

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

UN Peuple - Un But - Une Foi



UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE
BAMAKO (USTTB)

FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE (FMOS)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021

Thèse N°...

*Efficacité de la Dihydroartémisinine-Pipéraquine
comparée à la Sulfadoxine Pyriméthamine plus
Amodiaquine dans la Chimio prévention du paludisme
saisonnier chez les enfants d'âge scolaire à Bandiagara,
Mali.*

Présentée et soutenue publiquement le 15 / 01 / 2022
devant la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie.

Par M. Souleymane TRAORE

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

Jury

Président : Pr Mahamadou Ali THERA
Membres : Pr agrégé Abdoulaye Kassoum KONE
Dr Mahamadou H MAGASSA
Co-directeur : Dr Drissa COULIBALY
Directeur : Pr Karim TRAORE

DEDICACE

A Mon père

Feu Logozié Traoré, difficile à accepter que tu sois déjà parti, mais hélas, tu as été trop tôt arraché à notre affection. Je retiens de toi un père responsable, protecteur et surtout éducateur, qui s'est toujours soucié de l'avenir de ses enfants. Puisse Allah t'accorder le repos éternel ; Ce travail est le tiens.

Ma Mère

Aminata Gonsogo, merci pour tout ce que tu m'as donné en commençant par la vie ; La force de combiner travaux ménagers, travaux champêtres, prendre soins de ses enfants, prendre soins de son époux, n'est pas donnée à toutes les femmes ; Qu'Allah te garde longtemps auprès de tes enfants que tu aimes tant.

Ma maman

Fanta Gonsogo, les mots me manquent pour t'exprimer toute ma gratitude, tu as su m'éduquer comme ton propre enfant, me donner tout ton amour, et m'encourager dans tous mes projets, ce travail est le tiens ; Qu'Allah te garde longtemps auprès de nous.

Mon frère aîné

Abdoulaye Traoré, plus qu'un frère, tu es pour moi comme un père, tu es celui qui m'a enseigné les règles de la vie sociale, le sens de la responsabilité, le sens de l'humilité et de me souvenir toujours d'où je viens ; Ce travail est à toi.

Mes oncles

Madou, Ladji Traoré, Comme papa, vous avez tous été rappeler à Dieu, je ne peux qu'être reconnaissant pour tout ce que vous avez fait pour moi, puisse Allah vous accepter dans son immense paradis.

Ma grand-mère

Sounounkoun Traoré, arrachée trop tôt à mon affection, Qu'Allah t'accorde le repos éternel.

Mes tantes

Mamie, Sitan, Tènin, Alimata, Afou, Iya, Adiara , Tante Fatouma, vos bénédictions et encouragements ne m'ont jamais fait défaut, Merci pour tout.

Mes frères et sœurs

Yousseuf, Adama, Abou, Issa, Salia, Alassane, Daou, Seybou, Sali, Assétou, Maï, Kadi, Vous avez été une véritable source de motivation pour moi au cours de ce travail qui est également le vôtre, rien que de vous imaginer au champ sous le soleil ardent me donnait la force de résister là où il le fallait, merci pour votre affection.

Ma fiancée

Haby Gonsogo, Je sais que ça n'a pas toujours été facile pour toi de t'occuper de notre fille en mon absence, mais tu fais de ton mieux pour y parvenir, saches que je suis très reconnaissant envers toi pour ta compréhension et ta patience, Que Dieu nous permette de vieillir ensemble dans la joie.

Ma fille

Fanta (ma maman chérie), Après le décès de père, ton arrivée au monde a été d'une véritable source de réconfort pour moi ; je ne cesserai jamais de te bénir et de te guider pour que tu aies une vie meilleure ;

REMERCIEMENTS

Mes enseignants du primaire et du second cycle

Feu Mr Traoré Oumar, j'aimerais bien vous avoir à mes côtés aujourd'hui, pour vous dire ceci: «Mr sans vous, je ne sais pas ce que je serais devenu aujourd'hui, suite à une décision familiale à l'époque, qui stipulait de me faire quitter l'école, n'eût été votre opposition ferme... » ;Qu'Allah vous accorde son paradis ;**Mr Pascal, Mr Bah, Mr Traoré Modibo, Mr Ouonogo Siaka, Mr Bagayogo**, merci pour votre admiration, vos encouragements qui m'ont sans nul doute permis de choisir la série science et d'en arriver là aujourd'hui, Qu'Allah vous donne longue vie.

La famille Diamouténé (Sikasso)

Tonton Karim, Kalifa, Mamadou, Gaoussou, Tante Kankou, Chata Mariam, Merci pour tout ce que vous avez fait pour ma modeste personne, j'avoue que je me suis toujours senti chez moi avec vous, Qu'Allah nous donne longue vie ensemble ;

La famille Koné (Bamako)

Tonton Noumoukè, Tante Founè, Tante Sali, Abdoulaye, Ousmane, Anazani, Oumar, Mohamed, N'goudo, Baco, Mariam(ma fille), Konimba, Mamie(ma meilleure), Doussou, Mariam-fitini, Lania(mon amie), les mots me manquent, pour exprimer ma gratitude à vous tous, vous êtes une famille géniale qui m'a accueilli à bras ouvert et qui a magnifié mon séjour à Bamako, Puisse Allah veiller sur notre famille et la maintenir souder.

Mes amis de la faculté

Diankinding, Mariko, Doumbia, Dina, Safora, Merci pour votre affection, votre considération, et votre assistance multiforme, puisse Allah renforcer notre collaboration.

La cité verte

Cité de paix, de joie, de tolérance, de cohésion sociale, de respect où grand frère et petit frère, grande sœur et petite sœur vivent ensemble en parfaite symbiose ; mes sincères remerciements à tout le monde en commençant par **Beng, Noss, Chakoul, Katé, Sylla, Mariam, Sorry, Pierre, Van, Gué, Moussa, Kanté, Jacob, Koné, Youssouf, Adam, Maini, Halima...**

Mes enseignants de la FMOS

Un grand merci à vous, mes chers maîtres pour la qualité de vos enseignements ;

Mes encadreurs du BMP

Pr Mahamadou A Thera, Pr Abdoulaye K Koné, Pr Karim Traoré, Dr Drissa Coulibaly, Merci beaucoup chers maîtres pour l'accueil, l'encadrement et pour vos conseils, qu'Allah vous donne longue vie et en bonne santé.

Au personnel du BMP

Dr Bouréïma Guindo, Merci pour tout, à commencer par mon accueil sur le site, mon initiation et pour tes conseils de tous les jours; **Kindié Kouriba,** travaillé avec toi a été un plaisir, nous avons vécu beaucoup de choses ensemble sur le site, puisse Allah renforcer notre collaboration, **Fayçal Maïga, Ladjî Diarrassouba, Boucari Djiguiba, Paul Dougnon, Abdoulaye Ouologuem, Sadio Dolo, Issa Tapily, Domo Ouologuem, Ampouoli Dougnon,** merci à vous tous pour votre franche collaboration et pour la considération.

Au personnel du Csref de Bandiagara

Je remercie tout le personnel du Csref de Bandiagara en commençant par **MCD Dr Doumbia, Dr Samaké Zoumana, Dr Samaké Moussa, Dr Konaré Fousseyni, Dr Dembélé Germain, Dr Kebe Moussa, Dr Diakité, Dr Marie Saye, Major Hamidou Yanogué, Koné, Elisa, Pascaline, Maman Ami, Brigitte,** Qu'Allah vous bénisse tous ;

Famille Kouriba (Bandiagara)

Maman, Aba, Fati, Batos, Mamou, Timbey, Ninè, Bijou, Nafing, Djènèba ..., Merci à vous tous pour le respect et la considération que vous me portez.

Au Mali

Un grand merci à ma patrie, ses autorités éducatives et sanitaires pour le service qu'ils m'ont rendu, qu'Allah apaise cette grande nation.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre maître et président du jury

Pr Mahamadou Ali Thera,

- Professeur titulaire de parasitologie et mycologie à la Faculté de médecine et d'odonto-stomatologie ;
- Directeur scientifique du Bandiagara Malaria Project (BMP);
- Chef de l'unité de développement clinique du vaccin antipaludique au MRTC;
- Chevalier de l'ordre national du Mali.

Cher maître,

Nous avons été touchés par votre accueil, votre modestie et votre sympathie.

Trouvez ici cher maître, l'expression de notre grand respect et de nos vifs remerciements.

A Notre maître et juge

Pr Abdoulaye Kassoum Koné;

- Professeur agrégé de Parasitologie-Mycologie à la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie ;
- PhD en Entomologie-Parasitologie médicales ;
- Médecin-chercheur au MRTC ;
- Responsable du Laboratoire de diagnostic des leishmanioses au MRTC.

Cher maître;

C'est une chance pour nous de vous avoir dans ce jury malgré vos multiples occupations ;

nous avons été impressionnés par votre humanisme, votre disponibilité et votre simplicité ;

Retrouvez ici cher maître l'expression de nos sincères remerciements.

A Notre maître et juge:

Dr Mahamadou Magassa

- Chef de la division surveillance épidémiologique et de la recherche au programme national de lutte contre le paludisme (PNLP);
- Diplômé d'étude spécialisée en santé publique;
- Ancien médecin chef du district sanitaire de Koutiala.

Cher maître,

Nous avons été marqués par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de vous joindre au jury de cette thèse.

Votre présence dans ce jury confère une chance inestimable au résultat de notre travail d'être exploité dans les programmes de lutte contre le paludisme, vu , les qualités d'homme de science que vous incarnez.

A Notre maître et co-directeur de thèse

Dr Drissa Coulibaly;

- Chargé de recherche au MRTC ;
- PhD en parasitologie et entomologie médicales ;
- Responsable du site Bandiagara malaria project BMP ;

Cher maître,

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de codiriger cette thèse ;

Votre modestie, votre humanisme nous ont beaucoup touché,

Veillez recevoir nos sincères remerciement.

A notre maître et directeur de thèse

Pr Karim Traoré

- Maître de Recherche de Parasitologie-Mycologie à la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie ;
- PhD en Parasitologie-Mycologie médicale de l'Université Claude Bernard de Lyon ;
- Master en Anthropologie biologique ;
- DES en Maladies Infectieuses et Tropicales ;
- Médecin chercheur au MRTC.

Cher Maître,

Plus qu'un directeur de thèse vous avez été notre guide, notre éducateur ;

Vous avez dirigé ce travail avec amour et joie, sans ménager aucun effort ;

Votre simplicité et votre rigueur font de vous un maître exemplaire.

Trouvez ici cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Politique de prise en charge du paludisme au Mali.....	34
Tableau II: Caractéristiques sociodémographique et autres caractéristiques de base des participants par bras de traitement.....	53
Tableau III: Répartition selon la densité parasitaire moyenne par bras de traitement et par tour.	55
Tableau IV: Répartition selon l'incidence de l'infections palustres par bras de traitement et par cycle de CPS ;	56
Tableau V: Taux d'incidence des épisodes de paludisme clinique par bras de traitement et par cycle de CPS ;	57
Tableau VI: Répartition selon la densité des gamétocytes par bras de traitement et par tour ;	58
Tableau VII: Répartition selon la prévalence des gamétocytes par bras de traitement et par cycle de CPS ;	59
Tableau VIII: Répartition selon le taux d'hémoglobine moyen par bras de traitement et par visite ;	Erreur ! Signet non défini.
Tableau IX: Densité d'incidence annuelle.....	59

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Répartition géographique du paludisme au monde en 2017.....	21
Figure 2: Cycle de développement du Plasmodium	29
Figure 3: Profil de l'étude.....	52
Figure 4: Courbe de survie de Kaplan-Meier des différents bras de traitement	61
Figure 5: Probabilité cumulée de réapparition du parasite du paludisme	62

SIGLES ET ABREVIATIONS

SIGLES :	SIGNIFICATIONS
AQ :	Amodiaquine
BMP :	Bandiagara malaria project
BPC :	Bonne pratique clinique
CHU :	Centre hospitalier- universitaire
CIH :	Conférence internationale d'harmonisation
CIVD :	Coagulation intraveineuse disséminée
COVID -19:	Maladie à coronavirus 2019
CPS :	Chimio prévention du paludisme saisonnier
CSP :	Cystein string protein
CTA :	Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine
DEAP :	Département d'épidémiologie des affections parasitaires
DHA :	Dihydroartémisinine
DNDi :	Drugs for neglected diseases initiative
EI :	Effets indésirables
EIG :	Effets indésirables graves
FM :	Frottis mince
FMPOS :	Faculté de médecine et d'odonto-stomatologie
GB :	Globule blanc
GE :	Goutte épaisse
HRP II :	Histidin rich-protein
IM :	Intra-musculaire
INRSP :	Institut national
IP :	Indice plasmodique
IS :	Indice splénique
IV :	Intraveineuse
Kg :	Kilogramme
LAMP :	Loop mediated isothermol amplification
LDH :	Lactate déshydrogénase
MII :	Moustiquaire imprégnée d'insecticide
MILD :	Moustiquaire imprégnée d'insecticide à longue durée d'action
ML	Millilitre
MRTC :	Malaria reaserch and training center
MSF :	Médecin sans frontière
NIH :	National institutes of health
OMS :	Organisation mondiale de la santé
PACTR :	Pan-African clinical trials registry
PCR :	Polymérase Chain reaction
PID :	Pulvérisation intra-domiciliaire

PNB :	Produit national brut
PNLP :	Programme national de lutte contre le paludisme
PQ :	Pipéraquline
QBC :	Quantitative Buffy Coat
SD :	Standard diagnostic
SLIS :	Système local d'information sanitaire
SMC :	Seasonal malaria chimioprevention
SP :	Sulfadoxine-pyriméthamine
TDR :	Test diagnostic rapide
TIE :	Taux d'inoculation entomologique
TNF :	Tumor necrosis factor
TPI :	Traitement préventif intermittent
TPIg :	Traitement préventif intermittent chez la femme en état de grossesse
TPI_n :	Traitement préventif intermittent chez le nourrisson
USA :	United States of America
USTTB :	Université des sciences des techniques et des technologies de Bamako
VIH :	Virus immunodéficiencie humain
WHO :	World Health Organisation

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION.....	14
2	OBJECTIFS	17
2.1	Objectif général :	17
2.2	Objectifs spécifiques :.....	17
3	GENERALITES.....	18
3.1	Définition :.....	18
3.2	Historique :.....	18
3.3	Epidémiologie :	19
3.3.1	Quelques définitions paludologiques	19
3.4	Le vecteur :.....	23
3.5	Agent pathogène	23
3.5.1	<i>Plasmodium falciparum</i>	23
3.5.2	<i>Plasmodium vivax</i>	23
3.5.3	<i>Plasmodium ovale</i>	24
3.5.4	<i>Plasmodium malariae</i>	24
3.5.5	<i>Plasmodium knowlesi</i>	24
3.5.6	<i>Plasmodium cynomolgi</i>	24
3.6	Mode de transmission /Cycle du parasite	25
3.6.1	Mode de transmission :	25
3.6.2	Cycle du parasite :.....	25
3.7	Diagnostic :.....	30
3.7.1	Paludisme simple:.....	30
3.7.2	Paludisme grave et compliqué:	32
3.8	Traitement :.....	35
3.8.1	Traitement curatif :.....	36
3.8.2	Prévention du paludisme :	39

4	METHODOLOGIE	44
4.1	Le lieu d'étude :	44
4.2	Période et type d'étude :	44
4.3	Population d'étude :	44
4.4	Critères d'inclusion :	45
4.5	Critères de non-inclusion :	45
4.6	Calcul de la taille de l'échantillon :	45
	Méthode d'allocation des traitements	45
4.7	Techniques d'étude et variables mesurées	46
4.7.1	Étude clinique :	46
4.7.2	Étude biologique :	47
4.7.3	Variables sociodémographiques et autres variables :	49
5	RESULTATS	52
6	COMMENTAIRES ET DISCUSSION :	63
6.1	Caractéristiques sociodémographique et autres caractéristiques de base des participants par bras de traitement.	Erreur ! Signet non défini.
6.2	Incidence de l'infections palustres par bras de traitement et par cycle de CPS.....	Erreur ! Signet non défini.
6.3	Taux d'incidence des épisodes de paludisme clinique par bras de traitement et par cycle de CPS;	Erreur ! Signet non défini.
7	CONCLUSION	66
8	RECOMMANDATION	66
9	REFERENCES	67
10	ANNEXES	71

1 INTRODUCTION

Le paludisme est une pathologie tropicale (décrite par Hippocrate depuis cent ans avant Jésus Christ), ayant traversée des siècles sans jamais perdre son activité. Il sévit sur un mode endémo épidémique au sein des populations pauvres et représente la maladie parasitaire la plus répandue et la plus meurtrière dans le monde intertropical (1).

