



U.S.T.T-B

**Ministère de l'Enseignement Supérieur
Et de la Recherche Scientifique**

**Université des Sciences, des Techniques
et des Technologies de Bamako**

Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

DER de Santé Publique et Spécialités

N° DERSP/FMOS/USTTB



**REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple – Un But – Une Foi**

Mémoire

Master en Santé Publique

Option Epidémiologie

Année Universitaire 2020 - 2021

**Profil épidémiologique des épisodes de
paludisme récurrents dans la cohorte
d'étude du projet ICEMR dans le village
de Dangassa de 2013 à 2016.**

Présenté et soutenu le

Par :

Dr Fadjiné DIARRA

**Président :
Membre :
Directeur : Pr Nafomon SOGOBA
Co-directeur : Dr Fatou DIAWARA**

Sponsor : Programme FOGARTY

Version : du 30 Novembre 2021

Abstract Français

Contexte

La récurrence des épisodes de paludisme définie comme des épisodes multiples de paludisme au cours d'une même année, peut constituer un obstacle au processus de contrôle et/ou d'élimination de la maladie. Il est donc nécessaire de dresser le profil épidémiologique des cas récurrents du paludisme pour orienter les stratégies et programmes dans l'atteinte des objectifs de contrôle et d'élimination.

Méthodes

Une analyse secondaire des données d'une cohorte dynamique de 1400 participants constituées à Dangassa, de 2013 à 2016 a été faite. Les données ont été collectées au cours des enquêtes transversales et des détections passives des cas en clinique. La régression multinomiale et une analyse de survie ont été faites.

Résultats

Sur les 1400 participants de la cohorte, 1207 cas ont effectué 3864 visites en cliniques au cours des 4 années. 2534 TDR sont revenus positifs. 25 % des cas ont présentés des épisodes récurrents de paludisme, le nombre d'épisodes par personne/an variait de 0 à 6, 0 à 15 pour les 4 ans cumulés de l'étude. Les enfants de moins de 5 ans, les cas avec des charges parasitaires élevées lors du premier épisode, les non-utilisateurs des MII étaient les susceptibles de faire des épisodes récurrents.

Conclusion

Le paludisme demeure un problème de santé au Mali malgré les efforts pour le contrôle, il serait important de prendre en compte la situation des épisodes récurrents pour venir à bout de cette maladie.

Mots clés :

Multiépisodes ; paludisme ; récurrence ; Mali.

Abstract English

Context

The recurrence of malaria episodes, defined as multiple episodes of malaria in the same year, can be an obstacle to the process of control and/or elimination of the disease. It is therefore necessary to draw up the epidemiological profile of recurrent malaria cases to guide strategies and programmes in achieving control and elimination objectives.

Methods

A secondary analysis of data from a dynamic cohort of 1400 participants from Dangassa from 2013 to 2016 was done. Data were collected during cross-sectional investigations and passive detections of cases in the clinic. multinomial regression, and survival analysis were done.

Results

Of the 1400 participants in the cohort, 1207 cases made 3864 clinic visits over the 4 years. 2534 TDR came back positive. 25% of cases had recurrent episodes of malaria, the number of episodes per person/year ranged from 0 to 6, 0 to 15 for the cumulative 4 years of the study. Children under 5 years of age, cases with high parasite loads during the first episode, non-users of IBD were likely to have recurring episodes.

Conclusion

Malaria remains a health problem in Mali despite efforts to control, it would be important to take into account the situation of recurrent episodes to overcome this disease.

Keywords: Multiple episodes; malaria; recurrence; Mali.

REMERCIEMENT

- A mon père Dr Soumaïla Diarra, merci pour l'effort
- A mes mamans Dr Yvonne Diarra et Marian Cherif Keïta merci pour les conseils et les motivations ;
- A mes frères et sœurs ;
- A ma femme Dr Faty Diarra née Haïdara je vous remercie pour le soutien et pour votre compréhension de tous les jours ;
- A ma tante Dr Fatou Diawara, merci pour l'accompagnement de tous les jours.
- A mes maitres du DERSP merci pour la qualité de la formation ;
- A mes lead Ibrahim Terrera et Youssouf Keita,
- Au personnel de l'INSP
- Au personnel de Clinton health Access Initiative Mali.
- A la 9^{ème} promotion du master en santé publique du DERSP/FMOS/USTTB merci pour le bon moment passé ensemble.
- A mes amis de longue date Dr Mamadou Sanogo, de Dr Mamadou Diepkilé, Dr Drissa Coulibaly, Dr Hassan Ibrahim, Dr Ibrahim Barry, Dr Jacqueline Sogoba Dako.

Merci à vous tous.

- A mes maitres Dr Nafonon Sogoba, Dr fatou Diawara et Dr fousseyni Kané merci pour la qualité de l'encadrement.

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-------------|
| REMERCIEMENT | <i>iv</i> |
| TABLE DES MATIERES | <i>v</i> |
| LISTE DES TABLEAUX | <i>vii</i> |
| LISTE DES FIGURES | <i>viii</i> |
| LISTES DES SIGLES ET ABREVIATIONS | <i>ix</i> |
| ENONCE DU PROBLEME | <i>1</i> |
| 1.1 OBJECTIF | 2 |
| 1.1.1 Objectif général | 2 |
| 1.1.2 Objectifs spécifiques | 2 |
| 1.2 QUESTION DE RECHERCHE | 2 |
| 2 REVUE DE LA LITTERATURE | 3 |
| 3 METHODOLOGIE | 6 |
| 3.1 Cadre de l'étude | 6 |
| 3.2 Type d'étude et période | 6 |
| 3.3 Population d'étude | 7 |
| 3.3.1 Critères d'inclusion | 7 |
| 3.3.2 Critères de non-inclusion | 7 |
| 3.4 Echantillonnage | 7 |
| 3.4.1 Taille de l'échantillon..... | 7 |
| 3.4.2 Technique d'échantillonnage | 7 |
| 3.5 Collecte des Données | 7 |
| 3.5.1 Diagnostique du paludisme : | 8 |
| 3.5.2 Définition opérationnelle..... | 8 |
| 3.5.3 Variable dépendante | 8 |
| 3.5.4 Variables indépendants ou explicatives | 8 |
| 3.6 Traitement et analyse des données | 8 |
| 3.6.1 Analyse descriptive | 8 |
| 3.6.2 Analyse analytique | 8 |
| 3.6.3 Analyse spatiale..... | 9 |
| 3.7 Considérations éthiques et procédures administratives | 9 |
| 4 RESULTATS | 10 |
| 4.1 Caractéristiques socio démographiques | 10 |
| 4.2 Caractéristiques de la visite, des signes cliniques, biologiques et parasitologiques des participants à l'étude | 11 |
| 4.2.1 Caractéristiques de la visite..... | 11 |
| 4.2.2 Signes cliniques..... | 16 |

| | | |
|------------|--|--------------------|
| 4.3 | Facteurs associés aux épisodes récurrents de paludisme..... | 19 |
| 4.3.1 | Le test de Khi 2 | 19 |
| 4.3.2 | Modèle de régression logistique multinomiale | 20 |
| 4.3.3 | Analyse de survie | 22 |
| 4.3.4 | Repartition spatiale des cas | 24 |
| 5 | <i>DISCUSSION</i>..... | 25 |
| 5.1 | Les limites de l'étude..... | 25 |
| 5.2 | Atteintes des objectifs de l'étude..... | 25 |
| 5.3 | La comparaison avec d'autres résultats..... | 26 |
| 5.3.1 | Description | 26 |
| 5.3.2 | Signes cliniques..... | 26 |
| 5.3.3 | Incidence du paludisme | 26 |
| 5.3.4 | Récurrence du paludisme | 27 |
| 5.4 | Les facteurs associés..... | 28 |
| 5.4.1 | Sexe | 28 |
| 5.4.2 | L'âge..... | 28 |
| 5.4.3 | Charge parasitaire..... | 28 |
| 5.4.4 | MII..... | 29 |
| 6 | <i>CONCLUSION</i>..... | 30 |
| 7 | <i>RECOMMANDATIONS</i>..... | 31 |
| 8 | <i>REFERENCE</i>..... | 32 |
| 9 | <i>Annexe</i> | <i>viii</i> |
| 9.1 | Fiche de consentement | <i>viii</i> |
| 9.2 | CRF « questionnaire » | <i>xiv</i> |
| 9.2.1 | CRF passage transversal..... | <i>xiv</i> |
| 9.2.2 | CRF détection passive des cas | <i>xvii</i> |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau I : Caractéristiques socio démographiques des participants à la détection passive des cas de paludisme dans la cohorte ICEMR de 2013 à 2016 à Dangassa _____ | 10 |
| Tableau II : Répartition des visites et des cas d'infection a Plasmodium en fonction de l'année (2013 à 2016) dans la cohorte d'étude de ICEMR à Dangassa _____ | 11 |
| Tableau III : Caractéristique socio démographiques, cliniques, biologiques et classe d'épisode palustre dans la cohorte d'étude à Dangassa de 2013 à 2016 _____ | 19 |
| Tableau V : du modèle de régression multinomiale des classes d'épisodes de paludisme dans la cohorte de ICEMR à Dangassa de 2013 à 2016 _____ | 20 |

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Carte du fleuve Niger avec village aux alentours y compris Dangassa. Source : GIS ICEMR Mali 2021 | 6 |
| Figure 2 : Distribution du taux d'incidence de l'infection palustre pour 1000 personnes*semaines dans la cohorte d'étude de ICEMR à Dangassa de 2013 à 2016. | 12 |
| Figure 3 : Distribution interannuelle pour chaque mois du taux d'incidence de l'infection palustre pour 1000 personnes*semaines du paludisme de 2013-2016 par la méthode d'analyse de série temporelle. | 13 |
| Figure 4 : Répartition de la fréquence des épisodes par personne sur les 4 années de l'étude dans la cohorte de ICEMR à Dangassa de 2013 à 2016 | 14 |
| Figure 5: Répartition de la fréquence des épisodes par personne et par an de 2013 à 2016 dans la cohorte de ICEMR à Dangassa de 2013 à 2016 | 15 |
| Figure 7 : Motifs de consultations des participants de la cohorte d'étude de ICEMR vus en clinique à Dangassa de 2013 à 2016 | 16 |
| Figure 8 : Répartition des aspects cliniques retrouvés lors de l'examen des participants vus en clinique de 2013 à 2016 à Dangassa dans la cohorte de ICEMR | 17 |
| Figure 9 : Utilisation des moustiquaires imprégnés d'insecticide par les participants ayant fait une visite au centre de santé de la cohorte de ICEMR à Dangassa de 2013 à 2016 | 18 |
| Figure 14 : Probabilité d'appartenir aux différents groupes d'épisodes selon le sexe, l'âge et l'utilisation du MII dans la cohorte d'ICEMR de Dangassa en 2013 | 21 |
| Figure 18 : Courbe de survie de la cohorte de Dangassa du passage transversal de 2013 à la fin de la détection passive des cas de 2013 | 22 |
| Figure 19 : Courbe de survie du temps médian de survie dans la cohorte de Dangassa en 2013. | 22 |
| Figure 19 : Courbe de survie en fonction du résultat de la goutte épaisse au début de l'étude dans la cohorte de Dangassa en 2013 | 23 |
| Figure 23 : Répartition spatiale des cas de paludisme dans la cohorte de ICEMR à Dangassa de 2013 à 2016 | 24 |

LISTES DES SIGLES ET ABREVIATIONS

| | |
|-------|--|
| % | Pourcentage |
| CS | Cross Sectional |
| DERSP | Département d'Etude et de Recherche en Santé Publique |
| FMOS | Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie |
| ICEMR | International Center for Excellence in Malaria Research West Africa |
| MII | Moustiquaire Imprégné d'Insecticide |
| n | Nombre |
| OMS | Organisation Mondiale de la Santé |
| PCD | Passive Cas Détection |
| PID | Pulvérisation Intra Domiciliaire |
| PNLP | Programme Nationale de Lutte contre le Paludisme |
| USTTB | Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako |
| µl | Microlitre |

ENONCE DU PROBLEME

Le paludisme est une maladie infectieuse, avec une morbi-mortalité élevée. Il est causé par des protozoaires du genre *Plasmodium*, transmis par la piqûre des moustiques femelles du genre *anophèles* [1–3]. Les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans sont les plus vulnérables [4,5]. Malgré la baisse significative observée dans le nombre de cas entre 2000 et 2015 [6,7], le paludisme reste toujours un problème de santé publique dans beaucoup de pays et plus particulièrement en Afrique au Sud du Sahara [6]. En effet en 2019 le monde a enregistré 229 millions de cas de paludisme et 409000 décès. La région Africaine de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) compte à elle seule 94 % (215 millions) des cas estimés dans le monde et une incidence annuelle de 225 pour 1000 personnes [5].

Au Mali, le paludisme est la première cause de consultation dans les centres de santé avec une fréquence de 32% sur l'ensemble des pathologies. Selon la direction générale de la santé et de l'Hygiène publique (DGS/HP), environ 33,7% des cas de paludisme sont observés chez les enfants de moins de 5 ans et 4,77% chez les femmes enceintes [5,8].

Les manifestations cliniques de la maladie chez l'homme dépendent de plusieurs facteurs parmi lesquels l'âge, l'état nutritionnel, l'état immunitaire, et les facteurs génétiques. A cela il faut ajouter les facteurs environnementaux tel que la température, la pluviométrie et l'altitude qui influencent beaucoup la transmission du paludisme [9–14]. Plusieurs études ont rapporté des cas d'épisodes multiple de paludisme en moins d'un an [13,15,16]. On estime en Afrique que les épisodes récurrents de paludisme peuvent aller de 1 à 9 par individu et par an [9,10].

Cette récurrence peut être due entre autres à une réinfection par une nouvelle inoculation de parasite, une persistance de la parasitémie, un échec dans l'acquisition de l'immunité [9–11,13,16,17].

Ces cas récurrents peuvent constituer des réservoirs de parasite pour les moustiques et pourraient être un des obstacles au processus de contrôle et/ou d'élimination de la maladie [15,16]. C'est pourquoi il est nécessaire de bien caractériser le profil épidémiologique de ces cas récurrents et leur distribution spatio-temporelle afin d'élaborer des stratégies de lutte appropriées. Le but de cette étude est donc de caractériser le profil épidémiologique et la distribution spatio-temporelle des épisodes récurrents de paludisme dans la cohorte du projet ICEMR de 2013 à 2016 dans le village de Dangassa.

