

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique



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



UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET DES  
TECHNOLOGIES DE BAMAKO

*Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie*

Année universitaire : 2020 -2021

N° : ..... /.....

**THESE**

**Chimio prévention du Paludisme Saisonnier avec  
deux combinaisons thérapeutiques (SPAQ et  
DHAPQ) en région nord du district Sanitaire de  
Koulikoro, Mali**

Présentée et soutenue publiquement le **09/07/2021** devant la Faculté de Médecine et  
d'Odontostomatologie par :

**M. TIWA YEMELI Franck Fontaine**

Pour l'obtention du grade de docteur en Médecine  
(DIPLOME D'ETAT)

**JURY**

Président : **Pr. Sekou Fantamady Traore**

Membres : **Dr. Idrissa Cisse**

**Dr. Moctar Tounkara**

Co-directeur : **Dr. Mahamoudou Toure**

Directeur : **Pr. Seydou Doumbia**

## **DEDICACES**

### **AU SEIGNEUR DIEU TOUT PUISSANT**

Gloire et Honneur te soit rendu Éternel des armées. Emmanuel, ta majestueuse présence est ce qu'il y a de plus merveilleux dans la vie de tes enfants. Rien ne t'est inconnu, tu sonde les cœurs et c'est toi qui pourvois des grâces de connaissance à toute l'humanité. Je t'exalte et te rends grâce Seigneur pour tous tes bienfaits car tu m'as fait jaillir du chemin de la perdition, m'a soutenu et élevé à ce jour au rang de docteur en médecine pour servir ton peuple sans distinction aucune. Et même quand ma vie se consumait dans la douleur du travail acharné, les années de soupir, d'épuisement, les multiples déceptions de la vie, tu as eu compassion de moi et as fait luire ta face sur ton serviteur que je suis pour que je ne sois point confus. J'ai placé en toi mon appui et j'ai trouvé dans mon cœur le chemin tout tracé.

Cette œuvre te revient de droit Seigneur, car tu en es le principal auteur. Ces mots ne peuvent témoigner à suffisance l'immensité de ta grandeur, ton amour, ta splendeur et ta magnificence. Je te béni Seigneur et te prie de me garder sur tes voies, pour continuer à œuvrer dans ton ministère afin que par mes pas, je sois un témoignage vivant de ton immense bonté. Merci Éternel des armées pour cette nouvelle victoire !!!

### **A MES PARENTS**

#### **A ma défunte mère MAFOTSA Tapeo Micale Rose**

Maman chérie, après une brusque séparation à l'âge de 8ans où je n'avais pas encore vraiment connaissance de la vie, ce n'est qu'après l'obtention de mon baccalauréat que Dieu nous a fait cette grâce de nous réunir une fois de plus. Malheureusement pour deux ans car l'Éternel en avait décidé autrement. Deux ans à peine, c'est le temps que le seigneur m'a permis de profiter de tes conseils. Ce temps aussi court soit – il m'a tout de même permis de connaître que tu étais une femme au grand cœur. Ton amour pour tes enfants n'a jamais fait défaut. Cette affinité, cette complicité, ce sens élevé d'attention et d'écoute, font de toi un être exceptionnel. Entre mes mains tu as rendu ton dernier soupir après avoir essayé pendant deux semaines à me rencontrer. Tes dernières paroles, tes instructions et recommandations sont encore toutes fraîches et me permettent d'avance car cette année sombre de ton départ marque également mes premiers pas dans cette longue aventure médicale qui débutera au Mali. Merci infiniment maman chérie. Tu es et resteras une mère digne de ce nom et mes multiples décisions seront toujours fonction de tes instructions oh combien importantes.

❖ **A mon papa chéri YEMELI Abel**

Papa tu as été avec moi pendant toutes ces années et connais à quel point je t'apprécie. Modèle dans mes choix, je te remercie énormément pour tout car si j'ai pu tenir jusqu'au bout c'est en partie grâce à ton soutien et tes conseils. Source d'inspiration car en toi j'ai toujours eu une admiration. Tu m'as inculqué une formidable éducation et grâce à cela j'ai pu braver tous les obstacles jusqu'à présent et m'adapter à toutes les situations.

 **A MES FRERES ET SŒURS**

**TSAPI Yemeli Maxime Polydore, TAPEO Yemeli Amedé Rodrigue, DOUANLA Yemeli Arlette, LADO Yemeli Léonie, FEUTIO Yemeli Boris Young**

Merci pour tout. Nous sommes une famille et vous me l'avez prouvé une fois de plus pendant toutes ces années à travers votre soutien qui n'a pas fait défaut. Merci pour cette attention particulière que chacun de vous a porté à ma modeste personne. Comme le dit un dicton : « **on ne choisit pas sa famille** ». Frères et sœurs unis par le lien de sang, restons soudés et que le Dieu tout puissant dans son immense bonté nous unisse davantage autour des mêmes idéologies pour que de nous naisse une collaboration fructueuse.

Oh qu'il est agréable et doux pour des frères de demeurer ensemble dit l'Éternel !!!

 **A MA CHERE ET TENDRE FOUONDO TCHINDA GRACE**

Tu es une personne formidable que le Seigneur a mise sur mon chemin. Avec toi j'ai appris bien de choses et pris conscience du potentiel qui m'anime mais aussi des limites sur lesquelles je dois travailler pour aspirer à une meilleure version de moi. La vie n'a pas toujours été rose entre nous mais tu as supporté mes humeurs et mes caprices. Ce travail est également le tien, je te le dédie en guise de reconnaissance, de gratitude et du sens élevé de ta franchise.

## REMERCIEMENTS

### **A la république du Mali**

Mali terre d'accueil et d'hospitalité, patrie où les Hommes donnent un sens à l'expression **simplicité de la vie**, « Oh Mali d'aujourd'hui, oh Mali de demain » cet extrait de ton hymne national, je l'empreinte en guise de gratitude et reconnaissance face à toutes ces valeurs que tu m'as apprises et cette opportunité que tu m'as donné de devenir Dr en médecine.

### **A mon pays natal le Cameroun**

Cher Cameroun, Afrique en miniature, pays de nos aïeux, je suis fier d'être un de tes enfants. Merci pour cette grande diversité culturelle que tu regorge et tes multiples ressources académiques qui m'ont forgé une force de caractère me permettant de m'intégrer et m'en sortir dans toutes les contrées de mon parcours.

### **A la grande famille RE.SE.RE**

Une famille sans père ni mère, uniquement constituée de frères et sœurs d'origines et d'horizons différentes. Une famille qui prône l'excellence académique mais aussi le syndicalisme pur dure et simple qui fait vivre les facultés de Pharmacie (FAPH), de Médecine et d'odontostomatologie (FMOS) de Bamako. Dans ton magnifique slogan ; j'ai trouvé force, courage et abnégation. « **La parole n'est que la parole, la puissance réside dans l'action** ». Que Dieu bénisse le RA.SE.RE Merci pour toutes ces valeurs syndicales, tous les enseignements, les formations reçues, la considération et cette chance inouïe placées en ma modeste personne pendant toutes ces années. Les mots ne seront jamais assez pour te dire combien tu m'as fait énormément du bien. Merci RA.SE.RE

### **A la chorale francophone de l'Eglise Evangélique et Protestante de Bamako – Coura**

Ma famille rapprochée en Christ, nous avons passé près de huit (08) années ensemble. Chaque dimanche de 09h30 à 18h est le chaleureux moment de partage qui m'a permis de me rapprocher d'avantage du Seigneur à travers la louange l'adoration, nos échanges bibliques, cela m'a également permis de passer une très bonne semaine. Merci pour tous ces moments de partage.

### **A l'A.E.E.S.C.M**

Très chère association camerounaise, merci d'avoir guidé mes pas depuis mon arrivée sur cette chaleureuse terre malienne et de m'avoir toujours soutenu pendant mon cursus.

### **A mes Oncles et Tantes**

Merci pour votre présence. Permettez-moi de ne pas citer de nom au risque d'oublier certains. Un spécial coucou à chacun de vous qui lira cette partie alors sentez-vous indexés.

### **Au MRTC**

Malaria Research and Training Center (Centre de Recherche et de Formation sur le Paludisme). Au terme de mes six premières années de médecine générale, mes connaissances sur le paludisme étaient superficielles. Merci pour tous ces enseignements, cette rigueur scientifique dans le travail et ce savoir acquis auprès de chers maîtres qui font la fierté de la recherche.

### **Aux différents services de Médecine fréquentés**

CHU Point G (Pneumologie, Cardiologie, Chirurgie général, Urologie, Infectiologie, médecine interne), Gabriel Toure (Pédiatrie, Urgences, Réanimation) CSRef de la commune v (Gynécologie), Hopital Mali Gavardo (Soins de santé), CNAM (Dermatologie), au CScom de CHOLA (Une médecine générale, une médecine communautaire me permettant non seulement de passer en revue tous les services faits antérieurement, mais aussi d'être le point focal paludisme du CScom). Merci pour les enseignements respectifs reçus.

### **A ma Promotion, la promotion R.O.M.E**

Réunis Objectivement pour le Maintien de l'Excellence. Nous avons su cultiver cette excellence et je suis le dernier enfant de cette chaleureuse famille romaine à devenir Dr en médecine. Par cette position de benjamin, j'ai donc profité de vos multiples expériences dans le processus de mise en place de cet ouvrage. Merci la famille pour les huit années de partage !!!

### **Au Dr Michael TIADJUE**

Un frère d'une autre mère que la vie m'a donnée. Des amis dans la vie il y en aura toujours mais de bons amis, ne courent plus les rues. Nous avons partagé bien de choses pendant tout ce temps. Merci frère pour cette façon avec laquelle tu m'as permis de comprendre la vie.

### **A ma famille de Bamako**

Merci pour l'hospitalité et la collaboration pendant toutes ces années.

### **A mon groupe d'étude**

Merci pour tous les bons et mauvais moments passés ensemble. Vous avez été une très grande source d'inspiration pour moi. Votre rigueur dans la quête du savoir ont fait de moi un meilleur scientifique. Par la concurrence qui régnait entre nous, votre dévouement au travail bien fait et par votre simplicité, vous avez été des exemples. Merci pour vos multiples contributions académiques grâce auxquelles j'ai pu faire usage pour m'en sortir lors des différents examens de passages en classe supérieure. Ces six années de collaboration ont finalement porté leurs fruits, soyez-en remercié.

### **A la 10<sup>ème</sup> Promotion du Numérus Clausus « Feu Mahamadou TOURE »**

Cohorte 2013 – 2014 à avoir bravé les chaînes du Numérus Clausus, nous avons cheminé pendant sept bonnes années à la conquête effrénée du savoir auprès de nos chers maîtres mais aussi dans les différentes structures de santé. Merci camarades de lutte, pour nos moments d'échange.

### **À tous mes maîtres de la FMOS de Bamako**

Chers maîtres, Hommes de science et source de savoir, permettez-moi de vous témoigner par ces quelques mots ma plus grande admiration. Vous avez été des pivots pour notre formation et par la grâce du très haut, avez faits de nous des semblables et la future génération devant poursuivre cette tâche oh combien difficile. Soyez remerciés.

### **Aux Docteurs et thésards du MRTC, ICEMER et ICEMER SUPPLEMENTAIRE**

Chers confrères nos multiples échanges, missions et partages ne pouvaient me laisser indifférent. Merci pour cette chaleur fraternelle à laquelle j'ai été sujette. BONGO (Doumba), Ali (Monzmobala), GUINDO (Koula), Seydou SANOGO (Sinzani), Gounedi MAGASSA (Sirakorola), Moussa TOUNKARA (Kamani), Moussa Ag (Kenenkou), Dr Mohamede Lamine HAIDARA, Simbala FOFANA ...

Dr Moussa KEITA, Dr Drissa KONATE, Dr Daouda SANOGO, Dr Patrice Dembele ... Merci pour le temps que vous m'avez accordé, vos conseils mais aussi pour votre contribution à l'amélioration de la qualité de ce document.

 **Au Dr Mahamoudou B. Touré**

Cher maître, j'ai vraiment été impressionné par vos qualités humaines mais également de la simplicité avec laquelle vous m'avez ouvert les portes en tant qu'interne au M.R.T.C et pour les privilèges que vous m'avez offert pour que je sois à mon aise dans mes fonctions, soyez-en remercié.

 **Au Dr Mahamoudou Magassa**

Merci cher maître pour vos apports et suggestions qui ont non seulement donné du poids à ce document, mais aussi rehaussé sa qualité orthographique.

 **Au Dr Oumar THIERO**

Cher maître que j'appelle affectueusement « papa ». La simplicité avec laquelle vous m'avez ouvert les portes et montré le chemin, l'humilité que vous incarnez font de vous un homme au grand cœur. Merci d'avoir été à la manœuvre durant l'élaboration de ce Che d'œuvre, je reste admiratif devant vos qualités intrinsèques.

 **Au Dr Soumba KEITA**

Merci docteur pour tous les efforts, le sacrifice, votre rôle catalytique et synaptique qui n'ont jamais faits défaut lors de l'élaboration de ce document. Que Dieu vous le rende.

 **A tous les encadreurs du Collectif ESSENTIEL**

Chers encadreurs, compagnons de lutte, nous avons partagé les mêmes objectifs et permettez-moi de vous tirer un coup de chapeau et vous témoigner ma plus grande considération pour cette confiance mutuelle. Soyez tous remercié Dr Arnaud GBERI, Dr Brisse DEMFACK, Dr Michael T, Dr Moussa DAO, Madiba, Affo GAKOYE, Audrey FEUKAM, Cybelle, Romuald YOUMANE, Kevin Mix, Bricelle T, Hamadou BOCOUM, Bertin NDONGO, Léonard, Marie Grâce TAPSOU, Tatiana Noumo, Pofinet KEBKIBA, Issoufou TOURE, Rony VOKENG, Claude, ...

 **A toutes les promotions du Collectif ESSENTIEL**

Merci cher(e)s étudiant(e)s de m'avoir aidé à développer le caractère pédagogue et gestion des hommes. Bien qu'étant votre encadreur, j'ai aussi beaucoup appris de vous au fil des années. Que Dieu vous permette tous, de franchir cette étape qui est mienne aujourd'hui.

 **A toutes les communautés sœurs rencontrées au point G**

Bénoïse, Burkinabé, Centrafricaine, Congolaise, Comorienne, Djiboutienne, Guinéenne, Malienne, Gabonaise, Mauritanienne, Ivoirienne, Togolaise, Tchadienne ... Merci pour le brassage culturel.

#### **A papa Esaïe KEITA**

Merci papa d'avoir toujours eu une oreille attentive à mes préoccupations, merci pour les conseils reçus pendant mon parcours. Que le tout puissant vous bénisse, vous et votre famille, et continue de vous combler de ses grâces.

#### **A mes maîtres de l'école publique de Lolodorf**

Merci d'avoir guidé mes pas lors de mon parcours primaire et mes premiers pas dans l'enseignement supérieur.

#### **À mes VOISINS**

Dr Notue Fabienne, Dr Cyrielle Notue, Dr Adhemar CHAWA, Dr Ernet FOGUE, Dr Tatiana P, Dr Rachelle N, Dr Desire NGAMO, Dr Fousseni K ; Dr Laurench Tsowa, Dr Ivan TAMO Stone, Dr Avelino B. Le Doux, Pamela, Vanessa MINKOUE, Vanessa ENGA, Arthur, Dylane, Leslie, Valerie BOTIBA, Ange KOUEKAM Alexandre, Bénédicte ....

#### **À mes « bon(ne)s petit(e)s »**

**Bricelle T, Kevin mix, Landry Legrant, Bryand, Billy, Aminata Diarra ...** merci pour votre compagnie et votre franche collaboration.

#### **A mes enseignants du Lycée D'Ekounou**

Merci à vous valeureux enseignants sans distinction aucune, au service de la nation et des dignes fils de notre chère et belle patrie le Cameroun. Un coup de chapeau à monsieur **Franck Denard AYANGMA**, de qui toute cette motivation est venue puis cette envie d'œuvrer dans le secteur médical. Il aurait suffi d'un échange pour me miroiter ce chemin qui aujourd'hui est une réalité. Que Dieu te bénisse.

#### **À Mr. Francis OMBHO**

Un merci du fond du cœur pour ton implication active dans ce travail et ton sens élevé de sacrifice. Nos échanges et tes conseils techniques m'ont permis d'avoir l'ouverture d'esprit nécessaire pour bien recadrer cet ouvrage. Un homme dont l'apparence illusionniste ne saurait permettre d'apprécier la grandeur du cœur. Soit une fois de plus remercié.

## **Aux Autres**

Vous qui de près ou de loin m'avez aidé d'une manière ou d'une autre pendant cette bataille, par ces mots sentez-vous indexé car c'est à vous que je m'adresse. A toi également, oui toi, lecteur de cet ouvrage. Je vous dis tous merci, et vous présente mes excuses pour les oublies, les frustrations, les manquements et imperfections. L'œuvre humaine ne peut être parfaite bien vouloir recevoir mes remerciements autrui que tu es, m'a été indispensable.

## **HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY**

À notre maître et président de jury

**Pr. Sekou Fantamady Traore**

 **PhD en entomologie médicale**

 **Pr honoraire de génétique et biologie cellulaire**

 **Ex co-directeur du MRTC et du département d'entomologie médicale**

 **Responsable de l'enseignement de Zoologie à la FAPH**

Cher Maître,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider ce jury. En vous, enseignant rompu à la tâche, nous avons pu remarquer un esprit d'équipe, une facile accessibilité ainsi qu'un sens élevé du devoir bien accomplis, indispensables à l'épanouissement scientifique. Recevez ici cher maître, notre profonde reconnaissance.

À notre maître et juge

**Dr. Moctar Tounkara**

- ✚ Docteur en Médecine ;**
- ✚ Spécialiste en Epidémiologie ;**
- ✚ Maître – Assistant au Département d’Enseignement et de Recherche en Santé Publique de la faculté de Médecine et d’Odontostomatologie de Bamako (FMOS).**

Cher maître,

Nous apprécions à sa juste valeur l’intérêt avec lequel vous avez accepté de juger ce travail. Vos grandes qualités scientifiques, votre simplicité et votre gentillesse nous ont beaucoup marqué.

Espérant par ce travail avoir comblé vos attentes, veuillez recevoir cher maître, l’expression de notre profonde gratitude

À notre maître et Juge

**Dr. Idrissa Cisse**

-  **Docteur en Médecine ;**
-  **Spécialiste en Santé publique ;**
-  **Directeur du Programme National de Lutte contre le Paludisme au Mali (PNLP).**

Cher Maître,

C'est un réel plaisir pour nous de vous avoir comme membre de jury. La spontanéité avec laquelle vous avez acceptés de juger ce travail prouve à suffisance votre intérêt pour les questions de santé et de recherche. Vous Nous avez particulièrement marqués par votre côté méticuleux quand il s'agit des questions d'ordre scientifique soyez en remercié.

À notre maître et Co-directeur

**Dr. Mahamoudou Toure**

- ✚ Médecin Epidémiologiste ;**
- ✚ Enseignant chercheur à la FMOS/USTTB ;**
- ✚ Expert en Système d'Information Géographique et Télédétection appliqué à la Santé ;**
- ✚ Chargé de Cours de SIG et Télédétection au Département d'Enseignement et de Recherche en Santé publique et Spécialités (DERSP) de la FMOS – USTTB ;**
- ✚ Chef de l'unité gestion des données et biostatistiques du programme ICEMR « International Center for Excellence in Malaria Research West Africa » ;**
- ✚ Chercheur principal au Centre Universitaire de Recherche Clinique de l'USTTB au Mali ;**
- ✚ Membre de l'Association Américaine de Médecine Tropicale et Hygiène des Etats Unis (ASTMH).**

Cher Maître,

Nous avons été marqué par la confiance que vous nous avez accordé en nous proposant ce travail. Votre sens de l'écoute, votre disponibilité, vos convictions scientifiques dans l'humilité, font de vous un exemple à suivre. Merci pour l'inspiration, l'aide et le temps que vous avez bien voulu nous consacrer tout au long de la rédaction de cette thèse.

Recevez ici cher Maître, l'assurance de notre disponibilité, de notre profonde et éternelle reconnaissance.

À notre maître et Directeur de thèse

**Pr. Seydou Doumbia**

- + Professeur titulaire en épidémiologie ;**
- + Spécialiste en santé publique ;**
- + Directeur adjoint au département d'entomologie du MRTC ;**
- + Doyen de la faculté de médecine et d'Odonto stomatologie de Bamako ;**
- + Directeur adjoint d'International Center for Excellence in Research (ICER) – NIH/USTTB Bamako Mali ;**
- + Directeur du Programme ICEMR-WAF « International Center for Excellence in Malaria Research » ;**
- + Directeur du Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC) de l'USTTB au Mali ;**
- + Membre d'honneur de l'Association Américaine de Médecine Tropicale et Hygiène des Etats Unis (ASTMH).**

Cher Maître,

Tout le plaisir est notre d'avoir travaillé sous votre direction. Nous avons été marqués par vos qualités de formateur, de chercheur et d'homme de science. Votre amour du travail bien fait, votre culture de l'excellence et votre souci de transmettre, font de vous un pédagogue chevronné.

Nous sommes ainsi très honorés de nous compter parmi vos étudiants et prions que ce temps d'apprentissage auprès de vous, nous ait inculqué au moins le dixième de votre valeur.

En toute modestie, veuillez recevoir Cher Maître, l'expression de notre immense gratitude.

