post-transplantation

Le paludisme post-transfusionnel est possible car les hématozoaires peuvent résister à une température de + 4 °C pendant 3 semaines. En France, un dépistage par sérologie est

systématiquement réalisé chez les sujets donneurs ayant voyagé en zone d'endémie, entre 4 mois et 3 ans après le retour.

De la même manière, des cas de paludismes transmis après transplantation d'organes ont été décrits. Un dépistage systématique du paludisme est réalisé en cas de don d'organes. En cas de positivité, la greffe n'est pas exclue et le receveur sera traité. [33,13]

1.10.6. Le paludisme et l'infection à VIH/Sida [40]

Les infections par le plasmodium et le VIH sont deux problèmes majeurs de santé publique notamment en Afrique subsaharienne. L'infection par le VIH augmente l'incidence des accès palustres d'autant que l'immunodépression est profonde. L'existence d'une parasitémie est associée à une majoration transitoire de la charge virale, surtout lorsque le niveau de parasitémie est élevé. La prise

en charge comprend, outre le traitement de l'infection à VIH, l'application à large échelle des mesures de prévention du paludisme, l'utilisation du cotrimoxazole ou du traitement préventif intermittent du paludisme au cours de la grossesse, le traitement curatif de tout patient parasitémique fébrile, ainsi que l'amélioration de la sécurité transfusionnelle.

L'OMS recommande que toutes les femmes enceintes infectées par le VIH vivant dans des zones d'endémie palustre reçoivent un traitement préventif intermittent antipaludique par au moins deux doses de sulfadoxine-pyriméthamine afin de limiter les conséquences materno-placentaires de l'infection plasmodiale en association avec l'utilisation systématique des moustiquaires imprégnées. Quant à la chimioprophylaxie par le cotrimoxazole recommandé chez les patients infectés par le VIH en Afrique subsaharienne lorsque le taux de CD4 est inférieur à 500/mm³, elle est très intéressante pour son efficacité antipaludique. Plusieurs études ont montré que le cotrimoxazole diminuait l'incidence des accès palustres et de la mortalité chez les patients infectés par le VIH.

1.10.7. Les formes graves à *P. vivax* [40]

L'OMS estime qu'il y a environ 130 à 390 millions de cas de *P. vivax* chaque année, essentiellement en Asie du sud-est (52 %), dans les pays de l'est méditerranéen (15 %), et en Amérique du sud (13%). Les symptômes sont classiques : frissons ; fièvre, malaise, céphalées, myalgies comme pour les autres espèces, mais la fièvre est souvent plus élevée qu'avec *P. falciparum*. L'évolution de *P. vivax* peut durer plusieurs années entraînant une hypoprotidémie, des œdèmes et une perte de poids importante. Une évolution mortelle est

possible par anémie sévère, troubles respiratoires, malnutrition, voire coma. Chez la femme enceinte, *P. vivax* est une cause fréquente d'anémie et de réduction du poids de naissance.

1.11. Diagnostic [33]

1.11.1. Diagnostic de certitude

C'est un diagnostic d'urgence qui repose sur la mise en évidence des formes érythrocytaires de *Plasmodium* sur un prélèvement de sang périphérique. Le résultat doit être obtenu dans un délai maximal de 2 heures avec un contact direct entre le médecin prescripteur et le biologiste.

❖ Le prélèvement

Le plus simple est de recueillir, sur une lame porte-objet de microscope, une ou deux gouttes de sang par piqure au doigt (face latérale de l'annulaire), au lobe de l'oreille ou au talon (chez l'enfant) et de confectionner immédiatement les étalements (frottis minces et/ou goutte épaisse).

❖ Techniques de référence

Goutte épaisse

Principe : La goutte épaisse consiste à réaliser un étalement épais de sang circonscrit dans un cercle d'environ un centimètre de diamètre sur une lame porte-objet dégraissée. La goutte de sang est défibriné, séchée puis colorée au Giemsa ou MGG. L'hémoglobine est dissoute, et seule reste visible au microscope, les parasites et les globules blancs. La solution de Giemsa colore le cytoplasme des *plasmodies* en bleu alors la chromatine composante du noyau est colorée en rouge intense.

Intérêt : la Goutte épaisse permet de poser le diagnostic biologique et de quantifier la parasitémie. Elle est très sensible.

Cette technique très ancienne reste **la méthode de référence**. Elle consiste à examiner quelques µl de sang après hémolyse des globules rouges et coloration selon la méthode de Giemsa. C'est une excellente technique mais de réalisation un peu délicate et qui nécessite une bonne expérience pour la lecture.

Le diagnostic d'espèce n'est pas toujours possible. Le nombre de parasites pour 200 leucocytes doit être compté.

Frottis mince

Principe : le Frottis mince est une technique qui permet de faire plus rapidement et plus facilement la reconnaissance des espèces grâce à l'observation de la morphologie du parasite et de l'érythrocyte parasité. Il nécessite une fixation au méthanol, suivie de la coloration au Giemsa. Une goutte de sang (3µl environ) est étalée sur une lame porte objet et colorée après fixation au méthanol.

La lame est colorée selon la méthode de May-Grunwald-Giemsa ou par du Giemsa après fixation à l'alcool. Les parasites, colorés en rouge (noyau) et bleu (cytoplasme) sont retrouvés à l'intérieur des globules rouges (pas d'hémolyse dans cette technique).

Le diagnostic positif et le diagnostic d'espèce s'en trouvent facilités.

Par contre la quantité de sang examinée est plus faible que la quantité de sang sur une goutte épaisse et cette méthode peut être mise en défaut en cas de parasitémie faible (sensibilité théorique 20 à 30 fois moindre qu'avec la goutte épaisse).

❖ Autres techniques

Pour tenter de simplifier et d'améliorer le diagnostic biologique du paludisme, d'autres techniques ont été développées dont les tests rapides par immunochromatographie sur bandelette.

Tests de diagnostic rapide

Les tests de diagnostic rapide (TDR) du paludisme permettent de déceler les antigènes spécifiques issus des stades sanguins des parasites du paludisme. La présence de l'antigène est indiquée par une ligne de résultat sur une bande de nitrocellulose. Les TDR constituent un support utile pour un diagnostic clinique du paludisme et une solution de remplacement valable à l'examen microscopique pour le diagnostic clinique du paludisme simple, en particulier en l'absence de services de microscopie de qualité. La sensibilité et la spécificité des TDR pour détecter le paludisme à *falciparum* et *vivax* sont comparables à celles de la microscopie de champ.

TESTS DE DIAGNOSTIC RAPIDE (TDR) :

Les tests de diagnostic rapide (TDR) peuvent permettre de diagnostiquer rapidement le paludisme dans des contextes où les examens microscopiques fiables sont impossibles ou impraticables.

Les TDR détectent les antigènes libérés dans le sang par les parasites responsables du

paludisme. En présence de ces antigènes, le test devient positif. S'ils sont absents, le test est négatif. Certains antigènes sont produits par une espèce unique de parasite (*Plasmodium falciparum*, par exemple), tandis que d'autres sont émis par l'ensemble des espèces plasmodiales (y compris *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. knowlesi*) tels que l'aldolase et le lactate déshydrogénase de plasmodium. Les TDR les plus largement utilisés pour détecter *P. falciparum* ne visent que les antigènes HRP2, qui s'éliminent relativement lentement ; ces TDR peuvent donc rester positifs pendant plusieurs jours après la négativation de la parasitémie (15 à 21 jours). Cet aspect peut être utile pour le dépistage des patients atteints de paludisme grave ayant reçu un prétraitement antipaludique et chez lesquels la parasitémie a chuté au-dessous du seuil de détection par les méthodes microscopiques.

NB : Le diagnostic précoce du paludisme est essentiel pour la mise en œuvre d'un traitement précoce, afin de réduire l'intensité de la maladie et d'éviter le décès. L'OMS recommande que tous les cas présumés de paludisme soient confirmés par microscopie ou test de diagnostic rapide avant d'administrer un traitement. La confirmation parasitologique doit être obtenue en moins de 30 minutes, Le frottis permet l'identification de l'espèce et le calcul de la parasitémie, mais il ne peut pas être pratiqué partout. D'où l'intérêt des tests de diagnostic rapide qui représentent en Afrique 74 % des moyens de dépistage parmi les cas suspectés de paludisme en 2015.

Un nouveau test pour la détection directe de *P. falciparum*, le test *Illumigene Malaria*, basé sur l'amplification de l'ADN, est développé par *Meridian Bioscience* et commercialisé en Europe depuis janvier 2016 [40].

1.12. Traitement

1.12.1. Traitement curatif

1.12.1.1. Prise en charge du paludisme simple [33]

1.12.1.2. Accès palustre à *P. falciparum*

Se caractérise essentiellement par une fièvre (Température axillaire \geq à 37,5°C) ou antécédent de fièvre avec souvent des maux de tête, des douleurs musculaires, de la faiblesse articulaire, des troubles digestifs, des frissons, et des courbatures, confirmé par un examen biologique (TDR ou GE/FM positif)

Le paludisme simple se traite efficacement par voie orale.

Les traitements les plus efficaces aujourd'hui sont les Combinaisons Thérapeutique à base d'artémisinine (CTA). Elles permettent de traiter efficacement le paludisme simple en 3 jours.

L'ASC prend en charge les cas avec fièvre après confirmation par le TDR :

- Enveloppement humide, Paracétamol
- ✓ Traitement spécifique (CTA) :
- ✓ Artemether + Luméfantrine (ALU) ou ASAQ (2^e ligne)

Tableau III : Présentation et Posologie de l'Artemether 20 mg - Lumefantrine 120 mg, comprimé [41]

Tranches d'âge/Poids	Jour 1		Jour 2		Jour 3	
	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir
05 - 14 Kg (2 mois à 3 ans)	1cp	1cp	1cp	1cp	1cp	1cp
15 - 24 Kg (4 à 6 ans)	2 cp	2 cp	2 cp	2 cp	2 cp	2 cp
25 – 34kg (7à 10 ans)	3 cp	3 cp	3 cp	3 cp	3 cp	3 cp
≥ 35 Kg et adultes	4 cp	4 cp	4 cp	4 cp	4 cp	4 cp

NB : Il n'est pas utilisé en chimioprophylaxie. Les effets secondaires sont des troubles du sommeil, des céphalées, des étourdissements, des troubles digestifs, un prurit. Il n'y a pas de cardiotoxicité. Il y a une présentation pédiatrique : Coartem® Dispersible formulation pédiatrique. [40]

Tableau IV : Présentation et Posologie de l'artesunate-amodiaquine [41]

Intervalle de poids (Intervalle d'âge approximatif)	Présentation	1er jour de traitement	2ème jour de traitement	3ème jour de traitement
≥ 4,5kgà<9kg (2 à11mois)	25mg/67,5mg blister de 3 cp	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé
≥ 9kgà<18kg (1 à11ans)	50mg/135mg blister de 3 cp	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé
≥ 18kgà<36kg (6 à13ans)	100mg/270 mg blister de 3 cp	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé
≥36kg (14 ans et plus)	100mg/270 mg blister de 6 cp	2 comprimés	2 comprimés	2 comprimés

NB : La prise de la première dose doit être supervisée, si l'enfant vomit dans les 30 mn, reprendre la dose.

❖ **Traitement adjuvant : [33]**

Médicaments et posologie à administrer

- Paracétamol 500 mg : 15 à 20 mg/kg toutes les 6 heures ;
- Fer 200mg : 2 comprimés/jour (adulte) ou 10 mg /kg/jour (enfant) si anémie ;
- Acide folique 5mg : 1comprimés/jour si anémie.

1.12.1.3. Prise en charge d'un paludisme grave

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

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

Pour les enfants de moins de 20kg : artésunate 3mg/kg de poids corporel conformément aux temps indiqués précédemment.

❖ **Procédure de dilution de l'artésunate**

1 flacon d'artésunate contient 60 mg d'artésunate et sera préparé avec 1 ml de bicarbonate de sodium et 5 ml de chlorure de sodium, de telle sorte que la solution finale contienne 10 mg /ml d'artésunate pour la voie IV. Il sera préparé avec 1ml de bicarbonate de sodium et 2 ml de chlorure de sodium, de telle sorte que la solution finale contienne 20 mg /ml d'artésunate pour la voie IM.

- Détacher le haut du flacon d'artésunate et désinfecter le caoutchouc à l'aide de 10% polyvidone iodé ou d'un tampon d'alcool
- Ouvrir à l'avance les deux ampoules de manière à pouvoir tenir dans les mains la seringue avec l'aiguille pendant le processus.

- Soutirer 1 ml du bicarbonate de sodium à 5 % dans une seringue et l'injecter dans le flacon d'artésunate.
- Secouer jusqu'à ce que la poudre d'artésunate soit complètement dissoute et que la solution devienne transparente. Ne pas secouer trop vigoureusement pour éviter toute formation de mousse à la surface de la solution. Si la solution est trouble ou s'il existe un précipité, la préparation parentérale doit être jetée.
- Soutirer 5 ml du chlorure de sodium à 0,9% dans une seringue et l'injecter dans le flacon d'artésunate pour la voie IV.
- Soutirer 2 ml du chlorure de sodium à 0,9% dans une seringue et l'injecter dans le flacon d'artésunate pour la voie IM.
- Soutirer le volume requis d'artésunate du flacon (selon le schéma posologique).
- Jeter tout excédent de solution.
- La solution est administrée lentement par voie IV sur 2 à 3 minutes.

Les voies d'administration sont la voie IV directe ou la voie IM.

Si l'on n'a pas d'artésunate injectable, il peut être remplacé par l'artémether ou la quinine :

Prendre le relais avec CTA par voie orale dès que le malade peut avaler.