1.1 OBJECTIF

1.1.1 Objectif général

Caractériser le profil épidémiologique des épisodes récurrents de paludisme dans la cohorte de ICEMR de 2013 à 2016 dans le village de Dangassa.

1.1.2 Objectifs spécifiques

- i. Déterminer la fréquence des épisodes récurrents de paludisme dans la cohorte de ICEMR à Dangassa de 2013 à 2016 ;
- ii. Identifier les facteurs socio démographiques, cliniques, biologiques et parasitologiques associés aux épisodes récurrents de paludisme de ICEMR à Dangassa de 2013 à 2016 ;
- iii. Produire la carte de distribution spatiale des épisodes récurrents de paludisme dans la cohorte de ICEMR à Dangassa de 2013 à 2016.

1.2 QUESTION DE RECHERCHE

Quel est le profil épidémiologique des épisodes récurrents de paludisme dans la cohorte dynamique du Centre international d'excellence de recherche sur le paludisme (ICEMR) dans le village de Dangassa de 2013 à 2016.

2 REVUE DE LA LITTÉRATURE

Le paludisme est une maladie potentiellement mortelle causée par des parasites transmis aux personnes par des piqûres de moustiques femelles de l'espèce *Anophèles* infectés. Le paludisme est évitable et on peut potentiellement en guérir [18]. Les espèces de *Plasmodium* qui infectent naturellement les humains sont au nombre de cinq : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. knowlesi*, les quatre premiers sont spécifiques à l'homme et les deux sont les plus grands responsables des infections en Afrique et au Mali en particulier [1–3,19]. Selon l'OMS, le paludisme est problématique aux niveaux clinique et économique, car elle prévaut dans les pays et régions les plus pauvres, entravant fortement le développement socio-économique [1,5].

En 2019, le nombre de cas de paludisme était estimé à 229 millions dans 87 pays d'endémie palustre et celui des décès à 409 000 dont 67 % concernent les enfants de moins de 5 ans [5].

L'Afrique supporte 94 % (215 M) des cas estimés dans le monde en 2019, dans cette région, l'incidence du paludisme est passée de 363 à 225 sur la période 2000-2019. Sur la même période, le nombre de décès a diminué de 44 % (680 000 en 2000, 384 000 en 2019) [5].

Le monde a enregistré d'énorme progrès dans la lutte contre le paludisme depuis les années 2000. Les investissements dans les programmes de lutte contre le paludisme ont été multipliés par plus de 2,5 entre 2005 et 2014, passant de 960 millions de dollars US à 2,5 milliards de dollars US. Ce qui a permis une expansion des programmes de prévention, de dépistage et de traitement du paludisme. En 2015, plus de la moitié de la population de l'Afrique subsaharienne dormait sous des moustiquaires imprégnées d'insecticide, contre seulement 2 % en 2000. La disponibilité accrue de tests de diagnostic rapide et de médicaments antipaludiques a permis à beaucoup plus de personnes d'accéder à un traitement opportun et approprié. Les taux d'incidence du paludisme ont diminué de 37 % dans le monde et les taux de mortalité de 60 % depuis 2000. On estime que 70 % des réductions du nombre de cas en Afrique subsaharienne peuvent être attribuées aux interventions antipaludiques [7].

Selon les statistiques de 2019 l'incidence du paludisme (nombre de cas pour 1 000 habitants exposés au risque de paludisme) a reculé au niveau mondial, passant de 80 en 2000 à 57 en 2019. Mais entre 2015 (incidence de 58) et 2019, on note un net ralentissement de ce recul. La tendance est la même pour la mortalité associée au paludisme (nombre de décès pour 100 000 habitants exposés au risque de paludisme) qui est passée de 25 en 2000 à 12 en 2015, puis 10 en 2019 [5,6].

L'année 2015 a aussi marqué la fin de l'ère des Objectifs du Millénaire pour le développement et l'aube d'un nouvel agenda mondial pour la santé et la prospérité humaines, les Objectifs de développement durable. C'était également l'année cible pour les objectifs de lutte contre le paludisme fixés par l'Assemblée mondiale de la Santé pour réduire l'incidence et la mortalité du paludisme et le lancement de la *stratégie technique mondiale de l'OMS contre le paludisme 2016-2030* [7].

De nos jours les défis actuels pour le contrôle du paludisme sont entre autres :

- l'émergence de la résistance aux médicaments et aux insecticides
- problèmes biologiques auxquels doivent s'atteler les programmes nationaux de lutte antipaludique.
- Dans certaines régions, les outils de lutte antivectorielle existants n'offrent pas de protection efficace contre la maladie en raison de la diversité des vecteurs du paludisme et des différences dans le comportement de ces derniers.
- Dans les pays où *P. falciparum* et *P. vivax* sont présents, la charge de morbidité imputable à *P. vivax* est plus difficile à réduire, car le parasite passe par un stade hypnozoïte quiescent, intrahépatique, actuellement indétectable, qui est responsable de rechutes et contribue ainsi à la transmission de la maladie.
- De plus, l'infection humaine par des plasmodies zoonotiques telles que *P. knowlesi* pose de nouveaux problèmes pour la lutte contre le paludisme et son élimination [19].

Dans beaucoup de pays ou le paludisme est endémique beaucoup de personne peuvent faire plus d'un épisode de paludisme [3,13,16]. Dans le cadre de cette étude la récurrence du paludisme est considérée comme un épisode de paludisme après une l'infection initiale au cours de la même année. Cette récurrence du paludisme peut être dû à plusieurs facteurs tel que :

- La rechute des hypnozoïtes elle est particulière à *plasmodium vivax* ;
- La recrudescence de la parasitémie asexuée et
- Une nouvelle infection par inoculation de moustique [13,20,21].

La rechute : La rechute est le résultat de la réactivation des hypnozoïtes dormants dans le foie elle est particulière au *plasmodium vivax*, *vivax* a une phase de dormance connue sous le nom d'hypnozoïte dans laquelle il reste dans le foie pendant une durée indéterminée et peuvent être actives des mois après l'infection initiale qui a été traité [22]. Les rechutes après traitement peuvent provoquer un nouvel épisode clinique avec risque de complications pour le patient. De plus, ils peuvent contribuer à la poursuite de la transmission de *P. vivax* [20,23,24]. **La**

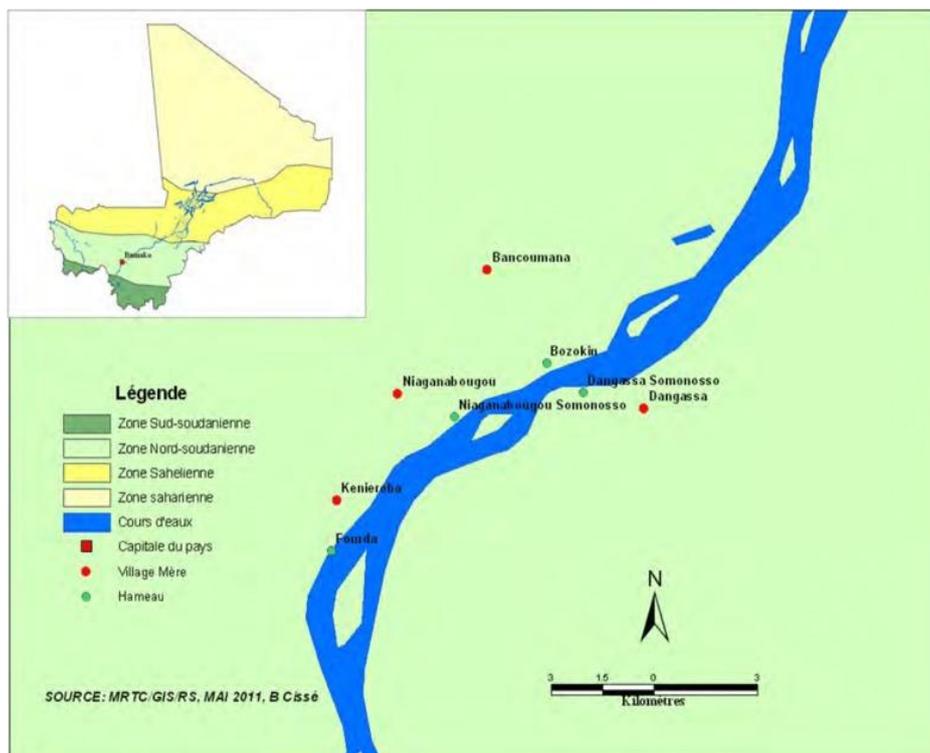
recrudescence : est la conséquence de la non-éradication complète des parasites au stade sanguin qui par la suite se réamplifier en nombre après que les concentrations de médicament dans le sang s'est diminué. **La réinfection** : est une infection acquise par une nouvelle piqûre de moustique. La distinction entre ces différentes hypothèses est difficile et dépend souvent de l'espèce [21,25].

La recrudescence et la rechute, peuvent-elles même être la conséquence d'un mauvais protocole thérapeutique et ou une résistance aux médicaments [26] ces deux hypothèse n'ont pas pu être traité à fond dans notre étude, car la base de données existante ne permet de fournir des informations supplémentaires et précises sur les causes de la récurrence des épisodes de paludisme dans notre cohorte.

3 METHODOLOGIE

3.1 Cadre de l'étude

Cette étude a été menée à Dangassa (8° 21 W et 12° 15 N) dans le district sanitaire de Ouelessebougou, cercle de Kati, région de Koulikoro. Le village est situé à 75 km au sud-ouest de Bamako en zone de savane soudanienne avec une saison de pluies allant de juin à octobre et une saison sèche de novembre à mai. Le village se trouve au bord du fleuve Niger dont la plaine inondable en saison de pluies et le lit du fleuve en saison sèche qui par suite de la décrue constituent des lieux favorables au développement du vecteur du paludisme. Depuis 2012, Dangassa est l'un des sites de l'étude de « International Center for Excellence in Malaria Research West Africa » (ICEMR).



3.2 Type d'étude et période

C'est une analyse secondaire des données d'une étude de cohorte dynamique du projet ICEMR dans le village de Dangassa, les données ont été collectées lors des passages transversaux répétés et d'un suivi passif dans le centre santé du village de Dangassa entre 2013 et 2016.

3.3 Population d'étude

La cohorte d'étude était constituée des membres âgés d'au moins 3 mois des concessions sélectionnées aux hasards sur la liste de recensement du village.

3.3.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion dans notre analyse étaient :

- être vue lors du suivi passif dans le centre de santé entre 2013 et 2016 dans le village de Dangassa ;
- être positif au test de diagnostic rapide (TDR) de paludisme et/ou avoir une goutte épaisse positive ;
- avoir une donnée complète dans la base de données.

3.3.2 Critères de non-inclusion

N'ont pas été inclus dans cette analyse :

- ne pas avoir une donnée complète dans la base de données ;
- les personnes n'ayant pas participé au passage transversal de début de saison de pluie de 2013.

3.4 Echantillonnage

3.4.1 Taille de l'échantillon

Notre analyse a porté sur 1207 participants de la cohorte ayant été vues lors du suivi passif dans le centre de santé du village de Dangassa et ayant été diagnostiqués positifs au moins une fois par TDR et/ou goutte épaisse entre 2013 et 2016.

3.4.2 Technique d'échantillonnage

Sur la base des critères d'inclusion et de non-inclusion ci-dessus décrits, les données utilisées dans cette analyse ont été extraites à partir de la base des données du projet ICEMR de Dangassa de 2013 à 2016.

3.5 Collecte des Données

Toutes les données ont été collectées dans le cadre du projet ICEMR lors de passages transversaux et de suivi passif des membres de la cohorte d'étude dans le village de Dangassa entre 2013 et 2016. Lors de ces enquêtes les informations socio démographiques, cliniques et biologiques ont été collectées sur chaque participant. En plus, les ménages de tous les

participants et les gîtes larvaires potentiels d'anophèles ont été géopositionnés en utilisant un receveur GPS.

3.5.1 Diagnostique du paludisme :

Les cas suspects de paludisme dans l'étude mère ont été diagnostiqués par goutte épaisse et/ou le TDR.

3.5.2 Définition opérationnelle

Dans le cadre de cette analyse nous définissons les termes ci-dessous comme suit :

- **Cas récurrent** : tout participant ayant eu plus d'un épisode de paludisme au cours de la même année.
- **Episode** : on tout participant ayant été testé positif à la goutte et/ou au TDR avec au moins un des signes cliniques de paludisme.

3.5.3 Variable dépendante

Deux types de variable dépendante sont utilisées dans cette analyse secondaire, la première quantitative discrète qui est la résultante du nombre d'épisode par personne*année. Et la seconde qualitative à trois modalités qui est le regroupement de la première en trois groupes pour faciliter le modèle de régression multinomiale. (Un seul et unique épisode, deux épisodes, trois épisodes et plus).

3.5.4 Variables indépendants ou explicatives

Les facteurs de risques individuels examinés dans ce travail dans la limite des données disponibles sont : le sexe (masculin et féminin), les groupes d'âges d'intérêt de ICEMR (inférieur à 5ans, 5 à 9 ans, 10 à 14 ans, 15 à 20 ans et plus de 20 ans), l'utilisation de moustiquaire imprégné d'insecticide et enfin la charge parasitaire lors de l'épisode initiale.

3.6 Traitement et analyse des données

Les données ont été traitées et analysées à l'aide des logiciels R-Studio version 4.1.1 (2021-08-10), ArcGIS.

3.6.1 Analyse descriptive

Elle a été réalisée en utilisant la médiane pour les variables quantitatives et le calcul des fréquences pour les variables qualitatives.

3.6.2 Analyse analytique

Les tests suivants ont été utilisés :

- le test de Khi2 de Pearson a été utilisé pour comparer le nombre de cas récurrents en fonction des caractéristiques socio démographiques, l'utilisation de MII et la charge parasitaire avec un risque alpha à 5% et un seuil de significativité à 0,05 ;
- Le test de Kruskal Wallis : la distribution de la charge parasitaire en fonction du nombre de cas récurrents ;
- La courbe de survie par la méthode de Kaplan Meier : l'analyse de survie a été utilisée pour estimer le temps médian entre le résultat d'un test positif ou négatif lors du passage transversal jusqu'à avoir un résultat positif lors d'une visite au centre de santé au cours de la même année ;
- Le test de log-rank a été utilisé pour comparer le temps médian dans les différents groupes ;
- La régression logistique multinomiale a été utilisée pour estimer l'association entre le nombre d'épisodes récurrent et les variables sociodémographiques, l'utilisation des moustiquaires imprégnés et la charge parasitaire. La régression logistique multinomiale est une extension de la régression logistique aux variables qualitatives à trois modalités ou plus. Dans ce cas de figure, chaque modalité de la variable d'intérêt sera comparée à la modalité de référence. Les odds ratio ont été donc exprimés par rapport à cette dernière.