## **LISTE DES SIGLES ET ABBREVIATIONS**

<i>A. arabiensis</i>	<i>Anophèles arabiensis</i>
<i>A. funestus</i>	<i>Anophèles funestus</i>
<i>A. gambiae</i>	<i>Anophèles gambiae</i>
<i>A.E.E.S.C.M</i>	<i>Association des élèves et étudiants Stagiaires Camerounais au Mali</i>
<b>ADN</b>	Acide Désoxyribo Nucléique
<b>Amp</b>	Ampoule
<b>AQ</b>	Amodiaquine
<b>ASACO</b>	Association de Santé Communautaire
<b>ASC</b>	Agent de Santé Communautaire
<b>ASS</b>	Afrique Subsaharienne
<b>ASAQ</b>	Artésunate plus amodiaquine
<b>ASTMH</b>	Association Américaine de Médecine Tropicale et Hygiène des Etats Unis
<b>CCC</b>	Communication pour le Changement de Comportement
<b>CCMH</b>	Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier et Universitaire
<b>CIVD</b>	Coagulation Intravasculaire Disséminée
<b>CNAM</b>	Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie
<b>CSCom</b>	Centre de Santé Communautaire
<b>CS Réf</b>	Centre de Santé de Référence
<b>Cp</b>	Comprimé
<b>CPS</b>	Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier
<b>CTA</b>	Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine
<b>CRF</b>	Case Report Forms
<b>DCI</b>	Dénomination Commune Internationale
<b>DDC</b>	Dose de charge
<b>DE</b>	Dose d'entretien
<b>DERSP</b>	Département d'Enseignement et de Recherche en Santé Publique
<b>DHA – PQ</b>	Dihydroartémisinine – Pipéraquline
<b>dl</b>	Décilitre
<b>EDSM-V</b>	Enquête Démographique et de Santé au Mali-5
<b>EI</b>	Effet Indésirable
<b>EIPM</b>	Enquête sur les Indicateurs du Paludisme au Mali
<b>EMOP</b>	Enquête Modulaire Permanente auprès des ménages
<b>FAPH</b>	Faculté de Pharmacie
<b>FM</b>	Frottis Mince
<b>FMOS</b>	Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
<b>g</b>	Gramme
<b>g/dl</b>	Gramme par décilitre
<b>GE</b>	Goutte Epaisse

<b>GPS</b>	Géolocalisation par satellite
<b>GR</b>	Globule Rouge
<b>Hb</b>	Hémoglobine
<b>HRP – 2</b>	Histidine – Rich Protein 2
<b>Hte</b>	Hématocrite
<b>ICEMR</b>	International Center for Excellence in Malaria Research (Centre International d'Excellence en Recherche sur le Paludisme)
<b>ICEMR – Waf</b>	(Centre International d'Excellence en Recherche sur le Paludisme - ouest Africain)
<b>Ig</b>	Immunoglobuline
<b>IM</b>	Intramusculaire
<b>INSPQ</b>	Institut National de la Santé Publique du Québec
<b>IP</b>	Indice Plasmodique
<b>IV</b>	Intraveineux
<b>IVL</b>	Intraveineux Lent
<b>IVD</b>	Intra Veineuse Directe
<b>kg</b>	Kilogramme
<b>L</b>	Litre
<b>MRTC</b>	Malaria Research and Training Center
<b>mg</b>	Milligramme
<b>mg/dl</b>	Milligramme par décilitre
<b>MILDA</b>	Moustiquaires Imprégnées d'insecticide à Longue Durée d'Action
<b>ml</b>	Millilitre
<b>mmHg</b>	Millimètre de mercure
<b>mmol</b>	Milimole
<b>mmol/l</b>	Millimole par litre
<b>MRTC</b>	Malaria Research and Training Center (Centre de Recherche et de Formation sur le Paludisme)
<b>N</b>	Taille de l'échantillon
<b>NIH</b>	National Institutes of Health (Institut Nationaux de la Santé)
<b>ONG</b>	Organisation Non Gouvernementale
<b><i>P. falciparum</i></b>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<b><i>P. knowlesi</i></b>	<i>Plasmodium knowlesi</i>
<b><i>P. Laverania</i></b>	<i>Plasmodium Laverania</i>
<b><i>P. malariae</i></b>	<i>Plasmodium malariae</i>
<b><i>P. ovale</i></b>	<i>Plasmodium ovale</i>
<b><i>P. ovale curtisi</i></b>	<i>Plasmodium ovale curtisi</i>
<b><i>P. ovale wallikeri</i></b>	<i>Plasmodium ovale wallikeri</i>
<b><i>P. Vinckeia</i></b>	<i>Plasmodium Vinckeia</i>
<b><i>P. vivax</i></b>	<i>Plasmodium vivax</i>
<b>PID</b>	Pulvérisation Intradomicillère

<b>PNLP</b>	Programme National de Lutte contre le Paludisme
<b>PPTE</b>	Pays Pauvre Très Endetté
<b>RA.SE.RE</b>	Rassembleurs Secouristes et Réformateurs
<b>R.O.M.E</b>	Réunis Objectivement pour le Maintien de l'Excellence
<b>SIG</b>	Système d'Information Géographique
<b>SIDA</b>	Syndrome d'Immuno Déficience Acquise
<b>SIMR</b>	Surveillance Intégrée de la Maladie et la Riposte
<b>SIS</b>	Système d'Information Sanitaire
<b>SLIS</b>	Système Local d'Informations Sanitaires publiques
<b>SP</b>	Sufadoxine Pyrimethamine
<b>SP + AQ</b>	Sulfadoxine Pyrimethamine et Amodiaquine
<b>SPSS</b>	Statistical Package for Social Sciences
<b>Suppo</b>	Suppositoire
<b>TAS</b>	Tension Artérielle Systolique
<b>TAD</b>	Tension Artérielle Diastolique
<b>TCMH</b>	Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
<b>TDR</b>	Tests de Diagnostic Rapide
<b>TPI</b>	Traitement intermittent préventif
<b>UCRC</b>	University Clinical Research Center
<b>UNICEF</b>	Fonds des Nations Unies pour l'Enfance et la Culture
<b>USTTB</b>	Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako
<b>VGM</b>	Volume Globulaire Moyen
<b>VIH</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>WHO/OMS</b>	World Health Organization (Organisation mondiale de la Santé)
<b><math>\alpha</math></b>	Alpha
<b>%</b>	Pourcentage
<b>/</b>	Par rapport
<b>&lt;</b>	Strictement inférieur
<b>&gt;</b>	Strictement supérieure
<b>≤</b>	Inférieur ou égale
<b>≥</b>	Supérieur ou égale
<b>°C</b>	Degré Celsius
<b>μl</b>	Microlitre

## **TABLES DES ILLUSTRATIONS**

### **Liste des tableaux**

<b><u>Tableau I</u></b> : Critères de gravité du paludisme à plasmodium falciparum .....	17
<b><u>Tableau II</u></b> : diagnostics différentiels du paludisme .....	19
<b><u>Tableau III</u></b> : Présentation / Posologie Artemether 20 mg - Lumefantrine 120 mg, comprimé .....	22
<b><u>Tableau IV</u></b> : Présentation et Posologie de l'Artesunate-amodiaquine .....	23
<b><u>Tableau V</u></b> : Présentation et Posologie de l'Artesunate plus sulfadoxine-pyriméthamine .....	23
<b><u>Tableau VI</u></b> : Posologie de l'Artemether injectable chez les enfants de 0 - 5 ans : ampoules de 20 mg .....	25
<b><u>Tableau VII</u></b> : Posologie de l'Artemether injectable chez les sujets de plus de 5 ans : ampoules de 80 mg.....	25
<b><u>Tableau VIII</u></b> : Présentation et posologie de l'Artésunate suppositoire .....	27
<b><u>Tableau IX</u></b> : Caractéristiques et indicateurs du paludisme a l'enrôlement.....	41
<b><u>Tableau X</u></b> : Couverture de la CPS par régimes de traitement par tranches d'âge et par mois	42
<b><u>Tableau XI</u></b> : Répartition du nombre de CPS faits par tranche d'âge par régime de traitement par mois .....	43

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Carte de la répartition mondiale du paludisme en 2020 .....	6
<b>Figure 2</b> : Cycle biologique du Plasmodium .....	11
<b>Figure 3</b> : Physiopathologie du paludisme simple .....	13
<b>Figure 4</b> : Carte présentant les sites d'étude .....	36
<b>Figure 5</b> : Répartition des enfants enrôlés par tranches d'âge et par régimes de traitement ...	40
<b>Figure 6</b> : Couverture globale de la CPS par régimes de traitement .....	42
<b>Figure 7</b> : Prévalence de l'infection palustre par régimes de traitement par tranches d'âge et par mois en période de haute transmission.....	44
<b>Figure 8</b> : Incidence globale du paludisme pour 100 enfants par régimes de traitement par tranche d'âge et par mois.....	45
<b>Figure 9</b> : Incidence pour 100 du paludisme par régime de traitement par tranche d'âge et par mois chez les enfants de moins de 5 ans .....	46
<b>Figure 10</b> : Incidence pour 100 du paludisme par régimes de traitement par tranches d'âge et par mois chez les enfants de 5 à 9 ans .....	47
<b>Figure 11</b> : Effets secondaires post CPS globaux par régimes de traitement.....	48
<b>Figure 12</b> : Effets secondaires par régimes de traitement par tranches d'âge et par mois chez les enfants de moins de 5 ans. ....	49
<b>Figure 13</b> : Effets secondaires par régimes de traitement par tranches d'âge et par mois chez les enfants de 5 à 9 ans .....	50

## **TABLE DES MATIERES**

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
Question de recherche.....	3
Hypothèse de recherche .....	3
<b>1. OBJECTIFS .....</b>	<b>4</b>
2.1. Objectif général.....	4
2.2. Objectifs spécifiques .....	4
<b>2. GENERALITES SUR LE PALUDISME .....</b>	<b>5</b>
2.1. Définitions .....	5
2.2. Problématique .....	5
2.3. Épidémiologie .....	6
2.4. Groupes cibles .....	7
2.5. Agents pathogènes .....	8
2.6. Cycle biologique .....	8
2.7. Formes cliniques .....	11
2.8. Physiopathologie.....	12
2.9. Diagnostics .....	15
2.9.1. Diagnostic Positif.....	15
2.9.2 Diagnostic Différentiel .....	19
2.9.3. Diagnostic Etiologique.....	20
2.10. Evolution .....	20
2.11. Traitement.....	20
2.11.1. Actions préventives.....	20
2.11.2. Actions curatives .....	22
2.12. Chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS).....	28
<b>3. METHODOLOGIE.....</b>	<b>35</b>
<b>4. RESULTATS.....</b>	<b>40</b>
4.1. Caractéristiques sociodémographiques et indicateurs du paludisme à l'enrôlement.....	40
4.2. Couverture CPS .....	42
4.3. Prévalence de l'infection palustre.....	44
4.4. Incidence palustre .....	45
4.5. Effets secondaires .....	48
<b>5. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....</b>	<b>51</b>
5.1. Caractéristiques sociodémographiques et indicateurs du paludisme à l'enrôlement.....	51
5.2. Couverture CPS .....	52
5.3. Prévalence de l'infection palustre.....	53
5.4. Incidence .....	53
5.5. Effets secondaires .....	54
5.6. Limites de l'étude .....	54
<b>6. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>55</b>
Conclusion.....	55
Recommandations .....	56
<b>7. REFERENCES.....</b>	<b>57</b>

<b>ANNEXES</b> .....	<b>64</b>
Fiche signalétique .....	64
Annexes / CRF 1 .....	65
Annexes / CRF 2 .....	66
Annexe / CRF 3 .....	67
Annexes / CRF 4 .....	68
Serment d’Hippocrate .....	69

## **INTRODUCTION**

Le paludisme est une érythrocytopathie hémolysante et fébrile due à la présence dans le sang et à la multiplication dans le foie puis dans les hématies d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis par la piqûre infestante d'un moustique du genre *anophèle* [1]. Il existe à ce jour cinq (05) espèces plasmodiales inféodées à l'homme : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi* [2].

Le paludisme représente un fardeau pour l'humanité car il occupe un rang primordial sur la liste de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans dans le monde et surtout dans les pays en Afrique subsaharienne (ASS) [1].

Selon le rapport de l'organisation mondiale de la santé (OMS) en 2020, le taux d'incidence des cas de la maladie est passé de 80/1000 en 2000 à 57/1000 en 2019 ; avec une incidence allant de 238 millions de cas en 2000 à 229 millions de cas en 2019. Dans ce même rapport, on note également une diminution du nombre de décès causés par cette maladie, passant de 736.000 en 2000 à 409.000 en 2019 [2].

Au Mali, l'un des pays où le paludisme est considéré comme la première cause de morbi-mortalité de même que le premier motif de consultation, le système d'information sanitaire national (SIS) a rapporté 2 614 104 cas confirmés de paludisme pour 1001 décès en 2018 [1].

Les interventions de lutte actuellement recommandées par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour lutter contre le paludisme comprennent l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action (MILD) et/ou la pulvérisation intra-domiciliaire (PID) d'insecticides à effet rémanent dans la lutte anti vectorielle, un accès rapide aux tests de diagnostic en cas de suspicion du paludisme et le traitement des cas confirmés par des associations médicamenteuses comportant de l'artémisinine et la Chimio-prévention. Cette dernière stratégie cible généralement des groupes spécifiques dits à haut risque dans les pays endémiques au paludisme. Il s'agit entre autres du traitement préventif intermittent (TPI) chez la femme enceinte la Chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS) chez les enfants de moins de 5 ans [3].

La CPS, une recommandation de l'OMS depuis 2012, est surtout présente dans les pays endémiques au paludisme à *Plasmodium falciparum* ; qui est responsable de la majorité des cas de décès liés au paludisme enregistrés chaque année dans ces pays. Elle consiste à l'administration de la Sulfadoxine-Pyriméthamine – Amodiaquine (SP + AQ) chez les enfants de 03 à 59 mois pendant la période de forte transmission dans les zones où la maladie est

saisonnaire et s'étend sur une période de 4 mois avec des administrations chaque quatre semaines. Il s'agit d'une stratégie efficace dans la prévention du paludisme simple et grave chez cette couche vulnérable. Elle est peu coûteuse sûre et réalisable dans les zones de forte transmission saisonnière du paludisme [4].

La CPS a pour objectif de maintenir des concentrations thérapeutiques de médicament antipaludique dans le sang pendant toute la période où le risque de contracter le paludisme est plus élevé [6]. Elle permet de réduire l'incidence du paludisme dans ses formes simples et graves. Une faiblesse de la stratégie serait peut-être la non prise en compte des enfants de 5 ans et plus qui représentent de plus en plus le groupe qui présentent les prévalences de l'infection et les incidences du paludisme les plus élevées [7]. Cependant, des études menées au Mali et à Saraya au Sud – Est du Sénégal ont montrées la faisabilité et l'efficacité de l'extension de la CPS aux enfants de 5 à 9 ans sur les tendances globales des indicateurs parasito-cliniques pendant la saison de transmission [8].

La Sulfadoxine-Pyriméthamine et Amodiaquine (SP + AQ) sont des antipaludiques longtemps utilisés dans la prévention et le traitement du paludisme et plusieurs études ont montré la présence à des niveaux différents des marqueurs de résistance à ces molécules chez *P. falciparum*. Ce mécanisme de résistance pourra à la longue faire perdre les bénéfices de la CPS dans les zones où la fréquence de ces marqueurs serait très élevée [9,10]. D'où la nécessité d'explorer parmi les CTA déjà disponibles et efficaces d'autres molécules pouvant représenter un plan B en cas de prolifération de la résistance de *P. falciparum* à la SP et à l'AQ dans les pays où la CPS est partie intégrante de la politique nationale de lutte contre le paludisme. Ainsi, une étude pilote menée au Burkina a montré que la Dihydroartémisinine – Pipéraquline (DHA – PQ) serait un candidat pour la CPS dans les pays endémiques au paludisme [11].

Notre étude menée au Mali avait pour but de tester cette hypothèse sur une population d'enfants de moins de 10 ans dans le district sanitaire de Koulikoro.

Le présent travail a donc pour but d'évaluer l'efficacité thérapeutique de la SP + AQ et la DHA-PQ lors de la CPS pour faire face aux problèmes de réadaptation et de résistance de *P. falciparum* aux CTA dans trois aires de santé.

## **Question de recherche**

La DHA – PQ serait-elle autant efficace que la SP + AQ pour la CPS chez les enfants de moins de 10 ans ?

## **Hypothèse de recherche**

L'efficacité de la CPS avec l'utilisation de la DHA – PQ est non inférieure à celle observée avec la SP + AQ dans les pays d'endémie palustre.

## **1. OBJECTIFS**

### **2.1. Objectif général**

Évaluer l'efficacité de deux régimes de traitements pour la CPS (SP + AQ et DHA – PQ) dans le district sanitaire de Koulikoro au Mali.

### **2.2. Objectifs spécifiques**

- ✚ Déterminez les taux de couverture CPS en fonction du régime de traitement ;
- ✚ Comparer la prévalence et l'incidence du paludisme en fonction du régime de traitement ;
- ✚ Déterminer les effets secondaires en période post CPS en fonction du régime de traitement.

## 2. GENERALITES SUR LE PALUDISME

### 2.1. Définitions

#### Le paludisme

Erythrocytopathie hémolysante et fébrile due à la présence, au développement et à la multiplication dans le foie puis dans les hématies d'un hématozoaire du genre *plasmodium*, transmis par la piqûre infectante d'un moustique : l'anophèle femelle.

#### L'efficacité

Capacité à produire le maximum de résultats avec le minimum d'efforts et de dépenses [12].

#### L'incidence d'une maladie

Est une mesure de l'état de santé d'une population dénombrant le nombre de nouveaux cas sur une période donnée [13].

#### La prévalence

État de santé d'une population à un moment donné. La prévalence d'une maladie particulière représente ainsi le nombre de personnes atteintes par cette maladie à un instant donné [14].

### 2.2. Problématique

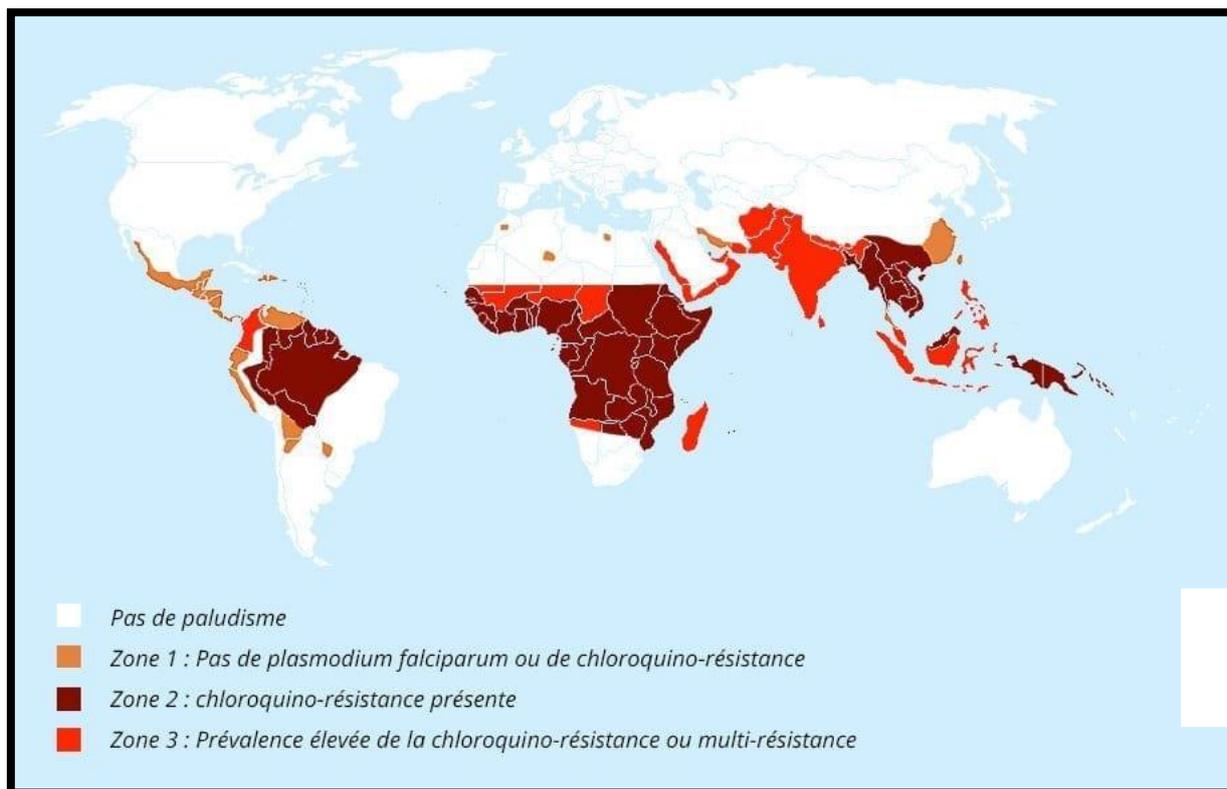
Le paludisme demeure un problème majeur de santé publique dans le monde. La situation s'est aggravée au cours des dernières décennies avec l'apparition et la propagation de zones de résistance du parasite aux antipaludiques les plus accessibles financièrement aux populations et la résistance du vecteur aux insecticides les plus couramment utilisés [15].

Le paludisme est la première cause de mortalité dans la plupart des pays d'Afrique au sud du Sahara. Cette zone représente toujours une part disproportionnée de la charge mondiale du paludisme. 80% des décès liés au paludisme surviennent dans 15 pays localisés en Afrique subsaharien y compris le Mali. En 2017, les statistiques font état de 2 097 797 cas de paludisme au Mali dont 673 574 cas graves. Les enfants demeurent les plus vulnérables. Avec près de 67 % de morts d'enfants par an, le fléau est la première cause de décès infantiles [16].

Selon le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP 2018), le paludisme est la cause de 40 % des consultations médicales au Mali. La maladie est grandement responsable du fort taux d'absentéisme dans les écoles. Car elle est la première urgence médicale parasitaire du fait de son taux important de morbi-mortalité surtout chez les jeunes enfants et chez les femmes enceintes [1].

## 2.3. Épidémiologie

### 2.3.1. Répartition géographique



**Figure 1** : Carte de la répartition mondiale du paludisme en 2020

La carte représentée par la figure 1 ci-dessus montre la répartition du paludisme dans le monde respectivement en 2017 et 2018. Le risque pour un voyageur de contracter le paludisme est extrêmement variable d'un pays à l'autre, voire d'une région à l'autre dans un même pays. C'est un facteur à prendre en compte lorsqu'on doit décider des mesures préventives appropriées [20].

### 2.3.2. Incidence et prévalence

La transmission du paludisme est élevée dans toute la zone intertropicale entre le 30° de latitude nord et le 30° de latitude sud, particulièrement en Afrique au sud du Sahara où le fardeau du paludisme demeure le plus important. Les populations les plus vulnérables des formes sévères du paludisme sont les enfants de moins de cinq ans ainsi que les femmes enceintes. Cependant, dans son rapport en 2017 sur le paludisme dans le monde (OMS, 2017), l'OMS a montré que dans les dix pays d'Afrique les plus durement touchés par la maladie auraient enregistré 3,5 millions de cas de paludisme supplémentaires par rapport à 2016, le nombre de cas de paludisme a été estimé à 219 millions dans le monde avec 435 000 cas de décès pendant cette année. Les

enfants de moins de 5 ans sont particulièrement vulnérables, et le fait que l'un d'eux meurt toutes les deux minutes de cette maladie évitable et guérissable est inacceptable.

Ces données confirment que nous ne sommes pas en bonne voie pour atteindre deux objectifs intermédiaires essentiels de la stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030, à savoir réduire de 40 % l'incidence du paludisme et la mortalité associée par rapport aux niveaux de 2015. Quelques progrès ont été accomplis grâce à la distribution massive de moustiquaires imprégnées d'insecticide, au développement des programmes de pulvérisation intra domiciliaire d'insecticide à effet rémanent, pour la prévention, et à une plus grande utilisation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine, pour le traitement [4].

#### **2.4. Groupes cibles**

Les différents groupes de la population ne présentent pas le même risque de contracter le paludisme. Certains groupes auraient donc un risque beaucoup plus élevé que d'autres de contracter le paludisme, et d'être atteint de la forme sévère de la maladie. Ce sont entre autres : les nourrissons, les enfants de moins de 5 ans, les femmes enceintes, les patients infectés par le VIH/sida. Les programmes nationaux de lutte antipaludique doivent prendre des mesures spéciales pour protéger ces groupes de population d'une infection palustre, en prenant en compte leurs circonstances particulières [21].

##### **Les Enfants**

Le paludisme de l'enfant apparaît après la disparition de la protection du nouveau-né par les anticorps maternels à 6 mois et le remplacement progressif de l'hémoglobine fœtal (HbF) par l'hémoglobine A (HbA) après l'âge de 3 mois. L'enfant acquiert une immunité labile et incomplète, au prix de nombreux épisodes palustres. Le paludisme est la première cause de mortalité infantile mondiale et la première cause des convulsions fébriles en Afrique noire [22]. Le diagnostic, parfois difficile, doit être envisagé devant tout syndrome fébrile, et insister d'emblée sur la nécessité d'un traitement rapide et efficace et sur le rôle protecteur d'une supplémentation en vitamine A.

## **2.5. Agents pathogènes**

Le paludisme est transmis par un protozoaire du genre *Plasmodium*. Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* touchant diverses espèces animales, mais seulement cinq de ces espèces sont inféodées à l'espèce humaine.

### ***Plasmodium falciparum***

C'est l'espèce plasmodiale la plus propagée et la plus redoutable au monde surtout dans les zones tropicales et subtropicales. Elle représente 85 à 90% de la formule parasitaire au Mali. Il est le parasite du paludisme le plus prévalent en Afrique subsaharienne. Il est à l'origine de 99 % des cas de paludisme estimés en 2016. Sa transmission est annuelle dans les régions équatoriales avec des recrudescences saisonnières, tandis que celle-ci ne survient qu'en période chaude et humide dans les régions subtropicales. *P. falciparum* est responsable des formes cliniques potentiellement mortelles, notamment le neuropaludisme. Son incubation peut aller de 7-12 jours [31].