L'ARTEMETHER

Posologie et mode d'administration

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

Tableau V : posologie de l'artemether injectable chez les enfants de 0 - 5 ans : ampoules de 20 mg [41]

Age	Poids	Jour 1	Jour 2	Jour3	Jour4	Jour5
<1 an	5 - 9kg	1 amp	½ amp	½ amp	½ amp	½ amp
2-5 ans	10 – 15 kg	2 amp	1amp	1amp	1amp	1amp

Tableau VI : Posologie de l'artemether injectable chez les sujets de plus de 5 ans : ampoules de 80 mg [41]

Age	Poids	Jour 1	Jour 2	Jour3	Jour4	Jour5
6 -13 ans	16-35 kg	1 amp	½ amp	½ amp	½ amp	½ amp
14 ans et plus	≥ 35kg	2 amp	1amp	1amp	1amp	1amp

En cas de non disponibilité de l'une ou l'autre présentation le clinicien utilise celui qui est disponible en tenant compte que 1 amp 80mg = 4 amp de 20mg.

Prendre le relais avec CTA par voie orale dès que le malade peut avaler.

LA QUININE

Posologie recommandée :

Quinine administrée par perfusion en intraveineuse

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

NB : La dose de charge est administrée seulement lorsque le malade n'a pas pris de quinine dans les 24 heures précédentes ou la Méfloquine dans les 7 jours, si oui c'est la dose d'entretien qui est retenue.

- Dose d'entretien :

Enfants :

Posologie : 10 mg/kg de sels de chlorhydrate de quinine (8,3mg base) dilués dans 10 ml/kg de sérum glucosé à 10 % (ou dextrose à 4,3% ou sérum salée à 0,9 % chez les diabétiques) Durée de la perfusion : 2 – 4 heures

Intervalle entre le début des perfusions : 8 heures

Passer à la voie orale avec les CTA dès que le malade peut avaler

Ou

Posologie : 15 mg/kg de sels de chlorhydrate de quinine (12,4 mg base) dilués dans 10 ml/kg de sérum glucosé à 10 % (ou dextrose à 4,3% ou sérum salée à 0,9 % chez les diabétiques)

Durée de la perfusion : 2 – 4 heures

Intervalle entre le début des perfusions : 12 heures

Passer à la voie orale avec les CTA dès que le malade peut avaler.

Si le plateau technique ne permet pas de prendre en charge un cas de paludisme grave, administrer un traitement de pré transfert et référer le malade.

Traitement pré transfert

Le risque de mourir de paludisme grave est très élevé dans les premières 24 h.

Dans les pays endémiques le temps de transfert du malade vers un centre de prise en charge approprié est assez long et engendre un retard dans la mise en route du traitement ; temps durant lequel l'état du malade peut se détériorer pouvant entraîner le décès.

Le traitement pré transfert du paludisme grave consiste à administrer une première dose d'antipaludique efficace par voie parentérale ou rectale avant de transférer le malade dans une structure sanitaire pour une prise en charge.

Les molécules recommandées sont :

- Artésunate capsule rectale, 10 mg/kg
 - Artésunate IM, 2,4 mg/kg et 3 mg/kg pour les enfants de moins de 20 kg
 - Artéméther IM, 3,2 mg/kg
 - Sel de quinine IM, 20 mg/kg (à répartir, 10 mg/kg dans chaque cuisse) ou quinine
 - base 16,6 mg/ **Artesunate suppositories:**

Enlever le suppositoire de l'emballage juste avant l'utilisation

Administrer le nombre requis de suppositoire d'artésunate en raison de 10 mg/Kg par voie rectale.

En cas de rejet réadministrer la même dose immédiatement et pincer les fesses pendant environ 10 minutes surtout chez le petit enfant.

Tableau VII : Présentation et posologie de l'artésunate suppositoire [41]

Age	Poids	Dose en mg	Nombre de capsule
0 – 1 an	4 – 9 kg	50mg	1 suppo de 50mg
2- 3 ans	10 – 15 kg	100mg	2 suppos de 50 mg
4-5 ans	16-20 Kg	200mg	1 suppo de 200 mg
6-15 ans	21 – 35 kg	300mg	1 Suppo de 200 + 2 suppos de 50 mg
>15 ans	>35 kg	800mg	4suppo de 200mg

Quinine : Une injection unique de

20 mg/kg (à répartir, 10 mg/kg dans chaque cuisse) ou quinine base 16,6 mg/kg (à partir 8,3 mg/kg dans chaque cuisse)

Avant le transfert

- **Remplir les supports** qui doivent accompagner le malade
- Donner le diazépam en cas de convulsion
- Donner du paracétamol ou enveloppement humide pour faire baisser la fièvre
- Lutter contre l'hypoglycémie (donner du sucre, allaiter l'enfant)

Si le transfert n'est pas possible, se référer au schéma de la prise en charge des cas graves

Si le plateau technique le permet, faire :

- un traitement des complications
- un traitement spécifique
- un traitement adjuvant
- des conseils

Niveau ASC :

Devant un cas de paludisme grave l'ASC donne un traitement de pré transfert et réfère l'enfant pour des soins appropriés.

L'ASC placera l'artésunate suppositoire en fonction du poids de l'enfant

- Il fera aussi un enveloppement humide pour casser la fièvre.

➤ Traitements spécifiques de quelques manifestations du paludisme [15]

- En cas de fièvre importante

Paracétamol en perfusion ou en injection : 15mg/kg soit (1, 5 multiplier par poids) en IVD ; à répéter toutes les 6 heures jusqu'à ce qu'elle revienne à la normale.

- En cas de convulsion ou trouble de la conscience

Pas de prévention systématique, traitement des crises : diazépam (VALIUM®) IVL 0,3 mg/kg ou intra rectal 0,5 mg/kg, Si les convulsions persistent on administre le phénobarbital (GARDENAL®) en raison de 10 à 20mg/kg.

Si état de mal convulsif : sédation et ventilation mécanique

- En cas d'anémie sévère (taux d'Hb < 6 g/dl chez les enfants et un taux d'Hb < 8 g/dl chez l'adulte).

Administration du sang total en urgence : 20ml/kg de poids de sang total ou 10ml/kg de culot globulaire chez les enfants.

L'administration de sang trop rapide peut être fatale surtout chez les enfants si l'anémie est sévère, pour cela on peut adjoindre du furosémide (1-2mg/kg) ou autre diurétique à la transfusion.

En cas d'hypoglycémie

3ml/kg pour le sérum glucosé 10% ou 1ml/kg pour le sérum glucose à 30%. Lorsque l'administration par IV est impossible ; on administre du glucose ou toute autre solution sucrée par la sonde naso- gastrique.

En cas de déshydratation importante

100ml/kg de solution de ringer lactate 2 ou 4 heures puis on réévalue le malade après pour déterminer ; les besoins hydriques et l'état de déshydratation.

En cas de vomissement important

Métoclopramide injectable 0,4 mg/kg (ou Primpéran) ou du metopimazine injectable (ou vogalène) : 1mg/kg par jour par IM ou par IV

En cas d'hémorragie par CIVD

Plasma frais congelé

En cas d'insuffisance rénale

Correction de l'hypovolémie, puis relance de la diurèse par le furosémide ; si échec : épuration extra - rénale.

1.12.1.4. Accès palustre à *P. vivax*, *ovale*, *malariae* [40]

La chloroquine est le traitement de choix : 25 mg/kg en 3 jours (J1 et J2 : 10 mg/kg, J3 : 5 mg/kg).

L'action hypnozoïtocide de la primaquine en fait le traitement des rechutes à *P. vivax* et *P. ovale*. Utilisée dans la cure radicale, la posologie recommandée par l'OMS est de 0,25 mg/kg/j (adulte : 15mg/j) pendant 14 jours, après 3 jours de chloroquine. La dose en prophylaxie terminale, qui consiste à traiter les personnes ayant été exposées à un fort risque d'infection par *P. vivax*, voire par *P. ovale*, est de 30 mg/j (0,5 mg/kg par jour pour les enfants) pendant 15 jours. Des souches de *P. vivax* résistantes à la chloroquine et à la primaquine ont été signalées. Les accès graves à *P. vivax* et à *P. knwolesi* sont traités comme les accès graves à

P. falciparum. Depuis novembre 2017, un deuxième antimalarique gamétocytocide, la tafénoquine (Krintafel®) est approuvé pour le traitement du paludisme à *P. vivax*. Il permet à la posologie de 300 mg PO as à single dose 300 mg per os en dose unique le traitement radical (prévention des rechutes) du paludisme à *P. vivax* chez les patients âgés de 16 ans et plus qui reçoivent un traitement antipaludique approprié pour une infection aiguë.

1.12.1.5-Traitement du paludisme chez la femme enceinte. [40]

A l'exception de la quinine et de l'artémisinine, les médicaments antipaludiques sont contre-indiqués chez la femme enceinte lors du premier trimestre de la grossesse en cas d'accès grave. Les autres médicaments utilisables en cas d'accès simple sont la méfloquine utilisable au 2ème et 3ème trimestre et l'atovaquone-proguanil utilisable pendant toute la grossesse. La doxycycline est contre-indiquée pendant toute la durée de la grossesse.

1.12.2. Actions préventives [33]

Les mesures préventives visent à protéger soit contre l'infection, soit contre le développement de la maladie chez les individus infectés. Il n'existe actuellement aucun vaccin autorisé sur le marché contre le paludisme ou aucun autre parasite de l'homme. Un vaccin expérimental contre *P. falciparum*, connu sous le nom de RTS, S/AS01 qui est le seul à avoir atteint la phase 3. En 2015, l'Agence européenne du médicament a rendu un avis favorable pour utiliser le vaccin RTS, S/AS01 (Mosquirix®) en Afrique, qui est un vaccin contre le paludisme et l'hépatite virale B, le « S » situé après la virgule désignant l'antigène HBs. L'OMS a confirmé en 2016 que le vaccin RTS, S/AS01 sera déployé en Afrique subsaharienne, dans le cadre de projets pilotes dès 2018. Toutefois, ce vaccin n'étant que partiellement efficace viendra renforcer les mesures de prévention, de diagnostic et de traitement recommandées par l'OMS, auxquelles il ne se substituera pas.

✓ Mesures de protection personnelle (individuelles ou familiales) [15]

Ces mesures de protection doivent être associées à une protection contre les piqûres de moustiques à partir du coucher du soleil, c'est la première ligne de défense vis-à-vis du paludisme.

A l'extérieur des habitations

- Porter des vêtements longs le soir ;
- Mettre des répulsifs sur les parties découvertes (produits à base de DEET 30 à 50%, IR3535 20 à 35%, ou Picaridin 20 à 30%) ;

« Attention au choix des produits chez l'enfant et la femme enceinte »

- Utiliser des tortillons fumigènes.
 - A l'intérieur des habitations
- Installé des moustiquaires aux portes et aux fenêtres ;
- Et/ou dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide ;
- Pulvérisation intra domiciliaire des habitations en utilisant des insecticides à effet rémanent ;
- À défaut de moustiquaire de lit (qui assure incontestablement la protection mécanique la plus efficace), on peut, si on dispose d'une climatisation, associer climatisation et insecticide.

✓ **Mesures collectives**

- Gestion environnementale en vue de limiter la transmission ;
- **Stratégie de lutttes antipaludiques**

Lutte contre les vecteurs du paludisme

- La promotion des moustiquaires (MILDA) ;
- La promotion de l'utilisation de bio larvicide
 - pour la destruction des gîtes larvaires ;
- La recherche opérationnelle dans ses composantes biologique, chimique et génétique.
- La pulvérisation intra domiciliaire dans les zones ciblées ;
- La promotion de l'hygiène et de l'assainissement

Chimio-prévention du paludisme saisonnier chez les enfants de 3 à 59 mois (CPS) → (SP et Amodiaquine)

Prise en charge du paludisme

- Cas simple : Artémether-Luméfantrine ou Artesunate-Amodiaquine
- Cas graves : L'artésunate ou l'artémether ou la quinine injectable.

Lutte contre les épidémies de paludisme

Gestion de l'épidémie dans le cadre du système de la Surveillance Intégrée de la Maladie et la Riposte (SIMR)

- Le traitement complet en 3 jours des cas de paludisme simple par les CTA ;
- Le traitement de cas graves par l'artésunate ou l'artémether ou la quinine injectable ;
- La pulvérisation intra domiciliaire ;
- La destruction des gîtes larvaires par l'utilisation des larvicides ;

Et la distribution de MILDA.

Stratégies de soutien [33]

- Communication et mobilisation sociale
- Suivi et évaluation
- Recherche opérationnelle
- Collaboration avec d'autres programmes
- Contribution au renforcement du système de santé

1.13. Chimio prévention du Paludisme Saisonnier (CPS)

La CPS est une nouvelle intervention recommandée par l'OMS depuis Mars 2012 dans les zones d'endémie palustre. Cette stratégie consiste à administrer une dose unique de SP accompagnée d'un traitement de trois jours avec l'AQ une fois par mois pendant 3 à 4 mois au cours de la saison de transmission du paludisme chez les enfants âgés de 3 à 59 mois l'objectif étant de maintenir des concentrations thérapeutiques du médicament antipaludique dans le sang pendant la période où le risque de contracter le paludisme est plus élevé. Elle assure une prévention sûre et efficace contre les cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqués chez les enfants de 3 à 59 mois dans la zone de forte de transmission saisonnière [2].