3.6.3 Analyse spatiale

Pour l'analyse spatiale, la méthode de balayage de Kulldorf a été utilisé pour détecter les clusters à haut risque des cas d'épisodes récurrents de paludisme dans un contexte purement spatial en utilisant l'algorithme de Monte Carlo. La fenêtré de balayage avec le maximum de vraisemblance a été défini comme étant un cluster. La taille maximale des clusters a été fixée à 50% de la population totale à risque pour augmenter la puissance du test.

3.7 Considérations éthiques et procédures administratives

Toutes les données de cette étude ont été collectées dans le respect des bonnes pratiques en matière d'éthique dans la recherche :

- Validation du protocole de l'étude mère par un comité d'éthique indépendant ;
- Consentement/assentiment libre et éclairé de tous les participants (*exemplaire en annexe*).
- Confidentialité dans la collecte, le traitement, l'analyse et la diffusion des résultats de l'étude.

4 RESULTATS

4.1 Caractéristiques socio démographiques.

Tableau I : Caractéristiques socio démographiques des participants à la détection passive des cas de paludisme dans la cohorte ICEMR de 2013 à 2016 à Dangassa

| | Année | | | | | | | | | |
|---------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------------|-----------|
| | 2013 | | 2014 | | 2015 | | 2016 | | Total | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Sexe | | | | | | | | | | |
| Masculin | 189 | 47,3 | 145 | 45,5 | 204 | 42,9 | 226 | 43,8 | 764 | 45 |
| Féminin | 211 | 52,8 | 174 | 54,5 | 272 | 57,1 | 290 | 56,2 | 947 | 55 |
| Groupe d'âge | | | | | | | | | | |
| <5years | 160 | 41,2 | 125 | 39,6 | 160 | 34,7 | 175 | 36 | 620 | 38 |
| >20years | 59 | 15,2 | 77 | 24,4 | 129 | 28 | 113 | 23,3 | 378 | 23 |
| 10-14years | 39 | 10,1 | 21 | 6,6 | 40 | 8,7 | 46 | 9,5 | 146 | 9 |
| 15-20years | 19 | 4,9 | 16 | 5,1 | 36 | 7,8 | 34 | 7 | 105 | 6 |
| 5-9years | 111 | 28,6 | 77 | 24,4 | 96 | 20,8 | 118 | 24,3 | 402 | 24 |

Le tableau1 représente les caractéristiques socio démographiques des participants de la cohorte de Dangassa. On remarque de manière générale que la proportion de participant en visite clinique de sexe féminin (55%) était plus élevée que ceux des participants de sexe masculin (45%) avec un sexe ratio de 0.8 en faveur des femmes. Cette tendance a été observé au cours de toutes les années de l'étude. La proportion des enfants de moins de 5 ans était la plus élevé (38%), suivi des enfants âgés de 5 à 14 ans (24%), durant les 4 années de l'étude les enfants étaient toujours les plus nombreux à consulté le centre de santé.

4.2 Caractéristiques de la visite, des signes cliniques, biologiques et parasitologiques des participants à l'étude

4.2.1 Caractéristiques de la visite

Les participants vus en visite au centre de santé avec des signes en faveur du paludisme ont été prélevés et testés avec un test de diagnostic rapide (TDR) du paludisme.

Le test de confirmation biologique utilisé dans cette étude était le Test de Diagnostic Rapide (TDR). Les résultats de ces tests pour les 4 années sont consignés dans le tableau ci-dessous.

Tableau II : Répartition des visites et des cas d'infection à Plasmodium en fonction de l'année (2013 à 2016) dans la cohorte d'étude de ICEMR à Dangassa

| Année | Nombre de personnes/an | Nombre de visites/an | Moyen de visite | Nombre d'infection/an | Moyen d'infection /personne |
|-------|------------------------|----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------------|
| 2013 | 584 | 1016 | 1.74 | 632 | 1.08 |
| 2014 | 440 | 716 | 1.63 | 468 | 1.06 |
| 2015 | 579 | 928 | 1.60 | 717 | 1.24 |
| 2016 | 717 | 1204 | 1.68 | 717 | 1.00 |
| Total | 1207 | 3864 | 3.20 | 2,534 | 2.10 |

Au cours des 4 ans de suivi il a été recensé 1207 participants de la cohorte ont été vu au moins une fois au centre de santé. Au total 3864 visites ont été effectuées pendant les 4 années de suivi soit en moyenne 3.20 visites par personne.

Au total 2534 (65,6) TDR positifs ont été observés parmi les 3864 réalisés. Le nombre moyen d'épisode de paludisme confirmé par TDR par personne et par an variait de 1.00 à 1.24. En 2015 on a observé plus d'épisode par personne avec une moyenne de 1.24.

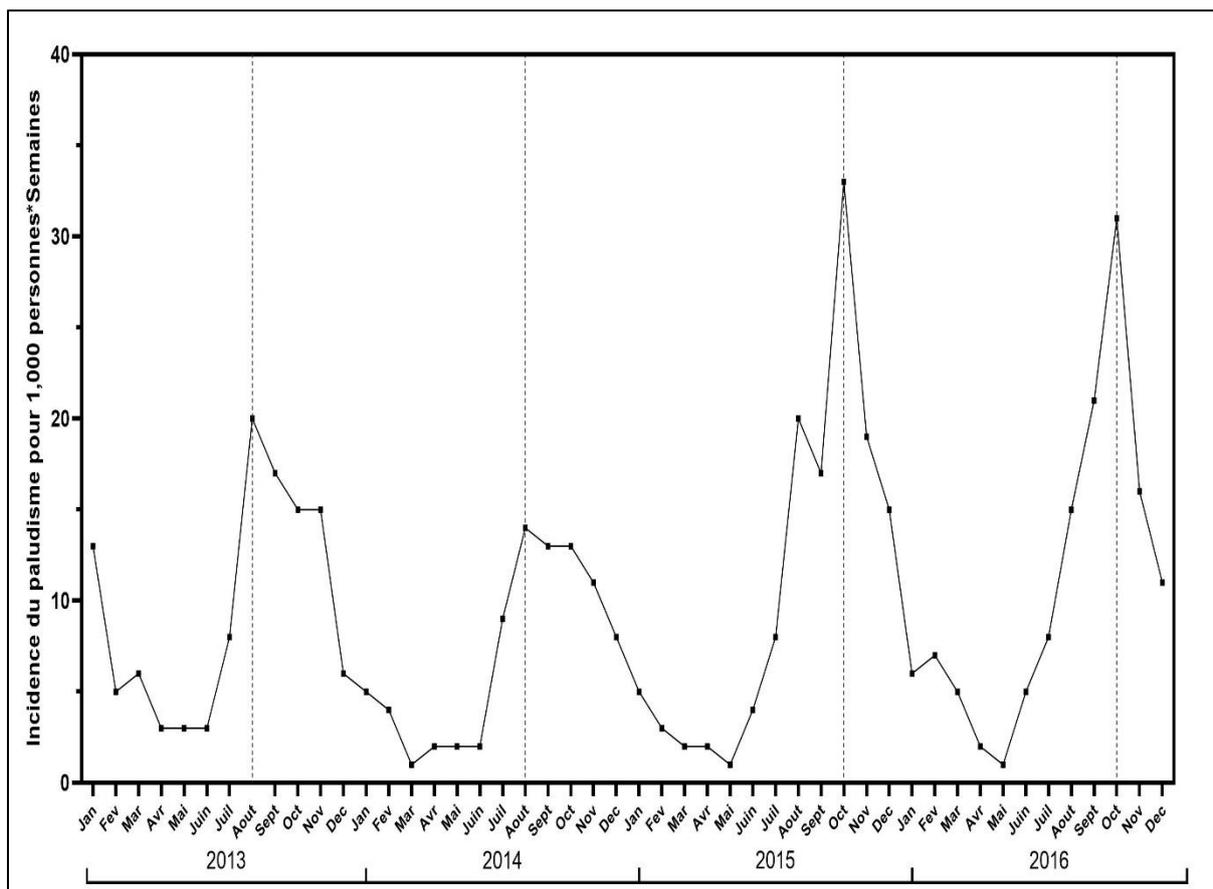
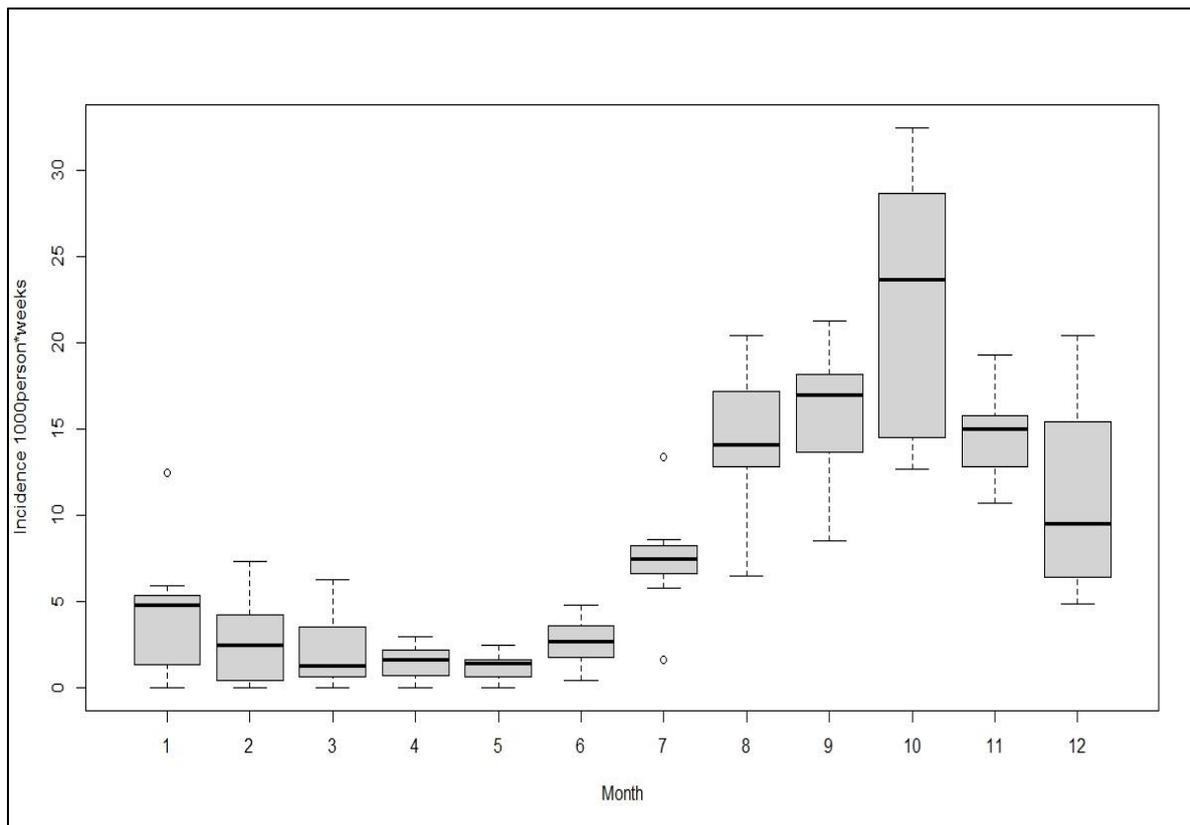


Figure 2 : Distribution du taux d'incidence de l'infection palustre pour 1000 personnes*semaines dans la cohorte d'étude de ICEMR à Dangassa de 2013 à 2016.

L'incidence du paludisme pour 1000 personnes*semaines dans la cohorte variait selon les années et les mois, avec des pics en mois d'août pour 2013 et 2014 et des pics au mois d'octobre à partir de 2015 jusqu'à 2016. Les incidences en mois d'août (20/1000 personnes*semaines en 2013 et 15/1000 personnes*semaines en 2014) sont moins importantes que ce des mois d'octobre (34/1000 personnes*semaines en 2015 et 31/1000 personnes*semaines en 2016).



*Figure 3 : Distribution interannuelle pour chaque mois du taux d'incidence de l'infection palustre pour 1000 personnes*semaines du paludisme de 2013-2016 par la méthode d'analyse de série temporelle.*

La figure ci-dessus représente la variation interannuelle pour chaque mois du paludisme les quatre années cumulées de l'analyse. On remarque une saisonnalité de l'incidence qui commence à augmenter vers le mois de juillet pour atteindre son pic vers octobre. Cette variation saisonnière de l'incidence est la même quel que soit l'année. On remarque aussi le maintien de la transmission pendant la saison sèche (janvier à mai) même si elle est très faible quelquefois sa médiane tourne autour de 5 cas de paludismes pour 1000 personnes par semaine.