Selon les estimations effectuées dans les deux dernières décennies, le poids du paludisme était en baisse jusqu'en 2019 (2). Cependant, une augmentation a été observé en 2020, en raison de la perturbation des services sanitaires pendant la pandémie de COVID-19 (2).

La région afro tropicale, qui ne compte que 8% de la population mondiale, supporte le plus lourd fardeau du paludisme, avec 85 à 90% des cas dont 90% dus à *Plasmodium falciparum*. Dans cette région le paludisme constitue un problème majeur de santé publique de par sa morbidité et sa mortalité avec de graves répercussions socioéconomiques (3,4).

Au Mali, le paludisme est le premier motif de consultation (soit 36%) et d'hospitalisation dans les formations sanitaires ; il est également la première cause de morbidité et de mortalité. Les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes constituent les couches sociales les plus vulnérables (5).

En plus du fardeau humain, le paludisme affecte l'économie nationale par la réduction du Produit National Brut (PNB) du fait de jours de travail perdus par les personnes actives et entrave la scolarité des enfants et le développement social. Selon une étude menée par l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP), les pertes économiques dues au paludisme sont estimées à 72 milliards de francs CFA par an (6). Il est ainsi considéré comme une maladie de la pauvreté et une cause de pauvreté (7).

Pour lutter contre ce fléau, de nombreux efforts sont concentrés sur sa prévention qui repose sur des mesures individuelles et collectives. Pour être efficace, cette prévention doit associer la protection contre les piqûres de moustiques (première ligne de défense contre le paludisme), la chimio prophylaxie médicamenteuse et la vaccination (non disponible de nos jours) ; Il ne faut cependant pas oublier qu'aucune protection n'est fiable à 100 % de nos jours.

Devant cette problématique, un certain nombre de mesures ont été recommandée par l'OMS, avec l'idée de prioriser les couches sociales les plus vulnérables (enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes) (8):

Efficacité de DHA-PQ dans la CPS chez les enfants d'âge scolaire, Bandiagara, Mali

- L'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée (MILD).
- La pulvérisation intra domiciliaire (PID).
- Le traitement préventif intermittent du paludisme chez les femmes pendant la grossesse (TPIg) et chez le nourrisson (TPIIn).
- La chimio prévention du paludisme saisonnier chez les enfants de 3mois à 59 mois (CPS).
- La prise en charge rapide des cas simples de paludisme par des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA).
- Les tests de diagnostic rapide (TDR).

Parmi ces mesures, la CPS a été recommandée par l'OMS en mars 2012 pour les pays du sahel. Elle consiste à l'administration chez les enfants de 3 à 59 mois, d'une combinaison de Sulfadoxine/Piryméthamine (SP) + Amodiaquine (AQ) à dose thérapeutique pour une prévention pendant la saison de haute transmission de paludisme (hivernage).

Au Mali la CPS a été initiée en 2012 (dans la région de Sikasso) chez les enfants de moins de 5 ans et a été conduite à l'échelle nationale en 2016 **(7)**.

En 2017, au Mali, sur l'ensemble du territoire national 2.097.797 cas de paludismes confirmés ont été enregistrés avec 1.424.223 (67,9%) cas simples et 673.574 (32,1%) cas graves **(9)**.

En 2018, un total de 3 572 794 cas suspects ont été enregistrés, parmi ces cas suspects 3 457 267(97%) ont été testés et 2 345 481 (66%) ont été confirmés **(10)**.

En 2019, le PNLN a enregistré 1.850.845 cas confirmés de paludisme.

Avec la mise en œuvre à grande échelle de ces stratégies (MII, PID, TDR, CTA, TPI, CPS), des progrès remarquables ont été accomplis dans la lutte contre le paludisme **(11)**.

La CPS a contribué à la réduction du poids de maladie chez les enfants de 0 à 5 ans. 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 **(12)**. Dans de nombreuses régions, le fardeau du paludisme est important chez les enfants plus âgés **(13)**.

Au Mali, les enfants d'âge scolaire ne sont pas actuellement ciblés par la CPS et sont touchés par le paludisme saisonnier.

À Bandiagara, le fardeau du paludisme est élevé chez les enfants jusqu'à l'âge de 15 ans **(13)**.

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. Des études comparatives des schémas thérapeutiques utilisés pour la 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 (14).

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 (15).

C'est ainsi que nous avons initié une étude d'évaluation de l'efficacité de la Dihydroartémisinine-Pipéraquline (DHA-PQ) comparée à la Sulfadoxine-Pyriméthamine associé à Amodiaquine dans la chimio prévention du paludisme saisonnier chez les enfants d'âge scolaire.

Question de recherche

La Dihydroartémisinine-Pipéraquline est-elle efficace en CPS chez les enfants d'âge scolaire de 6 à 15 ans à Bandiagara, Mali ?

Hypothèse de recherche :

La Dihydroartémisinine-Pipéraquline serait efficace en CPS chez les enfants d'âge scolaire de 6 à 15 ans à Bandiagara, Mali.

2 OBJECTIFS

2.1 Objectif général :

- Évaluer l'efficacité de la Dihydroartémisinine-Pipéraqine dans la CPS chez les enfants d'âge scolaire à Bandiagara.

2.2 Objectifs spécifiques :

- Mesurer l'impact de la Dihydroartémisinine-Pipéraqine et la Sulfadoxine-Pyriméthamine associée à l'amodiaquine sur l'infection palustre ;
- Mesurer l'impact de la Dihydroartémisinine-Pipéraqine et la Sulfadoxine-Pyriméthamine associée à l'amodiaquine sur le paludisme maladie ;
- Déterminer l'impact de la Dihydroartémisinine-Pipéraqine sur la prévalence des gamétocytes ;

3 GENERALITES

3.1 Définition :

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence et au développement dans l'organisme humain d'un hématozoaire du genre Plasmodium, lequel est transmis à l'Homme par la piqure infectante de la femelle d'un moustique du genre Anophèles (16).

3.2 Historique :

Le paludisme est une pathologie parasitaire qui affecte les êtres humains depuis plus de 50 000 ans et aurait été une pathologie depuis le début de notre espèce (17).

Les termes **Paludisme** (reflète l'idée de Marais) et **Malaria**= « mala » et « aria » (reflète l'idée de mauvais air) sont les deux termes les plus communément utilisés pour désigner la maladie. C'est à dire les deux causes invoquées depuis des siècles pour expliquer les fièvres périodiques que nous attribuons aujourd'hui au paludisme. Il semble que c'est au moyen âge que les deux mots (mala et aria) ont été réunis en un seul « malaria », qui ne désignait d'ailleurs pas la maladie, mais la cause. Le terme s'est maintenu jusqu'à nos jours en langue anglaise (18).

Depuis le début de l'écriture de l'histoire du paludisme jusqu'à nos jours, certaines dates ont marqué son évolution parmi lesquelles nous pouvons citer entre autres :

- En **1630** les propriétés antipaludiques de l'écorce du quinquina ont été découvertes lorsqu'elle fut utilisée pour guérir un aristocrate espagnol. Après ce constat **Pelletier et Caventou** arrivèrent à isoler son alcaloïde actif qui est la **quinine**, en **1820 (19)**.
- En **1880** Laveran découvre le Plasmodium ;
- En **1881** Alphonse Laveran découvre *P. malariae* ;
- En **1889** Filetti découvre *P. vivax* ;
- En **1897** Ross, un médecin Britannique incrimina le moustique comme vecteur de la maladie (9).
- En **1898** Welch Grassien découvre *P. falciparum*,
- En **1992** Stephens découvre *P. ovale* (20).
- En **1940**, découverte des antipaludiques de synthèse (les amino-4-quinoléines) dont le chef de file est la nivaquine (9).
- En **1955** l'OMS entreprit l'éradication du paludisme à travers la lutte antivectorielle par l'utilisation des insecticides (21).

- En **1959** le parasitologue britannique Cyril Garnham décrit le *P. cynomolgi* pour la première fois (17).
- En **1983** sont effectuées les premières tentatives de vaccination contre le paludisme (21).
- En **1993** le Mali a mis en place le PNLP, et a formulé une politique nationale de lutte contre le paludisme (22).
- En **2004** une cinquième espèce plasmodiale, *Plasmodium knowlesi* a été confirmé officiellement chez l'homme en Asie du Sud Est (23).

3.3 Epidémiologie :

3.3.1 Quelques définitions paludologiques

Dans une population donnée, un certain nombre de paramètres paludologiques permettent de définir la situation épidémiologique du paludisme à savoir :

- **L'indice plasmodique (IP) :** Il correspond au nombre de personnes présentant des parasites dans le sang par rapport à 100 sujets examinés.
- **L'indice splénique (IS) :** Il correspond au nombre de grosses rates palpées chez 100 sujets examinés.
- **L'indice sporozoïtique :** C'est le pourcentage d'anophèles femelles présentant des sporozoïtes dans les glandes salivaires.
- **L'indice d'anthropophilie :** C'est le pourcentage d'anophèles femelles fraîchement gorgées avec du sang humain.
- **Le taux d'inoculation entomologique (TIE) :** C'est le nombre moyen de piqûres infectantes reçues par personne par unité de temps.
- **L'indice de stabilité (St) :** C'est une estimation du nombre de piqûres sur homme effectuées par un moustique pendant toute sa vie.

Les deux classifications de l'endémicité habituellement utilisées concernent les enfants âgés de 2 à 9 ans :

- La classification de Kampala (1950) est basée sur l'indice splénique qui correspond au pourcentage de sujets présentant une rate palpable (splénomégalie) à l'examen clinique dans une population examinée.
- La classification de Yaoundé (1959) est basée sur l'indice plasmodique qui correspond au pourcentage de sujets porteurs de parasites dans une population examinée.

L'indice de stabilité déterminé par Mac Donald caractérise le niveau d'endémicité du paludisme et permet de distinguer (23):

- Les zones de paludisme stable où la forte transmission entraîne une prémunition.
- Les zones du paludisme instable où le caractère épisodique de la transmission ne permet pas le développement de la prémunition.

Entre ces deux extrêmes, il existe une strate de zone intermédiaire.

La transmission du paludisme est élevée dans la zone intertropicale. Certains facteurs épidémiologiques influencent la transmission du paludisme (distribution des anophèles, capacité vectorielle, caractéristiques biologiques des différentes espèces de Plasmodium), entraînant une variation de la répartition géographique, d'un continent à un autre, d'une région à une autre, d'un pays à un autre et même d'un village à un autre.

Répartition géographique du paludisme

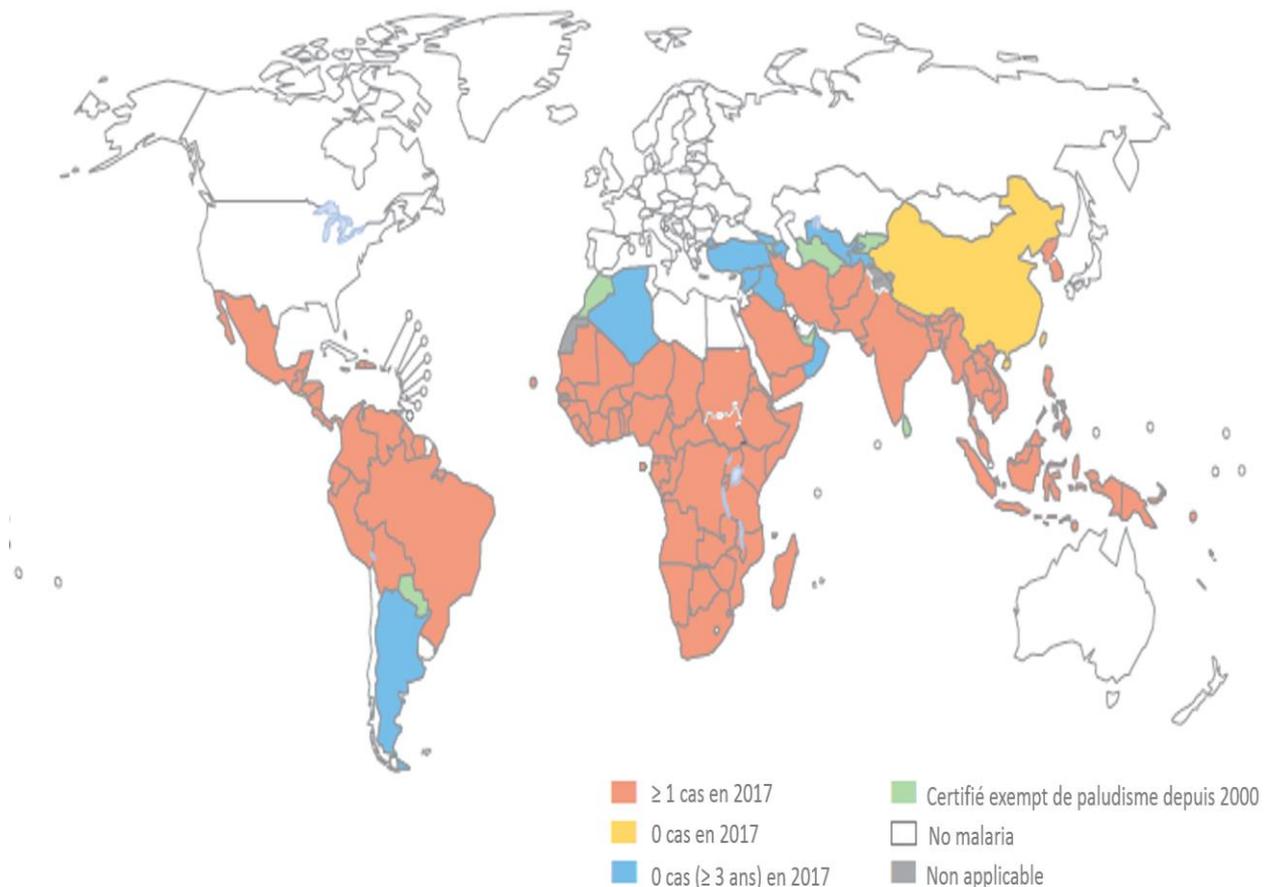


Figure 1: Répartition géographique du paludisme au monde en 2017

Source : OMS, rapport mondial du paludisme 2018;

3.3.1.1 Amérique :

L'Amérique du nord est indemne du paludisme. En revanche, celui-ci existe en Amérique centrale (*Plasmodium vivax* surtout) mais les îles des caraïbes sont indemnes à l'exception d'Haïti. Il n'existe pas de transmission dans les petites Antilles : Guadeloupe, Martinique. En Amérique du sud il existe d'importants foyers dus à *P. falciparum* (résistants aux amino-4-quinoléines) et à *P. vivax*. Le paludisme sévit toujours en Guyane française mais essentiellement au bord des fleuves et dans les forêts. D'une manière générale toutes les villes américaines sont indemnes sauf l'Amazonie.

3.3.1.2 Asie :

La transmission du paludisme est modérée en Asie Mineure, dans la péninsule indienne, en Chine du sud, en Thaïlande, au Viêt-Nam, au Cambodge, et au Laos. La transmission en Asie se fait sous forme de foyers disséminés en milieu rural dans les zones de collines boisées. Toutes les grandes villes asiatiques sont indemnes sauf les villes indiennes

3.3.1.3 Europe :

Le paludisme a été éradiqué. Des réintroductions temporaires peuvent se produire et des cas isolés peuvent survenir (paludisme des aéroports). Mais c'est essentiellement le paludisme d'importation (paludisme des voyageurs).

3.3.1.4 Océanie :

La transmission est hétérogène. Certaines îles sont atteintes (Nouvelle Guinée, Iles Salomon, Vanuatu) ; d'autres en sont totalement dépourvues : Polynésie Française, Nouvelle-Calédonie, Wallis et Futuna, Fidji, Hawaï. L'Australie et la Nouvelle Zélande sont indemnes.

3.3.1.5 Afrique :

Le paludisme existe faiblement en Afrique du Nord, où l'on rencontre les espèces *P. vivax* et *P. malariae*. Il est largement répandu dans toute l'Afrique intertropicale où coexistent *P. falciparum*, *P. ovale* et, pour une moindre part, *P. malariae*. Dans certaines zones d'Afrique, on rencontre aussi *P. vivax*. Généralement, les zones de fortes endémies en Afrique partent de la sous-région du Sahara en s'étendant dans la zone équatoriale.

3.3.1.6 Au Mali :

Il existe 4 faciès épidémiologiques de transmission du paludisme (5):

- **Une zone transmission très faible** : Il s'agit des zones désertiques à végétation très faible où la pluviométrie annuelle est <200 mm ;
- **Une zone de transmission faible** : zones sahéliennes à savane herbeuse arbustive où la pluviométrie annuelle est comprise entre 200 et 600 mm ;
- **Une zone de transmission modérée** : zones soudaniennes à savane boisée où la pluviométrie annuelle est de 600-1000 mm
- **Une zone de transmission élevée** : zones pré guinéennes à végétation dense avec des forêts et la savane boisée ; la pluviométrie annuelle est supérieure à 1000 mm.

