

MINISTRE DE L'EDUCATION NATIONALE

REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE-UN BUT-UNE FOI

UNIVERSITE DE BAMAKO

**Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-
Stomatologie**

Année : 2004 - 2005N° **TITRE**

Evaluation d'une stratégie basée sur le traitement intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine comparée à la prise en charge rapide des cas de paludisme à Kambila ; Cercle de Kati, Mali.

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 05 / 02 / 2005 devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Par M. Abdoulbaki Ibrahim DIALLOPour obtenir le grade de Docteur en Médecine (**Diplôme d'Etat**)Jury**President:****Pr Sidi Yaya SIMAGA****Membre:****Dr Mamadou DIABATE****Codirecteur de thèse:****Dr Alassane A DICKO****Directeur de thèse:****Pr Ogobara K DOUMBO**

Plan

Introduction

Généralités

Objectifs

Méthodologie

Résultats

Discussion

Conclusion et recommandations

Bibliographie

Tableau des matières

Chapitre I : Introduction

1-1 Situation du paludisme dans le monde : -----	1
1-2 Situation du paludisme au Mali : -----	2
1-3 Rappels des différentes stratégies de lutte antipaludique : -----	5
1-4 Le traitement intermittent comme stratégie de lutte contre la morbidité et la mortalité du paludisme: -----	8
1-5 Justification du traitement intermittent ciblé sur la saison de transmission :-----	9

Chapitre II : Généralités sur le paludisme

2-1 Historique : -----	11
2-2 Profils épidémiologiques du paludisme : -----	12
2-3 La chaîne épidémiologique : -----	13
2-3-1 le vecteur : -----	13
2-3-2 le parasite : -----	14
2-3-3 Cycle des plasmodies : -----	14

Chapitre III : Objectifs

3-1 Objectif général : -----	17
3-2 Objectifs spécifiques : -----	17

Chapitre IV: Méthodologie

4-1 Lieu d'étude : -----	18
4-1-1 Situation : -----	18
4-1-2 Aspects climatiques et géographiques : -----	18
4-1-3 Aspects socio-économiques : -----	19
4-1-4 Infrastructures : -----	20
4-1-5 Choix de Kambila : -----	20

4-2 Type d'étude :	21
4-3 Période d'étude :	21
4-4 Population d'étude :	21
4-5 Critères d'inclusion et d'exclusion :	21
4-5-1 Critère d'inclusion :	21
4-5-2 Critères de non-inclusion et d'exclusion :	22
4-6 Déroulement de l'étude :	22
4-6-1 Recrutement des sujets:	22
4-6-2 Randomisation :	23
4-6-3 Système de suivi :	23
4-6-4 Traitement:	24
4-6-5 Organisation du travail :	25
4-7 Techniques d'études des variables mesurées :	26
4-7-1 Variables démographiques :	26
4-7-2 Variables cliniques :	26
4-7-3 Variables biologiques :	27
4-8 Définition des cas :	30
4-9 Gestion des données et l'assurance de qualité :	31
4-10 Calcul de la taille de l'échantillon:	31
4-11 Plan d'Analyse des données :	31
4-12 Considérations éthiques :	32

Chapitre V: Résultats

5-1 Caractéristiques des sujets à l'inclusion :	33
5-1-1 Répartition des sujets par classe d'âge :	33
5-1-2 Répartition des sujets par sexe :	34
5-2 Répartition des perdus de vue :	35
5-3 Signes et symptômes du paludisme :	36
5-4 Impact du traitement intermittent sur l'incidence du paludisme :	37
5-4-1 Répartition des sujets selon la fréquence des épisodes :	37
5-4-2 Cas de paludisme grave :	39

5-4-3 Comparaison de l'incidence par groupes de traitement : -----	40
5-4-4 Incidence du paludisme maladie en fonction de l'âge : -----	41
5-5 Densité parasitaire au cours des accès palustres : -----	44

Chapitre VI: Discussion

6-1 Sur le plan méthodologique : -----	45
6-2 Résultats principaux : -----	47
6-3 L'impact du TPI sur l'incidence : -----	50

Chapitre VII: Conclusion et Recommandations

7-1 Conclusion : -----	52
7-2 Recommandations : -----	53

Chapitre VII: Bibliographie -----	55
--	----

Abréviations

Coll. Collaborateurs

SLIS : système local d'informations sanitaire

DEAP : Département Epidémiologique des Affections Parasitaires

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

OMS : organisation mondiale de la santé

PIB : Produit intérieur brut

P. faciparum : *plasmodium faciparum*

P. malariae : *plasmodium malariae*

PNLP : programme national de lutte contre le paludisme

P. ovale : *plasmodium ovale*

P. vivax : *plasmodium vivax*

RR : risque relatif

SP : sulfadoxine-pyriméthamine

TPI : traitement préventif intermittent

IC : intervalle de confiance

CHAPITRE I : Introduction

1 Introduction

1-1 Situation du paludisme dans le monde :

Le paludisme est un problème majeur de santé publique qui frappe surtout les pays intertropicaux en majorité pauvres. Actuellement près de 100 pays ou territoires sont impaludés dans le monde dont près de la moitié en Afrique au sud du Sahara. Même si ce chiffre est très inférieur à ce qu'il était dans les années 1950 plus de 2,4 Milliards de personnes sont encore exposées au risque du paludisme dans le monde. 300 à 500 millions de cas de paludisme sont enregistrés chaque année à travers le monde dont 90% des cas en Afrique subsaharienne ¹. Entre 30 et 50% des admissions hospitalières, 50% des consultations externes et 13 à 50% des absences scolaires pour des raisons médicales sont dues au paludisme dans les zones d'endémie palustres ^{2,3}.

Outre la femme enceinte, les enfants de moins de 5 ans constituent l'une des couches les plus vulnérables face au paludisme. En plus de leurs mortalités élevées les formes graves du paludisme peuvent être responsables de séquelles invalidantes chez l'enfant (troubles psychiques, retard mental, ataxie cérébelleuse, cécité corticale) ⁴.

Le paludisme tue chaque année entre 1,1 et 2,7 millions de personnes dans le monde, dont environ 1 million sont des enfants de moins de 5 ans résidant en Afrique subsaharienne ⁵. Cette mortalité juvénile résulte principalement du neuropaludisme et de l'anémie sévère et contribue à près de 25% de la mortalité infantile générale en Afrique.

Les conséquences économiques du paludisme touchent surtout l'Afrique subsaharienne où la maladie frappe les bras valides en période de travaux champêtres ¹. La réduction de la productivité par l'arrêt de travail occasionné par le paludisme est estimée à 1,3% de croissance

économique avec une perte annuelle de 12 milliards de dollars du produit intérieur brut pour la seule Afrique ².

1-2 Situation du paludisme au Mali :

Au Mali le paludisme est la première cause de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans et de morbidité dans la population générale ⁶. Il est la première cause (49,07%) des convulsions fébriles de l'enfant et du nourrisson à l'Hôpital Gabriel Touré de Bamako. 51,7% des urgences pédiatriques sont dues au neuropaludisme ⁷ dans cette structure où la létalité des formes graves du paludisme dépasse les 15% ^{4, 8, 9, 10}.

Selon les statistiques de 2002 les fièvres présumées paludismes occupent la première place parmi les motifs de consultation avec 34% pour la population générale, et 39% chez les enfants de 1 à 4 ans¹¹.

Le nombre de cas de paludisme présumé recensé dans les formations sanitaires publiques a été estimé à 723 077 en 2002. Cette situation est loin de refléter la réalité car la couverture sanitaire n'est que de 44% dans un rayon de 5km et 68% dans un rayon de 15km en 2002.

La prévalence de l'infection dépend de la pluviométrie et de la température et varie de 7,2% (en zone du Sahel) à 83,5% (en zone soudanienne) ¹², elle était de 78,5% à Bancoumana en octobre 1994 chez les enfants de 1 à 4 ans ¹³.

La transmission du paludisme au Mali est saisonnière et survient essentiellement pendant la saison des pluies qui varie de 3 à 6 mois en fonction des différentes zones éco-géographiques. Le Mali compte 5 faciès épidémiologiques ¹⁴.

- Une zone soudano-guinéenne à transmission saisonnière longue 4 à 6 mois au sud du pays.

- Une zone de transmission courte 3 à 4 mois : elle correspond à la zone nord-soudanienne et au sahel.
- Une zone de transmission sporadique voire épidémique couvrant les régions Nord du pays et certaines localités des régions de Koulikoro (Nara) de Ségou (Niono) de Mopti (Douentza) et de Kayes (Nioro, Diema, Yelimane, Kayes).
- Des zones de transmission bi ou plurimodales comprenant le delta intérieur du fleuve Niger et les zones de barrage (Selingue, Manantali, Markala).
- Des zones peu propices à l'impaludation particulièrement les milieux urbains comme Bamako et Mopti.

La résistance aux antipaludiques augmente régulièrement, elle est plus importante pour la chloroquine c'est ainsi qu'à Kollo de 25,8% en 1998 elle passe à 28,7 en 1999 (Tekete M)¹⁵, Katile avait trouvé 22,1% en 2000 à Bancoumana¹⁶, et Djimde A et coll avaient trouvé 22,6% à Mopti dans une étude publiée en 2003¹⁷.

La résistance pour la sulfadoxine-pyriméthamine varie entre moins de 1% et 5,6% dans notre pays. Sogoba M avait trouvé 2,8% à Sotuba¹⁸, à Mantérou elle était de 5,6% en 2000 (Daou M.)¹⁹ et Plowe CV avait trouvé 3,4% à Bandiagara et 2,6 % à Mopti en 1996²⁰; alors qu'en 1999 Djourte et coll avaient trouvé une efficacité pour la SP de plus de 99% au Mali²¹.

Les quatre espèces plasmodiales sont présentes dans le pays avec une nette prédominance pour *Plasmodium falciparum* qui représente 80 à 95% de la formule parasitaire. Quant à *Plasmodium vivax* il a été décrit dans le nord du pays²². Dolo et coll avaient trouvé une fréquence pour

Plasmodium falciparum variant entre 86,1% et 94,9 à Bancoumana en 1993-1994 ¹³.

Les principaux vecteurs du paludisme rencontrés au Mali sont : *Anopheles gambiae* qui est prépondérant en saison des pluies et *Anopheles funestus* en saison sèche ^{23, 24}.

Le Département Epidémiologique des Affections Parasitaires de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (DEAP/FMPOS) recueille diverses données sur l'hôte humain, le vecteur et le parasite. Les résultats de recherche sont ensuite compilés en une banque de données indispensables à l'élaboration de stratégies efficaces de lutte contre le paludisme au Mali.

Depuis 1993 le Mali dispose d'une unité de coordination du programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) ayant pour mission de :

- définir la politique nationale de lutte contre le paludisme
- définir les stratégies de lutte contre le paludisme
- mobiliser les ressources nécessaires à cette lutte
- veiller à l'application correcte des directives techniques
- appuyer la mise en œuvre du programme et la lutte contre le paludisme au niveau régional
- assurer la surveillance épidémiologique du paludisme, l'évaluation de la mise en œuvre et la documentation de la lutte contre le paludisme

Il préconise différentes stratégies pour lutter contre le paludisme au Mali parmi lesquelles :

- la prise en charge rapide et correcte des cas de paludisme
- la chimioprophylaxie chez les groupes cibles et depuis très récemment le traitement préventif intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine chez les femmes enceintes

- l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide

Jusqu'en fin 2003 le PNLP recommandait d'utiliser les médicaments suivants dans la prise en charge des cas de paludisme :

- La chloroquine en première intention en raison de 10mg/kg de poids le premier et deuxième jour du traitement et 5mg/kg le troisième jour du traitement.
- La sulfadoxine-pyriméthamine en deuxième intention en raison de 1 comprimé pour 20kg de poids en prise unique.
- La quinine pour les cas graves et compliqués.

1-3 Rappels des différentes stratégies de lutte antipaludique :

Depuis l'échec de la campagne d'éradication du paludisme en zone intertropicale, l'OMS préconise de nouvelles stratégies de lutte visant à réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme. Ces stratégies sont :

La prise en charge rapide des cas : Le traitement rapide et préventif des malades fébriles a montré son efficacité sur la morbidité et la mortalité liées au paludisme. Cependant sa mise en œuvre connaît quelques difficultés à cause de l'insuffisance et l'inaccessibilité des services de santé dans la plupart des zones d'endémie. L'automédication à domicile a été proposée comme alternative à l'insuffisance et à l'inaccessibilité des services de santé, mais cette stratégie a aussi un certain nombre d'inconvénients parmi lesquels : les erreurs de diagnostic, le non-respect des doses et posologies des médicaments, utilisation injustifiée de certains médicaments pouvant contribuer au développement de la résistance aux médicaments et la non-reconnaissance des signes et symptômes du paludisme ²⁵.

