

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de
la Recherche Scientifique



REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple-Un But-Une Foi



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

Année universitaire : 2022 - 2023

Thèse N°...../

THESE

**EFFET DE LA CHIMIO PREVENTION A BASE D'ARTEMETHER +
LUMEFANTRINE DANS LA PREVENTION DU PALUDISME CHEZ LES ENFANTS
DE 0 A 5 ANS DANS LA COMMUNE RURALE DE KALIFABOUGOU.**

Présentée et Soutenue publiquement le 22/ 01/2024 devant le jury de la Faculté de
Médecine et d'Odontostomatologie

Par :

M. Bourama MALLE

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

JURY

Président : M. Mamadou Ba, Maître de conférences

Membre : M. Yacouba Cissoko, Maître de Conférences

Co-Directeur : M. Abdoulaye Barry, Médecin

Directeur : M. Aboubacar Alassane Oumar, Maître de Conférences

DEDICACE

Je dédie ce présent travail à :

ALLAH, le tout puissant, clément et miséricordieux de m'avoir donné la santé, le courage et la force nécessaire d'amener à bout ce travail. J'implore Dieu qu'il me guide sur le droit chemin tout en m'accordant son aide, son secours et son assistance.

REMERCIEMENTS :

A l'Afrique toute entière :

Que la recherche de la paix et du développement soit la priorité de tes fils. Que ce modeste travail contribue à l'amélioration de l'état de santé de ta population.

A mon pays le Mali :

Tu m'as vu naître, grandir, et tu m'as permis de faire mes premiers pas vers l'acquisition d'une instruction. Tu m'as donné un savoir incommensurable, profonde gratitude.

A L'USTTB : L'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (**USTTB**), un Etablissement Public à caractère Scientifique, Technologique et Culturel (EPSTC). Elle est créée par l'Ordonnance N°2011-020/PRM du 28 septembre 2011, ratifiée par la Loi N°2011-082 du 29 décembre 2011. Elle est placée sous la tutelle du Ministre en charge de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique. Elle est composée de quatre (04) structures : La Faculté des Sciences et Techniques (FST) ; La Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) ; La Faculté de Pharmacie (FAPH) ; L'Institut des Sciences Appliquées (ISA).

A la FMOS :

Plus qu'une faculté d'études médicales, tu as été pour nous une école de formation pour la vie. Nous ferons partout ta fierté.

Au corps professoral de la FMOS :

Merci pour la qualité de vos cours et votre souci de former des jeunes africains compétitifs sur le plan médical.

A Mon père : Bougougolo Mallé

Ce travail est le fruit de votre éducation, vous nous avez toujours appris à respecter l'être humain et à aimer le travail en nous inculquant des notions telles que la persévérance, la tolérance, la modestie et le courage.

Votre premier souci a toujours été la réussite de tes enfants et vous y avez consenti tous les sacrifices nécessaires. Tes soutiens tant matériels que financiers ne m'ont jamais fait défaut. Vos conseils et votre affection ont toujours été mes principaux soutiens tout au long de mes études. Trouve ici le témoignage de mon affectueux attachement à votre personne. Qu'Allah le miséricordieux vous donne une longue vie aux côtés de tes enfants.

A Ma mère, Kodouma Coulibaly

Maman je remercie chaque jour le bon Dieu de m'avoir donné la meilleure des mamans. Tendre, vénérable, vous êtes toujours prête à tout sacrifier pour que nous devenions meilleurs. Tes qualités humaines font de vous un être exceptionnel.

Aucun mot ne saurait traduire à sa juste valeur ce que je ressens pour vous.

Je voudrais que vous compreniez, comme dans nos moments de complicité, où les mots n'existent pas, où un seul regard suffit. Ta bonté, ton courage, ta sagesse ont été déterminants pour ma réussite. Je suis fier de vous avoir comme modèle.

Vous qui attendiez patiemment ce jour, ta prière a été exaucée. Ce travail est l'aboutissement de toutes les souffrances que vous avez endurées pour tes enfants. Nous prions Dieu pour qu'il te garde auprès de nous le plus longtemps possible. Amen.

A ma Sœur, Mamou Mallaé : Vous avez été comme une mère pour moi. Merci pour l'affection et l'amour que vous m'avez toujours réservé, qu'Allah le tout puissant vous prête une longue vie.

A ma femme, Oumou Koné: Merci pour ton soutien et pour ta compréhension, ce travail est le tien.

A toute ma famille depuis Kola, M'pèssoba, Koutiala :

Vous avez toujours été avec moi durant tout ce cycle dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci pour votre soutien moral, financier.

Recevez ce travail en témoignage de mon profond attachement et de toute ma reconnaissance.

A tous les médecins et DES de garde de la pédiatrie de Kati : merci pour votre enseignement.

Au major de la Pédiatrie de Kati, Kalifa Coulibaly : Plus qu'un major vous avez été un frère pour nous. Merci pour l'accueil dès notre premier jour au service. Votre soutien moral et votre amour nous a été d'une grande aide durant notre séjour. Recevez ce travail en témoignage de notre reconnaissance.

A toutes les infirmières de la Pédiatrie de Kati : merci pour la formation dont nous avons bénéficié à vos côtés.

A tous les internes de la pédiatrie de Kati : Merci pour votre accompagnement, votre soutien, et votre complicité. Nous sommes maintenant une famille après tous ces moments passés ensemble. Recevez ce travail car c'est aussi le vôtre.

A tous ceux qui m'ont aidé durant tout au long de mes études.

A mes amis Dr Youssouf Koné, Dr Souleymane Sogoba, Dr Modibo Mallé:

Les mots me manquent pour vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi, que Dieu vous donne une longue vie.

A Mes cousins et cousines : Pour exprimer toute mon affection fraternelle et mon fidèle attachement.

A tous, je souhaite du courage et de la Persévérance pour demeurer unis afin de porter haut le flambeau de la famille et faire honneur à nos parents.

Qu'Allah le tout puissant préserve et raffermisse davantage nos liens fraternels.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A Notre Maitre et Président du jury

Dr Mamadou BA

- Maitre de conférences à la FMOS ;
- PhD en biologie Pharmacologie Entomologie médicale ;
- Enseignant chercheur au DER des sciences fondamentales ;
- Chef de service de scolarité orientation à la FMOS ;
- Médiateur membre du réseau des médiateurs d’Afrique ;
- Diplômé de l’ENSup option biologie ;
- Diplômé de l’ENSec de Badala, spécialité Chimie-Biologie ;
- Ancien secrétaire générale du CE-SNESUP chargé de revendications ;
- Ancien secrétaire générale du comité SNESUP FMOS-FAPH ;
- Membre de la commission Lobbying du conseil d’administration de l’USTTB.

Cher maitre, Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de présider ce travail malgré vos obligations. Votre disponibilité, vos qualités humaines et votre simplicité ont suscité en nous l’admiration et le respect pour vous. Vous êtes un modèle pour nous. Que Dieu le tout puissant vous comblé de ses grâces au-delà de vos attentes.

A Notre Maitre et Membre du Jury

Dr Yacouba CISSOKO

- Praticien hospitalier au CHU du Point G ;
- Médecin infectiologue ;
- Titulaire d'un Master en Immunologie ;
- Maître de conférences agrégé en maladies Infectieuses et tropicales à la faculté de Médecine et d'Odontostomatologie ;
- Membre du collège Ouest Africaine des Médecins (WACP) ;
- Secrétaire Général de la Société Malienne de Pathologies Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT) ;
- Investigateur clinique à l'UCRC.

Cher maître, Nous avons apprécié votre simplicité, vos qualités intellectuelles et humaines. Passionné du travail bien fait, intransigeant de vos principes, soucieux de notre formation, vous êtes pour nous un modèle de réussite et surtout de courage. Puisse Dieu vous soutenir dans vos projets futurs.

A Notre Maitre et Co directeur de thèse

Dr Abdoulaye BARRY

- Praticien hospitalier au CHU de Kati ;
- Chef de service de pédiatrie du CHU de Kati ;
- Allergologue ;
- Chargé de recherche au Centre National de la Recherche Scientifique et Technologique (CNRST) ;
- Membre de l'Association Malienne de Pédiatrie (AMAPED) ;
- Membre de l'Association Nationale de Formation Continue en Allergologie au Mali (ANAFORCAL MALI) ;
- Membre de la société malienne de pneumologie.

Cher Maître, Nous vous remercions de la confiance que vous avez placée en nous pour faire ce travail. Vos conseils et critiques ont contribué énormément à la qualité de ce travail. Vous avez tout mis en œuvre pour la réussite de ce travail et cela témoigne de votre générosité et de votre amour pour le travail bien fait. C'est le lieu pour nous de vous témoigner notre gratitude et notre respect.

A Notre Maitre et Directeur de thèse

Dr Aboubacar Alassane Oumar

- Praticien hospitalier au CHU Pr Bocar Sidy Sall de Kati ;
- Titulaire d'un PhD en pharmacologie clinique ;
- Maître de conférences en Pharmacologie à la FMOS ;
- Chercheur senior au laboratoire UCRC ;
- Membre de la société Américaine de Pharmacologie expérimentale et thérapeutique ;
- Membre du collège Américain de pharmacologie Clinique ;
- Candidat au Master en Pharmacologie Option Pharmaco-épidémiologique et Pharmacovigilance ;
- DEA en Sciences pharmacologiques ;
- DES Pharmacologie Clinique et Evaluation Thérapeutique ;

Permettez-nous de vous remercier cher maître de la confiance que vous nous avez faite en acceptant de diriger cette thèse. Votre générosité à transmettre vos connaissances, témoigne de votre engagement à faire de nous des pôles d'excellences en Afrique et dans le monde. Cher Maitre, nous vous souhaitons du temps pour que nous puissions encore bénéficier de vos expériences. Que la sagesse d'Allah pèse sur votre parcours. Amine

LISTE DES ABREVIATIONS

ANAFORCAL	: Association Nationale de Formation Continue en Allergologie
CS Com	: Centre de Santé Communautaire
AL	: Artémether+luméfantrine
CD4+	: Cluster of Différenciation 4
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CNRST	: Centre National de la Recherche Scientifique et Technologique
CPS	: Chimio-Prévention du paludisme Saisonnier
CS Réf	: Centre de Santé de Référence
DTC	: Directeur Technique du Centre
FM	: Frottis Mince
FMOS	: Faculté de médecine et d’Odontostomatologie
GE	: Goutte Epaisse
MRTC	: Malaria Research and Training Center
OHVN	: Office de la Haute Vallée du Niger
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PDESC	: Programme de Développement Economique, Social et Culturel
PLDH	: Lactate déshydrogénase de Plasmodium falciparum
PNLP	: Programme National de Lutte contre le Paludisme
PTME	: Prévention de Transmission Mère-Enfant
SP-AQ	: Sulfadoxine Pyrimethamine – Amodiaquine
TDR	: Test de Diagnostic Rapide
TNFα	: Tumor Necrosis Factor alpha
UCRC	: University Clinical Research Center
USTTB	: Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition géographique du paludisme	5
Figure 2 : Photo de l'Anophèle	7
Figure 3 : Cycle biologique du <i>Plasmodium</i>	8
Figure 4 : Schéma générale de l'immunité innée	9
Figure 5 : Etapes de réalisation d'un frottis sanguin	14
Figure 6 : Images représentant les différents résultats pouvant être obtenus après un TDR du paludisme	15
Figure 7 : Situation géographique de Kalifabougou	20
Figure 8 : Posologie de la sulfadoxine-pyriméthamine (500mg +25mg) et de l'amodiaquine (153mg) durant les campagnes de CPS	27

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Variables utilisées	25
Tableau II : Posologie de l'Artémether 20mg-Luméfantrine 120mg.	27
Tableau III: Répartition des enfants selon le sexe	30
Tableau IV: Répartition des enfants selon la tranche d'âge.....	30
Tableau V: Répartition des enfants selon la résidence	31
Tableau VI : Répartition des enfants selon l'administration des médicaments au passage.....	32
Tableau VII : Répartition des enfants selon la notification d'effet clinique indésirable aux différents passages.	33
Tableau VIII : Répartition des enfants selon le type d'effet clinique indésirable au cours du premier passage	34
Tableau IX : Répartition des enfants selon le type d'effet clinique indésirable au cours du deuxième passage	35
Tableau X: Répartition des enfants selon le type d'effet clinique indésirable au cours du troisième passage	35
Tableau XI: Répartition des enfants selon le type d'effet clinique indésirable au cours du quatrième passage.....	36
Tableau XII : Répartition des enfants selon le Cas de TDR Positif avant les passages (II, III et IV).....	36
Tableau XIII : Répartition des enfants selon la gravité des effets cliniques indésirables	37

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
OBJECTIFS.....	3
Objectif général	3
Objectifs spécifiques	3
I. GENERALITES.....	4
1.1. Définition.....	4
1.2. Epidémiologie.....	4
1.3. Agent pathogène	5
1.4. Vecteur.....	6
1.5. Cycle biologique.....	7
1.6. Immunité antipaludique.....	8
1.7. Physiopathologie du paludisme	10
1.8. Le diagnostic du paludisme	12
1.9. Prise en charge.....	16
1.9.1. Prise en charge préventive.....	16
II. METHODOLOGIE.....	19
2.1. Lieu d'étude	19
2.2. Type et durée de l'étude	23
2.3. Population d'étude :.....	23
2.4. Collecte, saisie et analyse des données	25
2.5. Variables utilisées :.....	25
2.6. Médicaments de l'étude.....	26
2.7. Aspects éthiques	28

2.8. Définitions opérationnelles.....	29
III. RESULTATS.....	30
IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	38
CONCLUSION.....	42
RECOMMANDATIONS.....	43
REFERENCES.....	44

INTRODUCTION

Le paludisme est une parasitose causée par un hématozoaire du genre *Plasmodium*. On dénombre cinq espèces responsables de cette maladie qui sont : *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. falciparum* et *P. knowlesi* 5^{ème} espèce de plus en plus décrite. Mais la plus dangereuse et la plus largement répandue, reste *Plasmodium falciparum* [1]. Le paludisme se transmet principalement par la piqûre d'un insecte hématophage femelle du genre Anophèle [1].