3.4 Le vecteur :

Le vecteur du paludisme est un insecte de l'ordre des Diptères de la famille des Culicidae, du genre Anophelès ; Plus de 500 espèces d'anophèles sont actuellement décrites au monde, dont environ une soixantaine pouvant avoir un rôle en tant que vecteur du paludisme chez l'homme. Parmi cette soixantaine, seulement 4 espèces sont retenues comme étant des vecteurs majeurs : *Anophelès gambiae*, *Anophelès funestus*, *Anophelès maculipennis*, *Anophelès arabiensis*.

Au Mali, ce sont les membres du complexe *Anophelès gambiae*, qui sont des espèces étroitement apparentées (*Anophelès gambiae*, *Anophelès funestus*, *Anopheles arabiensis*), qui transmettent le paludisme entre 18 heures et 6 heures du matin. Chez *An.gambiae* l'analyse de certaines régions d'ADNr a conduit à la caractérisation de deux formes *d'An.gambiae*, nommées *Anopheles coluzzii* (ancienne forme M) et la forme S, qui au Mali correspondent respectivement à Mopti et à Savana/Bamako. Cependant aucune étude n'a jusqu'à présent pas montrer une différence moléculaire entre Savana et Bamako. (24,25).

3.5 Agent pathogène

Le parasite responsable du paludisme est un protozoaire du genre Plasmodium ; De nos jours, six espèces sont reconnues pathogènes pour l'Homme : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium knowlesi*, découverte en Malaisie (23). Une étude récente a rapporté l'évidence de cas d'infection humaine par *Plasmodium cynomolgi* une espèce simiesque reconnue (26).

3.5.1 Plasmodium falciparum

Espèce plasmodiale la plus répandue et la plus redoutable au monde et plus particulièrement dans les zones tropicales et subtropicales. Elle a représenté 99,7% des cas estimés de paludisme en Afrique subsaharienne en 2018 (27). Elle est la plus répandue dans le Sud du pays (94%) et la plus mortelle au Mali (13,28). Elle 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 (29). *P. falciparum* est responsable des formes cliniques potentiellement mortelles, notamment le neuropaludisme. Son temps d'incubation peut aller de 7-12 jours.

3.5.2 Plasmodium vivax

Il est rare en Afrique et très largement répandu en Amérique du Sud et en Asie. Les érythrocytes du groupe sanguin Duffy négatif (sujets originaires d'Afrique de l'Ouest en

majorité) ne possèdent pas le récepteur membranaire nécessaire à l'infection de l'érythrocyte par *P. vivax*. Récemment, les cas d'infection à *P. vivax* ont été décrits en Afrique (30) et en particulier au Mali (31). L'infection *P. vivax* est bénigne le plus souvent, bien que des formes graves aient été décrites. Elle est caractérisée par l'occurrence d'accès de reviviscences à distance de l'infection initiale (formes de rechute). Dans les zones d'endémie palustre, il peut avoir des retentissements graves sur l'état de santé des populations, notamment par l'intermédiaire des anémies chez l'enfant (29). Son incubation est de 11 à 13 jours avec souvent des rechutes tardives.

3.5.3 *Plasmodium ovale*

C'est une espèce plus présente en Afrique que *Plasmodium vivax*, en raison de sa capacité à infecter les érythrocytes du groupe sanguin Duffy négatif ;

Il est essentiellement responsable d'une fièvre tierce bénigne comme *P. vivax* dont il reste très proche, en Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest. Son temps d'incubation est de 15 jours mais peut aller jusqu'à 4 ans. L'espèce *Plasmodium ovale* est constituée de deux sous espèces *P. ovale wallikeri* et *P. ovale curtisi*, toutes les deux également pathogènes pour l'Homme (32,33).

3.5.4 *Plasmodium malariae*

Il sévit sur les trois continents, de manière beaucoup plus sporadique. Il se différencie des autres espèces par un temps d'incubation plus long (15-21 jours), par différente période de la fièvre (cycle érythrocytaire de 72 heures responsable d'une fièvre quarte) et surtout responsable d'accès qui peuvent persister longtemps (jusqu'à 20 ans) dans l'organisme. Les manifestations cliniques dues à l'infection *Plasmodium malariae* sont bénignes mais peuvent parfois entraîner des complications rénales (29).

3.5.5 *Plasmodium knowlesi*

Il sévit en Asie du sud-est (particulièrement en Malaisie, à Bornéo) (34) , en zone forestière car il infectait 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 et aucune chimiorésistance n'a été observée (29).

3.5.6 *Plasmodium cynomolgi*

Une souche animale, a été accidentellement décrite pathogène humain (35).

3.6 Mode de transmission /Cycle du parasite :

3.6.1 Mode de transmission :

3.6.1.1 Transmission par piqûre d'anophèle femelle infestée :

Elle est assurée par des anophèles femelles anthropophiles âgés, porteurs de sporozoïtes dans leurs glandes salivaires. Lors d'un repas sanguin chez un sujet infesté, l'anophèle ingère les formes plasmodiales infectantes. Ces plasmodies sont inoculées à un sujet sain lors d'une nouvelle piqûre. Ce mode de transmission est le plus habituel (35).

3.6.1.2 Transmission par transfusion sanguine ou accident :

Elle résulte de la transfusion de sang parasité provenant de donneurs plus ou moins anciennement infestés apparemment sains : c'est « le paludisme de seringue », rencontré chez les malades transfusés, les toxicomanes etc (35).

3.6.1.3 Transmission congénitale :

C'est la transmission de la mère à l'enfant par le sang placentaire. C'est le paludisme congénital (36,37).

Un certain nombre de facteurs favorise la transmission du paludisme :

- **La température :** Le cycle sporogonique nécessite une température minimale de 15° C pour *P. vivax*, *P. malariae* et 22°C pour *P. falciparum*. La température optimale se situe autour de 27°C pour *P. ovale*.
- **L'eau et l'humidité :** Les eaux stagnantes constituent les gîtes larvaires. Les pluies, en entretenant ces eaux, participent à la multiplication des vecteurs et à l'endémie palustre. L'humidité influe positivement sur la longévité du vecteur.
- **Les facteurs anthropiques :** Des modifications du réseau hydrographique (barrage et irrigations) entraînent la prolifération des vecteurs. Les modifications des couverts végétaux, la déforestation, favorisent la multiplication des espèces dans les mares ensoleillées. Le développement des transports, favorisant les mouvements de population, entraîne une dissémination des vecteurs. Les conditions socio-économiques défavorables, peuvent favoriser la transmission.

3.6.2 Cycle du parasite :

3.6.2.1 Cycle du Plasmodium chez l'anophèle femelle :

Le vecteur du parasite ainsi que son hôte primaire est la femelle d'un moustique du genre Anophèles. Les jeunes moustiques ingèrent le parasite pour la première fois lors d'un repas sanguin (nécessaire à cette femelle pour sa production d'œufs) chez un sujet humain infecté.

Une fois ingérés, les gamétocytes de plasmodium se différencient en gamètes mâles et femelles puis s'unissent pour former un zygote mobile, appelé **ookinète**, qui pénètre la paroi stomacale du moustique pour devenir un **oocyste** sphérique, dont le noyau va se diviser à de multiples reprises pour former des sporozoïtes. La durée de cette maturation est étroitement dépendante de la température extérieure. Par exemple pour *P. falciparum* : pas de maturation en dessous de 18°C ou au-dessus de 35°C, elle est maximale vers 24°C. Quand l'oocyste rompt, il relâche les sporozoïtes qui migrent dans le corps du moustique jusqu'aux glandes salivaires d'où ils peuvent infecter un nouvel hôte humain lors d'un nouveau repas sanguin, en traversant la peau avec la salive.

3.6.2.2 Cycle du Plasmodium chez l'Homme :

3.6.2.2.1 Phase hépatique

Les sporozoïtes infectieux injectés à l'homme, lors d'une piqûre par une femelle d'anophèle infectée, circulent rapidement (moins d'une demi-heure) dans le sang et la lymphe jusqu'au foie dans lequel il est séquestré en grande partie grâce aux motifs adhésifs de la protéine majoritaire de son enveloppe (protéine circumsporozoïte ou CSP : Cystéine String protein), pour ensuite infecter les hépatocytes. Cette crise pré-érythrocytaire hépatique qui va durer de 7 à 15 jours pour *P. falciparum*, de 15 jours à 10 mois pour *P. vivax* et *P. ovale*, 3 semaines pour *P. malariae* permettra au parasite de poursuivre son cycle. Les sporozoïtes qui n'atteindront pas le foie seront soit éliminés par les phagocytes, soit incapables de poursuivre leur évolution s'ils atteignent d'autres organes. Une première transformation arrondit cette forme « cryptozoïte » (Kruptos) signifiant « caché ») en un élément uni nucléé (avec un seul noyau) appelé trophozoïte, qui est l'occasion pour le parasite de se multiplier directement (il en est toujours ainsi pour *P. falciparum*), par schizogonie, pendant une semaine à quinze jours aboutissant à un énorme schizonte (nom donné au protozoaire lorsqu'il devient actif après la phase d'incubation) de 40 à 80 µm. Ce corps bleu (parce que constitué d'un cytoplasme bleu pâle lorsqu'il est coloré au May Grünwald-Giemsa) bourgeonne, tout en perdant de sa mobilité, de manière à émettre des vésicules, contenant les jeunes mérozoïtes qui seront transférés dans le sang, initiant ainsi le stade érythrocytaire, c'est-à-dire l'infection des globules rouges. Cependant, certains mérozoïtes de *P. ovale* ou *P. vivax* peuvent rester cachés dans le foie plusieurs années, voire la vie entière pour *P. malariae*, avant de se réaliser en vagues successives. Cette phase du parasite est appelée « phase dormante » : le Plasmodium ne se réplique pas, mais dort, d'où le nom « hypnozoïte » (du grec qui est Hypnos l'antique Dieu grec du sommeil).

3.6.2.2.2 Phase de transfert

Les vésicules sont libérées dans les sinusoides hépatiques (vaisseaux capillaires du foie faisant la jonction entre celui-ci et le réseau sanguin) pour rejoindre ensuite la circulation sanguine et y répandre un flot de jeunes mérozoïtes « pré-érythrocytaires » prêts à infecter les globules rouges. Chaque cellule de foie infectée contient environ 100000 mérozoïtes. C'est une véritable technique de « cheval de Troie » qui est ici utilisé pour passer des cellules hépatiques au sang. L'imagerie in vivo a montré en 2005-2006 chez des rongeurs que les mérozoïtes étaient capables de fabriquer des cellules mortes leur permettant de quitter le foie pour la circulation sanguine en échappant ainsi au système immunitaire. Ils semblent à la fois guider « ce véhicule » et s'y cacher en masquant les signaux biochimiques qui alertent normalement les macrophages. Il y a peut-être là une piste nouvelle pour des médicaments actifs ou un vaccin anti-stade-exo érythrocytaire avant le stade de l'invasion des globules rouges.

3.6.2.2.3 Phase sanguine :

Au début de la longue phase sanguine : les mérozoïtes s'accrochent aux globules rouges, les envahissent, s'y développent en trophozoïtes puis s'y divisent (schizonte). En 2011, une équipe internationale a découvert que parmi les récepteurs de surface du globule rouge permettant l'entrée du parasite, l'un d'eux est indispensable à cette pénétration (confirmé avec toutes les souches testées en ce qui concerne *P. falciparum*); ce récepteur devient de ce fait une cible pour de futures recherches d'un vaccin. En se diffusant, les mérozoïtes font éclater les globules rouges (c'est l'hémolyse). Ce sont ces éclatements brutaux et synchrones qui sont à l'origine des accès de fièvre. Le temps qui s'écoule entre la pénétration d'un parasite dans un globule rouge et l'éclatement de celui-ci est assez constant et atteint chez l'être humain 48 heures pour *P. vivax*, *P. ovale* et *P. falciparum* (fièvres tierces) et 72 heures pour *P. malariae* (fièvre quarte). La destruction des globules rouges provoque une anémie et, dans le cas du paludisme cérébral, la mort intervient à la suite d'une obstruction des vaisseaux sanguins du cerveau par les globules rouges infectés. Cette destruction de globules rouges s'accompagne de la libération d'hémozoïne, qui va perturber le fonctionnement de l'hypothalamus (production de cytokine comme le TNF α) et causer de très fortes fièvres qui peuvent aller jusqu'à l'hyperpyrexie. L'éclatement des schizontes mûrs ou « rosaces » termine le premier cycle schizogonique érythrocytaire en libérant dans le sang, avec les déchets du métabolisme plasmodial (pigments et débris cellulaires du globule rouge), une nouvelle génération de Plasmodium, les mérozoïtes « érythrocytaires » capables de réinfecter d'autres globules

rouges. Une succession régulière de cycles semblables va suivre, qui seront progressivement remplacés (les défenses immunitaires s'organisant) par des cycles érythrocytaires gamogoniques préparant les formes sexuées. Les trophozoïtes arrêtent de se diviser et modifient leur rapport nucléo plasmatique. Ces formes de trophozoïte avec un noyau volumineux et un cytoplasme densifié sont des gamétocytes mâles et femelles, qui vont demeurer en attente dans le sang. Les parasites lors de cette phase n'ont aucune chance de survie dans l'être humain : ils restent vivants une vingtaine de jours puis disparaissent. Ils ne pourront poursuivre leur évolution que chez le moustique. En ce moment, si un anophèle femelle pique une personne malade, il absorbe des gamétocytes contenus dans le sang, et un nouveau cycle, sexué cette fois, débute dans le moustique. Les sporozoïtes produits par cette reproduction passent dans la salive du moustique, qui peut infecter un nouvel hôte, et ainsi de suite pour *P. falciparum* c'est là tout le cycle de vie. Avec les autres Plasmodium, certains mérozoïtes pré-érythrocytaires, ne gagnent pas le sang directement, mais s'attaquent à de nouveaux hépatocytes : c'est le début des cycles exo-érythrocytaires secondaires qui vont entretenir la parasitose dans le foie pendant deux ou trois ans pour *P. ovale*, 3 à 5 ans ou plus pour *P. vivax* et pendant la vie entière pour *P. malariae* (32).

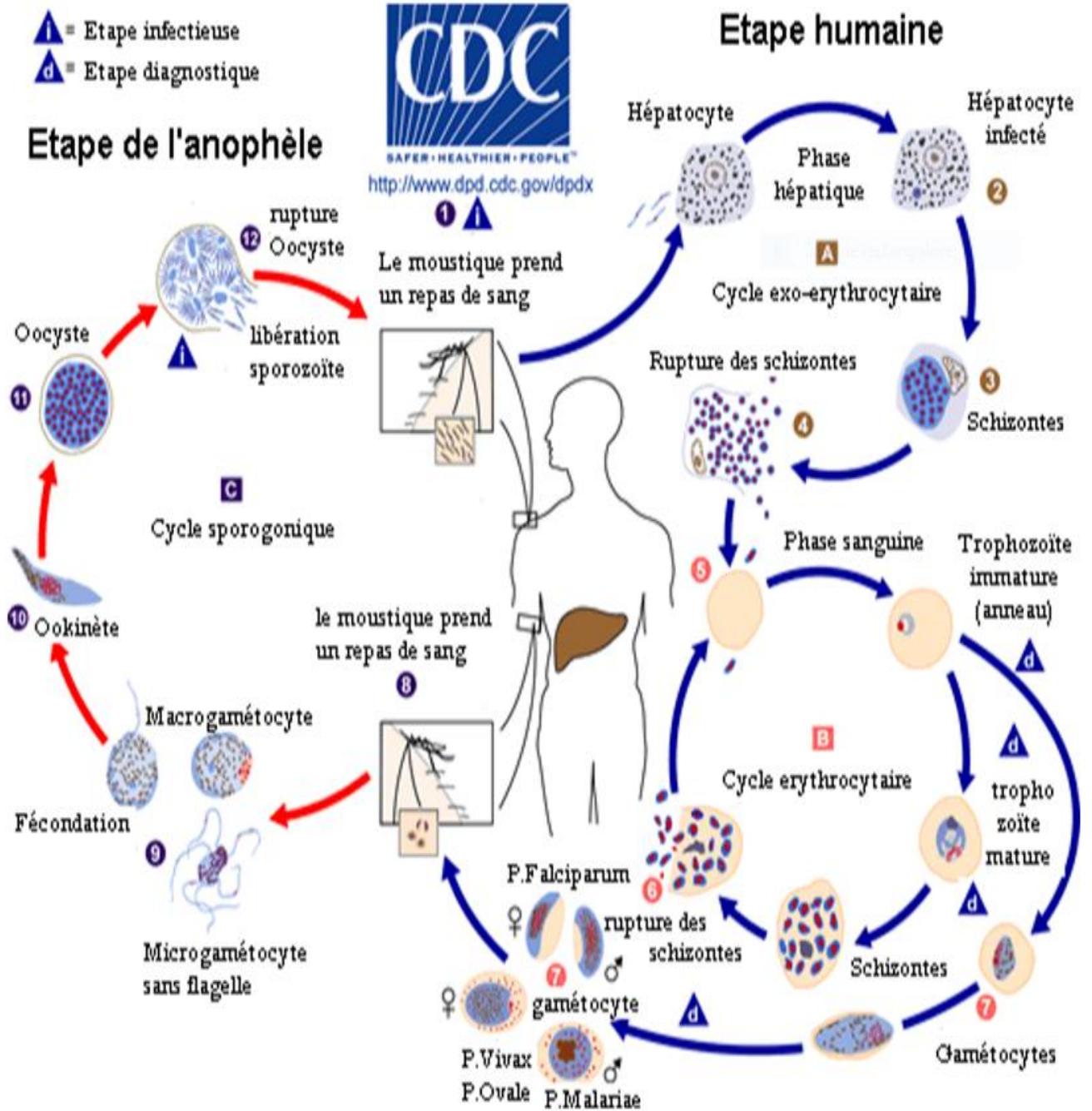


Figure 2: Cycle de développement du Plasmodium.