La recommandation stratégique de l'OMS pour la CPS se fonde sur les résultats de sept études réalisées dans des zones de forte transmission saisonnière du paludisme dans les régions sahéliennes et subsahéliennes de l'Afrique subsaharienne entre 2002 et 2011 [14]. Ces études montrent que la CPS avec administration mensuelle de SP + AQ chez les enfants âgés de 3 à 59 mois pendant une période allant jusqu'à quatre mois au cours de la saison de forte transmission du paludisme :

- Évite environ 75 % de l'ensemble des accès palustres ;
- Évite environ 75 % des accès palustres graves ;
- Pourrait entraîner une diminution de la mortalité de l'enfant d'environ 1 pour 1000 ;
- Réduit probablement l'incidence de l'anémie modérée [2].

Cependant, il faut noter que les conséquences de l'administration de la CPS pendant plusieurs années n'ont pas encore été évaluées ; et on n'a pas signalé d'évènements indésirables graves qui sont probablement rares. A part des vomissements juste après la prise des molécules SP et AQ, certaines affections cutanées non graves et qui disparaissent d'elles-mêmes sans laisser des séquelles. Une étude réalisée en Gambie avec la distribution communautaire de la combinaison sulfadoxine-pyriméthamine et Amodiaquine en TPI chez les enfants de 6 ans et moins a donné une efficacité de 87% contre le paludisme [45]. Selon une revue par Greenwood, chez les enfants plus jeunes (âge inférieur à 5 ans) le traitement intermittent préventif réduit la mortalité infantile liée au paludisme de 40% [46].

Ces différentes études ont permis à l'OMS de recommander la stratégie de la chimio prévention du paludisme saisonnier avec la sulfadoxine-pyriméthamine et l'amodiaquine chez les enfants cible pour les régions :

- où plus de 60 % de l'incidence annuelle du paludisme sont enregistrés sur quatre mois ;
- où la morbidité palustre représente la majeure partie de la morbidité chez l'enfant
- (Incidence > 10 cas de paludisme pour 100 enfants au cours de la saison de transmission) ;
- où l'efficacité antipaludique de la SP et de l'AQ est conservée.

Excepté :

- Un enfant souffrant d'une maladie fébrile aiguë ou d'une maladie grave, incapable de prendre des médicaments par voie orale ;
- Un enfant séropositif pour le VIH et recevant du cotrimoxazole en traitement préventif ;
- Un enfant qui a reçu une dose de SP ou d'AQ au cours du mois précédent ;
- et un enfant allergique à la SP ou à l'AQ [2].

Au Mali, le Ministère de la Santé a adopté la CPS en 2014 dans tout le pays. La CPS, autrefois appelée « traitement préventif intermittent du paludisme chez les enfants », est définie comme « l'administration intermittente d'un traitement complet par un médicament antipaludique pendant la saison de haute transmission du paludisme pour éviter la maladie,

l'objectif étant de maintenir des concentrations thérapeutiques de médicament antipaludique dans le sang pendant la période où le risque de contracter le paludisme est plus élevé ».

La stratégie de la CPS consiste à administrer un maximum de quatre cycles de traitement de SP + AQ à intervalles d'un mois à des enfants âgés de 3 à 59 mois dans les régions de forte transmission saisonnière du paludisme [41]. La CPS avec SP + AQ procure un degré élevé de protection jusqu'à quatre semaines, ensuite la protection diminue rapidement. Il est par conséquent important de respecter un intervalle d'un mois (SP+AQ à J1, AQ J2 et à J3) entre les cycles de la CPS afin d'obtenir un niveau de protection élevé et de minimiser l'apparition de parasites du paludisme résistants à SP + AQ.

Les doses de la SP (500mg + 25mg) et AQ (153mg) doivent être administrées comme suit pendant les trois ou quatre cycles de la saison de transmission :

- Jour 0 : dose unique de SP + première dose d'amodiaquine (par un agent de santé)
- Jour 1 : deuxième dose d'amodiaquine (parent ou tuteur)
- Jour 2 : troisième dose d'amodiaquine (parent ou tuteur).

Les doses de SP et AQ doivent être administré en fonction de l'âge comme suit :

- Comprimé SP (500 mg + 25 mg).

Les enfants âgés de 3 à 11 mois reçoivent un demi-comprimé en dose unique le premier jour.

Les enfants âgés de 12 à 59 mois reçoivent un comprimé entier en dose unique le premier jour.

- Comprimé AQ (153 mg).

Les enfants âgés de 3 à 11 mois reçoivent un demi-comprimé en dose quotidienne unique pendant 3 jours.

Les enfants âgés de 12 à 59 mois reçoivent un comprimé entier en dose quotidienne unique pendant 3 jours.

La protection contre le paludisme clinique est associée à l'administration des deuxième et troisième doses d'amodiaquine. Par conséquent, il importe qu'un enfant reçoive des doses complètes de SP + AQ pendant chaque cycle de traitement de CPS. La période d'administration de la CPS est définie de manière à cibler la période durant laquelle le risque de contracter le paludisme est le plus élevé pour les enfants. Par exemple, la CPS a été administrée en août, septembre et octobre dans des essais sur le terrain au Burkina Faso [47],

alors qu'au Sénégal, elle a été administrée en septembre, octobre et novembre [48], couvrant la période où le risque de contracter le paludisme est le plus élevé. En 2016, 15 millions d'enfants vivant dans 12 pays d'Afrique sahéenne ont été protégés par des programmes de chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS) [49].

L'objectif est de maintenir les concentrations thérapeutiques de médicaments antipaludiques dans le sang pendant toute la période de plus grand risque. Cela réduira l'incidence du paludisme simple et grave et de l'anémie associée, ce qui aura pour résultat des enfants en meilleure santé et plus forts, capables de se développer et de grandir sans interruption des épisodes de la maladie. La CPS s'est avérée efficace, rentable et réalisable pour la prévention du paludisme chez les enfants dans les zones où la saison de transmission du paludisme ne dépasse pas quatre mois. Depuis son approbation par l'OMS, la CPS a permis de prévenir jusqu'à 75% des cas de paludisme [50].

2. METHODOLOGIE

2.1. Cadre et lieu de l'étude

2.1.1. Cadre

Depuis 2013, le programme de recherche « international Center for Excellence in Malaria Research – West Africa : ICEMRWaf » a enrôlé dans le village de Dangassa une cohorte de 1400 participants de tout âge repartis entre 300 ménages du même village. Des études transversales pour déterminer la prévalence du paludisme en début et fin de saison de forte transmission et un suivi au centre de santé communautaire de Dangassa de façon quotidienne pour déterminer l'incidence du paludisme sont réalisées. Cette cohorte était mise à jour de façon continue en enrôlant tous les nouveaux nés et les nouveaux venus dans les ménages participant à l'étude. Ceci, donnait une opportunité idéale pour une étude à base communautaire avec une population connue et identifiée afin d'évaluer la relation entre la CPS, l'infection palustre et la survenue de la maladie chez les enfants de 0 à 9 ans. D'où le choix de ce site pour cette thèse.

2.1.2. Site d'étude

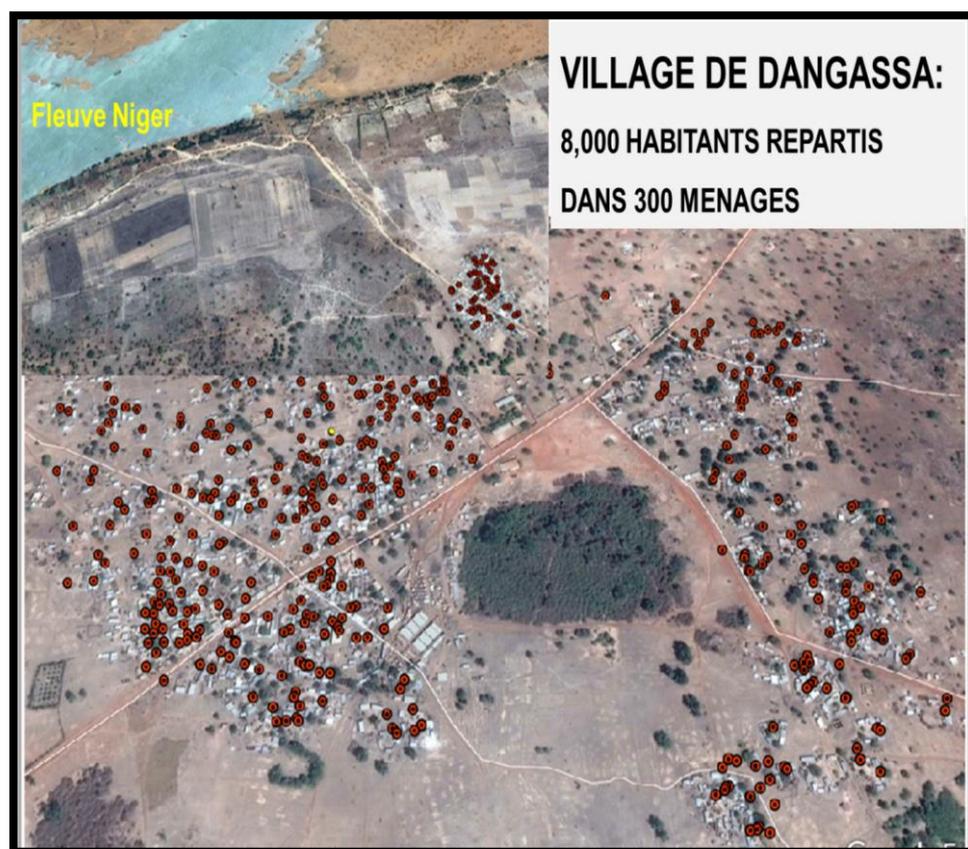


Figure 4 : Village de Dangassa : Distribution géographique des ménages sélectionnés

Notre étude se déroulera dans le district sanitaire de Dangassa dans la région de Koulikoro et plus précisément au centre de santé communautaire de Dangassa.

➤ **Carte de Dangassa**

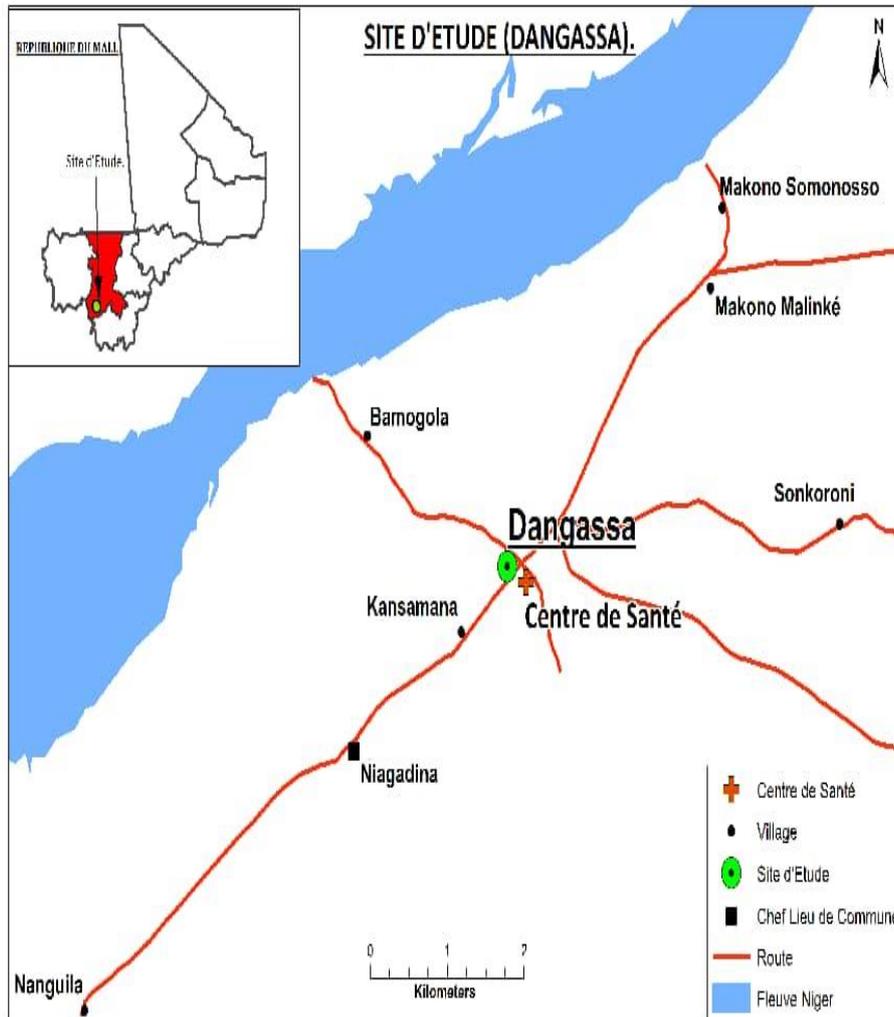


Figure 5 : Dangassa et environ

➤ **Historique et Démographie**

L'étude s'est déroulée dans l'aire de santé de Dangassa dans la région de Koulikoro, district sanitaire de Ouléssebougou commune de Niagadina.

Aure fois appelé Tintinibilé (plateau rouge), selon Moussa Camara (le président de l'Asaco), le village est fondé vers le 13^{ème} siècle par Moussa Dan Camara venu de Kong. Il s'installe sur un plateau où poussait une herbe appelée en malinké Ngassan. Quand son frère kamadjan lui rendit visite et dit « nous viendrons nous installer Dan Ka Ngasanfièra » ce qui signifie en malinké (le plateau où pousse l'herbe Ngassa) que le village prend le nom de Dangassa.

Dangassa est situé à 95km au sud-ouest de Bamako sur la route nationale 7, dans la commune rurale de Niagadina, sous-préfecture de Kourouba, préfecture de Kati, région de Koulikoro.

Il est limité à l'Est par le village de Ballala, au Nord par le fleuve Niger, et au sud par le village de Faraba.

➤ **Climat et végétation**

Le climat est de type pré guinéen avec une saison pluvieuse de juin à novembre et une saison sèche de décembre à mai les dominants sont la mousson (en saison de pluies) et le Harmattan (en saison sèche).