Le paludisme continue d'être un grave problème de santé publique avec 247 millions de cas et 619 000 décès signalés en 2021 [2]. La région africaine de l'OMS supporte une part importante et disproportionnée de la charge mondiale du paludisme. En 2021, 95 % des cas de paludisme et 96 % des décès dus à la maladie ont été enregistrés dans cette région. Les enfants de moins de 5 ans représentaient 80 % de l'ensemble des décès dus au paludisme dans la région [2].

Au Mali selon l'enquête démographique de la santé (EDS-VI, 2018) la prévalence nationale du paludisme est de 19% [3]. Le paludisme constitue un réel problème de santé publique et représente le premier motif de consultation dans les établissements de santé (34%). Selon le Système Local d'Information sanitaire en 2021, les établissements de santé ont enregistré 3 204 130 cas confirmés de paludisme dont 2 156 200 cas simples et 1 047 930 cas graves avec malheureusement 1480 décès [4].

La Chimio-Prévention du paludisme Saisonnier (CPS), autrefois appelée « traitement préventif intermittent du paludisme chez les enfants », est définie comme « l'administration intermittente d'un traitement complet par un médicament antipaludique pendant la saison de haute transmission du paludisme pour éviter la maladie, l'objectif étant de maintenir des concentrations thérapeutiques de médicament antipaludique dans le sang pendant la période où le risque de contracter le paludisme est plus élevé »[5].

La stratégie de l'Organisation Mondiale de la Santé visant à réduire le fardeau du paludisme pendant la grossesse et enfance, inclut la mise en œuvre d'un traitement préventif intermittent chez la femme enceinte et l'enfant [6,7] et la chimio prévention du paludisme saisonnier chez les enfants de 3 à 59 mois pendant la période de forte transmission saisonnière [4]. En plus, le Mali a introduit des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine pour le traitement du paludisme simple suite à la résistance des parasites à la chloroquine [1]. Ce protocole de prise en charge associe l'Artemether et Lumefantrine dosé à 20 mg et 120 mg administré par voie orale en fonction du poids du patient [8].

Nous avons initié cette étude enfin de contribuer non seulement à l'identification de schéma alternatif pour la CPS mais aussi au lancement des bases de réflexion sur la résolution de certaines insuffisances rapportées lors des 5 premières années de mise à échelle de la CPS au Mali en particulier.

Question de recherche

L'utilisation de l'artémether+luméfantrine en chimioprévention du paludisme saisonnier réduit-elle la morbidité palustre chez les enfants de moins de 5 ans ?

Hypothèse de recherche

L'administration de l'artémether + luméfantrine contribue à réduire l'incidence du paludisme et à améliorer la couverture de la CPS.

OBJECTIFS

Objectif général

Evaluer l'effet de la chimio prévention à base d'artémether + luméfantrine dans la prévention du paludisme chez les enfants de 03 à 59 mois dans la commune rurale de Kalifabougou.

Objectifs spécifiques

1. Déterminer l'efficacité de la chimio prévention à base d'artémether + luméfantrine dans la prévention du paludisme chez les enfants de 03 à 59 mois dans la commune rurale de Kalifabougou;
2. Déterminer la tolérance des schémas à base d'artémether + luméfantrine par rapport à la SP+AQ chez les enfants de 03 à 59 mois dans la commune rurale de Kalifabougou.

I. GENERALITES

1.1. Définition

Le paludisme ou malaria, un mot dérivé du latin qui signifie < mal air >, est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante, dû au développement et la multiplication d'abord dans le foie, puis dans les globules rouges d'un protozoaire du genre *Plasmodium* (*P. falciparum* et *P. vivax* sont les plus dangereuses) et transmise à l'homme par la piqûre infectante de l'Anophèle femelle [9].

1.2. Epidémiologie

C'est une endémie parasitaire fréquente dans le monde. Il constitue un problème majeur de santé publique, aussi bien pour les pays d'endémie que pour les zones non-endémiques [10].

Selon le dernier rapport de l'OMS sur le paludisme dans le monde on comptait 247 millions de cas de paludisme en 2021 contre 241 millions de cas en 2020. Le nombre estimé de décès dus au paludisme s'élevait à 619 000 en 2021 contre 627 000 en 2020 [11].

La région africaine de l'OMS supporte une part disproportionnée du fardeau mondial du paludisme. En 2021, la région abritait 95 % des cas de paludisme et 96 % des décès dus au paludisme. Les enfants de moins de 5 ans représentaient environ 80 % de tous les décès dus au paludisme dans la région [11].

Un peu plus de la moitié de tous les décès palustres dans le monde étaient enregistrés dans quatre pays africains : le Nigéria (31,9 %), la république démocratique du Congo (13,2 %), la république Unie de Tanzanie (4,1 %) et le Mozambique (3,8%). Au Mali, on a enregistré 3 204 275 cas de paludisme, dont 2 156 330 cas simples, 1 047 945 cas graves et 1480 décès, avec un taux de létalité de 1,4‰ (DHIS2, 2021). Selon les données de l'Enquête Démographique et de Santé du ministère de la santé, le taux de prévalence nationale du paludisme était de 19% chez les enfants de moins de cinq ans. Cette prévalence varie d'une région à l'autre, de 1% à Bamako à 30% dans la région de Sikasso. Mais vu la faible

fréquentation des formations sanitaires par les populations, notamment la population rurale, ces chiffres ne représentent que la partie visible de l'iceberg [9].

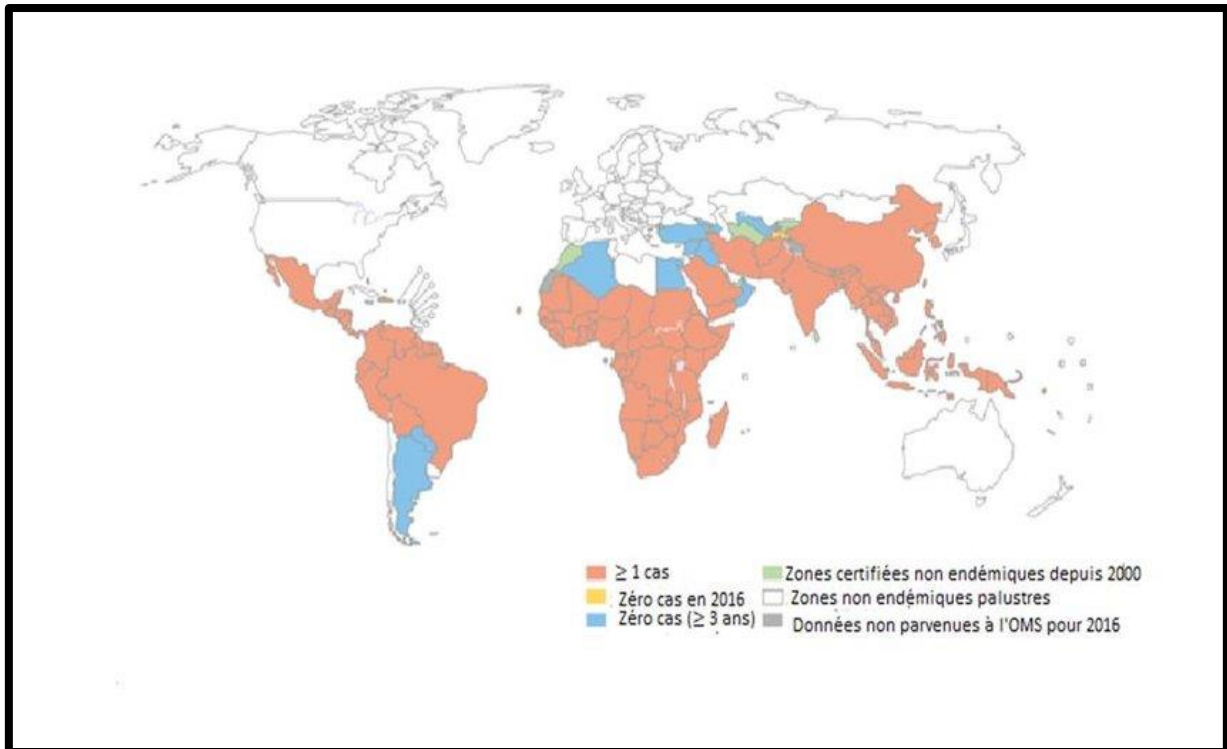


Figure 1 : Répartition géographique du paludisme [12]

1.3. Agent pathogène [13]

Les plasmodies sont des protozoaires appartenant à l'embranchement des Apicomplexa, de la classe des sporozoaires, de l'ordre des eucoccidies, de la famille des plasmodiidae et du genre *Plasmodium*. On y rencontre 6 espèces : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium knowlesi* et *Plasmodium cynomolgi* [13].

Ces espèces *plasmodiales* sont inféodées à l'homme :

- *P. falciparum* est l'espèce la plus redoutable car entraîne le paludisme grave, c'est elle qui tue et malheureusement la plus répandue en Afrique.

- *P. vivax* et *P. ovale* sont les deux espèces qui entraînent la fièvre tierce bénigne avec des rechutes tardives
- *P. malariae* a une distribution clairsemée, entraîne la fièvre quarte.
- *P. Knowlesi* est proche génétiquement de *Plasmodium vivax*, et macroscopiquement de *Plasmodium malariae*. Il a été découvert chez l'Homme en Malaisie en 2007, (mais était connu antérieurement chez le singe).
- *Plasmodium cynomolgi* une souche animale a été accidentellement décrite dans les infections humaines.

1.4. Vecteur

Le vecteur du paludisme est un moustique du genre Anophèles. Les Anophèles appartiennent au règne animal, à l'embranchement des arthropodes, à la classe des insectes, à l'ordre des diptères nématocères, à la famille des Culcidae et à la sous-famille des Anophelinae. Les principaux vecteurs en Afrique sub-saharienne et plus particulièrement au Mali sont : Anophèles gambiae s.l. et Anopheles funestus. Le complexe Anophèle gambiae comprend sept espèces jumelles dont les plus importantes sont An. gambiae s.s et An. arabiensis. Au Mali, An. gambiae s.s. comprend trois formes chromosomiques (Bamako, Mopti, et Savane) entre lesquelles il existe un certain degré d'isolement reproductif. Notons qu'il n'existe que deux formes moléculaires ("M" qui est la forme Mopti (Anophèle coluzzii) et "S" qui regroupe les formes chromosomiques Bamako et Savane (Anophele gambiae Giles) [14].



Figure 2 : Photo de l'Anophèle [15]

1.5. Cycle biologique du *plasmodium*.

En prenant un repas sanguin, l'anophèle femelle injecte dans le sang, à travers le point de piqûre, des sporozoïtes métacycliques infectants, contenus dans ses glandes salivaires. Pour échapper à l'activité du système immunitaire, les sporozoïtes gagnent les hépatocytes en moins d'une demi-heure après leur inoculation et s'y multiplient pour donner des schizontes hépatiques appelés « corps bleu ». Ces schizontes éclatent et libèrent les mérozoïtes qui pénètrent activement dans les érythrocytes. Cette première phase correspond à la schizogonie exo-érythrocytaire. Dans les hématies, les mérozoïtes deviennent des trophozoïtes, puis des schizontes (rosaces) qui éclatent et détruisent les globules rouges pour libérer des mérozoïtes de deuxième génération qui peuvent infecter d'autres globules rouges. C'est la schizogonie endo-érythrocytaire (qui correspond à la phase des manifestations cliniques). A la fin du cycle endo-érythrocytaire, certains trophozoïtes se transforment en éléments parasitaires à potentiel sexué : les gamétocytes mâles et femelles [12].