[http : www.dpd.cdc.gov / dpd](http://www.dpd.cdc.gov/dpd)

3.7 Diagnostic :

3.7.1 Paludisme simple :

3.7.1.1 Physiopathologie :

La période d'incubation de la maladie est en moyenne de 10 à 15 jours et varie selon l'espèce et le mode de contamination. Après la pénétration des sporozoïtes (forme infestante du Plasmodium) dans l'organisme humain, ils s'installent dans le foie, envahissent les globules rouges entraînant ainsi leur destruction massive. Cette destruction s'accompagne d'une libération de substances pyrogènes. Par la suite il va se produire un éclatement synchrone des rosaces contenues dans les globules rouges. En l'absence de traitement ce phénomène se répète toutes les 48 heures (fièvre tierce), ou toutes les 72 heures (fièvre quarte) selon l'espèce parasitaire en cause. La libération du pigment malarique (substance pyrogène issue de la dégradation de l'hémoglobine en hémozoïne) dans la circulation sanguine est responsable de la fièvre. La destruction des globules rouges entraîne l'anémie et la libération de l'hémoglobine transformée en bilirubine libre par le foie va faire apparaître le subictère.

3.7.1.2 Diagnostic clinique :

Le paludisme simple se caractérise essentiellement par une fièvre (Température axillaire \geq à 37,5°C) avec souvent des céphalées, des myalgies, la faiblesse, des frissons et des courbatures. Dans la plupart des cas, le patient est juste mal en point ou fatigué et n'a pas d'appétit. Les jeunes enfants peuvent avoir de douleurs abdominales, des vomissements et de l'anorexie. La fièvre au début peut atteindre 39,5 à 40°C et alterner avec :

- Des périodes de chaleur (3 heures). Les frissons disparaissent mais la peau devient brûlante et sèche avec une température de (40 -41°C).
- De sueurs (3 heures) : la fièvre disparaît rapidement et le malade est couvert de sueurs abondantes. La pression artérielle remonte. La crise est suivie d'une sensation de soulagement et de fatigue. L'évolution du paludisme simple est favorable sous traitement.

En cas de méconnaissance de la maladie ou en absence de traitement il peut y avoir :

- Un renouvellement périodique des accès de fièvre tierce (1 jours sur 2) pour *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*); et fièvre quarte (1 jour sur 3) pour *P. malariae* ; - une évolution vers l'accès pernicieux (*P. falciparum*)
- Une régression(38,39).

- Réapparition (au bout de plusieurs mois ou années) avec installation du paludisme viscéral évolutif).

3.7.1.3 Diagnostic biologique :

Il n'y a pas de signes cliniques spécifiques au paludisme comme c'est le cas dans beaucoup d'autres affections. Ainsi, il peut être confondu avec certaines infections telles que la méningite, l'hépatite virale, la fièvre typhoïde.... Seul le diagnostic biologique constitue la preuve du paludisme. On le fait avec les examens suivants :

3.7.1.3.1 La Goutte épaisse (GE) :

Elle est l'examen de référence de l'Organisation Mondiale de la Santé. Elle est largement utilisée pour le diagnostic de routine. Sa sensibilité est de 10 à 20 fois plus élevée que celle du frottis mince (FM). Le problème du diagnostic d'espèce se pose plus rarement et l'incertitude est le plus souvent sans conséquence sur la conduite thérapeutique. La densité parasitaire est estimée par la quantification leucocytaire. La GE, avec un technicien expérimenté est extrêmement sensible, détecte des parasitemies de 5 à 10 parasites /microlitre de sang.

3.7.1.3.2 Le Frottis mince (FM) :

Permet d'effectuer l'étude morphologique des hématozoaires et le diagnostic différentiel entre les espèces plasmodiales. Son délai d'exécution est court par rapport à celui de la GE. Son inconvénient est qu'il ne permet pas de détecter des parasitemies de faible densité.

3.7.1.3.3 Test QBC (quantitative buffy-coat) :

Le principe consiste à centrifuger le tube contenant le sang mélangé à l'acridine orange. Avec le microscope à fluorescence à l'objectif 50 en immersion, on fait la mise au point au niveau de la couche leucocytaire et les parasites sont recherchés au niveau de la couche érythrocytaire dont les noyaux sont colorés en vert par l'acridine orange. Cette méthode ne permet pas de porter un diagnostic d'espèces ni une densité parasitaire.

3.7.1.3.4 Tests de diagnostic rapide (TDR) :

- Parasight F : Il consiste en la recherche dans le sang total de l'antigène protéique riche en histidine de type II (HRPII) du Plasmodium falciparum
- OptiMAL IT : Il consiste à mettre en évidence dans le sang le lactate déshydrogénase (LDH) du Plasmodium falciparum et du P. vivax
- Paracheck : Il consiste en la recherche dans le sang de l'antigène protéique de type HRP-2 du Plasmodium falciparum.

- SD-Bioline malaria : Le test SD BIOLINE Malaria Ag est un test qualitatif rapide permettant la détection de l'antigène HPR-2 et de la lactate déshydrogénase du Plasmodium (pLDH) de Plasmodium falciparum dans le sang total humain.

3.7.1.3.5 Diagnostic moléculaire :

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(20).

3.7.1.3.6 Polymerase Chain Reaction (PCR):

La Réaction en Chaîne par Polymérisation ; Elle est plus sensible (0,001 à 0,005 parasites / µl de sang) et plus couteuse que les autres.

3.7.1.3.7 L'Amplification iso thermique à médiation par boucle (LAMP):

On procède à une extraction par ébullition et centrifugation, avec amplification par méthode isotherme. Le résultat est déterminé par turbidité ou fluorescence. La technique convient à une utilisation sur le terrain. Le seuil limite de détection est 0,2 - 2 parasites/µl et la durée du résultat est de 30 minutes avec un scanner pour tubes.

3.7.2 Paludisme grave et compliqué :

Le paludisme est une maladie parasitaire potentiellement mortelle transmise par des moustiques.

Les personnes à risque de faire les formes graves de la maladie sont :

- Les enfants dans les régions de forte endémicité, en particulier ceux âgés de six mois à cinq ans et les femmes enceintes ;
- Les personnes de tout âge dans les régions de faible endémicité ;
- Les voyageurs venant de régions où il n'existe pas de transmission de paludisme à *P. falciparum* qui se rendent dans une région impaludée ;
- Les personnes qui retournent dans les régions fortement endémiques après quelques années d'absence(40) ;

3.7.2.1 Définition :

L'OMS a défini en 2000 le paludisme grave comme la présence des formes asexuées de *Plasmodium falciparum* dans le sang, associée à un ou plusieurs critères de gravités dits majeurs (41) :

- **Troubles de la conscience** : score de Glasgow modifié inférieur ou égale à 9 chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans et le score de Blantyre inférieur ou égale à 2 chez le petit enfant et/ou convulsion à répétition (≥ 2 par 24 heures).
- **Une anémie sévère** se traduisant par un taux d'hématocrite $< 15\%$ (un taux d'hémoglobine < 5 g/dl) chez l'enfant et un taux d'hémoglobine < 7 g/dl chez l'adulte, en dehors de toute autre cause d'anémie.
- **Une insuffisance rénale** avec une excrétion urinaire < 2 ml/kg/24 heures et une créatinine sérique > 265 micromol/l soit 3mg/100ml.
- **Un œdème pulmonaire** ou syndrome de détresse respiratoire.
- **Une hypoglycémie** avec une glycémie $< 2,2$ mmol/l soit 0,4g/l.
- **Un collapsus circulatoire** qui se manifeste par une tension artérielle systolique < 50 mmHg chez l'enfant de 1 à 5 ans ou < 70 mmHg chez l'enfant de plus de 5 ans associée à une peau froide et moite ou une différence de température centrale et périphérique supérieure à 10°C .
- **Des hémorragies spontanées** diffuses ou CIVD.
- **Des convulsions** spontanées répétées plus de deux fois par 24 heures malgré des mesures de refroidissement.
- **Une hyperlactacidémie** : (> 5 mmol/l)
- **Acidose métabolique** : Avec un pH artériel $< 7,25$ ou un taux plasmatique de bicarbonate < 15 mmol/l
- **Une hémoglobinurie** macroscopique.
- **Une prostration**, c'est-à-dire une faiblesse généralisée, de sorte que le patient est incapable de s'asseoir, de se tenir debout ou de marcher sans assistance.
- **Détresse respiratoire** : Respiration profonde et rapide
- **Une hyperparasitémie** avec une densité parasitaire supérieure à 4% chez les sujets non immuns et à 20% chez les sujets immuns.
- **Un ictère** clinique ou une élévation de la bilirubine totale supérieure à 50 micromol/l.

3.7.2.2 Description des formes :

3.7.2.2.1 Paludisme cérébral :

Les concepts physiopathologiques du paludisme grave font intervenir trois mécanismes : le phénomène de séquestration, la participation du système à médiation cellulaire et le rôle des cytokines macrophagiques.

3.7.2.2.1.1 Le phénomène de séquestration :

Trois mécanismes ont été identifiés : l'auto-agglutination, le rosetting et la cytoadhérence.

- **L'auto agglutination des hématies parasitées** : les érythrocytes infectés s'agglutinent et forment des micro-agrégats susceptibles d'obstruer les capillaires profonds.
- **Le rosetting** : les globules rouge parasites âgés, présentent des protubérances knobs qui adhèrent entre elles et aux hématies non parasitées en formant des rosettes. Ces rosettes constituent un mode de protection pour le parasite et exercent un effet délétère pour l'hôte en induisant une séquestration capillaire.
- **La cyto-adhérence** des hématies parasitées à l'endothélium vasculaire ou aux cellules trophoblastiques placentaires permet au plasmodium de se développer plus facilement grâce à un environnement gazeux favorable

3.7.2.2.1.2 Mécanisme immunologique :

Le paludisme sévère est une maladie à la fois vasculaire (microcirculation) et métabolique :

- **Vasculaire** du fait de la cytoadhérence : les cytokines comme le TNF contribuent dans l'expression des récepteurs endothéliaux de surface en augmentant la cytoadhérence et l'obstruction vasculaire.
- **Métabolique** du fait de la consommation du glucose et la production de l'acide lactique par le parasite en plus de l'effet de l'hypoglycémie due au TNF (souvent par IL-1) et le traitement à base de la quinine. Ceux-ci entraînent un excès d'acide lactique, avec acidose tissulaire.

3.7.2.2.2 Anémie sévère :

L'anémie résulte de la lyse aiguë des hématies parasitées et non parasitées par le biais des rosettes et la séquestration des globules rouges dans les capillaires profonds associées à une dysérythropoïèse médullaire au cours des premiers jours et explique les réticulocytoses basses constatées dans le paludisme.

3.7.2.2.3 La défaillance rénale :

Les problèmes rénaux qui persistent sont dus à une nécrose aiguë des tubules suite à la séquestration des hématies parasitées, l'hémoglobinurie et l'hypotension consécutive au collapsus.

3.7.2.2.4 L'œdème pulmonaire :

L'œdème pulmonaire peut être accéléré par une surcharge provenant de l'administration excessive de liquide par voie parentérale qui provoque l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire. Plus couramment, l'œdème pulmonaire se manifeste par la détresse respiratoire chez l'adulte et il survient alors que la pression artérielle pulmonaire est normale.

3.7.2.2.5 L'hypoglycémie :

L'hypoglycémie est une complication du paludisme grave. Elle est due à la consommation accrue de glucose par le parasite, à la baisse de la néoglucogenèse et à l'hyper insulinisme due à la quinine.

3.7.2.2.6 L'hémoglobinurie :

Elle est due à une hémolyse massive intra cellulaire.

3.8 Traitement :

Au Mali, la gratuité des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA), des tests de diagnostic rapide (TDR) et des kits de traitement du paludisme grave (artésunate, artémether ou quinine) aux femmes enceintes et aux enfants de moins de cinq ans d'une part et la forte subvention chez les adolescents et les adultes venant en consultation curative dans les structures publiques, parapubliques de santé d'autre part est une stratégie qui a permis de réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme.

Avant de choisir la stratégie thérapeutique à mettre en œuvre, il convient de déterminer si le patient est atteint d'une forme grave ou non de paludisme. Pour cela, 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 formes asexuées de *P. falciparum* dans le sang, fait porter le diagnostic d'accès palustre grave. La présence de vomissements malgré l'absence de critères

de gravité rend nécessaire une prise en charge avec de l'artésunate ou la quinine par voie parentérale (13).

Tableau I: Politique de prise en charge du paludisme au Mali.

Catégories	Traitement
Paludisme simple	Artémether-Luméfantrine Artésunate-pyronaridine Dihydroartémisinine-pipéraquline
Paludisme grave et compliqué	Artésunate injectable Artémether injectable Quinine injectable
Traitement préventif intermittent	Sulfadoxine-pyriméthamine (chez les femmes enceintes) ; Amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine (chez les enfants de moins de 5 ans en étape de mise en échelle)
Traitement pré-transfert	Artésunate injectable Artésunate intrarectal

3.8.1 Traitement curatif :

3.8.1.1 Paludisme simple :

Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) constituent actuellement les traitements de première intention du paludisme simple dans les pays endémiques. Le but est d'assurer un traitement efficace, court, abordable et bien toléré en retardant l'apparition et la diffusion de la résistance aux dérivés de l'artémisinine et aux molécules partenaires (42). L'utilisation des CTA a été recommandée par l'OMS depuis 2001 (43). Les dérivés de l'artémisinine agissent rapidement et entraînent une réduction considérable de la charge parasitaire. Ce qui permet une résolution rapide des manifestations cliniques. Ils possèderaient aussi une activité gamétocytocide capable de réduire le risque de transmission de la maladie. La molécule partenaire assure le relais de la destruction des parasites dû à sa plus longue demi-vie (44).

De nos jours, 6 combinaisons sont recommandées par l'OMS : Artémether-Luméfantrine, Artésunate-Amodiaquine, Artésunate-méfloquine, Artésunate-sulfadoxine-pyriméthamine, Dihydroartémisinine-pipéraquline, Artésunate-pyronaridine.

○ **L'artémether-luméfantrine**

C'est une combinaison fixe de l'artémether et de la luméfantrine le plus souvent sous forme de 20mg d'artémether et 120mg de luméfantrine. Cette combinaison est utilisée dans un schéma de 6 doses administrées aux heures H0, H8, H24, H36, H48 et H60, avec des aliments riches en lipides, pendant 3 jours. Soit 1 comprimé par prise de 5 à <15kg, 2 comprimés par prise de 15 à <25kg, 3 comprimés par prise de 25 à <35kg et 4 comprimés par prise lorsque le poids \geq 35kg. Cette bithérapie, comprenant un dérivé de l'artémisinine d'action rapide, est très efficace et largement préconisée (13,29).

○ **L'artésunate-amodiaquine**

La formulation libre en blister composée de 50 mg d'artésunate et de 200 mg correspondant à 153mg d'amodiaquine base a été mise au point. Toutefois c'est la coformulation de cette combinaison développée par l'organisme Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi) qui est largement recommandée. En coformulation, les comprimés sont dosés à 25/67.5 mg, 50/135 mg ou 100/270mg d'artésunate et d'amodiaquine respectivement. Les doses thérapeutiques recommandées sont comprises entre 2-10mg/kg d'artésunate par jour et 7,5-15mg/kg d'amodiaquine par jour pendant 3 jours. L'artésunate-amodiaquine a démontré son efficacité dans les zones où le taux de guérison à 28 jours avec l'amodiaquine en monothérapie excède 80% (45).