La lutte antivectorielle : L'utilisation du matériel imprégné d'insecticide demeure l'une des meilleures stratégies de lutte contre le paludisme. Des essais contrôlés randomisés exécutés au Ghana, en Gambie, au Kenya, au Burkina-Faso ont montré qu'en environ 30% des décès des enfants de moins de 5 ans pourraient être évités si les enfants dormaient sous des moustiquaires régulièrement imprégnées d'insecticides recommandés tels que les pyréthrinoides.

Au Nigeria le traitement antipaludique de masse aux antipaludiques toutes les 10 semaines pendant une année et demie, associé à la pulvérisation des insecticides a réduit la prévalence du paludisme infection de 70% à 2-28% dans les années 1970 ²⁶.

Cependant le taux de couverture des matériels imprégnés d'insecticide reste faible en général dans la majorité des pays d'endémicité palustre, et quand ils existent, ces matériels ne sont pas régulièrement reimprégnés. L'OMS estime que 15% des enfants africains dorment sous moustiquaires et seulement 2% de ces moustiquaires sont imprégnées ²⁷. Au Mali une étude effectuée par (Dicko A) ²⁸ en 1993-1994 dans le cercle de Mopti et de Bandiagara avait montré que la proportion d'enfants de 0 à 10 ans qui dormaient sous moustiquaires était variable d'une zone à une autre, allant de 13,3% dans la zone de Bandiagara falaise à 95% dans les zones rurales de Mopti.

La pulvérisation d'insecticides à effets rémanents dans les habitations, est une méthode qui semble être efficace dans les zones à transmission instable et en cas d'épidémie.

L'utilisation massive du DDT dans les campagnes d'envergure est de plus en plus déconseillée à cause de la toxicité du produit.

Chimioprophyllaxie : Elle est recommandée chez la femme enceinte habitant en zone d'endémie ou chez le sujet neuf se rendant dans une zone d'endémie palustre. Par contre elle n'est pas recommandée chez les enfants vivant en zone d'endémie. L'obstacle majeur à cette chimioprophyllaxie est l'apparition et l'extension de la résistance aux antipaludiques. Il est donc souhaitable d'envisager d'autres méthodes de lutte à côté de cette chimioprophyllaxie classique.

Assainissement : Le but est de rendre l'environnement moins propice à la multiplication des moustiques. Il passe par la suppression des eaux stagnantes grandes ou petites, le drainage des eaux usées domestiques par des canalisations bien fermées et le renforcement de la salubrité publique.

L'utilisation des insecticides solubles répandus à la surface des eaux stagnantes rend ces endroits moins propices à la reproduction des anophèles. Il faut noter que le Mali comme la plupart des pays africains ne dispose pas de moyens financiers suffisants lui permettant d'avoir un niveau d'assainissement pouvant empêcher la multiplication des anophèles de façon significative. Cependant nous pensons que l'éducation des populations à prendre soin de leur environnement pourrait être d'un apport utile.

Déceler précocement, contenir ou prévenir les épidémies : Un système d'alerte aux épidémies paludiques est nécessaire dans tous les pays et zones potentiels d'épidémie palustre. Elle doit tenir compte de la connaissance de la situation épidémiologique locale, des données météorologiques ou agricoles et des mouvements de population. C'est ainsi qu'au Mali en 1999 une épidémie a été endiguée à Kidal dans le nord du pays par le PNLN en collaboration avec le DEAP²⁹.

Le développement des moyens d’actions : Par le renforcement les moyens locaux en matière de recherche fondamentale et appliquée afin de faciliter l’évaluation régulière de la situation des pays en ce qui concerne le paludisme.

La prise en charge du paludisme dans les projets de développement : Etant donné que la plupart des projets de développement surtout agricole ont un impact sur les risques de paludisme. Il est important que ces projets prennent en compte ces risques et qu’en conséquence des politiques soient menées pour éviter ou du moins minimiser ces risques. Ces politiques doivent viser en priorité la modification de l’environnement ou la prise en charge systématique des cas de paludisme dans la zone d’intervention du projet.

L’utilisation d’antipaludéens gamétocytocides : Cette méthode ne doit pas être négligée. Il a été démontré que l’utilisation de l’artémisinine baisse le nombre de gamétocytes chez les sujets infectés et permet ainsi de réduire la transmission. Dans les zones de faible transmission ces produits ont baissé significativement le taux d’incidence du paludisme ³⁰.

Les vaccins antipaludiques : La mise au point de vaccins antipaludiques constitue l’une des voies d’avenir dans ce combat contre le fléau du paludisme. Que la cible soit le mérozoïte, le sporozoïte, le schizonte ou le gamétocyte, les essais cliniques vaccinaux actuellement en cours offrent des espoirs pour l’avenir de la lutte contre le paludisme ^{1, 31, 32}.

1-4 Le traitement intermittent comme stratégie de lutte contre la morbidité et la mortalité du paludisme:

Le traitement intermittent préventif est une méthode qui peut être très utile au moment où les méthodes de luttés actuelles commencent à

montrer leurs limites. Cette nouvelle approche consiste dans l'administration de doses curatives complètes d'un antipaludéen efficace à intervalles réguliers définis à l'avance qui pourrait être fonction de la dynamique de transmission.

C'est une stratégie qui a un double avantage. Elle est à la fois préventive et curative, et constitue une méthode simple et maniable et donc très adaptée à notre contexte où les populations sont en majorité analphabètes. En réalité en Afrique comme dans beaucoup d'autres zones à endémicité palustre le diagnostic biologique du paludisme n'est pas facile tandis que les dégâts causés par cette maladie sont énormes.

Au Mali le programme national de lutte contre le paludisme préconise l'utilisation de la SP au 4^{ème} et 7^{ème} mois de la grossesse chez la femme enceinte dans le cadre du traitement préventif intermittent chez la femme enceinte.

Des travaux plus récents effectués chez les femmes enceintes ont montré que le traitement intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine a entraîné une réduction sensible de l'anémie maternelle de l'infection placentaire du faible poids de naissance et des épisodes cliniques du paludisme^{33, 34, 35}.

L'utilisation du TPI chez les enfants a été suggérée par l'OMS en 1998 dans le cadre de la lutte contre le paludisme chez l'enfant. Une récente étude menée sur le TPI en Tanzanie avec l'amodiaquine et une supplémentation en fer chez les enfants a montré une protection efficace contre la fièvre et l'anémie d'origine palustre de 64,7% et 67% respectivement³⁶.

Au Mali un traitement en pré-saison de transmission avec SP a différé le temps médian du premier épisode de paludisme à 68 jours à Bandiagara³⁷.

1-5 Justification du traitement intermittent ciblé sur la saison de transmission :

Le traitement préventif intermittent consiste dans l'administration de doses curatives complètes d'un antipaludéen efficace à intervalles réguliers définis à l'avance.

Testé chez les femmes enceintes le TPI a été efficace^{33, 34, 35, 38} au point d'être recommandé dans plusieurs pays comme stratégie de lutte contre le paludisme chez les femmes enceintes y compris au Mali.

De même des études effectuées chez les enfants de moins de 1 an ont montré que le TPI est efficace. C'est ainsi qu'en Tanzanie un essai contrôlé randomisé publié en 2001 a montré que le traitement intermittent avec la SP à 2, 3, et 9 mois d'âge réduit l'incidence du premier épisode de paludisme de 59%, le taux d'anémie sévère de 50%, et le taux d'admission hospitalière de 30%³⁹.

Une autre étude effectuée plus récemment en Tanzanie chez des enfants âgés de 12 à 16 semaines a permis de montrer une protection efficace de 64,7% et 67% contre les fièvres et les anémies d'origine palustre respectivement³⁶. Ces études sont effectuées chez les enfants en bas âge et dans les pays où la transmission est continue (périanuelle). Dans ces pays le nombre de cas de paludisme est surtout élevé dans cette classe d'âge.

Par contre au Mali et la plupart des pays de l'Afrique de l'ouest où la transmission est saisonnière le nombre cas de paludisme reste élevé chez les enfants jusqu'à l'âge de 5ans voire même 10 ans Dicko et coll⁴⁰. En

plus au Mali le paludisme survient essentiellement pendant la saison de transmission qui dure en moyenne moins de 6 mois en zone nord soudanienne ¹³. En conséquence, une stratégie pouvant être exécutée pendant cette période peut avoir plus d'impact sur la maladie.

Dans ce travail nous proposons de tester l'hypothèse selon la quelle << deux traitements intermittents à la Sulfadoxine-Pyrimethamine pendant la saison de transmission réduiraient l'incidence du paludisme maladie>>.

CHAPITRE II : Généralités

2 Généralités sur le paludisme

Définitions

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

2-1 Historique :

Le paludisme est l'une des plus vieilles maladies que l'humanité ait connue. Son histoire peut être divisée en trois étapes :

Une époque clinique. Les fièvres intermittentes ont été évoquées dans les textes des médicastres chinois, égyptiens. Hippocrate dans son traité des aires des eaux opposait fièvres périodiques et fièvres intermittentes. La notion de fièvres intermittentes se dégagait dans les régions où l'on trouvait des eaux stagnantes des marécages (*Palus*) et dans les zones où l'air était vicié (malaria), d'où le nom de paludisme ou malaria.

Epoque des découvertes thérapeutiques. En 1630 Don Francisco Lopez apprend des indiens du Pérou les vertus de l'écorce du quinquina. Et à partir de cette découverte les fièvres ont été divisées selon leur sensibilité à cette drogue.

Epoque des découvertes biologiques. En 1820 Pelletier et Caventou, isolent du quinquina l'alcaloïde actif : la quinine. L'agent pathogène est découvert par Laveran en 1880 à Constantine. Marchiafava, Celli, et Golgi distinguent bientôt 3 espèces parasites de l'homme : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, et *Plasmodium malariae*.

De 1895 à 1897 la transmission de cette affection par un moustique du genre anophèle est soupçonnée par Ross et confirmée par Grassi en 1898.

Stephens isole en 1922 une quatrième espèce mondiale : *Plasmodium ovale*. En 1948 Shortt et Garnham mettent en évidence l'existence des formes exo-érythrocytaires tissulaires dans le foie. Peu de temps avant la deuxième guerre mondiale la chloroquine premier antipaludique de synthèse, est préparée ouvrant ainsi la voie aux dérivés des amino-4-quinoléines.

En 1957 l'OMS encouragée par la découverte des insecticides tels que le DDT entreprit l'éradication du paludisme à l'échelle mondiale. Mais la résistance des souches de *Plasmodium falciparum* aux amino-4-quinoléines et celle des vecteurs aux insecticides dans certaines régions du monde limite cette belle initiative.

En 1968 un programme nouveau de lutte visant à contenir les effets de la maladie (mortalité et morbidité) a été redéfini. Actuellement les efforts sont aussi axés sur la recherche de vaccins utilisables dans les programmes de santé publique.

2-2 Profils épidémiologiques du paludisme :

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

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

Sur le plan épidémiologique, la situation du paludisme dans une communauté peut être décrite en terme d'endémicité, celle-ci donne des indications sur l'importance de la transmission, la circulation du parasite

dans la communauté et l'intensité de la maladie. Elle permet aussi de limiter le problème palustre dans l'espace (zone à risque) et dans le temps (saison de transmission). L'indice de stabilité fut déterminé par Mc Donald en 1957 et caractérise l'enracinement du paludisme, il permet de distinguer :

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

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

2-3 La chaîne épidémiologique :

2-3-1 le vecteur :

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

Les vecteurs du paludisme humain appartiennent tous au genre Anophèles, à la famille des culicidae, et à l'ordre des diptères. Les culicidae comprennent les anophèles, les aèdes, les culex dont seules les femelles sont hématophages et transportent les parasites du paludisme ⁴¹.

2-3-2 le parasite :

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

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

-*Plasmodium malariae* : responsable de la fièvre quarte à recrudescence tardive. Son incubation dure entre 18 et 40 jours.

-*Plasmodium vivax* : responsable d'un paludisme bénin avec rechute, il est exceptionnel dans la race noire, moins exigeant en température, son incubation dure 10 à 20 jours.

-*Plasmodium ovale*: très proche de *Plasmodium vivax* avec lequel il a longtemps été confondu.

2-3-3 Cycle des plasmodies :

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

Cycle asexué : Il comprend deux phases :

- **La phase hépatique** : l'homme est contaminé par la piqûre de l'anophèle femelle qui injecte avec sa salive dans le tissu sous-cutané des milliers de parasites sous forme de sporozoites. Ces sporozoites gagnent le foie en moins

de 45 minutes. Au niveau du foie s'effectue une schizogonie hépatocytaire. Des sporozoïtes de *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* pénètrent dans les hépatocytes et peuvent se cacher sous le nom de cryptozoïte. Les schizontes hépatiques grossissent leurs noyaux, se divisent et en une semaine environ, évoluent en schizonte mature contenant quelques milliers de noyaux (corps bleus). L'éclatement du schizonte hépatique libère de nombreux mérozoïtes qui pour la plupart s'embolisent dans les capillaires sinusoides et passent dans la circulation sanguine amorçant les premières schizogonies sanguines. Cette phase dure en moyenne 8 jours pour *P. vivax*, 6 jours pour *P. falciparum*, 13 jours pour *P. malariae* et 9 jours pour *P. ovale*.