La végétation est faite de savane arborée qui est menacé de disparition par les coupes abusives du bois si rien n'est fait, parmi les plantes rencontrées, on peut citer le Karité, le Tamarinier, le Néré, le caicédrat, le Kundié

➤ **Culture et religion**

La population de Dangassa est estimée environ à huit mille (8000) habitants en 2018 dont les femmes représentées plus de la moitié (Moriba Camara directeur du second cycle fondamentale). La population est composée essentiellement de malinké, Le village compte également quelques Peuhls, Somono, Dogon, Mossi et Bambara d'où une diversité de culture quant au domaine religieux la majorité de la population est musulmane. Nous rencontrons aussi des chrétiens et bien évidemment des animistes.

➤ **Géographie sanitaire de Dangassa**

Le centre de santé est composé d'un dispensaire, d'une maternité et d'un magasin.

Le dispensaire est composé de cinq (5) salle (consultation, soins, de repos, d'un dépôt médicament DCI et d'un dortoir pour le chef de poste).

La maternité est composée d'une salle de consultation prénatale, d'une de vaccination et d'accueil d'une salle d'accouchement, d'une salle de repos, d'une salle de garde.

Le personnel se compose d'un infirmier d'état comme directeur technique payés par le fonds PPTE, une matrone, un aide-soignant, une gérante du dépôt (matrone de formation), payés sur fonds propre par l'ASACO.

Les ONG œuvrant dans la zone sont entre autres : plan Mali, AMCEP, Alpha log, 3AG

2.2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude clinique, longitudinale, analytique avec des passages transversaux pendant la saison de forte transmission du paludisme à Dangassa.

2.3. Période d'étude

L'étude s'est déroulée sur une période de cinq (5) mois : allant de Juillet – Novembre 2018.

✓ Population d'étude

Notre population d'étude était composée d'enfants de 3 mois à 9ans des ménages enrôlés dans la cohorte « ICEMRWAF » et ayant été eux enrôlés avec un identifiant d'étude, une carte d'étude avant Juin 2018.

• Types d'échantillonnage :

L'échantillonnage était exhaustif pour les enfants de moins de 5ans qui bénéficiait en intégralité de la CPS conformément à la politique nationale de lutte contre le paludisme du PNLP. Pour les enfants de plus de 5ans, deux bras de taille égale étaient constitués avec uniquement les enfants de la cohorte de cette tranche d'âge soit 143 par bras : le bras de traitement qui recevait la CPS chaque mois et le bras de contrôle qui ne recevait pas la CPS. Les enfants ont été attribués aux bras de façon aléatoire à partir de la liste complète établie de la cohorte ICEMRWAF en Juin 2018.

• Critère d'inclusion :

Ont été inclus dans l'étude : les enfants

- Agé de 3 mois à 9 ans en Juin 2018
- Résidents dans le village pendant la saison de forte transmission du paludisme Juin- Novembre 2018
- Ne souffrant pas de maladies chroniques empêchant l'administration de la CPS
- Participants avec une fiche de consentement, signée par les parents ou tuteurs dans le cadre de l'étude ICEMRWAF

• Critère de non inclusion

- Les enfants âgés de moins de 3mois et de plus de 9 ans en Juin 2018
- N'ayant pas résidé à Dangassa pendant la saison de forte transmission du paludisme Juin- Novembre 2018
- Souffrant d'une maladie chronique empêchant l'administration de la CPS

- N'ayant pas de fiche de consentement signée par les parents ou tuteurs dans le cadre de l'étude ICEMRWAF

✓ **Déroulement de l'étude**

De Juillet à Octobre 2018, une fois par mois tous les enfants de moins de 5ans et les enfants du bras traitement de la tranche d'âge de 5-9 ans recevaient un traitement CPS à un intervalle de 4 semaines entre traitement CPS. Avant chaque administration de la CPS, une goutte épaisse était réalisée pour déterminer l'infection à *Plasmodium falciparum* chez l'enfant. Les enfants fébrile le jour de l'administration ou ayant rapporté une fièvre les 48 dernières heures étaient testées au TDR et traite gratuitement si le résultat était positif. Ces enfants traités étaient donc exemptes de CPS pour ce mois-ci. Seuls les enfants de 5 à 9 ans randomisés dans le bras contrôle ne recevaient pas de traitement CPS. Cependant, on réalisait également chez eux la goutte épaisse, le TDR pour les cas de fièvre et le traitement si TDR positif. Etait considéré systématiquement dans notre étude comme CPS- tous les participants qui n'avaient pas bénéficié du traitement CPS du mois correspondant et CPS+ tous les participants qui avaient bénéficié du traitement CPS du mois correspondant. Un questionnaire portant les informations socio démographiques, cliniques et biologiques ainsi les antécédents médicaux et thérapeutiques étaient soumis à chaque passage à tous les enfants sélectionnés sans exception.

• **Recherche des cas**

Conformément au protocole de l'étude ICEMRWAF, la recherche de cas se faisait de façon passive. En effet les parents des enfants étaient invités à voir le clinicien résidant au CSCCom de Dangassa pour tout problème de santé. Pendant ces visites, le clinicien soumettait aux enfants un questionnaire conçu spécifiquement pour l'étude sur l'incidence du paludisme, réalisait une goutte épaisse et un TDR systématiquement. Tous les cas positifs étaient pris en charge gratuitement par le programme ICEMRWaf. L'incidence du paludisme était déterminée à travers cette recherche passive des cas au niveau du CSCCom de Dangassa pendant toute la saison de transmission du paludisme.

2.4. Données collectées

- **Données sociodémographiques** : âge, sexe, profession, niveau de scolarisation.
- **Données cliniques** : motif de consultation, découverte de manifestation neurologique, examen général, examen physique, stade clinique de l'OMS.

- **Examens complémentaires** : le TDR, la GE et le frottis mince, le taux d'hémoglobine.

2.5. Gestion et analyse des données

Les données étaient collectées sur des fiches, saisies et analysées dans SPSS25.0. Les statistiques descriptives et les analyses de comparaison ont été réalisées. La courbe de Kaplan Meier, les tests de Khi-deux et de Fisher ont été utilisés pour comparer les groupes ou classes conformément aux objectifs de l'étude. Pour les comparaisons, un intervalle de confiance de 95% avec un risque $\alpha = 0,05$ était utilisés. Le test était statistiquement significatif pour toute valeur de $p < 0,05$.

2.6. Aspects éthiques

Cette étude qui s'inscrit dans le cadre des programmes de recherche ICEMRWAF a obtenue l'approbation du comité d'éthique de la FMPOS.

La participation était volontaire et conditionnée à l'existence d'un consentement éclairé signé par les parents ou tuteurs de l'enfant. Les parents étaient également informés qu'à tout moment ils étaient libres de retirer l'enfant ou de mettre fin à sa participation sans conséquences pour eux ou pour leurs ménages respectifs.

3. RESULTATS

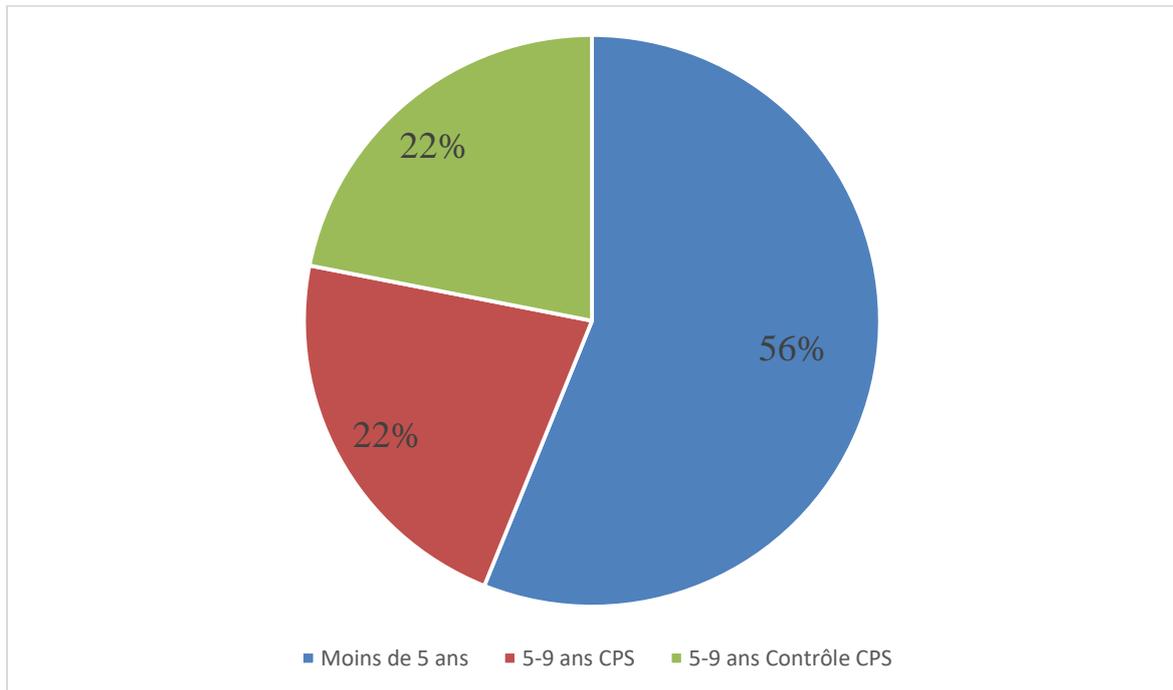


Figure 6 : Répartition par tranche d'âge des participants de l'étude à Dangassa de juillet à octobre 2018

Les enfants de moins de 5 ans étaient majoritaires avec 56%.

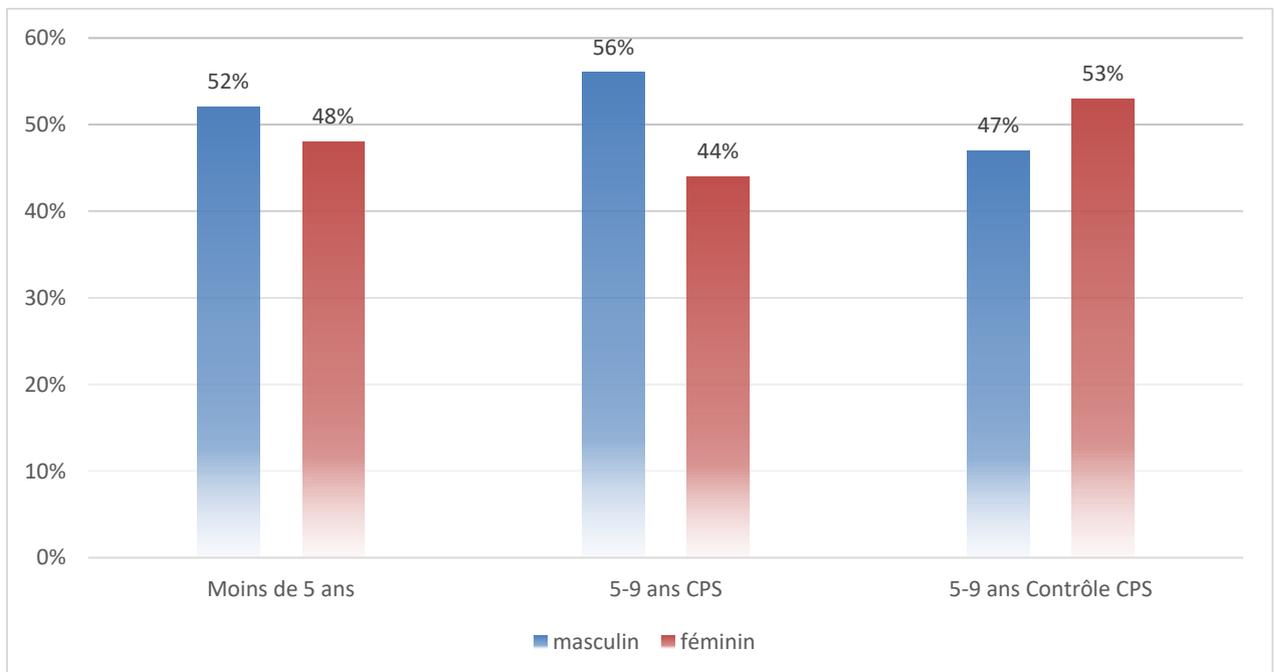


Figure 7 : répartition des participants de l'étude à Dangassa par sexe et par tranche d'âge de juillet à octobre 2018.

Le sexe masculin était dominant à plus de 50% chez les enfants de moins de 5 ans et chez les enfants de 5-9 ans du bras d'intervention avec respectivement un sex ratio de 1,06 et 1,25 contrairement aux enfants de 5-9 ans du bras contrôle où le sexe féminin était dominant à 53,15% avec un sex ratio de 1,13.