### ***Plasmodium malariae***

Il sévit en Afrique de manière beaucoup plus sporadique. Il est surtout responsable des reviviscences très tardives (jusqu'à 20 ans après le retour de la zone d'endémie). Les mécanismes physiopathologiques de ces formes tardives ne sont pas totalement élucidés, certains évoquent la présence de mérozoïtes latents dans les voies lymphatiques. Les manifestations cliniques dues à l'infection sont bénignes mais cette infection peut parfois entraîner des complications rénales. Son incubation peut aller de 15 à 21 jours.

## **2.6. Cycle biologique**

Le cycle se déroule successivement chez l'homme, hôte intermédiaire (phase asexuée) et chez l'anophèle, hôte définitif (phase sexuée). Chez l'homme le cycle est lui-même divisé en 2 phases. La phase hépatique ou pré-érythrocytaire ou exo-érythrocytaire correspondant à la phase d'incubation, cliniquement, asymptomatique, puis La phase sanguine ou érythrocytaire, correspond à la phase clinique de la maladie [28]. Cette deuxième phase rend possible d'autres modes de contamination telles que la transmission congénitale, la transmission transfusionnelle, par greffe d'organe [36]. Les facteurs favorisant la transmission sont la température, l'eau, l'humidité et facteurs anthropiques (barrage, irrigations, déforestation, transports, migration, etc.) [37].

## **Chez l'Homme**

### ❖ **Schizogonie pré-érythrocytaire**

Elle correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique. Les sporozoïtes inoculés par l'anophèle femelle lors de son repas sanguin restent pendant une trentaine de minutes maximum dans la peau, la lymphe et le sang, puis envahissent les hépatocytes en quelques minutes grâce à une interaction entre la protéine majeure de la surface du sporozoïte (CSP) et un récepteur spécifique situé sur la membrane plasmique de l'hépatocyte du côté de l'espace de Disse (espace en contact avec le sang circulant).

Le sporozoïte entre alors en phase de réplication au sein de la vacuole parasitophore et de la prolifération intracellulaire qui repousse en périphérie le noyau de la cellule. Ce dernier finit par constituer une masse multi nucléée appelée schizonte (schizonte hépatocytaire). Après quelques jours de maturation, ces schizontes éclatent et libèrent de milliers de mérozoïtes dans la circulation sanguine. Cette phase de multiplication est asymptomatique et dure de 8 à 15 jours selon les espèces. La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes [31]. Dans les infections à *P. vivax* et à *P. ovale*, on peut observer les formes dormantes appelées hypnozoïtes (schizogonie hépatique retardée) entraînant la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs mois après l'infection, expliquant ainsi les rechutes tardives observées avec deux espèces.

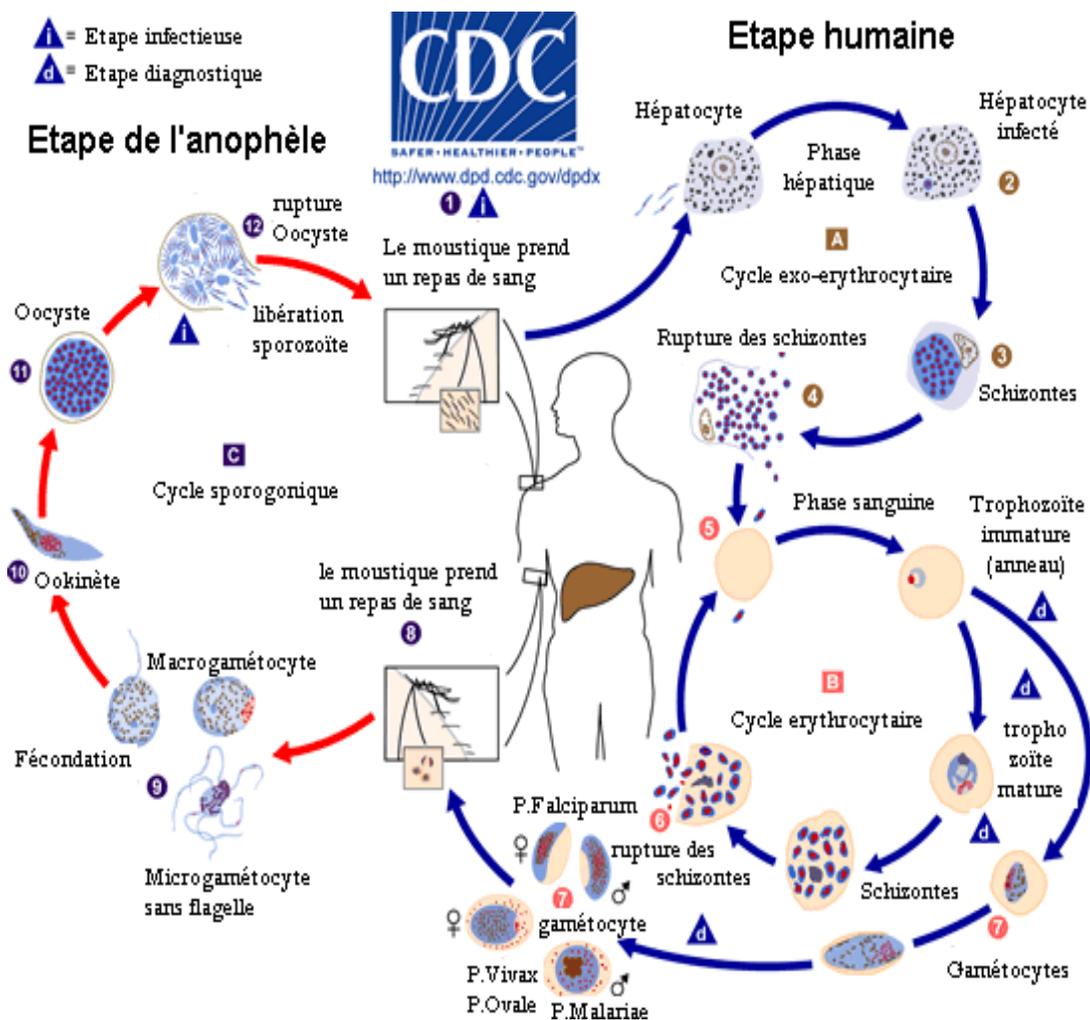
### ❖ **Schizogonie érythrocytaire**

Elle correspond à la phase clinique de l'infection palustre, les symptômes sont d'intensités variables en fonction du profil immunitaire de la personne infectée. Les mérozoïtes libérés lors de la rupture des schizontes hépatocytaires vont débiter le cycle sanguin asexué de prolifération en infectant les érythrocytes. Le mérozoïte pénètre grâce à un processus parasitaire actif et se différencie au sein de la vacuole parasitophore en anneau, puis en trophozoïte, stade à partir duquel une intense phase répliative commence. Il donne alors naissance au schizonte qui, après une segmentation montre une forme caractéristique de rosace, entraînant la destruction des globules rouges et la libération de 8 à 32 mérozoïtes. Ces mérozoïtes vont rapidement réinfecter d'autres érythrocytes sains et commencer un nouveau cycle de réplication. L'ensemble de ce cycle dure 48 à 72 heures selon l'espèce plasmodiale. L'apparition des gamétocytes a lieu après un certain nombre de cycles, généralement vers la deuxième semaine qui suit l'infection et ces formes peuvent persister plusieurs semaines après la guérison. Certains mérozoïtes subissent une maturation accompagnée d'une différenciation sexuée et se transforment en gamétocytes mâle et femelle. À la suite d'une nouvelle piqûre lors de son repas sanguin, les gamétocytes

mâles et femelles (au dimorphisme sexuel marqué) sont ingérés par l'anophèle pour un nouveau cycle [31,32].

### Cycle chez le moustique (sporogonie)

Les gamétocytes ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté, se transforment en gamètes mâle et femelle qui fusionnent en un œuf libre, mobile, dénommé ookinète. Cet ookinète quitte la lumière du tube digestif, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac et se transforme en oocyste. Les cellules parasitaires se multiplient à l'intérieur de cet oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. Ces sporozoïtes sont les formes infectantes, prêtes à être inoculées avec la salive du moustique lors d'un repas sanguin sur un hôte vertébré. La durée du développement sporogonique du *Plasmodium* varie en fonction des conditions climatiques : entre 9 et 20 jours pour *P. falciparum* (30°C et 20°C), un peu plus rapide pour *P. vivax* à températures équivalentes (l'espèce tolère aussi des températures plus basses : 18 °C), plus long pour *P. malariae*. Chez le moustique, l'ensemble de ce cycle se déroule de 9 à 40 jours, suivant la température extérieure et les espèces en cause. La durée de vie de l'anophèle est d'environ 30 jours [31].



**Figure 2 :** Cycle biologique du Plasmodium [38]

## 2.7. Formes cliniques

Plusieurs formes cliniques sont à ce jour connues. Nous allons dans cet ouvrage, évoquer la forme clinique ayant un impact direct sur notre étude. Les différentes formes cliniques sont entre autres, le paludisme chez l'enfant ; chez l'adulte ; chez la femme enceinte ; le paludisme sous chimio prophylaxie ; le paludisme transfusionnel et post transplantation ; le paludisme et l'infection à VIH /Sida.

### 2.7.1. Paludisme chez l'enfant [40]

#### Paludisme de l'enfant (non encore prémuni en zone d'endémie)

Le paludisme de l'enfant apparaît après la disparition de la protection du nouveau-né par les anticorps maternels et le remplacement progressif de l'HbF par l'HbA, après l'âge de 3 mois. L'enfant acquiert Une immunité labile et incomplète, au prix de nombreux accès palustres graves. Il faut insister d'emblée sur la nécessité d'un traitement rapide et efficace et sur le rôle protecteur d'une supplémentation en vitamine A.

### Les accès palustres simples

Toute fièvre chez un enfant en zone d'endémie palustre doit faire évoquer le paludisme, elle peut être isolée ou accompagnée de signes digestifs (vomissements, diarrhée surtout chez le nourrisson), de céphalées, de convulsions,

La présence de convulsions ne doit pas être abusivement attribuée à une fièvre élevée, mais doit faire craindre l'installation d'un neuropaludisme.

### Les formes graves.

Trois formes cliniques graves prédominent : le neuropaludisme, l'anémie grave, la détresse respiratoire. Les facteurs de gravité sont : le neuropaludisme (profondeur du coma, convulsions répétées, âge < 3 ans, parasitémie > 20%), et l'hypoglycémie attribuée au paludisme. En zone d'endémie, plus de 90 % des décès sont observés chez des enfants.

### Le paludisme congénital

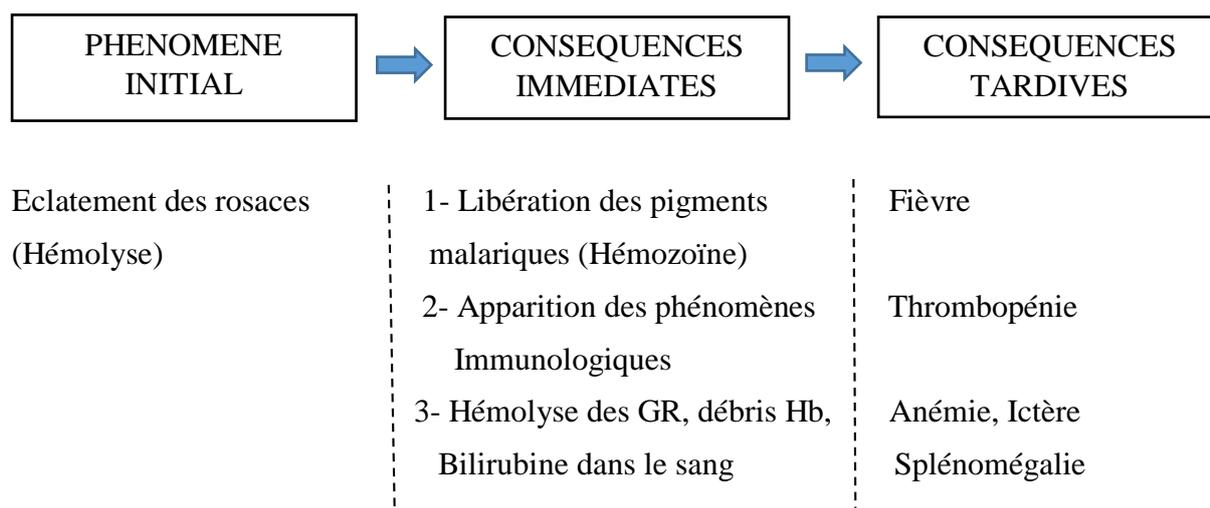
La réalité de l'infection transplacentaire du nouveau-né est admise, liée au passage de globules rouges parasités du placenta. Le paludisme congénital-maladie est rare. Il apparaît après un délai variable de 5 à 60 jours et le signe clinique constant est la fièvre.

## 2.8. Physiopathologie

### Physiopathologie du paludisme simple

Les symptômes du paludisme commencent à partir du stade intra-érythrocytaire du cycle de développement du parasite. Les manifestations cliniques sont dues à des interactions entre le parasite et l'hôte entraînant la destruction des hématies hôtes et la libération simultanée et massive des formes mérogoniques. La périodicité des schizogonies permet donc la distinction entre les fièvres tierces (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*) et quartes (*P. malariae*) chez l'homme [42].

La fièvre est surtout liée à la libération d'une substance pyrogène (hémozoïne) lors de l'éclatement des globules rouges parasités. Des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, l'IL-2, l'IL-6 et TNF- $\alpha$ ) sont produites au cours de cette interaction entraînant aussi des effets pyrogènes [21]. La destruction des globules rouges conduit à l'anémie d'installation progressive ainsi que d'autres mécanismes auto-immunitaires tels que la fixation de l'antigène plasmodial soluble sur les membranes érythrocytaires, l'action de facteurs plasmatiques libérés par les parasites fragilisant les parois érythrocytaires et l'activité opsonisante d'autres produits du métabolisme parasitaire favorisant la phagocytose des hématies par les monocytes [43].



**Figure 3** : Physiopathologie du paludisme simple

La physiopathologie du paludisme est encore imparfaitement connue mais les répercussions de l'infection palustre sur certains organes ont été bien décrites [28,41].

➤ **Le sang**

La phase de schizogonie érythrocytaire entraîne une hémolyse responsable d'une anémie d'installation progressive grave chez les jeunes enfants et les femmes enceintes. L'hémoglobine libérée par l'hémolyse provoque une surcharge rénale et est partiellement transformée en bilirubine dans le foie. L'excès est éliminé dans les urines entraînant une hémoglobinurie. D'autre part l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite amène la précipitation dans son cytoplasme de granules de pigment (hémozoïne). Le pigment, accumulé dans le cytoplasme du schizonte, est relargué dans le plasma lors de la libération des mérozoïtes.

Il est alors phagocyté par les monocytes-macrophages et les polynucléaires neutrophiles (leucocytes mélanifères).

L'hémosidérine, de couleur jaune sombre, provient de la transformation de l'hémoglobine et de l'hémozoïne par les histiocytes dont la libération lors de l'éclatement du globule rouge est en partie responsable de la fièvre. Les plaquettes sont séquestrées par des mécanismes, encore mal précisés, probablement immunologiques. La conséquence en est une thrombopénie, perturbation biologique fréquemment observée au cours du paludisme.

➤ **La rate**

La rate est hypertrophique, molle et congestive. Sa couleur caractéristique, rouge foncé, parfois brune est due à l'accumulation du pigment internalisé par les phagocytes. L'augmentation de volume est provoquée par l'hypertrophie de la pulpe blanche (lymphocytes, cellules réticulaires, macrophages). L'activité phagocytaire concerne les globules rouges parasites, les débris cellulaires, le pigment parasitaire. Histologiquement, au cours du paludisme viscéral évolutif, la rate est énorme, fibro-congestive et foncée à la coupe avec une hyperplasie lymphoïde et histiocytaire mais les parasites y sont rares.

➤ **Le foie**

La schizogonie exo-érythrocytaire ne produit aucune lésion inflammatoire. La destruction par les schizontes d'un certain nombre de cellules parenchymateuses passe inaperçue.

On observe une hyperplasie des cellules de Kupffer chargées de la phagocytose des débris cellulaires et de l'hémozoïne, associée à des dépôts d'hémosidérine. Ultérieurement les dépôts de pigment envahissent les espaces portes au sein d'infiltrats lympho-histiocytaires.

 **Physiopathologie du Paludisme grave**

Les concepts physiopathologiques du paludisme grave font intervenir trois mécanismes principaux : Le phénomène de **séquestration** (Auto-agglutination, Rosetting, Cytokines macrophagiques).

Le neuropaludisme et l'anémie sont les complications majeures du paludisme à *P. falciparum*. Les mécanismes physiopathologiques évoqués pour expliquer l'apparition de ces formes graves sont la séquestration d'hématies parasitées par des formes matures de *Plasmodium* et l'intervention de cytokines ou autres médiateurs [31,41]. La séquestration est le mécanisme prépondérant du neuropaludisme. Elle peut être schématiquement décomposée en plusieurs phénomènes :

➤ **Le phénomène de l'auto- agglutination**

Il s'agit d'un regroupement des érythrocytes infectés entre eux pour former des micros agrégats susceptibles d'obstruer les capillaires profonds. L'auto-agglutination des hématies parasitées a été observée sur de nombreuses souches de *P. falciparum* étudiées en culture au laboratoire. Ce phénomène a été observé chez les patients porteurs de forte parasitémie en dehors de tout phénotype d'adhésion [44,45].

➤ **Le phénomène de formation des rosettes ou « rosetting »**

Les hématies parasitées ont la faculté d'attirer au tour d'elles des hématies non-infectées pour former des rosettes : c'est le phénomène de « rosetting ». Il aboutit à la formation d'un agrégat qui contribue à l'obstruction des petits vaisseaux sanguins. Ce phénomène a été bien étudié in-vitro sur des lignées cellulaires (fibroblastes). La formation de rosettes constitue un mode de protection pour le parasite contre le système phagocytaire de la rate et exerce un effet délétère pour l'hôte par blocage du flux sanguin [45].

➤ **Le phénomène de cytoadhérence**

La cytoadhérence correspond à l'adhésion des hématies parasitées aux cellules endothéliales vasculaire ou aux cellules trophoblastiques placentaire [41]. C'est le mécanisme qui a été le mieux étudié ces dernières années. Ce phénomène permet au *Plasmodium* de se développer plus facilement grâce à un environnement gazeux favorable, d'échapper à la clairance splénique et provoquer l'obstruction des micro-vaisseaux surtout au niveau cérébral qui semble être la principale cause du neuropaludisme. La séquestration entraînerait une dilatation des micro-vaisseaux par la libération du monoxyde d'azote (NO), responsable de l'œdème cérébral et pulmonaire [45]. Les hématies parasitées expriment à leur surface des protubérances (knobs) qui semblent jouer un rôle important dans leur adhésion aux cellules endothéliales [48]. L'adhésion des hématies parasitées à ces récepteurs entraîne leur séquestration à l'intérieur de la microcirculation. La séquestration permet aux hématies parasitées d'échapper à la clairance splénique et contribue à la gravité du paludisme [23].

## **2.9. Diagnostics**

### **2.9.1. Diagnostic Positif**

#### **Clinique**

➤ **Paludisme Simple**

La phase clinique de l'infection palustre 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 la diarrhée) [49]. L'examen clinique est à ce stade souvent normal, le foie et la rate ne sont palpables qu'ultérieurement, et les urines sont foncées. La maladie peut évoluer en quelques heures de la forme simple aux formes compliquées rapidement mortelle en l'absence d'une prise en charge adaptée. En conséquence, le diagnostic du paludisme est une urgence médicale. L'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. En pratique, elle n'est observée de manière typique que dans le paludisme à *P. vivax*, à *P. ovale* et à *P. malariae*, faisant suite à un accès de primo invasion non traitée, mais pouvant survenir longtemps après l'épisode fébrile initial [49].

#### ➤ **Paludisme Grave et Complicé**

Le paludisme à *P. falciparum* du sujet non immun (jeune enfant en zone d'endémie, femme enceinte, expatriés, voyageurs) est potentiellement mortel. Le décès, quand il survient, est secondaire à la défaillance aiguë d'une ou de plusieurs fonctions, et ce, parfois même si la mise en place d'un traitement étiologique cours de l'accès palustre : troubles de la conscience, prostration et convulsions. Non traité, le neuropaludisme est mortel en deux ou trois jours. Avec une prise en charge adaptée, la mortalité reste lourde (10 à 30%). Lorsqu'elle est obtenue, la guérison se fait généralement sans séquelle, sauf chez l'enfant (5 à 10 % de séquelles définitives). Le pronostic global repose essentiellement sur la rapidité du diagnostic [37].

#### ➤ **Critères de gravité définis par l'OMS [36,38]**

L'OMS a défini des critères de gravité du paludisme. La présence d'un seul de ces critères, clinique ou biologique, associé à la présence de formes asexuées de *P. falciparum* dans le sang, fait porter le diagnostic d'accès palustre grave. s'avère efficace. Seule l'instauration rapide d'une réanimation adaptée peut alors sauver le malade. Il est donc absolument fondamental de connaître les critères de gravité du paludisme à *P. falciparum* pour identifier les patients qui justifient d'une hospitalisation en urgence, si nécessaire dans une Unité de Soins Intensifs. Un paludisme grave peut donc prendre différentes formes cliniques dont la plus importante est l'atteinte cérébrale. On regroupe sous le terme de neuropaludisme ("cerebral malaria" chez les anglo-saxons) toutes les manifestations neurologiques conséquences de l'atteinte cérébrale au

**Tableau I** : Critères de gravité du paludisme à plasmodium falciparum [41].

<b>Troubles de la conscience</b>	Score de Glasgow modifié $\leq 9$ chez l'adulte et enfants de plus de 5 ans Score de Blantyre $\leq 2$ chez le petit enfant
<b>Convulsions répétées</b>	$\geq 2/24$ heures (malgré la correction de l'hyperthermie)
<b>Prostration</b>	Extrême faiblesse Ou chez l'enfant : impossibilité de tenir assis pour un enfant en âge de le faire, ou de boire pour un enfant trop jeune pour tenir assis.
<b>Détresse respiratoire</b>	Définition clinique
<b>Ictère</b>	Clinique ou biologique (bilirubine $> 50 \mu\text{mol/L}$ )
<b>Hémoglobinurie macroscopique</b>	Urines rouge foncé ou noires ; hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette. Absence d'hématurie microscopique
<b>Collapsus circulatoire</b>	TAS $< 80\text{mmHg}$ chez l'adulte TAS $< 50\text{mmHg}$ chez l'enfant
<b>Œdème pulmonaire</b>	Définition radiologique
<b>Saignement anormal</b>	Définition Clinique
<b>Anémie grave</b>	Adulte : Hb $< 7\text{g/dl}$ ou Hte $< 20\%$ Enfant : Hb $< 5\text{g/dl}$ ou Hte $< 15\%$
<b>Hypoglycémie</b>	Glycémie $< 2,2 \text{ mmol/L}$
<b>Acidose métabolique</b>	Ph $< 7,35$ ou bicarbonates $< 15\text{mmol/L}$
<b>Hyperlactatémie</b>	Lactates plasmatiques $> 5 \text{ mmol/L}$
<b>Hyperparasitémie</b>	$> 40\%$ / sujet non immun
<b>Insuffisance rénale</b>	Créatininémie $> 265 \mu\text{mol/L}$ après réhydratation Ou diurèse $< 400 \text{ ml/24h}$ chez l'adulte ( $< 12\text{mL/kg/24h}$ chez l'enfant)

### Biologie [41]

C'est un diagnostic d'urgence qui repose sur la mise en évidence des formes érythrocytaires de *Plasmodium* sur un prélèvement de sang périphérique. Le résultat doit être obtenu dans un délai maximal de 2 heures avec un contact direct entre le médecin prescripteur et le biologiste.

