

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple-Un But-Une Foi

Ministère de
l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES
ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO

TECHNIQUES



U.S.T.T.B

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE UNIVERSITAIRE 2018-2019

N° _____ /

Impact de la chimioprévention du paludisme saisonnier sur la transmission du paludisme dans les localités de Dioro, Missira et Sélingué de 2018 à 2019 au

THESE

Présentée et soutenue publiquement le **03/12/2019** devant la Faculté de Pharmacie pour l'obtention du grade de **DOCTEUR EN PHARMACIE** (FAPH)

(DIPLOME D'ETAT)

Par: **M. Amadou Hadji GUITTEYE**

JURY

Président du jury : Pr. Mouctar DIALLO

Membres : Dr. Mamadou BA

Dr. Vincent SANOGO

Co-directeur de thèse : Dr. Oumar KONE

Directeur de thèse: Pr. Ousmane KOITA

La Liste de professeurs universitaire de l'année 2018-2019

ADMINISTRATION

DOYEN : M. Boubacar TRAORE, Professeur

VICE-DOYEN : M. Ababacar MAIGA, Professeur

SECRÉTAIRE PRINCIPAL : M. Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

AGENT COMPTABLE : M. Famalé DIONSAN, Contrôleur des Finances.

PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologue
2	Mahamadou	CISSE	Biologie
3	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
4	Souleymane	DIALLO	Bactériologie – Virologie
5	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
6	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
7	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
8	Alou A.	KEÏTA	Galénique
9	Mamadou	KONE	Physiologie
10	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
11	Brehima	KOUMARE	Pharmacognosie
12	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
13	Elimane	MARIKO	Pharmacologie

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
3	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
4	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
5	Alassane	DICKO	Santé Publique
6	Amagana	DOLO	Parasitologie – Mycologie

7	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique / Nutrition
8	Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
9	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie – Virologie
2	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
3	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
4	Bourèma	KOURIBA	Immunologie Chef de DER
5	Ousmane	TOURE	Santé Publique/Santé environnement

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie clinique
6	Souleymane	DAMA	Parasitologie Entomologie méd.
7	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
8	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
9	Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie clinique
10	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
11	Yaya	GOÏTA	Biochimie clinique
12	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie-virologie
13	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique/ Biostatistiques
14	Aminata	KONE	Biologie moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé publique
16	Dionkorma	OUOLOGUEM	Biologie cellulaire
17	Issaka	SAGARA	Santé publique/Biostatistiques
18	Samba Adama	SANGARE	Bactériologie
19	Fanta	SANGHO	Santé Publique/Santé communaut
20	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Santé publique/ Biostatistique

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
4	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
5	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
6	Oumar	GUINDO	Epidémiologie
7	Falaye	KEÏTA	Santé publique/Santé Environnement
8	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
9	Yacouba	MAÏGA	Biostatistique
10	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
11	Oumar	SANGHO	Epidémiologie
12	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Saïbou	MAÏGA	Législation
3	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DE

2. MAITRES DE CONFÉRENCE/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	Néant	-	-

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie hospitalière
6	Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
7	Moussa	SANOGO	Gestion
8	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion pharmaceutique
2	Antoine	DARA	Sciences pharmaceutiques
3	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
4	Adama	DENOU	Pharmacognosie
5	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
6	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
7	Assitan	KALOGA	Législation
8	Ahmed	MAÏGA	Législation
9	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
10	Aboubacar	SANGHO	Législation
11	Bourama	TRAORE	Législation
12	Karim	TRAORE	Sciences pharmaceutiques
13	Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
14	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
15	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière

DER : SCIENCES DU MÉDICAMENT

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Ousmane	DOUMBIA	Pharmacie chimique
2	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique
3	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCE/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie Chef de DER

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOUCO	Chimie analytique
4	Fatoumata	DAOUCO	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Madani	MARIKO	Chimie analytique
8	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie analytique
9	Mahamadou	TANDIA	Chimie analytique
10	Dougoutigui	TANGARA	Chimie analytique

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie/ Chef de DER
2	Cheick F.	TRAORE	Biologie/ Entomologie
3	Mahamadou	TRAORE	Génétique

2. MAITRE DE CONFÉRENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie appliquée

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
2	Boureima	KELLY	Physiologie médicale

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Adourahamane	COULIBALY	Anthropologie médicale
4	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Modibo	DIARRA	Nutrition
7	Moussa I	DIARRA	Biophysique
8	Babacar	DIOP	Chimie
9	Atimé	DJIMDE	Bromatologie
10	Yaya	KANE	Galénique
11	Boubacar	KANTE	Galénique
12	Aboubakary	MAÏGA	Chimie organique
13	Massambou	SACKO	SCMP/SIM
14	Modibo	SANGARE	Anglais
15	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
16	Mme Fatoumata	SOKONA	Hygiène du milieu
17	Fana	TANGARA	Maths
18	Abdel Kader	TRAORE	Pathologies médicales
19	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
20	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

DEDICACE ET REMERCIEMENTS

DEDICACE

Nous dédions ce travail à **ALLAH** et son Prophète **MOHAMED Ibn ABDOULAH** (sws)

Le Tout Puissant, Le Tout Miséricorde, Le Tout Clément ; Qui nous a permis de voir ce jour. Alhamdoulilaahi Rabil Aalamina. Pour la santé, le courage et la force que vous m'avez donnés et qui m'ont permis de surmonter les difficultés rencontrées lors de ma formation et l'élaboration de cette thèse. Cet aboutissement introduit un autre chapitre dans notre vie.

REMERCIEMENTS

C'est avec un sentiment de profonde gratitude que je remercie :

ALLAH

Le Tout miséricorde, Omnipotent ; Omniscient ; celui qui aide à rester sur le bon chemin et nous accompagne dans la longévité, la réussite, la sante, le bonheur et surtout Sa protection.

Prophète MOHAMED (SAW) IBN ABOULLAH

Le messager d'ALLAH, sauveur de l'humanité et qui est l'homme le plus important de l'histoire de l'humanité ;

PARENTS

Ma mère Djéneba GUITTEYE

Qui m'a aidé et m'accompagne tout le temps, compréhensible et irréprochable, vos bénédictions de tous les jours m'ont toujours accompagné. Vous avez toujours été présente pour nous. Que Dieu vous garde longtemps auprès de nous pour goûter aux fruits de ce travail qui est le tien (la vôtre) ;

Mon père Sidi Yeya GUITTEYE

Qui m'a aidé à devenir l'homme grâce à l'éducation et les conseils. Que vous puissiez retrouver à travers ce travail qui est le (votre) tien, mon incommensurable sentiment de gratitude ;

Ma femme Fatoumata GUITTEYE

Tendresse, obéissante, compréhensible, merci de me faciliter la vie de m'encourager à chaque fois ;

Mes filles Rahamatoullaye et jumelle (Djeneba et Djeneba)

Qui ont illuminé ma vie et continuerons d'avantager. Vos regards m'ont permis de réaliser de belles choses rien qu'en pensant à vous ;

Grands parents feu Fatoumata Taye TRAORE, Fatoumata GUITTEYE dite Bibi ; feu Fatoumata Djoulde KELLY et ma tante feu Halimatou CISSE dorment en paix

Qui m'ont gâté et m'ont encouragé pendant les jours sombres qu'Allah vous pardonne et vous accueillie dans son paradis car moi je ne vous oublierai jamais dans ma modeste vie. J'aurai aimé que ce jour vous trouve ici afin de vous prouver que votre investissement a été bénéfique ;

Abdoulaye GUITTEYE dit "chine" et sa famille

Je n'ai pas les mots pour qualifier tes services rendus, vous avez cru en moi quand tout le monde me tournait le dos, vous avez été là, le jour difficile, votre amour de la rigueur scientifique, votre disponibilité, votre humanité, votre simplicité, la clarté de vos enseignements, votre amour pour le travail bien fait imposent respect et admiration ; soyez rassurer de ma très grande récite.

Mme GUINDO Kadidiatou GUITTEYE dite Nani, B. GUINDO et la famille GUINDO

Qui n'a cessé de m'encourager, de me guider et me pousser au-delà de mes limites, de me conseiller et merci pour votre soutien et les conseils que vous m'avez prodigué. Permettez-moi cher tante et tonton de vous adresser l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect ;

Aly GUITTEYE

Je vous remercie tout au long de ma vie pour les nombreux services que vous m'avez rendu ;

Belle Famille

Qui a cru en moi sans preuve, ni démonstration. Votre sympathie, votre soutien moral m'ont été d'un appui inestimable pour ce travail. Trouvez ici l'expression de toute ma gratitude ;

Ma Famille

Unis par un lien de sang nous sommes appelés à œuvrer ensemble pour la réussite de la tâche commune. Je vous réaffirme mon affection fraternelle et mon profond attachement ;

Mes frères

Mahamadou, Issa, Amadou (Bass), Mahamane, Souleymane, Amadou (Bafodi), Nouhoum, Aboubacar, Abdoul Kader, Sidy, Ismaila, Soumana, et Amadou GUITTEYE, merci pour tout

Mes sœurs

Fatoumata, Kadidiatou, Mariam, Fatoumata (Bibi), Fatoumata (Taye), Fatoumata (Ina) et Kadidiatou (condey) GUITTEYE merci sincèrement

Ma Promotion

En espérant que ce travail vous serve d'exemple et vous incite à essayer de faire mieux que moi. Je ne vous oublierai jamais et vous avez toujours été des frères exemplaires, respectueux, courageux. Ce travail est aussi le fruit de votre sacrifice que DIEU vous donne longue vie et beaucoup de réussites dans la vie ;

Mes Ami (e)s

Je remercie chacun d'entre vous pour les beaux moments passés ensemble, vraiment c'était une expérience inoubliable ;

Au terme de mes études en pharmacie dans cette prestigieuse faculté de Pharmacie, je tiens à remercier tous ceux qui ont cru en moi, m'ont aidé et soutenu pour que ce jour soit : la présentation de ma thèse pour l'obtention du **grade de DOCTEUR EN PHARMACIE (DIPLOME D'ETAT)**.

Ce jour, exceptionnel dans la vie d'un étudiant, a été possible grâce aux escaliers enjambés de marche dans la quête de plus de responsabilités, de devoirs et d'obligations envers les miens. Ce formidable corps professoral qui m'a tout donné et mon pays. Je veux cette thèse comme un exemple de l'éducation de la jeunesse dans mon pays.

Au corps professoral et à tout le personnel de la Faculté de Pharmacie(FAPH) de la Faculté de médecine et d'Odonto-Stomatologie (F.M.O.S) ; Pour votre enseignement et éducation scientifique. En plus du savoir, vous nous avez appris le savoir-faire et le savoir être. Nous sommes très fiers d'avoir été l'un de vos apprenants. Trouvez ici l'expression de toute ma gratitude.

A la population et A tous les leaders de la commune et aux CSCOM de Dioro ; Missira et Sélingué m'ont permis de conduire mon étude, merci pour votre accompagnement, votre aimable solidarité et courtoisie surtout votre sens d'accueil.