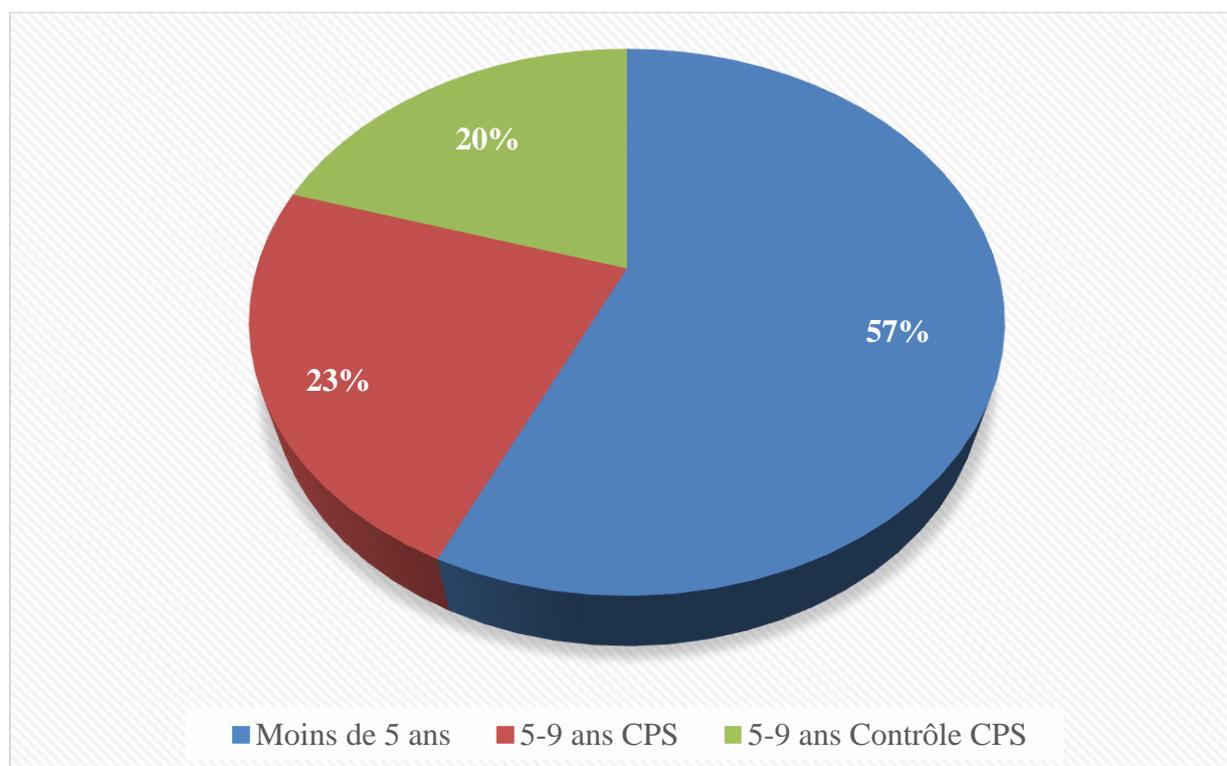


Figure 8 : répartition des participants de l'étude ayant fait la CPS à Dangassa de juillet au mois d'octobre 2018 en fonction des tranches d'âge

Les enfants de moins de 5 ans représentaient 56,9%, ceux de 5-9 ans étaient de 22,9% et de 20,2% respectivement dans le bras d'intervention et de contrôle.

Tableau VIII : répartition selon le statut scolaire et par tranche d'âge des participants de l'étude ayant fait la CPS à Dangassa de juillet à octobre 2018.

Tranche d'âge	Scolarisés				Total
	Oui		Non		
	n	%	n	%	
Moins de 5 ans	28	8,1	318	91,9	346
5-9 ans CPS	53	38,1	86	61,9	139
5-9 ans Contrôle CPS	56	45,5	67	54,5	123
Total	137	22,5	471	77,5	608

La proportion des enfants scolarisés, étaient de 22,5% dans cette étude dont 8,1% des enfants de moins de 5 ans, contre 38,1% et 45,5% des enfants de 5 à 9 ans respectivement dans le bras d'intervention et contrôle ($p=0,2$).

Tableau IX : répartition des participants de l'étude en fonction du quartier

Quartier	Moins de 5 ans		5-9 ans CPS		5-9 ans contrôle CPS		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
BRADA	53	15,3	22	15,8	17	13,8	92	15,1
FULAKIN	14	4,1	11	7,9	6	4,9	31	5,1
KANSAMANA	12	3,5	4	2,9	8	6,5	24	4
KOSSALA	44	12,7	18	13	18	14,6	80	13,2
MANTOUMANA	93	26,9	34	24,5	26	21,1	153	25,2
MARINA	17	4,9	18	13	9	7,3	44	7,2
SETIGUILA	50	14,6	19	13,7	17	13,8	86	14,1
SOMONOSSO	3	0,9	1	0,7	2	1,6	6	1
SONIKORONI	60	17,3	12	8,6	20	16,3	92	15,1
Total	346	100,0	139	100,0	123	100,0	608	100,0

La plupart de nos participants résidait à Mantoumana avec 25,2%, suivi par Brada et Sonikoroni avec respectivement 15,1% chacun.

Tableau X : répartition par visite et par tranche d'âge des participants de l'étude ayant fait la CPS à Dangassa en 2018.

Tranche d'âge	Visite 1		Visite 2		Visite 3		Visite 4		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Moins de 5 ans	306	58,6	295	58,5	299	58,4	212	58,6	1112	58,5
5-9 ans CPS	177	22,4	114	22,6	115	22,5	83	22,9	429	22,6
5-9 ans Contrôle CPS	99	19	95	18,8	98	19,1	67	18,5	359	18,9
Total	555	100	504	100	512	100	362	100	1900	100

Chez les enfants de moins de 5 ans, 58,5 % ont fait au moins une visite CPS contre 22,6% chez les enfants de 5- 9 ans du bras d'intervention et 18,9 % du bras contrôle.

Tableau XI : Taux de couverture de la CPS par visite et par tranche d'âge à Dangassa de juillet à octobre 2018.

Tranche d'âge	Visite 1		Visite 2		Visite 3		Visite 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Moins de 5 ans	306	83,6	295	80,6	299	81,7	212	57,9
5-9 ans CPS	117	81,2	114	79,2	115	79,9	83	57,6
5-9 ans Contrôle CPS	99	69,2	95	66,4	98	68,5	67	46,9
Total	522	79,9	504	77,2	512	78,4	362	55,4

Nous avons observé un taux de couverture de plus de 77% aux visites 1, 2 et 3 durant les passages de la CPS contrairement à la visite 4 où ce taux était faible avec 55,4%. Il y avait une différence significative entre la visite 1 et la visite 4 ($p=0,0001$).

Tableau XII : Fréquence de la GE positive chez les participants de l'étude à leur première visite CPS à Dangassa de juillet à octobre 2018.

Tranche d'âge	CPS 1		CPS 2		CPS 3		CPS 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Moins de 5 ans	24	7,9	0	0	0	0	0	0
5-9 ans CPS	18	15,4	0	0	0	0	0	0
5-9 ans Contrôle CPS	20	20,6	0	0	1	11,1	0	0
Total	62	12	0	0	1	5,6	0	0

La prévalence de l'infection palustre était de 12,0% chez les participants qui ont fait leur première visite à la CPS 1 ($p=0,7$). Cette prévalence était nulle chez les participants ayant fait leur première visite à la CPS 2 et CPS 4 et à 5,6% chez les participants ayant leur première visite de la CPS 3.

Tableau XIII : La prévalence de l'infection palustre par mois et par tranche d'âge selon les résultats de la GE positive à Dangassa en 2018

Tranche d'âge	Juillet		Août		Septembre		Octobre		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Moins de 5 ans	24	7,9	14	4,8	23	7,7	31	14,6	92	8,3
5-9 ans CPS	18	15,4	5	4,4	13	11,3	7	8,4	43	10
5-9 ans Contrôle CPS	20	20,6	14	14,9	19	19,6	12	18,2	65	18,4
Total	62	12	33	6,6	55	10,8	50	13,9	200	10,6

La prévalence globale de l'infection palustre en juillet était de 12,0%, en aout de 6,6%, en septembre de 10,8% et en octobre de 13,9%. Elle représentait également chez les moins de 5 ans 8,3%, chez les bras d'intervention et contrôle des enfants de 5-9 ans elle représentait respectivement 10,0% et 18,4% par contre il n'y avait pas de variation significative entre les enfants de 5 -9 ans des deux groupes ($p=0,4$). Au total la prévalence de l'infection palustre des enfants de 5 – 9 ans du bras contrôle était la plus élevée de juillet à octobre.

Tableau XIV : Les phénotypes en fonction du TDR positif

Tranche d'âge	Avant la période CPS				Après la période CPS			
	Paludisme simple		Paludisme grave		Paludisme simple		Paludisme grave	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Moins de 5 ans	8	66,7	4	33,3	91	100	0	0
5-9 ans CPS	8	66,7	4	33,3	33	97,1	1	2,9
5-9 ans Contrôle CPS	3	50	3	50	26	96,3	1	3,7

Nous avons observé une variation significative après la CPS, des cas de paludisme grave dans toutes les tranches d'âges ($p=0,01$), par contre après la CPS nous n'avons pas observés de variation significative des cas de paludisme simple. ($p=0,3$).

Tableau XV : Les phénotypes en fonction de la GE positive

Tranche d'âge	Avant la période CPS				Après la période CPS			
	Paludisme simple		Paludisme grave		Paludisme simple		Paludisme grave	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Moins de 5 ans	13	92,9	1	7,1	61	100	0	0
5-9 ans CPS	2	100	0	0	15	93,8	1	6,2
5-9 ans Contrôle CPS	4	66,7	2	33,3	20	100	0	0

Le paludisme simple était majoritairement représenté avant et après la CPS ($p=0,6$).

Tableau XVI : Le taux d'hémoglobine moyen par tranche d'âge

Tranche d'âge	Avant CPS	Pendant CPS	Après CPS
	Moyenne \pm Ecart-type	Moyenne \pm Ecart-type	Moyenne \pm Ecart-type
Moins de 5 ans	10,5 \pm 1,7	10,5 \pm 1,7	10,2 \pm 1,6
5-9 ans CPS	10,8 \pm 1,2	11,5 \pm 1,4	10,6 \pm 1,6
5-9 ans Contrôle CPS	10,5 \pm 2,6	11,2 \pm 1,4	11,6 \pm 1,7

Nous avons observé de variation significative avant et après la CPS chez les enfants de moins de 5 ans et chez les enfants de 5 – 9 ans du bras d'intervention mais une légère augmentation allant de 10,5 à 11,6 g /dl, chez les enfants de 5-9 ans du bras contrôle a été observé. (p=0,03).

Tableau XVII : fréquence de l'anémie selon la période (taux d'Hb inférieur à 9,5g/dl) des participants de l'étude.

Tranche d'âge	Avant CPS				Pendant CPS				Après CPS			
	Anémie +		Anémie -		Anémie +		Anémie -		Anémie +		Anémie -	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Moins de 5 ans	9	24,3	28	75,7	59	25	180	75	28	26,2	79	73,8
5-9 ans CPS	2	14,3	12	85,7	5	6,6	71	93	9	25,7	26	74,3
5-9 ans Contrôle CPS	1	12,5	7	87,5	9	7,8	106	92	3	11,1	24	88,9

Avant et après la CPS nous avons observés une variation significative des cas d'anémie au niveau de toutes les tranche d'âge. (p = 0,02) ; la différence est statistiquement significative.

Tableau XVIII : résultats de la GE des participants de l'étude après être vue à la visite CPS (PCD)

Tranche d'âge	GE	Août		Septembre		Octobre		Novembre		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Moins de 5 ans	Positif	15	34,9	18	48,7	36	43,4	41	46,6	110	43,8
	Négatif	28	65,1	19	51,3	47	56,6	47	53,4	141	56,2
	Total	43	100	37	100	83	100	88	100	251	100
5-9 ans CPS	Positif	3	16,7	7	70	10	55,6	12	48	32	45,1
	Négatif	15	83,3	3	30	8	44,4	13	52	39	54,9
	Total	18	100	10	100	18	100	25	100	71	100
5-9 ans Contrôle CPS	Positif	4	23,5	6	24,0	14	37,8	9	39,1	33	32,3
	Négatif	13	76,5	19	76	23	62,2	14	60,9	69	67,7
	Total	17	100	25	100	37	100	23	100	102	100

Chez les enfants de moins de 5 ans et les enfants de 5-9 ans du bras contrôle venus à la CPS, nous avons eu moins de cas de paludisme durant les mois d' août à novembre soit des taux respectifs de 43,8% et de 32,3% (p=0,9) contrairement aux enfants qui étaient dans le bras d'intervention qui ont eu un taux de paludisme à 45,1% mais au mois de septembre ont enregistré un taux plus élevé par rapport aux autres mois soit 70% (p=0,9). La différence n'est pas statistiquement significative.

Tableau XIX : résultats de la GE des participants de l'étude n'ayant pas été vus à la visite CPS (PCD)

Tranche d'âge	GE	Août		Septembre		Octobre		Novembre		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Moins de 5 ans	Positif	3	23,1	12	70,6	1	25	24	40,7	40	43
	Négatif	10	76,9	5	29,4	3	75	35	59,3	53	57
	Total	13	100	17	100	4	100	59	100	93	100
5-9 ans CPS	Positif	2	100	4	57,1	3	100	13	52	22	59,5
	Négatif	0	0	3	42,9	0	0	12	48	15	40,5
	Total	2	100	7	100	3	100	25	100	37	100
5-9 ans Contrôle CPS	Positif	2	100	6	75	3	75	12	37,5	23	50
	Négatif	0	0	2	25	1	25	20	62,5	23	50
	Total	2	100	8	100	4	100	32	100	46	100

Chez les participants n'ayant pas été vus à la CPS le taux de cas de paludisme était élevé chez les enfants de 5-9 ans du bras d'intervention soit 59,5 % et proportionnelle chez les enfants de 5-9 du bras contrôle CPS ($p=0,06$) la variation n'était pas statistiquement significative. Chez les moins de 5 ans le taux de cas de paludisme était bas avec un taux de 43,0% avec un pic en septembre de 70,6%.