○ **L'artésunate-méfloquine**

L'artésunate-méfloquine est une combinaison disponible sous forme de co-blister (plaquette) mais aussi sous forme de combinaison fixe. Cette combinaison a été d'abord largement utilisée en Asie du Sud-est et en Amérique du Sud. La posologie recommandée est de 4mg/kg d'artésunate et 25mg/kg de méfloquine par jour pendant 3 jours.

○ **L'artésunate+sulfadoxine-pyriméthamine**

Il s'agit d'une combinaison libre d'artésunate et de sulfadoxine-pyriméthamine conditionnés dans un même blister (plaquette) avec des comprimés d'artésunate dosés à 50 ou 100mg et des comprimés à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine. La dose de traitement recommandée est de 4mg/kg d'artésunate par jour pendant 3 jours et de 25mg/kg de sulfadoxine et 1,25mg/kg de pyriméthamine en dose unique.

○ **La dihydroartémisinine-pipéraquine**

C'est une combinaison fixe composée de 40mg de dihydroartémisinine et de 320 mg de pipéraquline pour la forme comprimée. Il existe aussi la forme de suspension buvable de 60ml pour les nourrissons avec 90mg de dihydroartémisinine et 720mg de pipéraquline. La posologie est d'une seule prise par jour pendant 3 jours. Pour la forme pédiatrique, la posologie est de: 5ml/prise entre 3,5-5kg, 10ml/prise entre 5-9kg, 15ml/prise entre 9-12kg et 20ml/prise entre 12-17kg. Pour la forme comprimée, elle est de: 1 comprimé/prise entre 10-19,9kg, 2 comprimés/prise entre 20-39,9kg et 3 comprimés/prise à partir de 40kg. Elle fournit une longue protection contre la réinfection palustre plus que toutes les autres CTA à cause de la longue demi-vie de la pipéraquline (23jours).

○ **Artésunate-pyronaridine (Pyramax) :**

C'est une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine indiqué dans la prise en charge du paludisme simple chez les adultes et les enfants de plus de 5kg dans les zones d'endémie palustre. Il existe deux présentations :

Pédiatrique : Forme en sachet 60/20mg en prise unique par jour en raison de : 1sachet (5-<8kg), 2sachets (8-<15kg) et 3sachets (15-20kg).

Adulte : Forme en comprimé 180/60mg en prise unique par jour en raison de : 1comprimé (20-<24kg), 2comprimés (24-<45kg), 3comprimés (45-<65kg) et 4comprimés (65 et plus).

3.8.1.2 Paludisme grave et compliqué

- **L'Artésunate injectable :** C'est le médicament de première intention selon la nouvelle recommandation de l'OMS dans le traitement du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte ainsi que chez l'enfant. Elle doit être administrée en raison de 2,4 mg/kg (adultes et enfants de plus de 20kg) et 3mg/kg (enfants de moins de 20kg) de poids corporel 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 jusqu'à ce que le patient puisse prendre ses médicaments par voie orale. Si l'on n'a pas d'artésunate injectable, il peut être remplacé par :
- **Artéméther injectable :** Il est donné en raison de 3, 2 mg/kg de poids corporel à l'admission (sans dépasser 160mg) puis 1,6 mg/kg par jour (sans dépasser 80mg par injection quel qu'il soit le poids).
- **Quinine injectable :** Dose de charge est de 20 mg de sel de quinine/kg à l'admission, puis 10 mg/kg toutes les 8h. Chaque dose est administrée en perfusion intraveineuse, diluée dans 10 ml/kg de soluté isotonique, en 2 à 4 heures avec une vitesse de perfusion

ne dépassant pas 5 mg de sel de quinine/kg par heure. Tout ceux-ci par IV jusqu'à ce que la voie orale soit possible. Lorsque le malade est à mesure de prendre les médicaments par voie orale, on poursuit la prise en charge en faisant un traitement complet de CTA (46).

3.8.1.3 Traitement pré-transfert selon l'OMS.

o Adultes et les enfants de plus de 6 ans :

Pour les cas de paludisme grave où le traitement complet de cette forme de paludisme n'est pas possible mais où des injections sont disponibles, les adultes et les enfants devront recevoir une dose intramusculaire (IM) unique d'artésunate et être transférés immédiatement dans un établissement approprié pour la poursuite des soins. Lorsque de l'artésunate en IM n'est pas disponible on utilisera de l'Artéméther en IM ou, si cette option n'est pas non plus disponible, de la quinine en IM.

o Enfants de moins de 6 ans :

Lorsque l'artésunate IM n'est pas disponible, les enfants de moins de 6 ans devront être traités avec une dose rectale unique (10 mg/kg de poids corporel) d'artésunate et être transférés immédiatement dans un établissement approprié pour la poursuite des soins.

Les options thérapeutiques de pré transfert recommandées, par ordre de préférence décroissant sont : artésunate IM, artésunate par voie rectale, Artéméther IM, quinine IM (47).

3.8.2 Prévention du paludisme :

La prévention du paludisme repose sur des mesures individuelles et collectives. Pour être efficace, cette prévention doit associer la protection contre les piqûres de moustiques (c'est la première ligne de défense vis-à-vis du paludisme) et la chimio prophylaxie médicamenteuse. Il ne faut cependant pas oublier qu'aucune protection n'est fiable à 100 %.

3.8.2.1 Mesures individuelles :

✓ A l'extérieur des habitations :

- o Porté des vêtements longs (le soir) couvrants le corps ;
- o Mettre des répulsifs sur les parties découvertes (attention au choix des produits chez l'enfant et la femme enceinte)
- o Utilisé des tortillons fumigènes ;
- o Faire la pulvérisation intra domiciliaire.

✓ A l'intérieur des habitations :

- Installé des moustiquaires aux portes et aux fenêtres ;
- Et/ou dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide ;
- 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.

En dehors des mesures sus-citées, qui sont comportementales, nous pouvons citer la chimio prophylaxie individuelle à base de molécules antipaludiques : sulfadoxine-pyriméthamine, Atovaquone-proguanil, Méfloquine, doxycycline ... ; La chimio prophylaxie est le complément des mesures de protection contre les moustiques. La décision de prescription d'une chimio prophylaxie et de son type dépend de l'évaluation du risque non seulement de transmission, mais également de la chloroquinorésistance(40).

3.8.2.2 Mesures collectives :

- **Destruction des gîtes larvaires :** Elimination des eaux stagnantes et les buissons aux environs des habitations ;
- **Les campagnes de distribution des moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée (MILD) :** Ces campagnes ont commencé au Mali en 2010 avec pour objectif d'assurer que chaque malien puisse dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide à longue durée.
- **Les campagnes de pulvérisation intra domiciliaire (PID) :** Débuter au Mali en 2009
- **Le traitement préventif intermittent du paludisme chez les femmes enceintes (TPIp) :** Débuter au monde en 2007 et mise à jour en 2012 (40) :
- **La chimio prévention du paludisme saisonnier :**

La CPS est une intervention recommandée par l'OMS depuis Mars 2012 dans les zones d'endémie palustre. Cette stratégie consiste à administrer une dose unique de SP accompagnée d'un traitement de trois jours avec de l'AQ une fois par mois pendant 3 à 4 mois au cours de la saison de transmission du paludisme chez les enfants âgés de 3 à 59 mois l'objectif étant de maintenir des concentrations thérapeutiques du médicament antipaludique dans le sang pendant la période où le risque de contracter le paludisme est plus élevé. Elle assure une prévention sûre et efficace contre les cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqués chez les enfants de 3 à 59 mois dans les zones de forte transmission saisonnière (48).

Zones cibles (8) :

- Zones où la transmission du paludisme et la majorité des cas cliniques surviennent sur une courte période d'environ quatre mois ;
- Zones où Le taux d'atteinte clinique du paludisme dépasse 0,1 par saison de transmission dans la tranche d'âge ciblée ;
- Zones où SP- AQ restent efficaces (efficacité > 90 %)

Critères d'éligibilité (49) :

- Enfants âgés de 3mois a 59mois ;
- Enfants ne souffrant pas d'allergies connues aux médicaments de la CPS ;
- Enfants n'ayant pas pris d'amodiaquine, de amodiaquine-pyriméthamine ou d'antibiotiques à base de sulfamides au cours des 4 semaines précédentes.
- Enfants en bonne santé apparente et pouvant prendre les médicaments par voie orale.

Posologie et effets secondaires des médicaments (50):

- Enfants de 03 à 11 mois **SP:** 250/12,5mg en dose unique

AQ: 76,5mg pendant 3 jours.

- Enfants de 12 à 59 mois **SP:** 500mg/25mg en dose unique

AQ: 153mg/j pendant 3 jours

L'administration de ces médicaments (SP et AQ) est le plus souvent succédée par l'apparition de certains troubles dits mineurs et transitoires :

- Vomissements, douleur abdominale, diarrhée, céphalées, fièvre, éruptions cutanées, démangeaisons, anémie et hépatotoxicité sont dus à l'AQ ;
- Eruptions cutanées, syndrome de Lyell ou de Stevens Johnson sont liés à la SP.

Contre-indications de la CPS (8):

La CPS ne doit pas être administrée à :

- Un enfant atteint d'une maladie aiguë grave ou incapable de prendre des médicaments par voie orale ;
- Un enfant séropositif pour le VIH et prenant du co-trimoxazole.
- Un enfant ayant eu une dose d'AQ ou de SP dans le courant du mois précédent.

- Un enfant allergique à l'un ou à l'autre de ces médicaments (AQ ou SP).

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 **(51)**.

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% **(52)**.

Au Mali, le PNLN a recommandé la CPS chez les enfants de moins de 5 ans en 2012. La première étude pilote a été réalisée en 2012 par les Médecins Sans Frontières (MSF) dans 42 aires de santé du district sanitaire de Koutiala. Cette étude a rapporté des résultats satisfaisants, notamment la réduction de 67% du nombre de cas du paludisme, 69% du taux d'admission aux centres de santé, 72% du taux de mortalité et 25% des cas de transfusion évitée chez les enfants.

Ensuite, la phase pilote a été élargie dans 5 districts à savoir Koutiala, Banamba, Bankass, Diré et San en 2013. En 2015, elle s'est étendue à 48 districts et c'est seulement en 2016 que tout le pays a bénéficié cette intervention, soit les 65 districts sanitaires. La période d'administration de la CPS est définie de manière à cibler la période durant laquelle le risque

de contracter le paludisme est le plus élevé pour les enfants, notamment entre juillet et octobre (53).

4 METHODOLOGIE

4.1 Le lieu d'étude :

L'essai a été mené dans la ville de Bandiagara, au Mali, région de Bandiagara, 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 phase 2 (54).

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

4.2 Période et type d'étude :

Il s'agissait d'un essai clinique de phase IV randomisée double aveugle avec 3 bras de traitement dans un rapport de 1 : 1 : 1 : DHA-PQ vs SP-AQ vs Albendazole d'une durée de 12 mois.

4.3 Population d'étude :

Il s'agit d'enfants d'âge scolaire, âgés de 6 à 15 ans, vivant à Bandiagara, Mali.

4.4 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
- Absence d'antécédent connu de réaction d'hypersensibilité aux médicaments utilisés.

4.5 Critères de non-inclusion :

- Présence d'anomalies biologiques mises en évidence pendant l'inclusion ;
- Présence d'une maladie aiguë 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.

4.6 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 (55). 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 10% 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.

4.7 Méthode d'allocation des traitements

Des codes séquentiels répartis en trois groupes ont été générés par ordinateur. Les codes séquentiels ont été attribués 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. Nous avons tenu à ce qu'il ait le minimum de différence physique quant à l'aspect des médicaments afin de réduire les risques

d'identification du traitement par les enfants. 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.

4.8 Techniques d'étude et variables mesurées

4.8.1 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.

4.8.1.1 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.).

4.8.1.2 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 mamelonnaire 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.

4.8.1.3 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.

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.

4.8.2 Étude biologique :

Elle a consisté au diagnostic du paludisme, à la détection des porteurs de Plasmodium par la technique de la goutte épaisse ou par les tests de diagnostic rapide et à aussi à la détection des cas d'anémie à l'aide d'un hémoglobinomètre.

4.8.2.1 Technique de la goutte épaisse et du frottis mince (selon la technique standard OMS 1982)

4.8.2.1.1 Matériel :

Lames porte-objets, vaccinostyles, gants stériles, bac de coloration, solution de Giemsa 10% ; eau distillée ; râtelier, séchoir, boîte de collection type OMS, minuterie, alcool, coton hydrophile, microscopes, huile d'immersion.

4.8.2.1.2 Mode opératoire :

La désinfection d'un des doigts d'une main, de préférence un doigt de la main gauche avec un tampon d'alcool. A l'aide d'un vaccinostyle stérile, on fait une ponction capillaire d'un coup sec. La première goutte de sang est éliminée à l'aide d'un coton sec, ensuite une goutte de sang est déposée au centre d'une lame étiquetée (portant la date, le numéro et le jour de suivi), à l'aide de l'extrémité d'une autre lame faire des mouvements circulaires et centrifuges jusqu'à atteindre un cercle d'environ 1 cm de diamètre.

Après les lames étaient déposées dans la boîte de collection type OMS pour le séchage.

La coloration des lames a été effectuée avec le Giemsa dilué à 10 % dans l'eau tamponnée pH=7,2 pendant 15 mn.

4.8.2.1.3 Examen microscopique :

La lecture des lames était faite après séchage à l'aide d'un microscope optique binoculaire (marque Olympus CX 31) à l'objectif 100 avec l'huile d'immersion.

La méthode leucocytaire quantitative (sur la base de 7500 leucocytes par mm³ de sang) a été utilisée pour la détermination de la parasitémie. Le nombre de parasites était compté sur 300 leucocytes et la parasitémie exprimée selon la formule suivante : $P=N \times GB/L$

P est le nombre de parasites par mm³ de sang

N est le nombre de parasites comptés sur L leucocytes

L est le nombre de leucocytes comptés (300).

GB est le nombre de leucocytes (globules blancs) dans la formule sanguine du sujet Le nombre exact de leucocytes n'ayant pas été déterminé chez les participants au cours des évaluations biologiques, nous avons estimé le nombre moyen de leucocytes à 7500 / mm³ de sang.

Pour le calcul de la parasitémie par mm³ de sang nous avons utilisé la formule ci-dessous :

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

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

4.8.2.2 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, 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.

Ces mêmes échantillons ont été collectés à chaque épisode clinique de paludisme.

4.8.3 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.

4.8.4 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.

4.8.5 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.

4.8.6 Critères de jugement :

Les critères de jugement primaire étaient :

- La proportion de l'incidence du paludisme clinique.

Les critères de jugement secondaires seront :

- La prévalence de gamétocyte de *P. falciparum* chez les enfants d'âge scolaire lors d'enquêtes transversales ;
- Prévalence de l'infection palustre chez les enfants d'âge scolaire lors d'enquêtes transversales ;

4.8.7 Définitions opérationnelles :

Paludisme clinique : Présence de formes asexuées de *P. falciparum* à la goutte épaisse associée à la présence de signes évocateur de paludisme tel que : fièvre/frissons, myalgie/courbature, céphalées, nausées, vomissement, diarrhée, douleur abdominale.

Paludisme infection : portage asymptomatique du Plasmodium

4.9 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 et analysée avec le logiciel R. Studio version 3.6.3 et le logiciel SPSS version 22.

Les données catégorielles ont été représentées en utilisant des nombres et des pourcentages. Pour la détermination de l'efficacité des médicaments de la CPS sur le paludisme maladie et le paludisme infection, nous avons déterminé les incidences par bras de traitement et comparer chaque bras au bras control, en utilisant le ratio de Risque Relatif. Après transformation logarithmique des densités parasitaires des différents bras de traitement, celles-ci ont été comparé en utilisant le test ANOVA. Pour l'analyse du temps à l'événement dans les différents bras de traitement, nous avons utilisé la courbe de survie de Kaplan – Meier et le test Log Rank.

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

4.10 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). Nous avons obtenu la permission communautaire des autorités locales (autorités administratives, coutumières, scolaires, les notables). Nous avons obtenu le consentement éclairé des parents de tous les participants à l'étude. 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 25 kg de riz d'une valeur d'environ 10 000 F CFA.

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

L'essai clinique a été enregistré au PACTR sous le numéro PACTR202007754558749.