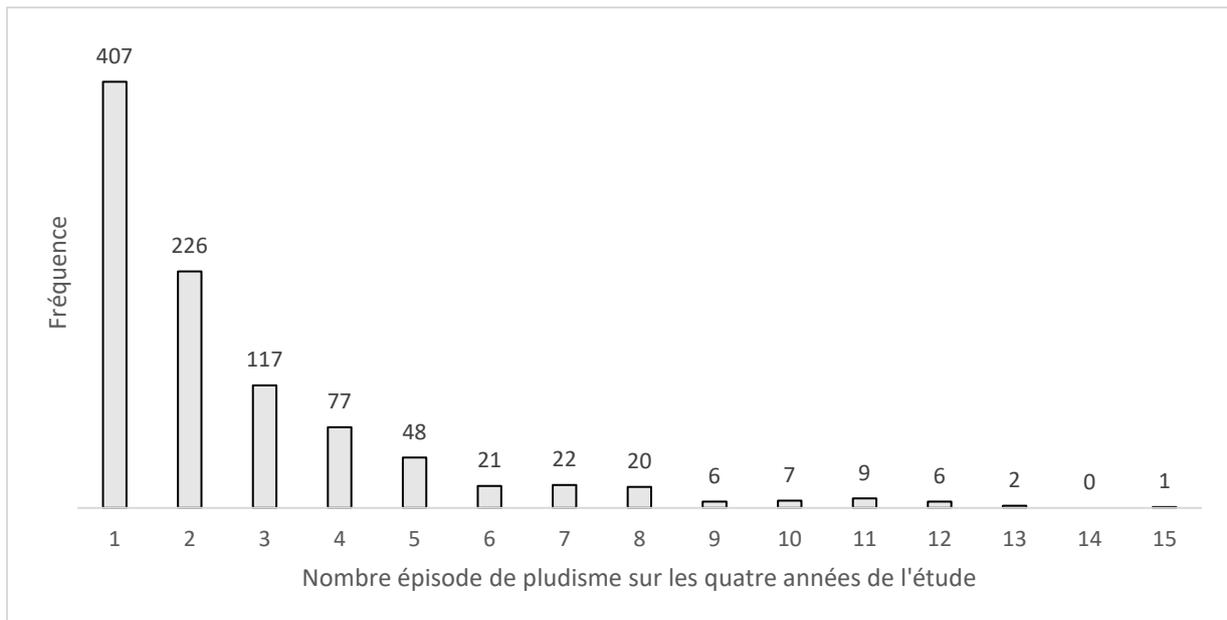


Figure 4 : Répartition de la fréquence des épisodes par personne sur les 4 années de l'étude dans la cohorte de ICEMR à Dangassa de 2013 à 2016

La figure ci-dessus présente le nombre d'épisode de paludisme par personne sur les quatre années cumulées de l'analyse des données, ce nombre variait de 1 à 15 pour les 4 ans cumulés de l'étude. Le nombre de participants faisant un seul épisode était plus élevé que ceux faisant deux épisodes ainsi de suite. A note que 144 participants ont eu plus de quatre épisodes sur les quatre années soit plus d'un épisode par an et un seul participant a fait comptabilisé 15 épisodes de paludisme au cours des quatre années.

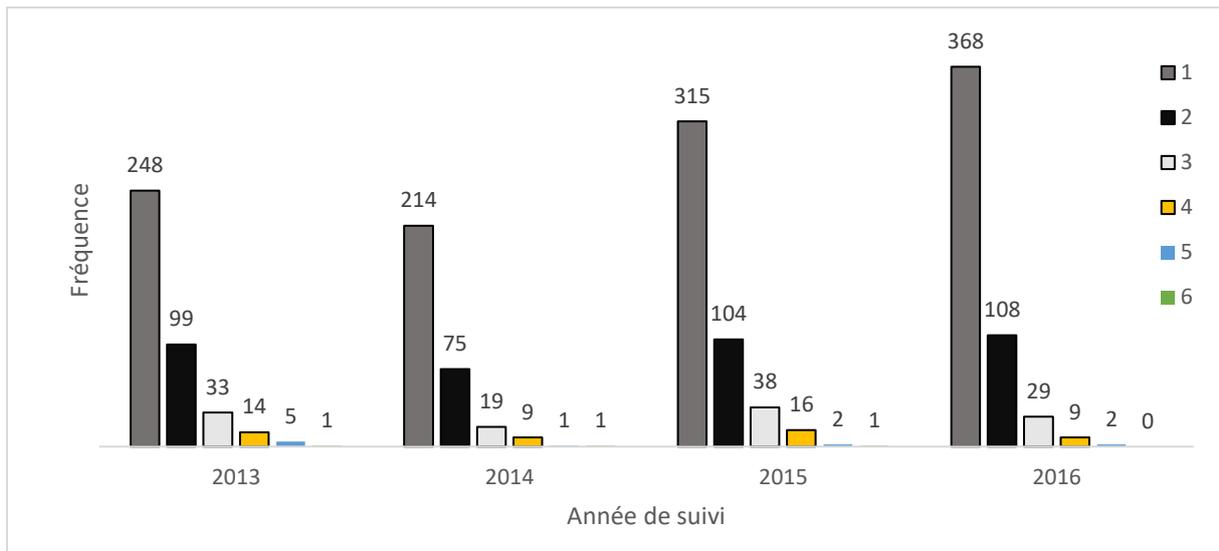


Figure 5: Répartition de la fréquence des épisodes par personne et par an de 2013 à 2016 dans la cohorte de ICEMR à Dangassa de 2013 à 2016

Le nombre d'épisode variait de 1 à 6 sauf pour 2015 où le nombre maximal d'épisode était de 5. Le nombre de participant faisant un seul épisode était de 248 en 2013, ce nombre a connu une diminution en 2014 puis une augmentation progressive pour les années 2015 et 2016.

4.2.2 Signes cliniques

Les données cliniques recueillies au cours des 4 années sont présentées sur les figures 7, 8 et 9.

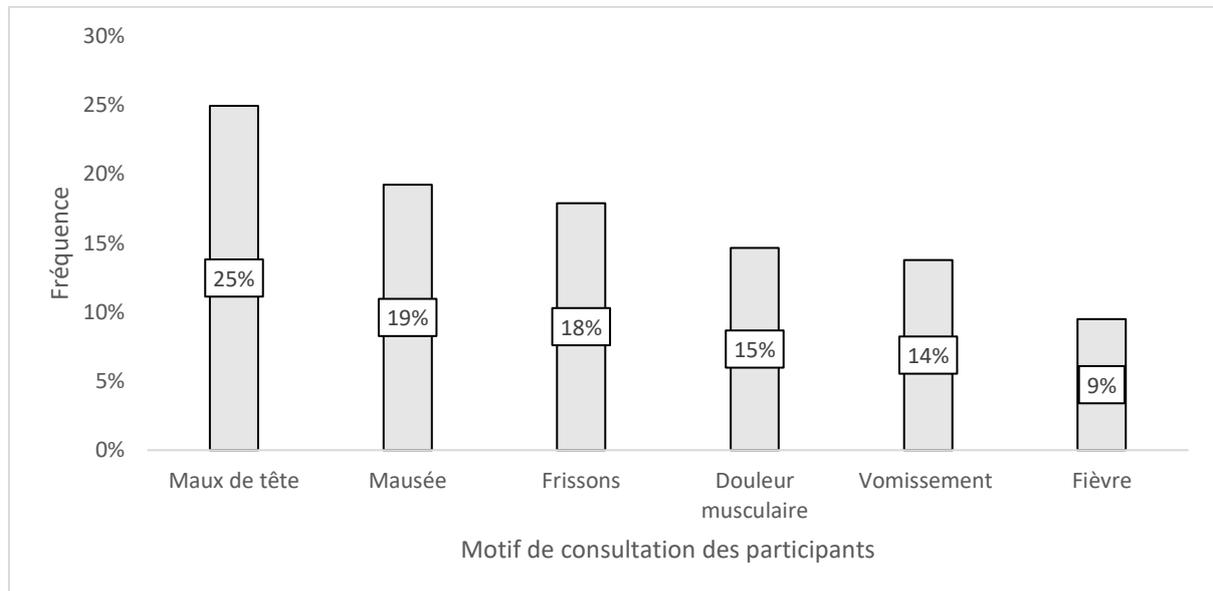


Figure 6 : Motifs de consultations des participants de la cohorte d'étude de ICEMR vus en clinique à Dangassa de 2013 à 2016

Les symptômes cliniques ayant motivés les visites en cliniques ont été respectivement les maux de tête (25%), la nausée (19%), la courbature (18%), la douleur musculaire (15%), les vomissements (14%) et enfin la fièvre (9%).

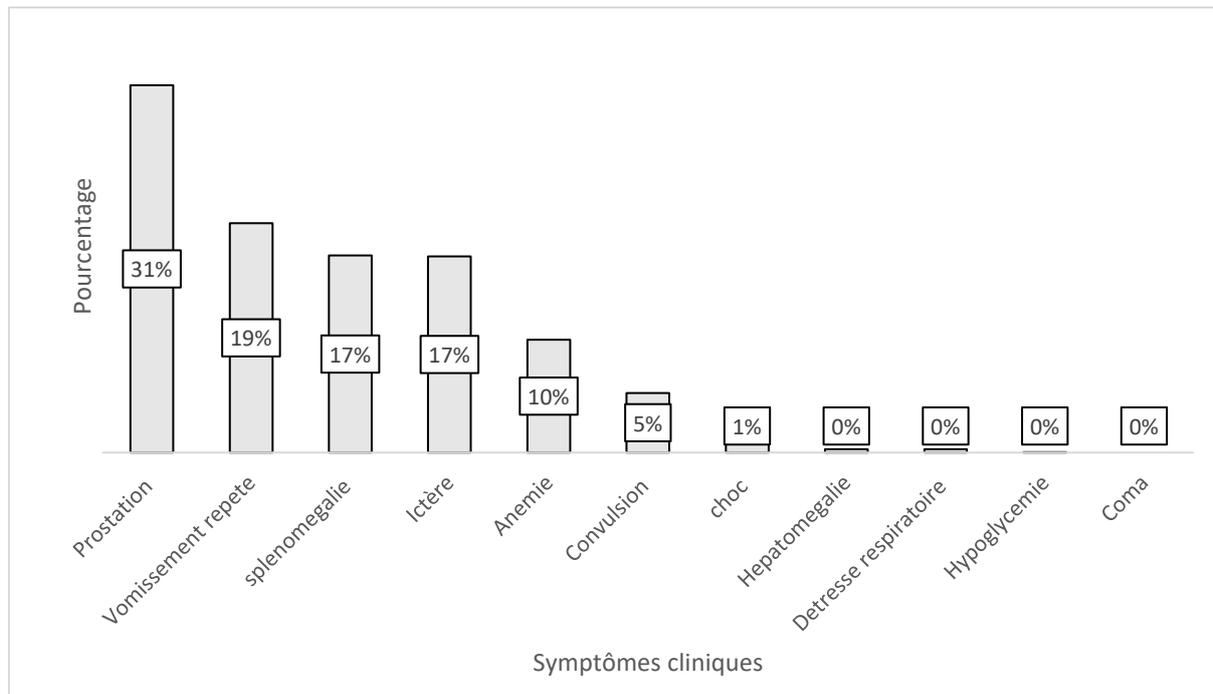


Figure 7 : Répartition des aspects cliniques retrouvés lors de l'examen des participants vus en clinique de 2013 à 2016 à Dangassa dans la cohorte de ICEMR

Lors de l'examen clinique des participants, les particularités suivantes ont été retrouvées : la prostration (31%), le vomissement répété (19%), la splénomégalie (17%) et l'ictère (17%). Aussi 10% des participants ont été retrouvés anémiés.

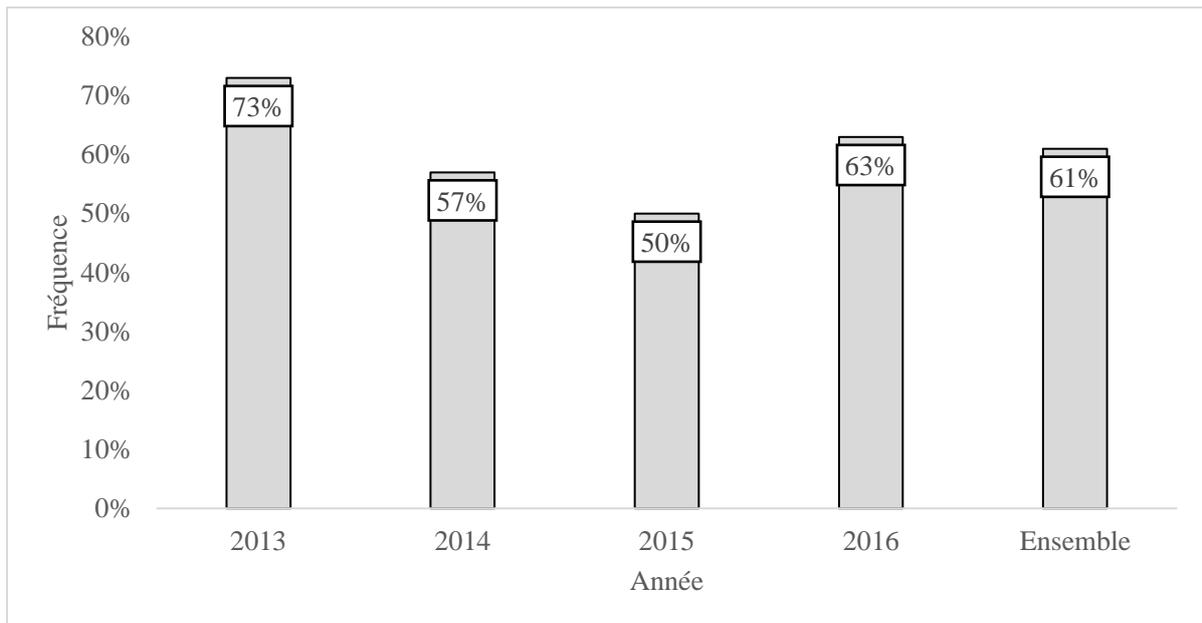


Figure 8 : Utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide par les participants ayant fait une visite au centre de santé de la cohorte de ICMER à Dangassa de 2013 à 2016

Dans l'ensemble 61% des participants vus en cliniques au cours des 4 années ont affirmé qu'ils dormaient sous MII. Les proportions les plus élevées d'utilisation de MII ont été recensées en 2013 (73%) et 2016 (63%). À noter aussi que la proportion la plus faible a été recensée en 2015 et était de 50%.

4.3 Facteurs associés aux épisodes récurrents de paludisme

4.3.1 Le test de Khi 2

Les cas récurrents ont été regroupé en trois classes (les participants ayant fait un seul épisode, ceux ayant fait deux épisodes et enfin les participants ayant fait trois épisodes et plus), le test de khi a été utilisé pour compare les différents groupes.