A l'association des Etudiants Ressortissant de la Région de Mopti et Sympathisants (AERMOS) :

Votre simplicité, votre sensibilité aux problèmes des autres font de vous une famille admirable. Je vous dis tout simplement merci pour tout et puisse Dieu vous récompenser pour vos bienfaits.

A la Commissions de l'Ordre Nationale et Régionale de Pharmaciens

Au LBMA

Je vous dis merci pour votre encouragement, enseignement, moralité et éducation scientifique.

Mes aînés de LBMA

Dr A. Bouare, Dr M. Telly; Dr S. Traoré; Dr Z. Haidara Dr S. Diallo ; Dr Y. Diarra ; Dr L. Doumbia ; Dr A. Koné : Dr A. Diallo ; Dr A. Diassana et Dr N. Thiam

A tous mes camarades ;

A mes amis de l'école fondamentale Moulaye DEMBELE et du lycée Ibrahima LY

Votre ardeur et simplicité m'ont rendu ces années passées une histoire captivante à raconter.

De la promotion **Albert Yemeneguée DEMBELE** (10^{ème} promotion du numerus clausus) pour votre courtoisie, votre sens de l'humour et du savoir vivre.

Je m'abstiens de vous citer au risque d'omettre involontairement un nom quelconque. Je garderai le souvenir des bons amis avec qui j'ai passé le moment le plus marquant de ma vie. Courage et bonne chance dans la vie professionnelle.

Cousins et cousines

ABG, N. Guitteye, O. Guitteye, A. Guindo; AB. Guindo, Dr A. Sarampo, F. Guitteye ; Mme Santara F. Guitteye ; Mme Konate A.Traore.

A mes amis

I. Cissé ; I. Traore; A. Dolo ; Dr M. Traore ; Dr D. Coulibaly ; Dr D. Magassouba, Dr A. Diakité ; Dr G. Ousmane; Yaya (Dadiss) ; O. Traore ; M. Diombele ; Check O. Traore ; Dr N. samassekou

A mes frères de LBMA T. Traore, B. Coulibaly ; M. Oulale ; M. Traore ; A. Diakité ; B. Macalou ; B. Tog et Rabiadou .M ;

A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce travail et dont les noms ne sont pas cités, trouvez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

HOMMAGES

AUX MEMBRES

DU

JURY

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maitre et Président du Jury

Professeur Mouctar DIALLO

- **PhD en Parasitologie, Entomologie médicale,**
- **Professeur titulaire de parasitologie/mycologie à la FAPH ;**
- **Responsable de l'Unité de Diagnostic Parasitaire au MRTC/FMPOS ;**
- **Chef de D.E.R des Sciences Fondamentales de la FAPH ;**
- **Président de l'association des biologistes et techniciens de laboratoire du Mali.**

Cher Maitre, vous nous avez honoré en acceptant de présider cette thèse malgré vos multitudes occupations.

Nous avons admiré la qualité de votre enseignement, votre rigueur scientifique, votre pédagogie, votre disponibilité, votre amour pour le travail bien fait, votre générosité, votre humanisme, votre altruisme et surtout l'humilité font de vous un maitre admirable et respecté de tous.

Puisse Allah vous garde, aussi longtemps que possible dans la sante auprès de nous afin de toujours bénéficier de vos sages et éclairés conseils.

Veillez recevoir ici, cher maitre l'expression de notre reconnaissance éternelle et de votre profond respect.

A notre Maitre et Juge

Dr Mamadou BA

- **PhD Biologie –Parasitologie,**
- **Enseignant chercheur, Enseignant de parcours ;**
- **Administrateur, membre du conseil de l'USSTTB ;**
- **Trésorier Général du Conseil d'Administration de la MUTEK ;**
- **Ancien SG du comité SNESUP-FMOS-FAPH ;**
- **Chargé des revendications du CEN SNESUP**
- **Chef de service de la scolarité à la FMOS/FAPH ;**
- **Médiateur membre du Réseau médiateur d'Afrique ;**
- **Membre fondateur de la SOMAHO, SOMAPIT, AMRIOS.**

Cher Maitre, C'est avec allégresse et un grand honneur pour nous de vous avoir parmi les membres de jury de cette thèse.

Nous avons admiré la qualité de votre enseignement, votre pédagogie à transmettre votre connaissance, votre rigueur pour la démarche scientifique, votre simplicité et votre amour pour travail bien fait en général font de vous un maître admire et respecte de tous.

Vos remarques, vos suggestions sont vivement sollicitées ici et contribueront à l'amélioration de ce modeste travail.

Veillez recevoir ici cher maitre, l'expression de notre sincère reconnaissance et notre grande estime.

A notre Maître et Juge

Docteur Vincent SANOGO

- **Pharmacien diplômé de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS),**
- **Paludologue certifié au 6ème cours d'épidémiologie internationale de paludologie de l'OMS à Ouidah au Bénin ;**
- **Chef de division Prévention et prise en charge des cas au PNLP ;**
- **Point focal Fond mondial de la lutte contre le Paludisme.**

Cher Maître, Nous avons apprécié la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de faire partie des juges de cette thèse. Votre extrême courtoisie, votre rigueur scientifique et votre qualité humaine font de vous un maître apprécié et respecté **de tous**.

Nous vous prions de trouver, ici, l'expression de notre vive reconnaissance et notre profond respect.

A notre Maître et Co-directeur de thèse

Dr Oumar KONE

- **Docteur en Médecine,**
- **Spécialiste en Maladies Infectieuses et Tropicales ;**
- **Chargé de la prise en charge des cas de paludisme au PNLP.**

Cher Maître, c'est un réel plaisir que vous nous faites en acceptant d'être le co-directeur de ce travail. Votre rigueur scientifique et votre amour pour le travail bien fait en général sont des vertus que vous nous **aviez** incarnés et qui font de vous un Maître à admirer.

Nous ne saurions jamais trouver assez de mots pour **vous** témoigner **de** notre reconnaissance.

Veillez accepter cher maître, le témoignage de notre respect et notre sincère gratitude.

A notre Maître et Directeur de thèse

Professeur Ousmane KOITA

- ✓ **Pharmacien Biologiste,**
- ✓ **PhD en 2000 à l'université de Toluène**
- ✓ **Professeur en parasitologie moléculaire ;**
- ✓ **Chargé de cours de biologie moléculaire appliquée et de biologie animale à la faculté de Pharmacie ;**
- ✓ **Ancien Directeur-Adjoint du SEREFO ;**
- ✓ **Responsable du Laboratoire de Biologie Moléculaire et Appliquée de la FST.**

Cher Maître,

Nous avons été séduits par votre conviction pour la recherche, par votre disponibilité et par vos appels quotidiens de motivation sur le terrain. Vous avez été toujours ouvert aux étudiants et votre dévouement pour la recherche avec du matériel de pointe n'est plus à démontrer.

Vous nous faites un grand honneur et un réel plaisir en acceptant de diriger cette thèse. Votre disponibilité, votre souci constant du travail bien fait et vos multiples qualités humaines et sociales font de vous un homme admirable. Dès nos premiers pas dans cette faculté nous avons été impressionnés par votre sens élevé de la personne humaine. Vos qualités d'homme de science de culture et de chercheur font de vous un exemple à suivre. Qu'il nous soit permis ici cher maître de vous exprimer nos sentiments d'estime et de profonde reconnaissance.

LISTE DES ABREVIATIONS

AC: Anticorps

ADN: Acide Désoxyribonucléique

Ag: Antigène

An. arabiensis : *Anophèles arabiensis*,

An. Gambiae : *Anophèles gambiae*

AQ: Amodiaquine

ARN: Acide Ribonucléique

ASACO: Association de Sante Communautaire

ATP: Adénosine Triphosphate

CAT : Combinaison Thérapeutique à base d'Artemisininine

CPS : Chimio prévention du Paludisme Saisonnière

CQ: Chloroquine

CRF : Formulaire de Report de Cas

CSRef : Centre de Santé de Référence

CSCom: Centre de Santé Communautaire

dhfr : Dihydrofolate Réductase

dhps: Dihydroptéroate Synthase

DTC : Diphtérie Tétanos Coqueluche

DOT : Traitement Directement Observé

EDTA: Ethylène Diamine Tetra-acétique

EI : Effet Indésirable

FS : Frottis Sanguin

FST : Faculté des Sciences et Techniques

G6PD : Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase

GE : Goutte Epaisse

Hb: Hemoglobine

HRP2: Histidin Rich Protein 2 (Protéine Riche en Histidine 2)

INSP : Institut National en Santé Public

LBMA : Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée

LDH: Lactate Déshydrogénase

mdr : Multi-drogue Résistant

MII : Moustiquaire Imprégnées d’Insecticides

μM : Micro Mole

NB : Noter Bien

NDOT : Non Observation Direct de Traitement

OMS : Organisation Mondiale de Sante

PABA : Acide Para Amino-Benzoïque

PCR : Polymérase Chain Réaction

PEV : Programme Elargie de Vaccination

Pfprt : *Plasmodium falciparum* Chloroquine Transporter

Pfmdr : *Plasmodium falciparum* Multi-drogue Résistance

Ph : Potentiel d’Hydrogène

PID : Pulvérisation Intra-domiciliaire

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

QBC : Quantité Buffy Coast

SP: Sulfadoxine-Pyriméthamine

TDR: Test de Diagnostic Rapide

THF: Tetrahydrofolate

TPIe : Traitement Préventif Intermittent de l’Enfant

TPIn : Traitement Intermittente du Paludisme de nourrisson

TPIp : Traitement Préventif Intermittent Pendant la Grossesse

TPIV : Traitement Préventif Intermittente du Paludisme Voyageur

USTTB : Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako

UV: Ultra-violet

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Répartition du paludisme dans le monde en 2000 et en 2016	6
Figure 2: Distribution des cas de paludisme au Mali en 2017	8
Figure 3: Cycle de reproduction du <i>Plasmodium</i> sp	14
Figure 4 : La zone géographique de la mise en œuvre de la CPS.....	21
Figure 5: Schéma de Mécanisme d'action des antipaludéens.....	25
Figure 6 : Schéma du mécanisme d'action des antifolates	26
Figure 7 : Structure de Pyriméthamine	27
Figure 8 : Structure de la sulfadoxine	28
Figure 9: Structure d'Amodiaquine.	29
Figure 10: Situation géographique de la commune rurale de Dioro au Mali	33
Figure 11: Localisation géographique du site de Missira.....	34
Figure 12 : Carte sanitaire de la zone de Sélingué.	35
Figure 13 : Les différentes formes du résultat de TDR.....	38
Figure 14 : Confection de la goutte épaisse	39
Figure 16 : Répartition des enfants en fonction de la parasitémie	49