Il existe deux principaux prélèvements et le plus simple consiste à recueillir, sur une lame porte-objet de microscope, une ou deux gouttes de sang par pique au doigt (face latérale de l'annulaire), au lobe de l'oreille ou au talon (chez l'enfant) et de confectionner immédiatement les étalements (frottis minces et/ou goutte épaisse).

### ➤ **Goutte épaisse**

#### • **Principe**

La goutte épaisse consiste à réaliser un étalement épais de sang circonscrit dans un cercle d'environ un centimètre de diamètre sur une lame porte-objet dégraissée. La goutte de sang est défibrinée, séchée puis colorée au Giemsa. L'hémoglobine est dissoute, et seule reste visible au microscope, les parasites et les globules blancs. La solution de Giemsa colore le cytoplasme des *plasmodies* en bleu alors la chromatine composante du noyau est colorée en rouge intense.

#### • **Intérêt**

La Goutte épaisse permet de poser le diagnostic biologique et de quantifier la parasitémie. Elle est très sensible.

Cette technique très ancienne reste **la méthode de référence**. Elle consiste à examiner quelques µl de sang après hémolyse des globules rouges et coloration selon la méthode de Giemsa. C'est une excellente technique mais de réalisation un peu délicate et qui nécessite une bonne expérience pour la lecture.

Le diagnostic d'espèce n'est pas toujours possible. Le nombre de parasites pour 200 leucocytes doit être compté.

### ➤ **Frottis mince**

#### • **Principe**

Le Frottis mince est une technique qui permet de faire plus rapidement et plus facilement la reconnaissance des espèces grâce à l'observation de la morphologie du parasite et de l'érythrocyte parasité. Il nécessite une fixation au méthanol, suivie de la coloration au Giemsa. Une goutte de sang (3µl environ) est étalée sur une lame porte objet et colorée après fixation au méthanol.

La lame est colorée selon la méthode de May-Grunwald-Giemsa ou par du Giemsa après fixation à l'alcool. Les parasites, colorés en rouge (noyau) et bleu (cytoplasme) sont retrouvés à l'intérieur des globules rouges (pas d'hémolyse dans cette technique).

Le diagnostic positif et le diagnostic d'espèce s'en trouvent facilités.

Par contre la quantité de sang examinée est plus faible que la quantité de sang sur une goutte épaisse et cette méthode peut être mise en défaut en cas de parasitémie faible (sensibilité théorique 20 à 30 fois moindre qu'avec la goutte épaisse).

### ➤ Tests de diagnostic rapide

Les tests de diagnostic rapide (TDR) du paludisme permettent de détecter les antigènes spécifiques issus des stades sanguins des parasites du paludisme. La présence de l'antigène est indiquée par une ligne de résultat sur une bande de nitrocellulose. Les TDR constituent un support utile pour un diagnostic clinique du paludisme et une solution de remplacement valable à l'examen microscopique pour le diagnostic clinique du paludisme simple, en particulier en l'absence de services de microscopie de qualité. La sensibilité et la spécificité des TDR pour détecter le paludisme à *falciparum* et *vivax* sont comparables à celles de la microscopie de champ.

Les tests de diagnostic rapide (TDR) peuvent permettre de diagnostiquer rapidement le paludisme dans des contextes où les examens microscopiques fiables sont impossibles ou impraticables.

Les TDR détectent les antigènes libérés dans le sang par les parasites responsables du paludisme. En présence de ces antigènes, le test devient positif. S'ils sont absents, le test est négatif. Certains antigènes sont produits par une espèce unique de parasite (*Plasmodium falciparum*, par exemple), tandis que d'autres sont émis par l'ensemble des espèces plasmodiales (y compris *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. knowlesi*) tels que l'aldolase et le lactate déshydrogénase de plasmodium. Les TDR les plus largement utilisés pour détecter *P. falciparum* ne visent que les antigènes HRP2, qui s'éliminent relativement lentement ; ces TDR peuvent donc rester positifs pendant plusieurs jours après la négativation de la parasitémie (15 à 21 jours). Cet aspect peut être utile pour le dépistage des patients atteints de paludisme grave ayant reçu un prétraitement antipaludique et chez lesquels la parasitémie a chuté au-dessous du seuil de détection par les méthodes microscopiques.

## 2.9.2 Diagnostic Différentiel [49]

**Tableau II** : diagnostics différentiels du paludisme

Accès palustre Simple	Paludisme grave
Syndrome grippal	Méningite
Infection respiratoire aigue	Méningo-encéphalite
Gastroentérite aigue	Leucémie
Appendicite	Fièvre typhoïde
Hépatite virale	Sepsis
Dengue	-

### **2.9.3. Diagnostic Etiologique**

Le diagnostic étiologique est fonction de l'espèce de plasmodium.

### **2.10. Evolution [50]**

#### **Eléments de surveillance**

- **Eléments cliniques** : Température, diurèse, pouls, saturation, tension artérielle
- **Eléments paracliniques** : Urée, créatinémie, GE, NFS ...

L'évolution sous traitement est favorable sans séquelles en quelques jours. Elle peut tout de même évoluer vers les séquelles voire le décès, avec ou sans traitement.

### **2.11. Traitement**

La lutte antipaludique a été définie comme étant l'ensemble des mesures destinées à supprimer, ou réduire la mortalité, la morbidité dues au paludisme. Elle comporte des actions préventives et des actions curatives.

#### **2.11.1. Actions préventives [41]**

Les mesures préventives visent à se protéger soit contre l'infection, soit contre le développement de la maladie chez les individus infectés. Il n'existe actuellement aucun vaccin autorisé sur le marché contre le paludisme ou aucun autre parasite de l'homme. Un vaccin expérimental contre *P. falciparum*, connu sous le nom de RTS, S/AS01 qui est le seul à avoir atteint la phase 3. En 2015, l'Agence européenne du médicament a rendu un avis favorable pour utiliser le vaccin RTS, S/AS01 (Mosquirix®) en Afrique, qui est un vaccin contre le paludisme et l'hépatite virale B, le « S » situé après la virgule désignant l'antigène HBs. L'OMS a confirmé en 2016 que le vaccin RTS, S/AS01 sera déployé en Afrique subsaharienne, dans le cadre de projets pilotes dès 2018. Toutefois, ce vaccin n'étant que partiellement efficace viendra renforcer les mesures de prévention, de diagnostic et de traitement recommandées par l'OMS, auxquelles il ne se substituera pas.

#### **Mesures de protection personnelle (individuelles ou familiales)**

Ces mesures de protection doivent être associées à une protection contre les piqûres de moustiques à partir du coucher du soleil, c'est la première ligne de défense vis-à-vis du paludisme.

➤ **A l'extérieur des habitations**

- ✓ Porter des vêtements longs le soir ;
- ✓ Mettre des répulsifs sur les parties découvertes (produits à base de DEET 30 à 50%, IR3535 20 à 35%, ou Picaridine 20 à 30%) ; « Attention au choix des produits chez l'enfant et la femme enceinte »
- ✓ Utiliser des tortillons fumigènes ;

➤ **A l'intérieur des habitations**

- ✓ Installé des moustiquaires aux portes et aux fenêtres ;
- ✓ Dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide ;
- ✓ Pulvérisation intra domiciliaire des habitations en utilisant des insecticides à effet rémanent ;
- ✓ À défaut de moustiquaire de lit (qui assure incontestablement la protection mécanique la plus efficace), on peut, si on dispose d'une climatisation, associer climatisation et insecticide.

 **Mesures collectives**

- ✓ Gestion environnementale en vue de limiter la transmission ;
- ✓ La lutte anti vectorielle au niveau des pays : contrôle des gîtes à moustiques ;
- ✓ Pulvérisation intra domiciliaire d'insecticide ;
- ✓ L'utilisation généralisée de moustiquaires imprégnées à longue durée d'action (MILDA) dans toute la population, plus prioritairement chez les plus exposés (enfants et femmes enceintes) et par une prise en charge rapide et adaptée des accès palustres ;
- ✓ La promotion de l'hygiène et de l'assainissement ;
- ✓ Chimio-prévention du paludisme saisonnier chez les enfants de 3 à 59 mois (CPS) ;
- ✓ La destruction des gîtes larvaires par l'utilisation des larvicides ;
- ✓ Gestion de l'épidémie dans le cadre du système de la Surveillance Intégrée de la Maladie et la Riposte (SIMR) ;
- ✓ Communication et mobilisation sociale ;
- ✓ Collaboration avec d'autres programmes ;
- ✓ Contribution au renforcement du système de santé.

La chimio-prophylaxie individuelle s'adresse donc à toute personne à risque d'exposition en zone impaludée (femme enceinte, expatriés, voyageurs touristes ou migrants), elle n'empêche pas l'infestation clinique mais évite les formes graves, principale cause de mortalité.

### 2.11.2. Actions curatives

Les moyens mis en jeu sont fonction de l'accès palustre (simple ou grave), et nécessitent une politique économique et sociale onéreuse impliquant la participation de chacun pour une meilleure amélioration de la couverture sanitaire de la population.

#### **Traitement des accès palustres simples [41]**

Le paludisme simple se traite efficacement par voie orale. L'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) est recommandée par l'OMS depuis 2004. Elles permettent de traiter efficacement le paludisme simple en 3 jours. L'Agent de Santé Communautaire (ASC) prend en charge les cas avec ou sans fièvre, après confirmation par le TDR en y associant un traitement adjuvant en fonction du tableau clinique.

Les différentes options thérapeutiques recommandées par l'OMS sont les suivantes :

- **Artéméther-luméfantine** (Coartem©, dans tous les pays du monde),
- **Artésunate plus amodiaquine** (ASAQ©, dans les zones où le taux de succès thérapeutique de l'amodiaquine en monothérapie est supérieur à 80%),
- **Artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine** (Artecon©, dans les zones où le taux de succès thérapeutique de la SP en monothérapie est supérieur à 80%),
- **Traitement adjuvant**
  - ✓ Paracétamol 500 mg : 15 à 20 mg/kg toutes les 6 heures ;
  - ✓ Fer 200mg : 2 comprimés/jour (adulte) ou 10 mg /kg/jour (enfant) si anémie ;
  - ✓ Acide folique 5mg : 1 comprimés/jour si anémie,
  - ✓ Enveloppement humide.

**Tableau III** : Présentation / Posologie Artemether 20 mg - Lumefantrine 120 mg, comprimé [51]

Tranches d'âge/Poids	Jour 1		Jour 2		Jour 3	
	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir
<b>05 - 14 Kg (2 mois à 3 ans)</b>	1cp	1cp	1cp	1cp	1cp	1cp
<b>15 - 24 Kg (4 à 6 ans)</b>	2 cp	2 cp	2 cp	2 cp	2 cp	2 cp
<b>25 – 34kg (7à 10 ans)</b>	3 cp	3 cp	3 cp	3 cp	3 cp	3 cp
<b>≥ 35 Kg et adultes</b>	4 cp	4 cp	4 cp	4 cp	4 cp	4 cp

**Tableau IV** : Présentation et Posologie de l'Artesunate-amodiaquine [51]

Intervalle de poids (Intervalle d'âge approximatif)	Présentation	Jour 1	Jour 2	Jour 3
≥ 4,5kg à <9kg (2 à 11 mois)	25mg/67,5mg blister de 3 cp	1 cp	1 cp	1 cp
≥ 9kg à <18kg (1 à 11 ans)	50mg/135mg blister de 3 cp	1 cp	1 cp	1 cp
≥ 18kg à <36kg (6 à 13 ans)	100mg/270 mg blister de 3 cp	1 cp	1 cp	1 cp
≥ 36kg (14 ans et plus)	100mg/270 mg blister de 6 cp	2 cp	2 cp	2 cp

**Tableau V** : Présentation et Posologie de l'Artesunate plus sulfadoxine-pyriméthamine [52]

Intervalle de poids	Présentation Blister	Jour 1	Jour 2	Jour 3
5 à < 10 kg	3 cp AS50 + 1 cp SP	½ cp AS + ½ cp SP	½ cp AS	½ cp AS
10 à < 25 kg		1 cp AS + 1 cp SP	1 cp AS	1 cp AS
25 à < 50 kg	6 cp AS50 + 2 cp SP	2 cp AS + 2 cp SP	2 cp AS	2 cp AS
≥ 50 kg	12 cp AS50 + 3 cp SP	4 cp AS + 3 cp SP	4 cp AS	4 cp AS
	6 cp AS100 + 3 cp SP	2 cp AS + 3 cp SP	2 cp AS	2 cp AS

### Traitement des accès palustres graves

#### ➤ Accès palustre à *P. falciparum*

L'Artésunate injectable est le médicament de première intention dans la prise en charge du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte ainsi que chez l'enfant. Elle peut être administrée en injection intra veineuse (IV) ou intra musculaire (IM).

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

Pour les enfants de moins de 20kg : Artésunate 3mg/kg de poids corporel à l'admission (t = 0), puis 12 h et 24 h plus tard.

#### ❖ Procédure de dilution de l'Artésunate

Un (01) flacon d'Artésunate contient 60 mg d'Artésunate et sera préparé avec 1 ml de bicarbonate de sodium et 5 ml de chlorure de sodium, de telle sorte que la solution finale contienne 10 mg /ml d'Artésunate pour la voie IV. Il sera préparé avec 1ml de bicarbonate de

sodium et 2 ml de chlorure de sodium, de telle sorte que la solution finale contienne 20 mg /ml d'Artésunate pour la voie IM.

- Détacher le haut du flacon d'Artésunate et désinfecter le caoutchouc à l'aide de 10% polyvidone iodé ou d'un tampon d'alcool,
- Ouvrir à l'avance les deux ampoules de manière à pouvoir tenir dans les mains la seringue avec l'aiguille pendant le processus,
- Soutirer 1 ml du bicarbonate de sodium à 5 % dans une seringue et l'injecter dans le flacon d'Artésunate,
- Secouer jusqu'à ce que la poudre d'Artésunate soit complètement dissoute et que la solution devienne transparente. Ne pas secouer trop vigoureusement pour éviter toute formation de mousse à la surface de la solution. Si la solution est trouble ou s'il existe un précipité, la préparation parentérale doit être jetée,
- Soutirer 5 ml du chlorure de sodium à 0,9% dans une seringue et l'injecter dans le flacon d'Artésunate pour la voie IV,
- Soutirer 2 ml du chlorure de sodium à 0,9% dans une seringue et l'injecter dans le flacon d'Artésunate pour la voie IM,
- Soutirer le volume requis d'Artésunate du flacon (selon le schéma posologique),
- Jeter tout excédent de solution,
- La solution est administrée lentement par voie IV sur 2 à 3 minutes.

Si l'on n'a pas d'Artésunate injectable, il peut être remplacé par l'Artéméther ou la quinine.

Prendre le relais avec les CTA par voie orale dès que le malade peut avaler.

#### ❖ **Artemether**

Le traitement se fait sur 5 jours par voie intramusculaire. La posologie est de 3,2mg/kg de poids corporel en une injection à l'admission du malade suivi de 1,6mg/kg en une injection par jour pendant 4 jours.

En cas de non disponibilité de l'une ou l'autre présentation le clinicien utilise celui qui est disponible en tenant compte que 1 amp 80mg = 4 amp de 20mg. Prendre le relais avec CTA par voie orale dès que le malade peut avaler.

**Tableau VI** : Posologie de l'Artemether injectable chez les enfants de 0 - 5 ans : ampoules de 20 mg [51]

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

**Tableau VII** : Posologie de l'Artemether injectable chez les sujets de plus de 5 ans : ampoules de 80 mg [51]

Age	Poids	Jour 1	Jour 2	Jour3	Jour4	Jour5
6 -13 ans	16-35 kg	1 amp	½ amp	½ amp	½ amp	½ amp
14 ans et plus	≥ 35kg	2 amp	1 amp	1 amp	1 amp	1 amp

#### ❖ La Quinine

Elle est administrée par perfusion en intraveineuse (IV).

- D.D.C

20 mg de sel de quinine/kg à l'admission chez l'adulte et l'enfant.

(La dose de charge est administrée seulement lorsque le malade n'a pas pris de quinine dans les 24 heures précédentes ou la Méfloquine dans les 7 jours, si oui c'est la dose d'entretien qui est retenue).

- D.E

Enfants

**Posologie** : 10 mg/kg de sels de chlorhydrate de quinine (8,3mg base) dilués dans 10 ml/kg de sérum glucosé à 10 % (ou dextrose à 4,3% ou sérum salée à 0,9 % chez les diabétiques) Durée de la perfusion : 2 – 4 heures

Intervalle entre le début des perfusions : 8 heures

Passer à la voie orale avec les CTA dès que le malade peut avaler

**Ou**

**Posologie** : 15 mg/kg de sels de chlorhydrate de quinine (12,4 mg base) dilués dans 10 ml/kg de sérum glucosé à 10 % (ou dextrose à 4,3% ou sérum salée à 0,9 % chez les diabétiques) Durée de la perfusion : 2 – 4 heures

Intervalle entre le début des perfusions : 12 heures

Passer à la voie orale avec les CTA dès que le malade peut avaler.

Si le plateau technique ne permet pas de prendre en charge un cas de paludisme grave, administrer un traitement de pré transfert et référer le malade.

#### ❖ **Traitement pré transfert**

Le risque de mourir de paludisme grave est très élevé dans les premières 24 h.

Dans les pays endémiques le temps de transfert du malade vers un centre de prise en charge approprié est assez long et engendre un retard dans la mise en route du traitement ; temps durant lequel l'état du malade peut se détériorer pouvant entraîner le décès.

Le traitement pré transfert d'un patient atteint de paludisme grave consiste à administrer une première dose d'antipaludique efficace par voie parentérale ou rectale avant de transférer le malade dans une structure sanitaire pour une meilleure prise en charge.

- Artésunate capsule rectale, 10 mg/kg
- Artésunate IM, 2,4 mg/kg et 3 mg/kg pour les enfants de moins de 20 kg
- Artéméther IM, 3,2 mg/kg
- Sel de quinine IM, 20 mg/kg (à répartir, 10 mg/kg dans chaque cuisse) ou quinine base 16,6 mg/kg (à partir 8,3 mg/kg dans chaque cuisse)
- Base 16,6 mg/ Artesunate suppositoire

Enlever le suppositoire de l'emballage juste avant l'utilisation

Administrer le nombre requis de suppositoire d'Artésunate en raison de 10 mg/kg par voie rectale.

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

#### **Niveau de l'ASC :**

Devant un cas de paludisme grave l'ASC donne un traitement de pré transfert et réfère l'enfant pour des soins appropriés.

L'ASC placera l'Artésunate suppositoire en fonction du poids de l'enfant. Il fera aussi un enveloppement humide pour casser la fièvre.

**Tableau VIII** : Présentation et posologie de l'Artésunate suppositoire [51]

Age	Poids	Dose en mg	Nombre de capsule
0 – 1 an	4 – 9 kg	50mg	1 suppo de 50mg
2 – 3 ans	10 – 15 kg	100mg	2 suppo de 50 mg
4 – 5 ans	16 – 20 Kg	200mg	1 suppo de 200 mg
6 – 15 ans	21 – 35 kg	300mg	1 Suppo de 200 + 2 suppos de 50 mg
> 15 ans	> 35 kg	800mg	4suppo de 200mg

➤ **Accès palustre à *P. vivax*, *ovale*, *malariae* [41]**

La chloroquine est le traitement de choix : 25 mg/kg en 3 jours (J1 et J2 : 10 mg/kg, J3 : 5 mg/kg).

L'action hypnozoïtocide de la primaquine en fait le traitement des rechutes à *P. vivax* et *P. ovale*. Utilisée dans la cure radicale, la posologie recommandée par l'OMS est de 0,25 mg/kg/j (adulte : 15mg/j) pendant 14 jours, après 3 jours de chloroquine. La dose en prophylaxie terminale, qui consiste à traiter les personnes ayant été exposées à un fort risque d'infection par *P. vivax*, voire par *P. ovale*, est de 30 mg/j (0,5 mg/kg par jour pour les enfants) pendant 15 jours. Des souches de *P. vivax* résistantes à la chloroquine et à la primaquine ont été signalées. Les accès graves à *P. vivax* et à *P. knwolesi* sont traités comme les accès graves à *P. falciparum*. Depuis novembre 2017, un deuxième antimalarique gamétocytocide, la tafénoquine (Krintafel®) est approuvé pour le traitement du paludisme à *P. vivax*. Il permet à la posologie de 300 mg PO as à single dose 300 mg per os en dose unique le traitement radical (prévention des rechutes) du paludisme à *P. vivax* chez les patients âgés de 16 ans et plus qui reçoivent un traitement antipaludique approprié pour une infection aiguë.

 **Traitements spécifiques de quelques manifestations du paludisme [23]**

➤ **En cas de fièvre importante**

Paracétamol en perfusion ou en injection : 15mg/kg soit (1, 5 multiplier par poids) en IVD ; à répéter toutes les 6 heures jusqu'à ce qu'elle revienne à la normale.

➤ **En cas de convulsion ou trouble de la conscience**

Pas de prévention systématique, traitement des crises : diazépam (VALIUM®) IVL 0,3 mg/kg ou intra rectal 0,5 mg/kg, Si les convulsions persistent on administre le phénobarbital (GARDENAL®) en raison de 10 à 20mg/kg.

Si état de mal convulsif : sédation et ventilation mécanique

- **En cas d'anémie sévère (taux d'Hb < 6 g/dl chez les enfants et un taux d'Hb < 8 g/dl chez l'adulte)**

Administration du sang total en urgence : 20ml/kg de poids de sang total ou 10ml/kg de culot globulaire chez les enfants.

L'administration de sang trop rapide peut être fatale surtout chez les enfants si l'anémie est sévère, pour cela on peut adjoindre du furosémide (1-2mg/kg) ou autre diurétique à la transfusion.

- **En cas d'hypoglycémie**

3ml/kg pour le sérum glucosé 10% ou 1ml/kg pour le sérum glucose à 30%. Lorsque l'administration par IV est impossible ; on administre du glucose ou toute autre solution sucrée par la sonde naso- gastrique.

- **En cas de déshydratation importante**

100ml/kg de solution de ringer lactate 2 ou 4 heures puis on réévalue le malade après pour déterminer ; les besoins hydriques et l'état de déshydratation.

- **En cas de vomissement important**

Métoclopramide injectable 0,4 mg/kg (ou Primpéran) ou du metopimazine injectable (ou vogalène) : 1mg/kg par jour par IM ou par IV

- **En cas d'hémorragie par CIVD**

Plasma frais congelé

- **En cas d'insuffisance rénale**

Correction de l'hypovolémie, puis relance de la diurèse par le furosémide ; si échec : épuration extra - rénale.

## **2.12. Chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS)**

Autrefois appelée « traitement préventif intermittent du paludisme chez les enfants », la CPS est une nouvelle intervention recommandée par l'OMS depuis Mars 2012 dans les zones d'endémie palustre. Adoptée au Mali par le ministère de la santé en 2014 dans tout le pays. », et définie comme étant « l'administration intermittente d'un traitement complet par un

médicament antipaludique pendant la saison de haute transmission du paludisme pour éviter la maladie.

Cette stratégie devrait être mise en œuvre pendant la période de forte transmission du paludisme, lorsque l'incidence de la maladie est importante. Elle consiste à administrer une dose unique de SP accompagnée d'un traitement de trois jours avec l'AQ une fois par mois pendant 3 à 4 mois au cours de la saison de transmission du paludisme chez les enfants âgés de 3 à 59 mois l'objectif étant de maintenir des concentrations thérapeutiques du médicament antipaludique dans le sang pendant la période où le risque de contracter le paludisme est plus élevé. Elle assure une prévention sûre et efficace contre les cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqués chez les enfants de 3 à 59 mois dans la zone de forte de transmission saisonnière [54].