Au cours d'un repas sanguin, le moustique ingère les gamètes qui par ex-flagellation du mâle et par expulsion de corpuscule chromatique de la femelle entraînant une réduction à n chromosomes. La fusion d'un gamète mâle et d'un

gamète femelle donne un œuf mobile à 2n chromosomes (seul élément diploïde), l'ookinète. Ce dernier traverse la paroi de l'estomac de l'anophèle et se fixe au niveau de sa face externe, s'enkyste pour devenir un oocyste dans lequel s'individualisent les sporozoïtes (n chromosomes). L'oocyste éclate et libère les sporozoïtes qui migrent dans les glandes salivaires de l'anophèle à partir desquelles ils seront inoculés à l'homme lors d'un nouveau repas sanguin. Cette phase du cycle qui s'accomplit chez le moustique est la sporogonie [12].

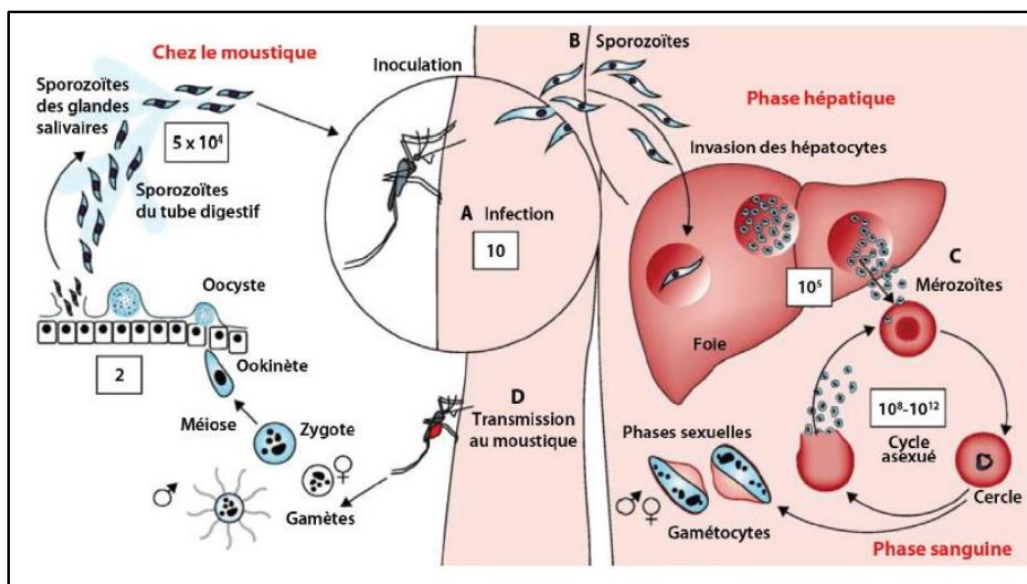


Figure 3 : Cycle biologique du *Plasmodium* [16]

1.6. Immunité antipaludique

1.6.1. Immunité naturelle [17]

Bien qu'encore imparfaitement connus, il existe très probablement des facteurs génétiques conférant à certains sujets une immunité naturelle, au moins partielle. Ainsi on évoque :

- des facteurs érythrocytaires tels que le trait drépanocytaire (sujet hétérozygote AS), le groupe sanguin Duffy négatif,
- des facteurs non érythrocytaires tels que les groupes HLA, le polymorphisme de la réponse immune, facteurs ethniques.

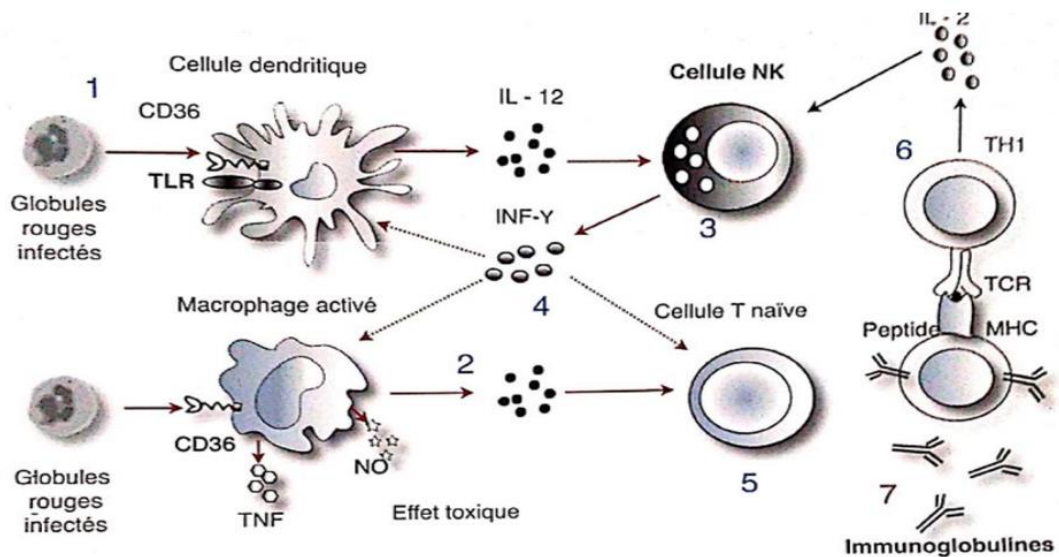


Figure 4 : Schéma générale de l'immunité innée [16].

1.6.2. Immunité acquise

Le paludisme est une cause importante de morbidité, mais toutes les personnes infectées par le parasite du paludisme ne développent pas forcément des formes graves ou létales de la maladie. Dans les zones à endémicité stable, l'exposition répétée au parasite conduit à l'acquisition d'une immunité spécifique, qui limite les formes graves du paludisme aux jeunes enfants ; alors que chez les sujets âgés l'infection se traduit par une maladie fébrile relativement bénigne [18].

Cependant, les individus sans expérience préalable de paludisme tombent malades lors de leur première exposition aux parasites du genre *Plasmodium*. Ils développent une maladie fébrile qui peut devenir grave et dans une proportion de cas peut même entraîner le décès. Ce sont les sujets qui vivent en permanence dans les régions d'endémie stable qui jouissent de cette protection, dite « prémunition », celle-ci est acquise au fil des contacts répétés avec les parasites et grâce à la stimulation antigénique découlant de la présence permanente de parasites dans leur sang, prend des années à se développer et généralement dure peu de temps, sans jamais atteindre le stade d'immunité stérilisante [18].

1.7. Physiopathologie du paludisme

Les manifestations cliniques du paludisme sont la résultante d'une cascade d'évènements physiopathologiques, influencés à la fois par le parasite et les facteurs liés à l'hôte (y compris l'immunité et les facteurs de susceptibilité génétiques) [13].

1.7.1. Accès palustre simple

Les symptômes du paludisme commencent à se développer à partir du stade intra érythrocytaire du cycle de développement du parasite. La fièvre est surtout due à une substance pyrogène (l'hémozoïne) déversée lors de l'éclatement des globules rouges parasités. En outre, plusieurs cytokines ont un effet pyrogène comme l'IL-1, l'IL-2, l'IL-6 et surtout le TNF- α [19].

La destruction des globules rouges conduit à l'anémie ainsi que d'autres mécanismes auto-immunitaires telles que:

- La fixation de l'antigène plasmodial soluble sur les membranes érythrocytaires ;
- L'action de facteurs plasmatiques libérés par les parasites et fragilisant les parois érythrocytaires ;
- L'activité opsonisante d'autres produits du métabolisme parasitaire favorisant la phagocytose des hématies par les monocytes. Au cours de l'infection, le système monocyte/macrophage débarrasse l'organisme non seulement des pigments malariques mais aussi des débris érythrocytaires, ce qui entraîne l'hépto-splénomégalie [13].

1.7.2. Accès palustre grave et compliqué

Le neuropaludisme et l'anémie sont les deux formes cliniques majeures fréquemment rencontrées lors du paludisme. Le *Plasmodium falciparum* est l'espèce la plus dangereuse puisqu'elle est à l'origine des formes graves et compliquées qui s'observent généralement chez les sujets non immuns (jeunes enfants, femmes enceintes, expatriés, sujets vivants en zone hypo-endémique) [20].

Tous les mécanismes physiopathologiques n'ont pas encore pu être élucidés mais plusieurs théories coexistent. La séquestration d'hématies parasitées par des formes matures de *Plasmodium*, l'adhésion des cellules endothéliales aux micro-vaisseaux (micro-agglutinations dans les vaisseaux capillaires du cerveau, rein, poumons, etc...) et la formation d'agrégats d'hématies parasitées et non parasitées sont à l'origine d'un ralentissement de la circulation avec anoxie des tissus nobles. D'autre part, l'intervention de cytokines pro-inflammatoires et autres médiateurs produits durant la maladie s'associe probablement au phénomène de blocage circulatoire [21].

Les concepts physiopathologiques du paludisme grave font intervenir deux phénomènes interdépendants : la séquestration des hématies parasitées et le phénomène immunologique [13].

1.7.2.1. La séquestration

Elle aboutit à une obstruction du micro capillaire par les globules rouges. Trois mécanismes concourent à ce phénomène : l'auto-agglutination, la formation de rosettes « rosetting » et la cyto-adhérence.

1.7.2.2. Le système immunitaire

Le système immunitaire à médiation cellulaire, impliquant les lymphocytes CD4+ et les macrophages, joue un rôle très important dans la pathogénèse du neuropaludisme. Les antigènes plasmodiaux facilitent le recrutement des macrophages et la libération de nombreuses cytokines pro inflammatoires dont

l'Interféron gamma (IFN γ), le TNF- α , l'IL-1), le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6. Parmi ces cytokines libérées par les macrophages, le TNF- α est un acteur important. Expérimentalement, l'injection du TNF- α chez les souris reproduit la plupart des manifestations cliniques et biologiques du paludisme grave. On pense aussi que la libération du TNF- α stimulerait l'expression des récepteurs des knobs au niveau endothélial, donc contribuant à la séquestration. La fièvre observée au cours des accès palustres serait due à la libération dans le sang de l'hémozoïne (substance pyrogène résultant de la dégradation de l'hémoglobine par le *Plasmodium*) après éclatement des schizontes. Cette fièvre peut également être due à la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6 [13].

L'expression symptomatique est marquée par les convulsions (zone motrice), des troubles thermorégulateurs avec hyperpyrexie (hypothalamus), une altération progressive de la conscience. Le neuropaludisme évolue rapidement sans traitement vers le coma puis le décès du malade [13].

1.8. Le diagnostic du paludisme

1.8.1. Clinique

1.8.1.1. Paludisme simple

❖ Incubation

Elle correspond à la durée de la phase hépatocytaire (7 à 12 jours pour *P. falciparum*) et est totalement asymptomatique [22].

❖ Invasion

La phase clinique est marquée par l'apparition d'une fièvre brutale, continue, souvent accompagnée d'un malaise général avec myalgies, céphalées, et parfois troubles digestifs (anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements et même parfois diarrhée). L'examen clinique est à ce stade souvent normal, le foie et la rate ne sont pas palpables. Le tableau clinique est donc totalement non spécifique mais risque majeur de passer à côté du diagnostic [22]. Accès palustre à fièvre périodique correspond à la description de la triade classique de l'accès

palustre : frissons, chaleur, sueurs, survenant tous les 2 ou 3 jours. Elle n'est observée de manière typique en pratique que dans les infestations à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*, faisant suite à un accès de primo-invasion non traité, mais pouvant survenir longtemps après l'épisode fébrile initial [23].

1.8.1.2. Le paludisme grave et compliqué

Le paludisme du sujet non immun (jeune enfant en zone d'endémie, femme enceinte, expatrié, voyageur) est potentiellement mortel. La forme la plus grave est causée par *P. falciparum*. Elle présente des caractéristiques cliniques variables telles qu'une fièvre, des frissons, des céphalées, des douleurs et faiblesses musculaires, des vomissements, une toux, une diarrhée et des douleurs abdominales [24].