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Faciès du paludisme au Mali.....	8
Tableau II : Taxonomie du vecteur du paludisme.....	10
Tableau III : Différents passages de la chimioprévention du paludisme saisonnier 2018.....	23
Tableau IV: Répartition des enfants en fonction du site d'étude.....	44
Tableau V : Répartition des enfants en fonction du sexe.....	44
Tableau VI : Répartition des enfants en fonction de la tranche d'âge	45
Tableau VII : Répartition des enfants en fonction des différents passages de la CPS.....	45
Tableau VIII : L'impact de la CPS dans chaque groupe d'âge pendant la saison de forte transmission du paludisme de Dioro, Missira et Selingué d'octobre 2018-juin 2019	46
Tableau IX : La spécificité et la sensibilité du TDR par rapport à la GE.....	47
Tableau X: Répartition de l'enrôlement des enfants de 03-59 mois en fonction des périodes	47
Tableau XI: Proportion des enfants ayant eu des effets indésirables au moins une fois au cours des quatre (4) passages de traitement préventif (CPS).....	48
Tableau XII : Répartition de la parasitémie en fonction de l'âge	49
Tableau XIII : Répartition de la parasitémie en fonction du genre.....	50
Tableau XIV: Répartition de la parasitémie en fonction du nombre de passage de CPS.....	50

TABLE DES MATIERES

Table des matières

DEDICACE.....	viii
REMERCIEMENTS	ix
HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY.....	xiii
LISTE DES ABREVIATIONS	xviii
LISTE DES FIGURES.....	xx
LISTE DES TABLEAUX.....	xxi
TABLE DES MATIERES	xxii
1 INTRODUCTION	1
2 OBJECTIFS	4
2.1 Objectif général.....	4
2.2 Objectifs spécifiques.....	4
3 GENERALITES.....	6
3.1 Paludisme, généralités sur la maladie	6
3.1.1 Définition :.....	6
3.1.2 Répartition géographique	6
3.2 Biologie.....	9
3.2.1 Biologie du vecteur.....	9
3.2.2 Systématique.....	9
3.2.3 Agents pathogènes :.....	10
3.2.4 Cycle de reproduction.....	12
3.3 Diagnostic du paludisme.....	14
3.4 Prophylaxie	17
3.5 Chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS).....	19
3.5.1 Définition.....	19
3.5.2 Objectif :	19
3.5.3 Zones géographique de recommandation	20
3.5.4 Posologie et fréquence d'administration recommandées en fonction de l'âge...21	
3.5.5 Contre-indication	22
3.5.6 Tableaux de différents passages de la CPS	23

3.6	Les antipaludiques	23
3.6.1	Définition :.....	23
3.6.2	Classification	23
3.6.3	Mécanisme d'action :.....	24
3.6.4	Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP):.....	25
3.6.5	Sulfadoxine-Pyriméthamine	26
3.6.6	Amodiaquine (AQ).....	28
3.6.7	Pharmacovigilance.....	29
4	METHODOLOGIE :.....	32
4.1	Type et Période d'étude	32
4.2	Lieu de l'étude	32
4.3	Taille de l'échantillon	36
4.4	Les critères	36
4.5	Intervention	36
4.5.1	Clinique	36
4.5.2	Diagnostic Biologique	37
4.6	Administration de Médicament	40
4.7	Lecture, Transport et conservation des échantillons	41
4.8	Analyse des données	42
4.9	Considération Ethique et Déontologique.....	42
5	RESULTATS	44
6	DISCUSSION ET COMMENTAIRES	52
7	RECOMMANDATIONS et CONCLUSION.....	57
7.1	Recommandation	57
7.2	Conclusion	57
8	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	59
9	ANNEXE	xxii
10	SERMENT DE GALIEN.....	xxv

INTRODUCTION

1 INTRODUCTION

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante provoquée par des protozoaires du genre *Plasmodium* (*P.*) et transmis par la piqûre d'un insecte vecteur, du genre *Anophèles* [1].

Le paludisme est la première endémie parasitaire mondiale [2]. Cinq espèces sont responsables de la maladie chez l'homme; *P. falciparum* est la plus fréquente et la plus redoutable. Les autres espèces sont *P. ovale*, *P. vivax* et *P. malariae*, récemment, *P. knowlesi*, espèce proche de *P. malariae* et connue antérieurement chez le singe, ont été rapportée chez l'homme en Asie du Sud-Est [2].

Selon le rapport de l'OMS de 2018, le nombre de cas de paludisme a été estimé à 219 millions contre 239 millions en 2010 et à 217 millions en 2016. Bien qu'il y ait eu environ 20 millions de cas de paludisme en moins en 2017 par rapport à 2010, les données pour la période 2015-2017 montrent qu'aucun progrès significatif n'a été réalisé dans la réduction du nombre de cas de paludisme dans le monde [3]. En 2017, on estimait à 435 000 le nombre de décès dus au paludisme dans le monde, contre 451 000 en 2016 et à 607 000 en 2010. Les enfants de moins de 5 ans constituent le groupe le plus vulnérable touché par le paludisme. En 2017, ils représentaient 61% (266 000) de tous les décès dus au paludisme dans le monde [3].

La région Afrique de l'OMS est la plus touchée avec 200 millions de cas soit 92% et représentait 93% des décès dû au paludisme [3]. Les données des enquêtes auprès des ménages menées dans 16 pays africains fortement touchés entre 2015 et 2017 montrent que, chez les enfants de moins de 5 ans, la prévalence de l'anémie était de 61% (anémie légère 25%, anémie modérée 33% et anémie sévère 3%) [3].

Au Mali en 2018, le nombre de cas suspects de paludisme de cas était de **2,83** millions dont **1,75** millions cas ont été confirmés (soit **186** cas de décès ont été enregistrés) avec **34,32%** des cas confirmés chez les enfants de moins de 5 ans [4].

L'évolution de l'épidémiologie du paludisme nécessite des stratégies de lutte préventive (la lutte antivectorielle et chimioprévention) notamment des interventions au niveau communautaire et/ou des endroits et à des périodes spécifiques afin d'obtenir un maximum d'efficacité [5].

L'OMS a recommandé depuis 2012, la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) à la Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) plus Amodiaquine (AQ) chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Elle consiste en 3 à 4 cycles de traitement complet par la SP plus AQ administré chez les enfants âgés de 03 à 59 mois à intervalle d'un mois, à partir du début de la saison de pluie (dans les zones où les deux (2) médicaments conservent une efficacité antipaludique) [5]. L'objectif de la CPS est de maintenir des concentrations thérapeutiques en médicament antipaludique dans le sang pendant toute la période où le

risque palustre est le plus élevé. Cette stratégie s'avère efficace, sûre et peu coûteuse et réalisable en zone de forte transmission saisonnière du paludisme où plus 60% des cas surviennent au cours d'une période maximum de 3 à 4 mois [6,7] . Plusieurs pays ont commencé à la mettre en œuvre sous forme de pilote depuis 2013 et les pays d'Afrique subsaharienne ont inclus la CPS dans leur plan de stratégies pour le contrôle du paludisme [8] . Il a été démontré qu'administrer un traitement antipaludique à un intervalle d'un mois pendant cette période protégeait à 75% contre les cas de paludisme non compliqués et sévères chez les enfants âgés de 03 à 59 mois et que 25 millions d'enfants pourraient en tirer d'avantage chaque année [5]. A cet effet, les études d'essais cliniques ont démontré une diminution des cas de paludisme simple allant jusqu'à 83% pour la prévention du paludisme chez les enfants d'âge préscolaire vivant dans les zones endémiques à transmission saisonnière dans des pays d'Afrique de l'ouest tels que le Burkina Faso, la Guinée ; le Niger ; le Mali et le Sénégal [5,9].

En 2017, environ 15,7 millions d'enfants de 12 pays du Sahel (Burkina Faso, Cameroun, Gambie, Ghana, Guinée, Guinée Bissau, Mali, Niger, Nigéria, Sénégal, Togo et Tchad) étaient protégés par le biais des programmes CPS. Cependant, 13,6 millions d'enfants qui auraient pu bénéficier de cette intervention n'ont pas été atteints, avec une couverture globale de 53% dans l'ensemble de la sous-région. Les problèmes communs signalés par les pays comprennent l'allocation insuffisante des ressources et les retards de décaissement des fonds, qui ont un impact négatif sur la capacité des pays à planifier et à acheter des médicaments à temps pour la saison de transmission du paludisme [3].

Au Mali, *Plasmodium falciparum* qui est l'espèce la plus redoutable, la plus fréquente et la plus concerné par la chimiorésistance prédomine avec 85 - 90% de la formule parasitaire, suivie des espèces *Plasmodium malariae* (10 à 14%), *Plasmodium ovale* (1%), et un cas de *Plasmodium vivax* au Nord rapportée par O.KOITA en 1988. Etant un pays sahélien et partageant des réalités similaires face à la problématique de la prévention et de la prise en charge des cas de paludisme, le Mali s'est inscrit, à travers le Programme Nationale de Lutte contre le Paludisme à cette politique (PNLP) en 2013. Le PNLP est l'organe de pilotage des activités de lutte contre le paludisme au Mali [10].

L'utilisation répéter de la molécule SP amène des mutations qui peuvent affecter les gènes de résistance à la SP (*dhfr / dhps*) [11] . L'utilisation croissante d'AQ en Afrique fait peser la menace d'une sélection de parasite hautement résistants à l'AQ et à la CQ, avec des mutations *Pfcr1* et *Pfmdr1* [12].

Hypothèse : Les différents sites ont bénéficié d'une stratégie de lutte contre le paludisme chez les enfants de moins de 5 ans (CPS) avec l'administration de (1SP+3AQ). L'utilisation de la CPS aurait – elle un impact sur la transmission du paludisme dans les zones de Dioro, Missira et Sélingué ?

C'est dans le but de répondre à cette question (hypothèse) que nous avons initié cette étude dans les trois (3) localités (Dioro, Missira et Sélingué) qui paraissent les lieux les plus propices à cause de leurs différents faciès éco-climatiques de transmissions.

OBJECTIFS

2 OBJECTIFS

2.1 Objectif général

Etudier l'impact de la chimioprévention du paludisme **saisonnier** sur la transmission du paludisme saisonnier à Dioro, Missira et Sélingué au Mali.

2.2 Objectifs spécifiques

- Estimer la prévalence du paludisme après la couverture de la CPS à Dioro, Missira et Sélingué,
- Estimer la prévalence du portage des parasitémies chez les enfants de 03 à 11 mois et de 12 à 59 mois à Dioro, Missira et Sélingué;
- Evaluer l'effet de la CPS dans chaque groupe d'âge après la saison de transmission à Dioro, Missira et Sélingué ;
- Analyser les effets indésirables suite à l'administration des médicaments (SP+AQ) chez les enfants de 03-59 mois dans les localités de Dioro, Missira et Selingué.

GENERALITE

3 GENERALITES

3.1 Paludisme, généralités sur la maladie

3.1.1 Définition :

Le paludisme connu sous le nom de “ malaria” (un mot italien qui veut dire “mauvais air”) est une érythrocytopathie fébrile provoquée par le développement dans les hématies d’un parasite hématozoaire du genre *Plasmodium* transmis par la pique **infestante** d’un moustique du genre *Anophèles* (*Anophèle Femelle*).