Les résultats de ce test est présenté dans le tableau suivant :

Tableau III : Caractéristique socio démographiques, cliniques, biologiques et classe d'épisode palustre dans la cohorte d'étude à Dangassa de 2013 à 2016

| Caractéristique | 1 Episode N = 1,145 | 2 Episode N = 386 | 3 Episode et plus N = 180 | p-value |
|---|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|----------------|
| Sexe¹ | | | | 0.4 |
| Masculin | 509 (44) | 167 (43) | 88 (49) | |
| Feminin | 636 (56) | 219 (57) | 92 (51) | |
| Groupe âge¹ | | | | <0.001 |
| <5years | 349 (32) | 164 (44) | 107 (61) | |
| 5-9years | 260 (24) | 96 (26) | 46 (26) | |
| 10-14years | 112 (10) | 29 (7.9) | 5 (2.8) | |
| 15-20years | 90 (8.1) | 13 (3.5) | 2 (1.1) | |
| >20years | 295 (27) | 67 (18) | 16 (9.1) | |
| Utilisation du MILD¹ | | | | 0.004 |
| Oui | 484 (42) | 190 (50) | 95 (53) | |
| Non | 656 (58) | 192 (50) | 85 (47) | |
| Densité parasitaire ² | | | | <0.001 |
| | 1,000 (50,14,375) | 1,375 (75,20,769) | 6,188 (125, 39,731) | |

1 Pearson's Chi-squared test
2 Kruskal-Wallis rank sum test

La proportion de participants ayant fait des épisodes multiples était plus élevée chez les enfants de moins de cinq ans (37%) et de ceux âgé de 5 à 9 ans (30%) comparée aux participants de la tranche de 15 à 20 ans et de 20 ans et plus qui avaient des proportions. Aussi il n'y avait pas de différence significative entre les nombres d'épisode récurrent et le sexe (p=0,4) les plus faibles dans la classe des participants ayant faits des épisodes multiples.

4.3.2 Modèle de régression logistique multinomiale

Un modèle de régression multinomiale a été réalisé en prenant comme référence les participants ayant fait une seule épisode de paludisme au cours de l'année, sur les deux autres classes que sont ceux ayant faits deux et trois épisodes et plus au cours de la même année.

Tableau IV : du modèle de régression multinomiale des classes d'épisodes de paludisme dans la cohorte de ICEMR à Dangassa de 2013 à 2016

| Caractéristique | 2 épisodes | | | 3 épisodes et plus | | |
|---------------------------|------------|------------|----------|--------------------|------------|----------|
| | OR | IC à 95 % | P -value | OR | IC à 95 % | P -value |
| Sexe | | | | | | |
| Masculin | 1 | | | 1 | | |
| Féminin | 1.14 | 1.14, 1.14 | <0.001 | 1.00 | 1.00, 1.00 | <0.001 |
| Age groupe | | | | | | |
| <5 ans | 1 | | | 1 | | |
| 5-9ans | 0.81 | 0.81, 0.81 | <0.001 | 0.62 | 0.62, 0.62 | <0.001 |
| 10-14 ans | 0.59 | 0.59, 0.59 | <0.001 | 0.16 | 0.16, 0.16 | <0.001 |
| 15-20 ans | 0.29 | 0.29, 0.29 | <0.001 | 0.07 | 0.07, 0.07 | <0.001 |
| >20 ans | 0.46 | 0.46, 0.46 | <0.001 | 0.18 | 0.18, 0.18 | <0.001 |
| MII | | | | | | |
| Non | 1 | | | 1 | | |
| Oui | 0.72 | 0.72, 0.72 | <0.001 | 0.63 | 0.63, 0.63 | <0.001 |
| Charge parasitaire | 1.00 | 1.00, 1.00 | >0,9 | 1.00 | 1.00, 1.00 | 0.5 |

On observe une différence statistiquement significative entre les deux sexe des groupes d'épisodes 2 et 3 et plus ($p < 0.001$). Il existe une différence statistiquement significative ($p < 0.001$) entre les groupes d'âge comparé au groupe d'âge de moins de 5 ans. Plus l'âge augmente plus le risque de faire 2 ou 3 épisodes et plus de paludisme diminue, ce phénomène est plus accentué dans le risque de 3 épisodes après avoir fait un épisode.

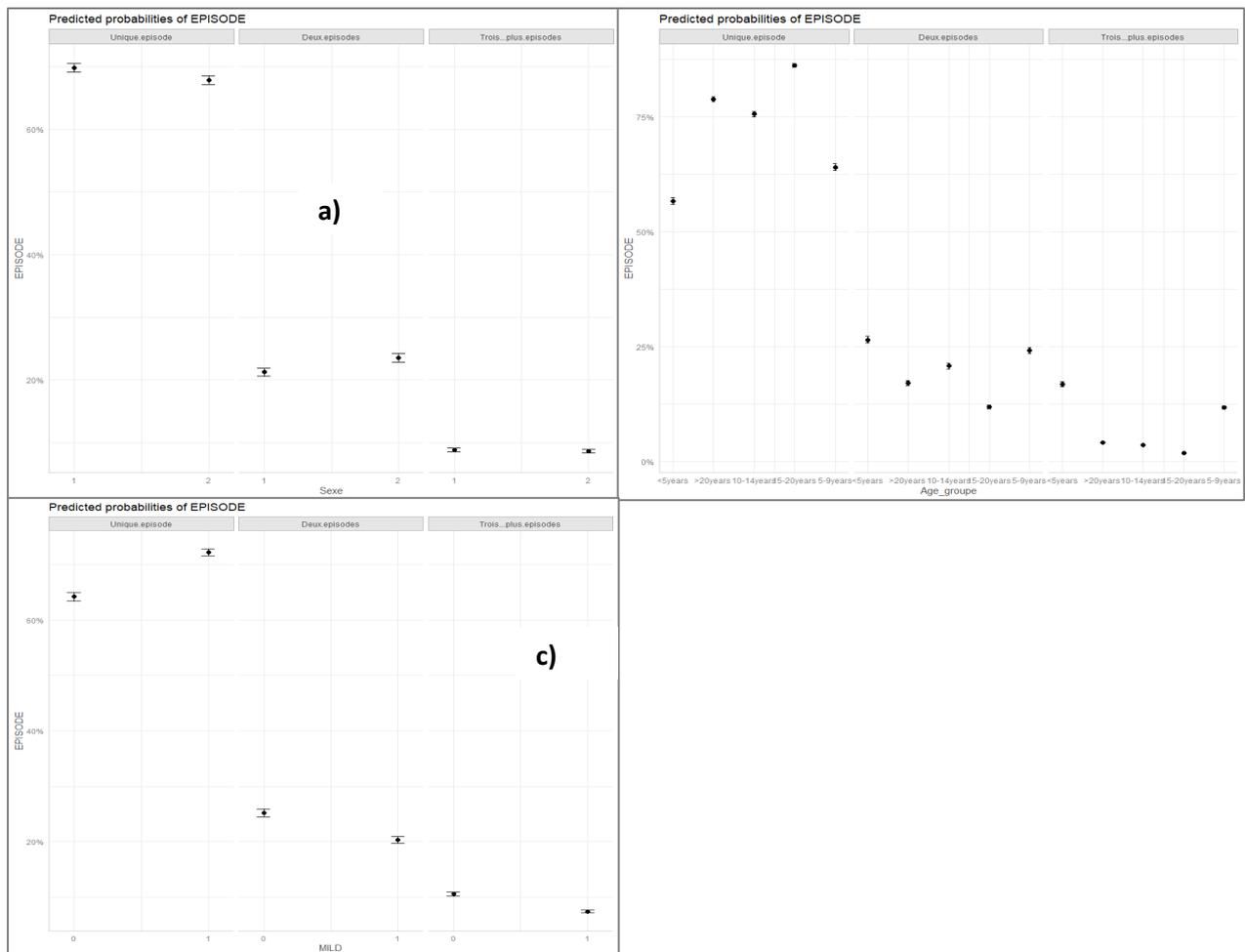


Figure 9 : Probabilité d'appartenir aux différents groupes d'épisodes selon le sexe, l'âge et l'utilisation du MII dans la cohorte d'ICEMR de Dangassa en 2013

Hormis le groupe de participant faisant un seul épisode, la probabilité d'appartenir aux groupes de participants avec deux épisodes et trois épisodes et plus est plus élevée chez les participants de sexe féminin que chez les participants de sexe masculin.

La probabilité d'appartenir au groupe de participant faisant un épisode était plus élevée chez les participants âgés de 20 ans et plus, contrairement aux participants âgés de moins de 5 ans qui avaient la probabilité la plus élevée pour appartenir au groupe faisant plus de 2 épisodes de paludisme.

La probabilité de faire un épisode était plus élevée chez les participants utilisant un moustiquaire comparé à ceux qui n'utilisent pas de moustiquaire. Par ailleurs, la probabilité d'appartenir au groupe de plus de deux épisodes et de trois épisodes et plus était plus élevée chez les non-utilisateurs de moustiquaires comparé aux utilisateurs.

4.3.3 Analyse de survie

Les données de 2013 en détection passive des cas et de l'enquête transversale ont été utilisées dans le calcul des données de survie. La date d'enregistrement du participant à l'enquête transversale a été considérée comme date de début à l'étude.

Le nombre de jours est compté jusqu'à la présence d'une goutte épaisse positive quel que soit le nombre de visites en clinique en partant de la date d'enregistrement.

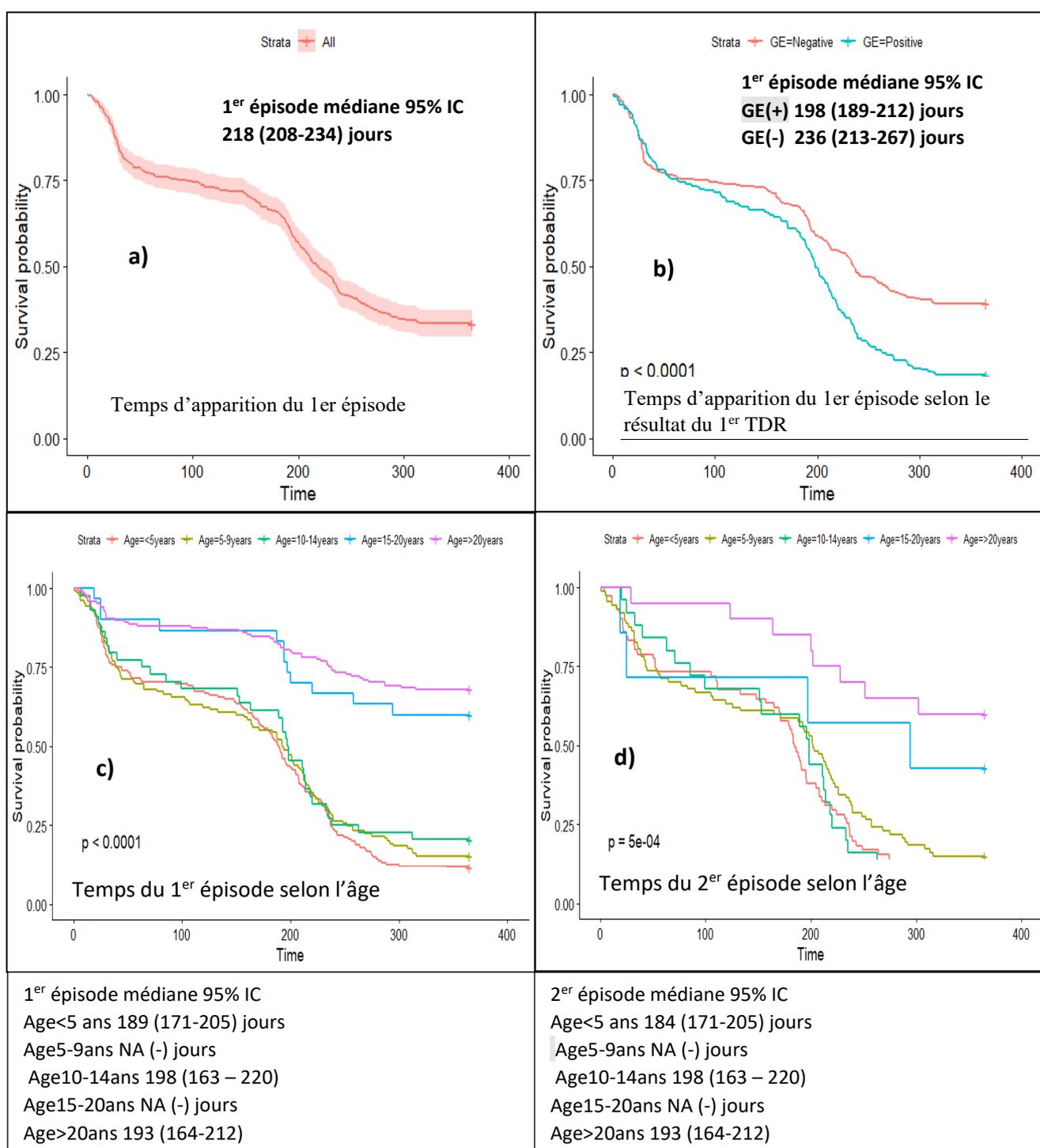


Figure 12 : Courbe de survie en fonction du résultat de la goutte épaisse au début de l'étude dans la cohorte de Dangassa en 2013

La figure 19 représente le nombre de jours médian des participants au paludisme.

La figure (a) représente le nombre de jours médian des participants au paludisme. Le nombre de jours médian de survie était de 218 jours (IC à 95% 208-234) partant de la saison sèche (mois de février 2013).

On observe sur la figure (b) que les participants ayant eu une goutte épaisse positive pendant le passage transversal avaient un délai de survie plus court (198 jours IC à 95% 189-212) comparé aux participants ayant eu une goutte épaisse négative (236 jours IC à 95% 213-267), la différence entre les deux groupes était statistiquement significative (test de logrank, $p < 0.0001$).

La figure (c) présente les courbes de survie en fonction des groupes d'âge des participants pour l'apparition d'un premier épisode de paludisme partant de l'enregistrement en février 2013. Les participants de la tranche d'âge des moins de 5 ans avaient un délai de survie plus court (189 jours IC à 95% 171-205) comparé aux participants d'autres tranches d'âge ($p < 0.0001$).

Sur la figure (d) Après un épisode initial en saison sèche la médiane de survie pour l'apparition du second épisode de paludisme était plus courte chez les sujets âgés de moins de 5 ans (184 jours IC à 95% 171-205) comparée aux autres tranches d'âge (test de logrank, $p < 0.0001$).

4.3.4 Répartition spatiale des cas

La figure suivante présente la répartition spatiale des cas récurrents dans le village de Dangassa de 2013 à 2016.