Tableau XX : Incidence de l'infection palustre des participants de l'étude ayant bénéficié ou non de la CPS

Tranche d'âge	Août		Septembre		Octobre		Novembre	
	CPS +	CPS -	CPS +	CPS -	CPS +	CPS -	CPS +	CPS -
Moins de 5 ans	4,3%	9,5%	5,1%	17,7%	10,7%	6,4%	16,5%	10,5%
5-9 ans CPS	2,6%	4,6%	6,1%	12	6,1%	12,5%	14,5%	8,9%

Jusqu'en octobre nous avons observé que l'incidence de l'infection palustre chez les enfants n'ayant pas bénéficié de la CPS était élevée par rapport aux enfants ayant bénéficié de la CPS dans toute les tranche d'âge, mais après ce mois la tendance a changé, l'incidence de l'infection palustre des enfants ayant bénéficié de la CPS était plus élevé que celle des enfants n'ayant pas bénéficié.

Tableau XXI : Incidence de l'infection palustre des participants vue ou non vue à la visite CPS dans le bras contrôle.

Mois	Août		Septembre		Octobre		Novembre	
	Vue	Non vue	Vue	Non vue	Vue	Non vue	Vue	Non vue
5-9 ans Contrôle CPS	4%	4,6%	6,3%	24%	14,3%	12,5%	11,9%	12,5%

L'incidence de l'infection palustre des participants non vue à la CPS était plus élevée

Tableau XXII : Incidence globale des participants de l'étude vue et non vue en fonctions du statut de traitement CPS

Tranche d'âge	Vue	Non Vue	Incidence globale
Moins de 5 ans	9,1%	11,0%	10,1%
5-9 ans CPS	7,3%	9,5%	8,4%
5-9 ans Contrôle CPS	9,2%	13,4%	11,3%
Total	26,7%	33,9%	30,3%

Nous avons observé une variation statistiquement significative de l'infection palustre entre les enfants qui n'étaient pas venus à la CPS et les enfants qui étaient venus. ($p=0,04$)

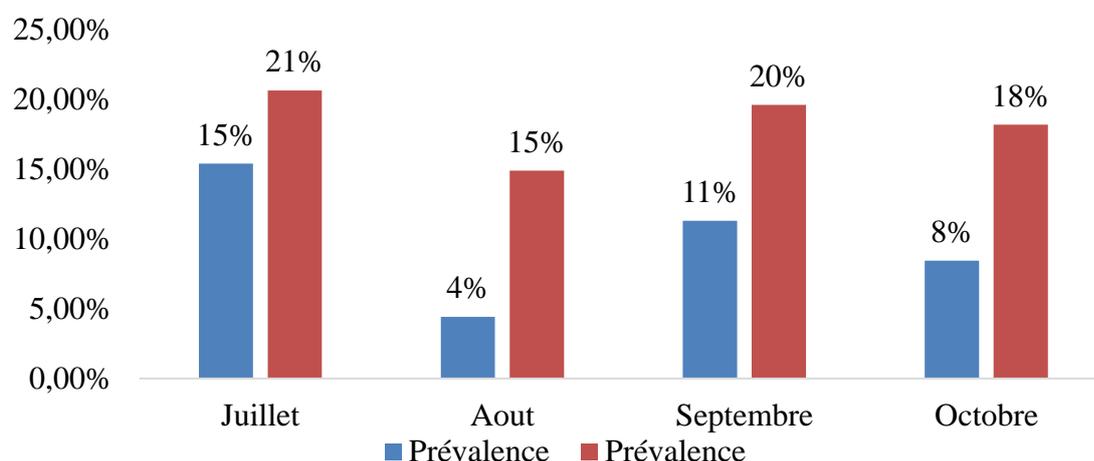


Figure 9 : Comparaison de la prévalence entre les groupes 5-9 ans à Dangassa en 2018.

La prévalence de l'infection palustre des 5 – 9 ans du bras contrôle était plus élevée que celle du bras d'intervention de juillet à octobre avec une variation statistiquement significative entre les deux groupe ($p=0,02$).

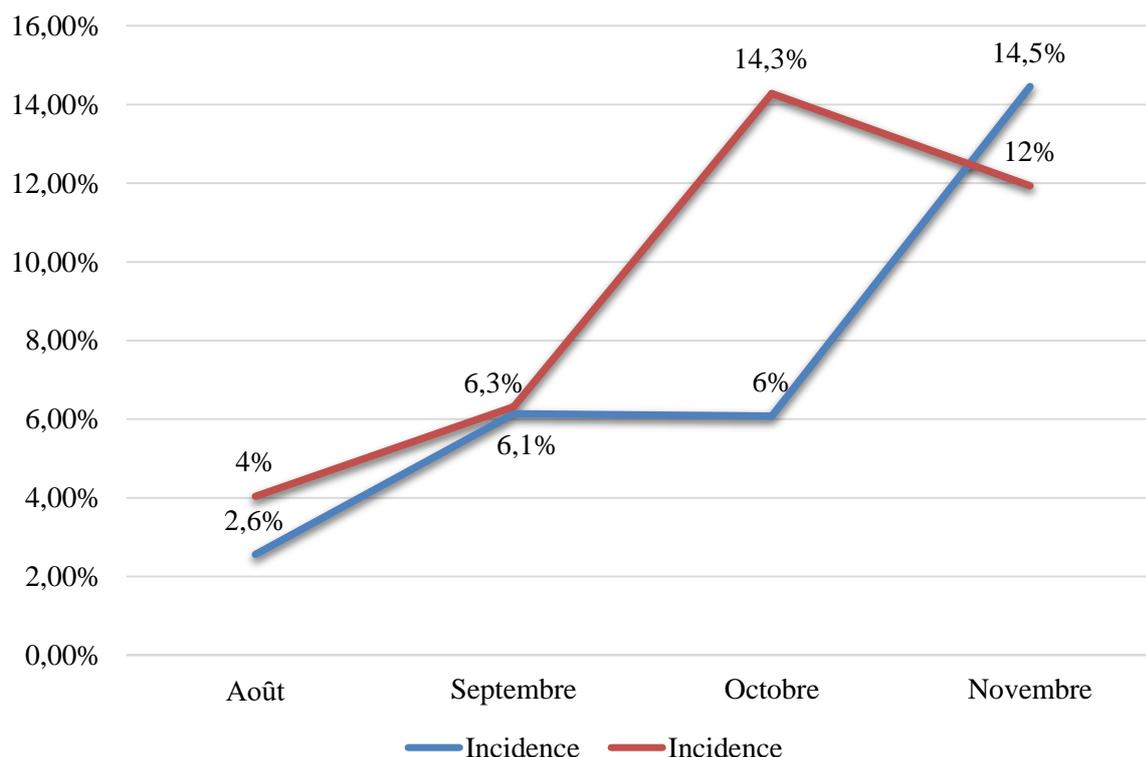


Figure 10 : Comparaison de l'incidence en % chez les enfants de 5-9 ans à Dangassa en 2018

L'incidence de l'infection palustre des enfants de 5-9 ans du bras contrôle CPS était plus élevée que celle du bras d'intervention d'août à septembre mais en Novembre celle des 5-9 ans du bras d'intervention était plus élevée que celle du bras contrôle. ($p=0,03$), variation statistiquement significative

Tableau XXIII : nombre de jours entre l'administration de la première dose de CPS et l'observation du premier épisode de paludisme confirmé.

Tranche d'âge	Intervalle de jour										Total n
	1 ^{er} au 7 ^{ième}		8 ^{ième} au 14 ^{ième}		15 ^{ième} au 21 ^{ième}		22 ^{ième} au 28 ^{ième}		Après 28 ^{ième} jrs		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Moins de 5 ans	3	2,9	0	0,0	1	1,0	4	3,8	97	92,4	105
5-9 ans CPS	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	28	100	28

Tous les enfants de 5 à 9 ans du bras d'intervention ont fait leur premier épisode de paludisme confirmé à plus de 28 jours après l'administration de la première dose.

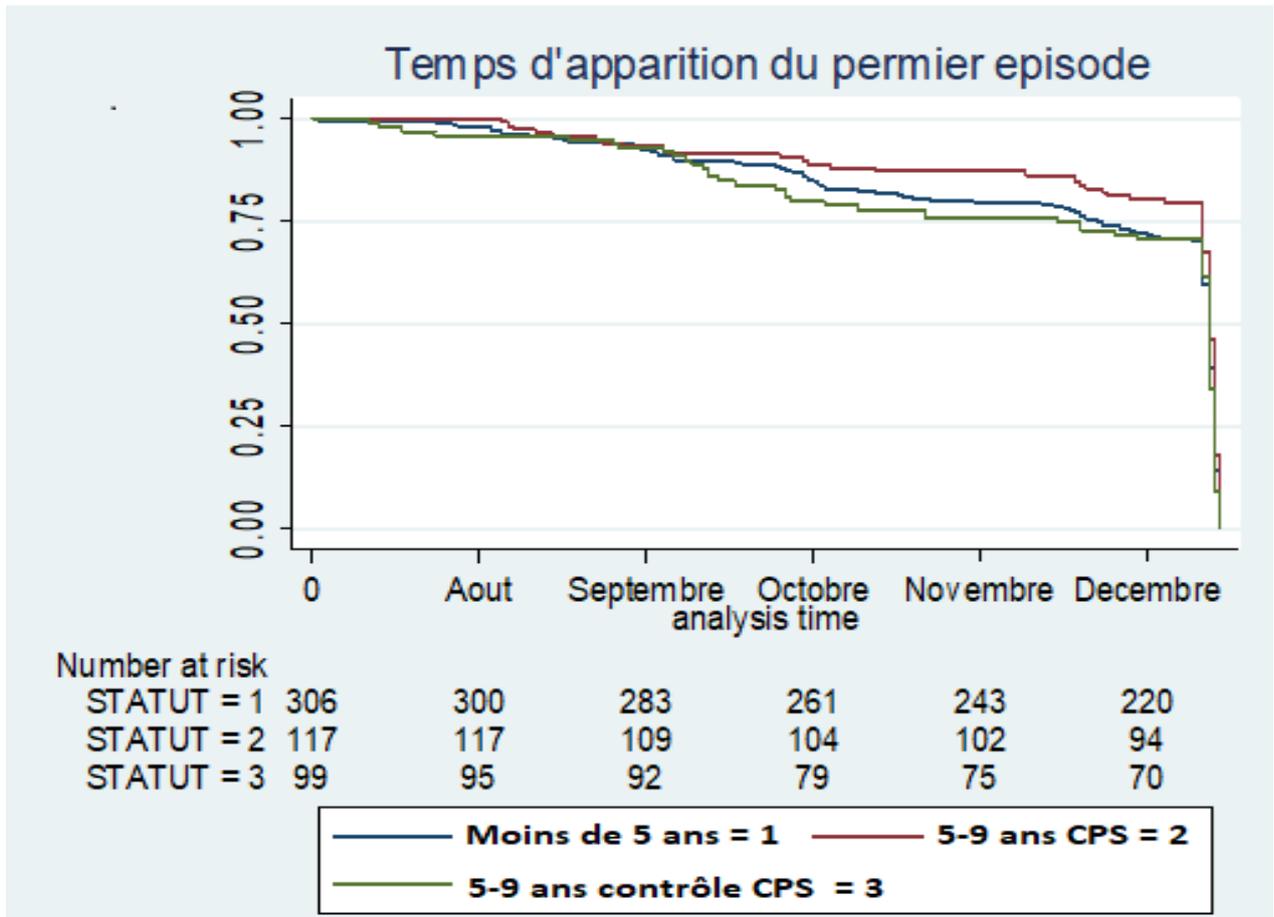


Figure 11 : temps d'apparition du premier épisode palustre après le début de la chimio prévention du paludisme saisonnier en fonction du bras de traitement à Dangassa en 2018

Nous observons qu'après la fin des passages de la chimio prévention en octobre, 75% des enfants n'avaient pas encore fait un épisode palustre de façon générale au cours de cette étude. Cette proportion était jusqu'à 90% chez les enfants de 5-9 ans qui ont reçu l'intervention.

4. COMMENTAIRE ET DISCUSSIONS

4.1 Limite de l'étude

La Chimio prévention du Paludisme Saisonnier (CPS) est une stratégie relativement nouvelle en matière de contrôle du paludisme qui a été introduite au Sahel pour les zones de forte transmission saisonnière. L'intervention a fait l'objet d'une recommandation de la part de l'OMS en 2012, après avoir démontré son efficacité au cours d'une série d'essais cliniques. Bien que la CPS ne concerne que les enfants de moins de cinq ans, notre étude a été initiée pour évaluer son efficacité sur les indicateurs du paludisme chez les enfants de 5ans à 9 ans à Dangassa, où presque toute la population est à risque. Elle avait pour objectif principal d'évaluer l'impact de la CPS sur l'incidence et la prévalence du paludisme chez les enfants de 3 mois à 9 ans au cours de la campagne de CPS 2018. Cette étude a connu cependant certaines limites qui contribueront à fournir des bases scientifiques pouvant orienter, la mise en œuvre de la CPS au Mali. Bien qu'ayant adhéré à cette nouvelle stratégie de la CPS les populations ont aussi notifié le rejet aussitôt de l'amodiaquine après la prise ; suite à l'odeur, il y avait aussi des rumeurs disant que le médicament rendait leur enfant malade, cela constituait des facteurs de non acceptabilités de la stratégie. Ces facteurs pourraient être liés à un manque de communication ou d'information. En effet certains parents ont refusé l'administration de médicaments à leurs enfants n'ayant pas compris le rôle de la CPS, mais aussi parce que n'ayant pas été sensibilisé sur comment prendre le médicament et la possible survenue des effets indésirables. Nous pensons que certains effets indésirables ont pu échapper au système de pharmacovigilance, bien que celui-ci ait permis la notification des EI imputables aux médicaments utilisés dans le cadre de cette campagne. Certains cas de paludisme n'étaient pas notifiés aussi au médecin.