5 RESULTATS

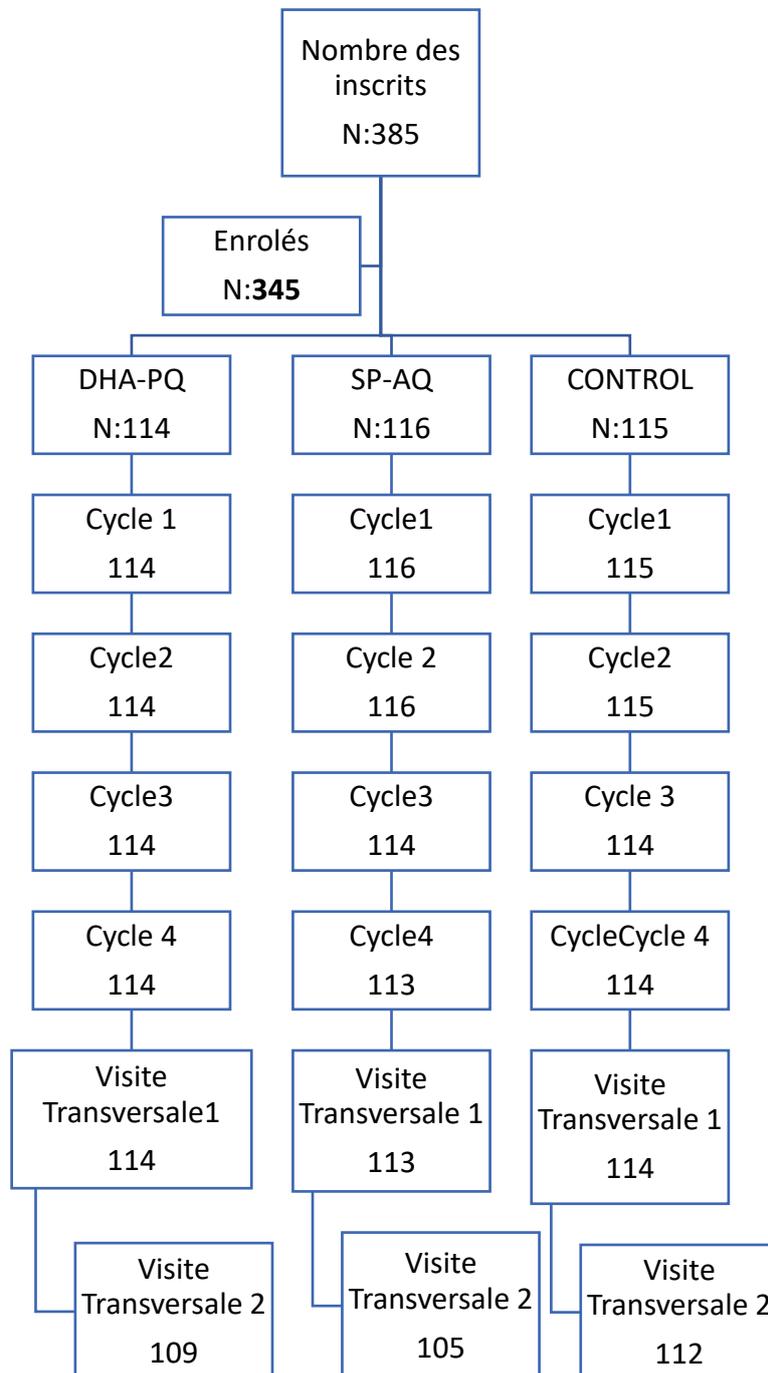


Figure 3 : Profil de l'étude

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

bras CONTRÔLE. Tous les patients randomisés ont terminé avec succès les deux premiers cycles de la CPS. Deux patients du bras SP-AQ et un patient du bras CONTRÔLE ont raté le troisième tour. Au quatrième tour, comme lors de la visite transversale, 113 volontaires du bras SP-AQ ont été vus, 114 du bras DHA-PQ et 114 du bras CONTRÔLE.

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

Caractéristiques		DHA-PQ	SP-AQ	CONTRÔLE
Sexe	Masculin	60(37,5)	50(31,20)	50(31,20)
	Féminin	54(29,20)	66(35,70)	65(35,10)
Age moyen-Ecart type		10,08 ±2,38	9,98 ±2,46	9,73 ±2,73
Niveau d'instructions des parents/ n (%)	Instruit	77(0,68)	88(0,76)	82(0,71)
	Non instruit	37 (0,32)	28 (0,24)	33(0,29)
Utilisation de MII n (%)		80(0,335)	79(0,331)	80(0,335)
Maison avec électricité		98(33,10)	104(35,10)	94(31,80)
Portage de plasmodies n (%)		16 (0,140)	8 (0,069)	14 (0,122)
Portage de gamétocytes n (%)		2(0,018)	1(0,009)	4(0,035)
Densité parasitaire moyenne		1960,0 ±2221,9	4431,2 ±9662,8	2087,4 ±4298,9
Taux moyen d'hémoglobine (g/dl)		12,6 ±1,0	12,7 ±0,9	12,5 ±1,0

Par rapport au sexe des participants, 185 participants étaient des femmes (Sex Ratio =0,86 en faveur du sexe féminin). L'âge moyen était de 9,98 ±2,46 ans pour le bras SP-AQ, 10,08 ±2,38ans pour le bras HDA-PQ et de 9,73 ±2,73 ans pour le bras CONTRÔLE. Au total, les parents ou tuteurs légaux de 88(0,76) étaient instruits dans le bras SP-AQ, 77(0,68) dans le bras DHA-PQ et 82(0,71) dans le bras Control. 80 (0 ,335) dormaient sous MII dans le

Efficacité de DHA-PQ dans la CPS chez les enfants d'âge scolaire, Bandiagara, Mali

bras DHA-PQ contre 79(0,331) dans le bras SP-AQ et 80(0,335) dans le bras CONTRÔLE. L'électricité était disponible dans la maison de 104(35,10 %) participants dans le bras SP-AQ, 98 (33,10 %) dans le bras DHA-PQ et 94 (31,80 %) dans le bras CONTRÔLE. Avant le premier tour de la CPS, 16(0,140) participants portaient des plasmodies dans le bras DHA-PQ, contre 8(0,069) dans le bras SP-AQ et 14(0,122) dans le bras CONTRÔLE. 2(0,018) participants du bras DHA-PQ portaient des gamétocytes avant le premier tour de CPS, contre 1(0,009) du bras SP-AQ et 4(0,035) du bras CONTRÔLE. Le taux d'hémoglobine moyen avant le premier tour de CPS était de 12,97g/dl, 12,57g /dl, et 12,41g/dl respectivement dans les bras SP-AQ, DHA-PQ et CONTRÔLE.

Tableau III : Densité parasitaire moyenne(moyenne géométrique) par bras de traitement et par passage.

	SP-AQ		DHA-PQ		CONTRÔLE	
	n	Moyenne ± écart type	n	Moyenne ± écart type	N	Moyenne ± écart type
J1-J30 (Cycle 1)	8	4431,2 ± 9662,8	16	1960,0 ± 2221,9	14	2087,4 ± 4298,9
J31-J60 (Cycle 2)	2	4500,0 ±6364,0	2	50,0 ±0,0	17	21747,0 ±81972,7
J61-J90 (Cycle 3)	1	25,0 ±0,0	4	131,2 ±71,8	18	2269,4 ±3597,2
J91-J120 (Cycle 4)	6	33,3 ±30,3	5	75,0 ±68,5	13	746,2 ± 1573,4
Autres visites	20	19852,2 ±63765,7	26	2985,6 ±7895,6	147	73304 ±109809,0
Toutes visites	37	50888,0 ±102079,1	53	41681,0 ± 93907,3	209	24385,0 57309,2

Au cours de la période de CPS, la densité parasitaire a subi une diminution spectaculaire dans les bras traités en passant de 4431,2 ± 9662,8(cycle1) à 33,3±30,3 (cycle4) dans le bras SP-AQ ; Et de 1960,0 ± 2221,9(cycle1) à 75,0 ± 68,5(cycle4.) À partir du cycle 3 de la CPS, la parasitémie la plus élevée a été observée chez les sujets du bras CONTRÔLE, tandis que la plus faible parasitémie a été observée dans le bras SP-AQ.

Tableau 1IV: Fréquence des infections palustres par bras de traitement et par cycle de CPS

	SP-AQ		DHA-PQ		CONTRÔLE		Total	
Période de suivi	n	%	n	%	n	%	n	%
J1-J30(Cycle1)	13	11,2	20	17,5	53	0,46	86	24,9
J31-J60(Cycle2)	3	2,5	5	4,4	60	52,2	68	19,7
J61-J90(Cycle3)	2	1,7	9	7,8	40	35,1	51	14,9
J91-J120(Cycle4)	10	8,8	11	9,6	32	28,1	53	15,5
J1-J120 (CPS)	28	6,1	45	9,9	185	40,4	258	18,8
	P1<0,001		P2<0,001		P3=0,038			
RR	RR1=0,1510		RR2=0,2443					
IC 95%	[0,1039-0,2203]		[0,1812-0,5432]					

P1=SPAQ vs CONTRÔLE P2=DHA-PQ vs CONTRÔLE, P3= SPAQ vs DHA-PQ

La fréquence la plus élevée d'infection palustre dans tous les cycles de CPS a été observée dans le bras CONTRÔLE (40,4%) suivi du bras DHA-PQ (9,9%) et SP-AQ (6,1%). En fonction des cycles de CPS, la fréquence de l'infection palustre a diminuée de 24,9% au cours du cycle 1 à 19,7%, 14,9% et 15,5% respectivement au cours des cycles 2, 3 et 4. Les bras DHA-PQ et SP-AQ étaient légèrement différents mais pas très significatif statistiquement, (P=0,38). Ils étaient statiquement différents du bras CONTRÔLE (P =<0,001).

Tableau V: Incidence des épisodes de paludisme clinique par bras de traitement et par cycle de CPS

	SP-AQ		DHA-PQ		CONTRÔLE		Total	
	n	%	n	%	n	%	N	%
J1-J30(Cycle1)	2	1,7	3	2,6	28	24,3	33	9,6
J31-J60(Cycle2)	3	2,6	0	0,0	19	16,5	22	6,4
J61-J90(Cycle3)	2	1,7	2	1,7	13	11,4	17	5,0
J91-J120(Cycle4)	0	0,0	2	1,7	13	11,4	15	4,4
J1-J120(période de CPS)	7	1,5	7	1,5	73	15,9	87	6,3
	P1<0,001		P2<0,001		P3=1			
RR	RR1=0,09524		RR2=0,09682					
IC 95%	[0,0653-0,1388]		[0,0718-0,3957]					

P1= SP-AQ vs CONTRÔLE ; P2= DHA-QP vs CONTRÔLE, P3 SP-AQ vs DHA-PQ

L'incidence du paludisme clinique, pendant la période de CPS, était plus élevée dans le bras CONTRÔLE (15,9%), contre 1,5% dans chacun des bras traités. Il existait une différence statistiquement significative entre les bras SP-AQ, et DHA-PQ pris individuellement et le bras CONTRÔLE ($p < 0,001$; $RR = 0,09$). Par rapport au cycle de CPS, la plus grande incidence de paludisme clinique a été enregistrée au cours du cycle 1 (9,6%). Les bras SP-AQ et DHA-PQ étaient comparables ($P = 1$). Dans ces deux bras SP-AQ et DHA-PQ le RR était < 1 .

Tableau VI: Répartition selon la densité des gamétocytes par bras de traitement et par cycle de CPS

	SP-AQ		DHA-PQ		CONTROL	
	n	Moyenne	n	Moyenne	n	Moyenne
J1-J30(Cycle1)	2	1,5	3	7,0	4	3,3
J31-J60(Cycle2)	1	0,5	0	0,0	10	6,9
J61-J90(Cycle3)	0	0,0	1	0,5	8	54,2
J91-J120(Cycle4)	0	0,0	1	0,1	7	5,4
Total	3	0,4 ±1,8	5	0,3 ±1,2	29	5,7±44,4

Pendant et après tous les 4 cycles de la CPS, la densité gamétocytaire était plus élevée chez les sujets du bras CONTRÔLE (5,7). Cependant, chez les sujets du bras SP-AQ et du bras DHA-PQ, la densité gamétocytaire était très faible, respectivement de 0,4 et 0,3.

Tableau VII: Prévalence des gamétocytes par bras de traitement et par cycle de CPS ;

	SP-AQ		DHA-PQ		CONTROL		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
J1-J30(Cycle1)	2	22,2	3	33,3	4	44,4	9	2,6
J31-J60(Cycle2)	1	9,1	0	0,0	10	90,9	11	3,2
J61-J90(Cycle3)	0	0,0	1	11,1	8	88,9	9	2,6
J91-J120(Cycle4)	0	0,0	1	12,5	7	87,5	8	2,3
Total	3	8,1	5	13,5	29	78,4	37	10,7
	P1<0,001		P2< 0,001		P3=0,505			

La prévalence gamétocytaire globale était de 10,7%, dont la plus élevée a été observée dans le bras CONTRÔLE (78,4%) suivi du bras DHA-PQ (13,5%) et SP-AQ (8,1%). En fonction des cycles de CPS, la prévalence gamétocytaire est passée de 2,6% au cours du cycle 1 à 3,2%, 2,6% et 2,3% respectivement au cours des cycles 2, 3 et 4.

Tableau VIII: Densité d'incidence annuelle

	SP-AQ	DHA-PQ	CONTRÔLE
Temps d'exposition (années)	37,189	37,479	37,0252
Densité d'incidence/personnes- années	0,188	0,094	1,96

Après une exposition de 4 mois de transmission du paludisme sous CPS, la densité d'incidence moyenne était de 0,188 épisodes /personnes-années et 0,096 épisodes /personnes-années respectivement dans les bras de traitement SP-AQ et DHA-PQ. Dans le groupe control, la densité d'incidence moyenne était de 1,96 épisodes/personnes-années

Tableau IX: Distribution du nombre moyen d'épisodes de paludisme clinique par personne et par bras de traitement

Bras de Traitement	Nombre d'épisodes par personne		
	1 épisodes n %	2 épisodes n %	3 épisodes n %
SP-AQ	41 (35,34)	15 (13,93)	3 (2,58)
DHA-PQ	43 (37,72)	9 (13,15)	1 (0,87)
CONTRÔLE	80 (69,56)	37 (32,17)	13 (11,30)
Total	164 (47,53)	61 (17,68)	17 (4,93)

Au terme de 12 mois de suivis (sur deux saisons de transmission, 164 participants (47,53%) ont fait au moins 1 épisode clinique de paludisme (35,34%, 37,72%, 69,56% respectivement dans les bras SP-AQ, DHA-PQ et CONTRÔLE) ; 17,68% ont fait au moins 2 épisodes et environ 5% ont fait au moins 3 épisodes dont la majorité se trouve dans le bras CONTRÔLE (11,30%).

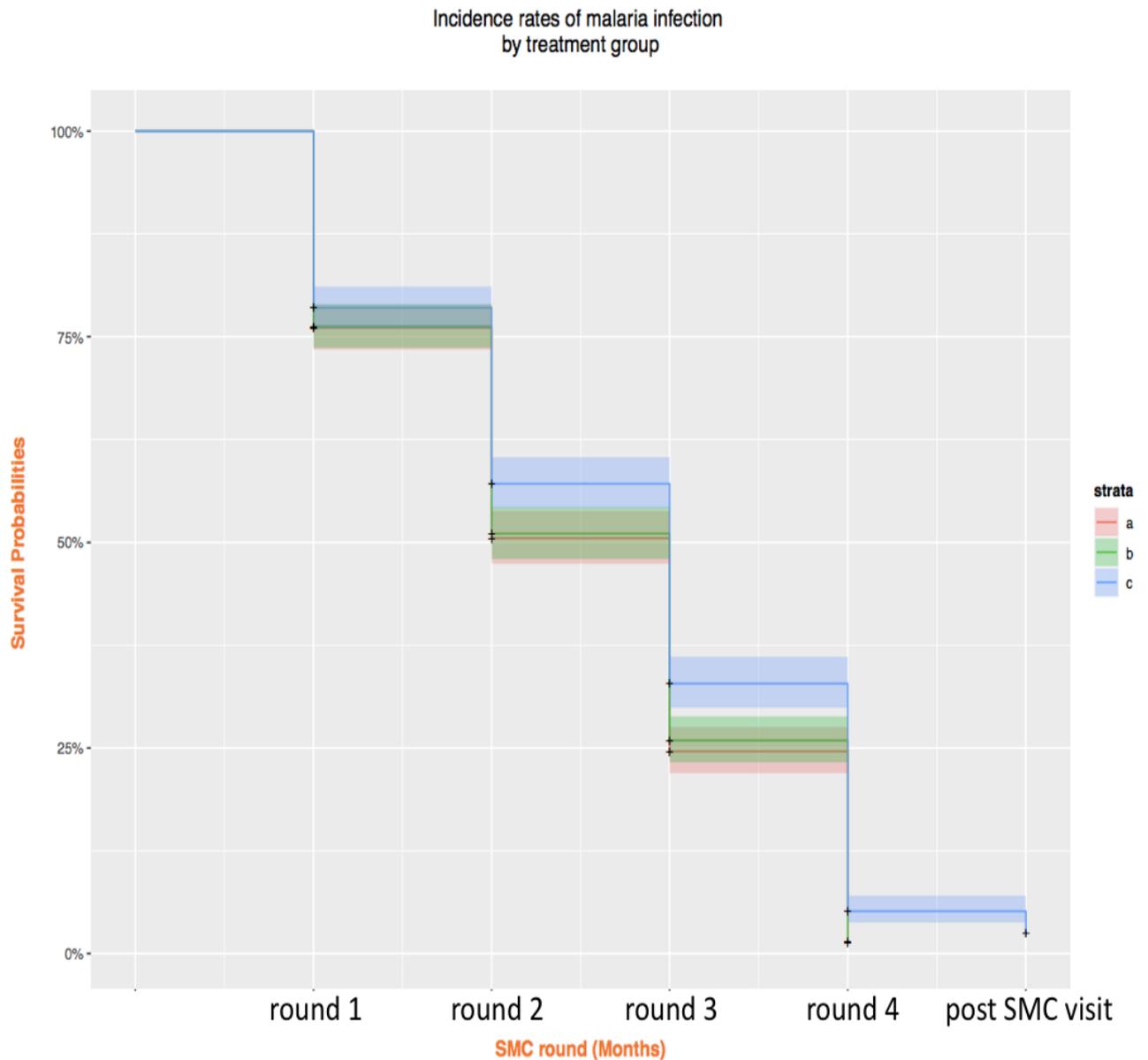


Figure 4 : Courbe de survie de Kaplan-Meier des différents bras de traitement

L'analyse de survie de Kaplan Meier montre que dans les passages subséquents de CPS, la présence de parasitémie est plus fréquente chez les sujets randomisés dans le bras CONTRÔLE. Et au passage transversal post-CPS, seuls les sujets du bras CONTRÔLE portaient des parasites du paludisme. ($P < 0.0001$).