Trois formes cliniques graves prédominent : le neuropaludisme, l'anémie palustre, la détresse respiratoire. D'autres symptômes liés à une défaillance polyviscérale peuvent survenir comme une insuffisance rénale aiguë, une hypoglycémie attribuée au paludisme des convulsions généralisées et un collapsus cardiovasculaire conduisant au coma et à la mort [22].

1.8.2. Biologie

La goutte épaisse et le frottis sanguin sont les deux examens de référence permettant la mise en évidence du parasite dans le sang au microscope. Ces techniques permettent le repérage rapide du *Plasmodium* dans le sang, la quantification de la charge parasitaire et la détermination de l'espèce plasmodiale. L'examen sérologique (recherche d'anticorps anti-*Plasmodium*) peut s'avérer nécessaire pour faciliter la prise en charge chez le sujet non-immun [25].

1.8.2.1. La Goutte épaisse (GE)

La goutte est l'examen de référence selon l'organisation mondiale de la santé. Elle est largement utilisée pour le diagnostic de routine. Sa sensibilité est 10 à 20 fois plus élevée que celle du frottis mince. Le problème du diagnostic d'espèce se pose plus rarement et l'incertitude est le plus souvent sans conséquence sur la

conduite thérapeutique. La densité parasitaire est estimée par la quantification leucocytaire. La GE détecte des parasitémies de 25 à 50 parasites /microlitre de sang [22].

1.8.2.2. Le Frottis Mince (FM)

Permet l'étude morphologique des hématozoaires, le diagnostic différentiel entre les espèces plasmodiales. Son délai d'exécution est court (15mn) par rapport à celui de la GE (30mn). Son inconvénient est qu'il ne permet pas de détecter des parasitémies de faible densité, 100 à 300 parasites/ microlitre de sang [22].

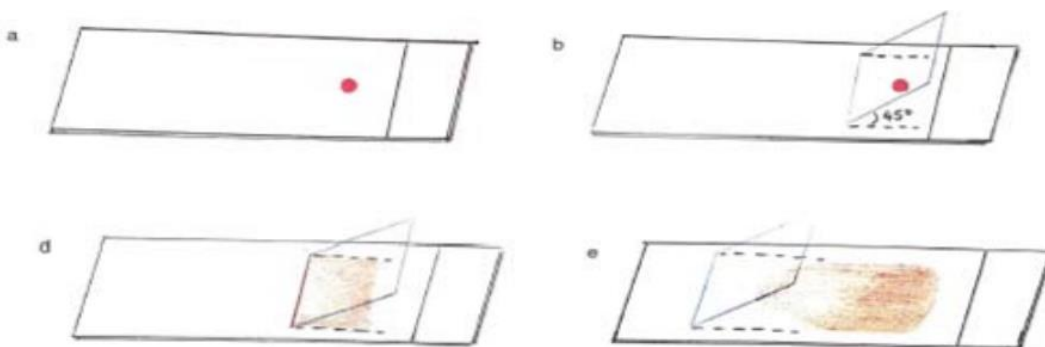


Figure 5 : Etapes de réalisation d'un frottis sanguin [26].

a : Déposer sur une lame porte-objet une petite goutte de sang de 2 à 3 μ l.

b : Poser ensuite une lamelle sur la lame en laissant un angle de 45°.

c : Revenir vers la goutte de sang, laisser diffuser le sang par capillarité le long de l'arête de la lamelle.

d : Étaler le sang en couche mince uniforme par un geste régulier continu, ni trop rapide, ni trop lent.

e : Étaler le plus uniformément et le plus finement possible de façon à obtenir des franges en queue de frottis.

Le frottis doit être séché rapidement à l'air en secouant la lame

1.8.2.3. Test de Diagnostic Rapide (TDR)

Le TDR est le principal outil de diagnostic du paludisme dans les formations sanitaires du Mali. Il s'agit d'un test de type immuno chromatographique de l'antigène HRP2 ou LDH sécrété par les trophozoïtes de *P. falciparum* et le dernier par l'ensemble des espèces de *Plasmodium*. Le mécanisme de détection des TDR repose sur la détection de protéines plasmatiques spécifiques, PfHRP2, PLDH et aldolase principalement. Si la détection de la PfHRP2 présente une très bonne sensibilité pour le diagnostic des accès palustres à *Plasmodium falciparum*, les recherches de la pLDH ou de l'aldolase sont performantes pour les autres espèces [27].

Elle est peu coûteuse et son interprétation se réalise en 10 à 20 minutes en moyenne à partir d'une goutte de sang. Différents formats de présentation sont possibles : cassette, bandelette ou carte réactionnelle. Plusieurs antigènes différents peuvent être classiquement détectés sur une même bandelette [22].

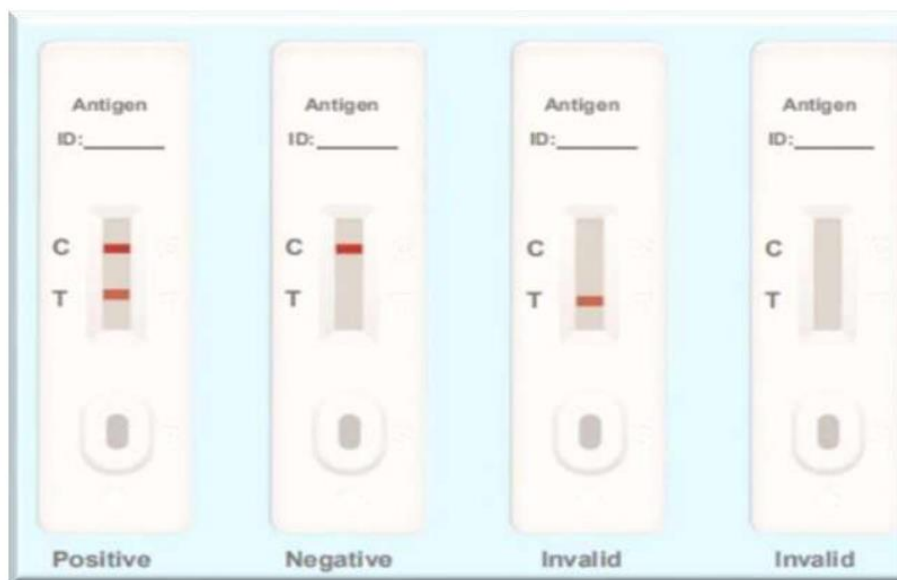


Figure 6 : Images représentant les différents résultats pouvant être obtenus après un TDR du paludisme [28].

1.9. Prise en charge

1.9.1. Prise en charge préventive

1.9.1.1. Lutte anti vectorielle

C'est une composante essentielle des stratégies visant à combattre et éliminer le paludisme car elle s'avère extrêmement efficace pour prévenir l'infection et réduire la transmission. Les deux interventions principales sont l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide et la pulvérisation intra domiciliaire à effet rémanent qui consiste à pulvériser l'intérieur des habitations, une ou deux fois par an en général. Mais pour obtenir une protection communautaire significative, il faut un niveau de couverture élevé [9].

1.9.1.2. Chimio-prévention

La chimiothérapie préventive est l'utilisation de médicaments ou d'associations médicamenteuses visant à prévenir l'infection palustre et ses conséquences. Elle comprend la chimio prophylaxie : un moyen pour les voyageurs de se protéger ;

- le traitement préventif intermittent du nourrisson et de la femme enceinte vivant dans des zones où la transmission est modérée à forte. Il consiste à l'administration de sulfadoxine-pyriméthamine, à chaque visite prénatale programmée après le premier trimestre ;
- la chimio prévention saisonnière et l'administration massive de médicaments pour le Sahel, sous-région de l'Afrique. Elle prévoit l'administration d'un traitement d'un mois d'amodiaquine et de sulfadoxine-pyriméthamine à tous les enfants de moins de cinq ans pendant la saison de forte transmission [9].

1.9.1.3. Vaccination

Depuis octobre 2021, l'OMS recommande aussi une large utilisation du vaccin antipaludique RTS, S/AS01 chez l'enfant dans les zones à transmission modérée à forte du paludisme à *P. falciparum*. Il est démontré que le vaccin réduit considérablement la morbidité et la mortalité palustres chez le jeune enfant [11].

1.9.2. Prise en charge curative

Pour le traitement du paludisme grave, l'artésunate injectable est le médicament de première intention proposé par le Programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) au Mali [29].

L'artésunate injectable : Enfants 20kg, 2,4 mg/kg de poids corporel administrés par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) à l'admission (t = 0), puis 12 h et 24 h plus tard et par la suite, une fois par jour jusqu'à ce que le patient puisse prendre ses médicaments par voie orale [29].

En l'absence d'artésunate injectable, l'artéméther en injection ou la quinine injectable peuvent être utilisés :

- artéméther : 3,2 mg/kg de poids corporel à l'admission puis 1,6 mg/kg par jour
- Di chlorhydrate de quinine : 20 mg de sel de quinine/kg (dose de charge) à l'admission, puis 10 mg/kg toutes les 8 h. Chaque dose est administrée en perfusion intraveineuse, diluée dans 10 ml/kg de soluté salin isotonique, en 2 à 4 heures avec une vitesse de perfusion ne dépassant pas 5 mg de sel de quinine/kg par heure [29].

1.9.3. Prise en charge palliative ou symptomatique

Comme son nom le dit, la prise en charge symptomatique va s'attaquer aux différents symptômes que peut présenter le patient ; c'est le cas par exemple :

- **Des convulsions**, qui seront traités en administrant le diazépam en bolus intraveineux à la dose de 0,3 mg/kg en 2 minutes ou 0,5 mg/kg par voie intrarectale ;
- **La détresse respiratoire** nécessitera une oxygénothérapie et corriger toute cause réversible d'acidose, en particulier la déshydratation et l'anémie sévère ;
- **La fièvre** pourra être traitée en utilisant des antipyrétiques ;

- **L'hypoglycémie** (seuil d'intervention de < 3 mmol/l) sera corrigée en administrant 500 mg/kg de glucose en bolus, suivi d'une perfusion intraveineuse de 5 ml/kg de dextrose à 10 % ;
- **En cas d'anémie**, on évaluera avec le plus grand soin la nécessité d'une transfusion sanguine. (10 ml de concentré globulaire ou 20 ml de sang total par kilogramme de poids corporel en 4 heures) [9].

II. METHODOLOGIE

2.1. Lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée dans le village de Kalifabougou, de Wassorola, et de Kababougou dans la commune de Kalifabougou.

a. Choix du site d'étude :

Le village de Kalifabougou a été choisi comme site d'étude par sa situation en zone d'endémie palustre, la densité et la concentration de la population dans un rayon de deux (2) Km, et l'existence d'un centre de santé communautaire (CSCoM). Vu le nombre de références de cas de paludisme grave de Kalifabougou vers le Centre de Santé de Référence de Kati.