4.2 Par rapport aux données sociodémographiques

Au total 653 enfants ont été inclus dans cette étude dont 366 de moins de 5 ans (56,05%), 144 (22,05%) de 5 à 9 ans dans le bras d'intervention et 143 (21,9%) de 5 à 9 ans dans le bras contrôles. La taille plus élevée des enfants de 3-59 mois se justifie par le fait que cette tranche d'âge est déjà couverte par l'intervention dans tout le pays contrairement au plus de 5 ans où nous avons fait un choix aléatoire pour la sélection des enfants.

Sur les 653 enfants attendus ; 608 enfants ont participé au moins une fois aux campagnes de chimio prévention en 2018. Soit 56,9% (346) pour les enfants moins de 5 ans, 22,9% (139) et 20,2% (123) pour respectivement ceux de 5 – 9 ans des bras d'intervention et du contrôle.

Le sexe masculin était le plus représenté 52,3% contre 47,7% pour le sexe féminin avec un sexe ration de **1,1**.

4.3 Par rapport à la couverture de la CPS

Globalement le taux de couverture était plus élevé chez les enfants de moins 5 ans que chez les plus de 5 ans lors des quatre passages.

Et ce taux diminuait progressivement du 1^{er} au 4^{ème}, Ceci s'explique par le refus des parents de laisser leurs enfants participer à la CPS à cause des évènements indésirables à type de nausées, vomissement, anorexie, diarrhée liés aux médicaments qui étaient imputable en particulier à l'amodiaquine [50] et leur absence due d'une part aux travaux champêtres et pâturages pour les tranches de 5 à 9 ans et d'autre part l'absence des parents qui ne pouvant pas emmener leurs enfants à la CPS également à cause des travaux champêtres.

Au total sur les 4 passages de la campagne 2018_CPS, 608 enfants ont pu participer à la CPS pendant la période de forte transmission soit 72,7% des enfants ciblés. Des études similaires ont été faites à Kédougou au Sénégal en 2016 cependant leur taux de couverture était nettement supérieur au nôtre avec un taux de 89% [51,52], et en 2017 leur couverture était à 92,1%. La différence avec notre étude pourrait s'expliquer par le fait que le Sénégal était à sa 2^{ème} année consécutive de campagne nationale de chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS) chez les 3 à 120 mois. [53] et aussi par la taille de leur échantillon. Selon les données de l'EDS Mali 2018 le taux de couverture de la CPS des régions telles que Mopti, Ségou, Kayes étaient respectivement de 62%, 61% et 58% [54] qui était inférieure à la nôtre cela s'expliquerait par une approche épidémiologique différente, car Les données récoltées par L'EDS Mali concernaient l'ensemble d'une région et seulement les enfants de moins de 5 ans, leur stratégie adoptée était l'approche porte en porte contrairement à la nôtre qui ne concernait qu'un seul village et notre stratégie adoptée était fixe.

4.4 Par rapport à la prévalence

La prévalence globale du paludisme était estimée à 10,57 % dans notre étude. Elle était inférieure à celui de Ibrahima B Coulibaly qui était de 29,2% à Koïla région de Ségou en 2017 [55]. La différence avec notre résultat pourrait s'expliquer par des approches méthodologiques différentes, Koïla étant une zone irriguée, le niveau de transmission du paludisme est continu. L'étude de M. Coulibaly a concerné la tranche de moins de 5 ans à 21 ans et plus de 2012 à 2015. Cependant il est inférieur aux prévalences reportées par l'EDS Mali 2018 des régions telles que Sikasso qui était de 30%, Mopti à 25% Ségou à 26% [56]

cela s'expliquerait par des approches épidémiologiques différentes. Dans notre étude la prévalence du paludisme a connu des variations en fonction des différents passages et en fonction des tranches d'âges.

4.5 Variation en fonction des tranches d'âge

L'analyse de nos résultats montre que la prévalence du paludisme a connu des variations en fonction des tranches d'âge ainsi la prévalence de l'infection palustre dans notre étude de Juillet à octobre chez les enfants de moins de 5 ans était de 8,29%, celle des enfants de 5-9 ans du bras contrôle CPS était de 18,36% et celle des enfants 5-9 ans du bras d'intervention était de 10,05%. Nos résultats sont inférieurs à ceux de l'EMOP de juillet à septembre 2018 ou la prévalence du paludisme était chez les enfants de moins de 5 ans à 22,4% et chez les 5 à 10 ans de 17,8% [56]. D'octobre à décembre l'EMOP a enregistré chez les enfants de moins de 5 ans une prévalence de 29,1% et les enfants de 5 à 10 ans 24,5% [57]. En effet Ces différences peuvent s'expliquer par la méthode utilisée pour collecter les données qui sont entre autres les enquêtes de ménages et aussi la taille de leur échantillon, Ainsi la tranche d'âge les plus touchées par le paludisme dans notre étude étaient les enfants de 5-9 ans du bras contrôle qui était à 18,36%. Cela s'expliquait par le fait que la CPS avait un effet bénéfique pour les enfants qui avaient pris part à cette campagne.

4.6 Par rapport à l'incidence

Au cours de notre suivi nous avons trouvé un taux d'incidence globale respectif à 30,28%. Il a été observé un taux d'incidence de 10,61% chez les enfants de moins de 5 ans, de 8,40% chez les enfants de 5 à 9 ans du bras d'intervention et 11,27% chez les enfants 5 à 9 ans du bras contrôle. Nos résultats étaient différents de celui de l'EMOP qui a montré que l'incidence du paludisme était plus élevée dans les deux tranches d'âge ; chez les enfants de moins de 5 ans il était de 69,7% et les enfants de 5 à 10 ans il était de 79% [56] cela s'expliquerait par le fait que les données de l'EMOP était annuelle à et la nôtre n'était que saisonnière.

Ou encore les enfants qui recevaient le médicament vomissaient dès qu'il était administré

4.7 Variation temporelle de l'incidence

Au cours du suivi des participants le taux d'incidence du paludisme d'aout à octobre chez les enfants n'ayant pas bénéficié de la CPS était plus élevé que chez enfants l'ayant bénéficié, cela s'expliquerait par le fait que les enfants qui participaient la campagne CPS faisaient moins de paludisme. Ainsi à partir d'octobre l'incidence du paludisme chez les enfants ayant bénéficié de la CPS a augmenté jusqu'en novembre, cela pourrait être due au fait que la

période de forte transmission aurait pu augmenter suite à des modifications qui résultent des moustiques face aux moyens de lutte contre le paludisme.

4.8 Par rapport au suivi

La courbe de survie de Kaplan Meier appliquée à la survenue du premier épisode de paludisme montre que 25 % des enfants ont fait leur premier épisode de paludisme au bout de 4 mois de suivi. La tranche d'âge de 5-9 ans du bras contrôle avait le plus faible taux de survie comparé à celle des enfants de 5-9 ans du bras d'intervention, qui avait le plus grand taux de survie. En revanche, la courbe de survie n'a pas trouvé de lien statistiquement significatif entre les groupes d'âge et la survenue du premier épisode de paludisme. Toutefois, les 5-9 ans du bras contrôle avait le plus faible taux de survie tout au long de notre suivi ; notre résultat était différent de celui de Mr KALOSSSI en 2019 qui avait trouvé un taux de survie de 50 % au bout de 5 mois de suivi [58]. Notre résultat se justifie par le fait qu'à cause des travaux champêtres et le déplacement dans les hameaux beaucoup de cas n'étaient pas déclarés aux agents de terrain.

CONCLUSION

Au terme de notre étude nous avons observé que le taux de couverture était assez élevé dans les trois tranches d'âges pendant les trois passages de CPS. De façon générale que la prévalence de l'infection palustre était plus élevée chez les enfants de 5-9 ans dans le bras contrôle. Nous avons observé une diminution de la prévalence de l'infection palustre et de l'incidence pendant la période d'interventions chez les enfants qui ont reçus les médicaments. Cependant, nous avons enregistré le plus grand nombre des cas de paludisme à partir du mois d'octobre après le 4ème cycle CPS. L'administration de SP+AQ durant la saison de transmission joue un rôle important dans la réduction la morbidité et la mortalité liées au du paludisme surtout la forme grave causée par *P. falciparum*. Enfin il est bien de préciser que la CPS seule ne pourra pas avoir l'impact escompté, cependant elle doit être intégrée aux autres stratégies déjà présentes et qui ont une efficacité optimale qui sont les MILD, PID, les CTA, le TDR et le l'IEC

RECOMMANDATION :

Aux termes de notre analyse nous formulons les recommandations suivantes :

➤ **Au PNLP**

- Étendre la CPS aux enfants de 5 à 10 ans,
- Aller jusqu'à 5 passages CPS c'est-à-dire jusqu'en novembre
- Ne pas se limiter à une étude pilote
- Engagement politique : veiller à ce que l'élimination du paludisme reste en tête des priorités nationales,
- Faire des comprimés enrobés pour masquer l'odeur en plus des formes dispersibles pour plus d'acceptabilité par les enfants qui ont des difficultés à avaler les comprimés.
- Partager des affiches publicitaires

➤ **Aux chercheurs**

- Contractualiser avec les relais communautaires sur l'information éducation communication (IEC), communication pour le changement de comportement (CCC) de mobilisation sociale et de suivi à domicile l'administration des deux doses d'AQ aux enfants de 3 mois à 9 ans par des personnes formées ou les agents sur le terrain et le marquage des carte CPS.
- Redoubler d'effort pour la détection et la notification des événements indésirables qui sont rapporté par les ménages
- Renforcer la communication et la sensibilisation à tous les niveaux
- Pour la stratégie fixe, créer une cantine pour nourrir les enfants avant la prise de la dose et après chaque prise leur donner une boisson afin d'éviter les effets indésirables
- Expliquer aux mamans comment prendre les médicaments (manger gras et sucré)

➤ **Aux populations de Dangassa**

- Adhérer à toutes les mesures de prévention recommandées par le programme national de lutte contre le paludisme du Mali ;
- Impliquer leurs enfants dans les différentes stratégies qui son misent en œuvre pour la lutte contre le paludisme

- Respecter les mesures de préventions antipaludiques, aussi bien personnelles que collectives.
- Observer les conseils donnés par les professionnels de la santé vis-à-vis du paludisme.

➤ **Aux autorités sanitaires et administratives**

Faire Campagne de sensibilisation a type soirée dansante appelé « **balanin show** » avant chaque passage CPS pour informer la population du passage prochain.

REFERENCE

1. Organisation Mondiale de Santé (OMS), 2018 : Paludisme. Disponible sur <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>. Site visite le 10 Février, 2019
2. Organisation Mondiale de Santé (OMS), juillet 2013 : chimio-prévention du paludisme saisonnier par administration de sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine aux enfants, guide de terrain. Disponible sur http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85727/1/9789242504736_fre.pdf visite du site 19 février 2019
3. Evaluation de l'impact des interventions de lutte contre le paludisme, 2015. Disponible sur <https://www.pmi.gov/docs/default-source/default-document-library/pmi-reports/evaluation-of-the-impact-of-the>. Site visite le 20 février 2019.
4. Paludisme : définition, symptômes, diagnostic, traitement, prévention. Disponible sur : <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/maladies-parasitaires/paludisme/> (consulté le 08/02/2019).
5. Projet pilote- Wikipédia. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Projet_pilote&oldid=147652003 » (consulté le 09/02/2020).
6. Définition / prévalence/ futura santé- futura sciences. Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-prevalence-2818/> (consulté le 09/02/2020).
7. Définition -Taux d'incidence / Insee. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1060>. (consulté le 09/02/2020)
8. Moussa Idrissa Dicko. Amélioration de la prise en charge du paludisme grave dans le service de pédiatrie de l'hôpital régional de Sikasso. Disponible sur www.keneya.net/fmpos/theses/2008/med/pdf/08M41.pdf site visite le 21 février 2019
9. Dépêches du Mali - Paludisme au Mali : disponible sur <http://depechesdumali.com/toutes-les-depeches/1024-paludisme-au-mali-pres-de-67-des-enfants-malades-en-meurent-tous-les-ans.html>.
10. Mali : Lutte contre le paludisme : 1.050 décès liés au paludisme en 2016 au Mali. Disponible sur <https://maliactu.net/mali-lutte-contre-le-paludisme-1-050-deces-lies-au-paludisme-en-2016-au-mali/> (consulté le 08/02/2019).
11. Notre carte mondiale : Disponible sur <https://fr.treated.com/blog/notre-carte-mondiale-du-paludisme> (consulté le 08/02/2019).

12. Seidina Aboubacar Samba Diakite. Polymorphismes érythrocytaires et protections contre le paludisme a *Plasmodium falciparum* : exploration de mécanismes innés. Disponible sur <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01369471/document>. (consulté le 18/02/2019).
13. ANOFEL. *Paludisme. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie*. 27 2014 ; Available from : <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf> (site visite le 19 /02/ 2019).
14. *Plasmodium cynomolgi* chez l'Homme en malaysie. Disponible sur : <https://www.mesvaccins.net/web/news/12208-plasmodium-cynomolgi-chez-l-homme-en-malaysie> (site visité le 07/02/2020)
15. Fousseyni S Doucouré, tendances des indicateurs palustres au cours des consultations de routine après l'implantation de la chimio-prévention du paludisme saisonnier à Niore du sahel, 2016-2017. Disponible sur <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2018/med/pdf/18M116.pdf> site visite le 02 /02 / 2019
16. *Plasmodium ovale wallikeri* and *plasmodium ovale curtisi* malaria in Senegale in 2016, 10 novembre2017. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29127650> site visite le 21/02 / 2019.
17. Cours (Paludisme) 31 août 2008. Disponible sur : <http://umvf.omsk-osma.ru/campus-parasitologie-mycologie/cycle2/poly/3000faq.html>. (consulté le 22/02/2019).
18. Organisation Mondiale de Santé (OMS) | Groupes à haut risque disponible sur : https://www.who.int/malaria/areas/high_risk_groups/fr/ (consulté le 22/02/2019).
19. Bourée, P. *Paludisme et grossesse*. Développement et santé 2013 ; Available from : <https://devsante.org/articles/paludisme-et-grossesse> (consulté le 22/03/2019).
20. Paludisme congénital maladie a *plasmodium falciparum*, 13 mai 2014. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4215357/> site visité le 21 /02/ 2019.
21. Paludisme et VIH. Disponible sur : http://mediatheque.lecrips.net/docs/PDF_GED/S59295.pdf (consulté le29/08/2019).
22. Etude conjointe OIM OMS sur la vulnérabilité au paludisme au Vietnam appel à l'action. Disponible sur : <https://www.iom.int/fr/news/une-etude-conjointe-oim-oms-sur-la-vulnerabilite-au-paludisme-au-vietnam-appelle-laction>. (Consulté le 29/08/2019).
23. Campus de parasitologie-mycologie-association française des enseignants de parasitologie et mycologie (ANOFEL). Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/1.html>. (Consulté 29/08/2019).