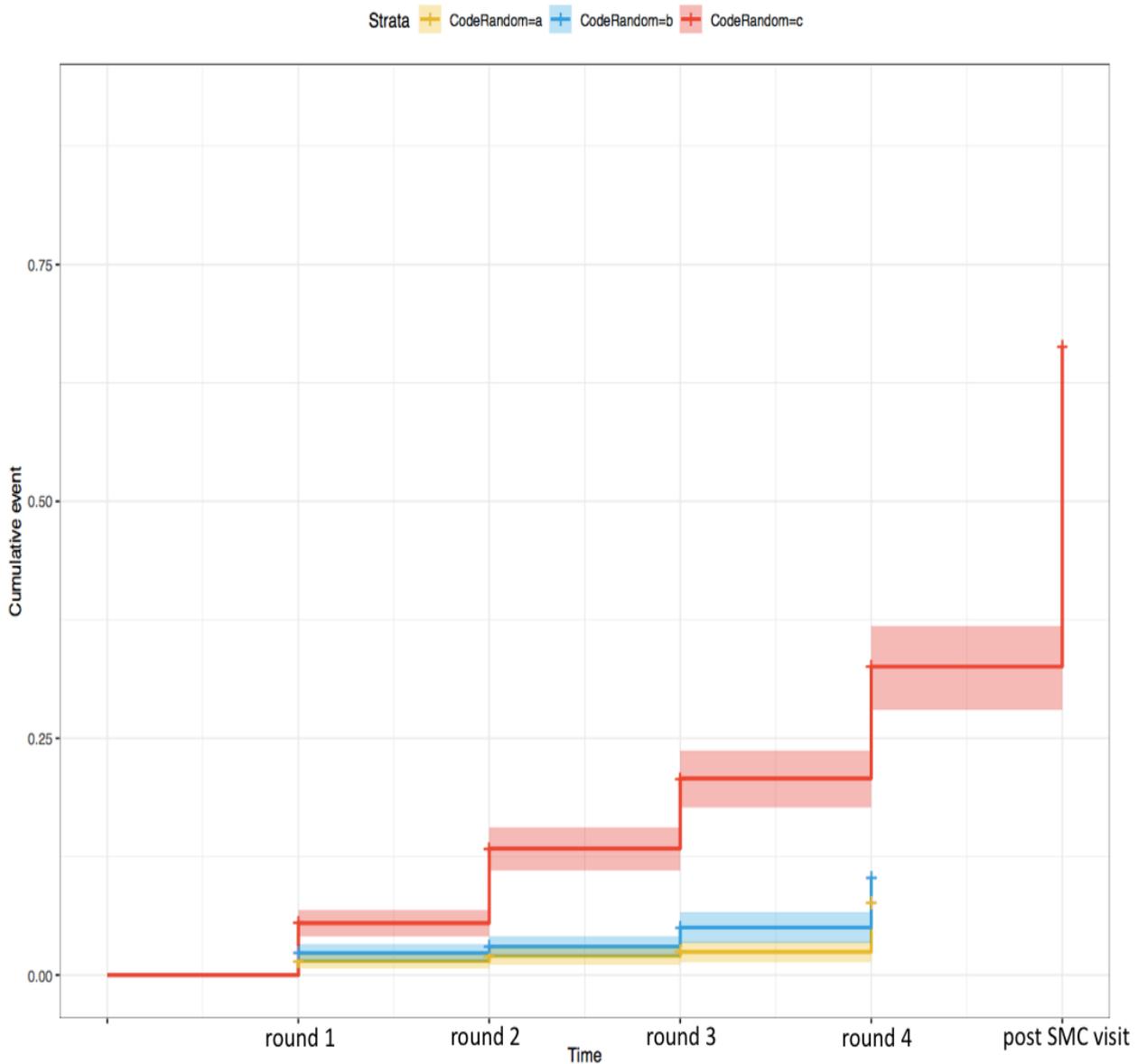


Figure 5 : Probabilité cumulée de réapparition du parasite du paludisme par bras de traitement

La figure 5 montre que la probabilité cumulée de réapparition du parasite du paludisme est plus élevée chez les sujets randomisés dans le bras de traitement C.

6 COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

Notre étude a été menée sur le site du Bandiagara Malaria Project (BMP), un site de recherche du MRTC, logé au Csréf de Bandiagara ; Ce site a une large expérience dans la réalisation d'études similaires (Essais cliniques), car, les études sur efficacités des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine dans la prise en charge du paludisme simple, ainsi que des essais de candidats vaccin du paludisme y ont été menés.

C'est un essai clinique de non-infériorité au cours duquel nous avons évalué l'efficacité de DHA-PQ comparée au traitement standard SP-AQ et à un groupe control dans la chimio prévention du paludisme saisonnier chez les enfants d'âge scolaire. Les tolérances clinique et biologique de ces produits ont été aussi évaluées, mais les résultats de ces paramètres ne sont pas présentés dans ce document.

DHA-PQ est une combinaison à base d'artémisinine composée de dihydroartémisinine (DHA) en combinaison avec la pipéraquline (PQ) dont l'efficacité dans le traitement des cas clinique de paludisme e est décrit dans la littérature (56).

Nous avons enrôlé au total 345 volontaires âgés de 6-15ans, femmes et hommes avec un sexe-ratio= 0,86 en faveur du sexe féminin ; l'âge moyen était de 9,93 ans.

Au terme de notre étude nous avons enregistré un taux de perdu de vue de 0,8% principalement dans les bras SP-AQ et control à la fin du 4 passage de CPS et au premier passage transversal au sixième mois de suivi. Ces taux de perdus de vue étaient de 5,5% a la fin de l'étude. Ces taux étaient globalement inférieurs a ceux prévu dans la taille d'échantillon qui étaient de 10%. Ces faibles taux de perdu de vue après 12 mois de suivi renforce la capacité de l'équipe à maintenir les participants dans l'étude.

6.1 L'efficacité de la DHA PQ dans la chimio prévention du paludisme infection.

Au cours de notre étude, la fréquence la plus élevée d'infection palustre durant les 4 passages de CPS (septembre à décembre 2020) a été observée dans le bras contrôle (40,4%), suivi du bras DHA-PQ (9,9%) et SPAQ (6,1%). Les bras DHA-PQ et SP-AQ comparés individuellement avec le bras control étaient statistiquement différents ($P < 0,001$), avec des risques relatifs $RR = 0,1510$ (IC 95% [0,1039-0,2203]) et $RR = 0,2443$ (IC 95% [0,1812-0,5432]) respectivement pour SP-AQ vs control et DHA-PQ vs control. Nos résultats sont comparables à ceux décrit par **Zongo et al** au Burkina Fasso en 2015 lors d'une étude similaire qui avait trouvé 19% dans le bras DHA-PQ et 15% dans le bras SP-AQ (57). Les niveaux de risques relatifs inférieurs à 1 dans nos résultats confirment le rôle protecteur de DHA-PQ contre

l'infection palustre par une réduction importante de portage chronique de plasmodies en saison de transmission. Cet impact sur la parasitémie a été confirmée aussi par l'analyse de survie de Kaplan Meier qui montre que dans les passages subséquents de CPS, la présence de parasitémie est plus fréquente chez les sujets randomisés dans le bras CONTRÔLE (**Fig. 4**). Et au passage transversal post-CPS en saison sèche, seuls les sujets du groupe C portaient des parasites du paludisme. ($P < 0.0001$). La probabilité de réapparition des parasites était aussi plus élevée dans le bras CONTRÔLE compare au bras SP-AQ et DHA-PQ (**Fig. 5**).

La densité parasitaire a aussi subi une diminution importante dans les bras SP-AQ et DHA-PQ en passant de $4431,2 \pm 9662,8$ lors du premier passage CPS à $33,3 \pm 30,3$ au 4ème passage CPS dans le bras SP-AQ ; et de $1960,0 \pm 2221,9$ à $75,0 \pm 68,5$ au 4ème passage CPS dans le bras DHA-PQ. La parasitémie la plus élevée a été observée chez les sujets du bras CONTRÔLE.

Nous avons aussi évalué le rôle de DHA-PQ dans la transmission du paludisme. A la fin du 4ème passage, 10,7% de cas de portage de gamétocytes ont été décrits, dont les 78% se trouvent dans le bras CONTRÔLE, suivi de DHA-PQ (13%) et SP-AQ (8%). Les deux bras SP-AQ et DHA-PQ étaient comparables ($P=0,50$), mais lorsqu'ils sont comparés individuellement au bras control la différence est statistiquement très significative ($P < 0,001$).

Ces impacts sur le portage de parasitémie et sur les gamétocytes pourrait contribuer à réduire considérablement la transmission du paludisme par la réduction du nombre de portage de parasites et de gamétoyte, et de réduire le nombre d'accès cliniques du paludisme dans ces populations sous CPS.

6.2 L'efficacité de la DHA PQ dans la chimio prévention du paludisme clinique.

L'incidence du paludisme clinique, quel que soit le cycle de CPS, était plus élevée dans le bras CONTRÔLE (15,9%), tandis qu'elle était similaire dans les bras SP-AQ et DHA-PQ (1,5%). La plus grande incidence cumulée de paludisme clinique a été enregistrée au cours du premier passage CPS (9,6%). L'incidence a ensuite diminué progressivement lors des passages CPS 2, 3 et 4 respectivement de 6,4%, 5% et 4,4%. Après une exposition de 4 mois de transmission du paludisme sous CPS, la densité d'incidence moyenne était de 0,188 épisodes /personnes-années et 0,096 épisodes /personnes-années respectivement dans les bras de traitement SP-AQ et DHA-PQ. Dans le bras CONTRÔLE, elle était de 1,96 épisodes/personnes-années. Et le nombre moyen d'épisodes clinique par personne après 12 mois de suivis (sur deux saisons de transmission) étaient plus élevés chez le bras

CONTRÔLE (69,56% ont fait au moins 1 épisode clinique de paludisme) contre 35,34% et 37,72%, respectivement dans les bras SP-AQ DHA-PQ ; alors que 11,30% ont fait au moins 3 épisodes dans le bras CONTRÔLE contre 2,58% et 0,87% respectivement dans les bras SP-AQ et DHA-PQ. **Yemeli et al en 2021** ont trouvé une incidence plus élevée dans le groupe contrôle que dans les groupes traités (58). DHA-PQ est déjà décrit comme combinaison efficace dans le traitement des accès clinique (59), mais aussi comme potentielle alternative pour la CPS (60). **Caims M et al** ont aussi décrit des taux de protection allant à 90% dans le premier mois après CPS au Mali, au Burkina et en Gambie (61)

6.3 La stratégie de CPS basée à l'école

Notre étude a ciblé les enfants d'âge scolaire inscrit dans l'une des écoles de Bandiagara. Les prévalences élevées des infections palustres ainsi que l'incidence des formes clinique dans le bras de traitement témoignent de la vulnérabilité des enfants d'âge scolaire au paludisme et pourraient payer un lourd tribut. Des stratégies basées à scolaire pourraient contribuer à réduire le fardeau. Les enfants d'âge scolaire bénéficient déjà d'autres programmes de traitement de masse basé à l'école dans la lutte contre des maladies parasitaires. **Thera M et al** ont aussi déjà testé la CPS dans les écoles avec artésunate plus amodiaquine au Mali en 2018 (62). Si les études de tolérance clinique et biologique de DHA-PQ sont favorables, une stratégie combinée de CPS avec les autres stratégies de traitement de masse dans les milieux scolaire permettrait de réduire considérablement le poids du paludisme dans cette tranche d'âge et d'améliorer le rendement scolaire. Des études à large échelle dans les écoles sur deux ou trois saisons de transmission permettraient de produire des données supplémentaires pour mieux orienter cette politique.

7 CONCLUSION

L'incidence du paludisme infection de même que l'incidence du paludisme maladie étaient plus élevées dans le bras CONTRÔLE comparé au bras SP-AQ et au bras DHA-PQ. Les bras SP-AQ et DHA-PQ étaient comparables quant à l'incidence de l'infection palustre et du paludisme maladie. L'administration de la DHA-PQ et de SP-AQ en CPS aux enfants d'âge scolaire a significativement réduit l'incidence du paludisme dans cette catégorie d'âge. La DHA-PQ pourrait être une alternative à la SP-AQ dans les campagnes de CPS. L'implémentation de la CPS en milieu scolaire combinée avec d'autres traitements de masse déjà implémentés pourrait contribuer à protéger cette couche contre le paludisme et à réduire la transmission dans la communauté.

8 RECOMMANDATIONS

Aux autorités sanitaires

- ❖ Extension de la CPS aux enfants d'âge scolaire ;
- ❖ L'utilisation de la Dihydroartémisinine-pipéraquline comme combinaison alternative à la SP-AQ dans la CPS ;

A la population

- ❖ S'impliquer davantage dans les programmes de recherche sur le paludisme ;
- ❖ Comprendre les caractères bénins et passer des effets secondaires liés aux médicaments de la CPS ;
- ❖ Faire participer les enfants de façon massive et régulière à la CPS.

Aux chercheurs

- ❖ Mener des études similaires à la nôtre dans d'autres zones de transmission du paludisme ;
- ❖ Elargir les recherches sur d'autres combinaisons thérapeutiques qui pourraient être efficaces dans la CPS.

