

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique



U.S.T.T-B

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple-Un But-Une Foi



Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako
Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

FMOS

Année universitaire 2020 -2021

THEME

Thèse N° :..... /

Tolérance clinique et biologique de la Dihydroartémisinine-Pipéraquline comparée à la Sulfadoxine-Pyriméthamine plus Amodiaquine dans la chimio prévention du paludisme saisonnier chez les enfants d'âge scolaire (6 à 15 ans) à Bandiagara : Essai clinique randomisé contrôlé double aveugle

Présenté et Soutenu publiquement le 15/ 01/2022 devant le jury de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

Par :

M. Kindié KOURIBA

Pour l'obtention du Grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

JURY

Président : Pr. Mahamadou Ali THERA

Membres : Pr. Abdoulaye Kassoum KONE

Dr. Mahamadou H. MAGASSA

Co-Directeur : Dr Drissa COULIBALY

Directeur : Dr Korim TRAORE

DEDICACES

Je dédie ce travail :

✓ A mes parents

*Mon cher papa Feu Mr Sana **KOURIBA**, décédé trop tôt, tu m'as toujours poussé et motivé. Depuis ma tendre enfance, tu es mon plus fort repère, un être unique et magnifique. Quand je pense à toi, les pleurs montent avec les souvenirs. Merci pour ce que tu as été pour moi, un chemin de sérénité. Merci à toi grand homme, le bonheur dans ma vie tu l'as semé. Repos éternel à ton âme papa*

✓ Mes chères mamans

*L'une Feu **Djénéba YALCOUYE** rappelée à DIEU (que ton âme repose en paix) et l'autre **Hawa KOURIBA**, femmes simples, femmes de résignation, vous qui m'avez soutenu et encouragé durant ces années d'études, quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurais point vous remercier. Ma maman Hawa que ton affection me couvre, ta bienveillance me guide. Ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles. Qu'elles trouvent ici le témoignage de ma profonde reconnaissance*

✓ A mon frère Boureima KOURIBA

*Je ne saurais jamais te remercier, tu as été un soutien incontournable dans ma vie, Puisse Dieu le tout puissant te comble d'avantage, t'apporte le bonheur, t'aide à réaliser tous tes vœux ; à son épouse **Mariam DOUMBO** et à ses enfants **Bamassa, Ogo, Batou et Maisselem**, 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 reconnaissant pour tous vos conseils que vous me donnez.*

✓ A mes frères et sœurs

Dr Ali Kouriba, Fatoumata, Belco, Anta, Abou, Abba, Batos, Adam, Fati, Aissa, Mamou, Ninai, Yakolomo... La fraternité n'a pas de prix et j'espère inch ALLAH qu'elle restera un lien sacré pour tous. Vous avez toujours été présent à mes côtés, m'entourant de vos affections, aides et conseils.

Ce travail est le vôtre recevez le avec toute l'affection que je vous porte. Restons unis, qu'ALLAH nous bénis

REMERCIEMENTS

✓ A mon pays le MALI

Profonde gratitude à toi, mon cher Mali.

Aux personnels du DEAP/MRTC/BMP particulièrement à Pr Mamadou Ali THERA, Dr Drissa COULIBALY, Pr Karim TRAORE, Pr Abdoulaye Kassoum KONE, Dr Boureima GUINDO, Ibrahima KEBE, mes collègues Souleymane TRAORE, Abdramane SACKO, Fayçal sans oublier les guides pour votre encadrement de qualité et que Dieu vous récompense pour tout ce que vous faites pour la population.

✓ A mes maîtres de la FMOS

Aux personnels du CSRéf de Bandiagara en particulier Dr Zoumana SAMAKE, Dr Fousseyni KONARE, Dr Marie SAYE, Dr Moussa KEBE Pascaline DAKOUO, Aminata KONATE... merci pour votre franche collaboration.

✓ A mes amis et mes aînés de la FMOS/FAPH

Dr KABORE, Dr ADAMA Famoussa, Dr KOURIBA, Dr TEMBELY Youssouf, Dr Diamory, Dr Hamza, Dr KAREMBE, Dr TEMBELY, Dr Abel, Maimouna, Zeinab, Aneye, Esaïe, Gadri, Telly, Karembé, Jacob, Josue, Dr Camara Samba, Sarata, Alice, Deoumar, Pierre, Syl, Antoine, Laya, Bob Rasta, Synaly, Ami, Landouré, YALCOUYE, Aissata, Hélènitte soyez en tous remerciés.

✓ A mes enseignants du primaire au lycée public de Bandiagara,

Vous m'avez guidé les pas vers la réussite, merci pour la qualité de votre enseignement.

✓ A mes Oncles, Tantes, Cousins et Cousines

✓ A mes nièces et neveux

Sana, Yadourou, Nafi, Bisou, AC... merci pour tout l'amour que vous me portez.

✓ A l'AESACBAS, à la GINNA Dogon de la cellule FMOS/FAPH

✓ A la promotion feu Pr Gangaly DIALLO

A notre trio magique avec Dr Sana KOURIBA le sage et Dr André KASSOGUE l'ambassadeur, mes compagnons de toujours, 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.

Que le bon Dieu puisse consolider davantage nos liens d'amitiés.

- ✓ **Aux encadreurs du collectif ESSENTIEL avec à sa tête Dr Maic**
- ✓ **A Dr Yacouba CISSOKO du service des Maladies infectieuses et tropicales du POINT G**

Autres

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 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 maître et président du jury

Pr Mahamadou Ali Thera MD, PhD, MPH

- Professeur Titulaire de parasitologie-mycologie médicale à la FMOS
- Membre de l'académie des sciences du Mali
- Membre de l'académie africaine des sciences
- Chevalier de l'ordre national du Mali
- Directeur scientifique du Bandiagara Malaria Project (BMP).

Cher Maître,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider ce jury.

Vos compétences professionnelles, vos qualités scientifiques et humaines, votre simplicité, votre exigence pour le travail bien fait, font de vous un Maître unique. Recevez ici cher maître, notre profonde reconnaissance.

Puisse Dieu vous garder aussi longtemps que possible en bonne santé.

A notre maître et membre du jury

Pr Abdoulaye Kassoum Koné MD, PhD

- Professeur agrégé de Parasitologie-Mycologie à la FMOS
- Responsable du laboratoire de diagnostic des leishmanioses au MRTC
- Enseignant-chercheur à la FMOS

Cher Maître,

Nous avons été touchés par votre simplicité et votre gentillesse.

Vous avez accepté de juger notre travail malgré vos multiples occupations.

Veillez ici recevoir notre profonde reconnaissance.

Puisse Dieu vous accorder une longévité, une santé et la réussite dans vos projets.

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY

Dr Mahamadou H Magassa MD, DES

- Spécialiste en santé publique,
- Chef de la division surveillance épidémiologique et la recherche au Programme National de Lutte contre le Paludisme
- Ancien médecin-chef du district sanitaire de Koutiala.

Cher Maître,

Nous sommes honorés de vous compter parmi notre jury, Nous vous remercions de l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de le juger. Votre expérience dans le domaine de la lutte contre le paludisme, et position en tant que responsable de la division de la surveillance épidémiologique et la recherche, constituent des atouts importants pour améliorer ce travail mais aussi et surtout pour l'intégration des résultats dans la politique nationale de santé.

Trouver ici l'expression de notre plus haute considération.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Dr Drissa Coulibaly MD, PhD

- PhD en Parasitologie et Entomologie Médicales
- Chargé de Recherche, parasitologie-mycologie médicale, FMOS

Cher Maître,

Vous nous faites un grand honneur en ayant accepté de codiriger ce travail malgré vos multiples occupations. Vos qualités humaines, scientifiques, pédagogiques et surtout votre simplicité font de vous un homme admiré, respecté et surtout sollicité de tous. Permettez-nous cher maître de vous réitérer, l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Pr Karim Traoré, MD, DES, PhD

- Maître de Recherche, parasitologie-Mycologie médicale à la FMOS
- DES en maladies infectieuses et tropicales
- Master en anthropologie biologique-Ethique

Cher Maître,

Nous avons été personnellement marqués par la confiance que vous nous avez accordée 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.

SIGNES ET ABREVIATIONS

An	: Anopheles
AS-AQ	: Artesunate-Amodiaquine
ASC	: Agent de Santé Communautaire
BMP	: Bandiagara Malaria Project
BPC/GCP	: Bonne Pratique Clinique/Good Clinical Practices
CE	: Comité d'Ethique
CIH	: Conférence Internationale d'Armonisation
CIVD	: Coagulation Intra Vasculaire Disséminée
CPS	: Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier
CRF	: Case Report Form
CSP	: Protéine majeure à la surface du Sporozoïte
CTA	: Combinaison Thérapeutique à base d'artémisinine
DEAP	: Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaire
DHA-PQ	: Dihydroartémisinine-Pipéraqune
dl	: Décilitre
DSMB	: Data Safety Monitoring
ECG	: Electrocardiogramme
EDCTP	: European and Developing Countries Clinical Trials Partnership
EI	: Evènement Indésirable
EIG	: Evènement Indésirable Grave
FM	: Frotis Mince
FMOS	: Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie
FMPOS	: Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie
FPFV	: First Participant First Visit
g	: Gramme
g/dl	: Gramme par décilitre
GE	: Goutte Epaisse
Hb	: Hémoglobine
HRP-2	: Histidine Riche Protéine 2
Hte	: Hématocrite
Ig	: Immunoglobuline
IM	: Intra Musculaire

IP	: Indice Plasmodique
IS	: Indice Splénique
IV	: Intra Veineuse
Kg	: Kilogramme
LPFV	: Last Participant First Visit
LPLV	: Last Participant Last Visit
mg	: Milligramme
MILD	: Moustiquaire Imprégnée d'Insecticides de Longue Durée
ml	: Mililitre
mmHg	: Millimètre de mercure
mmol	: Milimole
MON/SOP	: Mode Opérateur Normalisé/Standard Operating Procedure
MRTC	: Malaria Research and Training Center
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
<i>P.falciparum</i>	: <i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P.knowlesi</i>	: <i>Plasmodium knowlesi</i>
<i>P.malariae</i>	: <i>Plasmodium malariae</i>
<i>P.ovale</i>	: <i>Plasmodium ovale</i>
<i>P.vivax</i>	: <i>Plasmodium vivax</i>
pH	: Potentiel d'Hydrogène
PID	: Pulvérisation Intra Domiciliaire
pLDH	: <i>Plasmodium</i> Lactate Déshydrogénase
PNLP	: Programme National de Lutte contre le Paludisme
QA/QC	: Quality Assurance/Quality Control
SP/AQ	: Sulfadoxine-Pyriméthamine/Amodiaquine
SPH	: Splénomégalie Palustre Sévère
TDR	: Tests de Diagnostic Rapide
TPI	: Traitement Préventif Intermittent
USTTB	: Universités des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Zones de transmissions du paludisme au Mali	14
Tableau II : Critères de gravité du paludisme à <i>plasmodium falciparum</i> . (32)	18
Tableau III : Posologie Artéméther+Luméfántrine	24
Tableau IV : Posologie Artésunate+Amodiaquine	25
Tableau V : Posologie Artésunate+Méfloquine	25
Tableau VI : Posologie Artésunate+SP	25
Tableau VII : Posologie Dihydroartémisine-Pipéraqúine	26
Tableau VIII : Présentation et Posologie de l'Artéméther 20 mg - Luméfántrine 120 mg, comprimé..	27
Tableau IX : posologie de l'artéméther injectable chez les enfants de 0 - 5 ans : ampoules de 20 mg	29
Tableau X : Posologie de l'artéméther injectable chez les sujets de plus de 5 ans : ampoules de 80 mg	30
Tableau XI : Présentation et posologie de l'artésunate suppositoire	31
Tableau XII : Caractéristiques sociodémographique et autres caractéristiques de base des participants par bras de traitement.	47
Tableau XIII : Répartition des participants par tranche d'âge et par bras de traitement	47
Tableau XIV : Répartition des événements indésirables sollicités par bras de traitement au 1er passage	48
Tableau XV : Répartition des événements indésirables sollicités par bras de traitement au 2ème passage	49
Tableau XVI : Répartition des événements indésirables sollicités par bras de traitement au 3ème passage	50
Tableau XVII : Répartition des événements indésirables sollicités par bras de traitement au 4ème passage	51
Tableau XVIII : Effets indésirables cliniques globaux et par tranche d'âge	52
Tableau XIX : Répartition des événements des événements indésirables non sollicités par bras de traitement au de l'étude	53
Tableau XX : Répartition du taux moyen d'hémoglobine par bras de traitement	53
Tableau XXI : Répartition de QTc anormal par bras de traitement	55

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Carte de la répartition mondiale du paludisme en 2017	7
Figure 2 : Cycle biologique du plasmodium	12
Figure 3 : Profil de l'étude	46
Figure 4 Graphique comparant le niveau d'ALAT en fonction des produits de l'étude lors du troisième cycle de SMC	54

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
OBJECTIFS	3
Objectif général	3
Objectifs spécifiques.....	3
I. GENERALITES	4
1.1. Définition.....	4
1.2. Épidémiologie.....	4
1.3. Groupes à haut risque	8
1.4. Cycle biologique.....	10
1.5. Autres moyens de transmissions et facteurs favorisants	12
1.6. Classification de l'endémicité du paludisme	13
1.7. Physiopathologie	14
1.8. Clinique	16
1.9. Formes cliniques.....	20
1.10. Diagnostic biologique	22
1.11. Traitement	24
1.12. Stratégies de lutte contre le paludisme.....	33
1.13. La Chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS).....	35
II. METHODOLOGIE.....	38
2.1. Site d'étude	38
2.2. Type d'étude et durée d'étude	38
2.3. Population d'étude.....	39
2.4. Méthode d'allocation des traitements.....	39
2.5. Techniques d'étude et variables mesurées.....	40
2.6. Collecte et gestion des données	44
2.7. Considérations éthiques et réglementaires	44
III. RESULTATS	46
3.1. Caractéristiques sociodémographiques de base des participants.....	47
3.2. Tolérance clinique des produits d'investigation	48
3.3. Tolérance biologique des produits d'investigation.....	53
IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	56
4.1. Sur le plan méthodologique	56

4.2. Les limites de l'étude.....	57
4.3. Sur le plan résultat	57
CONCLUSION	59
RECOMMANDATIONS	60
REFERENCES.....	61
ANNEXES	65

INTRODUCTION

Le paludisme ou malaria est une parasitose due à la présence et au développement des hématozoaires du genre *Plasmodium*, transmis par la pique infectante de la femelle hématophage des moustiques du genre *Anophèles*.

Cette maladie, surtout importante pour les populations vivant en zone d'endémie (zone tropicale) l'est aussi pour les voyageurs (1).