- **La phase sanguine** : Dans le sang s'effectue le cycle érythrocytaire. Les mérozoïtes pénètrent dans les hématies hôtes et s'y transforment en trophozoïte. La multiplication des noyaux dont chacun s'entoure d'une plage cytoplasmique forme un schizonte mûre ou corps en rosace qui en s'éclatant libère de nouveaux mérozoïtes. Après une semaine environ, certains mérozoïtes vont se distinguer en commençant le cycle sexué du parasite ; les gamétocytes.

Le cycle sexué se passe chez anophèle : En prenant son repas sanguin sur un paludéen, l'anophèle femelle absorbe des gamétocytes qui assurent la poursuite du cycle. Dans l'estomac du moustique les gamétocytes se transforment en gamètes femelles et mâles.

La fécondation du gamète femelle par le gamète mâle donne un œuf mobile (ookinete) qui traverse la paroi de l'estomac de l'anophèle et se fixe au niveau de sa face externe formant l'oocyste dans lequel s'individualisent les sporozoïtes. Libérés par l'éclatement de l'oocyste, ces derniers gagnent avec prédilection les glandes salivaires de l'anophèle qui les réinjecte à l'homme.

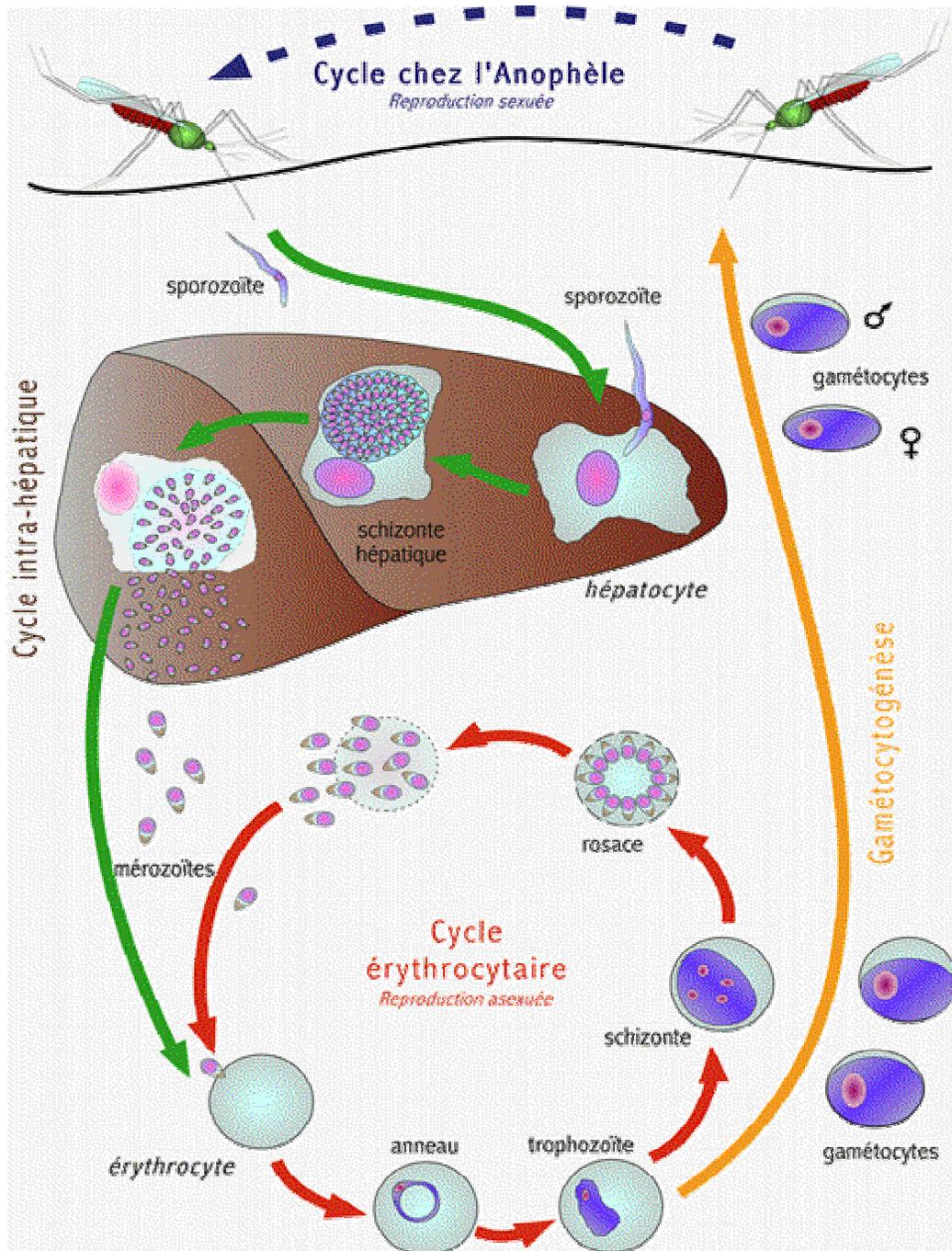


Figure I : Cycle de développement de *Plasmodium falciparum*

Source : <http://ebischoff.free.fr/Palu/palu2.html>

CHAPITRE III : Objectifs

3 Objectifs

3-1 Objectif général :

Tester l'hypothèse que la stratégie basée sur deux traitements intermittents à la sulfadoxine-pyriméthamine à 8 semaines d'intervalle, visant le pic de transmission du paludisme réduiraient l'incidence du paludisme maladie.

3-2 Objectifs spécifiques :

- Mesurer l'incidence du paludisme maladie chez les enfants sous traitement intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine.
- Mesurer l'incidence du paludisme maladie chez les enfants qui ne sont pas sous traitement intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine.
- Comparer l'incidence du paludisme maladie dans les deux groupes.

CHAPITRE IV : Méthodologie

4 Méthodologie

4-1-Lieu d'étude :

4-1-1 Situation : notre étude s'est déroulée à **Kambila**, un village rural situé en zone savane soudanienne du Mali dans la commune de Kambila, cercle de Kati en deuxième région du Mali (Koulikoro). Il est situé à 5 Km au nord de la ville Kati, à 26 Km de Bamako (ville capitale du Mali) sur la route Bamako-Kolokani. Le village de Kambila a été fondé, il y'a environ deux siècles et demi par les Soninkés venus de Teninkou dans la région de Mopti.

4-1-2 Aspects climatiques et géographiques :

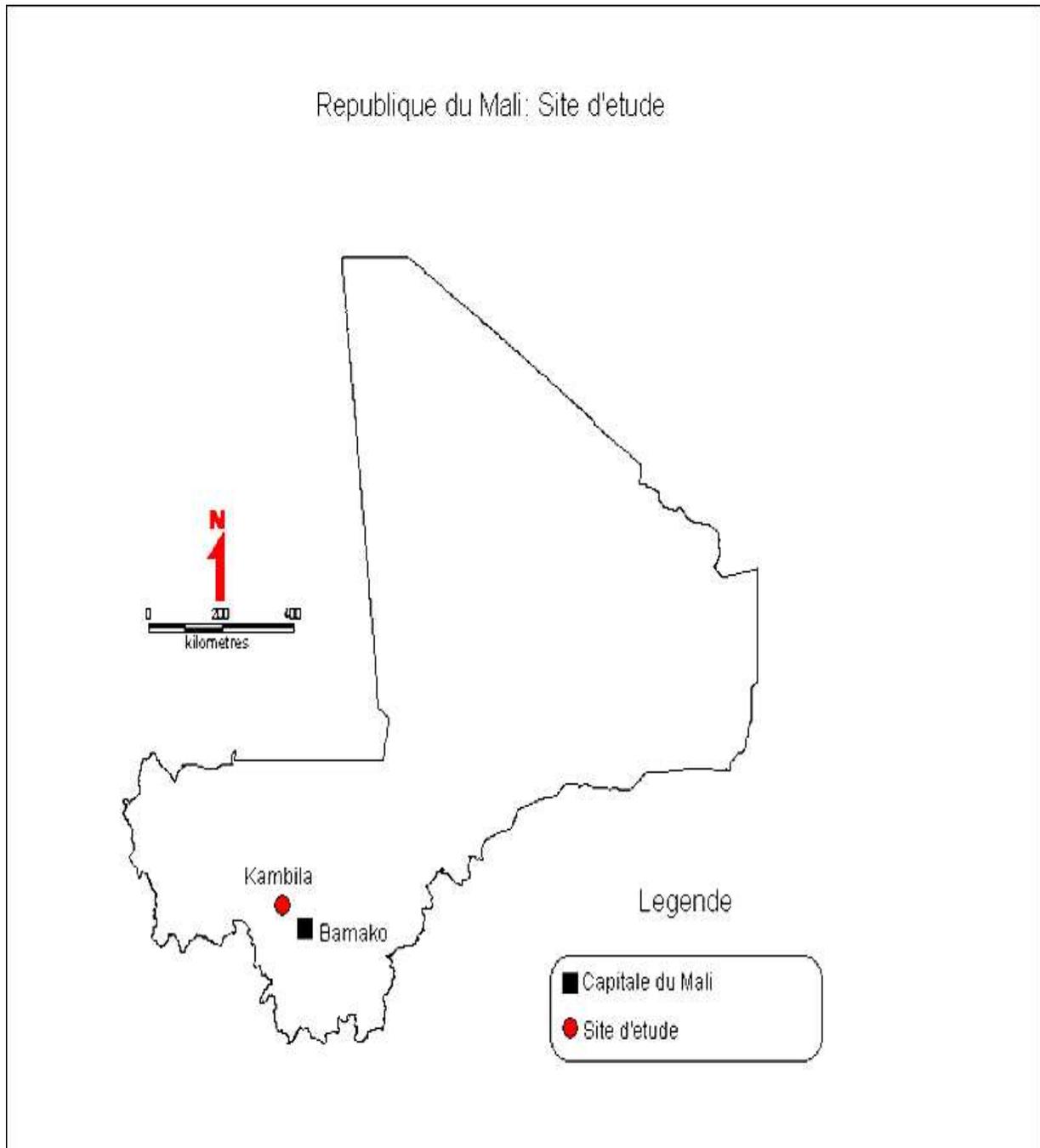
Relief : Le village est situé dans une plaine alluviale s'étendant au nord-ouest. Au sud s'élève la montagne de Banambakoulou. Il n'existe pas de points d'eau permanents mais le village est divisé en deux par une sorte de rivière temporaire permettant l'évacuation des eaux de pluies.

La végétation : c'est une végétation de type savane arborée, dominée par le karité. Pendant la saison des pluies les hautes herbes constituent le couvert végétal.

Le climat : il est de type soudanien caractérisé par deux saisons : une saison sèche et une saison de pluies.

- La saison sèche dure de novembre en mai. La saison sèche se divise en une saison froide de novembre en février et une saison chaude de mars en mai.

- La saison des pluies dure de juin en octobre, avec le maximum de précipitations en août-septembre. La pluviométrie varie de 700 – 1300 mm d'eau par an.



Source : DEAP

4-1-3 Aspects socio-économiques :

Population : Avec près de 3000 habitants la population de Kambila est composée de Sarakolés de bambaras de Malinkés et de peuls. La chefferie traditionnelle est détenue par les Sarakolés qui sont les premiers à s'installer. La religion d'entant (animisme) est littéralement dominée par la religion musulmane majoritaire (95%) qui cohabite avec une minorité chrétienne de façon paisible.

La population est majoritairement analphabète et la langue la plus parlée est le Bambara. Avant le début de cette étude les populations faisaient recours le plus souvent à la médecine traditionnelle pour se soigner.

Habitat : L'architecture des habitations est composée des cases rondes, des maisons carrées en banco terrasse, et des maisons en banco tôle.

Activités économiques : L'agriculture constitue l'activité économique principale du village et occupe près de 99% de la population active ⁴². Elle est essentiellement agropastorale dominée par les cultures vivrières (le mil, le sorgho, le maïs). Le village est grand producteur de fruits, de légumes et de céréales. L'élevage de bovins d'ovins et de caprins occupe une place de plus en plus importante. L'aviculture y est aussi bien développée.

4-1-4 Infrastructures :

Le village ne possède aucune structure sanitaire. Par contre il est doté d'une école de 6 classes (de la première année à la sixième année) fonctionnelle durant toute l'année scolaire ; d'une mosquée et d'une église. La population dispose d'une pompe à eau à motricité humaine. La route bitumée Bamako-Kolokani passe par le village. Kambila abrite le siège de la commune de Kambila construit en 2002. Notre étude s'est

déroulée dans un local offert par la communauté et située dans la cour de l'école.