9 REFERENCES

1. Splenic epithelial cysts and splenomegaly: diagnosis and management - ScienceDirect [Internet]. [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300297798000576>
2. Organization WH. World malaria report 2021. 2021;
3. Hulzebos CV, Leemans R, Halma C, De Vries TW. Splenic epithelial cysts and splenomegaly: diagnosis and management. *Neth J Med.* 1998;53(2):80-4.
4. Sidibé H. Etude épidémiologique et clinique du paludisme grave et compliqué chez les enfants de 6 mois à 15 ans dans le service des urgences pédiatriques du CHU Gabriel Touré. 2012;
5. Mady C, Magassa M, Sanogo V, Ouologuem A, Sangaré L, Diarra M, et al. Stratification at the Health District Level for Targeting Malaria Control Interventions in Mali [Internet]. In Review; 2021 juill [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com/article/rs-653056/v3>
6. Audibert M. Lutte contre le paludisme: approche économique des obstacles à son contrôle (Commentaire). *Sci Soc Santé.* 2004;22(4):25-33.
7. Doucouré FS. Tendances des indicateurs palustres au cours des consultations de routine après l'implémentation de la chimioprévention du paludisme saisonnier à Nioro du Sahel. 2018;
8. WHO-HTM-GMP-2012.02-fre.pdf [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337982/WHO-HTM-GMP-2012.02-fre.pdf>
9. AnnuaireSLIS2018VFdu27avril.pdf [Internet]. [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.sante.gov.ml/docs/AnnuaireSLIS2018VFdu27avril.pdf>
10. Saint-Firmin PP, Diakite B, Ward K, Benard M, Stratton S, Ortiz C, et al. Community Health Worker Program Sustainability in Africa: Evidence From Costing, Financing, and Geospatial Analyses in Mali. *Glob Health Sci Pract.* 15 mars 2021;9(Supplement 1):S79-97.
11. WMR-2020-v5-double-embargoed.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/WMR-2020-v5-double-embargoed.pdf>
12. Diawara AA. Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte. [Internet] [Thesis]. USTTB; 2019 [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/3677>
13. Konaté AM. Dynamique de l'infection palustre dans une étude de cohorte d'enfant à Bandiagara, Mali [Internet] [Thesis]. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2020 [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4085>
14. Tounkara M. Administration de la Dihydroarthémisine-Pipéraquline (DHA-PQ) pour une chimioprévention du paludisme saisonnier chez les enfants de moins de 5 ans à Kamani dans le district sanitaire de Koulikoro, Mali [Internet] [Thesis]. USTTB; 2021 [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/5108>

15. Ag Mallé M. Etude pilote sur l'utilisation de Dihydroarthémisine-Pipéraquline chez les enfants de moins de 10 ans pour la chimioprévention du paludisme saisonnier à Kénenkoun dans le district sanitaire de Koulikoro, Mali [Internet] [Thesis]. USTTB; 2021 [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4930>
16. Camara B, Diagne NR, Faye PM, Fall ML, Ndiaye JL, Ba M, et al. Critères de gravité et facteurs pronostiques du paludisme chez l'enfant à Dakar. *Médecine Mal Infect.* 2011;41(2):63-7.
17. Jaeger S, Silamut K, Yu H, Poostchi M, Ersoy I, Powell A, et al. Reducing the Diagnostic Burden of Malaria Using Microscopy Image Analysis and Machine Learning in the Field. In: Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine & Hygiene (ASTMH), Atlanta, USA. 2016.
18. Togola D. Evaluation des signes cliniques dans le diagnostic du paludisme dans une zone à transmission stable: Kalifabougou, cercle de Kati. 2013;
19. Kalossi IM. Incidence du paludisme au sein d'une Cohorte dans un contexte de Chimio-prevention du paludisme saisonnier (CPS) a Kalifabougou (Kati) [PhD Thesis]. Thèse de médecine; 2019.
20. Traoré A. Etude épidémiologique du paludisme en 2019 dans une cohorte de volontaires à Kalifabougou [PhD Thesis]. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2020.
21. Bangoura A. Épidémiologie du paludisme à Kalifabougou, cercle de Kati, Mali. 2013;
22. Coulibaly JC. Comparaison du traitement préventif intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine et du dépistage intermittent suivi du traitement des cas dans la prévention de l'infection maternelle et placentaire à San Kita et Yirimadio, Mali. 2013;
23. Bronner U, Divis PC, Färnert A, Singh B. Swedish traveller with Plasmodium knowlesi malaria after visiting Malaysian Borneo. *Malar J.* 2009;8(1):1-5.
24. Doumbo O. 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 [PhD Thesis]. Montpellier 2; 1992.
25. Touré YT, Petrarca V, Traoré SF, Coulibaly A, Maïga HM, Sankaré O, et al. Ecological genetic studies in the chromosomal form Mopti of Anopheles gambiae s.str. in Mali, west Africa. *Genetica.* 1994;94(2-3):213-23.
26. Ta TH, Hisam S, Lanza M, Jiram AI, Ismail N, Rubio JM. First case of a naturally acquired human infection with Plasmodium cynomolgi. *Malar J.* 2014;13(1):1-7.
27. Organization WH. WHO global report on traditional and complementary medicine 2019. World Health Organization; 2019.
28. Bernabeu M, Gomez-Perez GP, Sissoko S, Niambélé MB, Haibala AA, Sanz A, et al. Plasmodium vivax malaria in Mali: a study from three different regions. *Malar J.* 2012;11(1):1-6.
29. Guindo A. Etude de la disponibilité et de l'utilisation des antipaludiques en milieu rural au Mali: cas de la commune rurale de Kalaban Coro. 2014;

30. Howes RE, Battle KE, Mendis KN, Smith DL, Cibulskis RE, Baird JK, et al. Global epidemiology of *Plasmodium vivax*. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;95(6_Suppl):15-34.
31. Niangaly A, Gunalan K, Ouattara A, Coulibaly D, Sa JM, Adams M, et al. *Plasmodium vivax* infections over 3 years in Duffy blood group negative Malians in Bandiagara, Mali. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;97(3):744.
32. Sutherland CJ, Tanomsing N, Nolder D, Oguike M, Jennison C, Pukrittayakamee S, et al. Two nonrecombining sympatric forms of the human malaria parasite *Plasmodium ovale* occur globally. *J Infect Dis.* 2010;201(10):1544-50.
33. Su X. Human malaria parasites: are we ready for a new species? *J Infect Dis.* 2010;201(10):1453-4.
34. Servonnet A, Rapp C, Delacour H, Bigaillon C, Pilo JE, Mérens A. *Plasmodium knowlesi*: an emerging species in humans? *Med Sante Trop.* 2012;22(4):417-21.
35. Druilhe P, Trape J-F, Gentilini M. Accidental human infections by *Plasmodium cynomolgi bastianellii*: a serological and clinical study of two recent cases. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1981;12(3).
36. Bricaire F, Danis M, Gentilini M. Paludisme et grossesse. *Cah Détudes Rech Francoph.* 1993;3(4):289-92.
37. Gentilini M. Le paludisme: une situation critique. 1989;
38. Doumbia B. Evaluation de la prise en charge du paludisme chez les enfants de 5 à 15 ans dans les CSCom de l'Hippodrome'. 2015;
39. Koné M. Prévalence de l'infection palustre et de l'anémie en fin de saison de transmission chez les scolaires de 6 à 12 ans dans le district sanitaire de Bougouni en 2015 et 2016 dans un contexte de mise en oeuvre de la Chimio-prévention du paludisme saisonnier associée ou non à l'Azithromycine chez les enfants de 3 à 59 mois. 2018;
40. Samaké Z. Aspects épidémiologiques, cliniques, para cliniques, et thérapeutiques du paludisme grave chez les enfants de 6 mois à 59 mois hospitalisés dans le service de pédiatrie du CS Réf CII de Bamako. 2018 [cité 4 nov 2021]; Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/1957>
41. Imbert P, Gérardin P, Rogier C, Jouvencel P, Brousse V, Guyon P, et al. Pertinence des critères OMS 2000 de paludisme grave chez l'enfant non immun à Dakar, Sénégal. *Bull Soc Pathol Exot.* 2003;96(3):156-60.
42. Price RN, Nosten F, Luxemburger C, Ter Kuile FO, Paiphun L, Chongsuphajaisiddhi T, et al. Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility. *The Lancet.* 1996;347(9016):1654-8.
43. Organization WH. Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques: Rapport d'une consultation technique de l'OMS. Geneva: WHO/CDS/RBM/2001.35; 2001.
44. Aliyu I, Ibrahim HU, Idris U, Akhiwu H, Ibrahim UA, Mohammed II, et al. A review of presentations and outcome of severe malaria in a tertiary hospital in northwestern Nigeria. *Sahel Med J.* 2021;24(3):124.

45. Adjuik M, Agnamey P, Babiker A, Borrmann S, Brasseur P, Cisse M, et al. Amodiaquine-artesunate versus amodiaquine for uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in African children: a randomised, multicentre trial. *The Lancet*. 2002;359(9315):1365-72.
46. mondiale de la Santé O. La prise en charge du paludisme grave: guide pratique. 2013;
47. mondiale de la Santé O. Traitement de pré transfert du paludisme grave avec de l'artésunate par voie rectale. Organisation mondiale de la Santé; 2017.
48. Mahamadou F. Efficacité de la chimioprévention du paludisme saisonnier chez les enfants de 5 à 14 ans à Dangassa, Mali [PhD Thesis]. USTTB; 2021.
49. Efficacité de la chimioprévention du paludisme saisonnier à l'échelle de l'Afrique de l'Ouest et de l'Afrique centrale : une étude d'observation - Recherche Google [Internet]. [cité 6 nov 2021]. Disponible sur:
<https://www.google.fr/search?hl=fr&q=Efficacité%20de%20la%20chimioprévention%20du%20paludisme%20saisonnier%20à%20l'échelle%20de%20l'Afrique%20de%20l'Ouest%20et%20de%20l'Afrique%20centrale%20%20une%20étude%20d'observation>
50. Cisse B, Diallo T, Traoré D, Denou A, Coulibaly SK, Diarra A, et al. Étude des effets indésirables liés à l'administration de Sulfadoxine-Pyriméthamine et Amodiaquine lors de la chimioprévention du paludisme saisonnier au Mali. *Rev Malienne Infect Microbiol* [Internet]. 13 juin 2018 [cité 15 nov 2021];(1). Disponible sur:
<http://www.revues.ml/index.php/remim/article/view/984>
51. ACCESS-SMC-Enquête-CAP-Rapport-Niger.pdf [Internet]. [cité 6 nov 2021]. Disponible sur:
<https://www.speakupafrika.org/wp-content/uploads/2018/12/ACCESS-SMC-Enque%CC%82te-CAP-Rapport-Niger.pdf>
52. Greenwood B. Review: Intermittent preventive treatment – a new approach to the prevention of malaria in children in areas with seasonal malaria transmission. *Trop Med Int Health*. 2006;11(7):983-91.
53. Oumar A, BA M, Diallo D, Sanogo M, Ousmane F, Diawara S, et al. Impact of seasonal malaria chemoprevention in children aged 3 to 59 months in the Kangaba and Kolokani health districts between 2013 and 2015. *Rev Malienne Infect Microbiol*. 2020;15(1):54-60.
54. Thera MA, Kone AK, Tangara B, Diarra E, Niare S, Dembele A, et al. School-aged children based seasonal malaria chemoprevention using artesunate-amodiaquine in Mali. *Parasite Epidemiol Control*. 1 mai 2018;3(2):96-105.
55. Diallo DA, Doumbo OK, Plowe CV, Wellems TE, Emanuel EJ, Hurst SA. Community Permission for Medical Research in Developing Countries. *Clin Infect Dis*. 15 juill 2005;41(2):255-9.
56. Ag Mallé M. Etude pilote sur l'utilisation de Dihydroarthémisine-Pipéraquline chez les enfants de moins de 10 ans pour la chimioprévention du paludisme saisonnier à Kénenkoun dans le district sanitaire de Koulikoro, Mali [Internet] [Thesis]. USTTB; 2021 [cité 1 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4930>
57. Zongo I, Milligan P, Compaore YD, Some AF, Greenwood B, Tarning J, et al. Randomized Noninferiority Trial of Dihydroartemisinin-Piperaquine Compared with Sulfadoxine-Pyriméthamine plus Amodiaquine for Seasonal Malaria Chemoprevention in Burkina Faso.

Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 27 avr 2015 [cité 2 janv 2022]; Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/AAC.04923-14>

58. 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 3 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4704>
59. Bretscher MT, Griffin JT, Hugo P, Baker M, Ghani A, Okell L. A comparison of the duration of post-treatment protection of artemether-lumefantrine, dihydroartemisinin-piperaquine and artesunate-amodiaquine for the treatment of uncomplicated malaria. *Malar J*. 22 sept 2014;13(Suppl 1):P19-P19.
60. Cairns M, Cheung YB, Xu Y, Asante KP, Owusu-Agyei S, Diallo D, et al. Analysis of Preventive Interventions for Malaria: Exploring Partial and Complete Protection and Total and Primary Intervention Effects. *Am J Epidemiol*. 2015/05/27. 15 juin 2015;181(12):1008-17.
61. Cairns M, Ceesay SJ, Sagara I, Zongo I, Kessely H, Gamougam K, Diallo A, Ogboi JS, Moroso D, Van Hulle S, Eloike T, Snell P, Scott S, Merle C, Bojang K, Ouedraogo JB, Dicko A, Ndiaye JL, Milligan P. Effectiveness of seasonal malaria chemoprevention (SMC) treatments when SMC is implemented at scale: Case-control studies in 5 countries. *PLoS Med*. 2021 Sep 8;18(9):e1003727. doi: 10.1371/journal.pmed.1003727. PMID: 34495978; PMCID: PMC8457484.
62. Thera MA, Kone AK, Tangara B, Diarra E, Niare S, Dembele A, Sissoko MS, Doumbo OK. School-aged children based seasonal malaria chemoprevention using artesunate-amodiaquine in Mali. *Parasite Epidemiol Control*. 2018 Feb 7;3(2):96-105. doi: 10.1016/j.parepi.2018.02.001. PMID: 29988270; PMCID: PMC6011810.

ANNEXES

FICHE ANALYTIQUE

Nom : TRAORE

Prénom : Souleymane

Titre de la thèse : Efficacité de la Dihydroartémésinine-pipéraquline comparée à la sulfadoxine-pyriméthamine dans la chimio prévention du paludisme saisonnier chez les enfants d'âge scolaire à Bandiagara, Mali .

Ville de Soutenance : Bamako

Pays D'origine : Mali

Tel : (223) 70 76 85 17 / 98 83 95 21

Lieu de Dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et Odontostomatologie (FMOS) de Bamako

Secteur d'intérêt : Santé publique, infectiologie

Résumé

Le paludisme est la pathologie parasitaire la plus meurtrière, de nombreux efforts ont été mise en jeu pour contrer ce fléau, y compris la CPS qui ne concerne actuellement que les enfants de 3mois à 5 ans au Mali et est conduite avec la SP-AQ ; notre étude avait pour objectif de tester une nouvelle molécule (DHA-PQ) et d'évaluer l'impact de la CPS sur le paludisme chez les enfants d'âgés scolaires.

Nous avons enrôlés au total 345 enfants âgés de 6-15 ans et inscrits dans une école dans la ville de Bandiagara. Les participants ont été répartis en 3 bras de traitements sous les codes A ,B et C qui correspondaient respectivement aux bras SP-AQ, DHA-PQ et ALBENDAZOL OU CONTRÔLE. Le suivi a été fait pendant 12 mois avec 4 mois de traitement (septembre à décembre). Nous avons obtenu une réduction de l'incidence du paludisme maladie dans les deux bras traités DHA-PQ et SP-AQ (1,5% chacun) par rapport au bras contrôle (15,9%).

Le paludisme infection était plus fréquent dans le bras CONTRÔLE (40,4%) par rapport aux bras traités DHA-PQ (9,9%) et SP-AQ (6,1%).

La densité d'incidence était de 1,96 épisodes/personnes-années dans le bras CONTRÔLE, contre 0,188 épisodes/personnes-années dans le bras SP-AQ et 0,094 épisodes/personnes-années. L'administration de la DHA-PQ et de SP-AQ en CPS aux enfants d'âge scolaire à significativement réduit l'incidence du paludisme dans cette catégorie d'âge. La DHA-PQ pourrait être une alternative à la SP-AQ dans les campagnes de CPS.

Mots clés : Paludisme, Chimio prévention, Efficacité, Sulfadoxine-Pyriméthamine, Amodiaquine, Dihydroartémésinine-Pipéraquline, Albendazole.

Abstract

Name: TRAORE

First name: Souleymane

Title of the thesis: Efficacy of Dihydroartemesinine-piperaquine compared to sulfadoxine-pyrimethamine in the chemoprevention of seasonal malaria in school-age children in Bandiagara, Mali.

Defense City: Bamako

Country of Origin: Mali

Phone: (223) 70 76 85 17 / 98 83 95 21

Place of deposit: Library of the Faculty of Medicine and Odontostomatology (FMOS) of Bamako

Sector of interest: Public health, infectiology

Summary

Malaria is the deadliest parasitic pathology, many efforts have been put into play to counter this scourge, including SMC which currently only concerns children from 3 months to 5 years old in Mali and is conducted with SP-AQ; our study aimed to test a new molecule (DHA-PQ) and to assess the impact of SMC on malaria in school-aged children.

We enrolled a total of 345 children aged 6-15 and enrolled in a school in the town of Bandiagara. The participants were divided into 3 treatment arms under the codes A, B and C which corresponded respectively to the SP-AQ, DHA-PQ and ALBENDAZOL OR CONTROL arms. The follow-up was done for 12 months with 4 months of treatment (September to December). We obtained a reduction in the incidence of malaria disease in the two DHA-PQ and SP-AQ treated arms (1.5% each) compared to the control arm (15.9%). Malaria infection was more frequent in the CONTROL arm (40.4%) compared to the DHA-PQ (9.9%) and SP-AQ (6.1%) treated arms.

The incidence density was 1.96 episodes/person-years in the CONTROL arm, compared to 0.188 episodes/person-years in the SP-AQ arm and 0.094 episodes/person-years.

Administration of DHA-PQ and SP-AQ in SMC to school-aged children significantly reduced the incidence of malaria in this age group. DHA-PQ could be an alternative to SP-AQ in SMC campaigns.

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-Pipéraquine 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 βHCG 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

Page 8 sur 12

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 Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, 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 maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

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

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

Je le jure!