Au niveau mondial, le nombre de cas de paludisme est estimé à 241 millions en 2020 dans 85 pays d'endémie palustre, soit une hausse par rapport aux 227 millions de 2000 (2).

Le nombre de décès dus au paludisme a baissé de façon régulière sur la période 2000-2019, passant de 896 000 en 2000 à 562 000 en 2015, puis 558 000 en 2019. En 2020, les décès ont augmenté de 12 % par rapport à 2019 pour atteindre 627 000 ; 68 % (47 000) des 69 000 décès supplémentaires sont liés à la perturbation des services durant la pandémie de COVID-19 (2). La région Afrique de l'OMS représente à elle seule 95%(238 millions) des cas estimés en 2020 (2).

Au Mali le nombre de personnes atteintes du paludisme ne faiblit pas, le Système local d'information sanitaire (SLIS) 2020 a enregistré 2 666 266 cas de paludisme, dont 843 961 cas graves et 1 708 décès (3).

Depuis 2007 les enfants de 0 à 5 ans bénéficient gratuitement d'un certain nombre d'interventions dans le cadre de la lutte contre le paludisme. Il s'agit notamment des moustiquaires imprégnées d'insecticide, des tests de diagnostic rapide et des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine. Cela a été renforcé en 2016 par la mise à échelle de la Chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS).

Dans les 13 pays ayant mis en œuvre la CPS, près de 31,2 millions d'enfants ont été ciblés en 2020. Au total, 33,5 millions d'enfants ont reçu un traitement (2).

Ces stratégies ont eu un impact sur la morbidité et la mortalité liées au paludisme (4).

Malgré l'énorme avantage fourni par la CPS chez les enfants de 0 à 5 ans, les enfants d'âge scolaire ne sont pas actuellement ciblés par les CPS (excepté le Sénégal où la CPS couvre les enfants jusqu'à 10 ans), et constituent une population négligée touchée par le paludisme saisonnier dans les pays où la CPS est mise en œuvre. Dans de nombreuses régions, le fardeau du paludisme est important chez les enfants plus âgés, et le fardeau proportionnel chez les enfants plus âgés pourrait augmenter (5). Des études de modélisation indiquent que

l'intensification des interventions antipaludiques ayant un impact élevé sur la morbidité peut conduire à un changement d'âge du fardeau du paludisme (5). À Bandiagara, au Mali, le fardeau du paludisme est élevé chez les enfants jusqu'à l'âge de 15 ans (6). Une répartition similaire de la morbidité du paludisme est probable dans d'autres pays où la CPS est mise en œuvre et dans les zones où l'intensité de la transmission du paludisme est réduite. Par conséquent, une stratégie préventive pour les enfants d'âge scolaire est une stratégie potentiellement très rentable. En outre, les preuves provenant d'essais sur le terrain et d'études de modélisation indiquent que l'élargissement de la tranche d'âge pour les CPS peut entraîner une réduction de la transmission du paludisme, et par conséquent la stratégie pourrait contribuer à des programmes visant à éliminer la transmission du paludisme (5). SP-AQ est le régime actuellement recommandé pour la CPS. Un régime alternatif qui pourrait potentiellement être utilisé est la Dihydroartémisinine-Pipéraquline (DHA-PQ), une combinaison thérapeutique à base d'Artémisinine à longue durée d'action recommandée par l'OMS pour le traitement de première ligne du paludisme simple. Des études récentes de modélisation ont montré les avantages de l'utilisation de DHA-PQ comme antipaludique de première ligne (7). Des études comparatives des schémas thérapeutiques utilisés pour les CPS ont montré au Sénégal, en Gambie et au Burkina Faso que DHA-PQ est aussi efficace que SP-AQ dans la prévention du paludisme clinique (8). La stratégie de prévention du paludisme en milieu scolaire pourrait être couplée à d'autres programmes de traitement de masse en cours d'implémentation dans ces milieux scolaires

Le but de notre étude était d'évaluer la tolérance clinique et biologique de la Dihydroartémisinine-Pipéraquline (DHA-PQ) comparée à la Sulfadoxine-Pyriméthamine plus Amodiaquine (SP-AQ) dans la CPS chez les enfants d'âge scolaire.

Question de recherche

La DHA-PQ est-elle mieux tolérée que la SP-AQ en CPS chez les enfants d'âge scolaire de 6 à 15 ans ?

Hypothèse de recherche

La DHA-PQ serait tolérée en CPS chez les enfants d'âge scolaire de 6 à 15 ans.

OBJECTIFS

Objectif général

Évaluer la tolérance clinique et biologique de la Dihydroartémisinine-Pipéraquline (DHA-PQ) au cours de la chimio-prévention du paludisme saisonnier chez les enfants d'âges scolaire (6 à 15 ans) à Bandiagara, au Mali.

Objectifs spécifiques

1. Déterminer les effets indésirables cliniques de la DHA-PQ et SP-AQ au cours de la CPS chez les enfants de 6-15 ans,
2. Déterminer les effets indésirables biologiques de la DHA-PQ et SP-AQ au cours de la CPS chez les enfants de 6-15 ans,
3. Comparer la tolérance clinique globale par tranche d'âge de la DHA-PQ et SP-AQ au cours de la CPS chez les enfants de 6-15 ans.

I. GENERALITES

1.1. Définition

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par la pique infectante d'un moustique : l'anophèle femelle (9).

Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* (plus de 140), touchant diverses espèces animales mais seulement cinq de ces espèces sont retrouvées en pathologie humaine. Il s'agit de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi*, parasite habituel des singes (macaques) d'Asie qui vient de passer récemment chez l'homme.

D'emblée il faut différencier *P. falciparum* des autres espèces. En effet *P. falciparum* est celui qui est le plus largement répandu à travers le monde, qui développe des résistances aux antipaludiques et qui est responsable des formes cliniques potentiellement mortelles (1).

Plasmodium falciparum est l'espèce la plus courante et responsable des formes létales graves et compliquées du paludisme au Mali(10).

1.2. Épidémiologie

Elle repose sur trois acteurs indispensables au développement de la maladie : le parasite (*plasmodium*) qui est l'agent de la maladie, le vecteur (anophèle femelle) qui assure la transmission et l'homme qui est l'hôte intermédiaire du parasite.

1.2.1. Agent pathogène

C'est un parasite intracellulaire, amiboïde, colonisant les hématies et produisant un pigment.

Les différentes espèces de *Plasmodium* retrouvées en pathologie humaine :

- ***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 (11). 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 (1).

- ***Plasmodium vivax***

Très largement répandu en Amérique du Sud et en Asie ; considéré comme absent en Afrique, au cours de la dernière décennie *P. vivax* est apparu dans toute l'Afrique à la fois où les personnes Duffy positives et négatives vivent côte à côte comme à Madagascar et en Ethiopie et dans les zones comme à Bandiagara au Mali où les personnes sont principalement Duffy négatives. 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* (1,12).

- ***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*. 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 (1). Les méthodes génétiques ont montré que *P. ovale* se compose de deux sous espèces, *P. ovale curtisi* et *P. ovale wallikeri*(13).

- ***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 (14).

- ***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.

Les cinq espèces différentes par des critères biologiques, cliniques, par leur répartition géographique et par leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques (1).

1.2.2. Vecteur

Le paludisme est transmis exclusivement par les piqûres de moustiques *Anophèles*. Parmi plus de 500 espèces d'anophèles reconnues à ce jour, 41 sont des vecteurs majeurs du paludisme, dont le plus grand nombre (39%) se trouve en Asie du Sud-est, alors que les vecteurs les plus compétents à savoir *An. Gambiae* et *An. arabiensis* sont en Afrique. Chaque espèce vectrice présente ses caractéristiques comportementales, géographiques et écologiques qui lui sont spécifiques et déterminent l'épidémiologie locale du paludisme (15).

Au Mali, la transmission est assurée majoritairement par : *An.gambiae*, *An. Arabiensis*, *An. funestus* et *An. coluzzii*.

Il existe plus de 3 500 espèces répertoriées à ce jour au sein de la famille des Culicidae qui regroupe l'ensemble des insectes connus sous le nom vernaculaire de moustiques, classés dans l'ordre des Diptères (2 ailes) et le sous-ordre des Nématocères (antennes filiformes). Ces insectes sont caractérisés par des longues antennes et fines à multiples articles, des ailes pourvues d'écailles et la présence chez les femelles de pièces buccales en forme de trompe rigide appelée proboscis. Les Culicidae sont répartis en deux sous-familles : Anophelinae et Culicinae (16).

1.2.3. Répartition géographique

En Afrique Le paludisme constitue un problème majeur de santé publique en Afrique subsaharienne, les enfants de moins de 5ans et les femmes enceintes sont les groupes à risque et présentent 90% de la charge mondiale du paludisme(17). La Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) a été largement utilisée comme traitement de première intention du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* dans toute l'Afrique subsaharienne en raison de son prix abordable, de sa facilité d'administration et jusqu'à récemment de son efficacité. C'est

actuellement la seule option pour le traitement intermittent du paludisme pendant la grossesse. Récemment, la résistance croissante à la SP en Afrique est devenue une préoccupation majeure de santé publique(18). En Afrique de l'Ouest, la résistance à la SP augmente, mais elle est toujours considérée comme efficace, néanmoins la surveillance de la résistance à la SP reste la plus importante pour garantir des changements de politique en temps opportun(19).L'émergence de la résistance à la SP peut être surveillée en déterminant la prévalence de mutations dans deux gènes de *P. falciparum* (19).elle est utilisée en association avec l'Amodiaquine dans le cadre de CPS afin de prévenir le paludisme chez les enfants 03 à 59 mois.

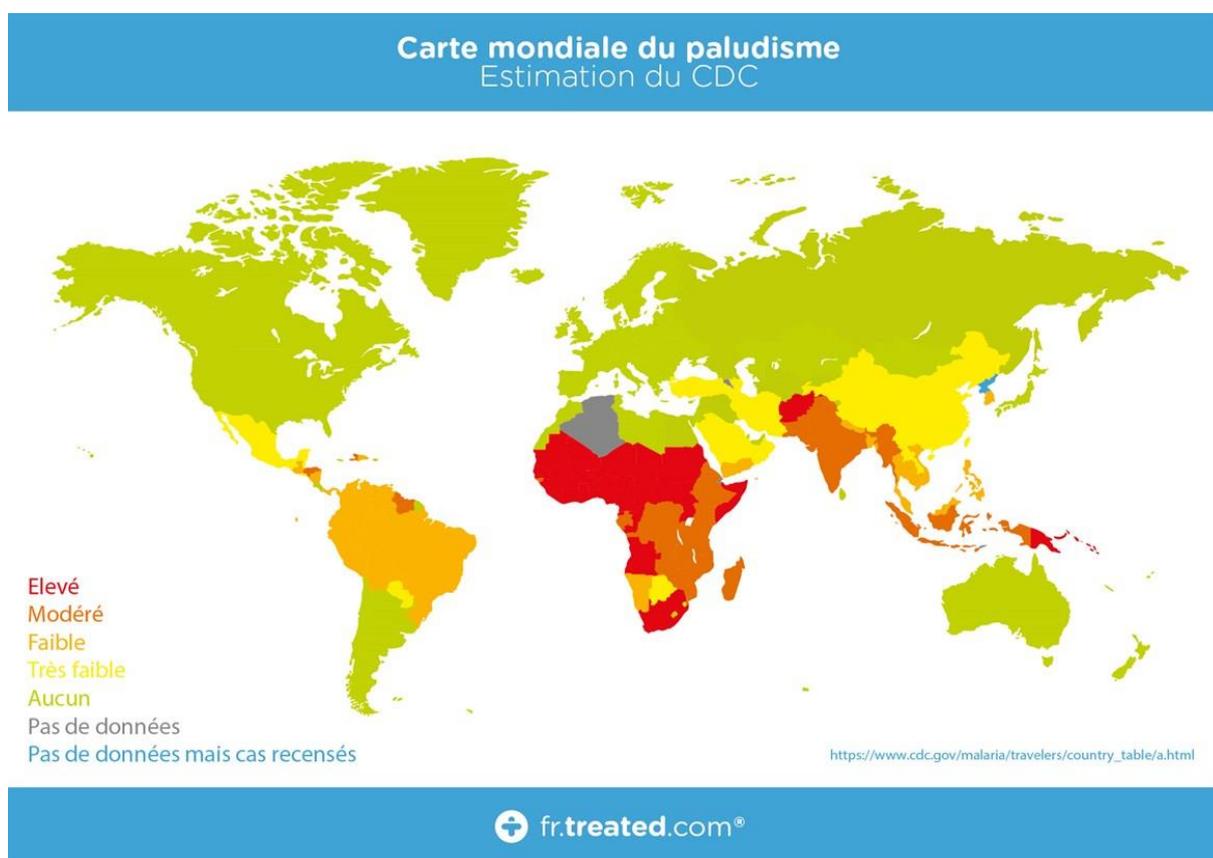


Figure 1 : Carte de la répartition mondiale du paludisme en 2017 (20)

Dans le monde Le paludisme est un problème majeur de santé publique. C'est la première endémie parasitaire mondiale. Autrefois, cette maladie était plus étendue mais elle a été éliminée dans de nombreux pays tempérés au milieu du XXe siècle. Aujourd'hui, le paludisme est une pathologie endémique des régions tropicales et subtropicales de l'Afrique, de l'Asie du sud-est, de l'Amérique Latine et du Moyen-Orient(1). Il est au premier rang des priorités de l'OMS pour ses ravages directs et pour ses conséquences socio-économiques. Selon l'OMS, près de la moitié de la population mondiale est exposée au paludisme. La plupart des

cas et des décès dus à cette maladie surviennent en Afrique subsaharienne. La chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* constitue l'un des obstacles majeurs qui entravent l'activité des programmes nationaux de lutte contre le paludisme depuis des décennies(21). La situation mondiale du paludisme est marquée par la résistance des parasites à des antipaludiques majeurs, notamment la chloroquine et la SP les moins chers des médicaments antipaludiques. Les niveaux élevés de résistance à la chloroquine ont contraint certains pays à passer à la Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP, nom commercial Fansidar) à leur médicament de première intention. Cependant, la résistance à cette combinaison de médicaments se développe rapidement et des échecs thérapeutiques ont été signalés en Afrique, en Asie, en Indonésie et en Amérique du Sud (22).

Cependant, l'émergence et la propagation de *P. falciparum* résistant à la SP ont été signalées dans le monde entier.

1.3. 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 (23).

– 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 (1). 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 3ème trimestre et à

l'accouchement, provoquant une importante morbidité et mortalité maternelle, fœtale et périnatale (24). Les conséquences du paludisme au cours de la grossesse sont très variables en fonctions 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 fœtale. Par contre le paludisme est aussi responsable du faible poids du nouveau-né (11). 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 primigeste 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 (25).