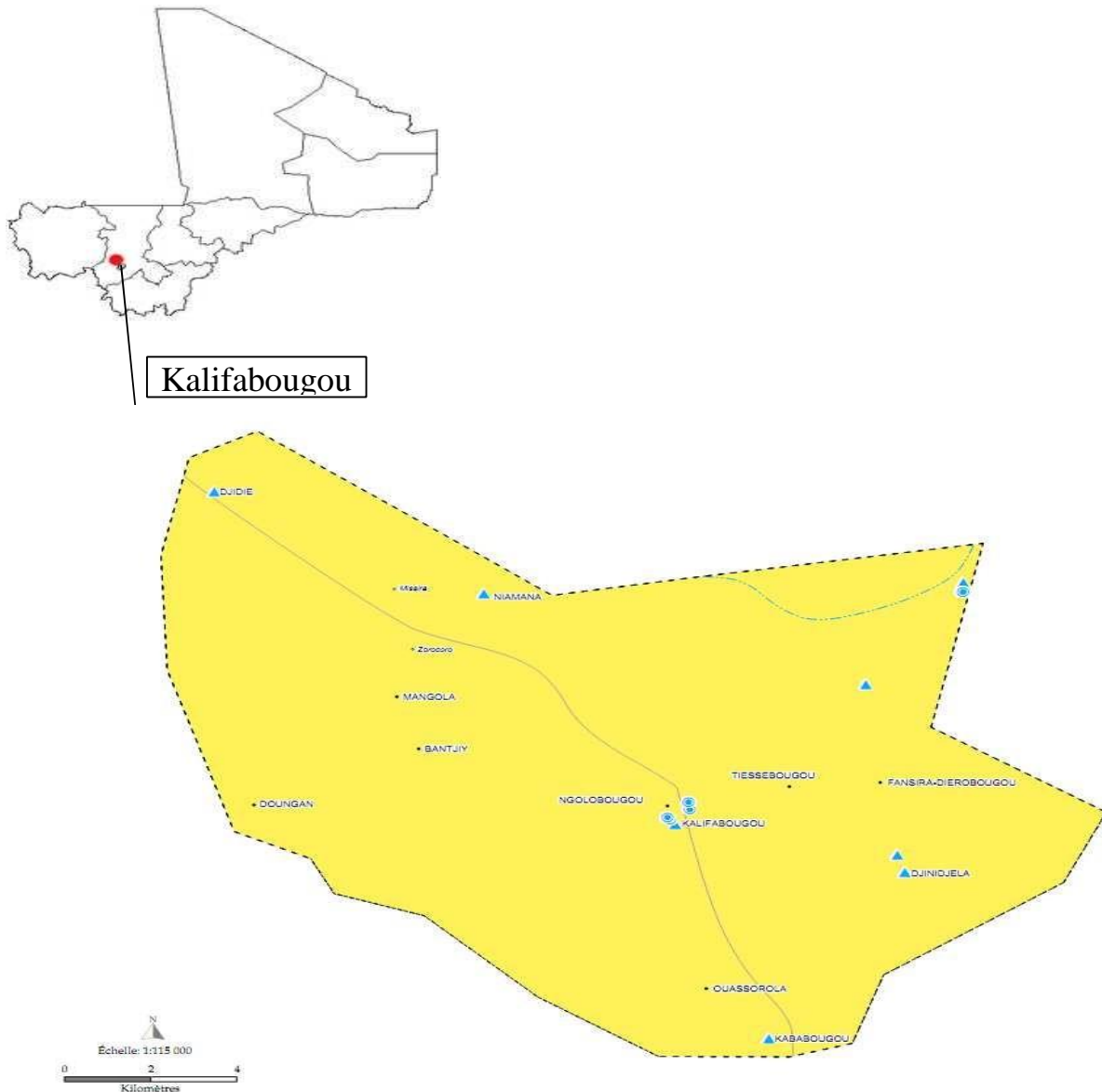
b. Historique

La commune rurale de Kalifabougou a pris le nom de son chef-lieu de commune. Le village de Kalifabougou a été créé il y a plusieurs centaines d'années par les familles Konaré et Diarra. En plus on y rencontre d'autres noms de famille comme les Traoré, les Doumbia, les Coulibaly, Diawara qui sont entre autres des bambaras et qui cohabitent avec les peulhs, les Sarakolés .[30]

c. Situation géographique :

Kalifabougou est une commune rurale situé à 46 km au Nord-Ouest de Bamako, région de Koulikoro, coordonnées géographiques 12°56'39'' nord et 8°10'15'' ouest ; Il est limité:

- ✓ A l'Est par la commune rurale de Yélékébougou
- ✓ Au Sud-Est par la commune rurale de Kambila
- ✓ Au Sud par la commune rurale de Diago
- ✓ Au Sud-Ouest par la commune rurale de Dio gare
- ✓ A l'Ouest par la commune rurale de Bossofala
- ✓ Au Nord-Ouest par la commune rurale de N'Tjiba-Faladiè
- ✓ Au Nord par la commune rurale de Diedougou



★ **KALIFABOUGOU** Source : Programme de Développement Economique, Social et Culturel (PDESC) 2005-2009. Kalifabougou

Figure 7 : Situation géographique de Kalifabougou [31]

d. Relief :

Il est composé de plaines et de plateaux.

Sol : Avec une superficie de 241,29 km² dont 8000 hectares de terres cultivables et 400 hectares seulement cultivés. La commune compte quelques marigots et marres qui tarissent très tôt après l'hivernage.

Climat: Le climat est de type soudanien caractérisé par deux saisons : la saison sèche (8 mois) et la saison pluvieuse (4 mois).

Végétation et flore : La végétation de la commune est en perpétuelle dégradation suite aux coupes abusives et aux feux de brousse incontrôlés. Cependant on y rencontre quelques grands arbres tels que karité (*Vitellaria paradoxa*), néré (*Parkia biglobosa*), le baobab (*Adansonia*), le cailcedra (*Khaya Senegalensis*) pour ne citer que ceci.

Faune : Les animaux sauvages se font très rares dans la zone on y rencontre quelques lapins, pintades, perdrix pour ne citer que ceci.

Hydrographie: Le réseau hydrographique est constitué de quatre cours d'eau temporaires qui sont molobalini, djidjan, kodjan et kolokolofara et tous ces cours d'eau tarissent surtout en année de déficit pluviométrique.

e. Démographie :

La commune rurale de Kalifabougou compte une population d'environ 18 972 habitants en 2020, avec une densité de 47 habitants au km². La population est très jeune, dont plus de 45 % ont moins de 15 ans. Le taux de natalité est d'environ 53 pour 1000, le taux de mortalité est de 9,2% et le taux d'accroissement est d'environ 4,4% [32]. La religion dominante est l'islam avec 95% de la population, que côtoient des chrétiens et des animistes qui représentent 5% [32].

f. Activités économiques :

L'agriculture : est la principale activité de la population. Cette agriculture est de deux ordres : la culture vivrière des céréales (mil sorghos, maïs, riz), la maraichère et les cultures industrielles (coton, dah, arachide). La commune est appuyée dans la production du coton par l'OHVN (Office de la Haute Vallée du Niger) qui est la structure technique de l'équipement et de l'encadrement.

Le maraichage : est axé sur la pomme de terre, la patate douce, les choux, les tomates .Ces produits maraichers sont soit vendus sur place, soit vendus sur le marché de Kati, du Daral et de Yélékébougou.

L'élevage : Il est peu développé comme partout dans les autres communes avoisinantes. Presque chaque famille a ses bœufs de labour et quelques ovins et caprins qu'elle élève en famille.

Autres activités : Une partie des ressources et de l'alimentation provienne des produits forestiers à travers la cueillette pratiquée par les femmes et les enfants (zaban *Saba senegalensis*, manguier *Mangifera indica*, néré *Parkia biglobosa*, karité *Vitellaria paradoxa*). L'exploitation de bois et de charbon est une activité économique bien suivie dont une partie pour l'autoconsommation, et l'autre vendue sur place aux grossistes venus de Kati et Bamako.

La commune possède une carrière semi-industrielle dans le village de Kababougou qui est exploité pour l'entretien de la piste principale Kati-Faladié (N'Tjiba) et pour les différents chantiers de Kati et Bamako.

g. Infrastructures socio sanitaires :

La commune dispose d'un CSCOM à Kalifabougou créé en 2002 et de six maternités à Niamana, Mangola, Djidiè, Dougan, Tiecorobougou et à kababougou ; elle dispose aussi de trois écoles publiques dont un second cycle, 5 écoles communautaires et un lycée privé.

Le village de Kalifabougou chef-lieu de la commune dont il a pris le nom est le siège de la mairie communale créée en 2004. Il possède une école publique dont un 1^{er} cycle créée en 1959, un second cycle créée en 1985, et un lycée privé créé en 2011 ; le village dispose également de six puits à grand diamètre et de 5 forages dont 3 fonctionnels ; d'une caisse d'épargne et de microcrédit. Le village de Kalifabougou disposait d'une case de santé depuis 1961 qui par la suite est devenue CSCOM en 2002 [30].

Le centre de santé de Kalifabougou:

Il comprend dix-huit (18) salles réparties comme suite : Une salle de consultation prénatale (CPN), deux (2) salles de consultation générale, une salle d'accouchement, deux (2) salles de surveillance d'une capacité de trois (3) lits, deux (2) salles de soins, une salle PTME, deux (2) salles de dépôt des médicaments, salle de chaîne de froid, trois (3) salles de garde, une salle pour le DTC, une salle de laboratoire non fonctionnelle et un magasin.

Le personnel du CSCOM: Il est composé d'un DTC, deux techniciens supérieurs de santé, deux matrones, une sage-femme, un gérant du dépôt des médicaments et un gardien.

2.2. Type et durée de l'étude

Il s'agissait d'un essai clinique non aveugle à double bras (Bras 1 : traitement à base d'AL et Bras 2 : traitement à base de SP-AQ) de 172 participants sous AL et de 172 participants sous SP-AQ dans une cohorte allant du 1^{er} juin 2023 au 30 Novembre 2023.

2.3. Population d'étude :

Notre étude a porté sur les enfants âgés de 3 mois à 59 mois dans le village de Kalifabougou, de Wassorola et de Kababougou dans la commune de Kalifabougou.

- **Critères d'inclusion**

Ont été inclus dans notre étude tout enfant âgé de 3 mois à 59 mois résidant dans le village de Kalifabougou, de Wassorola, et de Kababougou dans la commune de Kalifabougou.

- **Critères de non inclusion**

N'ont pas été inclus dans notre étude :

- tout enfant sous traitement d'antipaludiques ;
- tout enfant sous traitement de cotrimoxazole ;
- tout enfant présentant des antécédents d'allergiques à l'arthémeter + luméfantrine et à la SP-AQ ;
- tout enfant atteint d'une maladie aigue grave.

- **Échantillonnage**

Nous avons procédé à un échantillonnage aléatoire simple avec une répartition aléatoire des enfants âgés de 3 mois à 59 mois dans les groupes de traitement. La répartition des enfants a été faite de façon égale dans les groupes. La taille d'échantillon a été calculée à l'aide de $n_1 = n_2 = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 \bar{p} q (r+1)}{r (p_1 - p_2)^2}$

Nous avons choisi une puissance estimée à 80%, le niveau de confiance était de 95% avec un risque α de 5%, et risque β de 20%.

$$n = \frac{[(1,96)^2 + 0,8]^2 0,5 \times 0,5 \times 2}{1(0,6 - 0,4)^2} = 274,2$$

Le rapport de taille de l'échantillon, contrôle/cas était égale à 1.

Probabilité d'événement dans le groupe témoin est égale $P_1 = 0,6$.

Probabilité d'événement dans le groupe cas est égale $P_2 = 0,4$.

La déviation standard normal bilatérale basée sur α est $Z_{\alpha/2} = 1,96$.

La déviation standard normal bilatérale basée sur β est $Z_{1-\beta} = 0,8$.

Ces informations nous ont permis d'avoir une taille minimale estimée à 274 soit 137 dans le groupe des enfants traités par la sulfadoxine-pyriméthamine et l'amodiaquine (SP-AQ) et 137 dans le groupe des enfants traités par l'artémether + luméfantrine (AL).

2.4. Collecte, saisie et analyse des données

Les données ont été collectées à partir d'une fiche d'enquête pré établie ensuite elles ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS version 25. Les caractéristiques démographiques ont été analysées en utilisant des statistiques descriptives, la moyenne, les extrêmes et le pourcentage selon le type de variable. Le test statistique χ^2 ou Test de Fischer a été utilisé pour comparer les fréquences des variables catégorielles. La valeur seuil de significativité fixée à 5%.

2.5. Variables utilisées :

Les variables étaient : les variables sociodémographiques (sexe, l'âge, résidence), les variables cliniques (effets indésirables, la gravité des effets indésirables, la présence du paludisme par le test de diagnostic rapide), les variables thérapeutiques (l'administration des produits).

Tableau I : Variables utilisées

Variabiles quantitatives	Variabiles qualitatives
Age	Résidence
	Sexe
	Produits (AL et SP/AQ)
	TDR
	Nausée/ vomissement, Fièvre, Douleur abdominale, Diarrhée
	Gravité

2.6. Médicaments de l'étude

Artéméthers+luméfantrine : est une combinaison à base d'artémisinine en combinaison dont l'efficacité dans le traitement des cas cliniques de paludisme simple est décrit dans la littérature [34–36]. Cette association, aussi connue sous le nom de coartéméther, est disponible dans de nombreux pays endémiques sous le nom de Coartem® ou de Riamet® (pour un comprimé : 20 mg d'artéméther et 120 mg d'halofantrine) [34]. La luméfantrine est chimiquement proche de l'halofantrine. Son mode d'action est à rapprocher de celui des autres amino-alcools (quinine, méfloquine, halofantrine). Elle est lentement absorbée ; son absorption débute au bout de 2 h, le pic plasmatique est obtenu en 6 à 8 h, la demi-vie est de deux à trois jours ; la biodisponibilité du produit est très fortement augmentée (jusqu'à 16 fois) par un repas riche en graisse. L'association de la luméfantrine à l'artéméther a pour objectif d'utiliser la synergie de ces deux molécules à mode d'action différent, en combinant le bénéfice de l'action puissante et brève de l'artéméther à celle plus lente mais plus prolongée de la luméfantrine. Par ailleurs, cette association est efficace sur les souches de *P. falciparum* chimiorésistantes et les études menées in vivo et in vitro n'ont pas semblé montrer d'induction de résistance. Différentes études d'efficacité de cette association ont été menées en Chine, en Thaïlande, en Inde, en Afrique (Ghana, Gambie, Tanzanie) [34].