4-1-5 Choix de Kambila Le village a été choisi parce qu'il représente une zone de longue transmission du paludisme (jusqu'à 5 mois). Il est désenclavé par la route Bamako-Kolokani ce qui fait qu'il est accessible à tout moment de la saison. Le paludisme à *Plasmodium falciparum* y est hyper endémique. En 1980 Delmont avait trouvé à Kambila un indice plasmodique à 73,6% chez les enfants de moins de 9 ans et *Plasmodium falciparum* est retrouvé dans 95,7% des cas ⁴³. En 1989 l'indice plasmodique était 75,1% au mois de novembre ⁴⁴. Kambila a été un site pour plusieurs études de notre département y compris les études sur l'efficacité des matériels imprégnés d'insecticides, la participation de la population à cette étude est massive et volontaire.

4-2 Type d'étude :

C'est un essai clinique randomisé ouvert comparant le traitement intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine à la prise en charge rapide des cas de paludisme.

4-3 Période d'étude :

L'étude a duré 1 an du 19 juillet 2002 au 19 juillet 2003. Le choix de la période est justifié par le retard de la saison des pluies en 2002.

4-4 Population d'étude :

La population d'étude est constituée par les enfants ayant un âge compris entre 6 mois et 10 ans au début de l'étude et résidant dans le village de Kambila. Les sujets répondant aux critères d'inclusion sans critères d'exclusion ont été choisis.

4-5 Critères d'inclusion et d'exclusion :

4-5-1 Critère d'inclusion : Ces critères sont

- Etre âgé de 6 mois à 10 ans.
- Ne présenter aucune maladie chronique ou un paludisme symptomatique au moment de l'inclusion dans l'étude.
- Ne pas avoir l'intention de voyager pendant la durée de l'étude.
- Consentement éclairé documenté du parent ou tuteur.

4-5-2 Critères de non-inclusion et d'exclusion :

- Allergies ou antécédents d'allergies aux sulfamides ou à la SP.
- Le volontaire a manqué plus de deux visites hebdomadaires successives.
- Refus ou retrait du consentement éclairé.

4-6 Déroulement de l'étude :

4-6-1 Recrutement des sujets: Le recrutement des individus a commencé après avoir obtenu le consentement de la communauté. Les parents intéressés étaient invités à se présenter au centre de santé avec les enfants le jour de l'inclusion. Quand un sujet éligible est identifié, l'étude est brièvement décrite au parent ou tuteur, et quand celui-ci exprime un intérêt pour la participation, des explications complètes lui, sont données. Toutes les explications et procédures de consentement sont faites en langue principale du sujet (c'est à dire en Bambara). Le consentement éclairé a été documenté sous formes écrites approuvées par le comité d'éthique de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de l'Université de Bamako.

Après l'obtention du consentement éclairé nous avons procédé à un examen clinique pour les critères d'inclusion et d'exclusion.

Les sujets retenus ont été randomisés pour recevoir ou non la SP en fonction du bras d'étude.

4-6-2 Randomisation :

Les sujets dans la tranche d'âge cible ont été examinés pour les critères d'inclusion et d'exclusion. Ceux qui répondaient aux critères d'inclusion sans critères d'exclusion ont été randomisés pour recevoir soit le traitement périodique (en deux fois) à la dose recommandée de SP ou aucun traitement.

Les sujets étaient divisés en deux groupes de taille égale selon un mode aléatoire simple.

Le groupe qui reçoit le traitement intermittent à la SP était appelé groupe TPI + et le groupe ne recevant pas le traitement intermittent à la SP était appelé groupe TPI -.

- Les sujets du groupe TPI+ avaient reçu une dose standard de SP à l'inclusion (19 juillet 2002) et une autre dose 8 semaines plus tard (septembre 2002). Les doses ont été administrées par un médecin et deux internes en médecine en fin de cycle.

4-6-3 Administration du produit : SP était le médicament antipaludique de 2ème ligne au Mali et recommandée en cas d'échec du traitement à la chloroquine. Des études effectuées au Mali ont montré une efficacité de PS de plus de 99% au Mali alors que la résistance à la chloroquine dans cette zone était de 10 à 15%, (Plowe et al 2001) ⁴⁵. Donc bien que la chloroquine était le médicament antipaludique de 1ère ligne au Mali, l'utilisation de SP dans cette étude se justifiait par le bénéfice pour les sujets d'étude d'un traitement d'efficacité supérieure. La SP est donnée à la dose de ¼ de comprimé pour 5kg de poids corporel.

Le comprimé de SP est dosé à 25 mg de Pyriméthamine et 500 mg de Sulfadoxine. Après administration du produit tous les sujets étaient observés au moins pendant 60 minutes pour le suivi des réactions adverses et pour être sûr que le médicament n'a pas été vomi. En cas de

vomissement dans les 30 mn qui ont suivi l'administration de SP, la totalité de la dose est redonnée et si le vomissement survient entre 31 et 60 mn la moitié de la dose a été redonnée.

Effets indésirables de la PS: Des réactions cutanées sévères à la SP ont été décrites. Ces réactions sont rares et ont été observées essentiellement chez des voyageurs sous prophylaxie à la SP pendant de longues durées. Des réactions allergiques moins sévères à la SP peuvent survenir chez les personnes allergiques aux sulfamides. Les risques de ces réactions ont été minimisés à cause de la recherche des antécédents d'allergie aux sulfamides et à la SP à l'interrogatoire. Comme tous les sulfamides, la Sulfadoxine (composante de la SP) peut causer des crises hémolytiques chez les sujets déficitaires en Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD). Mais la forme de déficit en G6PD fréquente en Afrique est plus légère que celle en Méditerranée et les crises hémolytiques ne sont pratiquement pas connues chez les africains traités à la SP ou autres sulfamides comme la Triméthoprim-Sulfaméthoxazole (utilisée couramment pour le traitement des infections bactériennes), ou la Dapsone (utilisée largement en Afrique pendant des décennies dans le traitement de la lèpre).

4-6-3 Système de suivi :

Il y a eu deux systèmes de suivi: un suivi actif et un suivi passif pendant toute la durée de l'étude au cours desquels les accès de paludisme diagnostiqués sont traités et notés.

4-6-3-1 Suivi actif :

Le suivi actif consistait à une visite hebdomadaire, où tous les enfants inclus dans l'étude faisaient l'objet d'un examen clinique consistant à :

a) Questionner le sujet ou son parent sur la présence au cours des deux derniers jours de signes ou symptômes de paludisme: fièvre, lassitude,

maux de tête, douleur du corps, malaise, diarrhée, vomissement ou douleur abdominale.

b) Prendre la température axillaire à l'aide d'un thermomètre électronique.

c) Palper la rate

d) Faire un examen physique général comportant l'examen des conjonctives et des paumes des mains pour la détection des anémies sévères et de l'ictère.

Tout sujet présentant des signes ou symptômes de paludisme maladie (fièvre, vomissements, céphalées, douleur abdominale, ictère, diarrhée, convulsion, coma) température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, une profonde anémie ou un ictère faisait l'objet d'une évaluation clinique complète et d'un prélèvement pour une goutte épaisse, un dosage du taux d'hémoglobine ou de l'hématocrite. En cas de positivité de la goutte l'enfant est traité par la SP pour les cas de paludisme simple et la quinine pour les cas graves de paludisme.

En plus tous les sujets faisaient l'objet d'un examen clinique, d'une goutte épaisse (non lue sur place sauf si la présence de signes ou symptômes l'exigeait), et le dosage du taux d'hématocrite ou du taux d'hémoglobine lu sur place pour tous les sujets de l'étude toutes les 4 semaines.

4-6-3-2 Suivi passif :

La surveillance passive des sujets de l'étude avait nécessité la disponibilité permanente des médecins de l'étude au centre d'étude pour l'évaluation des cas symptomatiques. Ainsi les sujets pouvaient venir au centre pour recevoir des soins en cas de maladie à tout moment. La présence de tout signe ou symptôme du paludisme chez tout sujet de

l'étude conduit à la confection d'une goutte épaisse qui est colorée et lue sur place. En cas de positivité de la goutte l'enfant est traité à la SP pour les cas de paludisme simple et à la quinine pour les cas graves de paludisme.

4-6-4 Traitement :

Les cas de paludisme simples étaient traités à la SP et les cas graves de paludisme à la quinine.

4-6-4-1 Traitement à la SP :

La SP est le médicament antipaludique de 2ème ligne au Mali après la chloroquine. Après la prise du médicament le sujet était observé pendant 1 heure. En cas de vomissement avant 30 minutes on redonnait la dose entière, entre 30 minutes et 60 minutes c'est la demie dose qui était donnée.

Après le traitement les sujets sont suivis pendant 28 jours pour évaluer l'efficacité du traitement.

Les cas d'échec thérapeutique à la SP étaient traités soit par la chloroquine en raison de 10mg/kg les 2 premiers jours et 5mg/kg le troisième jour, soit par la quinine à la dose de 25 mg/kg/jour en deux fois par jour pendant 3 jours.

4-6-4-2 Traitement à la chloroquine : Elle est utilisée en cas d'échec thérapeutique à la SP et à la chloroquine. Elle est donnée selon les directives du PNLP en raison de 10mg/kg de poids corporel les 2 premiers jours et 5mg/kg le troisième jour.

4-6-4-3 Traitement à la quinine :

La quinine était réservée pour les cas de paludisme grave et en cas d'échec thérapeutique à la SP. Elle est donnée en perfusion avec du sérum glucose 5% en raison de 25mg/kg/jour en deux fois par jour pendant 3 jours.

4-6-5 Organisation du travail : le travail était organisé au tour de trois postes :

4-6-5-1 : poste d'identification :

Il est composé deux guides : un guide muni d'un registre de recensement dont la tâche est de rappeler aux enfants et à leurs parents les jours de visites après traitement et le jour de surveillance hebdomadaire, et un autre guide chargé d'identifier les enfants leurs numéros et de trier les dossiers.

4-6-5-2 : poste clinique :

Le poste clinique était composé d'un médecin et deux étudiants en médecine en fin d'étude qui résidaient de façon permanente sur le site. Ils sont chargés de l'examen clinique et l'administration des traitements.

4-6-5-3 Poste biologique :

Il est assuré par un thésard en médecine assisté d'un aide soignant formé à ce poste. Leur rôle était de mesurer les variables biologiques, notamment la confection et la lecture de la goutte épaisse et du taux d'hématocrite ou de l'hémoglobine. A ce poste le biologiste vérifie d'abord la conformité de l'identité des enfants avec les numéros qu'ils ont avec eux pour éviter les erreurs de prélèvement. Le numéro, la date étaient portés sur des feuilles d'identification et sur les lames porte-objet avant d'effectuer les prélèvements.

4-7- Techniques d'études des variables mesurées :

4-7-1 Variables démographiques : il s'agissait de l'âge et du sexe. Ces variables sont déterminées à l'inclusion sur la base des données du recensement et confirmées par l'interrogatoire et un examen physique.

4-7-2 Variables cliniques :

4-7-2-1 Matériels : le travail a été effectué au centre d'étude avec les matériels suivants : bancs, chaises, registre de consultation, fiches de suivi clinique, liste de recensement de toute la population, fiches d'enquête, bics, thermomètres électroniques, stéthoscope, tensiomètre, pèse-personne, alcool à 90°, coton hydrophile, gants, seringues, et des médicaments (antipaludiques, antibiotiques, antiémétiques, antipyrétiques, antidiarrhéiques, anticonvulsivants).

4-7-2-2 Variables cliniques :

Ces variables sont notées sur les fiches d'enquête à chaque visite.

L'étude clinique comporte :

L'interrogatoire à la recherche des signes ou symptômes du paludisme tels que : la notion de fièvre, les nausées, les céphalées, les vomissements, la diarrhée, les douleurs abdominales, la convulsion et le coma.

Un examen physique avec :

- la prise de la température axillaire à l'aide d'un thermomètre électronique : il y a fièvre quand cette température atteint ou excède 37,5°C
- l'examen des conjonctives et des paumes des mains à la recherche d'une anémie ou d'un ictère
- l'examen pulmonaire en cas de signes pulmonaires à l'interrogatoire

- le poids corporel pris à l'aide des pèse-personnes
- la palpation de la rate : Elle est mesurée selon la méthode Hackett⁴⁶

Stade 0 = rate non palpable même en inspiration profonde.

Stade 1 = rate palpable seulement en inspiration profonde.

Stade 2 = rate palpable en inspiration normale sur la ligne mamelonnaire gauche mais ne dépassant pas la ligne horizontale passant à égale distance entre le rebord costal gauche et l'ombilic.

Stade 3 = rate descendant en dessous de cette ligne, sans de passer la ligne horizontale passant par l'ombilic.

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

Stade 5 = rate descendant en dessous de cette ligne.

4-7-3 Variables biologiques : ces variables sont: la parasitémie mesurée à l'aide de la goutte épaisse, l'hématocrite, le taux d'hémoglobine.