– **Le paludisme chez les patients infectés par le VIH/SIDA**

Une coïnfection 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 (14). 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 coïnfection 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. 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 (26).

– **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 (23).

1.4. Cycle biologique

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 (14).

1.4.1. 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 (1). 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 (1).

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 répllicative 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 (1,14).

1.4.2. 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 (1). 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 (1,27).

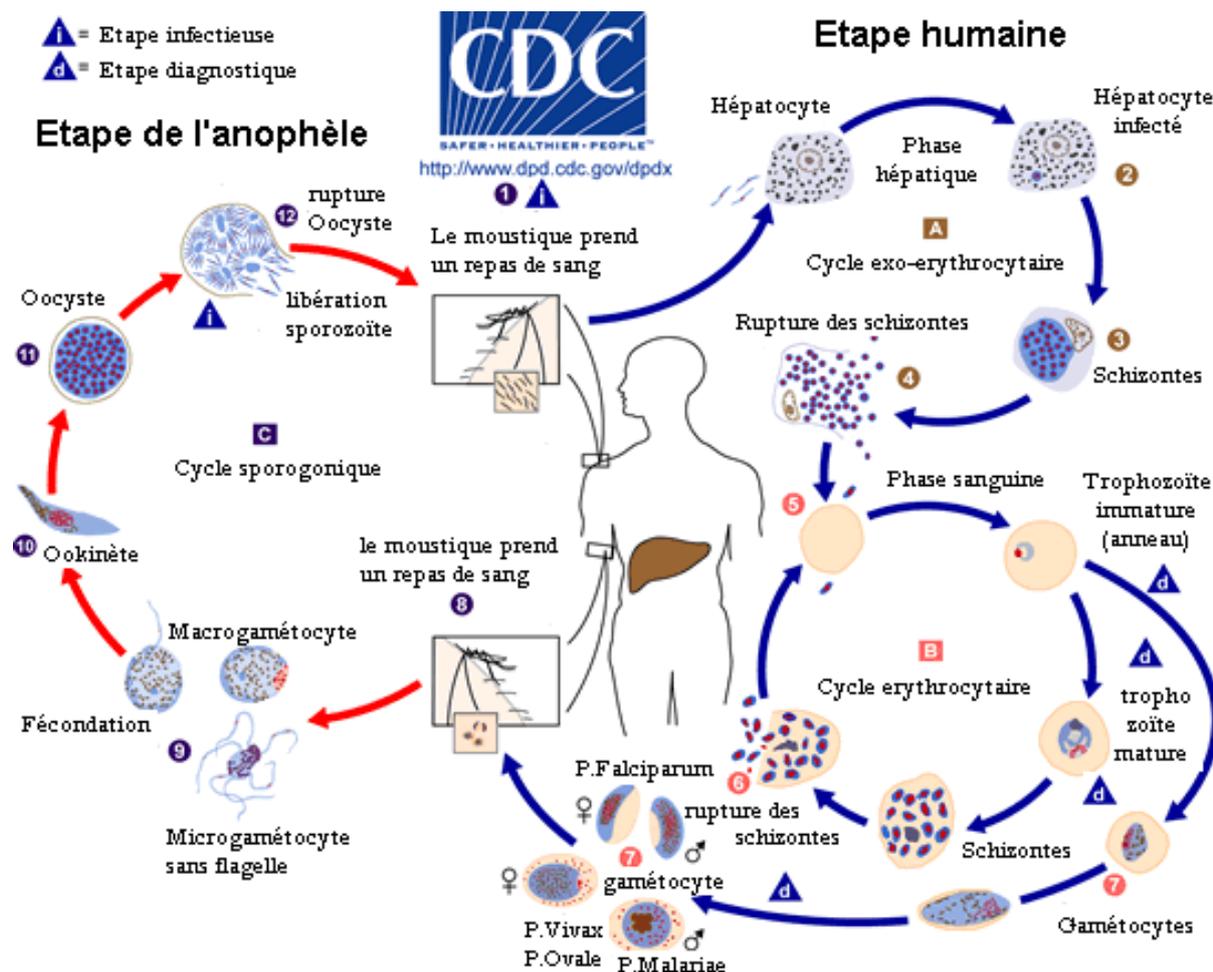


Figure 2 : Cycle biologique du plasmodium (28)

1.5. Autres moyens de transmissions et facteurs favorisants

La connaissance du cycle du paludisme permet de comprendre les modalités de transmission de la maladie. Le paludisme est transmis, pendant la nuit, par la piqûre d'un moustique, l'anophèle femelle.

La phase sanguine du cycle rend possible d'autres modes de contamination : transmission congénitale, transfusionnelle, par greffe d'organe ou transmission accidentelle chez des personnels de santé manipulant du sang contaminé. En pratique ces transmissions sont tout à fait exceptionnelles et n'influencent pas l'épidémiologie (1).

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.) (27) 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*.

1.6. Classification de l'endémicité du paludisme

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 (29).

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

Tableau I : Zones de transmissions du paludisme au Mali

Zones de transmission	Interventions
Très faible	<ul style="list-style-type: none"> - Améliorer la surveillance épidémiologique du paludisme pour des interventions réactives (PID, administration de médicaments de masse (MDA), et distribution de MII avec de la piperonyl Butoxide - Améliorer l'accès total à la prévention et au soin ; - Renforcer le TPI ;
Faible	<ul style="list-style-type: none"> - Améliorer la surveillance épidémiologique du paludisme ; - La distribution systématique de MII avec de la piperonyl Butoxide tous les trois (3) ans; - Renforcer le TPI, la CPS
Modérée ou moyenne	<ul style="list-style-type: none"> - Renforcer la gestion de soin (centre de santé) : diagnostic rapide et traitement ; - Renforcer le TPI, la CPS, et la PID ; - L'extension de SMC à des enfants âgés de cinq (5) à dix (10) ans ; - La distribution systématique de MII avec de la piperonyl Butoxide tous les trois (3) ans ; - Evaluation des points (zones) sensibles à faible période de transmission pour les interventions réactives.
Elevée	<ul style="list-style-type: none"> - Renforcer la gestion de soin (centre de la santé): diagnostic et traitement ; - Renforcer le TPI, la CPS et la PID ; - L'extension de la CPS à des enfants âgés de cinq (5) à dix (10) ans ; - La distribution systématique des MILDA tous les trois (3) ans.

1.7. Physiopathologie

Une immunité partielle dite « de prémunition » demande plusieurs années pour s'installer et doit être entretenue par des piqûres anophéliennes répétées. Elle s'acquiert d'autant plus rapidement que le niveau de transmission est important. Elle protège contre la survenue des formes graves. Cela amène à différencier le « paludisme-infection » et le « paludisme-maladie ».

Le « paludisme-infection » se définit par le portage asymptomatique de parasites : en zone de transmission intense et permanente, la quasi-totalité des individus est porteuse de *Plasmodium*. Le fait d'héberger des parasites ne signifie donc pas automatiquement être malade.

Le « paludisme-maladie » apparaît lorsque la parasitémie dépasse un seuil de patence, variable selon le niveau de prémunition. Les premières manifestations du paludisme apparaissent, le plus souvent, au-delà de l'âge de 3 mois et vont se poursuivre tant que l'état de prémunition n'est pas acquis. Paludisme grave : sa pathogénie est mieux comprise actuellement. Elle fait intervenir une adhérence des hématies parasitées à l'endothélium vasculaire et une cascade de cytokines.

La cyto-adhérence des hématies parasitées repose sur :

- Les « knobs », véritables protrusions de la membrane de l'érythrocyte parasité. Ces protubérances contiennent, entre autres protéines, des antigènes plasmodiaux dont certains sont spécifiques de *Plasmodium falciparum* : erythrocyte membrane protein 1 et 2, Knobs associated histidine rich protein et protéine RESA (ring erythrocyte surface antigen) ;
- Les récepteurs endothéliaux qui constituent des points d'attache de prédilection pour les érythrocytes infectés. Plusieurs récepteurs ont été identifiés : l'ICAM-1 (intercellular molecule adhesion), la protéine CD-36, la thrombospondine, la sélectine-E, le VCAM-1 (vascular cell molecular adhesion) et la chondroïtine sulfate A (CSA) présente sur les syncytiotrophoblastes placentaires

La cyto-adhérence est amplifiée par le phénomène de rosettes, agglutination d'hématies saines autour d'hématies parasitées. Ces rosettes peuvent obstruer des capillaires profonds et induire une séquestration. Il s'y ajoute un phénomène d'autoagglutination (agglutination d'érythrocytes parasités entre eux) qui majore cette séquestration. Les cytokines participent à la pathogénie du paludisme. Le TNF-alpha (tumor necrosis factor) joue un rôle essentiel : sécrété par les macrophages, il intervient dans la pathogénie de la fièvre et de l'œdème cérébral et son élévation est corrélée au pronostic. En fait, la sécrétion de TNF-alpha s'intègre dans une cascade d'autres cytokines : interleukines 1, 2, 3, 10, interféron gamma, GM-CSF, etc. La physiopathologie du paludisme grave dépend de multiples facteurs : - parasitaires : virulence de la souche, capacité de cyto-adhérence ; - humains : niveau de prémunition, facteurs génétiques ; - et d'éventuelles co-infections. Enfin, la rate, par ses capacités immunologiques et mécaniques de filtre joue un rôle important dans la régulation de la parasitémie et la sévérité de l'accès (31).

➤ **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), dont la libération lors de l'éclatement du globule rouge est en partie responsable de la fièvre. 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).

Les plaquettes sont séquestrées par des mécanismes, encore mal précisés, probablement immunologiques. La conséquence en est une thrombopénie, perturbation biologique fréquemment et précocement observée au cours d'un accès palustre.

➤ **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 parasités, 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 Küpffer 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 (1).

1.8.Clinique

1.8.1. Accès palustre simple de primo invasion à *P. falciparum*

C'est la forme clinique la plus souvent observée car elle atteint un sujet neuf, non immunisé, comme les voyageurs. En zone d'endémie 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'embarras 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.

Le malade peut, à tout moment et en quelques heures, évoluer de « l'accès simple » (c'est à dire non compliqué) vers un accès grave, d'évolution rapidement mortelle en l'absence d'une prise en charge adaptée (1).

1.8.2. Paludisme grave et compliqué

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 (11).

1.8.3. Critères de gravité définis par l'OMS

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*. (32)

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 Enfant : Hb $< 5\text{g/dl}$ ou Hte $< 15\%$
Hypoglycémie	Glycémie $< 2,2$ mmol/L
Acidose métabolique	Ph $< 7,35$ ou bicarbonates $< 15\text{mmol/L}$
Hyperlactatémie	Lactates plasmatiques > 5 mmol/L
Hyperparasitémie	$> 40\%$ / sujet non immun
Insuffisance rénale	Créatininémie > 265 $\mu\text{mol/L}$ après réhydratation Ou diurèse < 400 ml/24h chez l'adulte < 12 ml/kg/24H chez l'enfant

1.8.4. Autres complications

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. Il faut citer le paludisme viscéral évolutif, la splénomégalie palustre hyper réactive et la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

▪ Paludisme viscéral évolutif

Il s'agit d'une manifestation chronique atteignant préférentiellement l'enfant vivant en zone d'endémie ou l'adulte non prémuni, soumis à des inoculations parasitaires répétées. Cliniquement le tableau associe : une anémie importante (avec pâleur, dyspnée, asthénie, souffle anorganique et œdèmes), une splénomégalie importante, une fébricule autour de 38° avec parfois des poussées thermiques plus importantes et, chez l'enfant, un retard statur pondéral. Le parasite est retrouvé dans le sang périphérique du malade (mais la parasitémie peut être très faible et le diagnostic difficile), la sérologie du paludisme est positive.

▪ Splénomégalie palustre hyperréactive (SPH)

Initialement décrit sous le nom de « Splénomégalie Tropicale Idiopathique », la SPH a surtout été décrite chez l'autochtone vivant en zone impaludée. A la différence du paludisme viscéral évolutif, elle s'observe plus volontiers chez l'adulte. Il s'agit d'une maladie des immunscomplexes provoquée par une réaction démesurée de la rate à la stimulation prolongée des phagocytes mononuclées par des complexes immuns circulants. Il en résulte une splénomégalie avec hypersplénisme entraînant une chute des 3 lignées sanguines et production d'IgG et IgM en quantité exagérée. La sérologie anti-malarique doit être fortement positive pour pouvoir retenir le diagnostic, qui face à une splénomégalie, doit rester un diagnostic d'exclusion. L'évolution est favorable sous traitement antipaludique mais très lente.

▪ La fièvre bilieuse hémoglobinurique

Devenue exceptionnelle, elle ne constitue pas à proprement parler une manifestation du paludisme mais seulement un syndrome d'étiologie immuno-allergique. Classiquement elle survenait chez un ancien paludéen à *P. falciparum* soumis, plusieurs années auparavant, à une chimioprophylaxie, souvent irrégulière, par la quinine. Elle consiste en une hémolyse

intravasculaire. Le début est brutal marqué par des lombalgies violentes et un état de prostration. Une fièvre, des vomissements alimentaires puis bilieux surviennent. Un ictère hémolytique apparaît avec anémie, collapsus, 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 (1).

1.9. Formes cliniques

1.9.1. Paludisme chez l'enfant.

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.

1.9.2. Paludisme chez la femme enceinte

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.

1.9.3. Paludisme chez le sujet adulte

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.

1.9.4. 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).

1.9.5. Paludisme et l'infection à VIH / SIDA

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 maternelles 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 (32).

1.10. Diagnostic biologique

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 piqûre 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

Cette technique très ancienne réalise un micro concentration, et 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. En cas de présence de parasite, ils apparaissent à la lecture au microscope et peuvent être identifiés (Espèce) et comptés (Le nombre de parasites pour 200 leucocytes, 300 leucocytes...).

– Frottis mince

La lame est colorée selon la méthode de May-Grünwald-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 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).

Les recommandations de la conférence de consensus de 2007, demandent d'associer frottis mince et 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 immunochromatographiques*

Le principe de ces tests est la détection de protéines spécifiques de *Plasmodium* (antigènes HRP-2 ou enzymes pLDH, aldolase), en chromatographie sur un support solide. Certains de ces tests permettent maintenant d'affirmer un diagnostic positif (présence de *Plasmodium*) et d'orienter le diagnostic d'espèce : *P. falciparum* et/ou autre espèce. Ces tests rapides, très simples d'utilisation et conditionnés en emballages unitaires, sont très pratiques et ont une bonne sensibilité (surtout pour *P. falciparum* s'ils détectent l'antigène HRP-2) mais ne permettent pas de mesurer la parasitémie et restent positifs, pour certains, plusieurs jours après la disparition des plasmodies du sang.