La recommandation stratégique de l'OMS pour la CPS se fonde sur les résultats de sept études réalisées dans des zones de forte transmission saisonnière du paludisme dans les régions sahéliennes et subsahéliennes de l'Afrique subsaharienne entre 2002 et 2011 [53]. Ces études montrent que la CPS avec administration mensuelle de SP + AQ chez les enfants âgés de 3 à 59 mois pendant une période allant jusqu'à quatre mois au cours de la saison de forte transmission du paludisme :

- Évite environ 75 % de l'ensemble des accès palustres ;
- Évite environ 75 % des accès palustres graves ;
- Pourrait entraîner une diminution de la mortalité de l'enfant d'environ 1 pour 1000 ;
- Réduit probablement l'incidence de l'anémie modérée [54].

Cependant, il faut noter que les conséquences de l'administration de la CPS pendant plusieurs années n'ont pas encore été évaluées ; et on n'a pas signalé d'évènements indésirables graves qui sont probablement rares. A part des vomissements juste après la prise des molécules SP et AQ, certaines affections cutanées non graves et qui disparaissent d'elles-mêmes sans laisser des séquelles. Une étude réalisée en Gambie avec la distribution communautaire de la combinaison sulfadoxine-pyriméthamine et Amodiaquine en TPI chez les enfants de 6 ans et moins a donné une efficacité de 87% contre le paludisme [55]. Selon une revue par Greenwood, chez les enfants plus jeunes (âge inférieur à 5 ans) le traitement intermittent préventif réduit la mortalité infantile liée au paludisme de 40% [56].

Ces différentes études ont permis à l’OMS de recommander la stratégie de la chimio prévention du paludisme saisonnier avec la sulfadoxine-pyriméthamine et l’amodiaquine chez les enfants cible pour les régions :

- Où plus de 60 % de l’incidence annuelle du paludisme sont enregistrés sur quatre mois
- Où la morbidité palustre représente la majeure partie de la morbidité chez l’enfant
- (Incidence > 10 cas de paludisme pour 100 enfants au cours de la saison de transmission)
- Où l’efficacité antipaludique de la SP et de l’AQ est conservée.

Excepté :

- Un enfant souffrant d’une maladie fébrile aiguë ou d’une maladie grave, incapable de prendre des médicaments par voie orale ;
- Un enfant séropositif pour le VIH et recevant du cotrimoxazole en traitement préventif
- Un enfant qui a reçu une dose de SP ou d’AQ au cours du mois précédent ;
- Et un enfant allergique à la SP ou à l’AQ [54].

Autrefois appelée « traitement préventif intermittent du paludisme chez les enfants », la CPS 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 ». Au Mali, le Ministère de la Santé a adopté la CPS en 2014 dans tout le pays.

La stratégie de la CPS consiste à administrer un maximum de quatre cycles de traitement de SP + AQ à intervalles d’un mois à des enfants âgés de 3 à 59 mois dans les régions de forte transmission saisonnière du paludisme [51]. La CPS avec SP + AQ procure un degré élevé de protection jusqu’à quatre semaines, ensuite la protection diminue rapidement. Il est par conséquent important de respecter un intervalle d’un mois (SP+AQ à J1, AQ J2 et à J3) entre les cycles de la CPS afin d’obtenir un niveau de protection élevé et de minimiser l’apparition de parasites du paludisme résistants à SP + AQ.

### **Doses de SP et AQ**

Pour des raisons pratiques, les doses de SP et AQ pour la CPS sont basées sur l’âge de l’enfant : l’information sur l’âge est plus facile à obtenir que le poids dans des communautés rurales. Des études à grande échelle ont montré que l’administration de comprimés de 153 mg d’AQ

maximise le nombre d'enfants âgés de 3 à 59 mois recevant la dose nécessaire de 10 mg d'AQ par kilogramme de poids corporel.

Les doses de SP et AQ doivent être administrées comme suit :

- **Comprimé SP (500 mg + 25 mg)**

Les enfants âgés de 3 à 11 mois reçoivent un demi-comprimé en dose unique le premier jour.

Les enfants âgés de 12 à 59 mois reçoivent un comprimé entier en dose unique le premier jour.

- **Comprimé AQ (153 mg)**

Les enfants âgés de 3 à 11 mois reçoivent un demi-comprimé en dose quotidienne unique pendant 3 jours.

Les enfants âgés de 12 à 59 mois reçoivent un comprimé entier en dose quotidienne unique pendant 3 jours.

**NB :** Il importe de scinder soigneusement les comprimés si nécessaires. Si les deux moitiés ne sont pas égales, elles doivent être éliminées.

La protection contre le paludisme clinique est associée à l'administration des deuxième et troisième doses d'amodiaquine. Par conséquent, il importe qu'un enfant reçoive des doses complètes de SP + AQ pendant chaque cycle de traitement de CPS. La période d'administration de la CPS est définie de manière à cibler la période durant laquelle le risque de contracter le paludisme est le plus élevé pour les enfants. Par exemple, la CPS a été administrée en août, septembre et octobre dans des essais sur le terrain au Burkina Faso [56], alors qu'au Sénégal, elle a été administrée en septembre, octobre et novembre [57], couvrant la période où le risque de contracter le paludisme est le plus élevé. En 2016, 15 millions d'enfants vivant dans 12 pays d'Afrique sahélienne ont été protégés par des programmes de chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS) [58].

L'objectif est de maintenir les concentrations thérapeutiques de médicaments antipaludiques dans le sang pendant toute la période de plus grand risque. Cela réduira l'incidence du paludisme simple et grave et de l'anémie associée, ce qui aura pour résultat des enfants en meilleure santé et plus forts, capables de se développer et de grandir sans interruption des épisodes de la maladie. La CPS s'est avérée efficace, rentable et réalisable pour la prévention du paludisme chez les enfants dans les zones où la saison de transmission du paludisme ne dépasse pas quatre mois. Depuis son approbation par l'OMS, la CPS a permis de prévenir jusqu'à 75% des cas de paludisme [59].

**NB :** Manquer un cycle de traitement n’empêche pas un enfant de recevoir les médicaments lors du cycle suivant de la CPS, s’il n’y a pas de contre-indications.

En fonction de la date d’administration de la première dose de traitement, le deuxième cycle, le troisième et le quatrième (le cas échéant) devraient se succéder à intervalles d’un mois.

- **Premier cycle (premier mois)**

**Jour 0 :** dose unique de SP + première dose d’amodiaquine (par un agent de santé)

**Jour 1 :** deuxième dose d’amodiaquine (parent ou tuteur)

**Jour 2 :** troisième dose d’amodiaquine (parent ou tuteur)

- **Deuxième cycle (deuxième mois)**

**Jour 0 :** dose unique de SP + première dose d’amodiaquine (par un agent de santé)

**Jour 1 :** deuxième dose d’amodiaquine (parent ou tuteur)

**Jour 2 :** troisième dose d’amodiaquine (parent ou tuteur)

- **Troisième cycle (troisième mois)**

**Jour 0 :** dose unique de SP + première dose d’amodiaquine (par un agent de santé)

**Jour 1 :** deuxième dose d’amodiaquine (parent ou tuteur)

**Jour 2 :** troisième dose d’amodiaquine (parent ou tuteur)

- **Quatrième cycle (quatrième mois) le cas échéant**

**Jour 0 :** dose unique de SP + première dose d’amodiaquine (par un agent de santé)

**Jour 1 :** deuxième dose d’amodiaquine (parent ou tuteur)

**Jour 2 :** troisième dose d’amodiaquine (parent ou tuteur)

L’objectif est d’administrer des cycles de traitement complets de 3 jours de SP + amodiaquine à chaque enfant éligible au moins trois fois durant la période de forte transmission du paludisme. La protection contre le paludisme clinique est associée à l’administration des deuxième et troisième doses d’amodiaquine. Par conséquent, il importe qu’un enfant reçoive des doses complètes de SP + AQ pendant chaque cycle de traitement de CPS.

On peut administrer quatre cycles de traitement au maximum, selon le profil de transmission du paludisme. Si un enfant manque un cycle de traitement de CPS parce qu’il est malade ou absent, il devrait recevoir les médicaments du cycle suivant s’il est présent et bien portant.

### Procédures pour l'administration de SP + AQ [59]

- Déterminer ou confirmer l'éligibilité de l'enfant pour la CPS. Si nécessaire, demander au parent ou tuteur de l'enfant de présenter tout document susceptible d'indiquer l'âge de l'enfant.
- Si la CPS est administrée pour la première fois, les noms de l'enfant et de la mère ou du tuteur et les âges de tous les enfants éligibles seront inscrits sur la carte, qui sera remise au parent ou tuteur après l'administration à domicile.
- Déterminer les doses de SP et d'AQ que l'enfant doit recevoir (demi-comprimé ou comprimé entier).
- Obtenir de l'eau potable. Les agents de santé communautaires pourront demander aux parents ou tuteurs d'enfants de leur fournir de l'eau propre ; cependant, il est souhaitable que chaque agent de santé emporte une bouteille d'eau propre par mesure de précaution.
- Écraser séparément les médicaments SP et AQ pour obtenir une poudre si les comprimés qui ne se dissolvent pas facilement. Placer les comprimés entre deux cuillères dans un papier plié, ou utiliser un autre outil approprié pour écraser les comprimés.
- Veiller à transférer la totalité de la poudre dans un récipient approprié et la mélanger avec de l'eau potable. L'ajout de sucre est recommandé pour masquer le goût amer d'AQ.
- Demander l'assistance du parent, tuteur ou toute autre membre de la famille si nécessaire.
- Garder l'enfant en observation pendant 30 min pour s'assurer qu'il ne vomit pas les médicaments.
- Si l'enfant vomit, crache ou régurgite les médicaments dans les 30 min suivant la prise, lui administrer une nouvelle dose après environ 10 min de repos.
- Après administration de la dose le premier jour, l'agent de santé remet les comprimés (AQ) restant dans le sachet au parent ou tuteur de l'enfant pour le traitement des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> jours. Pour les enfants de moins de 11 mois recevant un demi-comprimé d'AQ, le comprimé doit être scindé avec un coupe-comprimé avant d'être emballé dans le sachet remis à la mère pour la prise à domicile. De cette manière, l'enfant est assuré de recevoir une dose précise. Il faut recommander aux parents de présenter l'enfant au cycle suivant (deuxième ou troisième cycle).

- Donner des instructions sur le traitement à administrer à domicile.

**NB :** Les gobelets et les cuillères doivent être à usage unique ou alors nettoyés au savon et rincés avant leur utilisation pour l'administration des médicaments utilisés pour la CPS à un autre enfant. Il est avantageux de disposer de plusieurs ensembles de cuillères, gobelets et autres récipients pour gagner du temps.

La CPS ne devrait pas être administrée à des enfants ayant reçu un traitement antipaludique au cours des 30 derniers jours, en raison du risque de surdosage et de réactions indésirables graves au médicament si l'association médicamenteuse pour le traitement du paludisme clinique contenait déjà un médicament utilisé pour la CPS. Par conséquent, il faut administrer le médicament à l'enfant au cycle suivant s'il n'y a pas alors d'autres contre-indications.

Comme un cycle d'administration de CPS pour l'ensemble des enfants éligibles dans un village dure jusqu'à 7 jours, il importe d'appliquer de bons critères de sélection et de bien planifier les opérations afin de minimiser le nombre d'enfants écartés du traitement de CPS parce qu'ils ont reçu un agent antipaludique au cours des 30 derniers jours. L'administration à ces enfants peut être reportée de quelques jours si elle est réalisable dans les 7 jours prévus pour le cycle d'administration de la CPS.

### **3. METHODOLOGIE**

#### **3.1. Cadre d'étude**

Cette étude est une composante du programme de recherche « International Center for Excellence in Malaria Research » qui s'est déroulée dans trois aires de santé du district sanitaire de Koulikoro.

#### **3.2. Type d'étude et période d'étude**

Il s'agit d'un essai clinique randomisé qui s'est déroulée de Juin 2020 à Mars 2021.

#### **3.3. Sites d'étude**

##### **3.3.1 Chola**

Le village de Chola est situé à environ 65 km de Koulikoro, chef-lieu du district sanitaire de Koulikoro. Le village dispose d'un centre de santé communautaire créé en 1996, dirigé par un technicien supérieur de santé et assisté d'une infirmière obstétricienne. La population à environ 8054 personnes (source ICEMR 2020) et composée essentiellement de Bambaras suivis des Sarakolés et de Peulhs. Dans ce village les enfants de 03 à 59 mois ont fait la CPS standard et les 5 à 9 ont représentés le bras contrôle.

##### **3.3.2 Monzombala**

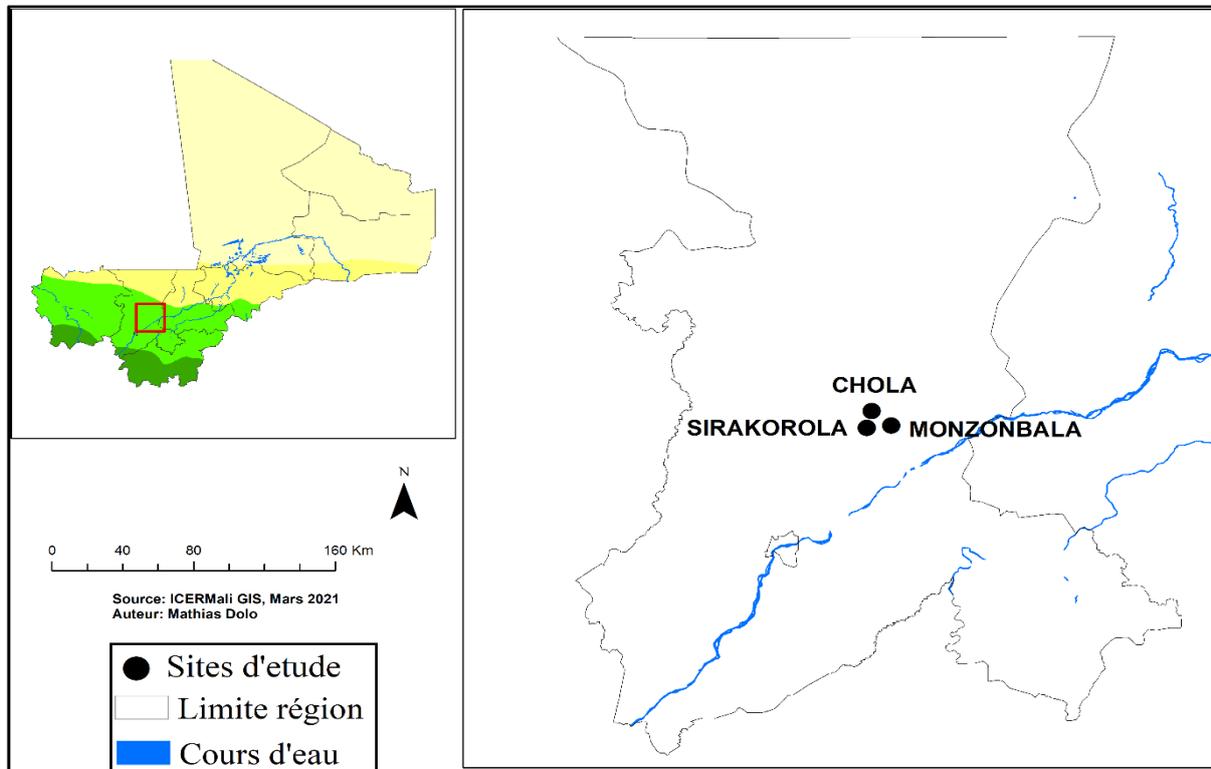
Situé dans le district sanitaire de Koulikoro dans le cercle de Sirakorola région de Koulikoro, à environ 70 km de Koulikoro et à 15 km de Sirakorola. La population compte environ 15 712 personnes (source DTC du centre de santé). Monzombala dispose d'un centre de santé communautaire dirigé par une sage-femme faisant office de directeur technique du centre ; assistée d'une infirmière obstétricienne, d'un agent vaccinateur et d'un gérant de pharmacie. La population est essentiellement composée de Bambaras, Forgerons Peulhs, Soninke. Dans ce village, la DHA – PQ a été utilisée pour la CPS chez les enfants de 03 à moins de 10 ans.

##### **3.3.3. Sirakorola**

Le village de Sirakorola est situé dans le cercle de Koulikoro, couvert par le programme de pulvérisation intra domiciliaire (PID) (2008-2016) qui est une initiative de l'ONG PMI USAID. Il a été choisi pour des raisons de disponibilité de moustiquaire imprégnées d'insecticide (MII), de test de diagnostic rapide de paludisme (TDR), de sulfadoxine-pyriméthamine (SP), de combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) et de l'accessibilité possible pendant toute l'année. Sirakorola est situé sur l'axe Bamako-Banamba. Presque à cheval entre la ville de Koulikoro à 55 km et celle de Banamba à 30 km, et couvre une superficie de 987 km<sup>2</sup>. Sa

population est estimée à environ 25 053 habitants (source mairie de Sirakorola 2020). Les ethnies dominantes sont les Bambaras, Sarakolés, Peulhs.

Le centre de santé communautaire de Sirakorola a été créé en 1995. Il est actuellement composé d'un médecin, d'un technicien supérieur, de deux infirmières obstétriciennes, d'un aide-soignant et d'un gérant de pharmacie. Dans ce village, la SP + AQ a été utilisée pour la CPS chez les enfants de 03 à moins de 10 ans.



**Figure 4** : Carte présentant les sites d'étude

### 3.4. Population et échantillonnage

#### 3.4.1. Population d'étude

Tous les enfants âgés de 3 mois à moins de 10 ans présents dans les trois villages sélectionnés pour l'étude en 2019 et 2020 (Chola, Monzombala, Sirakorola).

### **3.4.2 Critères d'inclusion**

Etaient inclus dans l'étude :

- Les enfants de plus de 3 mois et moins de 10 ans résidant dans le village au moment de l'enrôlement ;
- Les enfants devant passer au moins 5 mois dans le village à partir de l'enrôlement ;
- Les enfants ne faisant pas d'allergie à la SP + AQ et /ou la DHA – PQ ;
- Les enfants ne présentant pas de maladie chronique ;
- Les enfants dont les parents et/ou tuteurs ont consentis à l'enrôlement de l'enfant.

### **3.4.3 Critères de non inclusion**

Les critères de non inclusion étaient :

- Les enfants de moins de 3 mois ou d'âge supérieur ou égale à 10 ans au moment de l'enrôlement ;
- Les enfants ne devant pas passer les périodes de transmission au village ;
- Les enfants testés positifs au paludisme lors des passages transversaux pour le suivi ;
- Les enfants allergiques à la SP + AQ et /ou la DHA – PQ ;
- Les enfants séropositifs pour le VIH et recevant du cotrimoxazole en traitement préventif ;
- Les enfants présentant une maladie chronique ;
- Les enfants ne résidant pas dans le village ou aire d'étude ;
- Les enfants dont les parents ou tuteurs n'ont pas consentis à l'enrôlement de l'enfant.

### **3.4.4. Taille des trois échantillons**

Elle était exhaustive en ce sens que tous les enfants âgés de 3 mois à moins de 10 ans présents dans les villages en début de saison de transmission du paludisme étaient concernés.

## **3.5. Variables étudiées**

### **3.5.1. Variables sociodémographiques**

Age ; Sexe

### **3.5.2. Variables cliniques**

Fièvre ; Température

### **3.5.3. Variables biologiques**

TDR ; Taux d'Hémoglobine, Goutte épaisse

### **3.5.4. Autres variables**

Régimes de traitement, paludisme, mois.

### **3.6. Définitions opérationnelles**

- **Le paludisme / épisode palustre** a été défini comme la présence d'au moins un signe associé à un TDR positif.
- **Echec thérapeutique** : Situation dans laquelle se trouve un malade ayant reçu un traitement initial lors d'une surveillance passive des cas, revient pour une nouvelle consultation dans un intervalle de moins de 21 jours.
- **Fièvre** : Température  $>37,5^{\circ}\text{C}$
- **Pas de fièvre** : Température  $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$  ; fièvre
- Les enfants étaient répartis en deux tranches d'âges : 3 mois à moins de 5 ans et 5 à 9 ans pour les deux populations recevant soit SP + AQ soit DHA – PQ, puis un bras-contrôle constitué d'enfants de 5 à 9 ans ne recevant aucun traitement.

### **3.7. Déroulement de l'étude**

Avant le démarrage de l'enquête, le protocole a été expliqué aux autorités sanitaires, coutumières et administratives des villages. Une formation des enquêteurs a été faite pour faciliter et uniformiser la collecte des données sur le terrain. L'étude a porté sur les sujets volontaires. Un document de consentement et/ou d'assentiment a été signé par les parents et/ou tuteurs des enfants après une explication détaillée du protocole. La goutte épaisse et le frottis mince ont été réalisés chez tous les participants et aussi le taux d'hémoglobine mesuré. Les cas de paludisme étaient traités sur place avec les combinaisons thérapeutiques à base d'Artémisinine selon les directives du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP).

### **3.8. Gestion et analyse des données**

Les données ont été collectées à partir d'un CRF (Case Report Forms), configuré sur des tablettes, analysées avec le logiciel SPSS 22.0 et présentées sous forme de tableaux et de figures (réalisées à partir de Microsoft Excel 2016).

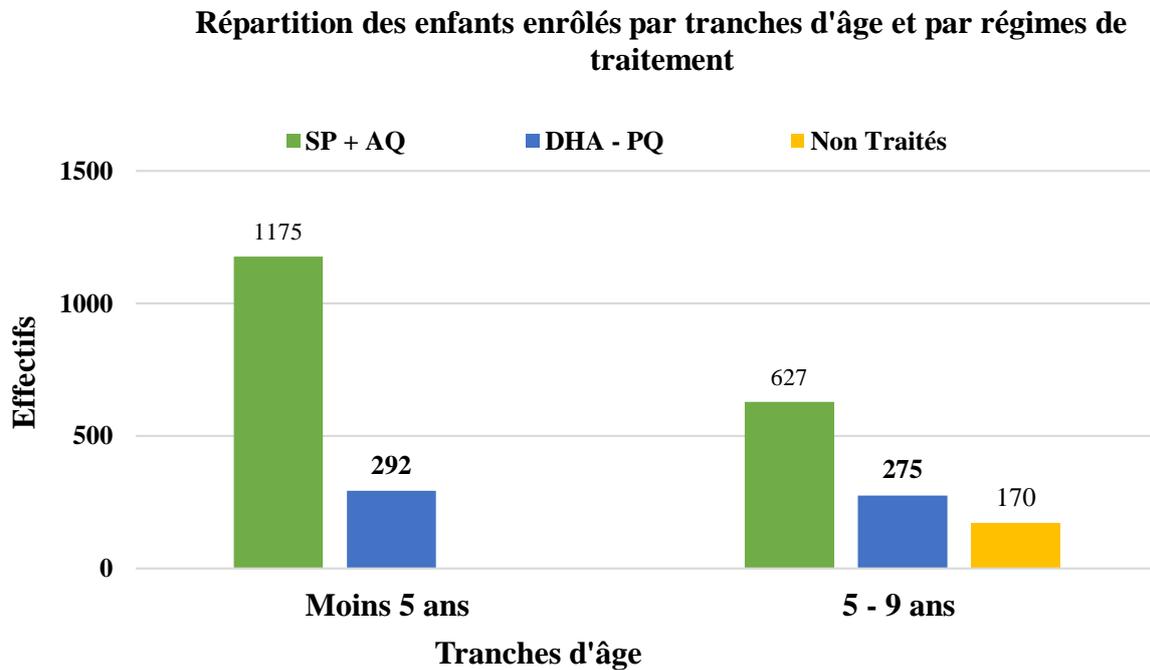
Les tests de Chi<sup>2</sup> ou le Fisher test ont été utilisés pour comparer les variables catégorielles avec un seuil de signification  $\alpha$  fixé à 5%.