Les comprimés de SP-AQ ont été offerts par le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP). Procédures pour l'administration de SP+QA (SP+AQ à J1, AQ à J2 & J3) selon le PNLP au Mali









AGE	DOSAGE	JOUR 1	JOUR 2	JOUR 3
 3-11 mois	Une seule dose de SP 250/12,5mg au Jour 1. AQ 75mg une fois par jour pendant 3 jours.*			
 12-59 mois	Une seule dose de SP 500/25mg au Jour 1. AQ 150mg une fois par jour pendant 3 jours.			

Figure 8 : Posologie de la sulfadoxine-pyriméthamine (500mg +25mg) et de l'amodiaquine (153mg) durant les campagnes de CPS

Les comprimés dispersibles de l'AL ont été acquis sur le marché local avec les délégués médicaux.

Tableau II : Posologie de l'Artémether 20mg-Luméfantine 120mg.

Tranches d'âge/Poids	Jour 1		Jour 2		Jour 3	
	matin	Soir	Matin	soir	Matin	soir
05 - 14 Kg (2 mois à 3 ans)	1cp	1cp	1cp	1cp	1cp	1cp
15 - 24 Kg (4 à 6 ans)	2cp	2cp	2cp	2cp	2cp	2cp

NB : le produit utilisé était Combiart 20/120 boîte de 24 comprimés.

Les enfants ont reçu la CPS chaque mois pendant quatre mois consécutifs de Juin à Septembre 2023. Chaque passage CPS a duré 3 jours.

Effets indésirables cliniques :

La prise en charge des événements indésirables et événements indésirables graves était faite systématiquement sur place au Cskom, avec un plan de référence vers Csref de Kati en cas de nécessité.

L'échelle de notation des événements indésirables était la suivante :

- ✓ Non grave : Présence de signes ou symptômes mais facilement tolérés
- ✓ Grave : invalidant avec incapacité de travailler ou de mener des activités habituelles (mise en danger de la vie du malade).

2.7. Aspects éthiques

Le protocole a d'abord été approuvé par le comité d'éthique de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie avant le démarrage des travaux par la note N°2023/188/CE/USTTB. Le consentement communautaire a été sollicité et obtenu auprès des autorités coutumières et administratives du village. Un consentement éclairé des parents et/ou tuteurs légaux des participants a été obtenu avant l'enrôlement de chaque enfant.

2.8. Définitions opérationnelles

La fièvre : température axillaire > 37,5°C.

L'effet indésirable : tout symptôme apparu après l'administration d'AL ou de SP/AQ.

Taux de couverture : proportion d'enfants ayant reçu les trois (3) doses d'AL ou de SP/AQ dans la communauté avec un TDR négatif.

Le paludisme / épisode palustre : a été défini comme la présence d'au moins un signe associé à un TDR positif.

Chimio prévention : utilisation de médicaments ou d'associations médicamenteuses visant à prévenir l'infection palustre et ses conséquences.

TDR : c'est le principal outil de diagnostic du paludisme dans les formations sanitaires du Mali.

III. RESULTATS

Au total durant notre étude nous avons colligé 344 enfants d'âge compris entre 03 à 59 mois présent dans la commune de Kalifabougou afin d'évaluer l'effet de la chimio prévention à base d'artémether+luméfantrine dans la prévention du paludisme.

3.1. Résultats descriptifs

Tableau III: Répartition des enfants selon le sexe

Sexe	Traitement				Total		<i>p</i>
	AL		SP/AQ		N	%	
	N	%	n	%			
Masculin	92	53,5%	79	45,9%	171	49,7%	
Féminin	80	46,5%	93	54,1%	173	50,3%	0,161
Total	172	100,0%	172	100,0%	344	100,0%	

Dans notre étude il ressort que 50,3% des enfants était de sexe féminin dont 46,5% était sous artémether+luméfantrine contre 54,1% sous la sulfadoxine-pyriméthamine et l'amodiaquine (SP-AQ). Il n'existait pas de différence statistiquement significative dans les deux bras en ce qui concerne le sexe ($P=0,161$).

Tableau IV: Répartition des enfants selon la tranche d'âge s

Tranche d'âge	Traitement				Total		<i>p</i>
	AL		SP/AQ		N	%	
	N	%	n	%			
3mois-3ans	122	70,9%	127	73,8%	249	72,4%	
4ans-5ans	50	29,1%	45	26,2%	95	27,6%	0,547
Total	172	100,00%	172	100,00%	344	100,0%	

Il n'existait pas de différence statistiquement significative dans les deux bras en ce qui concerne l'âge ($P=0,547$).

Tableau V: Répartition des enfants selon la résidence

Résidence	Traitement				Total	
	AL		SP/AQ		N	%
	n	%	N	%		
Kalifabougou	172	100,0	0	0,0	172	50,0
Wassorola	0	0,0	37	21,5	37	10,8
Kababougou	0	0,0	135	78,5	135	39,2
Total	172	100,00%	172	100,00%	344	100,0%

Tous les enfants ayant reçu de l'artémether + luméfantrine résidaient à Kalifabougou (100%) par contre ceux qui ont reçu de la sulfadoxine-pyriméthamine et l'amodiaquine résidaient à Wassorola (21,5%) et à Kababougou (78,5%).

Tableau VI : Répartition des enfants selon l'administration des médicaments au passage

Passages		Traitement				Total		<i>p</i>
		AL		SP/AQ		n	%	
		n	%	N	%			
Premier passage	Reçu	172	100,0	172	100,0	344	100,0	0,9999
	Non reçu	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Deuxième passage	Reçu	172	100,0	171	99,4	343	99,7	0,9999
	Non reçu	0	0,0	1	0,6	1	0,3	
Troisième passage	Reçu	170	98,8	171	99,4	341	99,1	0,9999
	Non reçu	2	1,2	1	0,6	3	0,9	
Quatrième passage	Reçu	171	99,4	171	99,4	342	99,4	0,9999
	Non reçu	1	0,6	1	0,6	2	0,6	

Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre l'administration des médicaments lors des différents passages ($p > 0,05$).

3.2. Résultats analytiques

Tableau VII : Répartition des enfants selon la notification d'effet clinique indésirable aux différents passages.

Passages		Traitement				Total		<i>p-value</i>
		AL		SP/AQ		N	%	
		n	%	N	%			
Premier passage	Oui	2	1,2	31	18,0	33	9,6	$p < 0,0001$
	Non	170	98,8	141	82,0	311	90,4	
Deuxième passage	Oui	0	0,0	7	4,1	7	2,0	$P = 0,061$
	Non	172	100,0	165	95,9	337	98,0	
Troisième passage	Oui	0	0,0	1	0,6	1	0,3	0,99999
	Non	172	100,0	171	99,4	343	99,7	
Quatrième passage	Oui	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
	Non	172	100,0	172	100,0	344	100,0	

Au premier passage les enfants ayant reçu de la sulfadoxine-pyriméthamine et l'amodiaquine avaient significativement fait plus d'effets indésirables cliniques que ceux du groupe de l'artémether + luméfantrine ($p < 0,0001$). Par contre lors des autres passages il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes quant à l'apparition des effets indésirables cliniques.

Tableau VIII : Répartition des enfants selon le type d'effet clinique indésirable au cours du premier passage

Type d'effet	Traitement					Total
	AL		SP/AQ			
	N	%	N	%	n	
Nausée /vomissement	2	1,2	3	1,7	5	1,5
Fièvre	0	0,0	15	8,7	15	4,4
Douleur Abdominal	0	0,0	1	0,6	1	0,3
Diarrhée	0	0,0	1	0,6	1	0,3
Fièvre/Nausée /vomissement	0	0,0	10	5,8	10	2,9
Nausée/Vomissement/Douleur abdominal	0	0,0	1	0,6	1	0,3
Fièvre/Nausée/vomissement/Douleur abdominal	0	0,0	1	0,6	1	0,3
Nausée/vomissement/Fièvre/Douleur abdominal/Diarrhée	0	0,0	1	0,6	1	0,3
Aucun	170	98,8	141	82,0	311	90,4
Total	172	100,0	172	100,0	344	100,0

Test Fisher, $p= 0,0001$

Il existait une différence statistiquement significative entre les groupes de traitement et les types d'effets indésirables ($p= 0,0001$) lors du premier passage.

Tableau IX : Répartition des enfants selon le type d'effet clinique indésirable au cours du deuxième passage

Type d'effet	Traitement					Total
	AL		SP/AQ			
	N	%	N	%	n	
Fièvre/Nausée vomissement	0	0,0	5	2,9	5	1,5
Fièvre/Nausée vomissement/Douleur abdominal	0	0,0	2	1,2	2	0,6
Aucun	172	100,0	165	95,9	337	98,0
Total	172	100,0	172	100,0	344	100,0

Test Fisher, $p= 0,015$

Il existait une différence statistiquement significative entre les groupes de traitement et les types d'effets indésirables ($p= 0,015$) lors du deuxième passage.

Tableau X: Répartition des enfants selon le type d'effet clinique indésirable au cours du troisième passage

Type d'effet	Traitement				Total	
	AL		SP/AQ		n	%
	n	%	N	%		
Fièvre	0	0,0	1	0,6	1	0,3
Aucun	172	100,0	171	99,4	343	99,7
Total	172	100,0	172	100,0	344	100,0

Test Fisher, $p= 0,500$

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement et les types d'effets indésirables ($p= 0,500$) lors du troisième passage.

Tableau XI: Répartition des enfants selon le type d'effet clinique indésirable au cours du quatrième passage

Type d'effet	Traitement				Total	
	AL		SP/AQ		n	%
	n	%	N	%		
Aucun	172	100,0	172	100,0	344	100,0
Total	172	100,0	172	100,0	344	100,0

Test Fisher, $p= 0,999$

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement et les types d'effets indésirables clinique ($p= 0,999$) lors du quatrième passage.

Tableau XII : Répartition des enfants selon le Cas de TDR Positif avant les passages (II, III et IV).

Passages	TDR	Traitement				Total		<i>P valeur</i>
		AL		SP/AQ		N	%	
		n	%	N	%			
Deuxième passage	Positif	0	0,0	25	14,5	25	7,3	0,0001
	Négatif	172	172,0	147	85,5	319	92,7	
Troisième passage	Positif	0	0,0	24	14,0	24	7,0	0,0500
	Négatif	172	172,0	148	86,0	320	93,0	
Quatrième passage	Positif	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,751
	Négatif	172	100,0	172	100,0	344	100,0	

Lors du deuxième et troisième passage les enfants qui avaient un TDR positif recevaient tous de la sulfadoxine-pyriméthamine et l'amodiaquine par contre aucun enfant groupe d'artémether+luméfantrine n'avait un TDR positif et cela de façon statistiquement significative ($p=0,0001$). Cependant il n'existait pas de différence statistiquement significative dans les deux groupes lors des autres passages.

Tableau XIII : Répartition des enfants selon la gravité des effets cliniques indésirables

Gravité/ Effet	Traitement				Total		P
	AL		SP/AQ		N	%	
	N	%	n	%			
Grave	0	0,0	5	2,9	5	1,5	0,031
Non grave	2	1,2	36	20,9	38	11,0	
Aucun	170	98,8	131	76,2	301	87,5	
Total	172	100,0	172	100,0	344	100,0	

Il existait une différence statistiquement significative entre les groupes de traitement et la gravité des effets indésirables cliniques ($p= 0,031$), les enfants recevant de la sulfadoxine-pyriméthamine et l'amodiaquine avaient plus d'effets indésirables cliniques graves (2,9%) par rapport à ceux recevant de l'artémether + luméfantrine (0%). De même ces enfants recevant de la sulfadoxine-pyriméthamine et l'amodiaquine avaient 20,9% d'effets indésirables cliniques non graves contre 1,2% du groupe des enfants recevant l'artémether + Luméfantrine.

IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Les limites de l'étude : Les médicaments de l'étude n'avaient pas tous la même forme galénique, le même gout ni la même couleur. La période de la CPS au Mali situe par excellence la période des travaux champêtres, la distribution porte en porte était difficile souvent (on était obligé d'aller chercher des parents dans les champs). Les effets indésirables cliniques ont été notifiés sur les fiches d'enquêtes à partir des enquêtes de ménages (déclaration des mères des enfants). Les effets indésirables biologiques n'ont pas été exploré (NFS, TRANSA, CREAT). Ce qui pouvait constituer des limites de notre étude.