3.1.2 Répartition géographique

Dans le monde :

L’apparition et la diffusion de parasites résistants aux antipaludiques ont eu des conséquences désastreuses en santé publique dans la seconde moitié du XXe siècle. Elles ont alourdi le coût économique du paludisme et ont mis à mal les progrès obtenus lors de la campagne mondiale d’éradication lancée dans les années 1950. Ainsi, à partir des années 1990, l’incidence du paludisme a augmenté, de même que la mortalité palustre. Depuis une dizaine d’années, la mobilisation de la communauté internationale, la prise de conscience par les responsables politiques, l’engagement de fondations privées et d’initiatives internationales ont permis de mobiliser des moyens et de faire à nouveau reculer le paludisme. Cependant, malgré les progrès considérables accomplis, plus de trois milliards d’individus restent exposés au risque d’infection palustre [13].

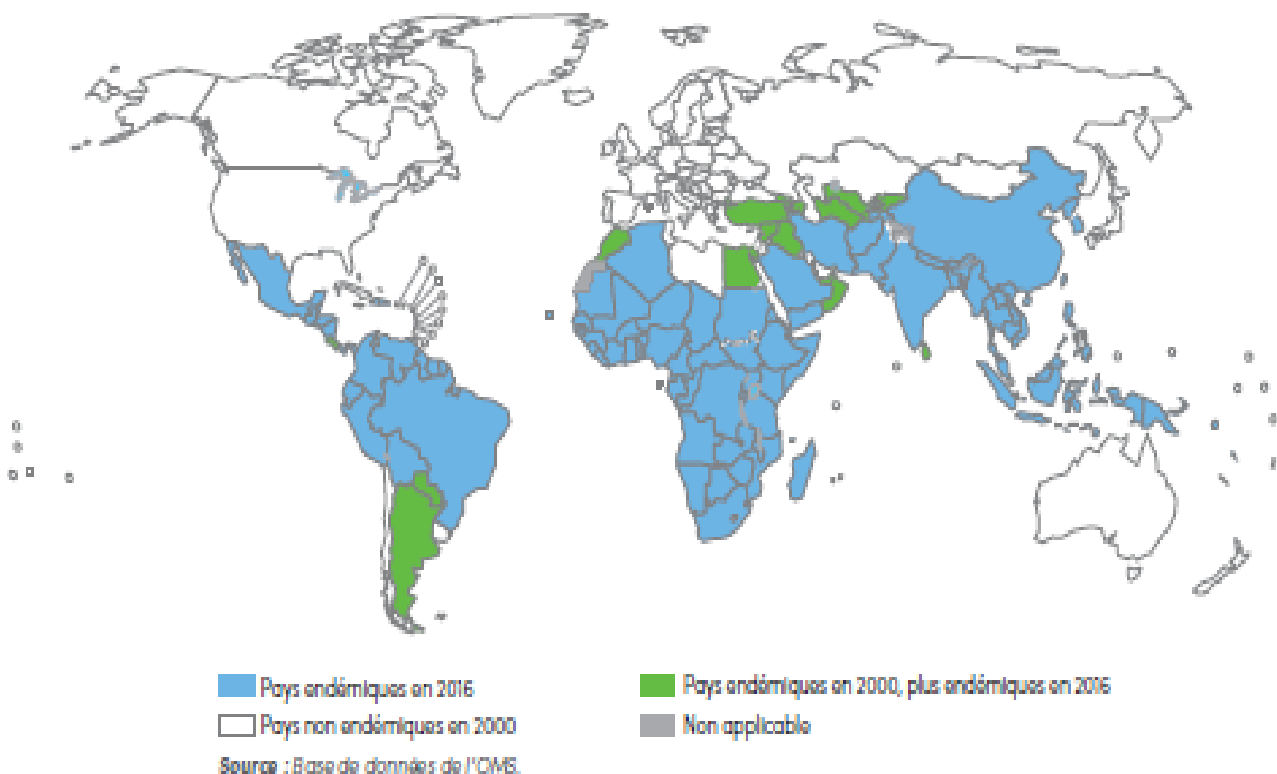


Figure 1: Répartition du paludisme dans le monde en 2000 et en 2016 [14]

En Afrique :

Le fardeau du paludisme dans les pays d'Afrique subsaharienne a diminué avec l'intensification de la prévention, du diagnostic et du traitement. Afin d'évaluer la contribution d'interventions spécifiques du paludisme et d'autres facteurs généraux à ces changements, nous avons examiné des études qui ont rapporté des changements récents dans l'incidence ou la prévalence du paludisme en Afrique subsaharienne. La lutte contre le paludisme en Afrique australe (Afrique du Sud, Mozambique et Swaziland) a commencé dans les années 1980 et a montré des déclin substantiels et durables liés à l'intensification d'interventions spécifiques. Dans la corne de l'Afrique (Ethiopie et Erythrée) on a également observé une diminution substantielle de la prévalence du paludisme liée à l'introduction des mesures de lutte antipaludique. Des augmentations substantielles du financement de la lutte antipaludique et de l'achat et de la distribution de moyens efficaces de prévention et de traitement sont associés à une baisse du fardeau du paludisme. En Afrique centrale, peu de progrès ont été documentés, peut-être en raison de biais de publication. Dans certains pays, une diminution de l'incidence du paludisme a commencé plusieurs années avant l'intensification de la lutte antipaludique. Dans d'autres pays, le passage d'un médicament défaillant (chloroquino-résistance accrue) à un médicament plus efficace (Sulfadoxine plus Pyriméthamine ou une combinaison d'artémisinine) conduit à des améliorations immédiates; dans d'autres cas, la réduction du paludisme semble être associée à l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide et à la pulvérisation intradomiciliaire à effet rémanent [15]

Au MALI :

Au Mali, le paludisme est de type saisonnier c'est-à-dire que la transmission est endémique avec un pic saisonnier pendant la saison des pluies. Il est établi que le niveau de transmission est modulé par la pluviométrie, aussi la prévalence de l'infection palustre est plus élevée au sud plus humide qu'au nord très sec où le paludisme sévit sous forme épidémique [16].

Tableau I: Faciès du paludisme au Mali.

Faciès Epidémiologique	Transmission Paludisme	Endémicité IP	Région géographique	Caractéristiques
Faciès soudan guinéen	-Intense (-6 mois/an)	Holoendémique IP > 75 %	Sikasso	Prémunition acquise 5 ans.
Faciès nord soudanien et Sahélien	-Intense (3-4 mois/an)	Hyperendémique IP : 5 – 75 %	Ségou, Koulikoro, Mopti	Prémunition 9 ans. Neuropaludisme, fréquent à 1-9 ans.
Faciès saharie	-Sporadique -voire Epidémique	Epidémique IP < 10 %	Gao, Kidal, Tombouctou	Adultes aussi exposés risque paludisme grave et compliqué.
Faciès des Barrages	-Bimodale (Plurimodale)	Mésoendémique IP : 26 – 50 %	Sélingué, Manantali, Markala	Anémie palustre élevée chez moins 9ans.
Faciès urbain		Hypoendémique IP < 10 %	Bamako, Mopti ville	Adultes bamakois risque paludisme grave.

Distribution des cas de paludisme

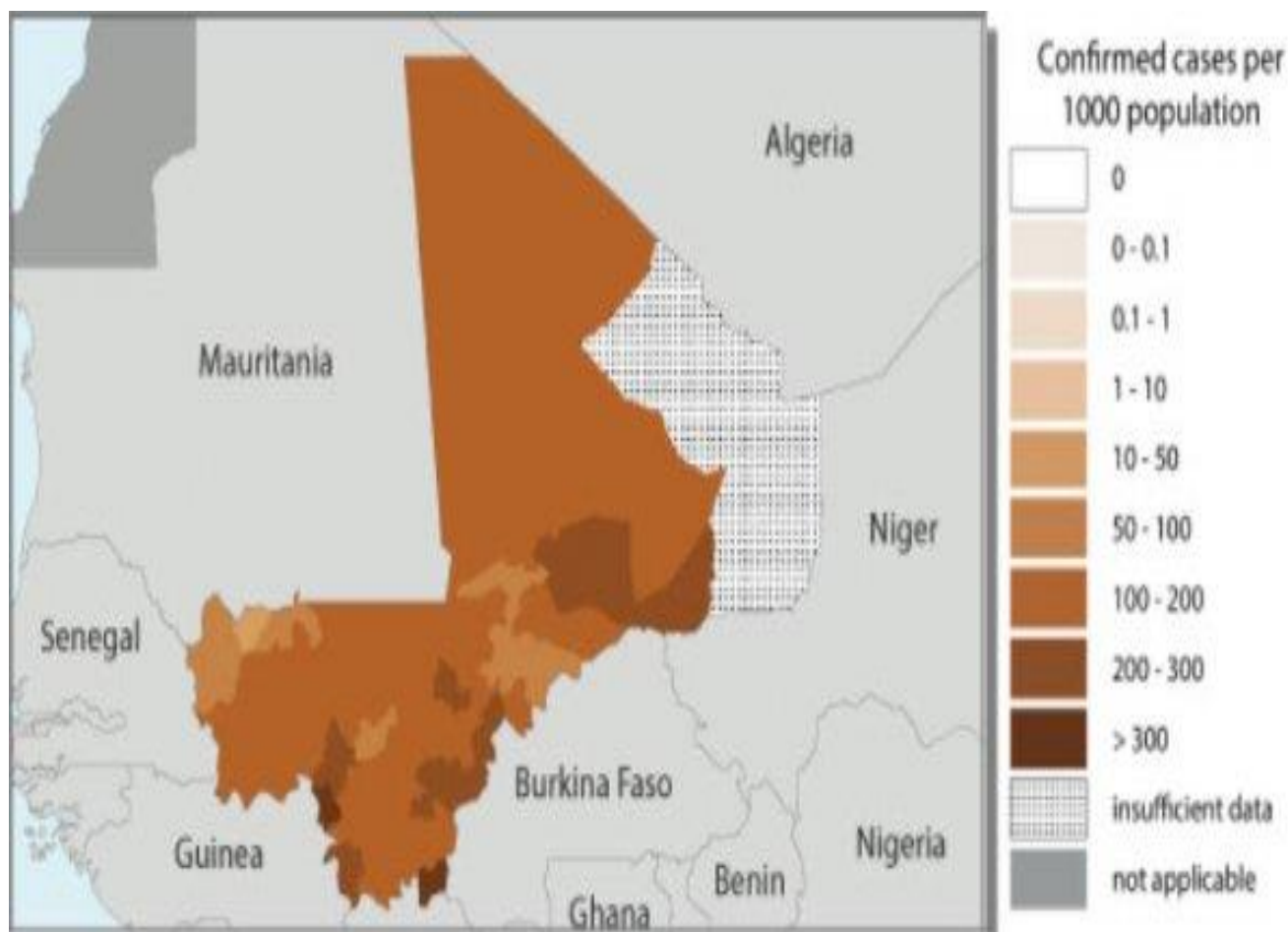


Figure 2: Distribution des cas de paludisme au Mali en 2017 [4].

3.2 Biologie

Le *Plasmodium* est responsable du paludisme ou malaria. C'est un parasite intracellulaire, amiboïde, colonisant les hématies et produisant un pigment. Il présente au cours de son cycle biologique, une alternance de reproduction asexuée (schizogonie) chez l'hôte vertébré et de reproduction sexuée (sporogonie) ayant lieu chez l'hôte invertébré, le vecteur [17].