### **3.9. Considérations éthiques**

Le protocole de recherche a été soumis à l'approbation du comité d'éthique des Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS), de l'Université de Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB). Ce protocole a reçu le consentement communautaire des autorités villageoises (chefferie locale et administrative) de trois sites d'étude. Le consentement éclairé des parents ou tuteurs légaux des enfants a été fait, la confidentialité et l'anonymat des participants ont été respectés. De même, la possibilité d'un éventuel retrait de l'étude à tout moment a été expliquée clairement aux participants ainsi que celle de pouvoir refuser d'y participer sans préjudice.

## 4. RESULTATS

### 4.1. Caractéristiques sociodémographiques et indicateurs du paludisme à l'enrôlement



**Figure 5** : Répartition des enfants enrôlés par tranches d'âge et par régimes de traitement

Au total 1467 enfants de moins de 5 ans ont participé à cette étude avec 80,1% (1175) et 19,9% (292) respectivement sous SP + AQ et DHA – PQ. Quant aux enfants de 5 à 9 ans, ils étaient au nombre de 1072 ; avec 58,5% (627) sous SP + AQ ; 25,7% (275) sous DHA – PQ et 15,8% (170) qui n'avaient reçu aucun traitement (bras control).

**Tableau IX** : Caractéristiques et indicateurs du paludisme à l'enrôlement dans trois villages du district sanitaire de Koulikoro en 2020

	Sites			p. valeur
	Sirakorola n = 1282 (50,5)	Monzombala n = 567 (22,33)	Chola n = 690 (27,17)	
<b>Tranche d'âge</b>				
Moins de 5 ans	655 (51,1)	292 (51,5)	520 (75,4)	< 0,001
5 à 9 ans	627 (48,9)	275 (48,5)	170 (24,6)	< 0,001
<b>Genre</b>				
Masculin	626 (48,8)	299 (52,7)	365 (52,9)	0,15
Féminin	656 (51,2)	268 (47,3)	325 (47,1)	0,15
<b>Prévalence de la fièvre asymptomatique</b>				
Globale (< 10 ans)	128 (10)	23 (4,1)	78 (11,3)	< 0,001
Moins de 5 ans	57/655 (8,7)	9/292 (3,1)	47/520 (9,0)	< 0,001
5 à 9 ans	71/627 (11,3)	14/275 (5,1)	31/170 (18,2)	< 0,001
<b>Prévalence de l'infection palustre</b>				
Globale (< 10 ans)	41/1282 (3,2)	24/567 (4,23)	67/690 (9,7)	< 0,001
Moins de 5 ans	15 (3,2)	4 (1,2)	49 (10,6)	< 0,001
5 à 9 ans	26 (6,2)	20 (8,7)	18 (12,2)	0,075
<b>Espèce plasmodiale dominante</b>				
<i>P.f</i>	40/41 (97,56)	22/24 (91,7)	65/67 (97,02)	0,4

Au total 2539 enfants ont été enrôlés, soient 50,5% à Sirakorola ; 22,33% à Monzombala et 27,17% à Chola.

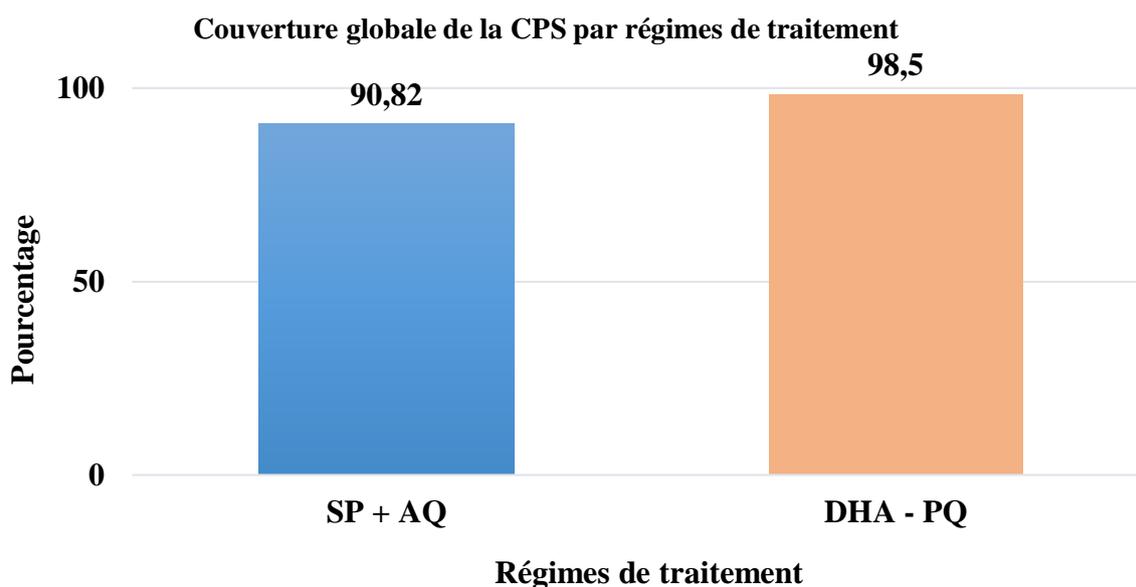
Les enfants ont été répartis en deux tranches d'âge ; moins de 5 ans et 5 à 9 ans. Cette répartition était statistiquement significative entre les sites avec une p. valeur < 0.001.

Le sex-ratio était en faveur du genre masculin à Monzombala et à Chola avec respectivement 1,12 dans les deux sites, contrairement à Sirakorola où le sex-ratio était en faveur du genre féminin soit 0,95.

Nous avons observé une différence statistiquement significative de prévalence de la fièvre asymptomatique par tranche d'âge par site à l'enrôlement, mais aussi de la prévalence de l'infection palustre, avec une p. valeur < 0,001.

*P.f* représentait l'espèce plasmodiale dominante à l'enrôlement ; soient 97,56% à Sirakorola ; 97,02% à Chola et 91,7% à Monzombala.

#### 4.2. Couverture CPS



**Figure 6** : Couverture globale de la CPS par régimes de traitement

La couverture globale de la CPS par régime de traitement était statistiquement significative ; avec 90,8% pour la SP + AQ et 98,5% pour la DHA – PQ.

**Tableau X** : Couverture de la CPS par régimes de traitement par tranches d'âge et par mois

Tranches d'âge Régimes Mois	Moins de 5 ans		p. valeur	5 – 9 ans		p. valeur
	SP + AQ	DHA-PQ		SP + AQ	DHA-PQ	
Juillet	998 (84,93)	284 (97,26)	< 0,001	576 (91,87)	271 (98,55)	< 0,001
Août	1070 (91,1)	287 (98,28)	< 0,001	582 (92,83)	274 (99,63)	< 0,001
Septembre	1089 (92,7)	281 (96,23)	< 0,001	591 (94,25)	275 (100)	< 0,001
Octobre	1062 (90,4)	289 (98,87)	< 0,001	578 (92,18)	273 (99,27)	< 0,001
Moyenne	1054,75 (89,7)	285,25 (97,7)	< 0,001	581,75 (92,8)	273,25 (99,36)	< 0,001

Selon le régime de traitement, la tranche d'âge et le mois, cette différence de couverture CPS était également observée, avec une p. valeur < 0,001.

Les taux de couverture pour les enfants de moins de 5 ans étaient respectivement de 84,9% ; 91,1% ; 92,7% ; 90,4% pour la SP + AQ et 97,2% ; 98,3% ; 96,2% ; 98,9% pour la DHA – PQ.

Chez les enfants de 5 à 9 ans, ces taux par passage étaient respectivement de 91,9% ; 92,8% ; 94,3% ; 92,2% pour la SP +AQ et 98,6% ; 99,6% ; 100% ; 99,3% pour la DHA – PQ.

**Tableau XI** : Répartition du nombre de CPS faits par tranche d'âge par et régime de traitement

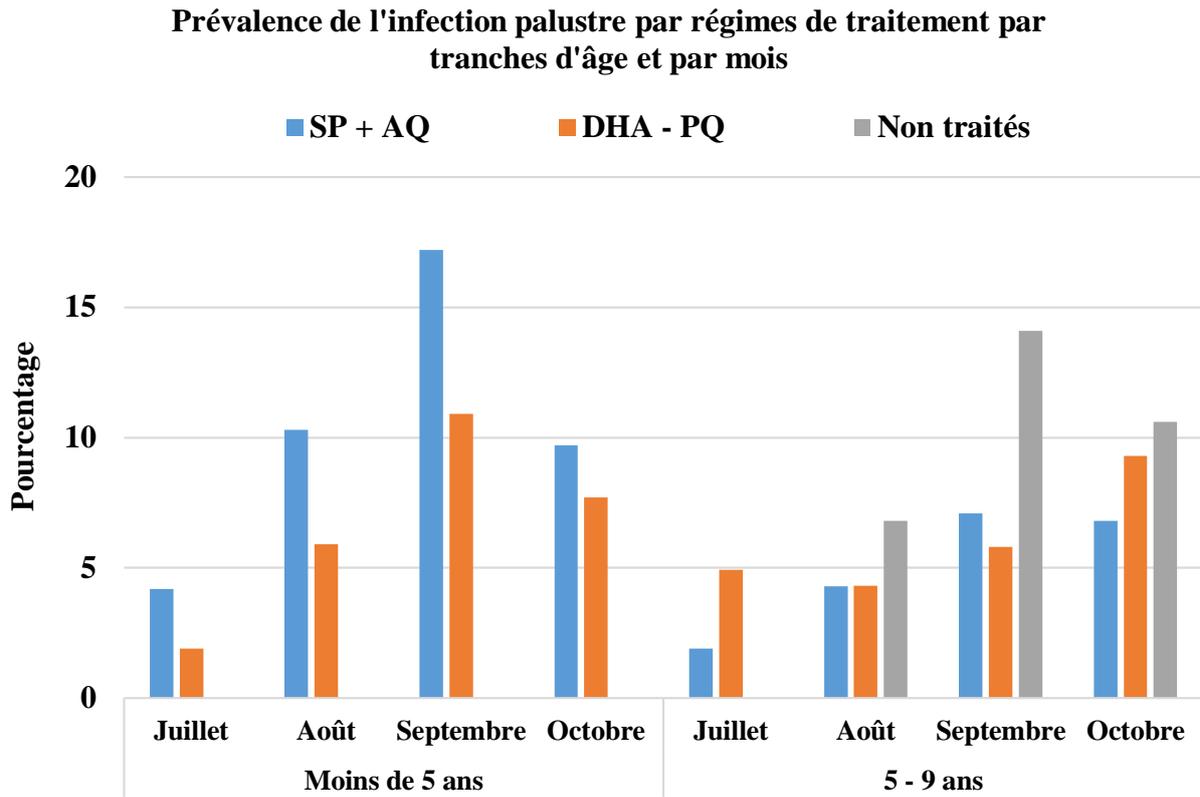
Nombre de CPS faits en fonction de l'âge et du régime de traitement	Moins de 5 ans		p. valeur	5 – 9 ans		p. valeur
	SP + AQ	DHA-PQ		SP + AQ	DHA-PQ	
<b>0</b>	85 (7,2)	0 (0)	< 0,001	22 (3,5)	1 (0,36)	0,005
<b>1 – 2</b>	364 (31,8)	31 (10,6)	< 0,001	300 (47,8)	28 (10,2)	< 0,001
<b>3 – 4</b>	726 (61,3)	261 (89,4)	< 0,001	305 (48,7)	246 (89,5)	< 0,001

Nous avons observé une différence statistiquement significative du nombre de CPS faits en fonction de l'âge et du régime de traitement avec une p. valeur < 0,001.

Parmi les enfants de moins de 5 ans sous SP + AQ ; 7,2% n'ont faits aucun passage ; 31,8% ont faits entre 1 à 2 passage(s) ; et 61,3% ont au moins faits 3 passages. Pour la DHA – PQ tous les enfants ont au moins faits un passage ; 10,6% ont faits entre 1 à 2 passages et 89,4% ont au moins faits trois passages.

Chez les enfants de 5 à 9 ans ; pour ce qui est de la SP + AQ 3,5% n'ont faits aucun passage ; 47,8% ont faits entre 1 à 2 passage(s) et 48,7% ont faits au moins 3 passages ; alors que 0,36% des enfants sous DHA – PQ n'ont faits aucun passage ; 10,2% ont faits entre 1 à 2 passage, et 89,5% ont au moins faits trois passages.

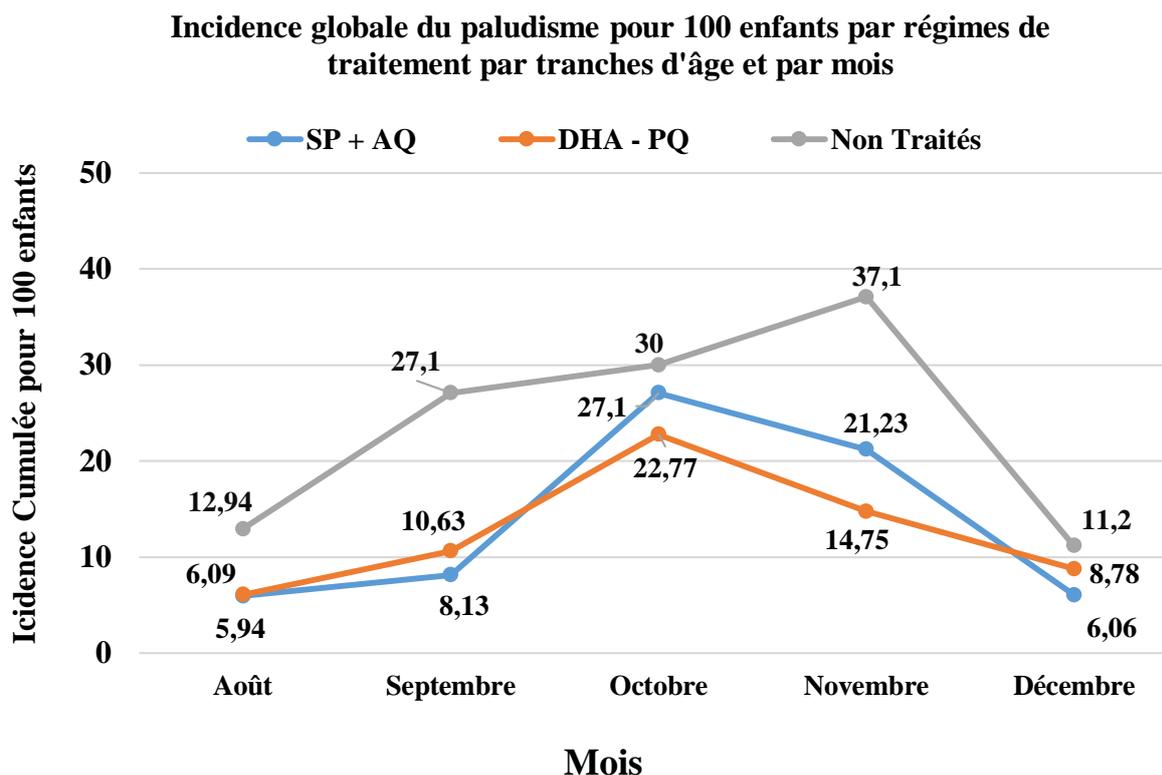
### 4.3. Prévalence de l'infection palustre



**Figure 7** : Prévalence de l'infection palustre par régimes de traitement par tranches d'âge et par mois en période de haute transmission

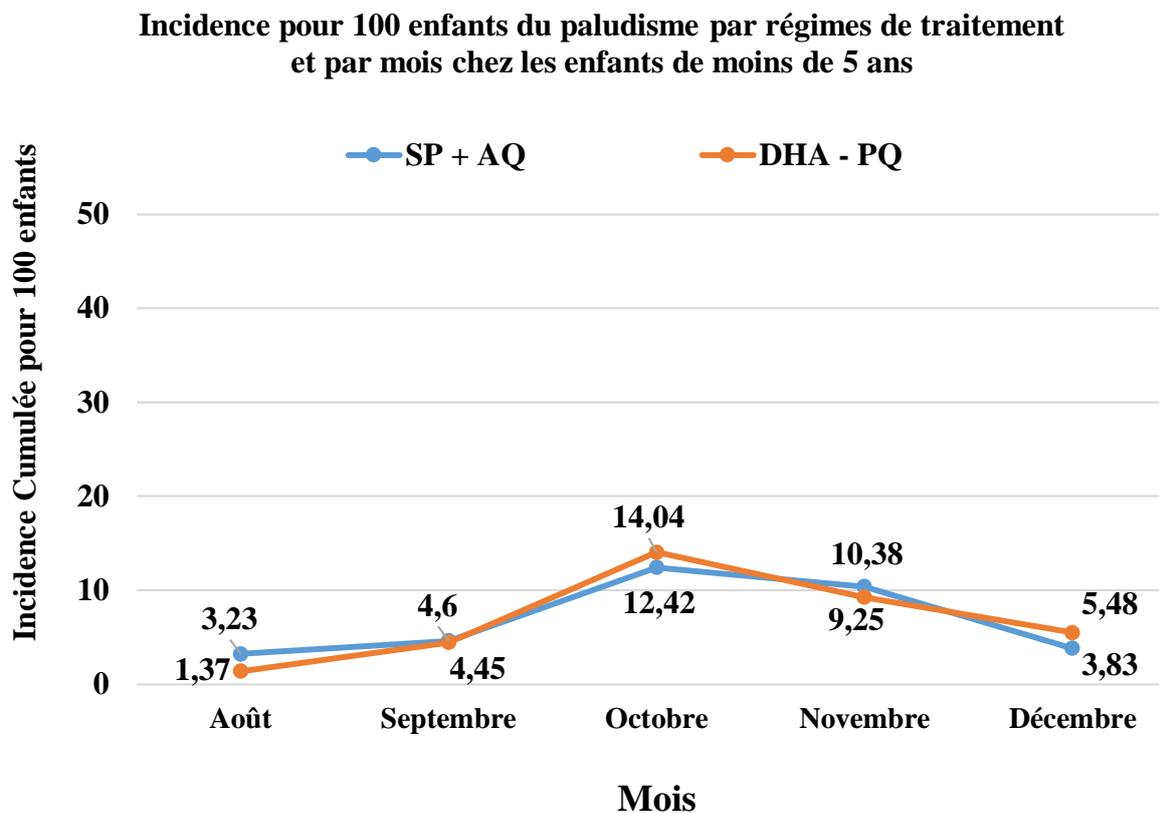
Une différence statistiquement significative de la prévalence mensuelle de l'infection palustre a été observée par tranches d'âge et par régimes de traitement avec une p. valeur < 0.001.

#### 4.4. Incidence palustre



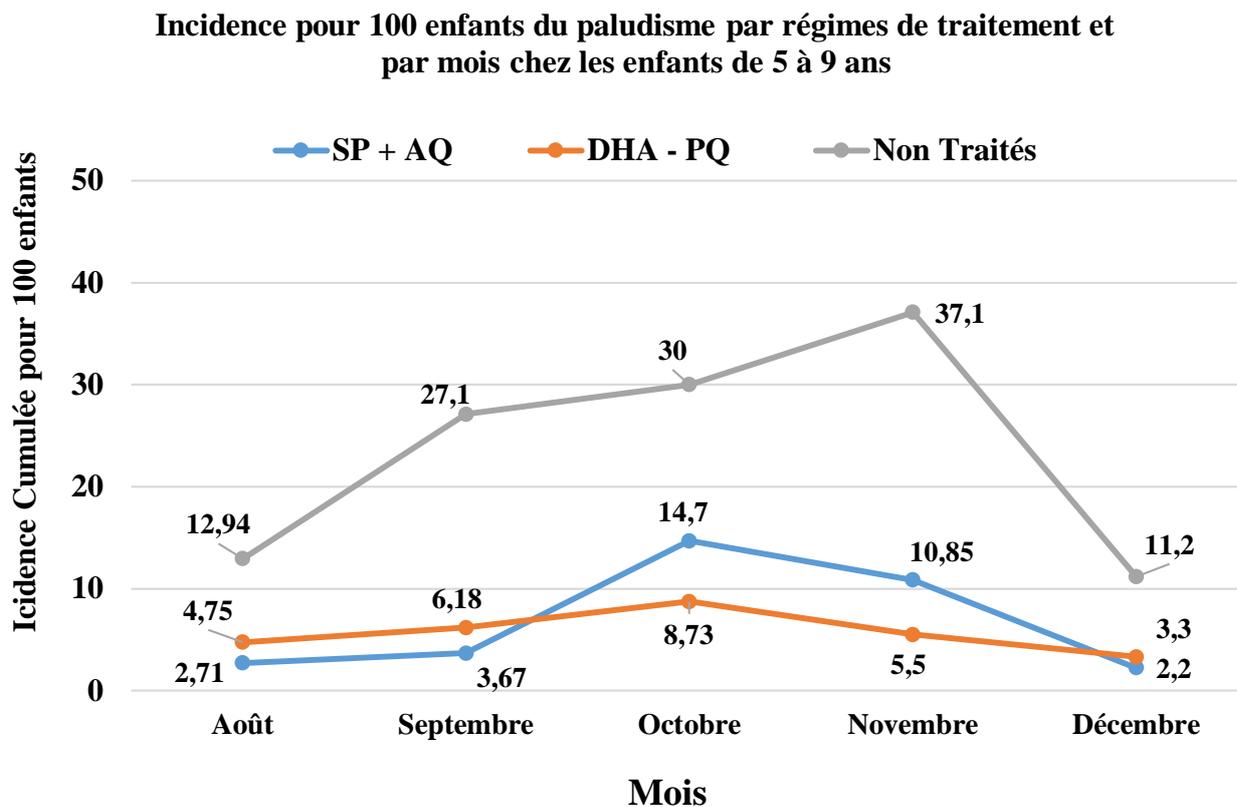
**Figure 8** : Incidence globale du paludisme pour 100 enfants par régimes de traitement par tranche d'âge et par mois

En période de haute transmission, le pic global de l'incidence palustre a été observé au mois d'Octobre pour la SP + AQ et la DHA – PQ et au mois de Novembre pour les enfants du bras control ; soient respectivement 23 ; 27 et 37 enfants malades pour 100 enrôlés.