4-7-3-1 Gouttes épaisses

Matériels utilisés:

Au cours de notre étude nous avons utilisé les matériels suivants pour la confection de la goutte épaisse : Lames porte-objet, vaccino-styles stériles, alcool à 90°, coton hydrophile, marqueur indélébile, boîtes de collection type OMS, bacs de coloration, éprouvettes graduées de 100cc et 500cc, râtelier, chronomètre, huile d'immersion, solution de Giemsa, eau distillée tamponnée (pH=7,2), comprimés tampons (1 comprimé pour un litre d'eau distillée), minuterie, microscope optique binoculaire, crayon de papier, papiers filtres wattman.

Mode opératoire :

La goutte épaisse a permis de déterminer l'espèce, le stade de développement du parasite et la charge parasitaire.

Il consistait à désinfecter le bout du troisième ou du quatrième doigt avec l'alcool, et de faire une ponction capillaire avec un vaccinostyle stérile. La première goutte était enlevée avec du coton sec. La deuxième goutte était déposée au milieu de la lame dégraissée. La goutte était ensuite étalée avec le bord d'une seconde lame. Les gouttes épaisses réalisées étaient ensuite conservées dans les boîtes de collection à l'abri de la poussière et des mouches.

Coloration :

La technique de coloration simple en un seul temps a été adoptée. Elle utilisait le giemsa à 10% pendant 30 minutes.

Lecture :

Elle était faite au microscope optique binoculaire à immersion (objectif x100). La densité a été établie par comptage des parasites sur 300 leucocytes et les résultats exprimés en nombre de parasites par mm^3 de sang sur la base de 7500 leucocytes comme moyenne du nombre leucocytaire par μl de sang.

4-7-3-2 Dosage du taux d'hématocrite :**Matériels utilisés :**

Alcool à 90°, coton hydrophile, vaccinostyles stériles, micro centrifugeuse, tube d'hématocrite, la cire, plaque à cire, l'abaque de lecture, un groupe électrogène, stabilisateur, fils électriques.

Mode opératoire :

Il permet de déterminer le taux d'hématocrite.

Il consistait à désinfecter le bout du troisième ou du quatrième doigt avec l'alcool, et de faire une ponction capillaire avec un vaccinostyle stérile. La première goutte était enlevée avec du coton sec. Les autres gouttes

sont aspirées dans un tube d'hématocrite hépariné. L'extrémité du tube placée dans la goutte de sang, puis incliner le tube par rapport au doigt et le sang pénètre par capillarité dans le tube qui doit être rempli jusqu'au 2/3. Boucher l'une des extrémités du tube avec de la cire en le tournant lentement dans la plaque contenant la cire.

Les tubes sont placés dans une plaque à cire. Ces tubes sont ensuite placés face à face dans la micro centrifugeuse de façon à l'équilibrer et placer l'extrémité bouchée à la cire sur le pourtour extérieur du plateau de la micro centrifugeuse. Le résultat est obtenu après 5 minutes de centrifugation dans la micro centrifugeuse qui tourne à 1000 tours par minute alimentée par un groupe électrogène.

Lecture :

Après centrifugation les tubes contiennent 3 couches :

- une couche supérieure de plasma
- une couche centrale de globules blancs
- une couche inférieure de globules rouges

La limite supérieure de la couche inférieure est lue taux d'hématocrite avec l'abaque de lecture.

4-7-3-4 Dosage du taux d'hémoglobine :

Matériels utilisés :

Alcool à 90°, vaccinostyles stériles, coton hydrophile, micro cuvette, hémoglobinomètre (Hemocue®), piles.

Mode opératoire :

La détermination du taux d'hémoglobine est obtenue en utilisant un hémoglobinomètre (Hemocue®). Il consistait à désinfecter le bout du troisième ou du quatrième doigt avec l'alcool, et de faire une ponction capillaire avec un vaccinostyle stérile. La première goutte était enlevée avec du coton sec. Après une goutte de sang est mise dans une micro

cuvette placée dans l'hémoglobinomètre. Celui-ci affichait automatiquement le taux d'hémoglobine sur l'écran.

4-8- Définition des cas :

Le paludisme maladie est défini comme paludisme non compliqué ou sévère.

- **Paludisme simple ou non compliqué :** il s'agit d'une parasitémie à *Plasmodium falciparum* accompagnée de signes ou symptômes du paludisme ayant motivé une demande de soins ou reporté au cours des visites hebdomadaires. Ces signes et symptômes sont : la fièvre au moment de l'évaluation (température axillaire supérieure ou égale 37,5⁰ C) anémie profonde (pâleur des conjonctives ou des paumes des mains), ictère, notion de fièvre reportée au cours des 2 derniers jours, lassitude, maux de tête, douleur du corps, diarrhée et douleur abdominale.

- **Paludisme sévère :** Les critères de L'OMS sont retenus dans ce cas :
 - taux d'hémoglobine < 5g/dl ou taux d'hématocrite < 15%
 - parasitémie > 10% des globules rouges ou 500.000/mm³
 - prostration
 - détresse respiratoire
 - saignement
 - convulsions récentes
 - coma ou obnubilation
 - incapacité à boire
 - vomissements persistants
 - hyperthermie $\geq 41^{\circ}\text{C}$

4-9- Gestion des données et l'assurance de qualité :

Les données sont collectées sur des cahiers d'observation et gardées dans des armoires fermées à clé. Les données biologiques sont collectées dans les registres avant d'être portées dans les cahiers d'observation. A la fin de chaque jour, le personnel clinique et de laboratoire recherche les erreurs qui ont pu se glisser dans la collecte des données, et les corrige au besoin. Le monitoring de l'étude a été fait de façon mensuelle pendant la saison pluvieuse et tous les deux mois pendant la saison sèche. Les données sont saisies avec logiciel MS Access; puis exportées à Stata pour analyse.

4-10 Calcul de la taille de l'échantillon:

Le principal critère de jugement de cette étude était l'incidence du paludisme maladie. En utilisant l'approximation normale de la racine carrée de la formule de Poisson, nous avons obtenu 96 personnes-années de suivi dans chaque groupe pour détecter une réduction de 40% dans l'incidence du paludisme maladie, avec une puissance de 90% et un niveau de confiance de 95% sur la base de l'incidence estimée de 1,2 épisodes de paludisme par personne par an dans le groupe ne recevant pas le traitement. Pour tenir compte des pertes de vue nous avons recruté 262 sujets (131 dans chaque groupe).

4-11- Plan d'Analyse des données :

Le dénominateur de personnes-temps était utilisé pour calculer l'incidence du paludisme maladie. Cette méthode tenait compte de la durée de suivi de chaque enfant dans l'étude. Le taux d'incidence était calculé comme le nombre d'épisodes de paludisme divisé par le nombre total de semaines que chaque enfant a fait dans l'étude (personne-temps). Le taux d'incidence était comparé dans les deux groupes et ajusté pour les autres variables comme le sexe, l'âge, en utilisant le modèle de régression

de Poisson pour déterminer l'effet des deux cures de SP sur l'incidence du paludisme maladie. L'efficacité a été calculée comme étant égale (1- Ratio du taux d'incidence).

4-12- Considérations éthiques :

Le protocole d'étude finalisé avait été approuvé par le comité d'éthique de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie de l'Université de Bamako et a obtenu son approbation. Nous avons procédé ensuite à un recensement de toute la population du village. Après ce recensement une équipe s'était déplacée pour aller expliquer le déroulement de l'étude de façon claire à la communauté. Le recrutement des individus a commencé après avoir obtenu le consentement communautaire. Dans le document de consentement sont expliqués les risques liés à la piqûre pour la confection de la goutte épaisse, du taux d'hémoglobine ou de l'hématocrite ; les effets indésirables possibles du médicament, le déroulement de l'étude. Les sujets ont été enrôlés après l'obtention du consentement éclairé écrit des parents ou tuteurs légaux.

Dans toutes les discussions, avec les représentants de la communauté, les sujets de l'étude ou leurs parents, l'accent a été mis sur le fait que la participation est libre et volontaire, que l'on peut décliner sa participation à tout moment de l'étude, sans aucun préjudice ou impact sur la qualité et le niveau de soins offerts. Toutes les explications et procédures de consentement ont été faites en langue locale (c'est à dire le Bambara).

Les bénéfices en rapport avec cette étude ont été la disponibilité permanente des médecins de l'étude pour offrir les examens médicaux et des soins gratuits à tous ceux qui vivent à Kambila qu'ils fassent partie de l'étude ou non, en collaboration avec le centre de santé de Kati. L'identification réelle des sujets participants à cette étude ne sera pas révélée, en cas de publications des résultats.

CHAPITRE V : Résultats

5-1 Caractéristiques des sujets à l'inclusion :

Au total nous avons inclus 262 sujets dans cette étude dont 131 dans le groupe qui a reçu le traitement intermittent (TPI +) et 131 dans le groupe qui n'a pas reçu le traitement intermittent (TPI -).

5-1-1 Répartition des sujets par classe d'âge.

Tableau I : Répartition des sujets par classe d'âge et par groupe de traitement.

	TPI+		TPI -		Total	
	n	%	n	%	n	%
6mois-5ans	68	52,0	78	59,5	146	55,7
6ans-10ans	63	48,0	53	40,5	116	44,3
Total	131	100	131	100	262	100

Les sujets de 6 mois à 5 ans représentaient 55,7% des enfants. La proportion des sujets de 6 mois à 5 ans était de 52% dans le groupe TPI + contre 59,5% dans le groupe TPI-. Toutefois la comparaison des proportions des sujets de 6 mois à 5 ans entre les deux groupes montre qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative ; $\chi^2 = 1,55$ et $p=0,21$.

La moyenne d'âge était de 5,6 ans dans le groupe TPI +, et de 5,1 ans dans le groupe TPI -. La comparaison par le test t de student montre que les deux groupes ne sont pas significativement différents quant à la moyenne des âges ; $t = 0.85$ et $p = 0.40$.

5-1-2 Répartition des sujets par sexe.

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

	TPI+		TPI -		Total	
	n	%	n	%	n	%
Masculin	69	52,7	76	58	145	55,3
Féminin	62	47,3	55	42	117	44,7
Total	131	100	131	100	262	100

La proportion des sujets de sexe masculin était de 55,3% dans notre échantillon, soit un sexe ratio homme/femme de 1,2. Cette proportion des sujets de sexe masculin était de 52,7% dans le groupe TPI +, contre 58,0% dans le groupe TPI -. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes quant à la répartition par sexe ; $\chi^2 = 0,75$ et $p = 0,38$.

5-2 Répartition des perdus de vue.

Tableau III : Répartition des perdus de vue en fonction des groupes de traitement.

	TPI +		TPI -		Total	
	n	%	n	%	n	%
Perdus de vue	15	11,5	18	13,7	33	12,6
Non perdus de vue	116	88,5	113	86,3	229	87,4

La proportion des perdus de vue était de 11,5% dans le groupe TPI +, et 13,7% dans le groupe TPI -. La comparaison des proportions des perdus de vue dans les deux groupes montre que la différence n'est pas statistiquement significative.

Au total 12,6% (33/262) des sujets inclus n'ont pas pu être suivi jusqu'à la fin de l'étude.

Les raisons de perdus de vue pour les 33 sujets étaient les suivantes :

- 24 sujets pour des déplacements dans d'autres localités soient 72,7% des perdus de vue.
- 6 sujets pour avoir manqué plus de 2 visites consécutives soit 18,2% des perdus de vue.
- 2 sujets pour le retrait de consentement éclairé soit 6,1% des perdus de vue.
- 1 cas de décès soient 3% des perdus de vues.

5-3 Signes et symptômes du paludisme.

Tableau IV : Fréquence des signes et symptômes au cours des accès palustres diagnostiqués dans les deux groupes.

Signes et symptômes	Effectif absolu	Pourcentage
Notion de fièvre	264	75,0
Fièvre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$	229	65,1
Splénomégalie	87	40,6
Céphalées	97	27,6
Vomissements	90	25,6
Douleur abdominale	35	9,9
Diarrhées	21	6,0
Pâleur	8	2,3
Ictère	3	0,9
Convulsions	2	0,6

La fièvre a été le symptôme le plus fréquent avec 75%, suivie de la splénomégalie 40,6%, des céphalées 27,6% et des vomissements 25,6% ; les diarrhées, les convulsions, la pâleur étaient rares. Chez les enfants de 4 à 10 ans les céphalées étaient présentes dans 43,4% des cas et les douleurs abdominales dans 13,3% des cas.

5-4 Impact du traitement intermittent sur l'incidence du paludisme.

Au total 352 épisodes de paludisme ont été observés dont 130 épisodes dans le groupe TPI + et 222 épisodes dans le groupe TPI -.

5-4-1 Répartition des sujets selon la fréquence des épisodes.

Tableau V : Répartition des sujets selon la présence ou non des accès palustres par groupes de traitement.