3.2.1 Biologie du vecteur

Le paludisme est transmis par les piqûres de moustiques du genre *Anophèles*. Parmi plus de 500 espèces d'*Anophèles* reconnues à ce jour, 41 sont des vecteurs majeurs du paludisme, dont le plus grand nombre (39%) se trouve en Asie du Sud-est, alors que les vecteurs les plus compétents, complexe *An. gambiae* et complexe *An. Arabiensis*, sont en Afrique. Chaque espèce vectrice présente ses caractéristiques écologiques qui lui sont spécifiques et qui déterminent l'épidémiologie du paludisme [18]. Les anophèles se reproduisent dans l'eau et chaque espèce a ses préférences ; certaines par exemple préfèrent l'eau douce de faible profondeur comme les flaques, les rizières et les empreintes laissées par les sabots d'animaux. La transmission est plus intense aux endroits où les espèces de vecteurs ont une durée de vie relativement longue (ce qui permet au parasite de compléter son cycle de développement à l'intérieur du moustique) et piquent plutôt les êtres humains que les animaux. Par exemple, la longue durée de vie et la forte préférence pour l'homme des espèces africaines de vecteurs expliquent que près de 90% des décès par le paludisme enregistrés dans le monde surviennent en Afrique [18].

Au Mali, des études conduites par **Touré et col en 1983** ont montrées qu'*An. gambiae s.l* est composé de trois (3) sous espèces qui sont : *An. gambiae s.s* et *An. arabiensis*, celle-ci est composée de trois (3) formes chromosomiques dénommées Bamako, Savane et Mopti [19]. La forme Mopti se rencontre fréquemment dans les zones d'inondation du fleuve Niger, elle coexiste avec la forme Bamako dans les régions humides du sud, avec des fréquences faibles. La forme Savane se rencontre dans les zones du sud et du centre.

La transmission du paludisme est assurée en saison sèche froide (Novembre –Février) par le complexe *gambiae*, *An. arabiensis* et la forme Mopti de *An. gambiae s.s* lui succède en période sèche chaude (Mars-Juin). Les formes Savane et Bamako de *An. gambiae s.s* deviennent les principaux vecteurs pendant la saison des pluies (Juillet-Octobre) [19].

3.2.2 Systématique [17] :

Les *Plasmodiums* sont des protozoaires appartenant à l'embranchement des Apicomplexa. Cet embranchement est caractérisé par la présence d'un complexe apical généralement constitué d'un conoïde, qui aide à la pénétration dans la cellule hôte, d'un anneau polaire et de rhoptries, qui probablement sécrètent une enzyme protéolytique ainsi que des microtubules sous membranaires, qui assurent la mobilité de la cellule. Ils sont tous des parasites

Tableau II : Taxonomie du vecteur du paludisme

Embranchement	APICOMPLEXA
Classe	SPOROZOEA
Sous-classe	COCCIDIA
Ordre	EUCOCCIDA
Sous-ordre	HAEMOSPORINA
Famille	PLASMODIDAE
Genre	<i>Plasmodium</i>
Espèces	<i>falciparum, malariae, ovale, vivax, knowlesi</i>

3.2.3 Agents pathogènes :

Cinq (5) espèces de *Plasmodium* sont inféodées à l'homme : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* [1,2] .Une dernière espèce de *Plasmodium* a été nouvellement décrite chez l'homme, *Plasmodium knowlesi* [20].

Parmi les espèces inféodées à l'homme, *P. falciparum* est la plus répandue et la plus redoutable puisqu'elle est responsable de l'accès pernicieux potentiellement mortel [2] ; on lui attribue 85 à 95 % de la formule parasitaire au Mali [21].

- *Plasmodium falciparum*

C'est l'espèce la plus répandue dans le monde et est responsable des formes cliniques mortelles. Dans les régions équatoriales, elle est transmise toute l'année avec des recrudescences saisonnières. Sa transmission s'interrompt en dessous de 18°C. Sa période d'incubation s'étend de 7 à 12 jours.

Sur un frottis sanguin à *Plasmodium falciparum*, l'image se caractérise par sa monotonie. Concernant l'hématie hôte, c'est tous les globules rouges à tout stade de maturité qui sont parasités, leur taille reste inchangée et peut être parsemée de petites mouchetures caractéristiques, les tâches de Maurer, colorées en rouge-brun au Giemsa, le pluriparasitisme est fréquent au sein d'une hématie. L'aspect à la goutte épaisse est différent, les hématozoaires paraissent plus petits et sont en plus grand nombre [27] .

- *Plasmodium malariae*

Il sévit sur les trois continents tropicaux avec une répartition beaucoup plus sporadique. Cette espèce de *Plasmodium* se différencie des autres espèces par une période d'incubation plus longue allant de 15 à 21 jours, par la périodicité de la fièvre (fièvre quarte), et surtout par sa capacité à entraîner des reviviscences très tardives (jusqu'à 20 ans après le retour de la zone d'endémie). L'infection à *Plasmodium malariae* est bénigne mais peut parfois entraîner des complications rénales.

Son frottis sanguin se caractérise par un parasitisme pauvre, mais toutes les formes évolutives peuvent être vues. L'hématie hôte, généralement âgée avec une légère diminution de diamètre et une teinte plus cuivrée, est caractérisée par le pointillé de Ziemann, qui n'est pas mis en évidence par les colorations usuelles.

En goutte épaisse, le champ microscopique est enrichi, les trophozoïtes jeunes peuvent prendre l'aspect de ceux de *Plasmodium falciparum*, avec la présence constante de pigment malarique, les autres éléments restent inchangés [27].

- *Plasmodium ovale*

Il sévit en Afrique intertropicale du centre et de l'ouest (et dans certaines régions du pacifique) et provoque une fièvre tierce bénigne. Son incubation de 15 jours au minimum mais peut être beaucoup plus longue jusqu'à 4 ans. L'infection à *Plasmodium ovale* est bénigne mais on peut observer des rechutes tardives (dans 5 ans).

Le frottis sanguin montre un panachage de toutes les formes évolutives. L'hématie hôte est jeune, le pluriparasitisme est fréquemment observé (2 à 3 parasites par hématie), il est toujours hypertrophié, décoloré avec tendance à s'ovaliser et à se franger ses bordures, la schüffnérisation est intense et très précoce.

Les aspects de la goutte épaisse sont comparables à ceux de *Plasmodium vivax*, et le diagnostic différentiel est très difficile, voire impossible si le parasitisme est très faible [22].

- *Plasmodium vivax*

Très largement répandu en Amérique du sud et en Asie, il est beaucoup plus rarement observé en Afrique. Sa transmission s'arrête en dessous de 15°C. Sa période d'incubation est de 11 à 15 jours, mais on peut observer des rechutes dues au réveil des hypnozoïtes pendant 3 à 4 ans. L'infection à *Plasmodium vivax* est classiquement considérée comme bénigne.

Au frottis sanguin, on a un panache intense dans lequel on peut trouver toutes les variétés évolutives. *Plasmodium vivax*, attaque les jeunes hématies (réticulocytes), le pluriparasitisme est rare, l'hématie parasitée subit précocement un important remaniement, s'hypertrophie et tend à devenir polygonale avec apparition précoce de grains de Schüffner

La goutte épaisse est aussi panachée et très enrichie, les trophozoïtes jeunes ont le même aspect que celui décrit précédemment, les autres éléments sont aisément reconnaissables [22].

3.2.4 Cycle de reproduction [23]

Le cycle de développement du *Plasmodium* nécessite deux hôtes obligatoires : l'homme et le moustique. Chez l'homme s'effectue la multiplication asexuée (schizogonie). Chez l'anophèle femelle s'effectue le cycle sexué (sporogonie).

- **Chez l'homme**

Il se déroule en deux phases : une phase hépatique (ou exo-érythrocytaire) et une phase sanguine (ou érythrocytaire)

- ✓ **La phase hépatique**

Chez l'homme s'effectue la multiplication asexuée ou schizogonies des *Plasmodies*. Au cours de la piqûre, le moustique infesté injecte sa salive des centaines de parasites, sous forme de sporozoïtes fusiformes qui ne restent pas dans la circulation sanguine qu'une demi-heure. Ils gagnent rapidement le foie où s'effectue le cycle exo érythrocytaire primaire : Les sporozoïtes pénètrent dans les hépatocytes où ils se cachent sous le nom de cryptozoïtes ; ceux-ci grossissent. Leurs noyaux se divisent et une semaine environ est constitué un schizonte mature ou corps bleu, basophile, volumineux contenant quelques milliers de noyaux, déformant l'hépatocyte hôte et repoussant son noyau en périphérie. L'éclatement du corps bleu libère de nombreux mérozoïtes qui pour la plus part s'embolisent dans les capillaires sinusoïdaux et passe dans la circulation amorçant les premières schizogonies sanguines. Cependant, en cas d'infestation avec par *P. vivax* ou *P. ovale*, certains mérozoïtes restent peut être dans le foie, pénètrent dans les hépatocytes sains, effectuant un cycle exoérythrocytaire secondaire (schizogonie tissulaire secondaire) à l'origine de nouveau corps bleu susceptible de réensemencer pendant des mois ou même des années le sang en mérozoïtes et déterminer les réviviscences schizogoniques. Ce type de rechute n'existe pas avec le *P. falciparum* et *P. malariae*. Il y aurait 2 populations de sporozoïtes, les uns évoluant immédiatement jusqu'au stade de corps bleu intra hépatique et les autres appelés hypnozoïtes restant endormis dans les hépatocytes. Les *P. falciparum* et *P. malariae* ne comportent ni hypnozoïtes ni schizogonie tissulaire secondaire.