**Figure 9** : Incidence pour 100 enfants du paludisme par régime de traitement par tranche d'âge et par mois chez les enfants de moins de 5 ans

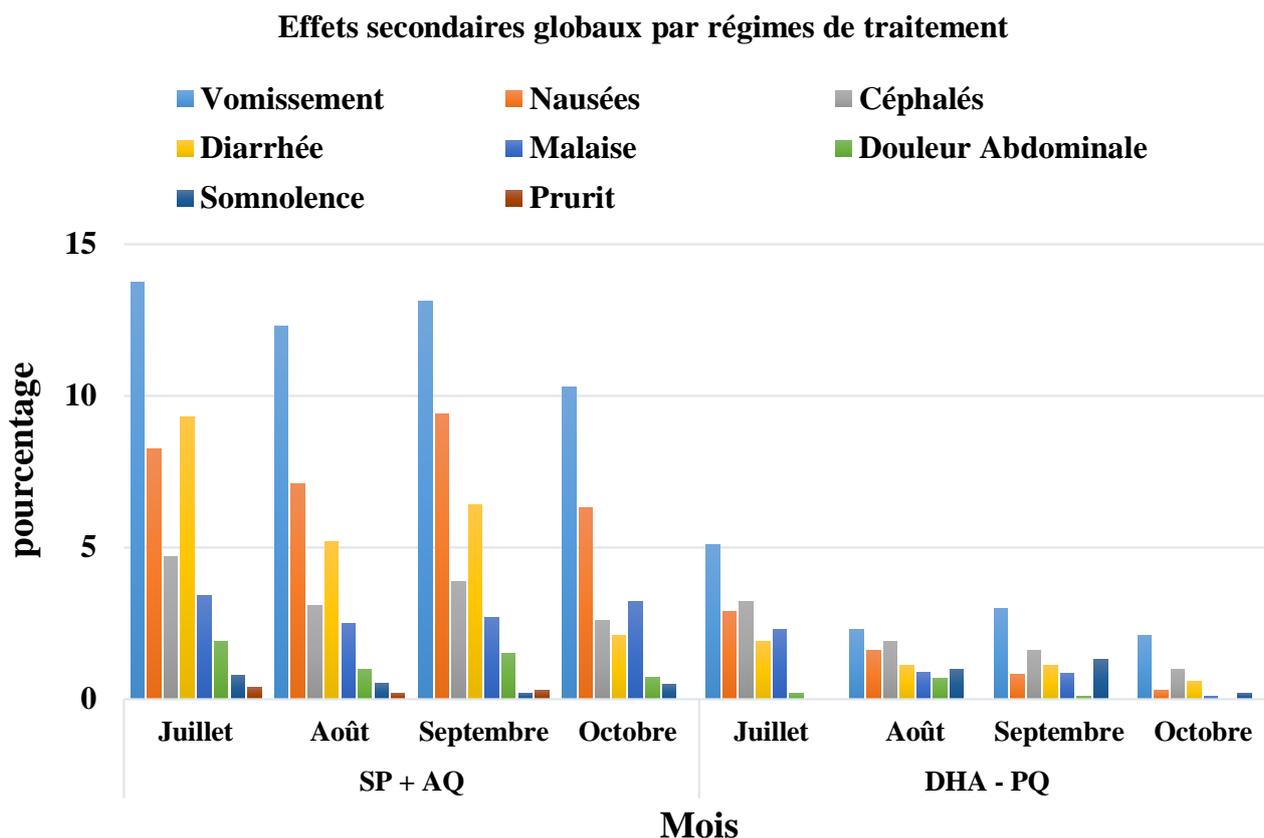
Nous n'avons pas noté de différence statistiquement significative de l'incidence palustre chez les enfants de moins de 5 ans ; recevant la SP + AQ ou la DHA – PQ.



**Figure 10** : Incidence pour 100 du paludisme par régimes de traitement par tranches d'âge et par mois chez les enfants de 5 à 9 ans

Les enfants de 5 à 9 ans recevant la SP + AQ ; la DHA – PQ ou même les non traités, ont présentés des incidences statistiquement significatives ; avec une P.V inférieure à 0,001 et des pics respectifs de 15 ; 9 et 37 enfants malades pour 100 enrôlés.

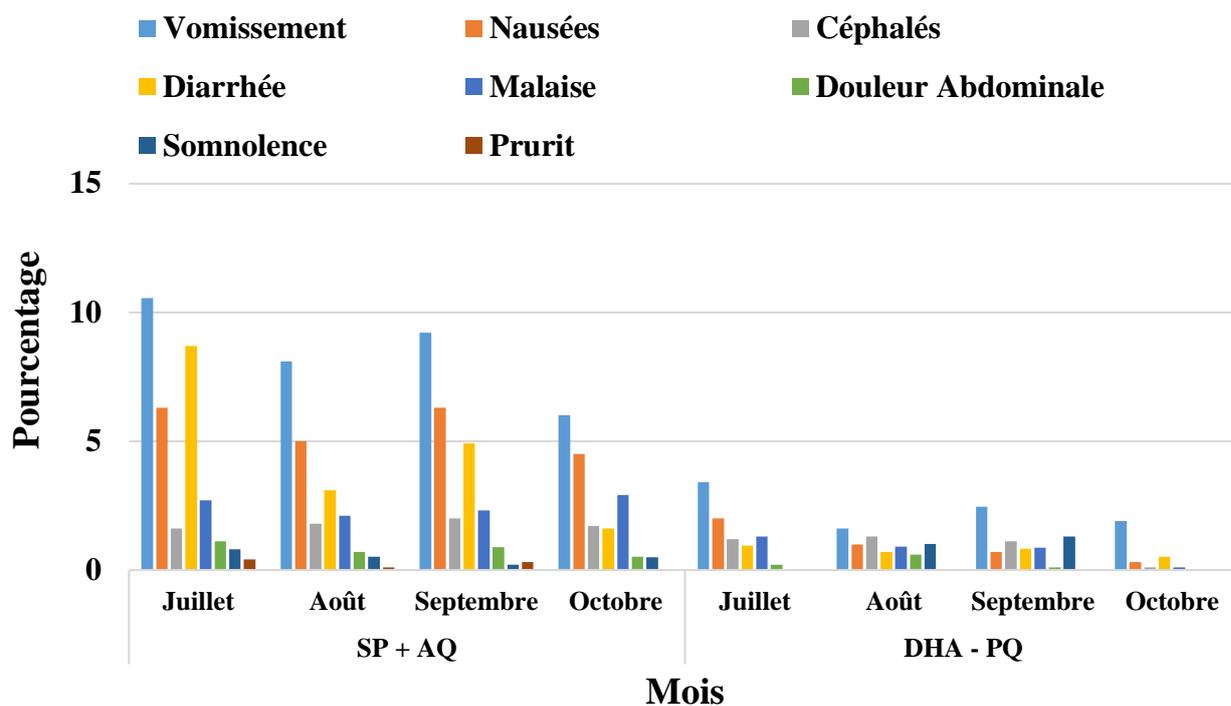
#### 4.5. Effets secondaires



**Figure 11** : Effets secondaires post CPS globaux par régimes de traitement

Les effets secondaires post CPS globaux ont majoritairement été rencontrés pour la SP + AQ et dominés par les vomissements, les nausées, les céphalées, la diarrhée.

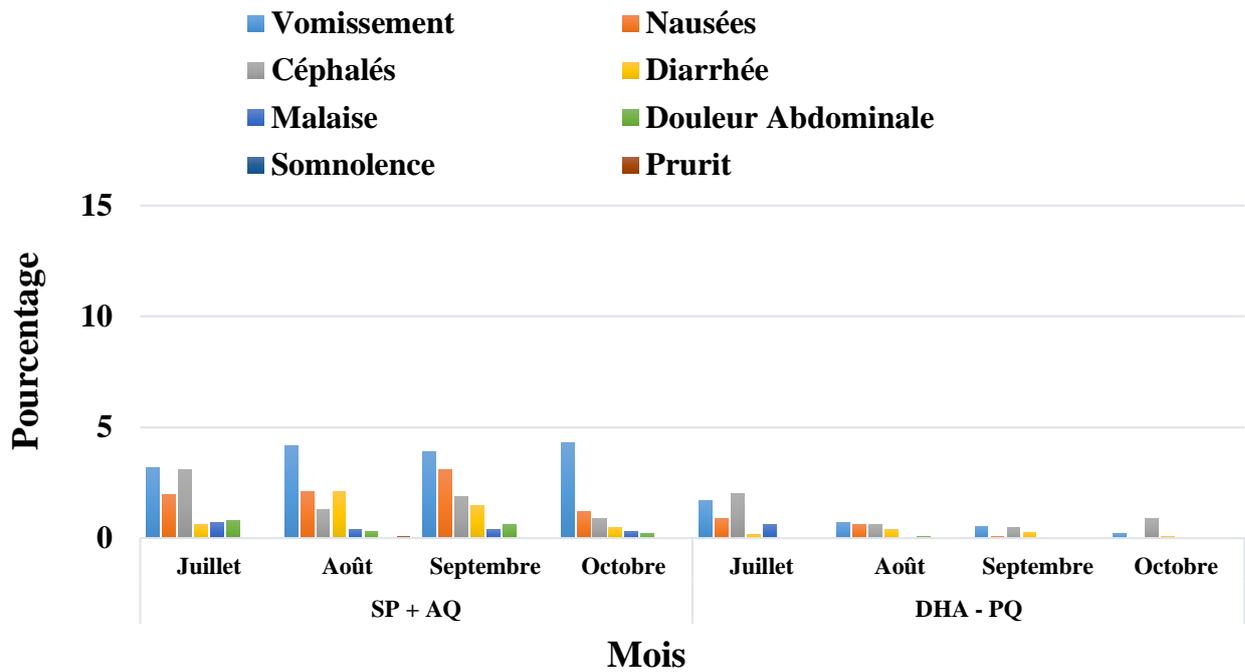
Effets secondaires par régimes de traitement par tranches d'âge et par mois chez les enfants de moins de 5 ans



**Figure 12** : Effets secondaires par régimes de traitement par tranches d'âge et par mois chez les enfants de moins de 5 ans.

Chez les enfants de moins de 5 ans, la SP + AQ a présenté beaucoup plus d'effets secondaires que la DHA – PQ ; majorés par les vomissements, les nausées et la diarrhée.

Effets secondaires par régimes de traitement par tranches d'âge et par mois chez les enfants de 5 à 9 ans



**Figure 13** : Effets secondaires par régimes de traitement par tranches d'âge et par mois chez les enfants de 5 à 9 ans

Chez les enfants de 5 à 9 ans, la SP + AQ présentait également bien plus d'effets secondaires que la DHA – PQ ; majorés par les vomissements, les nausées et les céphalées

## 5. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

### 5.1. Caractéristiques sociodémographiques et indicateurs du paludisme à l'enrôlement

Nous avons mené une étude à type d'essai clinique dans trois villages de la région de Koulikoro (Chola ; Monzombala et Sirakorola) pendant un an, pour évaluer l'efficacité de deux régimes de traitement pour la CPS, sur la transmission du paludisme.

Au total 1467 enfants de moins de 5 ans ont participé à cette étude avec 80,1% (1175) et 19,9% (292) respectivement sous SP + AQ et DHA – PQ. Quant aux enfants de 5 à 9 ans, ils étaient au nombre de 1072 ; avec 58,5% (627) sous SP + AQ ; 25,7% (275) sous DHA – PQ et 15,8% (170) qui n'avaient reçu aucun traitement (bras control). Les deux tranches d'âge étaient statistiquement significativement comparables, sur la base du régime de traitement reçu, avec une P.V inférieure à 0.001.

Le sex-ratio était en faveur du genre masculin à Monzombala et à Chola mais aussi sur l'ensemble des enfants enrôlés avec respectivement 1,12 dans ces deux sites et 1,06 pour l'ensemble. Cette tendance était similaire à celle retrouvée dans les données de la banque mondiale à propos de la pyramide des âges de 2015, et à ceux observés sur la carte sanitaire du district de Koulikoro, qui donnent un sex-ratio de 1,04 en faveur du genre masculin [61]. De plus, nos résultats concordaient avec ceux de **H. Maiga et al** au **Mali 2016** et de **H. Tagbor et al en février 2016 à Ashanti, Ghana [65]** qui avaient eu respectivement 54,5 % d'enfants de sexe masculin, avec un sex-ratio de 1,19 et 51,7% avec un sex-ratio de 1,09.

La majorité des enfants enrôlés étaient âgés de 3 à 59 mois, avec respectivement comme moyenne d'âge 58,012 mois ; 55,17 mois ; 28,07 mois à Sirakorola, Monzombala et Chola. Ces résultats sont similaires à ceux de **T. Druetz et al** dans leur étude menée au Burkina Faso **en 2017 [63]**. Ceci pourrait également s'expliquer par les résultats donnés par l'enquête de la banque mondiale sur la pyramide des âges ; selon lesquels la tranche d'âge de 03 à 59 mois serait la plus représentée [61].

Nous avons observé une faible prévalence de la fièvre asymptomatique par tranches d'âge, par village à l'enrôlement et avons également observé une différence statistiquement significative de cette prévalence fébrile mais aussi de la prévalence de l'infection palustre avec une p. valeur < 0,001. Cette faible prévalence de la fièvre pourrait s'expliquer par le fait que l'enrôlement s'est fait en saison de faible transmission du paludisme au Mali.

*P.f* était l'espèce plasmodiale dominante incriminée à l'enrôlement ; soient 97,56% à Sirakorola ; 97,02% à Chola et 91,7% à Monzombala. Ce qui fait du paludisme un problème de santé publique à prendre en compte. Ces proportions observées sont similaires à celles données par l'OMS dans son rapport du paludisme dans le monde publié le 30 Novembre 2020, qui estime à 99,7% les cas de paludisme dans la région africaine, attribués à *P. falciparum*.

## **5.2. Couverture CPS**

Un total de 8 780 administrations a été fait sur 4 mois pour l'ensemble des sites d'étude ; soit une couverture générale de 92,65% (8780/9476), une couverture globale par régime évaluée à 90,82% pour la SP + AQ et 98,5% pour la DHA - PQ. Le nombre moyen d'enfants administrés par jour était de 439, la durée moyenne d'administration des CPS était de 5 jours par mois, suivis de 2 jours pour l'enquête de ménage effectuée pour évaluer l'observance des doses 2 et 3 de CPS qui devaient être données par un proche, mais aussi évaluer la tolérance des médicaments.

Selon le régime de traitement, la tranche d'âge et le mois, cette différence de couverture CPS était également observée, avec une p. valeur < 0,001.

Les taux de couverture CPS pour les enfants de moins de cinq ans étaient respectivement de 84,93% ; 91,1% ; 92% ; 90,4% pour la SP + AQ et 97,3% ; 98,3% ; 96,2% ; 98,9 pour la DHA – PQ.

Chez les enfants de 5 à 9 ans, ces taux par mois étaient respectivement de 91,9% ; 92,8% ; 94,3% ; 92,2% pour la SP +AQ et 98,6% ; 99,6% ; 100% ; 99,3% pour la DHA – PQ.

Parmi les enfants de moins de 5 ans sous SP + AQ ; 7,2% n'ont faits aucun passage ; 31,8% ont faits entre 1 à 2 passage(s) ; et 61,3% ont au moins faits trois passages. Pour la DHA – PQ tous les enfants ont au moins faits un passage ; 10,6% ont faits entre 1 à 2 passages et 89,4% ont au moins trois passages.

Chez les enfants de 5 à 9 ans ; pour ce qui est de la SP + AQ 3,5% n'ont faits aucun passage ; 47,8% ont faits entre 1 à 2 passage(s) et 48,7% ont faits au moins 3 passages ; alors que 0,36% des enfants sous DHA – PQ n'ont faits aucun passage ; 10,2% ont faits entre 1 à 2 passage(s), et 89,5% ont au moins faits trois passages.

Nous avons donc observé une différence statistiquement significative de la couverture CPS entre les régimes de traitement, avec une p. valeur < 0,001.

Ces taux sont supérieurs à ceux de **Diarra M** qui avait respectivement obtenu 67,5% ; 66,5% ; 65,5% ; 62,1% au cours des quatre mois. [66]

Cette divergence de taux de participation observée entre les régimes pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs tels que la grande superficie du village de Sirakorola pouvant constituer un obstacle pour la mobilisation des populations pendant les passages transversaux, le clanisme dans le village de Sirakorola du fait de la présence de deux chefferies, la situation géographique axiale, le long d'une voie bitumée donnant directement sur la capitale malienne et facilitant le mouvement des populations ; ce qui lui confère un caractère moins rural et des prédispositions à recevoir beaucoup plus d'interventions communautaires, contrairement au site DHA – PQ situé dans une zone plus enclavée et difficile d'accès en saison de pluies.

Dans l'ensemble, ces différentes couvertures CPS par régimes de traitement et par mois étaient efficaces, avec des couvertures supérieures à 90% de la population cible comme recommandé par l'OMS et des pics de l'infection palustre au mois d'Octobre inférieurs à 50% par régime de traitement.

Au cours des cycles CPS, les enfants qui ne se sentaient pas bien ne recevaient pas de médicament CPS mais étaient référés pour un test TDR afin de recevoir la CTA en cas de paludisme [63].

### **5.3. Prévalence de l'infection palustre**

Une différence statistiquement significative de la prévalence mensuelle de l'infection palustre a été observée par tranches d'âge et par régimes de traitement avec une p. valeur < 0.001.

Chez les enfants de moins de 5 ans, suivant les différents mois de passages transversaux, ces proportions étaient respectivement de 4,2% ; 10,3% ; 17,2% et 9,7% pour la SP + AQ ; 1,9% ; 5,9% ; 10,9% et 7,7% pour la DHA – PQ.

Chez les enfants de 5 à 9 ans, suivant les différents mois, ces proportions étaient respectivement de 1,9% ; 4,3% ; 7,1% et 6,8% pour la SP + AQ ; 4,9% ; 4,3% ; 5,8% et 9,3% pour la DHA – PQ ; 0% ; 6,8% ; 14,1% et 10,6% pour le bras contrôle.

### **5.4. Incidence**

Le pic global de l'incidence palustre a été observé au mois d'Octobre pour la SP + AQ et la DHA – PQ et au mois de Novembre pour les enfants du bras control ; soient respectivement 23 ; 34 et 37 enfants malades pour 100 enrôlés.

Les enfants de 5 à 9 ans recevant la SP + AQ ; la DHA – PQ ou même les non traités, ont présentés des incidences statistiquement significatives ; avec une p. valeur < 0,001 et des pics respectifs de 15 ; 9 et 37 enfants malades pour 100 enrôlés. Aucune différence statistique de l'incidence n'a été observée chez les sujets de moins de 5 ans.

### **5.5. Effets secondaires**

Les effets secondaires post CPS globaux ont majoritairement été rencontrés avec la SP + AQ et dominés par les vomissements, les nausées, les céphalées, la diarrhée. Ces résultats sont similaires à ceux du docteur Toure M. et al en 2016 qui avaient principalement retrouvé comme effets secondaires les vomissements ; les nausées ; céphalées. Cette supériorité d'effets secondaires avec la SP + AQ a également été notifiée entre les différentes tranches d'âge et pourrait peut-être expliquer la différence de couverture CPS observée entre les régimes de traitement, mais aussi aurait probablement un impact considérable sur la prévalence et l'incidence du paludisme observées en période de haute transmission. Ces résultats sont similaires à ceux du docteur **Toure M et al** qui avaient retrouvé dans leur étude de 2016, les vomissements ; les nausées ; céphalées comme principaux effets secondaires de la SP + AQ.

### **5.6.Limites de l'étude**

Au cours de cette étude, nous avons faits face à certaines difficultés qui sont entre autres :

- Le non abandon des médicaments traditionnel pour le traitement des accès palustre par les populations locales
- La non complétude de certaines informations sur le questionnaire se traduisant souvent par l'absence de certaines données
- Les cas de refus de certains participants pour des raisons diverses

## **6. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

### **Conclusion**

Nous avons mené une étude à type d'essai clinique pour évaluer l'efficacité de deux régimes de traitement pour la CPS ; SP + AQ et DHA – PQ, sur la transmission du paludisme, dans trois villages de la région de Koulikoro chez des enfants de 3 mois à 9 ans. Les taux de couvertures CPS étaient statistiquement différents entre ces régimes de traitement mais restaient tout de même efficaces. Néanmoins, dans un contexte de résistance de *p.f* à la SP + AQ, malgré le coût légèrement plus élevé de la DHA – PQ, devant son efficacité à travers une faible incidence palustre, son acceptabilité via une meilleure couverture CPS, sa tolérance via des effets secondaires quasi inexistantes, la DHA – PQ peut se positionner en perspective comme une alternative excellente à la CPS ; d'autant plus que cette nouvelle molécule a été introduite dans le PNLP au Mali. La CPS joue un rôle primordial dans la prévention du paludisme mais elle seule ne peut avoir l'impact escompté. Elle doit être intégrée aux autres stratégies déjà présentes et qui ont une efficacité optimale telles que l'utilisation de MILD, PID les CTA.

## Recommandations

Au terme de notre étude et vu les résultats obtenus, nous formulons les recommandations suivantes :

### Aux autorités

- Encourager la formation du personnel
- Renforcer la lutte contre le paludisme chez les enfants de 3 mois à 9 ans

### Aux chercheurs

- Renforcer les études afin de déterminer les facteurs impliqués dans la résistance et la réadaptation du paludisme à *Plasmodium falciparum* aux CTA
- Elargir cette étude sur d'autres sites afin d'observer les résultats sur un échantillon représentatif
- Continuer d'explorer parmi les CTA déjà disponibles et efficaces d'autres molécules pouvant représenter un plan B en cas de prolifération de la résistance à *P. falciparum* à la SP et à l'AQ

### A la population

- Participer massivement aux activités de recherche
- Adhérer aux recommandations de l'OMS sur l'utilisation des antipaludiques

## 7. REFERENCES

1. **INSTAT, CPS/SS-DS-PF et ICF.** Enquête Démographique et de Santé au Mali 2018. Bamako, Mali 2019 et Rockville, Maryland, USA : INSTAT, CPS/SS-DS-PF et ICF.
2. **OMS.** Paludisme dans le monde. Rapport 2020. Available from: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2020>
3. **OMS.** Rapport mondial sur le paludisme 2011. Genève, 2011. Organisation mondiale de la Santé. Rapport d'une consultation technique sur la chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS). Genève, 2011
4. **Konate AT, Yaro J-B, Ouédraogo A, Diarra A, Gansané A, Soulama I et al.** Intermittent preventive treatment of malaria provides substantial protection against malaria in children already protected by an insecticide-treated bednet in Burkina Faso: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS Medicine* 2011, 8(2): e1000408. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000408.
5. **Dicko A, Diallo AI, Tembine I, Dicko Y, Dara N, Sidibe Y et al.** Intermittent preventive treatment of malaria provides substantial protection against malaria in children already protected by an insecticide-treated bednet in Mali: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS Medicine* 2011, 8: e1000407. • <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000407>.
6. **Cisse B, Sokhna C, Boulanger D, Milet J, Bâ EH, Richardson K et al.** Seasonal intermittent preventive treatment with artesunate and sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of malaria in Senegalese children: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*, 2006, 367:659-667. PMID: **16503464**, DOI: [10.1016/S0140-6736\(06\)68264-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68264-0)
7. **OMS.** Rapport mondial sur l'efficacité des médicaments antipaludiques et les pharmacorésistances 2000-2010. Genève, 2010. Disponible au <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241500470/en/index.html>.
8. **Ndiaye AJL, Ndiaye Y, Ba MS, Faye B, Ndiaye M, Seck A et al.** Seasonal malaria chemoprevention combined with community case management of malaria in children under 10 years of age, over 5 months, in south-east Senegal: A cluster-randomised trial. *Plosmedicine* 2019. <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002762>
9. **OMS.** Chimio prévention du paludisme saisonnier pour lutter contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* en zone de forte transmission saisonnière dans la sous-région du Sahel en Afrique.