	TPI+		TPI-		Total	
	n	%	n	%	n	%
aucun épisode	37	28,2	16	12,2	35	20,2
au mois un épisode	94	71,8	115	87,8	209	79,8
Total	131	100	131	100	262	100

La proportion des enfants qui n'ont pas fait d'accès palustre était de 28,2% dans le groupe TPI + contre 12,2% dans le groupe TPI -. La différence entre les deux groupes était statistiquement significative $\chi^2 = 10,4$ et $p = 0,011$.

La proportion des sujets qui ont fait au moins un accès palustre était de (87,8%) dans le groupe TPI – contre (71,8%) dans le groupe TPI +.

Tableau VI : Répartition des sujets selon la fréquence des accès palustres et par groupe de traitement.

	TPI +		TPI -		Total	
	n	%	n	%	n	%
0 accès	37	28,2	16	12,2	53	20,2
1 accès	67	51,2	34	26	101	38,6
2 accès	19	14,5	59	45	78	29,8
3 accès	7	5,3	19	14,5	26	9,9
4 accès	1	0,8	2	1,5	3	1,2
5 accès	0	00	1	0,8	1	0,4
Total	131	100	131	100	262	100

Ce tableau montre que 51,2% des sujets du groupe TPI + avaient fait un accès palustre, contre 26% dans le groupe TPI -. La proportion des sujets qui ont fait 2 accès palustres ou plus était de 61,8% dans le groupe TPI – contre 20,6% dans le groupe TPI +. Au total seul 1,6% des enfants ont fait plus de 4 ou 5 accès de paludisme durant l’année. Le nombre total d’accès palustres était plus élevé dans le groupe TPI - que dans le groupe TPI +.

Le nombre d’épisodes varie de 0 à 5 épisodes dans le groupe TPI – et de 0 à 4 épisodes dans le groupe TPI + au cours de l’année.

5-4-2 Cas de paludisme grave

Tableau VII : Répartition des cas de paludisme grave et par groupe de traitement.

	TPI +		TPI -		Total	
	n	%	n	%	n	%
Paludisme grave	0	0	5	3.8	5	1,9
Total	131	100	131	100	262	100

Au total 5 sujets avaient fait un paludisme grave au cours de notre étude soit 1,9% des sujets. Tous les sujets qui avaient fait un paludisme grave appartiennent au groupe TPI -.

Parmi ces sujets trois étaient de sexe féminin et ils avaient un âge compris entre 1 et 3 ans il s'agit de :

1 sujet âgé de 1 an

2 sujets âgés de 2 ans

2 sujets âgés de 3 ans

La répartition des cas graves selon la présentation clinique était la suivante :

1 cas d'anémie sévère

2 cas d'hyperparasitémie ($\geq 500\ 000$ parasites par mm^3)

2 cas de convulsions

Les cas de paludisme grave représentent 1,4% des cas de paludisme observés, 2,3% des cas de paludisme dans le groupe TPI - et 3,8% des sujets du groupe TPI -.

5-4-3 Comparaison de l'incidence par groupes de traitement.

Tableau VIII : Taux d'incidence du paludisme maladie en fonction des groupes de traitement.

	TPI +	TPI -
Nombre d'épisodes	130	222
Durée des suivis en personne-jour (personne-année)	44904(123)	44548 (122)
incidence (nombre d'épisodes /person/an)	1,06	1,82
Paludisme grave	0	0,04

Le taux d'incidence dans le groupe TPI + était de 1,06 épisodes de paludisme maladie par enfant par an contre 1,82 épisodes par enfant par an dans le groupe TPI -. La différence entre les deux groupes était statistiquement significative avec un risque relatif de 0,58 ajusté et un intervalle de confiance à 95% (IC = 95% allant de 0,47 – 0,72 $p < 001$.)

Après ajustement pour l'âge en plus de la durée de suivi le risque relatif était de 0,60 95% IC = 049 - 0,75 $p < 001$. L'impact du TPI sur l'incidence s'est traduit par une réduction de l'incidence du paludisme maladie de 40% sur l'année.

5-4-4 Incidence du paludisme maladie en fonction de l'âge.

Tableau IX : Incidence du paludisme maladie en fonction des classes d'âge et des groupes de traitement.

		TPI +	TPI -
		n	n
6 mois – 5 ans	Nombre d'épisode	80	154
	Nombre de personne-jour	23233(63,6)	26315(72,04)
	Incidence (nombre d'épis/pers/an)	1,26	2,14
6 – 10 ans	Nombre d'épisode	50	68
	Nombre de personne-jour	21671(59,33)	18233(49,91)
	Incidence (nombre d'épi/pers/an)	0,84	1,36

Les enfants de 6 mois à 5 ans sont plus touchés par les accès de paludisme que ceux de 6 à 10 ans et cela dans les deux groupes de traitement, 61,5% des cas de paludisme dans le groupe TPI + et 69,4% des cas dans le groupe TPI -. 65,8% des cas de paludisme étaient survenus dans le groupe TPI – chez les enfants de 6 mois à 5 ans contre 34,2% dans le groupe TPI +. Chez les enfants de 6 à 10 ans le nombre moyen d'épisodes par enfant par an était de 0,84 épisodes par enfant par an dans le groupe TPI + contre 1,36 épisodes par enfant par an dans le groupe TPI -. En moyenne les enfants de 6 mois à 5 ans avaient fait 2,13 épisodes par enfants par an dans le groupe TPI – contre 1,26 épisodes par enfant par an dans le groupe TPI +. Dans la tranche d'âge de 6 a 10 ans 57,6% des cas de paludisme étaient survenus dans le groupe TPI – contre 42,4% dans le groupe TPI +.

Tableau X : Répartition des sujets de 6 mois à 5 ans selon la fréquence des accès palustres et par groupe de traitement.

	TPI +		TPI-		Total	
	n	%	n	%	n	%
0	15	22,1	2	2,6	17	11,6
1	33	48,5	20	25,6	53	36,3
2	14	20,6	38	48,7	52	35,6
3	5	7,3	15	19,2	20	13,7
4	1	1,5	2	2,6	3	2,1
5	0	0,0	1	1,3	1	0,7
Total	68	100	78	100	146	100

La proportion des enfants de 6 mois à 5 ans qui n'ont pas fait d'accès palustres au cours de l'étude est de 22,1% dans le groupe TPI + contre 2,6% dans le groupe TPI -.

La proportion des enfants de 6 mois à 5 ans qui ont fait un seul accès est de 48,5% dans le groupe TPI + et de 25,6% dans le groupe TPI -. Celle des enfants de 6 mois à 5 ans qui ont fait plus d'un accès est de 29,4% dans le groupe TPI + contre 71,8% dans le groupe TPI -.

L'analyse de ce tableau montre que l'incidence du paludisme est plus élevée dans le groupe TPI - (97,4%) que dans le groupe TPI + (77,9%) chez les enfants de 6 mois à 5 ans.

Tableau XI : Répartition des sujets de 6 à 10 ans selon la fréquence des accès palustres et par groupe de traitement.

	TPI +		TPI-		Total	
	n	%	n	%	n	%
0	22	34,9	14	26,4	36	31
1	34	54	14	26,4	48	41,4
2	5	7,9	21	39,6	26	22,4
3	2	3,2	4	7,6	6	5,2
4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
5	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Total	63	100	53	100	116	100

La proportion des enfants de 6 à 10 ans qui n'ont pas fait d'accès palustres est de 34,9% dans le groupe TPI + contre 26,4% dans le groupe TPI -.

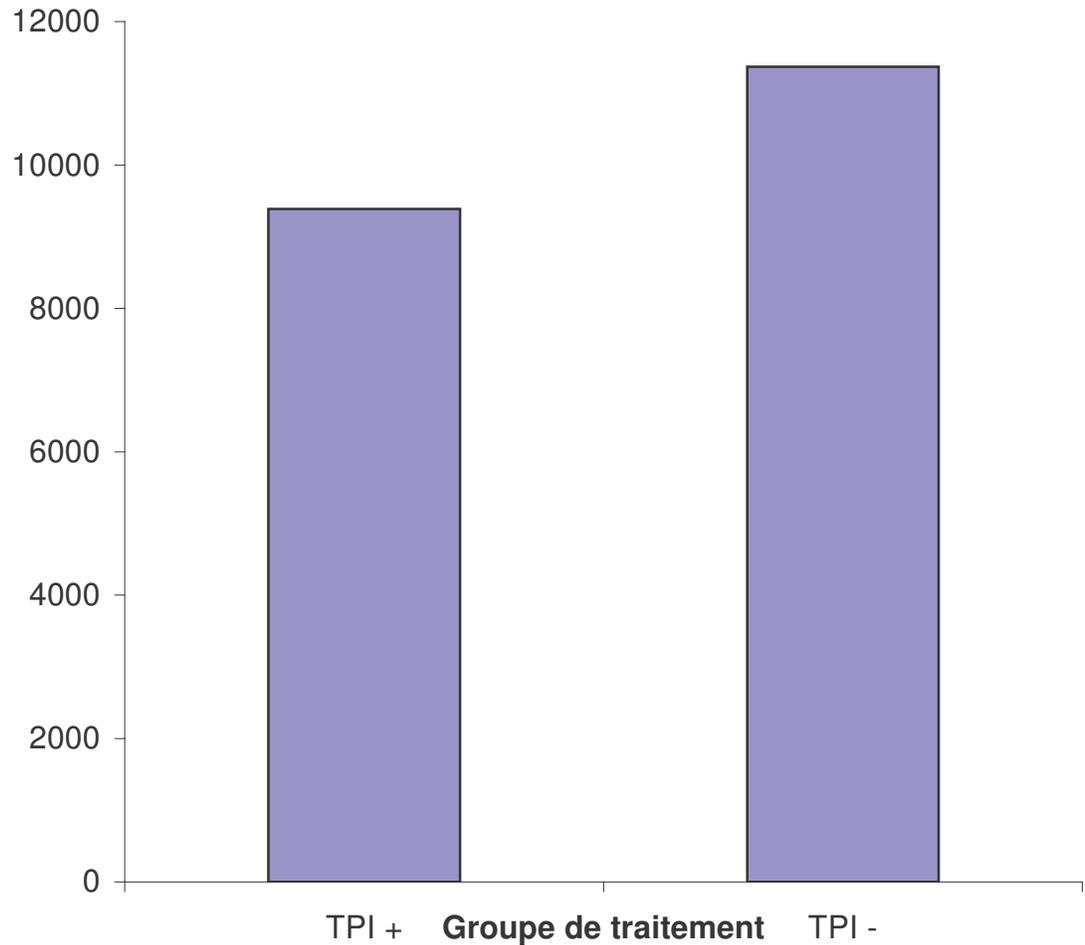
La proportion des enfants de 6 à 10 ans qui ont fait un seul accès est de 54% dans le groupe TPI + et de 26,4% dans le groupe TPI -. Celle des enfants de 6 à 10 ans qui ont fait plus d'un accès palustre est de 11,1% dans le groupe TPI + contre 47,2% dans le groupe TPI -.

Il est à noter qu'aucun sujet n'a fait plus de 3 accès palustres chez les enfants de 6 à 10 ans et cela dans les deux groupes de traitement.

L'analyse de ce tableau montre que l'incidence du paludisme est plus élevée dans le groupe TPI - (73,6%) que dans le groupe TPI + (65,1%) chez les enfants de 6 à 10 ans $p < 0,0001$.

5-5 Densité parasitaire au cours des accès palustres

Figure II : Moyenne géométrique des densités parasitaires au cours des premiers épisodes de paludisme en fonction des groupes de traitement.



La moyenne géométrique des parasitemies est de 9387,8 dans le groupe TPI + contre 11372 dans le groupe TPI -.

L'analyse montre que les moyennes géométriques des parasitemies étaient comparables entre les deux groupes $t = 0,68$.

CHAPITRE VI : Discussion

6 Discussion :

6-1 Sur le plan méthodologique :

Nous avons mené cette étude à Kambila, un village rural d'hyperendémicité palustre^{43, 44}, situé dans la commune de Kambila à 26 Km de Bamako (ville capitale du Mali).

Notre objectif était d'évaluer l'impact de deux traitements préventifs intermittents à la sulfadoxine-pyriméthamine ciblés sur la saison de transmission sur l'incidence du paludisme maladie.

Pour atteindre cet objectif nous avons inclus 262 enfants de 6 mois à 10 ans qui étaient répartis au hasard en deux groupes de 131 sujets chacun : Un groupe qui avait reçu la sulfadoxine-pyriméthamine en 2 fois à 8 semaines d'intervalle pendant la saison de transmission et un groupe qui n'avait pas reçu de sulfadoxine-pyriméthamine. Ces enfants étaient soumis à une surveillance active et une surveillance passive pendant toute la durée de l'étude. Cette surveillance a permis une prise en charge rapide des cas de paludisme empêchant leurs évolutions vers les formes graves du paludisme.

Le choix du village était justifié par son accessibilité en toute saison mais aussi parce qu'il représente une zone de longue transmission jusqu'à 5 mois. Le paludisme à *Plasmodium falciparum* y est hyper endémique.