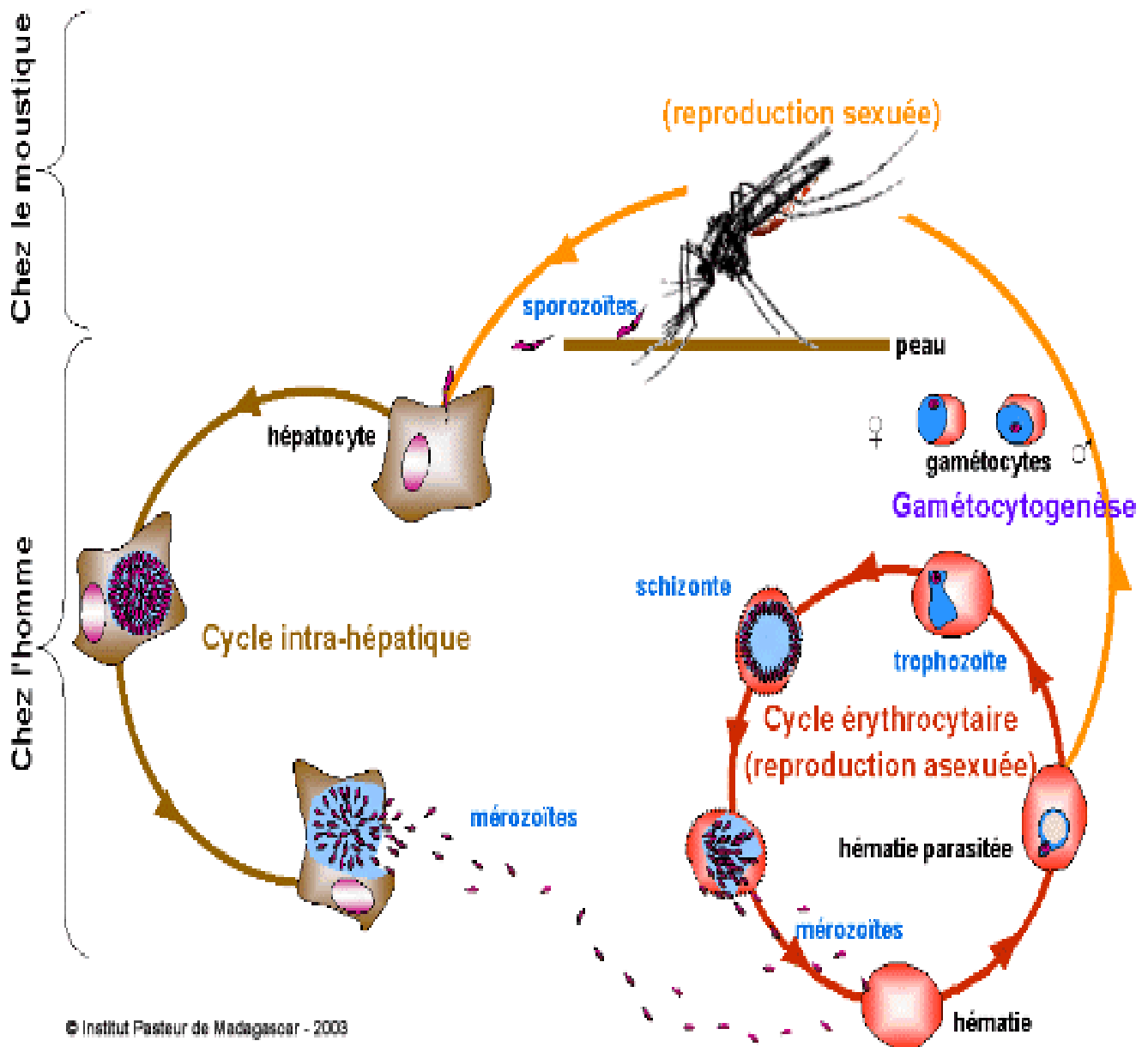
- ✓ **La phase sanguine**

Chaque mérozoïte pénètre par endocytose dans une hématie et s'y transforme en trophozoïte. Il grossit et son noyau se divise. La multiplication des noyaux dont chacun s'entoure d'une plage cytoplasmique forme un schizonte mûre ou un corps en Rosace. Parallèlement l'hémoglobine se dégrade et,

apparaissent dans l'hématie parasité des granulations de Schüffner (*P. vivax* *P. ovale*) des taches de Maurer (*P. falciparum*) ou rien (*P. malariae*). Le corps rosace dilaté mûre éclate : cet éclatement est contemporain de l'accès fébrile libère les mérozoïtes qui vont parasiter les hématies vierges et effectuer de nouveaux cycles schyzogoniques érythrocytaires.

- **Chez l'anophèle**

Les gamétocytes absorbés lors du repas sanguin de l'anophèle sont transformés en gamète mâle (ou microgamecytose) va subir une exflagellation qui l'allongera et le rendra mobile et femelle (ou macrogamecytose) immobile dont la fécondation donne un œuf mobile : l'ookinète. Cet œuf migre et nide dans la paroi de l'estomac du moustique en forme l'oocyste qui lors d'une méiose forme des sporozoïtes après plusieurs mitoses. L'éclatement de l'oocyste libère les sporozoïtes qui gagnent avec prédilection les glandes salivaires de l'anophèle et son injecté chez l'homme lors d'un repas sanguin du moustique. Ce cycle dure 10 à 40 jours.



© Institut Pasteur de Madagascar - 2008

Figure 3: cycle de reproduction du *Plasmodium* sp

Source : Institut Pasteur de Madagascar

3.3 Diagnostic du paludisme [2]

Le diagnostic biologique du paludisme se base encore sur les techniques classiques que sont la goutte épaisse (GE) et le frottis sanguin (FS). Ces examens microscopiques nécessitent un temps de lecture relativement long et un biologiste qualifié. Ces dernières années, de nouvelles techniques ont été développées pour améliorer la recherche du *Plasmodium* ; celles qui recherchent les antigènes (Ag) circulants sur bandelettes et la PCR s'affirment comme les plus prometteuses. L'objectif de cette mise au point est de passer en revue les principales techniques actuelles de diagnostic du paludisme, d'en préciser les performances et d'en discuter les avantages et les limites.

Moyens diagnostiques

❖ Diagnostic microscopique direct par Frottis sanguin et Goutte épaisse [2]

L'examen microscopique certifie le diagnostic du paludisme en mettant en évidence le parasite dans le sang circulant. Il doit être réalisé avant tout traitement antipaludique et immédiatement sans attendre un pic thermique. Le sang est recueilli par ponction veineuse sur tube contenant un anticoagulant (EDTA) ce qui permet de multiplier les techniques diagnostiques avec le même prélèvement. Les étalements peuvent être réalisés à partir d'un prélèvement capillaire par piqûre au bout du doigt. L'examen microscopique du FS et la GE est la technique de référence préconisée par l'OMS (Gold Standard).

Il a une bonne sensibilité et une bonne spécificité pour la détection du *Plasmodium*. Il permet un diagnostic rapide et un contrôle de l'efficacité du traitement antipaludique par le suivi de la parasitémie. C'est un examen peu coûteux en moyens et en réactifs et demeure la technique la plus utilisée.

Cependant, ses performances en termes de sensibilité et de fiabilité dépendent directement de l'expérience du microscopiste et du niveau de la parasitémie du sujet infecté. Le FS permet également d'identifier l'espèce plasmodiales en cause à partir des critères morphologiques des parasites et des hématies parasitées. Ceci est essentiel d'une part pour juger de l'évolution potentielle et de la gravité de la maladie et d'autre part pour instaurer le traitement adéquat.

L'infection à *P. falciparum* étant particulièrement recherchée car elle peut donner des complications graves et s'accompagner d'éventuelles résistances au traitement. Par ailleurs, l'identification de *P. ovale* ou *P. vivax* impose un traitement associé pour prévenir les rechutes liées aux hypnozoïtes intrahépatiques de ces espèces. Le FS permet en outre, de calculer la parasitémie, exprimée en pourcentage d'hématies parasitées, très utile en cas d'infection par *P. falciparum*. En effet, l'hyperparasitémie, lorsqu'elle est supérieure ou égale à 4% chez un sujet non immun, est un des indicateurs de la gravité de l'accès palustre.

Le seuil de détection du FS est de 100 parasites/ μ L. Cet examen doit par conséquent, être associé systématiquement à la GE, qui détecte des parasitémies plus faibles de l'ordre de 10 à 20 parasites/ μ L. En revanche, la GE ne permet pas le diagnostic de certitude des espèces plasmodiales en raison de la lyse des hématies qui réduit les critères morphologiques d'identification.

❖ Détection d'Antigènes palustres par tests de diagnostic rapide (TDR) [2]

Plusieurs tests de ce type sont commercialisés. Ils reposent sur le principe de l'immunochromatographie en utilisant des bandelettes sensibilisées par des anticorps monoclonaux

spécifiques détectant des antigènes plasmodiaux. Ils sont réalisés avec une goutte de sang déposée sur une bandelette et ne nécessitent aucun appareillage.

➤ Détection de l'Ag histidine rich protein 2 (HRP2) : cette glycoprotéine spécifique de l'espèce *P. falciparum* est produite par tous les stades érythrocytaires asexués du parasite. Ces tests sont crédités d'une sensibilité supérieure à 96% » par rapport aux techniques microscopiques classiques, lorsque la parasitémie évaluée sur la GE est supérieure à 100 parasites/ μ L. Leurs seuils de détection varient de 100 à 300 parasites/ μ L. La persistance de l'antigénémie après guérison et la monospécificité vis-à-vis de *P. falciparum* constituent les inconvénients majeurs de ces tests. Des faux positifs ont été également associés à des réactions croisées avec les facteurs rhumatoïdes. Les faux négatifs sont possibles et seraient dus à des mutations du gène codant pour l'HRP2 ou à la présence d'anticorps anti HRP2.

➤ Détection des lactates déshydrogénases parasitaires (LDH) : ce sont des enzymes glycolytiques qui présentent l'avantage d'être communes aux 4 espèces plasmodiales, détectées à tous les stades sexués et asexués du parasite. Les LDH ont un seuil de détection identique à celui de l'HRP2, leur clairance est par contre plus rapide faisant qu'ils ne persistent pas dans le sang après disparition du *Plasmodium*, d'où leur intérêt dans la surveillance des patients traités.

Les TDR sont d'exécution rapide et de lecture facile pouvant être réalisés par un personnel moyennement formé. Ils sont indiqués particulièrement dans les structures non spécialisées lorsque l'examen microscopique n'est pas disponible.

Leurs performances dépendent essentiellement de la parasitémie. Ils sont également moins performants avec les espèces autres que *P. falciparum*, particulièrement *P. ovale*. Les TDR doivent être considérés comme un complément des autres méthodes diagnostiques. Leurs résultats doivent être vérifiés et complétés si possible par l'examen microscopique.

Leur positivité permet une prise en charge adéquate et rapide des patients. En revanche, leur négativité ne doit pas écarter le diagnostic.

❖ **Le QBC Malaria test ou quantitative Buffy coat [2]**

Le principe de cette technique microscopique de fluorescence repose sur l'utilisation d'un fluorochrome (l'acridine orange) capable de se fixer sur le noyau du parasite. La recherche du *Plasmodium* se fait dans 50 μ L de sang recueillis dans un tube à hématocrite, après concentration par centrifugation et lecture au microscope à fluorescence. La sensibilité de cette technique serait comparable à celle de la GE pour des infections supérieures à 100 parasites/ μ L. Elle varie de 41% à 93% pour des parasitémies inférieures à 100 parasites/ μ L. La spécificité pour *P. falciparum* est élevée (93-98%) mais chute à environ 50% pour les infections causées par les autres espèces. Le QBC Malaria test est d'apprentissage facile et de réalisation ; il constitue actuellement le meilleur test de

dépistage pour des biologistes non spécialisés et pour les structures traitant un grand nombre de recherche de *Plasmodium*. Malheureusement, son emploi nécessite un matériel et des réactifs coûteux ce qui limite son utilisation. Il ne permet pas non plus le diagnostic d'espèce et le calcul de la parasitémie.

❖ **Détection des acides nucléiques par les techniques d'amplification génique [2]**

L'amplification génique par PCR est la technique la plus utilisée. C'est la technique la plus sensible qui permet de détecter de très faibles parasitémies de l'ordre de 0.3 parasite/ μ L de sang avec une possibilité de quantification de l'ADN plasmodiales en utilisant la PCR quantitative. La PCR a également une excellente valeur prédictive négative avec une spécificité absolue si elle est réalisée dans de bonnes conditions. L'amplification du gène codant pour la petite sous unité 18S de l'ARN ribosomal permet aussi l'identification des espèces plasmodiales en cause en utilisant une "Nested" PCR.