✓ *QBC Malaria® (Quantitative Buffy Coat)*

Il s'agit d'une technique basée sur une centrifugation en tube capillaire et un marquage non spécifique des parasites par un fluorochrome (acridine orange). Il s'agit d'une technique de concentration, très facile à maîtriser, donnant une sensibilité équivalente à celle de la goutte épaisse (mais ne permettant pas un diagnostic d'espèce). En revanche elle nécessite un matériel spécifique.

✓ *Place de la biologie moléculaire*

Des techniques de biologie moléculaire ont été développées pour le diagnostic du paludisme. Leur sensibilité est excellente et elles permettent un diagnostic d'espèce. Elles peuvent donc

constituer une aide au diagnostic dans certains cas difficiles. Mais leur temps de réalisation et leur coût ne permettent pas, à l'heure actuelle, de les envisager en diagnostic de routine(1).

1.11. Traitement

1.11.1. Prise en charge du paludisme simple

a. Traitement de l'accès palustre à *P. falciparum* (33,34)

✚ Cas général

✓ Objectifs thérapeutiques

- L'objectif clinique est de guérir l'infection le plus rapidement possible et de prévenir l'évolution vers un paludisme grave ;
- L'objectif en santé publique est d'empêcher la transmission de l'infection à d'autres et de prévenir l'émergence et la propagation de la résistance aux médicaments antipaludique.

✓ Médicament

• Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA)

Les cinq CTA recommandées pour le traitement du paludisme non compliqué sont :

- ✓ Artéméther + luméfantrine
- ✓ Artésunate + amodiaquine
- ✓ Artésunate + mefloquine
- ✓ Artésunate + SP
- ✓ Dihydroartémisinine + pipéraquine

Durée : les schémas CTA doivent prévoir un traitement de trois (3) jours.

• Posologie :

Tableau III : Posologie Artéméther+Luméfantrine

Poids corporel (kg)	Dose Artéméther+Luméfantrine(mg) 2 fois par jour pdt 3 j
5 - <15	20-120
15 - <25	40-240
25 - <35	60-360
≥ 35	80-480

Tableau IV : Posologie Artésunate+Amodiaquine

Poids corporel (kg)	Dose Artésunate+Amodiaquine(mg) administrée quotidiennement pendant 3 jours
4,5 - <9	25+67,5
9 - <18	50-135
18 - <36	100-270
≥ 36	200-540

Tableau V : Posologie Artésunate+Méfloquine

Poids corporel (kg)	Dose Artésunate+Méfloquine(mg) administrée quotidiennement pendant 3 jours
5 - <9	25+55
9 - <18	50+110
18 - <30	100+220
≥ 30	200+440

Poids corporel (kg)	Dose Artésunate(mg) administrée quotidiennement pendant 3 jours	Dose SP (mg) administrée en une seule dose le jour 1
5 - <10	25	250/12,5
10 - <25	50	500/25
25 - <50	100	1000/50
≥ 50	200	1500/75

Tableau VI : Posologie Artésunate+SP

Tableau VII : Posologie Dihydroartémisine-Pipéraquline

Poids corporel (kg)	Dose Dihydroartémisine+Pipéraquline(mg) administrée quotidiennement pendant 3 jours
5 - <8	20+120
8 - <11	30+240
11 - <17	40+320
17 - <25	60+480
25 - <36	80+640
36 - <60	120+960
60 - <80	160+1280
Plus 80	200+1600

✚ Traitement du paludisme simple à *P. falciparum* dans des populations particulières

- **Chez la femme enceinte** : Le paludisme simple chez la femme enceintes est pris en charge avec les CTA aux deuxièmes et troisièmes trimestres de la grossesse, par contre au premier trimestre la prise en charge médicale se fait avec de la quinine pendant 7 jours et de la clindamycine.
- **Chez les nourrissons de moins de 5kg** : Les CTA à la même dose cible en mg/kg que pour les enfants pesant 5kg
- **Patient Co infecté par le VIH** : Evitez l'Artésunate+SP s'ils reçoivent du cotrimoxazole et éviter également l'Artésunate+Amodiaquine s'ils reçoivent de l'éfavirenz ou de la zidovudine

b. Traitement du l'accès palustre causé par *P. vivax*, *P. ovale* , *P. malariae*(33)

- **Zone chloroquino-resistante** : les CTA
- **Zone non chloroquinoresistante** : les CTA ou la chloroquine

Au Mali

L'accès palustre 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 Thérapeutiques 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 :

Traitement spécifique : les CTA

- Artemether + Luméfantrine (ALU)
- Pyronaridine-Artesunate
- DHA-PQ

Tableau VIII : Présentation et Posologie de l'Artéméther 20 mg – Luméfantrine 120 mg, comprimé

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)	2cp	2cp	2cp	2cp	2cp	2cp
25 – 34kg (7à 10 ans)	3cp	3cp	3cp	3cp	3cp	3cp
≥ 35 Kg et adultes	4cp	4cp	4cp	4cp	4cp	4cp

NB: Il n'est pas utilisé en chimio prophylaxie. 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.

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

Traitement adjuvant :

Médicaments et posologie à administrer

- Enveloppement humide
- 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.

1.11.2. Prise en charge du paludisme grave et compliqué

a. Artésunate :

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

Un (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’artéméther ou la quinine : Prendre le relais avec CTA par voie orale dès que le malade peut avaler.

b. L’artéméther

Posologie et mode d’administration

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

Tableau IX : posologie de l’artéméther injectable chez les enfants de 0 – 5 ans : ampoules de 20 mg

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

Tableau X : Posologie de l'artéméther injectable chez les sujets de plus de 5 ans : ampoules de 80 mg

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	≥ 35kg	2amp	1 amp	1 amp	1 amp	1 amp

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.

c. 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 Mefloquine 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.

Où

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.

d. 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/ kg
- Artésunate suppositoire :

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 ré administrer la même dose immédiatement et pincer les fesses pendant environ 10 minutes surtout chez le petit enfant.

Tableau XI : Présentation et posologie de l'artésunate suppositoire

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(33,34).

Traitements spécifiques de quelques manifestations du paludisme

- 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 Métopimazine 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 (33).

1.12. Stratégies de lutte contre le paludisme

1.12.1. Les mesures de prévention collective

- ✓ 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) avec de la SP et amodiaquine
 - Traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse :

Dans les zones d'endémie palustre en Afrique, fournir un traitement avec la SP à toutes les femmes dans leur première ou leur deuxième grossesse dans le cadre de soin prénatal.

La SP doit être donnée au cours du deuxième trimestre, à au moins un mois d'intervalle dans le but de s'assurer qu'au moins trois doses sont reçues (11).

1.12.2. La prophylaxie individuelle

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 (1).

1.12.3. Le vaccin

Le vaccin RTS, S/AS01 (RTS, S) est un vaccin qui agit contre *Plasmodium falciparum*, parasite qui est à l'origine de la forme la plus mortelle de paludisme dans le monde et a la plus grande prévalence en Afrique. Le vaccin réduit considérablement le paludisme et le paludisme grave, aux conséquences potentiellement mortelles, chez les enfants.

Le 6 octobre 2021, l'OMS a recommandé l'utilisation généralisée du vaccin antipaludique RTS, S.

La recommandation de l'OMS est fondée sur les résultats d'un programme pilote de vaccination antipaludique en cours au Ghana, au Kenya et au Malawi, qui a permis d'atteindre plus de 800 000 enfants depuis 2019 (d'après les données disponibles fin septembre 2021). À ce jour, 2,3 millions de doses au total ont été administrées dans le cadre de programmes de vaccination systématique. La demande pour le vaccin est forte dans les populations locales et les données disponibles montrent qu'il peut être distribué efficacement dans le cadre du dispositif de vaccination systématique de l'enfant.

L'introduction du vaccin est menée sous l'égide des ministères de la santé, dans les trois pays participants, avec le soutien de l'OMS et de partenaires internationaux et nationaux tels que le Program for Appropriate Technology in Health (PATH), GlaxoSmithKline (GSK) et l'UNICEF(35).

1.13. La Chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS)

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.

Recommandée en mars 2012 par l'OMS pour les enfants vivant dans les zones de l'Afrique subsaharienne avec une transmission du paludisme très saisonnière, la CPS a été adoptée au Mali par le ministère de la santé en 2014 dans tout le pays.

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. 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

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. 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%.

Il faut également noter que la CPS réduit l'acquisition d'une immunité naturelle comme dans le cas de n'importe quelle autre méthode de prévention efficace du paludisme, mais améliore le taux de survie chez les enfants et expose un risque plus accru de paludisme chez les enfants de plus de 5 ans.

c. Justification de l'utilisation de SP-AQ

L'association SP + AQ a été choisie pour la CPS pour les raisons suivantes :

- Des essais cliniques ont montré que la combinaison SP + AQ conférait une meilleure protection que d'autres associations médicamenteuses. L'utilisation de deux médicaments en association limite le risque de sélection d'une résistance à la SP ou à l'AQ contrairement à l'utilisation d'un seul antipaludique en monothérapie.
- SP et AQ conservent leur efficacité dans les zones sahéliennes et subsahéliennes de transmission saisonnière où la CPS est appropriée.
- Le traitement avec SP + AQ est sûr, bien toléré et relativement peu coûteux.
- L'association de SP + AQ ne contient pas de dérivés d'artémisinine parce que les associations à base d'artémisinine sont réservées au traitement des épisodes de paludisme pour lesquels l'action rapide d'un dérivé d'artémisinine est la plus utile.

d. Zones géographiques et recommandation

Les zones ciblées pour la mise en œuvre sont les zones où :

- La transmission du paludisme et la majorité des cas cliniques sont observés sur une période de courte durée (4 mois environ)

- Le taux d'atteinte clinique du paludisme dépasse 0,1 par saison de transmission dans la tranche d'âge cible
- AQ+SP restent efficace

e. Posologie et fréquence d'administration en fonction de l'âge

- Nourrissons de 3-11 mois : AQ –moitié ($\frac{1}{2}$) d'un comprimé à 153 mg une fois/j pendant 3 jours et une dose unique de SP –moitié d'un comprimé à 500/25mg.
- Enfants de 12-59 mois : AQ- un comprimé entier à 153 mg une fois/j pendant 3 jours et une dose unique de SP d'un comprimé entier 500/25mg.
- La dose unique de SP est administrée seulement le premier jour avec la première dose d'AQ

f. Contre-indication

La CPS est contre indiquée chez :

- Enfant atteint d'une maladie fébrile aiguë grave ou incapable de prendre des médicaments par voie orale
- Enfant séropositif pour VIH prenant du cotrimoxazole
- Enfant ayant eu une dose d'AQ ou de SP au cours du mois précédent
- Enfant présentant des allergies à l'un de ces produits (AQ+SP).

g. Effets secondaires

Ils peuvent être bénins ou modérés ou graves dans de rares cas.

- Eruptions cutanées, réactions localisées au niveau des muqueuses (SP)
- Syndrome de Steven-Johnson, hépatotoxicité (SP)
- Vomissements, douleurs abdominales, fièvre, diarrhée, céphalées, éruption cutanée, démangeaisons (AQ)
- Anémie aplasique, hépatotoxicité mortelle (AQ) (36,37).

II. METHODOLOGIE

2.1.Site d'étude

L'essai a été mené à Bandiagara, au Mali, région de Mopti, une zone de transmission du paludisme au Mali.

Bandiagara est une ville du centre du Mali, à environ 700 km au nord-est de la capitale, Bamako. Selon la mairie, la ville comptait 24946 habitants en 2021 vivant essentiellement de l'agriculture. La région reçoit une pluviométrie annuelle moyenne de 600 mm, principalement pendant la saison des pluies de juin à octobre ou novembre. Bandiagara est situé le long du fleuve Yamé, un affluent du fleuve Niger. Pendant la saison des pluies, le Yamé est bien alimenté en eau et contribue à la constitution de gîtes pour la reproduction des moustiques. Pendant la saison sèche, les gens construisent des micro-barrages dans la rivière pour préserver leurs capacités à cultiver des cultures de rente toute l'année. Le paludisme est méso-à hyper-endémique et la saison de transmission maximale se situe généralement de septembre à novembre.

La ville de Bandiagara a été depuis 1993, le site d'études épidémiologiques et entomologiques du Département d'Épidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP) de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie de l'Université des Sciences Techniques et Technologiques de Bamako. Depuis 1999, avec le soutien financier et technique du NIH et le partenariat avec l'Université de Maryland ; Bandiagara abrite un projet de recherche sur le paludisme du MRTC/DEAP connu sous le nom de BMP (Bandiagara Malaria Project).

Ce projet a conduit en plus des études épidémiologiques sur le paludisme, des essais cliniques de médicaments et vaccins antipaludiques de phase 1 et de phase 2 (38).

Le projet BMP est logé au Centre de Santé de Référence de Bandiagara.

2.2.Type d'étude et durée d'étude

Il s'agissait d'un essai clinique de phase IV randomisé double aveugle, contrôlé, avec 3 bras de traitement dans un rapport de 1 : 1 : 1 : DHA-PQ vs SP-AQ vs Albendazole. La durée de l'étude était de 12 mois pour les participants allant de septembre 2020 à septembre 2021.

2.3. Population d'étude

Il s'agissait d'enfants d'âge scolaire, âgés de 6 à 15 ans, vivant à Bandiagara, Mali, et inscrit dans un établissement scolaire de la place.

2.3.1. Critères d'inclusion

- Enfants de 6 à 15 ans inscrits dans une école de base de Bandiagara ;
- Disponibilité et capacité à effectuer les visites de suivi ;
- Absence de signes généraux de danger ou d'autres signes de paludisme à *P. falciparum* sévère et compliqué selon les critères de l'OMS ;
- Obtention du consentement éclairé des parents ou tuteurs de l'enfant et de l'assentiment des enfants pour les enfants de 13-15 ans.
- Absence d'anomalie à l'électrocardiogramme (QTC<450)
- Absence d'antécédent connu de réaction d'hypersensibilité aux médicaments utilisés.

2.3.2. Critères de non-inclusion

- Présence d'anomalies biologiques mises en évidence pendant l'inclusion
- Présence d'une maladie aigue quelconque
- Présence de maladies chroniques (diabète, hypertension artérielle etc.) ;
- Prise d'antipaludiques (CTA ou autres) dans les 15 jours qui précèdent l'enrôlement.
- Absence de consentement éclairé des parents.

2.3.3. Calcul de la taille de l'échantillon

Une récente étude de la CPS chez des enfants d'âge scolaire au Mali utilisant de l'artésunate et de l'Amodiaquine a montré une incidence de 20% du paludisme simple dans le bras témoin (39). En considérant ce taux, et en utilisant une approximation de la transformation sinusoïdale inverse et en supposant un risque d'erreur α de 5%, une puissance de 83% et une réduction attendue de 70% de l'incidence du paludisme simple dans les bras CPS par rapport au bras contrôle (albendazole), et en supposant 10% perdus de vue et de non-respect des procédures d'étude, 115 sujets par bras ont été nécessaires pour notre étude. Notre échantillon était constitué d'un total de 345 participants pour les trois bras.