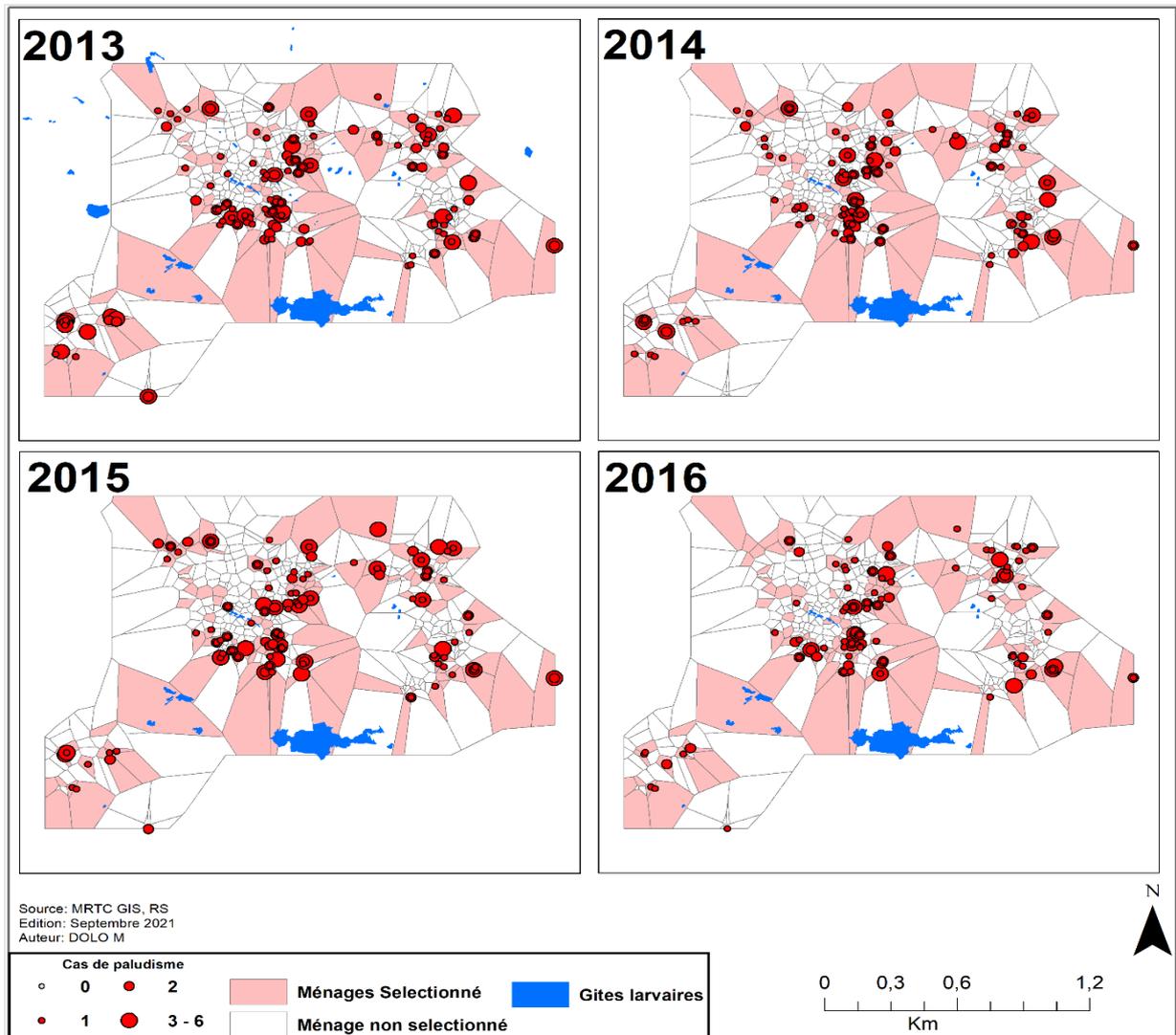


Figure 13 : Répartition spatiale des cas de paludisme dans la cohorte de ICEMR à Dangassa de 2013 à 2016

Sur la figure ci-dessus la couleur bleu représente les gites larvaires, la couleur orange les ménages sélectionnés et la couleur rouge foncé le nombre d'épisode récurrent, cette dernière couleur augmente en fonction du nombre récurrent d'épisode allant de 1 à 6. On observe une diminution du nombre de gite larvaire de 2013 à 2014. Les cas récurrents sont concentrés à trois endroits différents. La fréquence des cas récurrents 3-6 épisodes est moins fréquente en 2016 comparé à l'autre année où la répartition spatiale est plus étendue.

5 DISCUSSION

La discussion portera sur trois points :

- Les limites de l'étude ;
- L'atteinte des objectifs ;
- La comparaison avec d'autres résultats.

5.1 Les limites de l'étude

Seules les données du principal centre de santé de la zone d'étude ont été utilisées, les cas de paludisme n'ayant pas été diagnostiqués au centre de santé ont été considérés comme des perdus de vue. Nous ne possédons pas de données sur la génétique des participants n'ayant pas fait d'épisodes de paludisme au cours des années de suivi.

5.2 Atteintes des objectifs de l'étude

Les caractéristiques socio démographiques, cliniques, biologiques et parasitologiques, des participants ont été déterminées : 947 (55,00%) participants étaient de sexe masculin (sex ratio H/F : 0.8).

Dans 25% des cas les consultations étaient motivées par des maux de têtes et dans 9% seulement par de la fièvre. A l'examen clinique les prostrations, vomissements, splénomégalies, ictère et anémie ont été retrouvés respectivement avec les proportions suivantes : 31%, 19%, 17 %, 17 %, 10%.

Sur les 3864 visites réalisées au cours des 4 années 2534 gouttes épaisses positives ont été recensées (66 %). En ce qui concerne la dynamique du paludisme au cours de l'année on notait un pic croissant à partir du mois d'avril jusqu'en octobre ou l'incidence du paludisme pour 1000 personnes semaines pouvait atteindre 34.

Objectif 1 : déterminer la fréquence des épisodes de paludisme.

Le nombre d'épisodes par personne et par an variait de 1 à 6. Et de 1 à 15 pour les quatre années cumulées de l'analyse.

Objectif 2 : identifier les facteurs associés aux paludismes reçurent à Dangassa.

Les différents tests statistiques utilisés ont permis d'identifier : l'âge très jeune du sujet, la parasitémie positive pendant la saison sèche, la non-utilisation d'un MII et une charge

parasitaire élevée lors de la première infection étaient des situations associées à l'apparition de multiples épisodes de paludisme.

5.3 La comparaison avec d'autres résultats

5.3.1 Description

Au cours des quatre années de l'étude, les données en visite clinique ont été recueillies pour 1207 participants représentant 86.21% de l'ensemble des participants de la cohorte (1400). Parmi les TDR effectués, 62.2 %, 65.4 %, 77.3%, 59.6 % étaient positifs respectivement en 2013, 2014, 2015 et en 2016. De manière globale 65.6 % (2534) des TDR ont été retrouvés positifs au cours des quatre années de l'étude. Aussi ces participants ont bénéficié des traitements recommandés conformément à leur état selon les recommandations de l'organisations mondiale de la santé (OMS) [12,27].

5.3.2 Signes cliniques

Les motifs des visites en clinique étaient les maux de tête (25%), les nausées (19%), frissons (18%), les douleurs musculaires (15%), les vomissements (15 %), et la fièvre (9 %). Les signes retrouvés à l'examen clinique des patients étaient la prostration (31%), les vomissements (19), la splénomégalie (17 %), l'ictère (17%), l'anémie (10 %), la convulsion (5 %), et 1% des patients ont présenté un état de choc. Les manifestations cliniques du paludisme ne sont pas spécifiques. Ce sont principalement la présence de fièvre ou des antécédents de fièvre qui entraînaient une suspicion clinique de paludisme, 10 % des enfants congolais fébriles dans une étude au Congo ont présenté un paludisme simple [28]. Aucune association de signes ou de symptômes ne permet de faire la différence de manière fiable entre le paludisme et les autres causes possibles de fièvre, un diagnostic posé uniquement sur la base du tableau clinique n'est pas très spécifique et conduit à un sur traitement [27] .

5.3.3 Incidence du paludisme

Il a été observé une variation de la dynamique de la transmission du paludisme au cours de l'année avec un début de pic au début de l'hivernage au mois de juin et le pic maximal au mois d'août et/ou octobre où on pouvait observer une incidence de 34 personnes à risque pour 1000 personnes/semaine. A Kampala les pics d'incidence de paludisme ont été observés au début et après les pluies [9]. La période d'hivernage réunit les conditions éco-climatiques favorables pour la transmission du paludisme.

5.3.4 Récurrence du paludisme

La récurrence des épisodes de paludisme a été calculée sur une période d'une année suivant l'épisode initiale, le nombre maximal d'épisodes enregistrés pour une personne y compris l'épisode initiale dans la même année était de 6 épisodes et de 15 épisodes durant les 4 années cumulées de suivi. 25% des participants vus en clinique ont eu des épisodes récurrents de paludisme. Dans une zone le long de la frontière entre la Thaïlande et le Myanmar, le nombre maximal d'épisodes fait par un individu au cours d'une même année était de 5 [16] et ailleurs dans un contexte épidémiologique de forte transmission du paludisme en Afrique ont n'a pu observer chez les enfants des épisodes de paludisme pouvant aller de 0 à 40 au cours d'une période de 5 ans soit en moyenne 8 épisodes par an [10]. La récurrence du paludisme est un phénomène qui pourrait être expliqué par plusieurs mécanismes dont la rechute ou la recrudescence de l'épisode initiale et une nouvelle inoculation du parasite.

Des études réalisées ont identifié *Plasmodium falciparum* comme espèce prédominante dans le village de Dangassa [2] ce qui exclut la rechute des hypnozoïtes (phénomène spécifique à *vivax*) comme cause des multiples épisodes dans notre contexte. Ceci n'est pas le cas dans d'autres pays où le *Plasmodium vivax* est prédominant et se trouve ainsi comme principal potentiel cause des épisodes récurrents de paludisme [20–22,25,29]

La recrudescence des parasites et une nouvelle infection palustre indépendamment de la première, pourrait être la principale cause des multiples épisodes dans le cas où la prévalence de la parasitémie dans la zone est de 48% tous les âges confondus et où la prévalence faible de la couverture en MII qui est de 30% [2].

Les données entomologiques de la zone sont aussi en faveur de l'hypothèse de la réinfection après inoculation en effet le nombre de piqûres infectieuses reçues par personne par unité de temps dans la zone est de 50 piqûres par unités de temps et la couverture en pulvérisation intra domiciliaire à effet rémanent (IRS, proportion de ménages aspergés d'IRS au cours des 12 derniers mois ou Proportion de la population protégée par l'IRS au cours des 12 derniers mois) était de 0% [2].

Le nombre de jour médian de survie au paludisme partant de l'enrôlement à la saison sèche (mois de février 2013) a été estimé à 218 jours (IC à 95% 208-234). Ce délai de survie était fonction du groupe d'âge des participants ($p < 0.001$) avec une durée qui diminue avec l'âge des participants et du résultat du TDR réalisé au moment de l'enrôlement, les participants avec un

test positif avaient une durée de survie moins court comparé aux participants avec un test négatif (test de cox ; $p < 0.001$).

Aussi la durée médiane de survie entre une infection initiale en saison sèche (mois de février 2013) et un second épisode était de 184 jours (IC95% : 171-205) pour les enfants de moins de 5 ans et de 294 jours pour les participants âgés de 15 à 20 ans (test de logrank ; $p < 0.001$). Ce délai est largement supérieur à celui de l'étude faite au Brésil qui a estimé qu'un épisode de rechute après l'infection initiale pourra se produire entre le 28^{ème} et le 90^{ème} jours après le début du traitement de l'épisode initial [9].

5.4 Les facteurs associés

5.4.1 Sexe

Le sexe des participants n'avait pas d'influence sur la récurrence des épisodes de paludisme dans notre étude (Wilcoxon $p = 0.6954$). Contrairement à la cohorte de ICEMR en Thaïlande qui avait trouvé que les hommes sont plus susceptibles de faire des épisodes multiples compare aux femmes [16]. Et cela du fait qu'ils passaient plus de temps dans la nature.

5.4.2 L'âge

L'âge médian des participants à la visite clinique était de 18 ans avec un minimum de 0 et un maximum de 87 ans, par ailleurs les enfants de moins de 5 ans étaient les plus représentés. Les enfants étaient plus susceptibles de faire des épisodes récurrents que les personnes dont l'âge était supérieur à 20 ans (Kruskal Wallis, $p < 0.001$). Le risque de faire des multiples épisodes augmente quand l'âge du participant diminue, la probabilité de faire trois épisodes et plus était plus élevé chez les enfants de moins de 5. Ce constat a déjà été fait par d'autres auteurs [10].

5.4.3 Charge parasitaire

La charge parasitaire des participants mesurée lors de la première visite a été un facteur déterminant dans leur statut de multiplicité des épisodes (test de kruskal wallis, $p < 0.001$) la charge parasitaire de l'épisode initiale était plus élevée chez les patients ayant fait de multiples épisodes que ceux ayant faits des épisodes uniques, ce qui a déjà été décrit comme cause de la récurrence du paludisme [17]. Cela soutient l'hypothèse de la recrudescence comme cause probable de la récurrence du paludisme [16] par le mécanisme de la réactivation des parasites restants au stade sanguins qui n'ont pas été complètement éliminés par le traitement antipaludique.

5.4.4 MII

L'absence d'utilisation du MII était associée à un nombre d'épisodes de paludisme élevé au cours d'une même année, la probabilité de faire un seul et unique épisode au cours d'une année était plus élevé chez les utilisateurs de MII. Parallèlement la probabilité de faire 2 épisodes, 3 épisodes et plus était moins élevé chez les utilisateurs comparés aux non-utilisateurs de MII. L'utilisation des MII a considérablement réduit l'incidence du paludisme dans beaucoup de région du monde et fait partie des nouvelles stratégies de lutte contre le paludisme depuis les années 2000 et la proportion de ménages ou de personnes dormant sous moustiquaires imprégnées d'insecticide ne cesse de croître [7,9]. L'utilisation des moustiquaires permet de créer un obstacle dans le cycle de la transmission du parasite en évitant un contact entre le vecteur (anophèle femelle) et l'hôte [30].

6 CONCLUSION

Cette étude a permis d'apporter des informations sur l'hétérogénéité dans la transmission du paludisme et plus précisément sur la récurrence des épisodes de paludisme. Le phénomène est beaucoup plus fréquent chez les enfants d'âge relativement jeune, les personnes ne dormant pas sous les moustiquaires imprégnées d'insecticide de longue durée d'action, et enfin les sujets avec une forte charge parasitaire lors du premier épisode. Cet état de fait soutient l'hypothèse de la recrudescence et ou de la rechute comme cause probable de la récurrence du paludisme dans notre contexte. Ce dernier tenant compte du moment aussi où les sujets avec un TDR positif en saison sèche ont un temps de survie moins long que ce n'ayant une goutte épaisse négative.