Kambila a été un site pour plusieurs études de notre département y compris les études sur l'efficacité des matériels imprégnés d'insecticide, cela a sans doute contribué dans la bonne collaboration des populations du village à cette étude.

Il s'agit d'un essai clinique randomisé ouvert qui s'était déroulé sur une période de 12 mois. Le fait de mener une étude randomisée avec un groupe de contrôle a permis une meilleure estimation de l'efficacité du

TPI sur l'incidence du paludisme maladie. L'un des buts principaux de la randomisation est la réduction des biais de sélection et d'avoir des groupes comparables. La randomisation a été efficace parce que les deux bras étaient comparables quant à la répartition par sexe, âge, des perdus de vues.

Le choix des enfants de 6 mois à 10 ans se justifiait par le fait que l'incidence du paludisme est la plus élevée dans cette tranche d'âge au Mali Dicko et al ⁴⁰.

Les évaluations cliniques qui étaient faites les jours 1, 2, 3, 7, 14, 21 et 28 et les gouttes épaisses les jours 3, 7, 14, 21 et 28 après le traitement étaient indispensables pour suivre l'évolution et l'efficacité du traitement.

Le choix de la SP se justifiait par son utilisation facile (dose unique) par son efficacité (à travers des études qui ont montré une sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la SP de plus de 99% au Mali ²¹. Le produit a été dans l'ensemble bien toléré chez les enfants, et nous n'avons observé aucune réaction adverse sérieuse liée à la prise de la sulfadoxine-pyriméthamine au cours de notre étude.

Nous avons observé 12,6% de perdus de vue, un chiffre qui ne met pas en cause la validité de nos résultats.

La proportion des perdus de vue était de 11,5% dans le groupe TPI +, et 13,7% dans le groupe TPI -.

Les variables démographiques que nous avons mesurées au cours de notre étude étaient le sexe et l'âge des sujets. Les sujets de 6 mois à 5 ans représentaient 55,7% des enfants et le sexe masculin représentait 55,3% des sujets.

6-2 Résultats principaux :

Incidence du paludisme maladie :

- **Proportion des sujets qui avaient fait au moins un accès palustre.**

Au cours de notre étude 209 enfants avaient fait au moins un accès palustre soit 79,8% (209/262), ils étaient 20,2% à ne pas faire d'accès palustres. 28,2% des enfants dans le groupe TPI + n'avaient pas fait d'accès palustres contre 12,2% dans le groupe TPI -. 51,2% des enfants du groupe TPI + n'avaient fait qu'un seul accès palustre par contre, ils étaient 61,8% à faire plus d'un accès palustre dans le groupe TPI -. 16,8% des enfants du groupe TPI - avaient fait 3 accès ou plus, ils sont 6,1% des enfants dans le groupe TPI +.

L'incidence du paludisme était plus élevée dans le groupe TPI - avec 87,8% contre 71,8% dans le groupe TPI + $p = 0,012$. L'incidence de 87,8% dans le groupe TPI - est comparable à celle retrouvée dans des études effectuées sur l'incidence du paludisme en zone nord soudanienne du Mali. En effet Kamate B ⁴⁷ avait trouvé une incidence de 91,9% en 1999 à Sotuba et 80,6% à Doneguebougou en 2000.

Katile A avait trouvé une incidence de 81,8% en 2000 et 77,7% en 2001 ¹⁶ à Bancoumana.

Cette incidence est encore plus élevée chez les enfants de 6 mois à 5 ans qui représentaient 66,5% des cas de paludisme diagnostiqués. Les enfants de 6 mois à 5 ans représentaient 61,5% des cas de paludisme dans le groupe TPI + et 69,4% dans le groupe TPI -.

L'incidence du paludisme était plus élevée dans le groupe TPI – 97,4% que dans le groupe TPI + 77,9 chez les enfants de 6 mois à 5 ans. On

constate que cette différence diminue avec l'âge car l'incidence du paludisme était de 73,6% dans le groupe TPI – contre 65,1% dans le groupe TPI + chez les enfants de 6 à 10 ans.

La proportion des enfants de 6 mois à 5 ans qui n'ont pas fait d'accès palustre est de 22,1% dans le groupe TPI + contre 2,6% dans le groupe TPI -. Ils sont 48,5% dans le groupe TPI + contre 25,6% dans le groupe TPI - à faire un seul accès palustre. Par contre 71,8% dans le groupe TPI – des enfants de 6 mois à 5 ans ont plus d'un accès palustre, ils sont 29,4% dans le groupe TPI +.

La proportion des enfants de 6 à 10 ans qui n'avaient pas fait d'accès palustres était de 34,9% dans le groupe TPI + contre 26,5 dans le groupe TPI -.

La proportion des enfants de 6 à 10 ans qui avaient fait un accès palustre était de 54% dans le groupe TPI + contre 26,4% dans le groupe TPI -. Par contre 47,2% des enfants de 6 à 10 ans ont plus d'un accès palustre dans le groupe TPI – contre 11,1% dans le groupe TPI +.

Cette prédominance des enfants de 6 mois à 5 ans est comparable avec les résultats de certaines études menées en zone nord soudanienne du Mali.

Ainsi Katilé A avait trouvé à Bancoumana que les enfants de 1 à 5 ans étaient les plus représentés entre 1996 et 2001 ¹⁶.

Traoré A M avait trouvé 59,8% des cas de paludisme chez les enfants de 0 à 5 ans ⁴.

Au paravent Kayentao K avait fait le même constat à Doneguebougu en 1994 – 1995 ⁴⁸.

Toutefois ce résultat est différent du résultat obtenu par Dembélé M à Kambila au paravent⁴²: aucune différence significative n'a été observée dans la survenue des accès palustres selon les classes d'âge.

Taux d'incidence par enfant par an

Le taux d'incidence par enfant par an était de 1,06 épisodes par enfant par an dans le groupe TPI +, contre 1,82 épisodes par enfant par an dans le groupe TPI -. On constate que le nombre moyen d'épisodes par enfant par an était plus élevé dans le groupe TPI - que le groupe TPI +.

En moyenne les enfants de 6 mois à 5 ans avaient fait 2,13 épisodes par enfants par an dans le groupe TPI - contre 1,25 épisodes par enfant par an dans le groupe TPI +.

Chez les enfants de 6 à 10 ans le nombre moyen d'épisodes par enfant par an était de 0,84 épisodes par enfant par an dans le groupe TPI + contre 1,36 épisodes par enfant par an dans le groupe TPI -.

Ce nombre moyen de 1,80 épisodes par enfant par an dans le groupe TPI - est comparable à certains résultats obtenus en zone nord soudanienne du Mali.

Sagara I et coll. trouve une moyenne d'accès de 1,44 épisodes par enfant par an à Sotuba en 2002⁴⁹ chez les enfants de 6 mois à 7 ans.

Kamaté B trouve une incidence 1,5 épisodes par enfant pendant 24 semaines de suivi à Doneguebougou en 1999 et 1,9 en 2000 dans le même village chez les enfants de 3 mois à 20 ans. A Sotuba il trouve 2,4 en 1999 et 1,2 épisodes par enfants pendant 24 semaines de suivi en 2000 chez les enfants de 3 mois à 20 ans.

Coulibaly D et coll avaient trouvé 1,7 épisodes par enfant pendant 24 semaines à Bandiagara³⁷ chez les enfants de 3 mois à 20 ans.

Le nombre moyen d'épisodes par enfant par an que nous avons obtenu est également comparable à celui de Massaga J J et al en Tanzanie qui avait trouvé 0,80 épisodes par enfant dans le groupe qui avait reçu l'Amodiaquine en TPI et 2,19 épisodes par enfant par an dans le groupe témoins entre juin 1999 et mai 2000³⁶.

En Tanzanie Lemnge M M avait trouvé 3 à 3,5 épisodes par enfant par an en 1995⁵⁰.

Le nombre d'épisodes varie de 0 à 5 épisodes dans le groupe TPI – et de 0 à 4 épisodes dans le groupe TPI + au cours de notre étude. Ce chiffre de 0 à 5 épisodes dans le groupe TPI – pendant une année est comparable à ce de Coulibaly Y⁵¹ en 1994 à Sotuba, et de Yattara A Z⁵² à Kalabancoro.

Dolo A et coll. avaient trouvé que l'incidence cumulée des accès palustres par enfant peut atteindre 2 à 4 accès par enfant durant une saison de transmission.

6-3 L'impact du TPI sur l'incidence :

L'impact du TPI sur l'incidence du paludisme maladie

Au cours de notre étude le TPI a permis de réduire l'incidence du paludisme maladie de 40%. Messaga J J et al avaient trouvé une réduction de 67% avec l'amodiaquine chez les enfants âgés de 12 à 14 semaines en deux doses, de même Schellenberg D et al avaient trouvé une réduction de 59% avec la sulfadoxine-pyriméthamine en TPI chez les enfants de 2, 3 et 9 mois d'âge en trois doses.

L'impact du TPI sur l'incidence paludisme grave.

Au cours de notre étude le paludisme grave était rare avec une proportion de 1,4%. Cette rareté des formes graves du paludisme était due essentiellement à la prise en charge rapide et correcte des cas de paludisme simples empêchant leur évolution vers les formes graves et compliquées de la maladie.

Tous les cas de paludisme graves sont survenus dans le groupe TPI -. Le TPI pourrait jouer un rôle préventif dans la survenue des formes graves et compliquées du paludisme.

L'analyse de la moyenne géométrique des parasitémiées montre que cette moyenne géométrique était comparable entre les deux groupes.

Au cours de cette étude la fièvre a été le motif de consultation le plus fréquent avec 75%, après viennent la splénomégalie, les céphalées et les vomissements avec respectivement 40,6% ; 27,6% et 25,6%.

Le TPI à la SP est simple puisque le médicament est donné en dose unique. Cette simplicité facilite sa vulgarisation surtout en Afrique où la population est en majorité analphabète. Cependant nous pensons qu'il est indispensable d'ajuster le TPI en fonction de la durée de la saison de transmission.

CHAPITRE VII:
Conclusion et
recommandations.

7 Conclusion et Recommandations :

7-1 Conclusion :

Nous avons mené à Kambila un essai clinique randomisé ouvert comparant le TPI à la SP à la prise en charge rapide des cas de paludisme, du 19 juillet 2002 au 19 juillet 2003. L'administration de SP a été faite au début de l'étude deux fois en 8 semaines d'intervalle pendant la saison de transmission de paludisme. Au regard des résultats de cette étude nous pouvons conclure que le paludisme demeure encore un problème de santé publique à Kambila. Toutefois la présence de notre équipe a permis de faire reculer de façon substantielle la mortalité et la morbidité de façon générale, et plus particulièrement dues au paludisme.

L'impact du TPI sur l'incidence du paludisme à Kambila s'est traduit par une réduction de 40% de l'incidence du paludisme. Le TPI est une stratégie simple et facile à exécuter, la dose doit être fonction de la durée de la saison de transmission. La SP a été dans l'ensemble bien tolérée chez les enfants.

Cependant l'impact de la stratégie sur la chimiosensibilité et les possibilités de rebond à court, moyen et long terme méritent d'être évalué avant que la stratégie ne puisse être vulgarisé.

7-2 Recommandations :

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

- 1 Evaluer l'impact de la stratégie basée sur le TPI en saison de transmission sur :
 - L'immunité antipalustre à moyen, court et long terme.
 - La chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques.
 - La gamétocytemie et l'infectivité des moustiques.
- 2 Evaluer l'acceptabilité du TPI comme stratégie de lutte.

Fiche signalétique

Nom : Diallo

Prénom : Abdoulbaki Ibrahim

Titre de thèse : Evaluation d'une stratégie basée sur le traitement intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine comparée à la prise en charge rapide des cas de paludisme à Kambila ; Cercle de Kati, Mali.

Année de soutenance : 2005

Lieu de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie.

Secteur d'intérêt : Santé publique, parasitologie

Résumé : le paludisme est un problème majeur de santé publique en Afrique subsaharienne. Les enfants et les femmes enceintes y payent le plus lourd tribut. L'impact de la maladie est surtout visible dans les zones rurales où vivent la majorité de la population en Afrique. Nous avons mené un essai clinique randomisé ouvert sur le TPI à la SP du 19 juillet 2002 au 19 juillet 2003 à Kambila. Notre objectif était d'évaluer la stratégie basée sur le traitement périodique à la Sulfadoxine-Pyriméthamine comparée à la prise en charge rapide des cas de paludisme. 262 enfants de 6 mois à 10 ans étaient recrutés dont 60,31% de ceux-ci ont un âge compris entre 6 mois et 5 ans et le sexe ratio est de 1,24 en faveur du sexe masculin. Au terme de l'étude l'incidence de paludisme maladie était réduite de 40%. Le produit a été bien toléré chez les enfants.