En dépit de ses avantages, la biologie moléculaire ne peut remplacer en pratique courante les méthodes classiques de diagnostic du paludisme dans la pratique courante en raison du temps de réalisation relativement long, non compatible avec l'urgence du diagnostic du paludisme. La PCR est essentiellement indiquée pour la détection des faibles parasitémies en cas de forte suspicion et de difficulté de confirmation microscopique notamment chez les voyageurs sous chimioprophylaxie. Elle est également d'un apport appréciable dans l'identification des espèces plasmodiales, le suivi post-thérapeutique et l'étude des gènes impliqués dans la résistance aux antipaludiques. Ses exigences en matériel et son coût font qu'elle soit encore réservée aux laboratoires spécialisés.

❖ **Détection des anticorps antipalustres [2]**

La sérologie n'a pas de place dans le diagnostic des accès palustres aigus en raison de l'apparition tardive des anticorps (AC) antipalustres par rapport à l'émergence des parasites dans le sang. Le diagnostic sérologique se heurte également à des difficultés d'interprétation. En effet, la présence d'AC spécifiques peut témoigner soit d'une infection palustre évolutive soit d'un paludisme antérieur dans la mesure où les AC peuvent persister 2 à 3 ans après l'infection. La sérologie est aussi utile en rétrospectif en cas de traitement présomptif ou d'automédication. Elle reste par ailleurs, très utilisée dans le dépistage des donneurs de sang dans le cadre de la prévention du paludisme post-transfusionnel et dans les enquêtes épidémiologiques.

3.4 Prophylaxie

❖ **La lutte antivectorielle [24]**

La lutte antivectorielle est le principal moyen de prévenir et de réduire la transmission du paludisme. Si la couverture par les interventions de lutte antivectorielle est suffisamment élevée dans une région donnée, l'ensemble de la communauté sera protégée.

L'OMS recommande d'assurer une lutte antivectorielle efficace pour protéger toutes les populations exposées au risque de contracter le paludisme. Deux (2) formes de lutte antivectorielle sont efficaces dans beaucoup de situations: les moustiquaires imprégnées d'insecticide et la pulvérisation d'insecticides à effet rémanent à l'intérieur des habitations.

➤ **Moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII)**

Les moustiquaires à imprégnation durable (MID) sont les moustiquaires de choix pour les programmes de santé publique. L'OMS recommande de distribuer des MID à toutes les populations à risque. Le moyen le plus efficace et le moins coûteux d'y parvenir est de fournir des MID gratuitement, afin que tout le monde y ait accès dans les mêmes conditions. Il faut, parallèlement, mettre en place des stratégies de communication efficaces de façon à ce que chaque personne exposée au risque de contracter le paludisme dorme toutes les nuits sous une telle moustiquaire.

➤ **Pulvérisation d'insecticides à l'intérieur des habitations (PID)**

La pulvérisation d'insecticides à effet rémanent à l'intérieur des habitations est un moyen très efficace de réduire rapidement la transmission du paludisme. Pour obtenir un résultat optimal, il faut pulvériser des insecticides dans 80% au moins des habitations dans les zones ciblées. Cette pulvérisation est efficace pendant 3 à 6 mois en fonction de la formulation de l'insecticide utilisé et du type de surface pulvérisée. À certains endroits, il faut pulvériser plusieurs fois les mêmes habitations pour protéger la population pendant toute la saison de transmission du paludisme.

❖ **Chimioprévention du paludisme**

Les interventions supplémentaires recommandées pour la prévention du paludisme à *Plasmodium falciparum* ciblant des groupes à haut risque spécifiques dans les zones de forte transmission sont : le traitement préventif intermittent pendant la grossesse (TPIg); le traitement préventif intermittent chez le nourrisson (TPI_n)/l'enfant (TPI_e) et le traitement préventif chez le voyageur (TPI_v) [25] .

➤ **Chimioprévention chez la femme enceinte**

En Afrique subsaharienne, l'OMS recommande des stratégies de prévention pendant la grossesse, basées sur l'administration d'un traitement préventif intermittent (TPI) et sur l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII). Conformément aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), cette stratégie préconise l'administration de la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) en traitement préventif intermittent (TPIg) chez la femme enceinte. La thérapie intermittente pour le paludisme avec la SP est recommandée pour les femmes enceintes vivant en zone

d'endémie palustre où *Plasmodium falciparum* est résistant à la chloroquine (CQ) et sensible à la SP. Le TPIg avec au moins de trois doses ou plus de Sulfadoxine - Pyriméthamine administrées après de la première trimestre de la grossesse représente une stratégie de prévention alternative dont l'efficacité a été démontrée par plusieurs études conduites en Afrique dans la réduction du taux de l'infestation placentaire par *Plasmodium falciparum*, le faible poids de naissance et l'anémie sévère au cours de la grossesse [26].

➤ **Chimioprévention chez le nourrisson**

Le TPIIn-SP consiste à administrer un schéma thérapeutique complet de SP délivré en même temps que le Programme élargi de vaccination (PEV) à des intervalles correspondant au calendrier vaccinal habituel pour les deuxième et troisième doses de DTC/Penta3 et pour la vaccination contre la rougeole, d'ordinaire aux âges de 8 à 10 semaines, 12 à 14 semaines et environ 9 mois, pour les nourrissons exposés au risque du paludisme.

Le traitement préventif intermittent chez l'enfant (TPIe) est le plus récent des TPI recommandés par l'OMS depuis mars 2012. Aujourd'hui appelé la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) [27]. Cette dernière consiste en l'administration de doses curatives de SP+AQ pendant trois jours à 1 mois d'intervalle chez les enfants âgés de moins de 03 à 59 mois.

3.5 Chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS)

3.5.1 Définition

La chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS), autrefois appelée traitement préventif intermittent du paludisme chez les enfants (TPIe), se définit comme l'administration intermittente de traitements complets par un médicament antipaludique pendant la saison de haute transmission du paludisme pour éviter la morbidité et la mortalité dues à cette infection [5,9].

C'est une nouvelle stratégie recommandée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) pour le contrôle du paludisme chez les jeunes enfants, qui consiste en l'administration mensuelle d'une dose unique de sulfadoxine-pyriméthamine et de trois doses d'amodiaquine (SP+AQ) pour prévenir la maladie. Elle est plus adaptée aux zones de transmission intense où le paludisme est très saisonnier dont la majorité des cas, particulièrement les cas graves, se produisent chez les jeunes enfants pendant trois ou quatre mois dans l'année (saison pluvieuse) [5,9].

3.5.2 Objectif :

L'objectif est de maintenir des concentrations thérapeutiques en médicament antipaludique dans le sang pendant toute la période où le risque palustre est le plus élevé. Cela va permettre d'une part, de réduire l'incidence du paludisme dans ses formes simples et graves ainsi que de l'anémie qui y est

associée, avec pour conséquence des enfants en meilleures formes physiques et en meilleure santé, dont la croissance et le développement ne sont pas interrompus par des périodes de maladie. Et d'autre part, d'avoir une baisse de la morbi-mortalité due à cette maladie touchant particulièrement les plus jeunes enfants [5,9].

3.5.3 Zones géographique de recommandation

La CPS est recommandée dans les zones de forte transmission saisonnière dans toute la sous-région du Sahel. Un cycle de traitement complet par de la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) et de l'amodiaquine (AQ) doit être administré à des enfants âgés de 03 à 59 mois à intervalles d'un mois, à partir du début de la saison de transmission, jusqu'à un maximum de quatre cycles pendant la saison de haute transmission du paludisme (à condition que les deux médicaments conservent une efficacité antipaludique). Les régions cibles pour la mise en œuvre sont celles dans lesquelles la transmission du paludisme et la majorité (> 60 %) des cas cliniques surviennent sur une courte période d'environ quatre mois, où l'incidence du paludisme dépasse 0,1 cas par saison de transmission dans la classe d'âges cibles et où SP + AQ restent efficaces (efficacité > 90 %) [5].

Choix de la sulfadoxine-pyriméthamine et l'amodiaquine

L'association SP + AQ a été choisie pour la CPS pour les raisons suivantes :

- Plusieurs essais cliniques ont montré que la combinaison SP + AQ conférait une meilleure protection que d'autres associations médicamenteuses et que l'utilisation de deux médicaments, en association, limite le risque de sélection d'une résistance à la SP ou à l'AQ contrairement à l'utilisation de ces antipaludiques en monothérapie,
- SP et AQ conservent leur efficacité dans les zones sahéliennes et sub-sahéliennes de transmission saisonnière où la CPS est appropriée,
- Le traitement avec SP + AQ est sûr, bien toléré et relativement peu coûteux,
- L'association de SP + AQ ne contient pas de dérivés d'Artémisinine et les associations à base d'Artémisinine sont réservées au traitement des épisodes de paludisme pour lesquels leur action rapide est la plus utile [5].

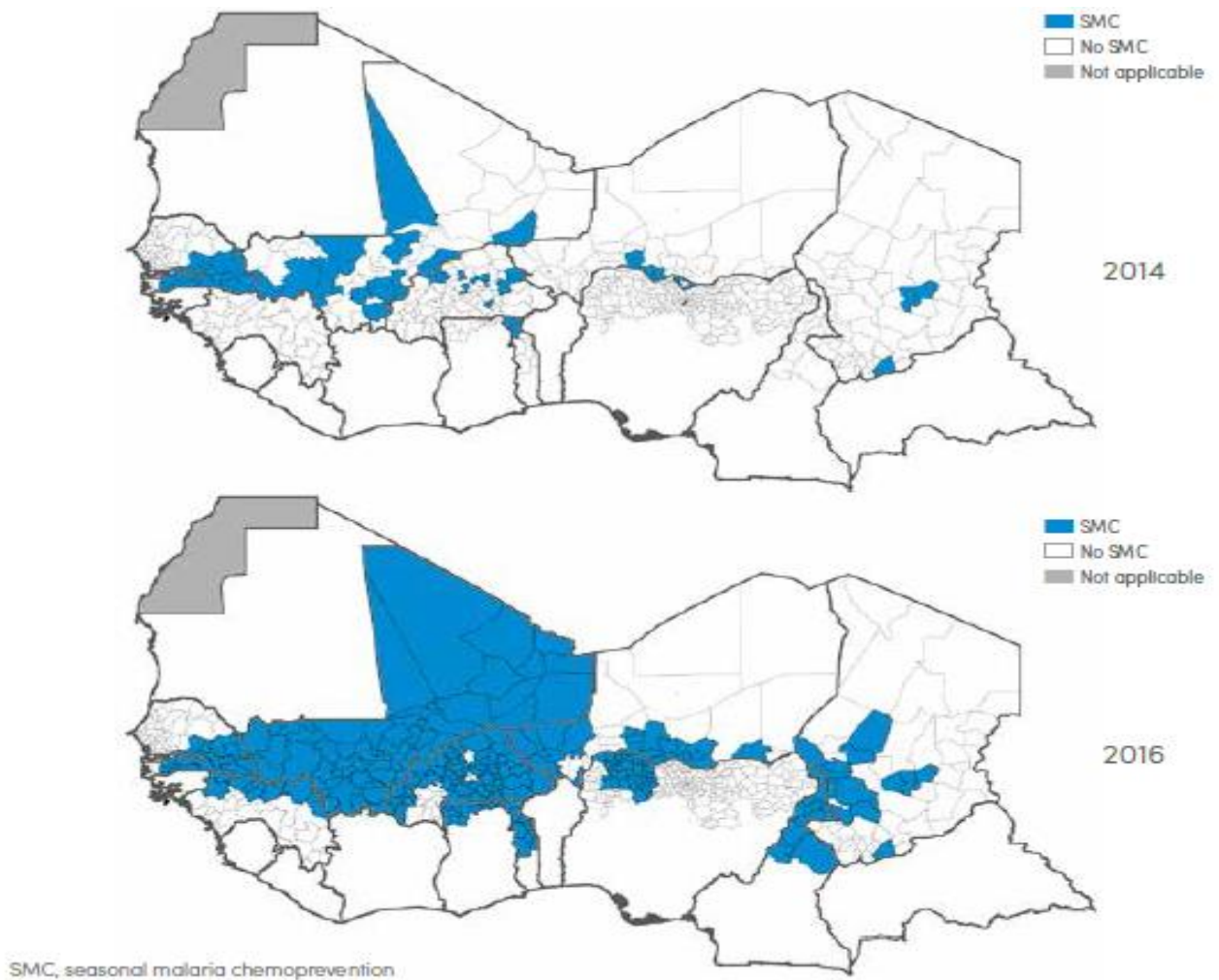


Figure 4 : la zone géographique de la mise en œuvre de la CPS

Source <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/malaria-report-response/fr/>