7 RECOMMANDATIONS

Les recommandations issues de cette étude :

- Continuer la sensibilisation dans la zone d'étude pour l'utilisation des moyens de prévention contre le paludisme notamment l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides de longue durée ;
- Donner rendez aux parents des enfants de moins de 5 ans pour le contrôle de la charge parasitaire après le traitement.

8 REFERENCE

- [1] Sato S. Plasmodium—a brief introduction to the parasites causing human malaria and their basic biology. *Journal of Physiological Anthropology* 2021;40:1. <https://doi.org/10.1186/s40101-020-00251-9>.
- [2] Moss WJ, Dorsey G, Mueller I, Laufer MK, Krogstad DJ, Vinetz JM, et al. Malaria Epidemiology and Control Within the International Centers of Excellence for Malaria Research. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2015;93:5–15. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0006>.
- [3] Khaireh BA, Briolant S, Pascual A, Mokrane M, Machault V, Travaillé C, et al. Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum infections in the Republic of Djibouti: evaluation of their prevalence and potential determinants. *Malaria Journal* 2012;11:395. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-11-395>.
- [4] Garcia LS. Malaria. *Clin Lab Med* 2010;30:93–129. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2009.10.001>.
- [5] Organisation Mondiale de la Santé. Rapport mondial sur le paludisme en 2020. n.d.
- [6] Mbacham WF, Ayong L, Guewo-Fokeng M, Makoge V. Current Situation of Malaria in Africa. In: Arie F, Gay F, Ménard R, editors. *Malaria Control and Elimination*, New York, NY: Springer; 2019, p. 29–44. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9550-9_2.
- [7] Cibulskis RE, Alonso P, Aponte J, Aregawi M, Barrette A, Bergeron L, et al. Malaria: Global progress 2000 - 2015 and future challenges. *Infect Dis Poverty* 2016;5:61. <https://doi.org/10.1186/s40249-016-0151-8>.
- [8] Ministère de la Santé Publique et de l’Hygiène Publique. Enquête sur les Indicateurs du Paludisme. Mali: 2015.
- [9] Clark TD, Greenhouse B, Njama-Meya D, Nzarubara B, Maiteki-Sebuguzi C, Staedke SG, et al. Factors Determining the Heterogeneity of Malaria Incidence in Children in Kampala, Uganda. *The Journal of Infectious Diseases* 2008;198:393–400. <https://doi.org/10.1086/589778>.
- [10] Rono J, Färnert A, Murungi L, Ojal J, Kamuyu G, Guleid F, et al. Multiple clinical episodes of Plasmodium falciparum malaria in a low transmission intensity setting: exposure versus immunity. *BMC Medicine* 2015;13:114. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0354-z>.
- [11] Greenwood BM. The microepidemiology of malaria and its importance to malaria control. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989;83 Suppl:25–9. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(89\)90599-3](https://doi.org/10.1016/0035-9203(89)90599-3).

- [12] Greenwood BM. 3. Impact of culture and environmental changes on epidemiology and control of malaria and babesiosis. The microepidemiology of malaria and its importance to malaria control. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1989;83:25–9. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(89\)90599-3](https://doi.org/10.1016/0035-9203(89)90599-3).
- [13] Ndiaye J-LA, Faye B, Gueye A, Tine R, Ndiaye D, Tchania C, et al. Repeated treatment of recurrent uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal with fixed-dose artesunate plus amodiaquine versus fixed-dose artemether plus lumefantrine: a randomized, open-label trial. *Malaria Journal* 2011;10:237. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-237>.
- [14] Hedrick PW. Population genetics of malaria resistance in humans. *Heredity* 2011;107:283–304. <https://doi.org/10.1038/hdy.2011.16>.
- [15] Aguas R, Maude RJ, Gomes MGM, White LJ, White NJ, Dondorp AM. Infectivity of Chronic Malaria Infections and Its Consequences for Control and Elimination. *Clinical Infectious Diseases* 2018;67:295–302. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy055>.
- [16] Lawpoolsri S, Sattabongkot J, Sirichaisinthop J, Cui L, Kiattibutr K, Rachaphaew N, et al. Epidemiological profiles of recurrent malaria episodes in an endemic area along the Thailand-Myanmar border: a prospective cohort study. *Malaria Journal* 2019;18:124. <https://doi.org/10.1186/s12936-019-2763-5>.
- [17] Ashley EA, Phyo AP, Woodrow CJ. Malaria. *The Lancet* 2018;391:1608–21. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30324-6).
- [18] Paludisme n.d. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria> (accessed October 2, 2021).
- [19] Organisation mondiale de la Santé. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2015.
- [20] Kevin Baird J. Malaria caused by *Plasmodium vivax*: recurrent, difficult to treat, disabling, and threatening to life — averting the infectious bite preempts these hazards. *Pathogens and Global Health* 2013;107:475–9. <https://doi.org/10.1179/2047772413Z.000000000179>.
- [21] Zuluaga-Idárraga L, Blair S, Akinyi Okoth S, Udhayakumar V, Marcet PL, Escalante AA, et al. Prospective Study of *Plasmodium vivax* Malaria Recurrence after Radical Treatment with a Chloroquine-Primaquine Standard Regimen in Turbo, Colombia. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:4610–9. <https://doi.org/10.1128/AAC.00186-16>.

- [22] Battle KE, Karhunen MS, Bhatt S, Gething PW, Howes RE, Golding N, et al. Geographical variation in *Plasmodium vivax* relapse. *Malaria Journal* 2014;13:144. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-144>.
- [23] White NJ, Imwong M. Relapse. *Adv Parasitol* 2012;80:113–50. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397900-1.00002-5>.
- [24] White NJ. Determinants of relapse periodicity in *Plasmodium vivax* malaria. *Malaria Journal* 2011;10:297. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-297>.
- [25] Simões LR, Alves ER, Ribatski-Silva D, Gomes LT, Nery AF, Fontes CJF. Factors associated with recurrent *Plasmodium vivax* malaria in Porto Velho, Rondônia State, Brazil, 2009. *Cad Saude Publica* 2014;30:1403–17. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00169312>.
- [26] Ouji M, Augereau J-M, Paloque L, Benoit-Vical F. *Plasmodium falciparum* resistance to artemisinin-based combination therapies: A sword of Damocles in the path toward malaria elimination. *Parasite* 2018;25:24. <https://doi.org/10.1051/parasite/2018021>.
- [27] Organisation Mondiale de la Santé. Guidelines for malaria 2021. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/guidelines-for-malaria> (accessed September 27, 2021).
- [28] Etoke-Beka MK, Ntoumi F, Kombo M, Deibert J, Poulain P, Vouvougui C, et al. *Plasmodium falciparum* infection in febrile Congolese children: prevalence of clinical malaria 10 years after introduction of artemisinin-combination therapies. *Tropical Medicine & International Health* 2016;21:1496–503. <https://doi.org/10.1111/tmi.12786>.
- [29] Chu CS, White NJ. Management of relapsing *Plasmodium vivax* malaria. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 2016;14:885–900. <https://doi.org/10.1080/14787210.2016.1220304>.
- [30] Soulard V, Bosson-Vanga H, Lorthiois A, Roucher C, Franetich J-F, Zanghi G, et al. *Plasmodium falciparum* full life cycle and *Plasmodium ovale* liver stages in humanized mice. *Nat Commun* 2015;6:7690. <https://doi.org/10.1038/ncomms8690>.

9.1 Fiche de consentement

FICHE DE CONSENTEMENT VOLONTAIRE POUR LES PARTICIPANTS

Titre de l'étude : Recherche multidisciplinaire pour la prévention et la lutte contre le paludisme au Mali, Afrique de l'Ouest

Principaux investigateurs: Seydou Doumbia, MD, PhD, 223-7646-1339 (Cell); Sékou F Traoré, PhD, 223-62773592 (Cell); Mahamadou Diakité, PhD, 223-7623-1191 (Cell); Nafomon Sogoba, PhD, 223-66985887 ; Mahamoudou Touré, MD, MPH, 223 66778912 (USTTB)

Sponsor: National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH

Introduction

Monsieur/Madame, vous êtes invités à participer à une étude de recherche qui va porter sur la dynamique de la transmission du paludisme dans votre village, afin de déterminer les forces et les faiblesses des mesures de lutte en cours contre la maladie. Vous êtes invité à participer parce que vous vivez dans une zone où la lutte contre le paludisme représente un défi, car il s'agit d'une maladie courante dans votre communauté. Cette étude sera conduite dans trois sites au Mali (Dangassa et Sirakorola dans la région de Koulikoro ; Koila Bamana dans la région de Ségou). Au niveau de chaque site nous allons :

- Recruter une cohorte de 1400 personnes soit un total de 4200 personnes de tout âge. Les participants seront suivis pour évaluer la fréquence d'infection avec et sans symptômes au parasite du paludisme lors des visites transversales (où tout le monde sera invité à se présenter à nos équipes pendant une période de deux semaines) et lors des suivis quotidiens (où chaque participant présentant un symptôme quelconque sera vu été examiné par le médecin de l'équipe basé au centre de santé local).

Pendant ces visites, Nous procèderons à un interrogatoire de chaque participant sur son état de santé, ses histoires récentes de fièvres, de consultation médicale ou de traitement.

Après il y aura une visite médicale pendant laquelle nous évaluerons les paramètres vitaux. Enfin, un échantillon de sang (3ml) sera prélevé au bout du doigt de chaque participant pour des analyses de laboratoire afin d'identifier, de quantifier et de déterminer le profil génétique du *plasmodium falciparum* qui reste le parasite redoutable du paludisme.

- Recruter entre 500 à 700 personnes cette fois-ci âgées de 3 mois à 14 ans qui seront vus de façon périodique au centre de santé communautaire. Pendant les visites mensuelles, ces participants subiront des examens cliniques et biologiques (prélèvements d'environ 3-5ml de sang) dans le but de déterminer les effets de la chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS) sur le statut immunitaire acquis contre le paludisme dans la population et les marqueurs génétiques de résistances des parasites au molécules en cours d'utilisation. Cette étude pourra commencer après la campagne de CPS et s'étaler sur 4 à 6 mois de l'année.
- Enfin, une sélection aléatoire de 90 chambres parmi les concessions où habitent les participants (Cohorte de 1400 personnes par site) sera réalisée juste après l'enrôlement. Nous allons procéder à des collections de moustiques dans ces chambres sélectionnées au moins trois fois dans l'année par aspersion d'insecticide afin de déterminer la composition de la population de vecteurs du paludisme, la variation de leurs densités, agressivités et taux d'infection aux parasites du paludisme.

Quel est l'objectif de l'étude ? Il s'agit d'étudier la variabilité des effets des stratégies actuelles de lutte contre le paludisme dans différents contextes épidémiologiques au Mali

Quelles sont les procédures de cette étude ? Cette étude portera sur la dynamique de la transmission au niveau de l'homme, du vecteur et du parasite. Ainsi :

- Au début et à la fin de la saison de transmission nous procéderons à des enquêtes de prévalences où nous inviterons chaque participant à se faire interroger, examiner et prélevé pour déterminer :
 - le niveau de L'hémoglobine,
 - la présence des parasites du paludisme,
 - des Anticorps (réponse Immunitaire) contre les parasites du paludisme,
 - et du type d'hémoglobine) par nos équipes qui seront sur le terrain
- Un médecin recruté pour cette étude sera basé dans chaque village et travaillera avec l'équipe locale au centre de santé communautaire. Il sera chargé du suivi des participants

en ce sens que à chaque fois que vous vous sentirez mal, vous devez vous présenter à ce dernier qui va vous examiner en réalisant les tests requis sur place pour pouvoir poser un diagnostic et procéder à votre prise en charge.

- Parmi les ménages où il y aura des participants, nous allons sélectionner de façon aléatoire 90 chambres dans lesquelles nous allons collectés les moustiques par pulvérisation (au moins trois fois par an). Les moustiques collectés seront envoyés aux laboratoires MRTC à Bamako pour des tests spécifiques.

Quelles sont les alternatives possibles ? Soyez rassuré que vous pouvez refuser de participer à cette étude. La non-participation ne vous retirera pas vos droits d'accès aux soins ni maintenant, ni dans le futur. Cependant, sachez que les participants à cette étude seront les seuls bénéficiaires des visites transversales que nous effectuerons dans le village et ils seront prioritaires chez le médecin recruté pour cette étude et basé dans votre village.

Quelles sont les risques liés à votre participation ? Il peut y avoir des risques lors des prélèvements de sang. Cependant, ces risques sont minimes dans le cadre de cette étude.

Les risques potentiels sont la douleur (qui est temporaire et ne dure pas longtemps). La douleur peut ressembler à une piqûre accidentelle par une épingle au niveau de votre doigt. Des précautions seront prises pour minimiser tout risque de propagation des infections grâce à l'utilisation des aiguilles stériles ou lancettes stériles et à usage unique.

Votre sang sera stocké dans un endroit sécurisé pour tester la présence du parasite du paludisme, les marqueurs de résistances pour les cas positifs à *P. falciparum*

Votre nom ou tout autre renseignement ne seront pas saisis dans la base de données par les chercheurs pour empêcher les autres de connaître vos renseignements personnels ou les résultats des tests obtenus.

Vous pouvez choisir d'avoir votre échantillon de sang détruit à tout moment pendant l'étude, s'il n'est pas détruit, vous pouvez contacter Prof. Seydou Doumbia, Prof. Sékou F Traoré, Prof Mahamadou Diakité, Dr. Nafomon Sogoba, Dr. Mahamoudou Touré ou le Prof. Mamadou Marouf Keita (Comité d'éthique de la FMPOS, Mali).

Cela peut être fait par une notification adressée à votre agent de santé du village. Nous vous fournirons toute nouvelle information acquise durant l'étude qui pourrait affecter votre choix

Temps estimé requis pour participer à cette étude. Environ 3 heures pour l'enrôlement et les études initiales au début et à la fin de la saison de transmission, une heure pour les visites de suivi. Pour les chambres les propriétaires seront priés de les laisser fermer pendant 30 minutes.