Mots clés : paludisme, traitement préventif intermittent, incidence, sulfadoxine-pyriméthamine, saison de transmission, Kambila, Mali

CHAPITRE VIII :
Bibliographie

1. **OMS.** Comite d'expert du paludisme : vingtième rapport.
2. **Anonyme.** The Abuja Declaration on Roll Back Malaria in Africa.
3. **Brooker S, Guyatt H, Omumbo J, Shretta R, Drake L, Ouma J.** Situation analysis of malaria in school-aged children in Kenya . Parasitol Today. 2000 May;16(5):183-6. PMID: 10782073 [PubMed - indexed for MEDLINE].
4. **Traore A M.** Analyse de la situation du paludisme au Mali et les stratégies de prise en charge des formes graves et compliquées dans le service de pédiatrie de l'hôpital National Gabriel Touré. Thèse de médecine ; Bamako 2001. – 83p, ; 01-M-121.
5. **WHO 1993.** A global strategy for malaria control.
6. **Duflo B, Balique H, Ranque P, Diallo AN, Brucker G, Alavi H, Prescott N.** Estimation of the impact of the principal diseases in rural Mali. Rev Epidemiol Sante Publique. 1986;34(6):405-18. French. PMID: 3105007.
7. **Diawara F.** Contribution à l'étude des convulsions fébriles de l'enfants et du nourrisson à l'HGT. .
Thèse de médecine, Bamako 1995. 71pp, 88-M-7.
8. **Dolo A .** Réponse immunitaire ANTI_TRAP et morbidité palustre dans une zone d'hyperendémie palustre au Mali (Afrique de l'ouest). Thèse de doctorat, université de Rome, 1998.

9. **Niambele M. B.** Caractéristiques épidémiologiques et distributions temporo-spatiale des formes graves et compliquées du paludisme. Thèse de médecine. Bamako, . 1999. 87p, 99-M-62.
10. **Poudiougou B.** Epidémiologie du paludisme grave au Mali : Intérêt des anticorps anti_trap (thrombospondin related anonyms protein). Thèse de médecine, Bamako, 1995 92p, 95-M-28.
11. **Anonyme.** Annuaire système local d'information sanitaire 2002.
12. **Doumbo. O, Sangare.O, Toure. Y.** Paludisme dans le Sahel : exemple du Mali. *Mal. Trop. Transm.* , Ed. , AUPELF- UREF.
13. **Dolo A, Camara F, Poudiougou B, Touré A, Kouriba B, Bagayoko M, Sangaré D, Diallo M, Bosman A, Modiano D, Touré YT & Doumbo O.** Epidémiologie du paludisme dans un village de savane soudanienne du Mali (Bancoumana). *Bull Soc Pathol Exot.* 2003 Nov;96(4): 308-12.
14. **Doumbo O.** Epidémiologie du paludisme au Mali : étude de la chloroquino-résistance, essai de stratégie de contrôle basée sur l'utilisation des rideaux imprégnés de permethrine associée au traitement systématique des accès fébriles.
Thèse de Doctorat Science Biologique (parasitologie, pathologie, écologie), Montpellier, France 1992.
15. **Tekete M. M.** Dec 2001 sensibilité de plasmodium falciparum à la chloroquine dans deux villages de la savane malienne: Kollé & Bancoumana.
Thèse de pharmacie, Bamako Mali 2001, 02-P-9.

16. **Katile A.** Dynamique de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine dans un village à transmission saisonnière intense. *Thèse de médecine*, Bamako 2003, 98p, 03-M-90.

17. **Djimde A, Doumbo O, Traore O, Guindo A, Kayentao K, Diourte Y, Safiatou ND, Coulibaly D, Kone A, Cissoko Y, Tekete M, Fofana B, Dicko A, Diallo DA, Wellems T.E, Kwiatkowski D, And Plowe C.V:** clearance of drug-resistant parasites as a model for protective immunity in *plasmodium falciparum* malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 69(5), 2003, pp. 558-563 Copyright © 2003 by
The American Society of Tropical Medicine and Hygiene.

18. **Sogoba M.** juin 1999. Paludisme : Epidémiologie, chloroquinorésistance, et étude de la réinfection après traitement au FANSIDAR dans deux zones d'endémicité différente au Mali. *Thèse de médecine*, Bamako 1999, 64p, 99- M-67.

19. **Daou M.** 2001. Susceptibilité au paludisme dans des groupes ethniques vivant en sympathie au Mali : immunité humorale et types d'hémoglobinopathie. *Thèse de pharmacie*, Bamako 2001, 57p, 01-P-47.

20. **Plowe C.V., Djimde A., Wellems T.E. et Coll.** - Community pyrimethamine-sulfadoxine use and prevalence of resistant *Plasmodium falciparum* genotypes in Mali : a model for detecting resistance. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1996; 55 : 467-471.

21. **Diourté Y., Djimde A., Doumbo O., Sagara I., Coulibaly Y; Dicko A, Diallo M., Diakite M., Cortese J.F. and Plowe C.V.** Pyrimethamine Sulfadoxine efficacy and selection for mutations in *Plasmodium falciparum* Dihydrofolate Reductase and Dihydropteroate synthase in Mali.
Am J Trop Med Hyg 1999 Mar;60(3):475-8.

22. **Koita. O.** Contribution à l'étude épidémiologique du paludisme le long du tronçon de la transsaharienne au Mali.
Thèse de pharmacie (août – septembre) ENMP 1988 N° 26.

23. **Toure Y.T.** génétique, écologie et capacité vectorielle des membres du complexe *anophèles gambiae sl* au Mali.
Thèse es-science Aix-Marseille III, 1985.

24. **Escudje A. Hamon J.** Le paludisme en Afrique occidentale d'expression française.
Med. Trop. 1961 ; 20 : 661-687.

25. **Théra MA, D'Alessandro U, Thiéro M, Ouedraogo A, Packou J, Deida OAS, Fané M, Ade G, Alvez F and Doumbo O.** Child malaria treatment practices among mothers in the district of Yanfolila, Sikasso Region, Mali.
Trop. Med. Int. Health, Vol 5 No 12 pp. 876-881, December 2000.

26. **Molineaux L et Gramiccia G.** Le projet Garki. Recherche sur l'épidémiologie du paludisme et la lutte antipaludique dans la savane soudanienne de l'Afrique occidentale. *Organisation Mondiale de la Santé, Genève* 1980.

27. **OMS:** Rapport sur le paludisme en Afrique –2003.

28. **Dicko A.** Epidémiologie du paludisme dans la région de Mopti en vue de l'élaboration d'un programme régional de lutte.
Thèse de médecine, Bamako 1995, 95 – M – 19.

29. **Djimde AA, Dolo A, Ouattara A, Diakite S, Plowe CV, Doumbo OK.** Molecular diagnosis of resistance to antimalarial drugs during epidemics and in war zones.
J Infect Dis. 2004 Aug 15;190(4):853-5. Epub 2004 Jul 15.

30. **Price. R. N et al.** Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility. 1996. 34-7 1654-1658.

31. **Marc Gentilini.** Médecine tropicale. Flammarion médecine - sciences1993 p928.

32. **Dubois. P, Pereira D S:** Vaccination contre le paludisme : état actuel et perspectives. *Rev. Prat (Paris)* 1988 38 - 1173 – 1177.

33. **Parise .ME, Agvist J. G., et al** (1998): efficacité de la sulfadoxine-pyriméthamine pour la prévention du paludisme dans une région kenyane à haute prévalence paludéenne et d'infection HIV. *Am J Trop Med Hyg.* 69 (5) 813-22.

34. **Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, Heymann DL, Breman JG.** The problem of malaria and malaria control in pregnancy in sub-Saharan Africa. Division of Parasitic Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA. *Am J Trop Med Hyg.* 1996;55(1 Suppl):2-7.
35. **Kayentao K, Kodio M, Newman RD, Maiga H, Doumtabe D, Ongoiba A, Coulibaly D, Keita AS, Maiga B, Mungai M, Parise ME, Doumbo O.** Comparison of intermittent preventive treatment with chemoprophylaxis for the prevention of malaria during pregnancy in Mali. *J Infect Dis.* 2005 Jan 1;191(1):109-16. Epub 2004 Nov 29.
36. **Massaga JJ, Kitua AY, Lemnge MM, Akida JA, Malle LN, Ronn AM, Theander TG, Bygbjerg IC.** Effect of intermittent treatment with amodiaquine on anaemia and malarial fevers in infants in Tanzania: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003 May 31; 361(9372):1853-60. PMID: 12788572 [PubMed - indexed for MEDLINE].
37. **Coulibaly D, Diallo D A, Thera M A, Dicko A, Guindo A B, Kone A K, Cissoko Y, Coulibaly S, Djimde A, Lyke K, Doumbo O, Plowe C V.** impact of pre-season treatment on incidence of falciparum malaria and parasite density at a site for testing malaria vaccines in Bandiagara, Mali. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 67(6), 2002, pp. 604-610.

38. **Van Eijk AM, Ayisi JG, Ter Kuile FO, Otieno JA, Misore AO, Odondi JO, Rosen DH, Kager PA, Steketee RW, Nahen BL.** Effectiveness of intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine for control of malaria in pregnancy in western Kenya: a hospital-based study. *Trop Med Int Health.* 2004 Mar;9(3):351-60.
39. **Schellenberg D, Menendez C, Kahigwa E, Aponte J, Vidal J, Tanner M, Mshinda H, Alonso P.** Intermittent treatment for malaria and anaemia control at time of routine vaccinations in Tanzanian infants: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001 May 12;357(9267):1471-7. PMID: 11377597 [PubMed - indexed for MEDLINE].
40. **Dicko A, Niambele M, Sagara I, Dolo G, Sissoko M, Sogoba M, Guindo A, Klion A, Diallo D, Toure YT, Miller LH, Doumbo O.** stable incidence of clinical malaria in two consecutive years in doneguebougou, mali : implication for malaria vaccines trials. 50th ann. Mtg Amer. Soc. Trop. Med. Hyg. Houston, Texas. Novembre10-15, 2001, *Am J Trop Med Hyg.*
41. **Mouchet j, Carnavale P:** le vecteur de transmission in paludisme, universte Franco UREF éditions ellipses 1991.
42. **Dembele M,.** Evaluation entomologique parasitologique et clinique de l'efficacité des rideaux et couvertures imprégnés à la permethrine dans la stratégie de contrôle du paludisme. Thèse de médecine; Bamako 1989; n ° 39.

43. **Delmont J. , Ranque P. , Ballique H. et coll.** – influence d’une chimioprophylaxie antipaludique sur l’état de santé d’une communauté rurale en Afrique de l’ouest. Résultats préliminaires. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1981 ; 74 : 600-610.
44. **Doumbo O., Traore S. F., Sow Y. et coll.** –impact des rideaux et couvertures imprégnés de perméthrine sur les indices paludométriques et le nombre d’accès palustres par enfant dans un village d’hyper endémie palustre de savane malienne (résultats préliminaires de la première année d’étude). *Bull. Soc. Path. Exot.* 1991 ; 84 : 761-774.
45. **Plowe CV, Doumbo OK, Djimde A, Kayentao K, Diourte Y, Doumbo SN, Coulibaly D, Thera M, Wellem TE, Diallo DA.** Chloroquine treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Mali: parasitologic resistance versus therapeutic efficacy. *Am J Trop Med Hyg.* 2001 May-Jun;64(5-6):242-6.
46. **OMS** : Evaluation de l’efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement de *plasmodium falciparum* non compliqué dans les régions à transmission élevée.
47. **Kamate B.** effet du niveau de transmission et de l’âge sur l’incidence du paludisme simple à Sotuba et Doneguebougou Mali en 1999 et 2000.
Thèse médecine. Bamako 2002, 02-M-143.

48. **Kayentao K.** Epidémiologie du paludisme et évaluation du traitement de l'accès palustre simple à la chloroquine dans le village de Doneguebougou.
Thèse de médecine, Bamako 1997, N° 97 – M -37.
49. **Sagara I, Dicko A, Thera M A, Klion A, Diemert D, Diallo D A, Sogoba M, Niambele M B, Yalcouye D, Miller L, Doumbo O K.** No increase in the incidence of of plasmodium falciparum malaria after stopping malaria chemoprophylaxis in children living under different entomologic inoculation rates (EIRs) in Mali.
50. **Lemnge M M. malaria and filariasis at Magoda village in northeastern Tanzania :** epidemiology, maloprim malaria prophylaxis and estimation of blood maloprim levels. PhD.
Thesis, Zoological Institute, Copenhagen University, 1995.
51. **Coulibaly Y.** Epidémiologie du paludisme en milieu périurbain de Bamako et essai d'une stratégie de lutte basée sur l'utilisation des supports imprégnés de permethrine et le traitement systématique des accès fébriles.
Thèse de médecine. Bamako 1996. _ 111p., n° 51.
52. **Yattara Z A.** épidémiologie du paludisme et évaluation de l'impact des rideaux imprégnés de permethrine et du traitement systématique des cas fébriles sur la morbidité palustre en milieu périurbain de Bamako à Kalaban-coro, cercle de Kati.
Thèse de médecine. Bamako 1998- M- 46.