24. Billy, T.F. *Bio-écologie des anophèles de part et d'autre de la falaise des Mbô et leur implication dans la transmission du paludisme d'altitude*. mémoire online, 2007; Disponible sur: https://www.memoireonline.com/11/15/9299/m_Bio-ecologie-des-anopheles-de-part-et-d-autre-de-la-falaise-des-Mb-et-leur-implication-dans-la-t0.html (consulté le 08/03/2019).
25. Cycle biologique du plasmodium ; disponible sur : <https://www.google.com/search?q=cycle+biologique+de+p+falciparum>. (Consulté le 21/02/2019).
26. Sy, O. *Etude de quelques aspects épidémiologiques et environnementaux du paludisme au Sénégal*. Mémoire online, 2006; Available from: https://www.memoireonline.com/05/09/2057/m_Etude-de-quelques-aspects-epidemiologique-environnementaux-paludisme-senegal0.html . Site visité le 21 février 2019
27. Module de formation de lutte contre le paludisme : prise en charge du paludisme. Guide du praticien ; disponible sur https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112845/9789242503975_fre.pdf?sequence=3 (consulté le 28/07/2019).
28. Biodiversité du paludisme dans le monde. Disponible sur : <https://books.google.ml/books> (consulté le 27/08/2019).
29. Mouchet J et al, [*Epidemiological stratification of malaria in Madagascar*]. Arch Inst Pasteur Madagascar, 1993. **60**(1-2): p. 50-9. (consulté le 27/08/2019).
30. Doumbo, O. *étude de la chimiorésistance, essai de stratégie de contrôle basé sur l'utilisation de rideaux imprégnés de pyréthrine*. *Epidémiologie sur paludisme au Mali*. 1992 ; Available from : <http://www.theses.fr/1992MON20039>. (consulté le 27/08/2019).
31. Dei Cas, E. and A. Vernes, *Parasitic adaptation of pathogenic fungi to mammalian hosts*. Crit Rev Microbiol, 1986. **13**(2): p. 173-218. (consulté le 30/08/2019).
32. Newton, C.R. and S. Krishna, *Severe falciparum malaria in children: current understanding of pathophysiology and supportive treatment*. Pharmacol Ther, 1998. **79**(1): p. 1-53 (consulté le 31/08/2019).
33. Chonténé Idriss Coulibaly, prévalence du paludisme et de la malnutrition chez les enfants de moins de 5 ans dans l'aire de santé de Dangassa, 2016. (consulté le 27/02/2019).
34. Laurent, V, et al. *Physiopathologie du paludisme à Plasmodium falciparum : principaux mécanismes et avancées récentes*. La Lettre de l'Infectiologie 2012 novembre-décembre 2012 [cited 5 Tome XXVII - n° 6 -] ; [p. 222.]. Available from : <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/19127.pdf> .(consulté le 28/08/2019)

35. Maimouna halilou Idi, effet de l'âge, des types d'hémoglobine et de souche parasitaire sur la réponse immunitaire IgG-antipalustre chez les enfants de kénéioroba, commune rurale de Bancoumana, Mali. Disponible sur : <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2014/pharma/pdf/14P57.pdf> (consulté le 29/08/2019)
36. Le Hesran, J.Y, [*The particularities of malaria in the child*]. Med Trop (Mars), 2000. **60**(1): p. 92-8. (consulté le 27/08/2019).
37. Diakité, S.A. *les mécanismes de protection de l'hémoglobine C contre les forms graves de paludisme a plasmodium falciparum*. 2015 [cited 190 ; Available from : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01369471/document> .(consulté le 08/03/2019)
38. SISSOKO, N. *Relation entre l'incidence du paludisme et les titres IgG contre les antigènes du mérozoïte de Plasmodium falciparum chez les enfants de Kénéioroba : Impact des hémoglobines S et C*. 2014 ; Available from : <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2014/pharma/pdf/14P10.pdf> (consulté le 27/03/2019).
39. Malaria sévère : multitude d'études mais peu de certitudes. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2000/RMS-2301/20523> (consulté le 31/08/2019). (consulté le 30/03/2019).
40. Paludisme-médecine tropicale : disponible sur <http://medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.pdf> (Consulté le 17/03/2019).
41. Paludisme grave. Disponible sur : <http://www.ce-mir.fr/UserFiles/File/national/desc-des/livre-masson-2015/infections/paludisme-grave.pdf> (consulté le 31/08/2019).
42. Une Complication majeure du paludisme : le neuropaludisme. Disponible sur <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01557440/document> (consulté le 31/08/2019)
43. Directives nationales pour la prise en charge des cas de paludisme au Mali. Disponible sur : https://www.severemalaria.org/sites/mmv-smo/files/content/attachments/2017-07-25/Mali%20treatment%20guidelines_0.pdf. (Consulté le 02/09/2019)
44. Bojang, K.A, et al, *Two strategies for the delivery of IPTc in an area of seasonal malaria transmission in the Gambia: a randomised controlled trial*. PLoS Med, 2011. **8**(2): p. e1000409. (consulté le 27/05/2019).
45. Greenwood, B, *Review: Intermittent preventive treatment--a new approach to the prevention of malaria in children in areas with seasonal malaria transmission*. Trop Med Int Health, 2006. **11**(7): p. 983-91. (consulté le 23/04/2019).
46. Konate AT et al, *Intermittent preventive treatment of malaria provides substantial protection against malaria in children already protected by an insecticide-treated bednet in Burkina Faso: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. PLoS Med, 2011. **8**(2): p. e1000408. (consulté le 27/06/2019).

47. Cisse, B, et al, *Seasonal intermittent preventive treatment with artesunate and sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of malaria in Senegalese children: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial*. Lancet, 2006. **367**(9511): p. 659-67. (consulté le 05/06/2019).
48. OMS, *Points essentiels : Rapport sur le paludisme dans le monde 2017*. Disponible sur : <https://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2017/fr/>.(Consulté le 03/09/2019)
49. Druetz, T, et Al, *Impact Evaluation of Seasonal Malaria Chemoprevention under Routine Program Implementation: A Quasi-Experimental Study in Burkina Faso*. Am J Trop Med Hyg, 2018? **98**(2): p. 524-533 (consulté le 16/09/2019).
50. Amodiaquine- flavoquine- esculape. Disponible sur : http://www.esculape.com/medicament/flavoquine_amodiaquine.html (consulté le 18/09/2019)
51. Chimio-prevention du paludisme au Sénégal. Disponible sur <https://slideplayer.fr/slides/12560672/> (consulté le 19/09/2019)
52. Maiga Issa A. Mise à l'échelle de la chimio-prevention du paludisme saisonnier à la sulfadoxine-pyrimetamine-amodiaquine chez l'enfant de moins de 10 ans dans quatre régions du Sénégal au sud du Sénégal. 2016. Disponible sur : <http://196.1.97.20/viewer.php?c=thm&d=thm%5f2016%5f0444> (consulté le 30/09/2019).
53. Bulletin épidémiologique annuel 2017 du paludisme au Sénégal. Disponible sur : <https://fr.africacheck.org/wp-content/uploads/2018/04/Senegal-paludisme-bulletin-annuel-2017-PNLP.pdf> (consulté le 13/09/2019)
54. **Enquête démographique et de santé Mali**. 2018 rapport de système. Disponible sur : <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/SR261/SR261.pdf>. (Consulté le 22 /08/2019)
55. Etude de la variation saisonnière et de la prévalence du paludisme de 2012 à 2015 dans une cohorte de 1400 participants à Koila Bamanan, Mali. Disponible sur <http://www.kenya.net/fmpos/theses/1993/17M42.pdf> (consulté le 19/09/2019)
56. **Institut national de la statistique du Mali**. Enquête modulaire permanente auprès des ménage deuxième passage 2018. Disponible sur : http://www.instat-mali.org/contenu/eq_rana18pas2_eq.pdf (consulte le 20/09/2019).
57. **Institut national de la statistique du Mali** enquête modulaire permanent auprès des ménage troisième passage 2018. Disponible sur http://www.instat-mali.org/contenu/eq_rana18pas3_eq.pdf (consulté le 20/09/2019)
58. Incidence du paludisme au sein d'une cohorte dans un contexte de chimio-prevention du paludisme CPS à kalifabougou Kati. disponible sur : https://www.researchgate.net/publication/332902686_INCIDENCE_DU_PALUDISME_AU_SEIN_D'UNE_COHOR

TE_DANS_UN_CONTEXTE_DE_CHIMIOPREVENTION_DU_PALUDISME_SAISONNIER_CPS_A_KALIFABOUGOU_KATI (consulté le 30/10/2019)

ANNEXES

FICHE SIGNALÉTIQUE

Prénom et Nom : Thècle Bélyogbin Tatiana KOUAKOU

Nationalité : Ivoirienne

Année universitaire : 2018-2019

Date de Soutenance : / / 2019

Email : beyotianakouakou@gmail.com

Titre : Etude pilote sur la chimio prévention du paludisme saisonnier chez les enfants de 3 mois à 9 ans dans une zone de forte transmission au Mali : Dangassa.

Ville de soutenance : Bamako.

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

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

RESUME

La chimio prévention du paludisme saisonnier est une composante de la stratégie d'élimination préconisée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Son efficacité dans la réduction des cas de paludisme chez les enfants de moins de 5 ans a été démontrée. Cependant son impact sur les indicateurs du paludisme chez les 5 à 9 ans n'a pas été évalué au Mali. Cette étude avait pour but de déterminer la prévalence de l'infection et de l'incidence du paludisme chez les enfants de 3 mois à 9 ans au cours d'une campagne de CPS, dans la zone rurale de Dangassa, l'un des sites d'enquête du centre internationale de recherche sur le paludisme depuis 2012. L'étude a été réalisée de juillet à novembre 2018. Un total de 346 enfants de moins de 5 ans et de 139 enfants de 5 à 9ans ont reçus au moins une fois le traitement CPS par contre 123 enfants âgés de 5 à 9 ans qui n'avait pas reçus le traitement CPS pendant tout le cycle de CPS dans Dangassa entre juillet et octobre 2018. En comparant la prévalence et l'incidence de l'infection palustre au cours de cette CPS des 5 à 9 ans qui n'avait pas reçu le traitement CPS aux autres tranches d'âge qui ont reçus le traitement CPS, nous avons observé une augmentation importante chez les 5 à 9 ans qui n'ont pas reçu le traitement CPS. Il est important de noter que le pic des cas de paludisme était observé après le 4ème passage CPS. Cette étude montre que la CPS pourrait être largement mis en œuvre en stratégie de lutte contre le paludisme chez les moins de 10ans, mais doit être aussi intégrée dans ceux existant : MIDLA, PID, la gestion des cas et de la communication.

Mots clés : 3 mois - 9 ans, chimio prévention du paludisme saisonnier, amodiaquine, sulfadoxine pyriméthamine, Dangassa

Summary

Pilot study on chemotherapy prevention of seasonal malaria in children aged 3 months to 9 years in an area of high malaria transmission

Chemotherapy for seasonal malaria is a component of the elimination strategy advocated by the World Health Organization (WHO). Its effectiveness in reducing malaria cases in children under the age of 5 has been demonstrated. However, its impact on indicators of malaria in 5 to 9 year olds has not been evaluated in Mali. The aim of this study was to determine the prevalence of infection and the incidence of malaria in children aged 3 months to 9 years during a CPS campaign, in the rural area of Dangassa, one of the sites from the international malaria research center since 2012. The study was carried out from July to November 2018. A total of 346 children under 5 years of age and 139 children between 5 and 9 years old received at least once CPS treatment, on the other hand, 123 children aged 5 to 9 years who had not received CPS treatment during the entire CPS cycle in Dangassa between July and October 2018. By comparing the prevalence and incidence of malaria infection with During this 5 to 9 year old CPS who did not receive CPS treatment in the other age groups who received CPS treatment, we observed a significant increase in 5 to 9 year olds who did not receive CPS treatment. It is important to note that the peak of malaria cases was observed after the 4th pass CPS. This study shows that SPC could be widely implemented as a strategy for the fight against malaria in children under 10, but must also be integrated into existing ones: MIDLA, PID, case management and communication.

Keywords: 3 months - 9 years, chemotherapy prevention of seasonal malaria, amodiaquine, sulfadoxine pyrimethamine, Dangassa

SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maitres de cette faculté, de mes chers condisciples,
devant l'effigie d'Hippocrate*

*Je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois
de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

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

*Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y
passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon*

État ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

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

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

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

*Respectueux et reconnaissant envers mes maitres, je rendrai a leurs
enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

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

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

Je le jure !