Quels sont les avantages de l'étude ? Il n'y a pas d'autres bénéfices directs liés à votre participation à cette étude, à part la prise en charge gratuite du paludisme, du suivi après guérison contre une possible rechute de la maladie. Aussi les résultats obtenus au cours de cette étude pourraient améliorer le traitement du paludisme simple pur l'intérêt général des populations dans les sites d'études et au Mali.

Votre participation serait-elle rémunérée ? Pendant les enquêtes transversales, nous pourrions vous retenir pendant 1 à 2 heures de temps, ce qui pourra avoir une répercussion sur vos activités quotidiennes. A cet effet vous recevrez une compensation pour le temps perdu et sous forme de sucre soit 1 kilogramme de sucre par participant. Ces compensations ne seront pas remises aux patients qui manquent les rendez-vous des visites, et à ceux qui choisissent de ne pas fournir d'échantillons de sang durant les visites de suivi. Pendant les visites de suivi au CSCOM, le participant bénéficiera d'un examen clinique et un test rapide de diagnostic du paludisme gratuit. Le traitement du paludisme pour les cas de TDR positifs sera également gratuit. Cependant, pour les autres pathologies outre que le paludisme, le clinicien remettra une prescription au participant qui devra prendre en charge les couts des médicaments.

Y a-t-il des coûts pour participer ? Il n'y a aucun frais pour votre participation à cette étude. Au cas où nous aurons besoin d'utiliser votre échantillon de sang conservé pour des recherches ultérieurement, nous vous en informerons.

Comment vos renseignements personnels seront protégés ? Les documents de l'étude seront conservés (y compris les codes de vos données), dans un lieu sécurisé. Vos échantillons de sang seront étiquetés avec un code unique sans votre nom. Une clé maîtresse qui lie les noms des codes sera maintenue dans une armoire séparée et sécurisée. Tous les fichiers électroniques (par exemple, base de données, tableur, etc.) contenant des informations identifiables seront protégés par un mot de passe. Tout ordinateur qui héberge ces fichiers sera également protégé par un mot de passe pour empêcher l'accès d'utilisateurs non autorisés. Seuls les chercheurs principaux auront accès aux mots de passe. Les données qui seront partagées avec d'autres personnes seront codées comme décrit ci-dessus pour

aider à protéger votre identité. Au terme de cette étude, les chercheurs pourront publier les résultats. L'information sera présentée sous forme de résumé et vous ne serez pas identifiés dans des publications ou des présentations. Vous devez également savoir que les Instituts Nationaux de Santé des Etats-Unis d'Amérique, et le Comité d'Éthique de la FMPOS peuvent examiner les dossiers d'étude dans le cadre de son programme d'audit. Les Comités Institutionnels d'Éthique sont constitués de groupe de personnes qui examinent les protocoles de recherche en vue de protéger le droit et le bien-être des participants à la recherche. Mais ces revues se concentreront uniquement sur les chercheurs et non pas sur vos réponses ou votre participation.

Puis-je arrêter d'être un sujet d'étude et quels sont mes droits ? Vous pouvez ne pas participer à cette étude, si vous ne voulez pas. Si vous acceptez d'y participer, et changez d'avis après, vous pouvez mettre fin à votre participation à tout moment. Il n'y aura pas de pénalités ou de conséquences de quelque nature que ce soit liées à votre retrait. Vous serez informés s'il y a des trouvailles significatives qui découleraient de cette étude et pouvant affecter votre désir de continuer à participer à cette étude.

A qui dois-je m'adresser si j'ai des questions sur l'étude ? Vous pouvez prendre autant de temps que vous voulez afin de prendre une décision par rapport à votre participation à cette étude. Nous serons heureux de répondre à toutes questions que vous avez au sujet de cette étude. Si vous avez des préoccupations ou plaintes liées à cette étude, vous pouvez contacter l'investigateur principal, Pr Seydou Doumbia 223-646-1339.

Vous pouvez appeler le Prof. Mamadou Marouf Keita (mobile : 66 72 20 22) ou par courriel à mmarouf@yahoo.fr, ou tout autre membre du comité d'éthique de la FMPOS, si vous souhaitez discuter de vos droits en tant que participant à la recherche, discuter des problèmes, des préoccupations et des questions.

Document de Consentement : J'ai lu ce formulaire et décidé que je participerai à cette étude décrite ci-dessus. Ses objectifs généraux, les détails de participation et les risques possibles et les inconvénients m'ont été expliqués à ma satisfaction. Je comprends que je

peux me retirer à tout moment. Ma signature indique également que j'ai reçu une copie de ce formulaire de consentement.

Signature du sujet

Date

Parent/Représentant légal (si applicable)

Date

Signature de la Personne Obtenant le Consentement

Date

Je ne suis pas capable de lire cette fiche de consentement, mais le consentement m'a été lu et expliqué par _____ (nom de la personne qui a lu). Je décide de participer volontairement à cette étude.

Signature du témoin

Date

Signature de l'Investigateur Principal

Date



**West Africa ICERM
CRF 1 - Screening
& Enrollment**

Census ID: -

| | | | |
|---|--|--|--|
| C.4 Ethnic Group (<i>Choose only one answer</i>) | | | |
| 1 - <input type="checkbox"/> Wolof | 5 - <input type="checkbox"/> Sarakholé/ Serehule | 9 - <input type="checkbox"/> Bozo/Somono | |
| 2 - <input type="checkbox"/> Sérère | 6 - <input type="checkbox"/> Socé/ Mandinka/Malinké | 10 - <input type="checkbox"/> Dogon | |
| 3 - <input type="checkbox"/> Peulh/Fula | 7 - <input type="checkbox"/> Diola/Jola | 66 - <input type="checkbox"/> Other | |
| 4 - <input type="checkbox"/> Bambara | 8 - <input type="checkbox"/> Maure | -99 - <input type="checkbox"/> Unknown | |
| C.4.1 | If Other in C.4, Specify | | |
| D. ELIGIBILITY | | | |
| INCLUSION CRITERIA | | | |
| <i>(All questions should be marked YES if patient is eligible - UNSHADED AREA)</i> | | | |
| D.1 | Was the subject selected randomly from within village/community? | 1 - <input type="checkbox"/> Yes | 0 - <input type="checkbox"/> No |
| D.2 | Is the subject expected to remain in the study area during the next 18 months | 1 - <input type="checkbox"/> Yes | 0 - <input type="checkbox"/> No |
| D.3 | Was Informed Consent/Assent obtained? | 1 - <input type="checkbox"/> Yes | 0 - <input type="checkbox"/> No |
| EXCLUSION CRITERIA | | | |
| <i>(This question should be marked NO if the patient is eligible - UNSHADED AREA)</i> | | | |
| D.4 | Chronic diseases (Chronic heart diseases, Chronic kidney disease, Cancer, diabetes, leukemia, Auto Immune disease requiring long term therapy) | 1 - <input type="checkbox"/> Yes | 0 - <input type="checkbox"/> No |
| D.5 | Is the patient <u>eligible</u> ? (NO SHADED AREA) | 1 - <input type="checkbox"/> Yes | 0 - <input type="checkbox"/> No |
| D.6 | Study ID | <input type="text"/> | |
| E. CLINICAL EXAMINATION | | | |
| E.1 | Temperature (digital): | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (°C) | If >37.5°C, do an RDT |
| E.1.1 | Temperature site: | 1 - <input type="checkbox"/> Axillary 2 - <input type="checkbox"/> Tympanic (Ear) 3 - <input type="checkbox"/> Rectal 4 - <input type="checkbox"/> Oral | |
| E.3 | Weight: | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (kg) | |
| E.4 | Fever in the previous 24 h? | 1 - <input type="checkbox"/> Yes | 0 - <input type="checkbox"/> No |
| E.5 | Spleen size: | <input type="text"/> <input type="text"/> (cm below coastal margin) | |
| E.6 | Is the subject pregnant? | 1 - <input type="checkbox"/> Yes | 0 - <input type="checkbox"/> No -88 - <input type="checkbox"/> Cannot be pregnant (due to age or gender) |



**West Africa ICERM
CRF 1 - Screening
& Enrollment**

Census ID: |_|_|-|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

| F. SAMPLE COLLECTION | | | | |
|----------------------|---|----------------------------------|----------------------------------|---|
| F.1 | RDT Done? | 1 – <input type="checkbox"/> Yes | 0 – <input type="checkbox"/> No | -88 – <input type="checkbox"/> No symptoms |
| F.2 | RDT (HRP2) Positive? | 1 – <input type="checkbox"/> Yes | 0 – <input type="checkbox"/> No | -88 – <input type="checkbox"/> RDT not done |
| F.3 | Sample taken for hemoglobin measurement | 1 – <input type="checkbox"/> Yes | 0 – <input type="checkbox"/> No | |
| F.4 | Hemoglobin Result | _ _ _ . _ _ g/dl | | |
| F.5 | Thick and Thin blood smear collected on slide? | 1 – <input type="checkbox"/> Yes | 0 – <input type="checkbox"/> No | |
| F.6 | Sample collected on filter paper in a 14 mm circle?**** | 1 – <input type="checkbox"/> Yes | 0 – <input type="checkbox"/> No | |
| | F.6.1 Number of blood spots collected | 1 – <input type="checkbox"/> One | 0 – <input type="checkbox"/> Two | |
| F.7 | Sample collected into an EDTA tube? | 1 – <input type="checkbox"/> Yes | 0 – <input type="checkbox"/> No | |

COMMENTS: _____



West African ICMR
CRF 2 - Passive Case
Detection

Study ID: | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|------------|--------------|----------------------------------|---------------------------------|
| F.9 | Mild malaria | 1 - <input type="checkbox"/> Yes | 0 - <input type="checkbox"/> No |
|------------|--------------|----------------------------------|---------------------------------|

G. ANTIBIOTICS TREATMENT IN THE LAST TWO WEEKS

In all questions below if Don't know answer -99, if Did Not Take specified treatment, answer 0

| | | Duration of treatment | Date last used | # Doses/Day |
|------------|--------------------------|---------------------------|--|---------------------------------|
| G.1 | Penicillin derivatives** | G.1.1 days | G.1.2 ___/___/___ (dd) / (mm) / year | G.1.3 (doses) |
| G.2 | Co-trimoxazole | G.2.1 days | G.2.2 ___/___/___ (dd) / (mm) / year | G.2.3 (doses) |
| G.3 | Tetracycline | G.3.1 days | G.3.2 ___/___/___ (dd) / (mm) / year | G.3.3 (doses) |
| G.4 | Other | G.4.1 days | G.4.2 ___/___/___ (dd) / (mm) / year | G.4.3 (doses) |

G.4.4 If other in G.4, specify:

**** Including amoxicillin, penicillin, ampicillin, and gentamicin**

H. ANTIMALARIALS

In all questions below if Don't know answer -99, if Did Not Take specified treatment, answer 0

| | | Duration of treatment | Date last used | # Doses/Day |
|------------|--|---------------------------|--|---------------------------------|
| H.1 | Sulfadoxine/Pyrimethamine (SP) | H.1.1 days | H.1.2 ___/___/___ (dd) / (mm) / year | H.1.3 (doses) |
| H.2 | Arthemether/Lumefantrine (LA) | H.2.1 days | H.2.2 ___/___/___ (dd) / (mm) / year | H.2.3 (doses) |
| H.3 | Quinine | H.3.1 days | H.3.2 ___/___/___ (dd) / (mm) / year | H.3.3 (doses) |
| H.4 | Artesunate/Sulfadoxine/Pyrimethamine (ASP) | H.4.1 days | H.4.2 ___/___/___ (dd) / (mm) / year | H.4.3 (doses) |
| H.5 | Amodiaquine/Artesunate | H.5.1 days | H.5.2 ___/___/___ (dd) / (mm) / year | H.5.3 (doses) |
| H.6 | Artesunate derivatives | H.6.1 days | H.6.2 ___/___/___ (dd) / (mm) / year | H.6.3 (doses) |
| H.7 | Amodiaquine | H.7.1 days | H.7.2 ___/___/___ (dd) / (mm) / year | H.7.3 (doses) |

| | | |
|---|---|--|
|  | West African ICMR CRF 2 - Passive Case Detection | Study ID: <input type="text"/> |
|---|---|--|

| | | | | |
|--|------------------------------------|--|--|---|
| H.8 | Piperaquine/ Dihydroartemisinin | H.8.1 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> days | H.8.2 <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd) / (mm) / year | H.8.3 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (doses) |
| H.9 | Other antimalarial | H.9.1 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> days | H.9.2 <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd) / (mm) / year | H.9.3 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (doses) |
| H.9.4 | If other antimalarial specify**: | | | |
| ** Including traditional antimalarial medicines | | | | |

| I. ANY ANTIPIRETTICS IN THE LAST TWO WEEKS | | | | |
|---|--------------|--|--|---|
| <i>In all questions below if Don't know answer -99, if Did Not Take specified treatment, answer 0</i> | | | | |
| | | Duration of treatment | Date last used | # Doses/Day |
| I.1 | Antipyretics | I.1.1 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> days | I.1.2 <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd) / (mm) / year | I.1.3 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (doses) |

| J. OTHER MEDICATION (NOT ANTIBIOTIC, ANTIMALARIAL, OR ANTIPIRETTIC), INCLUDING NON-MALARIAL TRADITIONAL MEDICINES | | | | |
|---|--------------|--|--|---|
| <i>In all questions below if Don't know answer -99, if Did Not Take specified treatment, answer 0</i> | | | | |
| | | Duration of treatment | Date last used | # Doses/Day |
| J.1 | Other | J.1.1 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> days | J.1.2 <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd) / (mm) / year | J.1.3 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (doses) |
| | J.1.4 | If other in J.1, specify: | | |

| Have you been prescribed any of the following: | | | | |
|---|--------------------------|--|--|--|
| ANTIBIOTIC | | | | |
| <i>In all questions below if Don't know answer -99, if Did Not Take specified treatment, answer 0</i> | | | | |
| | | Duration of treatment | # Doses/Day | |
| K.1 | Penicillin derivatives** | K.1.1 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> days | K.1.2 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> doses | |
| | | Duration of treatment | # Doses/Day | |
| K.2 | Co-trimoxazole | K.2.1 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> days | K.2.2 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> doses | |
| K.3 | Tetracycline | K.3.1 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> days | K.3.2 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> doses | |
| K.4 | Other antibiotic | K.4.1 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> days | K.4.2 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> doses | |
| K.4.4 | If other specify: | | | |