Les données catégorielles ont été représentées en utilisant des nombres et des pourcentages.

2.4. Méthode d'allocation des traitements

Des codes séquentiels répartis en trois groupes ont été générés par ordinateur. Les codes séquentiels ont attribué aux enfants dans l'ordre d'inclusion dans l'étude. Les médicaments de

l'étude ont été administrés sous supervision par les pharmaciens de l'étude qui n'ont pas participé à d'autres procédures de l'étude. Il y avait une légère différence entre les aspects physiques des médicaments de l'étude. Afin de réduire les risques d'identification du traitement par les enfants et d'assurer une conduite en double aveugle de l'étude, tous les médicaments étaient administrés à la pharmacie du centre clinique BMP par les pharmaciens de l'étude. Pour réduire tout biais dû à l'impact de l'albendazole sur les critères de jugement, celui-ci a été administré à la fois au bras contrôle et aux deux autres bras de traitement.

2.5. Techniques d'étude et variables mesurées

- **Étude clinique**

Elle consistait à l'examen clinique et à la prise en charge médicale des participants à l'étude.

Au cours de l'examen clinique un interrogatoire suivi d'un examen physique était pratiqué chez les participants.

- **Matériels**

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

- **Variables cliniques**

Les participants étaient interrogés pour la recherche d'antécédents médicaux et les signes en faveur du paludisme comme : la fièvre, les frissons, la céphalée, la douleur abdominale, la diarrhée, la courbature, la nausée, signes respiratoires, les vomissements et l'absentéisme scolaire. L'examen physique comprenait : la prise de la température axillaire à l'aide d'un thermomètre électronique pour l'identification des cas fébriles, la prise du poids corporel à l'aide d'un pèse-personne, la mesure de la tension artérielle, l'examen de la peau et des phanères à la recherche d'une pâleur d'une déshydratation ou d'un ictère, la mesure de la fréquence respiratoire le pouls, à l'auscultation cardiaque et pulmonaire, au dépistage des cas de splénomégalie par la palpation de la rate à la recherche de splénomégalie.

La splénomégalie a été évaluée selon la classification de Hackett qui est la suivante :

0 = rate non palpable même appréciée en inspiration profonde

1 = rate palpable en inspiration profonde

2 = rate palpable en respiration normale sur la ligne mammelonnaire gauche ne dépassant pas une ligne horizontale passant à égale distance entre le rebord costal et l'ombilic.

3 = rate descendant au-dessous de cette ligne, sans dépasser la ligne horizontale passant par l'ombilic.

4 = rate dépassant cette dernière ligne mais ne franchissant pas l'horizontal passant à égale distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne

5 = rate descendant en dessus de cette ligne.

- **Prise en charge des malades**

Les cas de paludisme simple ont été traités conformément à la politique nationale en la matière avec les combinaisons thérapeutiques à base d'Artémisinine.

La combinaison de première intention était l'association Artéméther-Luméfantrine avec 4mg/kg d'artéméther et 24mg/kg de luméfantrine en deux prises par jour pendant 3 jours consécutifs.

- **Étude biologique**

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

- **Mesure du taux d'hémoglobine**

L'hémoglobinomètre de type HEMOCUE Hb 301 a été utilisé pour mesurer le taux d'hémoglobine des participants.

- **Technique**

Une goutte de sang capillaire obtenue sur un doigt du participant est mise dans une cuvette placée dans l'appareil.

Celui-ci affichait automatiquement le taux d'hémoglobine sur un écran.

A l'inclusion, un électrocardiogramme avait été fait et au le premier jour de chaque passage CPS avant l'administration des produits d'investigation, au 7eme après l'administration de la première dose des produits d'investigation ainsi qu'aux 6 et 12 mois après l'administration de la première dose ; une goutte épaisse, un frottis mince et un confetti ont réalisés chez chaque participant à partir d'une ponction capillaire. De même, le taux de l'hémoglobine a été déterminé à chacune de ces visites.

La réalisation de l'électrocardiogramme à l'inclusion et après le quatrième passage.

Le dosage des Alanines aminotransférase (Alat) après le troisième passage.

- **Variables sociodémographiques et autres variables**

Il s'agissait de l'âge, le sexe, la résidence, le niveau d'instruction des parents, l'utilisation d'électricité en famille, la vie de l'enfant avec les parents, l'utilisation de moustiquaire, le type de moustiquaire imprégnée ou non et utilisation d'autres moyens de protection, le niveau d'instruction des parents, la présence d'une source d'électricité.

- **Médicaments de l'étude et Procédures d'intervention**

Les comprimés de SP-AQ ont été offerts par le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP).

La DHA-PQ et Albendazole ont été acquis sur le marché local avec les pharmacies.

Les enfants ont reçu la CPS chaque mois pendant quatre mois consécutifs de septembre à décembre 2020. Chaque passage CPS a duré 3 jours.

Bras A : SP-AQ, plus albendazole ; le premier jour (Jour 1), une dose curative de SP (25 mg / kg poids corporel de Sulfadoxine plus 1,25 mg / kg poids corporel de pyriméthamine) ; associée à 10mg / kg poids corporel d'AQ ont été administrée. Aux jours 2 et 3, l'AQ a été administrée à la dose de 10 mg / kg poids corporel.

Bras B : DHA-PQ, plus albendazole par mois et durant quatre mois consécutifs, la DHA a été administrée à la dose de 4 mg/kg de poids corporel/ jour pendant trois jours, et la Pipéraquline à raison de 18 mg/ kg de poids corporel/ jour pendant trois jours.

Bras C (contrôle) : Albendazole, a été administrée à la dose de 400mg / jour (soit 1 comprimé de 400mg) pendant 3 jours à chaque passage CPS durant les quatre mois consécutifs.

Les médicaments ont été administrés sous observation directe et les enfants ont été suivis au moins 1 heure après la prise orale. Ils ont été vus à la clinique le jour 7. Nous avons demandé aux enseignants d'orienter tout enfant malade vers l'équipe de recherche au centre clinique BMP pour une évaluation clinique et éventuellement un diagnostic du paludisme.

Deux visites d'étude (passages transversaux) ont été au 6 mois et 12 mois après l'inclusion. Les épisodes cliniques de paludisme ont été traités conformément aux recommandations du

Programme National de Lutte contre le Paludisme du Mali (PNLP) quel que soit le bras de traitement.

- **Evaluation des événements indésirables et événements indésirables graves**

Nous avons noté les événements indésirables (EI) et des événements indésirables graves (EIG) survenus dans les différents bras au cours de l'étude, évalué le lien de causalité avec les médicaments de l'étude, les dates de début et de fins, et leur sévérité.

La prise en charge des événements indésirables et événements indésirables graves était faite systématiquement sur place, avec un plan de référence vers l'hôpital le plus proche en cas de nécessité. L'échelle de notation des événements indésirables était la suivante :

1 = Légère : Présence de signes ou symptômes mais facilement tolérés

2 = Modérée : désagrément suffisant pour perturber les activités habituelles

3 = Sévère : invalidant avec incapacité de travailler ou de mener des activités habituelles

4 = Mise en danger de la vie du malade.

- **Critères de jugements**

Les principaux critères de jugement étaient : l'incidence des effets indésirables clinique dans les 3 bras de traitement, l'incidence des effets indésirables biologiques dans les 3 bras de traitement.

- **Définitions opérationnelles**

– **Anémie** : Taux d'hémoglobine inférieur ≤ 07 g/dl

– **Évènement indésirable** : Un événement indésirable est défini comme tout changement nocif, pathologique ou inattendu des fonctions anatomiques, physiologiques ou métaboliques se manifestant par des signes physiques, symptômes et / ou des changements de valeurs de laboratoire détectés survenus à n'importe quelle phase de l'étude clinique qu'il soit associé ou non au produit d'étude et considéré comme lié ou non à l'intervention.

– **Évènement indésirable sollicité** : est un événement dont la survenue est attendue pour l'intervention/le produit d'investigation en cours d'étude.

– **Évènement indésirable non sollicité** : est un événement dont la survenue n'est attendue pour l'intervention/le produit d'investigation en cours d'étude.

– **Évènement indésirable grave** : Un événement indésirable est considéré comme « grave » si, il en résulte la mort ou qui menace la vie.

2.6. Collecte et gestion des données

Les données ont été collectées dans des cahiers d'observation de cas individuelle. Les données cliniques ont été directement reportées dans les cahiers d'observation de cas tandis que les données biologiques ont été transcrites dans les cahiers à partir de documents sources. Nous avons mis en place un système d'assurance qualité et de contrôle de qualité des données.

Les données ont été saisies sur le logiciel Microsoft Access version 2013, après un contrôle d'élimination de toutes les incohérences a été effectué, l'analyse a été faite avec le logiciel R. Studio version 3.6.3 et le logiciel le SPSS 23.

Les données catégorielles ont été représentées en utilisant des nombres et des pourcentages. Pour la comparaison des paramètres de tolérance des produits d'investigation, nous avons utilisé le test du Chi-carré.

L'étude a été monitoré par un moniteur externe pour garantir qualité des données et veuillez aux respects des Bonnes Pratiques Cliniques.

2.7. Considérations éthiques et réglementaires

L'étude a été conduite en conformité avec les Bonnes Pratiques Cliniques selon la Conférence Internationale d'Harmonisation (CIH/BPC), la Déclaration d'Helsinki et la réglementation applicable au Mali. Le protocole d'étude a été approuvé par le comité d'éthique institutionnel de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS). L'autorisation de mener l'essai clinique a été aussi obtenue du ministère de la santé et du développement social. L'approche communautaire a été mise en œuvre pour avoir la permission communautaire après des autorités locales (autorités administratives, coutumières, scolaires, les notables). Le consentement éclairé individuel de chaque parent de participant à l'étude a été obtenu avant leur inclusion. Nous avons veillé au respect de la confidentialité des participants en attribuant à chacun un numéro d'identification unique, lequel était porté sur les dossiers. Les documents de l'étude étaient gardés dans des cantines fermées à clé et étaient accessibles seulement à des personnes autorisées. Les participants ont bénéficié de la gratuité des traitements pour d'autres maladies et ont reçu chacun une compensation donnée en riz.

Après l'inclusion, nous avons mené une sensibilisation permanente pour le maintien des participants dans l'étude.

L'essai clinique a été enregistré dans un registre public pour les essais clinique au PACTR sous le numéro PACTR202007754558749.

III. RESULTATS

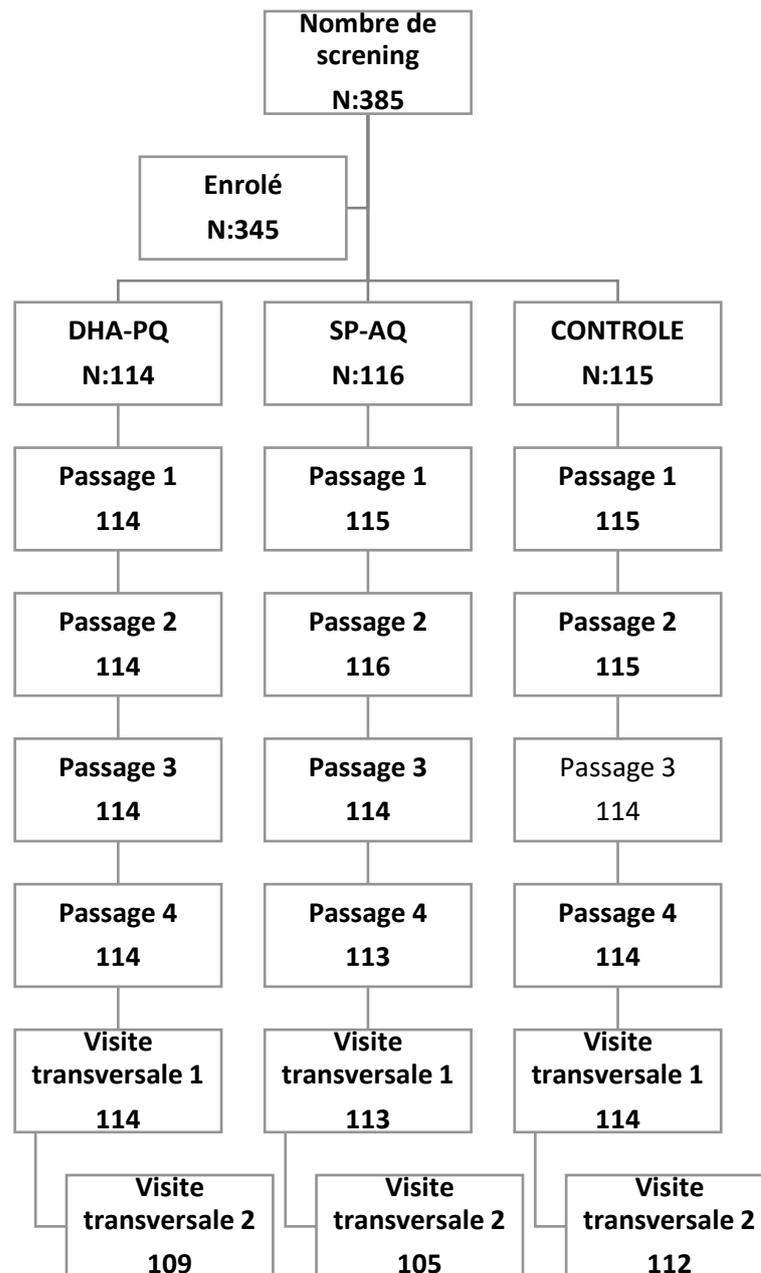


Figure 3 : Profil de l'étude

Nous avons sélectionné un total de 385 volontaires dont 345 ont été enrôlés avec succès. Ainsi, 116 ont été randomisés dans les bras SP-AQ, 114 dans les bras de traitement DHA-PQ et 115 dans les bras CONTROLE.

3.1. Caractéristiques sociodémographiques de base des participants

Tableau XII : Caractéristiques sociodémographique et autres caractéristiques de base des participants par bras de traitement.

Caractéristiques		DHA-PQ	SP-AQ	CONTROLE
Sexe	Masculin	60	50	50
	Féminin	54	66	65
Age moyen-Ecart type		10,08 ±2,38	9,98 ±2,46	9,73 ±2,73
Instructions des parents/tuteurs n (%)	Oui	77(67,54)	88(75,86)	82(71,30)
	Non	37(32,46)	28(24,14)	33(28,70)
Utilisation de Moustiquaire n (%)		113(99,12)	112(96,55)	113(98,26)
Utilisation de MII n (%)		43(38,39%)	43(53,08%)	42(53,84%)

Le sex-ratio était de 0,86 en faveur du genre féminin, l'âge moyen était de 9,93 ans avec un maximum 15 et un minimum 6 .97, 97% des participants utilisaient une moustiquaire ; 46,71% utilisaient des MII et 71,59% des parents des participants étaient instruits.