Au cours de cette étude, nous avons évalué l'effet de la chimio prévention à base d'artémether+luméfantrine dans la prévention du paludisme chez les enfants âgés de 03 mois à 59 mois dans la commune rurale de Kalifabougou. L'étude a concerné 344 enfants répartis en deux bras de 172 chacun, l'un ayant reçu de l'artémether+luméfantrine (AL) et l'autre de l'association la sulfadoxine-pyriméthamine et l'amodiaquine (SP-AQ).

Les enfants ont reçu la CPS sur quatre mois (soit une administration toutes les quatre semaines). Ensuite ils étaient suivis au CSCCom du site d'étude pour la détection des cas de paludisme pendant la campagne de CPS. La prévalence de l'infection palustre était mesurée avant chaque administration des molécules par le test de diagnostic rapide du paludisme (TDR). Une enquête de ménage post administration était menée à la fin de chaque passage CPS pour notifier les effets indésirables cliniques rapportés par les parents.

4.1. Caractéristique de la population de l'étude

Dans notre étude il ressort que sur les 344 enfants, 50,3% des enfants étaient de sexe féminin dont 46,5% était sous association artémether+luméfantrine (AL) contre 54,1% sous la sulfadoxine-pyriméthamine et l'amodiaquine (SP-AQ). La majorité des enfants avait un âge compris entre 3mois et 3ans avec un taux de 72,4% parmi lesquels 70,9% avait reçu l'artémether+luméfantrine (AL) contre

73,8% avait bénéficié la sulfadoxine-pyriméthamine et l'amodiaquine (SP-AQ) dans notre étude. Dans leur étude, Oumar AA et al [33] ont trouvé une prédominance du sexe masculin dans 51% de cas et la tranche d'âge 10 à 15 mois était majoritairement représentée. Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que les enfants de moins de 59 mois constituent un groupe vulnérable à l'infection du paludisme. Selon l'organisation mondiale de la santé les enfants de moins de 5 ans représentaient 80 % environ des décès dus au paludisme dans la région Africaine de l'OMS [37].

4.2. Tolérance de la chimio prévention à base d'artémether + luméfantrine

4.2.1. Type d'effets indésirables cliniques de la chimioprévention

Au total quatre doses des médicaments au passage dont 3 patients n'ont pas reçu toutes les doses dans le groupe des patients sous artemether+luméfantrine de même 3 patients n'ont pas reçu dans celui de la sulfadoxine-pyriméthamine et l'amodiaquine. Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de patients.

Concernant les effets, dans le groupe des enfants ayant reçu de l'artemether+luméfantrine deux (2) enfants soit 1,2% avaient des nausées et vomissements comme effets indésirables contre 31 enfants (18%) dans celui de sulfadoxine-pyriméthamine et l'amodiaquine constitué principalement de fièvre (8,7%), des nausées /vomissements (7,5%), de douleur abdominale (0,6%) et de diarrhée (1,2%). Au deuxième passage, aucun participant n'avait signalé d'effets indésirables dans le groupe des enfants ayant reçus de l'artemether+luméfantrine par contre sept (7) participants (2,1%) avaient signalé de fièvre et nausées/vomissements dans celui sulfadoxine-pyriméthamine et l'amodiaquine. Et au troisième passage, seulement un participant soit (0,3%) avait fait la fièvre dans le groupe de sulfadoxine-pyriméthamine et l'amodiaquine. Nos résultats soulignent une bonne tolérance clinique de l'artemether+luméfantrine par rapport à la sulfadoxine-pyriméthamine et l'amodiaquine.

Dans leur étude Cissé B et al [38] ont rapporté comme principaux effets indésirables, les troubles digestifs et parmi ces troubles les vomissements, les diarrhées et la douleur abdominale prédominaient avec respectivement 49,7%, 22,9% et 10,7% des enfants ayant reçu de Sulfadoxine-Pyriméthamine et Amodiaquine lors de la chimioprévention du paludisme saisonnier au Mali. La fièvre a été notifiée chez 6,9% des enfants [38]. Maiteki-Sebuguzi et al à Uganda en 2008 [39] ont obtenu des effets indésirables dans respectivement 47%, tandis que l'équipe de Zongo au Burkina Faso en 2015 [40] ont trouvé 27%. En effet, l'amodiaquine est susceptible d'entraîner des troubles digestifs type, nausée, vomissement, diarrhée.

Dans une étude ougandaise, au cours des 14 premiers jours, les participants traités par la sulfadoxine-pyriméthamine et amodiaquine présentaient un risque plus élevé, par rapport à ceux traités par l'artémether+luméfántrine d'anorexie, de faiblesse et de fièvre subjective [39]. Dans une étude précédente menée en Ouganda, l'AL s'est révélé sûr et bien toléré, sans risque accru d'événements indésirables courants [41]. Suggérant ainsi l'artémether+luméfántrine supérieur à la sulfadoxine-pyriméthamine et amodiaquine raison d'une tolérance améliorée et d'une plus grande efficacité [42]. Selon la littérature l'artémether+luméfántrine s'est révélée très efficace et bien tolérée, et est devenue le régime de première intention le plus largement recommandé en Afrique [43]. Il est possible que certains effets indésirables graves des médicaments n'aient pas été détectés par notre système de surveillance. Il est nécessaire de mettre en place des directives de surveillance des effets indésirables des séances de chimioprévention contre le paludisme chez les enfants afin de les détecter précocement et de les prendre en charge.

4.2.2. Gravité des effets indésirables cliniques de la chimioprévention

Dans notre étude aucun effet indésirables n'a été jugée grave dans le groupe des enfants ayant reçu l'artemether+luméfantrine par contre cinq (5) soit 2,9% avaient des effets indésirables graves dans celui de la sulfadoxine-pyriméthamine et amodiaquine. Dans l'étude de Cissé B et al [38] sur les effets indésirables de Sulfadoxine-Pyrimethamine et Amodiaquine, sur les 104 notifications seulement 4% sont déclarés graves et ont nécessité une hospitalisation, dont un seul cas a conduit à une prolongation d'hospitalisation par transfert de structure sanitaire. Sani Alio [44] dans son étude a trouvé 98% d'effets indésirables mineurs dont les troubles digestifs étaient les plus fréquents des effets indésirables mineurs représentant 84,4% contre 2% effets indésirables graves. Un effet indésirable grave est un évènement qui est à l'origine d'un décès, d'une menace pour la vie du patient au moment de son apparition, d'une nécessité d'hospitalisation ou d'une prolongation d'hospitalisation, de séquelles ou incapacité notable et durable.

4.2.3. Couverture de la CPS pendant les passages (II, III et IV).

Après le premier passage, le test de diagnostic rapide du paludisme était négatif chez tous les enfants du groupe d'artemether+luméfantrine par contre 25 (7,3%) enfants avaient un test de diagnostic rapide positif dans celui de Sulfadoxine-Pyrimethamine et Amodiaquine au deuxième passage. De même au troisième passage aucun enfant n'avait de TDR positif dans le groupe qui a reçu l'artemether+luméfantrine contre 24 (7%) enfants dans celui de Sulfadoxine-Pyrimethamine et Amodiaquine.

Nos résultats suggèrent que l'artemether+luméfantrine est plus efficace que sulfadoxine-pyriméthamine et l'amodiaquine dans la chimioprévention du paludisme. De façon globale, la mise en œuvre d'une bonne chimioprévention utilisant des molécules efficaces pourrait entraîné une réduction significative des indicateurs du paludisme dans la population cible des enfants [45,46]. Les

résultats montrent la nécessité d'adapter la mise en œuvre des interventions de chimioprevention, en fonction des conditions locales de transmission du paludisme afin de maximiser leur impact sur la réduction du nombre de cas de paludisme.

CONCLUSION

Nos résultats indiquent une faible présence des effets indésirables de la chimioprévention chez les enfants sous de l'artemether +luméfantrine que ceux qui ont reçu de l'association de sulfadoxine-pyriméthamine et amodiaquine. Mais aussi nous avons trouvé une absence de positivité du test de diagnostic rapide (TDR) du paludisme dans le groupe de l'artemether +luméfantrine lors des différents passages par contre plus de 24 enfants avaient un TDR positifs au deuxième et troisième passage. Des recherches approfondies sont nécessaires pour confirmer nos résultats.

RECOMMANDATIONS

Aux autorités politiques et administratives

- Encourager et financer des études pour évaluer d'autres approches de mise en œuvre de la chimioprévention en fonction des zones écoclimatiques ;
- Renforcer le système de communication et de sensibilisation autour de la mise en œuvre de la chimioprévention afin d'obtenir l'adhésion de la communauté.

Aux chercheurs

- Mener d'autres études sur la possibilité d'étendre cette intervention non seulement aux grands enfants mais aussi à cinq (5) passages en termes de coût-efficacité ;
- Continuer à surveiller les marqueurs moléculaires de résistances aux antipaludiques utilisés au cours de la chimioprévention comme recommandé par le PNLP afin de prendre les mesures nécessaires en cas de résistance aux molécules.

Aux populations

- Adhérer à toutes les mesures de prévention recommandées par le PNLP du Mali pour faciliter leur mise en oeuvre.

REFERENCES

1. Coulibaly I. Etude des stratégies préventives du paludisme chez les gestantes au centre de santé de référence de la commune V du district de Bamako. USTTB. [Thèse de médecine], Bamako 2021, N°376 : 85p.
2. World Health Organization. Rapport mondial du paludisme 2022 [Internet]. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
3. Institut National de la Statistique (INSTAT), Cellule de Planification et de Statistique Secteur Santé- Développement Social et Promotion de la Famille (CPS/SS-DS-PF) et ICF. 2019. . 2019. Enquête Démographique et de Santé au Mali 2018 : Rapport de synthèse. Bamako, Mali et Rockville, Maryland, USA : INSTAT, CPS/SSDS- PF et ICF.
4. Maiga A. Mali/Paludisme: 1480 décès enregistrés en 2021 [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.aa.com.tr/fr/afrique/mali-paludisme-1480-décès-enregistrés-en-2021-/2568884>
5. OMS. Chimio-prévention du paludisme saisonnier par administration de sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine aux enfants: guide de terrain [Internet]. 2013 [cité 1 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789241504737>
6. Ndiaye YD, Diédhiou CK, Bei AK, Dieye B, Mbaye A, Mze NP, et al. High resolution melting: a useful field-deployable method to measure dhfr and dhps drug resistance in both highly and lowly endemic Plasmodium populations. *Malaria Journal*. 19 avr 2017;16(1):153.
7. Kayentao K, Kodio M, Newman RD, Maiga H, Doumtabe D, Ongoiba A, et al. Comparison of intermittent preventive treatment with chemoprophylaxis for the prevention of malaria during pregnancy in Mali. *J Infect Dis*. 1 janv 2005;191(1):109-16.
8. PNLP. Directives nationales pour la prise en charge des cas de paludisme au Mali. Juin 2016.32p [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur: https://www.severemalaria.org/sites/mmv-smo/files/content/attachments/2017-07-25/Mali%20treatment%20guidelines_0.pdf
9. Coulibaly ST. Analyse de la prescription des antipaludiques chez les enfants de 0 à 5 ans atteints de paludisme grave au centre hospitalier universitaire de Gabriel Touré de Bamako [Thèse]. Bamako : USTTB ; 2023. 76p.

10. Hajar B. Le Paludisme au CHU Mohamed VI de Marrakech [Thèse]. Marrakech : Université Cadi Ayyad ; 2019. 86p.
11. World Health Organization. Fact sheet about malaria [Internet]. [cité 24 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
12. Togo B. Etude de la morbidité palustre dans la population de 6 mois à 65 ans de février 2018 à janvier 2020 dans un site d'essai clinique de vaccin antipaludique, Bancoumana, Mali [Thèse]. Bamako : USTTB ; 2022. 72p.
13. Dembélé B. Prévalence du paludisme chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 5 ans dans le district sanitaire de Nioro du Sahel [Thèse]. Bamako : USTTB ; 2023. 69p.
14. Traoré Y. Etude épidémiologique clinique et biologique du paludisme grave et compliqué chez les enfants de 0 à 14 ans après la mise à échelle de la CPS dans le district sanitaire de la commune I de Bamako [Thèse]. Bamako : USTTB ; 2022. 103p.
15. Cissouma D. Evaluation de l'état nutritionnel des enfants âgés de 0 à 59 mois souffrant de paludisme dans le CSCOM de Guelelenkoro, cercle de Yanfolila, Mali [Thèse]. Bamako : USTTB ; 2022. 86p.
16. Nicolas Argy. Actualité pharmaceutique. 57(574) :18-20.
17. Telly B. Fréquence des cas de paludisme au CSCOM de Nyamina dans le district sanitaire de Koulikoro de janvier 2018 à Décembre 2019 [Thèse]. Bamako : USTTB ; 2022. 62p.
18. Autino B, Corbett Y, Castelli F, Taramelli D. Pathogenesis of Malaria in Tissues and Blood. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 4 oct 2012;4(1):e2012061.
19. Wellems TE, Fairhurst RM. Malaria-protective traits at odds in Africa? *Nat Genet*. nov 2005;37(11):1160-2.
20. Traore PB, Cissé DI, Yaya DDM, Diawara DS, Kayantao PK. Infection palustre chez les femmes à l'accouchement et utilisation de stratégies de prévention du paludisme pendant la grossesse à San. Thèse méd, USTTB 2020.
21. Luzzatto L, Afolayan A. Enzymic properties of different types of human erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase, with characterization of two new genetic variants. *J Clin Invest*. août 1968;47(8):1833-42.