10. **Greenwood GL, Paul JP, Pollack LM, Binson D, Catania JA, Chang J et al.** Respond. Am J Public Health. 2005 June; 95(6): 929–930. doi: 10.2105/AJPH.2005.064519
11. **UCRC.** Chimio-prévention saisonnière du paludisme avec la dihydroartémisine pipéraquline vs sulfadoxine-pyriméthamin + amodiaquine. Registre américain des essais cliniques 2021. Disponible au <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT04149106> consulté le 18/03/21 à 21h16
12. **Le Robert.** Efficacité. <https://www.lerobert.com/google-dictionnaire-fr?param=efficacit%C3%A9> (Consulté le 30/01/2021)
13. **INSEE.** Taux d'incidence. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/d%C3%A9finition/c1060>. (Consulté le 04/05/2020)
14. **Le Robert.** Prévalence. Disponible sur : <https://www.lerobert.com/google-dictionnaire-fr?param=pr%C3%A9valence> (consulté le 04/05/2020).
15. **Wikipédia.** Clairance (biologie). [https://fr.wikipedia.org/wiki/Clairance\\_\(biologie\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/Clairance_(biologie)) (Consulté le 30/01/2021).
16. **Dicko MI.** Amélioration de la prise en charge du paludisme grave dans le service de pédiatrie de l'hôpital régional de Sikasso. [Thèse med] FMPOS 2008. P95 ; N°08M41 Disponible sur [www.keneya.net/fmpos/theses/2008/med/pdf/08M41.pdf](http://www.keneya.net/fmpos/theses/2008/med/pdf/08M41.pdf) site visite le 21 février 2019.
17. **OMS.** Paludisme. [Site int] Disponible sur <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>. Consulté le 10 Février 2019 à 22h09.
18. **Dépêches du Mali.** Paludisme au Mali. [Site int] disponible sur <http://depechesdu.mali.com/toutes-les-depeches/1024-paludisme-au-mali-pres-de-67-des-enfants-malades-en-meurent-tous-les-ans.html> Consulté le 10 Février 2019 à 22h07.
19. **Delta News.** Mali : Lutte contre le paludisme : 1.050 décès liés au paludisme en 2016 au Mali. [Site int] disponible sur <http://maliactu.net/mali-lutte-contre-le-paludisme-1-050-deces-lies-au-paludisme-en-2016-au-mali/> Consulté le 18/12/2020 à 23h01
20. **Treated.com.** Notre carte mondiale. [Site int] disponible sur <https://fr.treated.com/blog/notre-carte-mondiale-du-paludisme>. Consulté le 17/08/2019 à 16h45.
21. **Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL).** Paludisme. [Site int] Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/1.html> Consulté le 17/08/201.
22. **ANOFEL.** Paludisme. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie. 27 2014 ; Available from : <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf>

23. **Bourée P.** Paludisme et grossesse. Unité des Maladies Parasitaires et Tropicales Institut Fournier, Paris 2013. [Site int] Available from : <https://devsante.org/articles/paludisme-et-grossesse>
24. **Doucouré FS.** Tendances des indicateurs palustres au cours des consultations de routine après l'implantation de la chimio-prévention du paludisme saisonnier à Nioro du sahel, 2016-2017. Disponible sur <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2018/med/pdf/18M116.pdf>
25. **Nagalo K, Dao F, Minodier P, Sawadogo O, Sanon H, Tall FH et al.** Le paludisme congénital maladie à *Plasmodium falciparum*: aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et pronostiques à Ouagadougou, Burkina Faso, Pan Afr Med J. 2014; 18: 47. DOI : 10.11604/pamj.2014.18.47.3614 Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4215357/>
26. **OMS.** Groupes à haut risque. [Site int] disponible sur : [https://www.who.int/malaria/areas/high\\_risk\\_groups/fr/](https://www.who.int/malaria/areas/high_risk_groups/fr/). Consulté le 04/05/2020
27. **OIM, OMS.** La vulnérabilité au paludisme au Vietnam appel à l'action. Disponible sur : <http://www.iom.int/fr/news/une-etude-conjointe-oim-sur-la-vulnerabilite-au-paludisme-au-vietnam-appelle-laction>
28. **Unvf.omsk-osma.** Paludisme 31 août 2008. [Site int] disponible sur : <http://unvf.omsk-osma.ru/campus-parasitologie-mycologie/cycle2/poly/3000faq.html>. Consulté le 04/05/2020
29. **Mediathèque.** Paludisme et VIH. Disponible sur : [http://mediatheque.lecrips.net/docs/PDF\\_GED/S59295.pdf](http://mediatheque.lecrips.net/docs/PDF_GED/S59295.pdf) (consulté le 29/08/2019).
30. **Médecins sans frontières.** Paludisme et personnes âgées. [Site int] disponible sur [www.msf-azg.be](http://www.msf-azg.be) Consulté le 10 Février 2019 à 22h09
31. **ANOFEL.** Paludisme. Association française des enseignants de parasitologie et mycologie. 27 2014 ; Available from : <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf>
32. **Howes RE, Battle KE, Mendis KN, Smith DL, Cibulskis RE, Baird JK and Hay SI.** Global epidemiology of Plasmodium vivax, juillet 2016 (15-35) Available from: <http://www.researchgate.net>.
33. **ANOFEL.** Parasitologie médicale. Généralités et définitions. Polycopie national 2014 ; Available from <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/poly-parasitologie.pdf>
34. **Marathe A, Date V, Shah HN et Tripathi JR.** Plasmodium ovale : un rapport de cas du Gujarat. Décembre 2006 (206-208) ; Disponible sur : <http://www.researchgate.net>.

35. **Hartmeyer GN, Stensvold CR, Fabricius T, Marmolin ES, Hoegh SV, Nielsen HV, Kemp M, Vestergaard LS.** Plasmodium cynomolgi as Cause of Malaria in Tourist to Southeast Asia, 2018. Emerg Infect Dis. 2019 Oct; 25(10): 1936–1939. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6759256/>
36. **Bricaire F, Salmon D, Danis M, Gentilini M.** Antimalarials and pregnancy. Bull Soc Pathol Exot 1991;(5 Pt 5):721-38. Review. French. PubMed 1819422
37. **Doumbo O.** étude de la chimiorésistance, essai de stratégie de contrôle basé sur l'utilisation de rideaux imprégnés de pyrèthrine. Epidémiologie sur paludisme au Mali. [Thèse de doctorat en Sciences biologiques. Parasitologie] Montpellier 2 1992; Available from: <http://www.theses.fr/1992MON20039>
38. **Planet Vie.** Cycle biologique de Plasmodium falciparum. Disponible sur : <https://www.google.com/search?q=cycle+biologique+de+p+falciparum>.
39. **Sy O.** Etude de quelques aspects épidémiologiques et environnementaux du paludisme au Sénégal. Mémoire online, 2006; [Site int] Disponible sur [https://www.memoireonline.com/05/09/2057/m\\_Etude-de-quelques-aspects-epidemiologique-environnementaux-paludisme-senegal0.html](https://www.memoireonline.com/05/09/2057/m_Etude-de-quelques-aspects-epidemiologique-environnementaux-paludisme-senegal0.html). Consulté le 17/08/201 à 12h23
40. **ANOFEL.** Paludisme-médecine tropicale. Disponible sur : <http://medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.pdf>. Consulté le 17/08/201 à 16h03
41. **Coulibaly CI.** Prévalence du paludisme et de la malnutrition chez les enfants de moins de 5 ans dans l'aire de santé de Dangassa. [Thèse Med] FMOS 2016 p96 N°16M201.
42. **Laurent V, Buffet P, Jauréguiberry S, Bruneel F.** Physiopathologie du paludisme à Plasmodium falciparum : principaux mécanismes et avancées récentes. La Lettre de l'Infectiologue 2012, 17(6). Available. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/19127.pdf>. Consulté le 17/08/201 à 16h03
43. **OMS.** Mobilisation Sociale et Formation Département du Contrôle, de la Prévention et de l'Eradication Groupe des Maladies juin 2002. Diagnostic et prise en charge du paludisme grave à falciparum. Available from:
44. **Idi MH.** Effet de l'âge, des types d'hémoglobine et de souche parasitaire sur la réponse immunitaire IgG-antipalustre chez les enfants de Kéniéoroba, commune rurale de Bancoumana, Mali. Disponible sur : <http://www.keneya.net/fmpos/theses /2014/ phar ma/pdf/14P57.pdf>
45. **Le Hesran JY.** The particularities of malaria in the child. Med Trop (Mars), 2000. 60(1): p. 92-8.

46. **Diakité SAS.** Les mécanismes de protection de l'hémoglobine C contre les formes graves de paludisme a plasmodium falciparum : résultats d'études préliminaires. [Thèse Pharmacie] FMPOS 2005. P100. N°05P52. <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2005/pharma/pdf/05P52.pdf>
47. **Sissoko N.** Relation entre l'incidence du paludisme et les titres IgG contre les antigènes du mérozoïte de Plasmodium falciparum chez les enfants de Kénieroba : Impact des hémoglobines S et C. [Thèse Pharmacie] FMPOS 2014. P100. N°14P10; Available from : <https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/1019/14P10.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
48. **Revue médicale Suisse.** Malaria sévère : multitude d'études mais peu de certitudes. [Site int] Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2000/RMS-2301/20523>. Consulté le 17/08/201 à 12h23
49. **CMIT.** Paludisme. Module 7 – Edition 2008 Item 99. –[http://umvf.omskosma.ru/infectiologie/www.infectiologie.com/site/media/enseignement/EMIT/099\\_PALUDISME](http://umvf.omskosma.ru/infectiologie/www.infectiologie.com/site/media/enseignement/EMIT/099_PALUDISME)
50. **USAID, CDC, MEASURE Evaluation.** Surveillance, Suivi, et Evaluation des Programmes de Lutte contre le Paludisme <http://www.measuremalaria.org/wp-content/uploads/2020/03/ms-20-184-fr>
51. **Collège des Enseignants de Médecine Intensive Réanimation.** Paludisme grave. [Site int] Disponible sur : <http://www.ce-mir.fr/UserFiles/File/national/desc-des/livres-masson-2015/infections/paludisme-grave.pdf>. Consulté le 17/08/2020 à 21h08
52. **MSF.** Guides médicaux. [Site int] Disponible sur : <https://medicalguidelines.msf.org/viewport/EssDr/francais/artesunate+-sulfadoxine-pyrimetamine-as+-sp-oral-16685226.html>. Consulté le 19/08/2020 à 12h32
53. **Mes vaccins.** Plasmodium cynomolgi chez l'Homme en Malaisie. Disponible sur : <https://www.mesvaccins.net/web/news/12208-plasmodium-cynomolgi-chez-l-homme-en-malaysia>
54. **OMS.** Juillet 2013 : chimio-prévention du paludisme saisonnier par administration de sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine aux enfants, guide de terrain. Disponible sur [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85727/1/9789242504736\\_fre.pdf?N](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85727/1/9789242504736_fre.pdf?N)
55. **Greenwood B.** Review: Intermittent preventive treatment--a new approach to the prevention of malaria in children in areas with seasonal malaria transmission. Trop Med Int Health, 2006. 11(7): p. 983-91.

56. **Konate AT et al**, Intermittent preventive treatment of malaria provides substantial protection against malaria in children already protected by an insecticide-treated bednet in Burkina Faso: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS Med*, 2011. 8(2): p. e1000408.
57. **OMS**. Points essentiels : Rapport sur le paludisme dans le monde 2017. Disponible sur : <https://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2017/fr/>.
58. **Druetz T, Corneau-Tremblay N, Millogo T, Kouanda S, Ly A, Bicaba A et al**. Impact Evaluation of Seasonal Malaria Chemoprevention under Routine Program Implementation: A Quasi-Experimental Study in Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg*, 2018? 98(2): p. 524-533
59. **OMS**. Chimio prévention du paludisme saisonnier par administration de sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine aux enfants : guide de terrain. Disponible sur : <http://www.who.int/malaria/en/>
60. **Thera MA, Diakite M, Keita H, Dembele, Dolo A, Diallo M et al**. Anémies et affections parasitaire. *Mali médical*, 1999 ; Tome XIV, N° Spécial, 47- 56.
61. **Perspective Monde**. Pyramide des âges Mali. [Site Internet]. Disponible sur : <http://perspective.usherbrooke.ca/bilan/servlet/BMPagePyramide?codePays=MLI&annee 2015>. Consulté le 11/09/2010 à 09h51
62. **Tagbor H, Antwi GD, Acheampong PR, Plange CB, Chandramohan D, Cairns M**. Seasonal malaria chemoprevention in an area of extended seasonal transmission in Ashanti, Ghana: an individually randomised clinical trial. *Trop Med Int Health* [Internet]. févr. 2016 [cité 31 mai2019];21(2):224. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4982104/>
63. **Thomas Drutz NC-T, Tieba Millogo SK, Antarou Ly AB, Slim Haddad**. Evaluation de l'impact de la chimio prévention du paludisme saisonnier dans la mise en oeuvre d'un programme de routine : Une étude quasi expérimentale au Burkina Faso. 2017 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5929206/>
64. **OMS**. Impact de la chimio prévention du paludisme saisonnier chez les enfants de 3 à 59 mois dans les districts sanitaires de Kangaba et de Kolokani entre 2013 à 2015 <https://www.researchgate.net/publication/344303149>
65. **Ndiaye JLA, Ndiaye Y, Ba MS, Faye B, Ndiaye M, Seck A et al**. Seasonal malaria chemoprevention combined with community case management of malaria in children under 10 years of age, over 5 months, in south-east Senegal: A cluster-randomised trial. *Plos medicine* 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002762>

66. **Diarra M.** Evaluation de la couverture de Chimio-prévention du Paludisme saisonnier dans le district sanitaire de Kadiolo – Mali 2017 Thèse disponible sur [www.biosante.ml/handle/123456789/4614](http://www.biosante.ml/handle/123456789/4614)

## ANNEXES

### Fiche signalétique

**Prénom :** Franck Fontaine

**Nom :** TIWA YEMELI

**Email :** [franckfontainetiwa@yahoo.fr](mailto:franckfontainetiwa@yahoo.fr)

**Numéro de téléphone :** 00223 75 59 15 51

**Pays d'origine :** Cameroun

**Titre de la thèse :** Chimio prévention du Paludisme Saisonnier avec deux combinaisons thérapeutiques (SPAQ et DHAPQ) en région nord du district Sanitaire de Koulikoro, Mali

**Date de soutenance :** Vendredi 09 Juillet 2021

**Ville de soutenance :** Bamako / MALI

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la Faculté de Médecine, d'Odontostomatologie (FMOS) de Bamako

**Secteur d'intérêt :** Epidémiologie ; Santé Publique.



#### Résumé :

Malgré les efforts consentis par différents acteurs, le paludisme reste encore de nos jours un problème majeur de santé publique dans le monde. Nous avons mené un essai clinique dans trois villages de la région de Koulikoro au Mali (Chola ; Monzombala Sirakorola), pour évaluer l'efficacité de deux régimes de traitement pour la chimio prévention du paludisme saisonnier ; en administrant la DHA + PQ ou la SP + AQ pendant 4 mois à un mois d'intervalle, à des enfants de 03 mois à 9 ans résidant dans des zones de forte transmission.

Au total nous avons enrôlé 2539 enfants âgés de 03 mois à 9 ans dont 1802 pour la SP + AQ, 567 pour la DHA – PQ et 170 enfants dans le bras contrôle. Les taux de couvertures CPS étaient statistiquement différents entre ces régimes de traitement mais restaient tout de même efficaces. Néanmoins dans un contexte de résistance de *p.f* à la SP + AQ, malgré le coût légèrement plus élevé de la DHA – PQ. Devant son efficacité à travers une faible incidence palustre, son acceptabilité via une meilleure couverture CPS, sa tolérance via des effets secondaires quasi inexistantes, la DHA – PQ peut se positionner en perspective comme une alternative excellente à la CPS ; d'autant plus que cette nouvelle molécule a été introduite dans le PNLP au Mali.

**Mots clés :** CPS, SP + AQ ; DHA – PQ ; Paludisme ; enfants moins de 10 ans ; Mali ; Sirakorola ; Monzombala ; Chola.

ANNEXES / CRF 1

CRF1

**Enrolment Form for SMC Effectiveness Study in Koulikoro**

**Instructions:** Complete all fields. If data are uncollectable, then write "unspecified." Please use the dd-mmm-yy format for all dates.

<b><u>Inclusion Criteria</u></b>		<b>Date of enrolment:</b> ____ - ____ - ____	
Age 3month to < 10 years?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<b>Study Arm:</b>	
History of allergy to SP, AQ or DHA-PQ?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
Is child going stay in the village the next 5months?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
Any chronic disease (heart, neurologic, psychiatric or auto-immune)?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<b>Ethnicity:</b>	
Was inform consent obtain?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Bambara <input type="checkbox"/> Fulani	
Did child meet all the eligibility criteria?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sarakole <input type="checkbox"/> Bozo/Somono	
Date inform consent was obtain: ____ - ____ - ____		<input type="checkbox"/> Songhay <input type="checkbox"/> Dogon	
Investigator Initial and Signature ____/____/____;		<input type="checkbox"/> Malinke <input type="checkbox"/> Other_____	
Census ID:  _ _ - _ _ - _ _ _ _			
<b>Village of Residence:</b> <input type="checkbox"/> 1=Gouni, 2=Doumba, 3=Monzombala, 4=Kenenkou, 5=Sirakorola, 6=Sinzani, 7=Koula, 8=Kamani, 9 = Chola			
Date of Birth: ____ - ____ - ____			
Age: ____ years ____ months		Gender: <input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female	
Mother's Name: _____			
Emergency Notification (Name of Household Chief): _____			

<b><u>Vitals and Current Treatment</u></b>
Height: ____ cm. Weight: ____ kg.
Mid upper arm circumference ____ cm
Temperature: ____ °C
General appearance <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnormal
Joint <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnormal
Skin (Rash) <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnormal
Under Antimalarial? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Under Antibiotics? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Under other medications? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
If yes, list below.
1. _____ 2. _____
3. _____ 4. _____

<b><u>Biometric Identification:</u></b>
Picture? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No Palm? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Facial recognition? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Index? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

Data entered by (initials): ____ Date: ____ - ____ - ____
Data verified by (initials): ____ Date: ____ - ____ - ____

<b><u>Signs and Symptoms</u></b>
Headache <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Vomiting <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Cough <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Diarrhea <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Weakness <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Jaundice <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Other: _____
None : _____

<b><u>Malaria Test</u></b>
Was malaria Test Performed? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b><u>If Yes,</u></b>
Test Type? <input type="checkbox"/> P.f <input type="checkbox"/> Pf+Pan <input type="checkbox"/> Pan <input type="checkbox"/> Other
Test Result <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Unknown
<b>Was Blood smear prepared for the patient?</b> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b><u>Hematology:</u></b>
Hemoglobin: ____ g/dl
<b><u>FTA Blood Sample</u></b>
Was Blood Sample Collected on FTA? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
If Yes, How many spot? <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2

ANNEXES / CRF 2

Passive Case Detection (PCD) Form for SMC Effectiveness Study in Koulikoro

CRF2

Instructions: Complete all fields. If data are uncollectable, then write "unspecified." Please use the dd-mmm-yy format for all dates.

Census ID:  _ _ - _ _ _ - _ _ _ _	Study ID:  _ _ - _ _ _ - _ _ _ _
Study ID:  _ _ - _ _ _ - _ _ _ _	Study Arm: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Study Site: _____	
<b>Signs and Symptoms</b>	
Headache <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Chills <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Nausea/Vomiting <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Malaise <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Cough <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Joint Pain <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Diarrhea <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Convulsion <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Weakness <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Confusion <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Jaundice <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
Other: _____ None _____	

<b>Pain (check all that apply)</b>
<input type="checkbox"/> Abdominal <input type="checkbox"/> Joint <input type="checkbox"/> Muscle <input type="checkbox"/> Back    Other _____ <input type="checkbox"/> None

<b>Vitals and Current Treatment</b>
Height: _____ cm.                    Weight: _____ kg.                    Mid upper arm circumference _____ cm
Temperature: _____ °C                    Systolic BP: _____ mmHg                    Diastolic BP: _____ mmHg
Heart rate: _____ beats per min.                    Respiratory rate: _____ breaths per min.
Days since onset of illness: _____ days
Antimalarial taken?                    Yes    No                    Other medications taken?                    Yes    No
If yes, list below.    1. _____                    2. _____

<b>Diagnostic (malaria and anemia)</b>
Malaria Test Type? <input type="checkbox"/> P.f <input type="checkbox"/> Pf+Pan <input type="checkbox"/> Pan <input type="checkbox"/> Other _____ <input type="checkbox"/> None
Malaria Test Result <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Unknown
Hemoglobin concentration: _____ g/dl
Was Blood smear prepared for the patient? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Was Blood Sample Collected on FTA? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
If Yes, How many spot? <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
What is the diagnostic: <input type="checkbox"/> Malaria, Other: _____

<b>Treatment</b>
Was malaria treatment given? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
If Yes specify : _____
Was any other treatment given? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
If yes 1. _____, 2. _____, 3. _____

Data entered by (initials): _____ Date: ____-____-____
Data verified by (initials): _____ Date: ____-____-____

ANNEXE / CRF 3

Slide Reading Form for SMC Effectiveness Study in Koulikoro

CRF3

**Instructions:** Complete all fields. If data are uncollectable, then write "unspecified." Please use the dd-mmm-yy format for all dates.

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

Study ID: |\_|\_|-|\_|\_|\_|\_|-|\_|\_|\_|\_|

Study Site: \_\_\_\_\_

Study Arm:  1  2  3

**Description and Quality of microscopy slides**

Collection Date: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_      Reading Date: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Reader Name (initials): \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Quality of the Slide:  Good,  Poor  Not readable

Smear Type:  Thick Smear  Thin smear

**Malaria Parasites**

**Smear Result:**       Positive       Negative       Not Readable

<p><b>Asexual form</b></p> <p>Parasite Count  _ _   _ _   _ _ </p> <p>Parasite Count Units  _  / WBC     _  / HPF</p>	<p><b>Sexual form</b></p> <p>Parasite Count  _ _   _ _   _ _ </p> <p>Parasite Count Units  _  / WBC     _  / HPF</p>
---	--

**Malaria Species:**

*P. falciparum*     *P. malariae*     *P. ovale*     *P. vivax*     *P. Knowlesi*

Data entered by (initials): \_\_\_\_ Date: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Data verified by (initials): \_\_\_\_ Date: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

ANNEXES / CRF 4

Post SMC Household Survey Form for SMC Effectiveness Study in Koulikoro

CRF2

**Instructions:** Complete all fields. If data are uncollectable, then write "unspecified." Please use the dd-mmm-yy format for all dates.

Census ID: \_\_\_\_\_  
 Study ID: \_\_\_\_\_  
 Study Site: \_\_\_\_\_

Study Arm:  1     2     3

Visit Date: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Respondent:  Mother     Father     Adoptive Parent or Care Giver, Other: \_\_\_\_\_

Is respondent aware of the SMC effectiveness study in his village?

Was the respondent who take [CHILD NAME] to receive SMC dose 1 at the health post?

Did respondent aware that Dose 2 and Dose 3 were supposed to be given at home by Parent?

Did respondent administered the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> dose of SMC drug at home?

Drug Package (Ask respondent to show the packaging of the SMC drug given at Day 1 for CHILD)

Empty  One Pill left  Two Pill left  Not Seen  Other: \_\_\_\_\_

Did CHILD sleep under Net last night?  Yes  No

**SMC Treatment Assessment (For children who received the recent SMC treatment)**

Day 1 dose vomited?  Yes  No    If Yes, Did CHILD received the treatment again?  Yes  No

Day 2 dose vomited ?  Yes  No    If Yes, Did CHILD received the treatment again?  Yes  No

Day 3 dose vomited ?  Yes  No    If Yes, Did CHILD received the treatment again?  Yes  No

**SMC Treatment: Adverse Side Effects (For children who received the recent SMC treatment)**

Since SMC Day 1 did your Child present any of these symptoms? (Please select all responses)

•Headache	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Chills	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
•Nausea/Vomiting	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Malaise	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
•Cough	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Joint Pain	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
•Diarrhea	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Convulsion	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
•Weakness	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Confusion	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
•Jaundice	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		

•Other: \_\_\_\_\_ None \_\_\_\_\_

Do you think that the (se) symptom (s) is/are related to the SMC Drug CHILD received?  Yes  No

IF Yes which one (s)?

1. \_\_\_\_\_ 2. \_\_\_\_\_ 3. \_\_\_\_\_ 4. \_\_\_\_\_

**Parent Opinion on SMC Treatment for malaria prevention**

How would you grade SMC as malaria control strategy?  Excellent  Good  Poor  No idea

What is your opinion about the targeted group for SMC?  Fine  Must be extended to all children (no age restriction)  Worthless  No idea

What are the three most efficient malaria control strategy in your area

1. \_\_\_\_\_ 2. \_\_\_\_\_ 3. \_\_\_\_\_

Data entered by (initials): \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Data verified by (initials): \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des maîtres de cette faculté, 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 nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès 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 confrères si j'y manque.*

***Je le jure !!!***