Tableau XIII : Répartition des participants par tranche d'âge et par bras de traitement

Tranche d'âge	DHA-PQ	SP-AQ	CONTROLE	Total
6-8 ans	36	35	49	120
9-11 ans	41	47	31	119
12-15 ans	37	34	35	106
Total	114	116	115	345

La tranche d'âge de 6-8 ans était la plus représentée.

3.2. Tolérance clinique des produits d'investigation

Tableau XIV : Répartition des événements indésirables sollicités par bras de traitement au 1^{er} passage

Événements	DHA-PQ n (%)	SP-QA n (%)	contrôle n (%)
Douleurs abdominales	19 (16,66)	40 (34,48)	13 (11,30)
Céphalées	25(21,93)	29(25)	12(10,43)
Vertiges	2 (1,75)	0 (0)	0 (0)
Nausées	2 (1,75)	3 (2,58)	0 (0)
Vomissements	9(7,89)	23 (19,82)	3(2,61)
Prurit	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anorexie	0 (0)	2 (1,72)	0 (0)
Fièvre	3 (2,63)	0 (0)	1 (0,87)
Diarrhées	2(1,75)	1 (0,86)	1 (0,87)
Courbatures	1(0,88)	4(3,45)	0(0)

Les douleurs abdominales, vomissements et céphalées étaient les EI les plus fréquemment rencontrés, majorés dans le régime SP-AQ lors du 1^{er} passage.

La DHA – PQ, la SP-AQ ont présentés des différences statistiquement significatives avec une $p < 0,001$

Tableau Erreur ! Signet non défini. : **Répartition des événements indésirables sollicités par bras de traitement^{ent} au 2ème passage**

Événements	DHA-PQ n (%)	SP-AQ n (%)	
		CONTROLE n (%)	CONTROLE n (%)
Douleurs abdominales	16(14,03)	35(30,17)	11(9,65)
Céphalées	16(14,03)	24(20,87)	9(7,83)
Vertiges	4 (3,51)	3 (2,58)	1 (0,87)
Nausées	1(0,88)	4(3,45)	0 (0)
Vomissements	9(7,89)	35(30,17)	3(2,61)
Prurit	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anorexie	1 (0,88)	0 (0)	0 (0)
Fièvre	1 (0,88)	1 (0,86)	0 (0)
Diarrhées	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Courbatures	1 (0,88)	2 (1,72)	1(0,87)

Le bras SP-AQ avait présenté plus d'EIs que le régime DHA-PQ dominés par les douleurs abdominales, céphalées et vomissements.

La DHA – PQ, la SP-AQ ont présentés des différences statistiquement significatives avec une $p < 0,001$.

Tableau XV : Répartition des événements indésirables sollicités par bras de traitement au 3ème passage

Événements	DHA-PQ n (%)	SP-QA n (%)	CONTROLE n (%)
Douleurs abdominales	11(9,65)	37(32,46)	3(2,63)
Céphalées	9(7,89)	25(21,93)	0(0)
Vertiges	0 (0)	3 (2,63)	0 (0)
Nausées	2(1,75)	5(4,39)	0 (0)
Vomissements	12(10,53)	16(14,04)	1(0,88)
Prurit	1 (0,88)	0 (0)	0 (0)
Anorexie	1 (0,88)	0(0)	0 (0)
Fièvre	1 (0,88)	0 (0)	0 (0)
Diarrhées	0(0)	0 (0)	0 (0)
Courbatures	0 (0)	4(3,50)	0 (0)

Le bras SP-AQ présentait beaucoup plus d'EIs que le bras DHA-PQ avec des douleurs abdominales, céphalées et vomissements qui étaient les signes les plus fréquents.

La DHA – PQ, la SP-AQ ont présentés des différences statistiquement significatives avec une $p < 0,001$.

Tableau XVI : Répartition des événements indésirables sollicités par bras de traitement au 4ème passage

Événements	DHA-PQ n (%)	SP-QA n (%)	CONTROLE n (%)
Douleurs abdominales	6(5,26)	32(28,32)	8 (7,01)
Céphalées	11(9,65)	18(15,93)	2(1,75)
Vertiges	0 (0)	3 (2,65)	0 (0)
Nausées	2(1,75)	5(4,42)	0 (0)
Vomissements	7(6,14)	11(9,73)	1 (0,88)
Prurit	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anorexie	1 (0,88)	0 (0)	0 (0)
Fièvre	1 (0,88)	0 (0)	1 (0,88)
Diarrhées	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Courbatures	0 (0)	6(5,26)	0 (0)

Les EI_s étaient dominés par les douleurs abdominales, céphalées et vomissement avec une fréquence moyenne dans le régime DHA-PQ.

La DHA – PQ, la SP-AQ ont présentés des différences statistiquement significatives avec une $p < 0,001$.

Tableau XVII : Effets indésirables cliniques globaux et par tranche d'âge

Événements	Tranche d'âge	DHA-PQ n (%)	SP-QA n (%)	CONTROLE n (%)
Douleurs abdominales	6-8ans	15(10,41)	30(21,42)	22(11,22)
	9-11ans	24(15)	60(32,1)	6(4,84)
	12-15ans	13(9,1)	54(39,7)	6(4,28)
Céphalées	6-8ans	17(11,8)	10(7,14)	14(7,14)
	9-11ans	19(11,65)	45(24,06)	3(2,42)
	12-15ans	25(16,9)	41(30,37)	6(4,28)
Vertiges	6-8ans	1(0,71)	0(0)	0(0)
	9-11ans	4(2,45)	1(0,53)	0(0)
	12-15ans	1(0,67)	8(5,92)	1(0,71)
Nausées	6-8ans	2(1,38)	2(1,43)	0(0)
	9-11ans	2(1,22)	4(2,14)	0(0)
	12-15ans	3(2,02)	11(8,15)	0(0)
Vomissements	6-8ans	13(9,02)	21(15)	4(2,04)
	9-11ans	20(12,27)	32(17,11)	2(1,61)
	12-15ans	6(4,05)	32(23,7)	3(2,14)
Prurit	6-8ans	0(0)	0(0)	0(0)
	9-11ans	1(0,61)	0(0)	0(0)
	12-15ans	0(0)	0(0)	0(0)
Anorexie	6-8ans	1(0,71)	0(0)	0(0)
	9-11ans	1(0,61)	2(1,07)	0(0)
	12-15ans	1(0,67)	0(0)	0(0)
Fièvre	6-8ans	0(0)	0(0)	2(1,02)
	9-11ans	4(2,45)	1(0,53)	0(0)
	12-15ans	2(1,35)	0(0)	0(0)
Diarrhées	6-8ans	2(1,38)	0(0)	0(0)
	9-11ans	1(0,61)	0(0)	0(0)
	12-15ans	0(0)	1(0,74)	1(0,71)
Courbatures	6-8ans	1(0,71)	2(2,77)	0(0)
	9-11ans	0(0)	6(3,21)	0(0)
	12-15ans	1(0,67)	8(5,92)	1(0,71)

Les effets secondaires cliniques étaient plus fréquents chez les participants plus âgés 9-11 et 12-15.

Tableau XVIII : Répartition des événements des événements indésirables non sollicités par bras de traitement au de l'étude

Événements sollicités	non DHA-PQ n (%)	SP-QA n (%)	CONTROLEE n (%)
Infection ORL	75 (65,79)	56 (48,27)	82 (71,30)
IRA	26 (22,80)	23 (19,83)	27 (23,48)
Schistosomose	5 (4,38)	2 (1,72)	4 (3,48)
Carie dentaire	8 (7,01)	4 (3,45)	3 (2,61)
Plaie	5 (4,38)	6 (5,17)	4 (3,48)
Syndrome typhique	20 (17,54)	10 (8,62)	15 (13,04)
Autres	19 (16,66)	11 (9,48)	25 (21,74)

Infection ORL : présence de et/ou : amygdalite, Angine, pharyngite, rhinite, rhinopharyngite

IRA présence de et/ou : bronchite, rhinobronchite.

Les infections ORL étaient les évènements non sollicités les plus fréquents, secondés par les IRA.

3.3.Tolérance biologique des produits d'investigation

Tableau XIX : Répartition du taux moyen d'hémoglobine par bras de traitement

Taux d'hg moyen	Bras de Traitement		
	DHA-PQ	SP-AQ	CONTROLE
Passage 1	12,6	12,7	12,5
Passage 2	12,7	12,9	12,2
Passage 3	12,6	13,0	12,3
Passage 4	12,9	13,2	12,6
Total moyen	12,7	12,95	12,4

Le taux moyen de l'hémoglobine était de 12,7 dans le bras DHA-PQ contre 12,95 dans le SP-AQ.

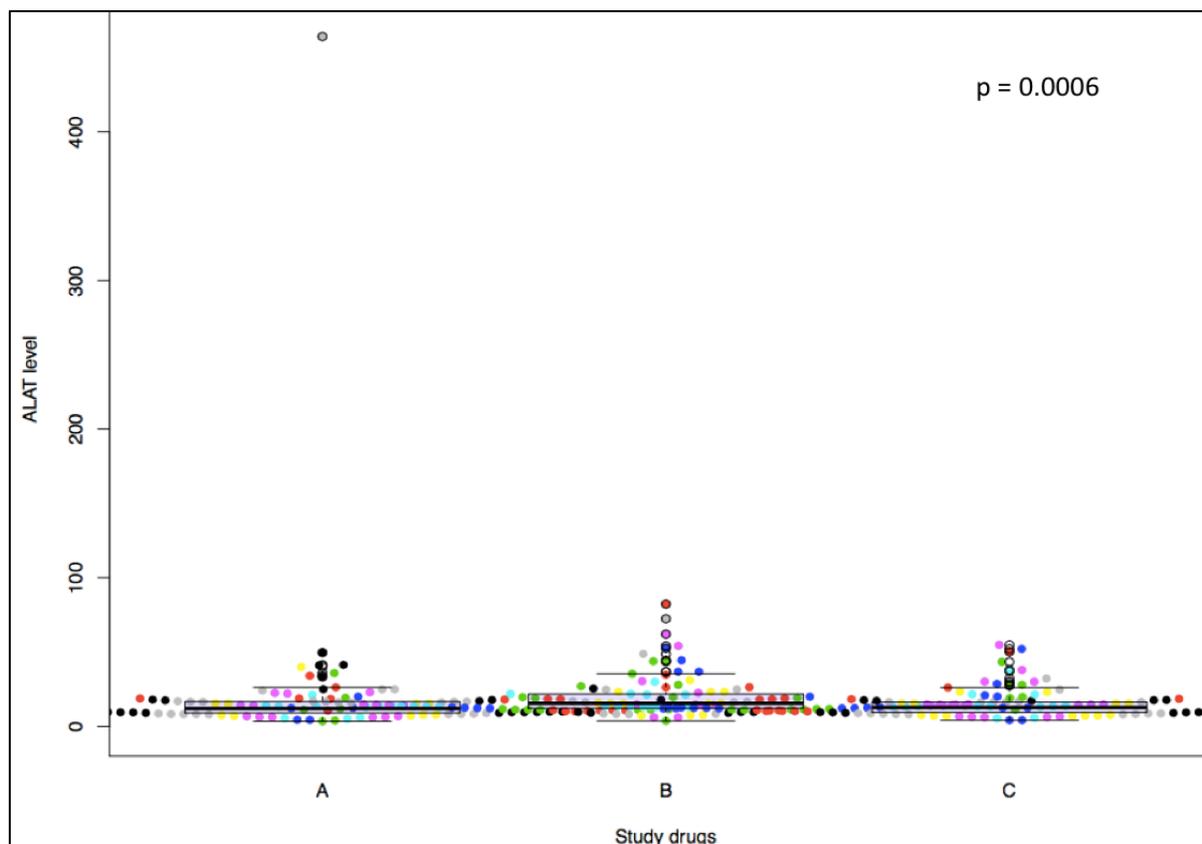


Figure 4 Graphique comparant le niveau d'ALAT en fonction des produits de l'étude lors du troisième cycle de SMC

Ce graphique de comparaison des trois groupes de traitement montre que le niveau d'ALT médian était plus élevé dans le groupe DHA-PQ (15,55 UI / l, de 12,2 - 21,70) par rapport au bras SP-AQ et le bras contrôle avec 12,00 UI / l (9,0 à 16,70) et 12,70 UI / l (9,4 à 16,45), respectivement ($p = 0,0006$). Toutes fois cette valeur des ALT dans le groupe DHA-PQ restait dans le seuil de normalité.

Un seul participant avait une valeur d'ALT bien au-dessus du seuil de 2,5 fois la limite supérieure de la normale (464,16 UI / l) et ce participant recevait de la SP-AQ.

Tableau XX : Répartition de QTc anormal par bras de traitement

Evènement	DHA-PQ(%)	SP-AQ(%)	CONTROLE (%)	Total
QTC>450	4(3,54)	4(3,54)	4(3,51)	12 (3,48)

Le prolongement du QTc avait concerné 4 participants dans chaque groupe.

Aucune différence n'avait été observée concernant les groupes de traitement dans l'élévation sans conséquence clinique de la QTC.

IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

4.1. Sur le plan méthodologique

Notre étude a été menée dans l'enceinte du CSRef de Bandiagara où le MRTC a mis en place un centre de recherche clinique Bandiagara Malaria Project (BMP) pendant 12 mois pour évaluer la tolérance clinique et biologique de la DHA-PQ comparée à la SP-AQ dans la chimio-prévention du paludisme saisonnier chez les enfants de 6-15 ans vivant à Bandiagara et inscrit dans un établissement scolaire de la place.

Au total 345 enfants ont été enrôlés et répartis dans trois régimes de traitement, régime DHA-PQ, régime SP-AQ et un régime contrôle chez qui l'albendazole était administré

La CPS est initialement recommandée par l'OMS chez les enfants de 3 à 59 mois qui constituent un groupe à haut risque du paludisme et la plupart des études réalisées sur les CPS fut réalisée sur cette tranche d'âge avec le régime SP-AQ.

Une intensification des interventions sur cette tranche d'âge peut conduire à un changement d'âge du fardeau de paludisme, les approches de modélisation ainsi que la revue de la littérature conduite par Nankabiwa et al ont montrés un décalage du poids du paludisme chez les enfants plus âgés par conséquent une stratégie préventive pour les enfants d'âge scolaire est une stratégie potentiellement trop rentable.

Nous avons utilisés la DHA-PQ qui n'a pas été évalué en CPS chez les enfants d'âge scolaire mais des études comparatives de schéma thérapeutique utilisés pour les CPS ont montrés au Sénégal, en Gambie et au Burkina Faso que la DHA-PQ est aussi tolérée que la SP-AQ.