22. Sissoko H. Connaissances et attitudes pratiques des volontaires d'une étude cohorte de la fièvre hémorragique de lassa face au paludisme et le profil clinique du paludisme à Fakola, cercle de Kolondieba [Thèse]. Bamako : USTTB ; 2022. 88p.
23. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Paludisme. © UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone; 2014.
24. Argy N, Houzé S. Paludisme grave : de la physiopathologie aux nouveautés thérapeutiques. *J Anti-Infect.* 1 mars 2014;16(1):13-7.
25. Diarra RD. Aspect épidémiologique du paludisme grave chez les enfants de moins de 10 ans dans deux facies épidémiologiques différents du district sanitaire de Koulikoro de 2019 à 2020. [Thèse]. Bamako : USTTB ; 2022. 79p.
26. Razzouk I. La prise en charge thérapeutique du paludisme d'importation: Expérience du service de médecine interne de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech [Thèse]. Marrakech : Université Cadi Ayyad ; 2019. 181p.
27. Cissoko M. Etude de l'épidémiologie du paludisme en fonction des facteurs météorologiques et sociétaux au Mali [Thèse]. Marseille : USTTB et Université Aix Marseille ; 2022. 227p.
28. Magassa G. Etude de la sensibilité et de la spécificité d'un test de diagnostic (SD Bioline-Malaria-Ag Pf®) dans un contexte de faible transmission du paludisme à Sirakorola, Mali [Thèse]. Bamako : USTTB ; 2022. 82p.
29. Benet LZ, Bowman CM, Koleske ML, Rinaldi CL, Sodhi JK. Understanding drug-drug interaction and pharmacogenomic changes in pharmacokinetics for metabolized drugs. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* avr 2019;46(2):155-63.
30. Bangoura A. épidémiologie du paludisme en saison sèche à Kalifabougou, cercle de Kati, Mali. USTTB. [Thèse de méd], Bamako 2013, N°97 : 100p.
31. Togola D. Evaluation des signes cliniques dans le diagnostic du paludisme dans une zone à transmission stable, Kalifabougou, cercle de Kati. USTTB. [Thèse de méd], Bamako 2013, N°281 : 85p.
32. Oureïba A. Evaluation du paludisme chez les enfants de 0 à 5 ans au CsCom de Kalifabougou (KATI) Mali. USTTB. [Thèse de méd.], Bamako 2021, N°63 : 71p.

33. Oumar AA, Yacouba C, Moussa S, Mamadou K, Cisse MO, Sow MS, et al. Impact de la Chimio Prévention du Paludisme sur la Morbidité et la Mortalité des Enfants de 3-59 Mois dans le district Sanitaire de Diré Mali: Chimio prévention du paludisme à Diré. HEALTH SCIENCES AND DISEASE [Internet]. 3 oct 2021 [cité 19 déc 2023];22(10). Disponible sur: <https://www.hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/3022>
34. Bamadio A. Efficacité in vivo de l'Artéméther-Luméfantine sur les souches de Plasmodium falciparum et son impact sur les marqueurs moléculaires de résistances parasitaires aux antipaludiques, au Mali. USTTB. [Thèse de méd.], Bamako 2012, N°174 : 115p.
35. Sanogo S. Etude comparative de l'impact de deux régimes de traitement différents pour la chimioprévention du paludisme saisonnier sur les indicateurs palustres chez les enfants de moins de 10 ans à Sinzani, Koulikoro, Mali. USTTB. [Thèse de méd.], Bamako 2022, N°42 : 80p.
36. Bourgeade A, Nosny Y, Delmont J. Pratique des combinaisons d'antipaludiques pour le traitement et la prévention du paludisme. Médecine et Maladies Infectieuses. janv 2001;31(12):693-704.
37. World Health Organization. Paludisme [Internet]. [cité 19 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
38. Cisse B, Diallo T, Traoré D, Denou A, Coulibaly S, Diarra A, et al. Étude des effets indésirables liés à l'administration de Sulfadoxine-Pyriméthamine et Amodiaquine lors de la chimio prévention du paludisme saisonnier au Mali. Rev Mali Infectiol Microbiol. 9 juin 2018;11(1):33-41.
39. Maiteki-Sebuguzi C, Jagannathan P, Yau VM, Clark TD, Njama-Meya D, Nzarubara B, et al. Safety and tolerability of combination antimalarial therapies for uncomplicated falciparum malaria in Ugandan children. Malaria Journal. 11 juin 2008;7(1):106.
40. Zongo I, Milligan P, Compaore YD, Some AF, Greenwood B, Tarning J, et al. Randomized Noninferiority Trial of Dihydroartemisinin-Piperaquine Compared with Sulfadoxine-Pyriméthamine plus Amodiaquine for Seasonal Malaria Chemoprevention in Burkina Faso. Antimicrob Agents Chemother. août 2015;59(8):4387-96.
41. Katrak S, Gasasira A, Arinaitwe E, Kakuru A, Wanzira H, Bigira V, et al. Safety and tolerability of artemether-lumefantrine versus dihydroartemisinin-piperaquine for malaria in young HIV-infected and uninfected children. Malar J. 30 nov 2009;8:272.

42. Dorsey G, Staedke S, Clark TD, Njama-Meya D, Nzarubara B, Maiteki-Sebuguzi C, et al. Combination therapy for uncomplicated falciparum malaria in Ugandan children: a randomized trial. *JAMA*. 23 mai 2007;297(20):2210-9.
43. Bosman A, Mendis KN. A major transition in malaria treatment: the adoption and deployment of artemisinin-based combination therapies. *Defining and Defeating the Intolerable Burden of Malaria III: Progress and Perspectives: Supplement to Volume 77 (6) of American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007;
44. Sani Alio K. Pharmacovigilance au Niger. Thèse de pharmacie; Faculté de pharmacie, USTTB, Bamako. 2016, P 11.
45. Diawara F, Steinhardt LC, Mahamar A, Traore T, Kone DT, Diawara H, et al. Measuring the impact of seasonal malaria chemoprevention as part of routine malaria control in Kita, Mali. *Malaria Journal*. 10 août 2017;16(1):325.
46. Konaté D, Diawara SI, Touré M, Diakité SAS, Guindo A, Traoré K, et al. Effect of routine seasonal malaria chemoprevention on malaria trends in children under 5 years in Dangassa, Mali. *Malaria Journal*. 6 avr 2020;19(1):137.

ANNEXES

1. Fiche signalétique

Nom : MALLE **Prénom :** Bourama

Mail : bouramamalle821@gmail.com

Tél : (00223) 77651058

Titre : Effet de la chimio prévention à base d'artémether + luméfantrine dans la prévention du paludisme chez les enfants de 0 à 5 ans dans la commune rurale de Kalifabougou

Année de soutenance : 2023

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de médecine d'odontostomatologie et de la faculté de pharmacie.

Secteur d'intérêt : Santé publique, Pharmacologie.

Résumé

Introduction : Le but de cette étude est d'évaluer l'effet de la chimio prévention à base d'artémether + luméfantrine dans la prévention du paludisme chez les enfants de 03 à 59 mois dans la commune rurale de Kalifabougou.

Méthode: Il s'agissait d'un essai clinique à double bras non aveugle dans une cohorte allant du 1^{er} juin 2023 au 30 Novembre 2023 portant sur les enfants âgés de 3 mois à 59 mois dans le village de Kalifabougou, de Wassorola et de Kababougou dans la commune de Kalifabougou. Les données ont été collectées à partir d'une fiche d'enquête pré établie ensuite elles ont été saisi et analysé à l'aide du logiciel SPSS version 25.

Résultat: Au premier passage les enfants ayant reçu de la sulfadoxine-pyriméthamine et l'amodiaquine avaient significativement fait plus d'effets indésirables que ceux du groupe de l'artémether + luméfantrine ($p < 0,0001$). Il existait une différence statistiquement significative entre les groupes de traitement et les types d'effets indésirables ($p = 0,015$) lors du deuxième passage. Lors du

deuxième et du troisième passage les enfants qui avaient un TDR positif recevaient tous de la sulfadoxine-pyriméthamine et l'amodiaquine par contre aucun enfant sous artémether + luméfantrine n'avait un TDR positif et cela de façon statistiquement significative ($p=0,0001$). Cependant il n'existait pas de différence statistiquement significative dans les deux groupes lors des autres passages.

Conclusion : La Chimio-Prévention à base de l'artemether+luméfantrine présente un effet efficace dans la prévention du paludisme chez les enfants de 0 à 5 ans et entraîne peu d'effet indésirable clinique.

Mots clés : Paludisme, chimio-prévention, enfant, Kalifabougou, Mali.

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to evaluate the effect of artemether + lumefantrine-based chemoprevention in the prevention of malaria in children aged 03 to 59 months in the rural commune of Kalifabougou.

Method: This was a double-arm clinical trial in a non-blinded cohort from 1 June 2023 to 30 November 2023 involving children aged 3 months to 59 months in the village of Kalifabougou, Wassorola and Kababougou in the commune of Kalifabougou. The data were collected using a pre-established survey form, then entered and analysed using SPSS version 25 software.

Result: In the first run, children receiving sulfadoxine-pyrimethamine and amodiaquine had significantly more adverse events than those in the artemether + lumefantrine group ($p < 0.0001$). There was a statistically significant difference between treatment groups and types of adverse events ($p = 0.015$) at the second run. During the second passage, the children who had a positive RDT all received sulfadoxine-pyrimethamine and amodiaquine, but none of the children on artemether + lumefantrine had a positive RDT, and this was statistically significant ($p = 0.0001$). However, there was no statistically significant difference between the two groups during the other visits.

Conclusion: Artemether + lumefantrine-based chemoprevention is effective in preventing malaria in children aged 0-5 years, with few clinical side-effects.

Key Word: Malaria, Chemoprevention, Child, Kalifabougou, Mali.

Signature ou empreinte numérique de l'interviewé/participante :

Date.....

Je certifie que j'ai expliqué ce qui précède à

.....

Et qu'elle a compris ce que j'ai dit et qu'elle a accepté de participer à l'étude.

Nom et signature du

chercheur/intervieweur.....

Date.....

Nom et signature du témoin indépendant (le cas échéant)

.....

Date.....

3 Fiche d'enquête :

N° / ___ /

Date de réception au centre :

Enfant:						
Nom :	Prénom :	Résidence :				
Age :	Sexe : M <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	Poids : Kg	Allaitement : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>		

Type de produit : AL SP/AQ

Les passages **Evènements indésirables/passage** **TDR**

Le passage1 :	reçu <input type="checkbox"/>	non reçu <input type="checkbox"/>	passage1	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	positif <input type="checkbox"/>	négatif <input type="checkbox"/>
Le passage2 :	reçu <input type="checkbox"/>	non reçu <input type="checkbox"/>	passage2	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	positif <input type="checkbox"/>	négatif <input type="checkbox"/>
Le passage3 :	reçu <input type="checkbox"/>	non reçu <input type="checkbox"/>	passage3	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	positif <input type="checkbox"/>	négatif <input type="checkbox"/>
Le passage4 :	reçu <input type="checkbox"/>	non reçu <input type="checkbox"/>	passage4	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	positif <input type="checkbox"/>	négatif <input type="checkbox"/>

Type d'évènement indésirable : précise

Passage1 :

Passage2 :

Passage3 :

Passage4 :

Attitude adoptée :

Arrêt de traitement : oui non Changement de dose : oui non

Traitement correcteur : oui non Préciser :

Ré administration : non oui Quel médicament :

Ré apparition de l'évènement : oui non

Gravité : non oui

Evolution :

Hospitalisation

Guérison

Prolongation d'hospitalisation

Séquelles

Mise en jeu du pronostic vital

Décès

Décès

Non encore établie

4 SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, et de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

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

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

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

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

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

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

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

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

Je le Jure !!