Les enfants ont reçu la CPS chaque mois pendant quatre mois consécutifs de septembre à décembre 2020. Chaque passage CPS a duré 3 jours.

Le sex-ratio était de 0,86 en faveur du genre féminin, l'âge moyen était de 9,93 ans. Ces données sont similaires à ceux de **Tangara Bourama et al**(40) qui avait retrouvé une moyenne d'âge de 9,8 ans et un sexe ratio de 0,83 en faveur des filles chez les enfants de 6-14 pour évaluer l'efficacité de l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier au Mali.

46,71% des participants utilisaient la MII, ce résultat est similaire à ceux de **Tangara et al**(40)

Le taux de perdu de vue au cours de l'étude était de 1,10% de j1 à J 180 puis 16% à J364.

4.2. Les limites de l'étude

Les médicaments de l'étude n'avaient pas tous la même forme galénique, le même goût ni la même couleur, ceux qui pouvaient constituer une limite de notre étude sur le principe du double aveugle.

4.3. Sur le plan résultat

4.3.1. Effets secondaires cliniques

Globalement les effets secondaires étaient majoritairement rencontrés dans le régime SP-AQ avec fréquemment des **douleurs abdominales** qui représentaient au 1^{er} passage 34,48% contre 16,66% pour la DHA-PQ, au 2^{ème} passage 30,17% contre 14,03% pour la DHA-PQ, au 3^{ème} passage 32,46% contre 9,65% pour la DHA-PQ et au 4^{ème} passage 28,32% contre 5,26 pour la DHA-PQ ;

Les **vomissements** au 1^{er} passage qui représentaient 19,82% contre 7,89% pour la DHA-PQ, au 2^{ème} passage 30,17% contre 7,89% pour la DHA-PQ, au 3^{ème} passage 14,04% contre 10,53% pour la DHA-PQ et au 4^{ème} passage 9,73% contre 6,14% pour la DHA-PQ ;

Les **céphalées** qui représentaient au 1^{er} passage 25% contre 21,93% pour la DHA-PQ, au 2^{ème} passage 20,87% contre 14,03% pour la DHA-PQ, au 3^{ème} passage 21,93% contre 7,89% pour la DHA-PQ et au 4^{ème} passage 15,93% contre 9,65% pour la DHA-PQ.

La DHA – PQ, la SP-AQ ont présentés des différences statistiquement significatives avec une p inférieure à 0,001.

Les effets secondaires cliniques étaient plus fréquents chez les participants plus âgés (9-15 ans) ; il n'existait pas de différence statistique significative dans le groupe DHA-PQ ($p=0,834$), cependant dans le groupe SP-AQ cette différence était statistiquement significative avec $p<0,001$. Autrement dit plus l'âge augmente plus les effets indésirables sont accentués dans le bras SP-AQ.

Aucun évènement indésirable grave n'avait été signalé. Nos données sont comparables à ceux de **Kalifa Bojang et al** (41) qui n'avait retrouvé aucun évènement indésirable grave chez les enfants de 6 à 59 mois en Gambie. **Tiwa Yemeli et al** (42) aussi avait retrouvé les vomissements, les céphalées et les nausées comme effet secondaire principal chez les enfants de 3 mois à 9 ans au Mali. Nos résultats sont aussi comparables à ceux de **Badara Cissé et al**

(43) qui avait conclu que DHA-PQ était mieux tolérée que la SP-AQ chez les enfants de 3 à 59 mois au Sénégal.

Cependant la fréquence élevée des effets secondaires chez les enfants plus âgés pourrait aussi être due au biais de l'interrogatoire du fait que les participants plus jeunes pourraient avoir un niveau de compréhension plus faible.

4.3.2. Effets secondaires biologiques

Nous avons noté une légère augmentation des ALT dans le bras DHA-PQ comparé au bras SP-AQ et le bras contrôle avec $p = 0,0006$. Cependant les valeurs des ALT étaient dans le seuil de normalité. Le rôle potentiel de DHA-PQ dans l'élévation des ALT a déjà été décrit dans la littérature (44).

Nous avons aussi enregistré 3,48% de QTC anormal après les 4 passages CPS. L'allongement de l'intervalle QTc avait été rapporté dans les bras DHA-PQ et ce résultat était similaire aux données de **Jean M Benjamin et al** qui avait retrouvé un allongement de QTc chez les femmes enceintes et non enceintes en Papouasie Nouvelle-Guinée en 2015 (45). Cependant les proportions de QTC anormaux étaient similaires dans les 3 bras de traitement. Ces résultats étaient contraires à ceux de **Hughes et al** (46) qui n'avait pas retrouvé un allongement de l'intervalle QTc dans le régime SP-AQ chez les femmes ougandaises enceintes en 2021.

CONCLUSION

Notre étude visait à évaluer la tolérance clinique et biologique de la DHA-PQ comparée à la SP-AQ dans la CPS chez les enfants de 6-15 ans au Mali. Nos résultats ont démontré que la DHA-PQ a une tolérance clinique et biologique meilleure par rapport SP-AQ chez les enfants plus âgés. La DHA-PQ pourrait être une meilleure alternative pour la CPS chez les enfants d'âge scolaire.

RECOMMANDATIONS

Aux chercheurs

- Elargir cet essai clinique sur d'autres sites pour tester les stratégies de CPS basé en milieu scolaire.

Aux autorités politiques

- Renforcer les mesures de lutte contre le paludisme en élargissant la CPS chez les enfants de 6-15 ans,
- Intégrer la DHA-PQ comme une alternative dans la stratégie CPS.

A la population

- D'adhérer aux études de prévention contre le paludisme,
- De participer massivement aux activités de recherche.

REFERENCES

1. ANOFEL – Association française des enseignants de Parasitologie et Mycologie. [Internet]. [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: <https://anofel.net/>
2. Rapport mondial sur le paludisme 2021 [Internet]. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/978924004049-eng.pdf?sfvrsn=8f4af712_5&download=true
3. tropicale AS. Paludisme au Mali en 2020 : Plus de 2,6 millions de cas enregistrés [Internet]. [cité 9 déc 2021]. Disponible sur: http://www.santetropicale.com/sites_pays/actus.asp?id=29756&action=lire&rep=mali
4. Kayentao K et al. Impact evaluation of malaria control interventions on morbidity and all-cause child mortality in Mali, 2000–2012. *Malar J.* 14 nov 2018;17(1):424.
5. Griffin JT et al. Estimates of the changing age-burden of Plasmodium falciparum malaria disease in sub-Saharan Africa. *Nat Commun.* 1 janv 2014;5:3136.
6. Coulibaly D et al. Stable malaria incidence despite scaling up control strategies in a malaria vaccine-testing site in Mali. *Malar J.* 19 sept 2014;13:374-374.
7. Okell LC et al. Contrasting benefits of different artemisinin combination therapies as first-line malaria treatments using model-based cost-effectiveness analysis. *Nat Commun.* 1 nov 2014;5:5606.
8. Bojang K et al. A randomised trial to compare the safety, tolerability and efficacy of three drug combinations for intermittent preventive treatment in children. *PLoS One.* 21 juin 2010;5(6):e11225.
9. Livre de Médecine tropicale - 6e édition [Internet]. [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.youscribe.com/catalogue/ebooks/savoirs/medecine/medecine-tropicale-6e-edition-2392341>
10. Epidémiologie des maladies parasitaires : protozooses et helminthoses, réservoirs, vecteurs et transmission. Volume 1, Protozooses - Librairie Mollat Bordeaux [Internet]. [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.mollat.com/livres/1460975/epidemiologie-des-maladies-parasitaires-protozooses-et-helminthoses-reservoirs-vecteurs-et-transmission-volume-1-protozooses>
11. Doucouré FS. Tendances des indicateurs palustres au cours des consultations de routine après l'implémentation de la chimioprévention du paludisme saisonnier à Niore du Sahel. 2018;
12. Niangaly A et al. Plasmodium vivax Infections over 3 Years in Duffy Blood Group Negative Malians in Bandiagara, Mali. *Am J Trop Med Hyg.* 7 sept 2017;97(3):744-52.
13. Diallo MA et al. [Plasmodium ovale wallikeri and Plasmodium ovale curtisi Malaria in Senegal in 2016]. *Bull Soc Pathol Exot.* déc 2017;110(5):286-90.

14. Cours campus cerimes [Internet]. [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/7_2.html
15. Biodiversité du paludisme dans le monde- fdi:010035112- Horizon [Internet]. [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.documentation.ird.fr/hor/fdi:010035112>
16. Vaincre le paludisme - Suds en Ligne [Internet]. doczz.fr. [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: <http://doczz.fr/doc/3314380/vaincre-le-paludisme---suds-en-ligne>
17. Effect of Seasonality and Ecological Factors on the Prevalence of the Four Malaria Parasite Species in Northern Mali [Internet]. [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/jtm/2012/367160/>
18. McCollum AM et al. Antifolate Resistance in Plasmodium falciparum: Multiple Origins and Identification of Novel dhfr Alleles. The Journal of Infectious Diseases. 15 juill 2006;194(2):189-97.
19. Ruizendaal E et al. Increase in the prevalence of mutations associated with sulfadoxine–pyrimethamine resistance in Plasmodium falciparum isolates collected from early to late pregnancy in Nanoro, Burkina Faso. Malaria Journal. 28 avr 2017;16(1):179.
20. Notre carte mondiale du paludisme [Internet]. Treated.com. [cité 3 août 2021]. Disponible sur: <https://fr.treated.com/blog/notre-carte-mondiale-du-paludisme>
21. Krawczak Met al. Neighboring-Nucleotide Effects on the Rates of Germ-Line Single-Base-Pair Substitution in Human Genes. The American Journal of Human Genetics. 1 août 1998;63(2):474-88.
22. Kahn A. Les différents types de mutations d'un gène et leurs conséquences. 1986;
23. Organisation mondiale de la santé (OMS)Groupes à haut risque disponible sur : https://www.who.int/malaria/areas/high_risk_groups/fr/.
24. Développement et Santé | Paludisme et grossesse [Internet]. [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: <https://devsante.org/articles/paludisme-et-grossesse>
25. Paludisme: Feuille de Route 2010 [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <http://www.sante.gov.ml/index.php/actualites/communiqués/item/1126-paludisme-feuille-de-route-2010?tmpl=component>
26. Nagalo K et al. Le paludisme congénital maladie à Plasmodium falciparum: aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et pronostiques à Ouagadougou, Burkina Faso. The Pan African Medical Journal [Internet]. 13 mai 2014 [cité 31 juill 2021]; Disponible sur: <https://www.scienceopen.com/document?vid=525e1e68-9b24-4fb8-9820-cc1f26780cc8>
27. Memoire Online - Bio-écologie des anophèles de part et d'autre de la falaise des Mbô et leur implication dans la transmission du paludisme d'altitude - Billy TENE [Internet]. Memoire Online. [cité 31 juill 2021]. 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-t10.html

28. Figure 11 : Cycle biologique des Plasmodium chez l'homme résumant les... [Internet]. ResearchGate. [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Cycle-biologique-des-Plasmodium-chez-lhomme-resumant-les-differentes-phases_fig8_281015223
29. Doumbo O et al. Epidémiologie du paludisme au Mali : étude de la chloroquinorésistance, essai de stratégie de contrôle basée sur l'utilisation de rideaux imprégnés de perméthrine associée au traitement systématique des accès fébriles [Internet] [These de doctorat]. Montpellier 2; 1992 [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/1992MON20039>
30. Mady C et al. Stratification at the Health District Level for Targeting Malaria Control Interventions in Mali [Internet]. 2022 [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com/article/rs-653056/v3>
31. Epillytrop 2016 - Actualités - Documents - spilf - infectiologie [Internet]. [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: https://www.infectiologie.com/fr/actualites/epillytrop-2016_-n.html
32. Paludisme Actualités 2017 - Médecine tropicale [Internet]. [cité 9 déc 2021]. Disponible sur: <https://fr.readkong.com/page/paludisme-actualites-2017-www-medecinetropicale-com-7295522>
33. Guidelines for malaria treatment 3rd edition.pdf.
34. Mali treatment guidelines_0.pdf [Internet]. [cité 5 août 2021]. Disponible sur: https://www.severemalaria.org/sites/mmv-smo/files/content/attachments/2017-07-25/Mali%20treatment%20guidelines_0.pdf
35. Paludisme : vaccin antipaludique RTS,S [Internet]. [cité 1 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/q-a-detail/q-a-on-rt-s-malaria-vaccine>
36. Efficacité de la CPS en Afrique de l'ouest et du centre.
37. la chimioprevention du paludisme saisonnier [Internet]. [cité 8 août 2021]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85727/9789242504736_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y
38. Thera MA et al. School-aged children based seasonal malaria chemoprevention using artesunate-amodiaquine in Mali. Parasite Epidemiol Control. mai 2018;3(2):96-105.
39. Diallo DA et al. Community permission for medical research in developing countries. Clin Infect Dis. 15 juill 2005;41(2):255-9.

40. Tangara B et al. Efficacité de l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana, Mali. 2015;
41. Bojang K et al. A Randomised Trial to Compare the Safety, Tolerability and Efficacy of Three Drug Combinations for Intermittent Preventive Treatment in Children. Keiser J, éditeur. PLoS ONE. 21 juin 2010;5(6):e11225.
42. Yemeli T, Fontaine F. Chimio prévention du Paludisme Saisonnier avec deux combinaisons thérapeutiques (SPAQ et DHAPQ) en région nord du district Sanitaire de Koulikoro, Mali [Internet] [Thesis]. USTTB; 2021 [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4704>
43. Badara Cissé et al. Randomized trial of piperazine with sulfadoxine-pyrimethamine or dihydroartemisinin for malaria intermittent preventive treatment in children. PloS one [Internet]. 28 sept 2009 [cité 27 nov 2021];4(9). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19784374/>
44. Fofa et al. Pyronaridine–artesunate or dihydroartemisinin–piperazine versus current first-line therapies for repeated treatment of uncomplicated malaria: a randomised, multicentre, open-label, longitudinal, controlled, phase 3b/4 trial. The Lancet. 2018;
45. Benjamin JM et al. Population pharmacokinetics, tolerability, and safety of dihydroartemisinin-piperazine and sulfadoxine-pyrimethamine-piperazine in pregnant and nonpregnant Papua New Guinean women. Antimicrob Agents Chemother. juill 2015;59(7):4260-71.
46. Hughes E et al. Piperazine induced QTc prolongation decreases with repeated monthly dihydroartemisinin-piperazine dosing in pregnant Ugandan women. Clinical Infectious Diseases. 2 déc 2021;ciab965.

ANNEXES

FICHE ANALYTIQUE

Nom: KOURIBA

Prénom : Kindié

Titre de la thèse : Tolérance clinique et biologique de la DHA-PQ en chimioprévention du Paludisme saisonnier (CPS) chez les enfants d'âge scolaire (6 à 15 ans) à Bandiagara : Essai clinique contrôlé randomisé, double aveugle.

Ville de la Soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Téléphone : (223) 97 80 99 70

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et Odontostomatologie de Bamako

Domaine d'intérêt : Santé publique, maladies infectieuses

Résumé

En dépit des efforts adoptés, le paludisme reste encore un problème majeur de santé publique dans le monde.

Nous avons mené un essai clinique pour évaluer la tolérance clinique et biologique de la DHA-PQ comparée à la SP-AQ chez les enfants d'âge scolaire de 6 à 15 à Bandiagara.

345 participants fut enrôlés et répartis dans trois bras de traitement dont 114 pour le bras DHA-PQ, 116 pour le bras SP-AQ et 115 pour le contrôle qui recevait de l'albendazole.

Les enfants ont reçu la CPS chaque mois pendant quatre mois consécutifs de septembre à décembre 2020. Chaque passage CPS a duré 3 jours.

La CPS avec le régime DHA-PQ a fourni une tolérance remarquable de part ces effets secondaires cliniques amoindris avec :

La douleur abdominale qui représentait 12,87% pour le bras DHA-PQ contre 45% pour le bras SP-AQ ;

Les céphalées 15,44% pour le bras DHA-PQ et 26,08% pour le bras SP-AQ et

Les vomissements 9,35% pour la DHA-PQ et 22,42% pour la SP-AQ.

Le régime DHA-PQ serait une bonne stratégie de CPS pour les enfants de 6 à 15 ans.

Mots clés : Paludisme, chimio prévention, Sulfadoxine-Pyriméthamine, Amodiaquine, Dihydroartémisinine-Pipéraquine, Albendazole.

Name: KOURIBA

First name: Kindié

Thesis title: Clinical and biological tolerance of DHA-PQ in seasonal chemoprevention (CPS) in school-aged children (6 to 15 years) in Bandiagara: Double-blind, randomized controlled clinical trial.

City of Defense: Bamako

Country of Origin: Mali

Phone: (223) 97 80 99 70

Place of deposit: Library of the Faculty of Medicine and Odontostomatology of Bamako

Area of interest: Public health, infectious diseases

Abstract

Despite the efforts adopted, malaria still remains a major public health problem in the world.

We conducted a clinical trial to assess the clinical and biological safety of DHA-PQ compared to SP-AQ in school-aged children 6 to 15 in Bandiagara.

345 participants were enrolled and divided into three treatment arms including 114 for the DHA-PQ arm, 116 for the SP-AQ arm and 115 for the control who received albendazole.

The children received CPS each month for four consecutive months from September to December 2020. Each CPS run lasted 3 days.

CPS with the DHA-PQ diet provided remarkable tolerance due to these reduced clinical side effects with:

Abdominal pain which represented 12.87% for the DHA-PQ arm against 45% for the SP-AQ arm;

Headache 15.44% for the DHA-PQ arm and 26.08% for the SP-AQ arm and

Vomiting 9.35% for DHA-PQ and 22.42% for SP-AQ.

The DHA-PQ diet would be a good SMC strategy for children 6 to 15 years old.

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

République du Mali
Un Peuple – Un But – Une Foi

Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB)

Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

Essai clinique randomisé à double aveugle contrôlé avec placebo pour évaluer l'efficacité de la Dihydroartémisinine-Pipéraquline comparée à la Sulfadoxine-pyriméthamine plus Amodiaquine dans la chimio-prévention du paludisme saisonnier chez les écoliers de 6 à 15 ans à Bandiagara, Mali.

CAHIER D'OBSERVATION DE CAS

Numéro de Screening du Participant

Sc :

--	--	--

Numéro d'identification du Participant

SMC-B :

--	--	--

Sc :

SMC-B :

FICHE INDIVIDUELLE D'IDENTIFICATION ET DE SUIVI DU PARTICIPANT

I IDENTIFICATION

Prénom et nom : _____

Age : ____/ans

Sexe : ___/ 1=masculin 2=féminin

Date et lieu de naissance : ____/____/____ à : _____

École : _____ Classe : _____

Prénom et nom du chef de famille : _____

Adresse : _____

Conditions de vie socio-économiques

Parent/tuteur instruit : Oui / _ / Non / _ /

Participant vit avec ces parents : Oui / _ / Non / _ /

Présence d'électricité en famille : Oui / _ / Non / _ /

Utilisation de moustiquaire : Oui / _ / Non / _ /

Si oui est-elle imprégnée d'insecticide : Oui / _ / Non / _ / Ne sais pas / _ /

Utilisation d'autres mesures de protection : Oui / _ / Non / _ /

Si oui décrire : _____

Rempli par (initiales) : _____

Date : ____/____/____

Vérifié par (initiales) : _____

Date : ____/____/____

Sc :

SMC-B :

II. CRITERES D'INCLUSION ET NON INCLUSION

Critères d'inclusion :

- | | | |
|--|----------|------------------|
| 1. Enfant âgés de 6 à 15 ans ; | Oui /_ / | Non /_ / |
| 2. Inscrit à l'école fondamentale à Bandiagara ; | Oui /_ / | Non /_ / |
| 3. Disponible et apte à faire les visites de suivi ; | Oui /_ / | Non /_ / |
| 4. Absence de signes de paludisme grave et compliqué* ; | Oui /_ / | Non /_ / |
| 5. Obtention du consentement éclairé des parents/tuteurs ; | Oui /_ / | Non /_ / |
| 6. Obtention de l'assentiment du participant ; | Oui /_ / | Non /_ / NA /_ / |
| 7. Absence d'antécédents déclarés de réaction d'hypersensibilité
aux médicaments utilisés ; | Oui /_ / | Non /_ / |
| 8. Electrocardiogramme normale ; | Oui /_ / | Non /_ / |

Critères de non-inclusion :

- | | | |
|--|----------|----------|
| 1. Présence de maladies chroniques
(diabète, hypertension artérielle etc.) ; | Oui /_ / | Non /_ / |
| 2. Présence d'une grossesse clinique ou
révélée par un test biologique | Oui /_ / | Non /_ / |
| 3. Prise d'antipaludique (CTA ou autres) dans les 15 jours
qui précèdent l'enrôlement | Oui /_ / | Non /_ / |
| Éligible pour recevoir la CPS : | Oui /_ / | Non /_ / |

Rempli par (initiales) : _____

Date : ___ / ___ / _____

Vérifié par (initiales) : _____

Date : ___ / ___ / _____

Sc :

SMC-B :

Type de visite	1= Visite régulière					2=Visite irrégulière				
Numéro de visite	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
		10	11	12	13	14	15	16	17	18

Visite réalisée : Oui /_/_ Non /_/_ Si non préciser la raison : _____

III RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Date de visite : ___/___/_____

1. Interrogatoire

- a. Fièvre/frissons oui non
- b. Céphalées oui non
- c. Vomissements oui non
- d. Nausées oui non
- e. Myalgies/courbatures oui non
- f. Diarrhées oui non
- g. Douleur abdominale oui non
- h. Signes respiratoires oui non si oui préciser : _____
- i. Autre signe oui non si oui préciser : _____
- j. Absentéisme scolaire oui non

Si oui donnez les raisons : _____

2. Examen physique

- a. Poids : , kg
- b. Température axillaire : , °C
- c. TA : / mmHg
- d. Pouls : /min
- e. FR : /min
- f. Splénomégalie oui non (Score de Hackett : __)
- g. Ictère conjonctival oui non
- h. Pâleur oui non
- i. Déshydratation oui non
- j. Signes Respiratoires oui non
- k. Signes cardiaques oui non
- l. Autres (à préciser) oui non si oui préciser : _____

3. Éligible pour recevoir la CPS si premier jour du passage : ___/ 1= Oui 2=Non 3=Non applicable, Si non, préciser la raison : _____

Commentaires : _____

Rempli par (initiales) : _____

Date : ___/___/_____

Vérifié par (initiales) : _____

Date : ___/___/_____

Sc :

SMC-B :

Type de visite	1= Visite régulière					2=Visite irrégulière				
Numéro de visite	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	10	11	12	13	14	15	16	17	18	

Date de visite : ___/___/_____

IV. FICHE DE LABORATOIRE

Goutte épaisse réalisé : oui non Goutte épaisse positive : oui non

Espèces plasmodiale : ___ / 1=Pf 2=Pm 3=Po 4=Pv 5=Pf+Pm 6=Pf+Po 7=Pf+Pv
8=Pm+Po 9=Pm+Pv 10=Pf+Pm+Po+Pv

Parasitémie : Pf _____ /mm³ Parasitémie : Pm : _____ /mm³

Parasitémie : Po _____ /mm³ Parasitémie : Pv : _____ /mm³

Gamétocytes : _____ /mm³ Schizontes : oui non

Tx d'Hb : ____ . ____ /g/dl

Confettis : oui non

TDR réalisé : oui non TDR positif : oui non

Test de grossesse β HCG réalisé oui non non applicable

Si oui résultat positif : oui non

ALAT déterminé : oui non Résultat : _____ . ____ UI/l

Autres examens complémentaires : oui non

Si oui préciser : _____

Rempli par (initiales) : _____

Date : ___/___/_____

Vérifié par (initiales) : _____

Date : ___/___/_____

Sc :

SMC-B :

V. FICHE D'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS DE L'ETUDE

Numéro du passage : / ___ /

Jour 1

Date : ___ / ___ / ___

Médicaments de l'étude administrés ?

Oui / ___ / Non / ___ /

Si oui, heure d'administration des médicaments :

___ h ___ mns

Si non : préciser la raison : _____

Administré par (initiales) : _____

Date : ___ / ___ / ___

Vérifié par (initiales) : _____

Date : ___ / ___ / ___

Jour 2

Date : ___ / ___ / ___

Médicaments de l'étude administrés ?

Oui / ___ / Non / ___ /

Si oui, heure d'administration des médicaments :

___ h ___ mns

Si non : préciser la raison : _____

Administré par (initiales) : _____

Date : ___ / ___ / ___

Vérifié par (initiales) : _____

Date : ___ / ___ / ___

Jour 3

Date : ___ / ___ / ___

Médicaments de l'étude administrés ?

Oui / ___ / Non / ___ /

Si oui, heure d'administration des médicaments :

___ h ___ mns

Si non : préciser la raison : _____

Administré par (initiales) : _____

Date : ___ / ___ / ___

Vérifié par (initiales) : _____

Date : ___ / ___ / ___

Sc :

SMC-B:

Type de visite	1= Visite régulière					2=Visite irrégulière				
Numéro de visite	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	10	11	12	13	14	15	16	17	18	

Date de visite : ___ / ___ / ___

VI. EFFETS SECONDAIRES CONSTATES APRES L'ADMINISTRATION DU MEDICAMENT

1. Événements indésirables

Vomissements	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade :	/___/
Nausées	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade :	/___/
Céphalée	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade :	/___/
Anorexie	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade :	/___/
Diarrhées	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade :	/___/
Courbatures	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade :	/___/
Myalgies	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade :	/___/
Somnolence	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade :	/___/
Vertiges	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade :	/___/
Prurit	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade :	/___/
Autres (à préciser)			Grade :	/___/

Grade : 1=léger (facilement toléré n'interfère pas avec l'activité quotidienne) 2= modéré (interfère avec l'activité quotidienne) 3= sévère (empêche l'activité quotidienne)

2. Signes particuliers constatés à l'examen physique du patient :

Hépatomégalie	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Index :
Ictère conjonctival	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade : /___/
Pâleur	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade : /___/
Lésions de grattage	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade : /___/
Autres (à préciser)			Grade : /___/

Grade : 1=léger 2= modéré 3= sévère (jugement du clinicien)

3. Événement indésirable grave constaté après l'administration du médicament

Décrire : _____

Rempli par (initiales) : _____

Date : ___ / ___ / ___

Vérifié par (initiales) : _____

Date : ___ / ___ / ___

Sc :

SMC-B :

Type de visite	1= Visite régulière					2=Visite irrégulière				
Numéro de visite	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	10	11	12	13	14	15	16	17	18	

Date de visite : __ __ / __ __ / __ __ __ __

VII. DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Diagnostic

- Episode de paludisme : oui non Si oui, nombre d'épisode :/
- Infection respiratoire : oui non Si oui préciser : _____
- Infection ORL : oui non Si oui préciser : _____
- Trouble digestif : oui non Si oui préciser : _____
- Infection cutanée : oui non Si oui préciser : _____
- Infection génito-urinaire : oui non Si oui préciser : _____
- Traumatisme : oui non Si oui préciser : _____
- Autre : oui non Si oui préciser : _____

Traitement

- Traitement administré : oui non
- Antipaludique : oui non Si oui préciser : 1= Artéméther + luméfantrine
 2= Artésunate + amodiaquine 3= Sulfadoxine-pyriméthamine
 4=Chloroquine Quinine 5=Autre (à préciser) : _____
- Antibiotique : oui non Si oui préciser : _____
- Antalgique : oui non Si oui préciser : _____
- Anti-inflammatoire : oui non Si oui préciser : _____
- Antiseptique/Pansement : oui non Si oui préciser : _____
- Déparasitant : oui non Si oui préciser : _____
- Antitussif /Mucolitique: oui non Si oui préciser : _____
- Supplément alimentaire/Vitamine : oui non Si oui préciser : _____
- Régulateur du transit/Anti diarrhéique : oui non Si oui préciser : _____
- Autre : oui non Si oui préciser : _____

Commentaires : _____

Rempli par (initiales) : _____

Date : __ __ / __ __ / __ __ __ __

Vérifié par (initiales) : _____

Date : __ __ / __ __ / __ __ __ __

CRF DHA-PQ vs SP-AQ

Version 1.0 du 08 septembre 2020

Sc :

SMC-B :

VIII. ARRET DE PARTICIPATION A L'ETUDE DU PATIENT

1. Date de l'arrêt : ____/____/____

2. Motifs de l'arrêt :

- a- Volontairement sans autres causes données par le participant /.../
- b- Sur constatation d'effets secondaires liés aux médicaments /.../
- c- Non respect du protocole /.../
- d- Déménagement ou changement d'école hors de la zone de l'étude /.../
- e- Maladie grave survenue au cours de l'étude non liée au médicament /.../
- f- Inaptitude non liée au médicament survenue au cours de l'étude ne permettant pas le suivi du patient /.../
- g- Autres raisons à préciser : _____

Rempli par (initiales) : _____

Date : ____/____/____

Vérifié par (initiales) : _____

Date : ____/____/____

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maitres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'hypocrate, je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun travail 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 sa conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

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

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

Je le jure !!!!