3.5.4 Posologie et fréquence d'administration recommandées en fonction de l'âge [5]

Elle est estimée selon la formule suivante :

$N \times 0,18$ pour les enfants âgés de 03 à 11 mois

$N \times 0,77$ pour les enfants âgés de 12 à 59 mois

NB : N est le nombre de mois correspondant

- Nourrissons de 03-11 mois : une dose unique d'un comprimé de 250/12,5 mg de SP et un comprimé de 75 mg d'AQ une fois par jour pendant trois jours et,
- Enfants de 12-59 mois : une dose unique d'un comprimé entier de 500/25 mg de SP et un comprimé entier de 150 mg d'AQ une fois par jour pendant trois jours.

NB : La dose unique de SP est administrée seulement le premier jour, avec la première dose d'AQ.

➤ Protocole d'administration de SP/AQ

Tableau III: Posologie et fréquence d'administration recommandées en fonction de l'âge [5]

Jour	3 à 11Mois	12 à 59 Mois	SURVEILLANCE
	59cm <Taille<74cm	74cm<Taille=<105cm	
J0	1cp SP 250 mg/12,5m +1cp d'AQ 75mg	1cp SP 500mg/25mg +1cp d'AQ 150mg	DOT
J1	1cp d'AQ 75 mg	1cp d'AQ 150 mg	NDOT
J2	1cp d'AQ 75 mg	1cp d'AQ 150 mg	NDOT

DOT : Observation Direct du Traitement

NDOT : Non d'Observation Direct du Traitement

3.5.5 Contre-indication

La CPS ne doit pas être administrée à :

- 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
- Un enfant allergique à la SP ou à l'AQ ;
- Les cas de paludisme (confirmé) survenant au cours de la période d'administration de la CPS ne doivent pas être traités par des schémas thérapeutiques faisant intervenir SP ou AQ [5] .

Le Mali à adhérer à cette recommandation de l'OMS à travers le PNLP en 2012. Et depuis, la Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier (CPS) chez les enfants de 03 à 59 mois fait partie de la stratégie nationale et cadre avec la vision du Ministère de la Santé.

3.5.6 Tableaux de différents passages de la CPS

Tableau III : différents passages de la chimioprévention du paludisme saisonnier 2018

Date de passage de différents CPS	Dioro	Sélingué	Missira
1 ^{er} tours	Aout- Septembre		
2 ^e tours	Septembre- Octobre		
3 ^e tours	Octobre-Novembre		
4 ^e tours	Novembre-Décembre		

3.6 Les antipaludiques

3.6.1 Définition :

Un antipaludique est un produit naturel ou de synthèse, qui est administré par voie orale, parentérale ou rectale à dose respectable permet de détruire le parasite du paludisme ou bloquer sa croissance dans le but de guérir ou de prévenir la maladie parasitaire.

3.6.2 Classification

Selon leur activité

- ❖ Les schizonticides, sont actifs sur les formes endo-erythrocytaires. On peut distinguer d'après leur mode d'action :
 - Les schizonticides sanguines sélectifs qui tuent le parasite dans l'hématie ou plasmocides (la chloroquine, l'amodiaquine, la quinine, la méfloquine, l'halofantrine, le sulfadoxine-pyriméthamine et le proguanil, le quinghaosu et dérivés),
 - Les antimétabolites d'action lente qui inhibent la croissance du parasite en bloquant la division de son noyau et qui sont des plasmodistatiques.
- ❖ Les gamétocytocides, qui sont actifs à la fois sur les gamétocytes et sur les parasites intrahépatiques (formes exo-érythrocytaires). Elles ne sont plus utilisées pour obtenir la cure radicale des infections à *Plasmodium vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*. Il existe : la primaquine, la plamachine et la rhodoquine [28].

3.6.3 Mécanisme d'action :

Les inhibiteurs des acides nucléiques

❖ Les antimétaboliques

Les antimétaboliques sont répartis en deux groupes :

Les antifoliques (sulfamides et sulfones) qui agissent en inhibant la dihydroptéroate synthétase (*DHPS*) qui produit l'acide folique ;

Les antifoliniques (proguanil, Pyriméthamine, quinazolines) qui inhibent la *DHFR* qui intervient dans la production d'acide folique. L'inhibition de la *DHFR* bloque la transformation la dihydrofolate en tétra hydro folate qui est un cofacteur essentiel dans la biosynthèse du thymidylate, des bases puriques et de nombreux acides aminés. Ces molécules sont actives à des degrés divers sur les stades hépatiques et érythrocytaires du cycle plasmodiales [28] . Ces deux familles d'antimétabolites lorsqu'elles sont associées en thérapeutique agissent séquentiellement sur la même voie métabolique du parasite, ce qui permet en théorie de retarder l'apparition des résistances.

❖ Les dérivés quinoléiques : ils sont 2 groupes

Les amino-4-quinoleines (Chloroquine et Amodiaquine)

Les ary-amino-alcools (Quinine, Halofantrine et Mefloquine)

Ils s'accumulent dans la vacuole des *Plasmodiums* et modifier les pH vacuolaires qui sont maintenus à l'état basal par une pompe à proton ATP –dépendante [28].

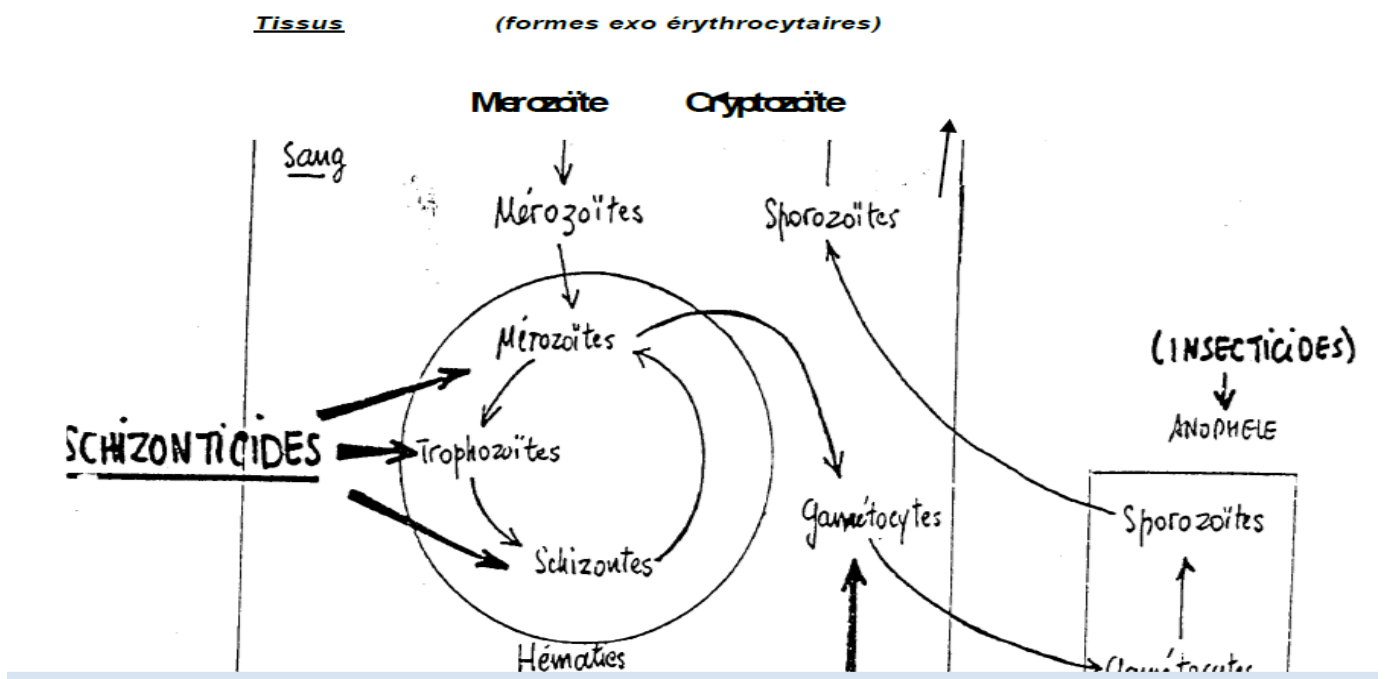


Figure 5: schéma de Mécanisme d'action des antipaludéens

3.6.4 Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP):

➤ Intérêt de l'utilisation de la Sulfadoxine en association avec la Pyriméthamine pendant la CPS

La sulfadoxine est utilisée en association avec la pyriméthamine. L'association a une activité schizonticides en inhibant le métabolisme de l'acide folique (elle bloque la dihydrofolate réductase) dont l'hématozoaire a besoin pour sa croissance. L'association sulfadoxine-pyriméthamine se montre efficace vis-à-vis de souches de *Plasmodium* résistantes à d'autres antipaludiques. Toutefois, il existe des souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à cette association. Les sulfamides sont peu efficaces sur les espèces *ovales* et *vivax*. La Sulfadoxine (dosée à 500mg) à un temps de vie plasmatique de ($T_{1/2} \approx 8$ jours) supérieur à celle Pyriméthamine (dosée à 25 mg) qui est de $T_{1/2} \approx 4$ jours. Ces temps de demi-vie leur confèrent des propriétés préventives contre le paludisme pendant une longue période pouvant atteindre un mois. L'action concomitante de la Sulfadoxine et de la Pyriméthamine sur les enzymes de la chaîne de synthèse de l'acide tetrahydrofolique (THF) dans les parasites minimise les risques de mutations enzymatiques ponctuelles et favorise leur efficacité contre *P. falciparum*.

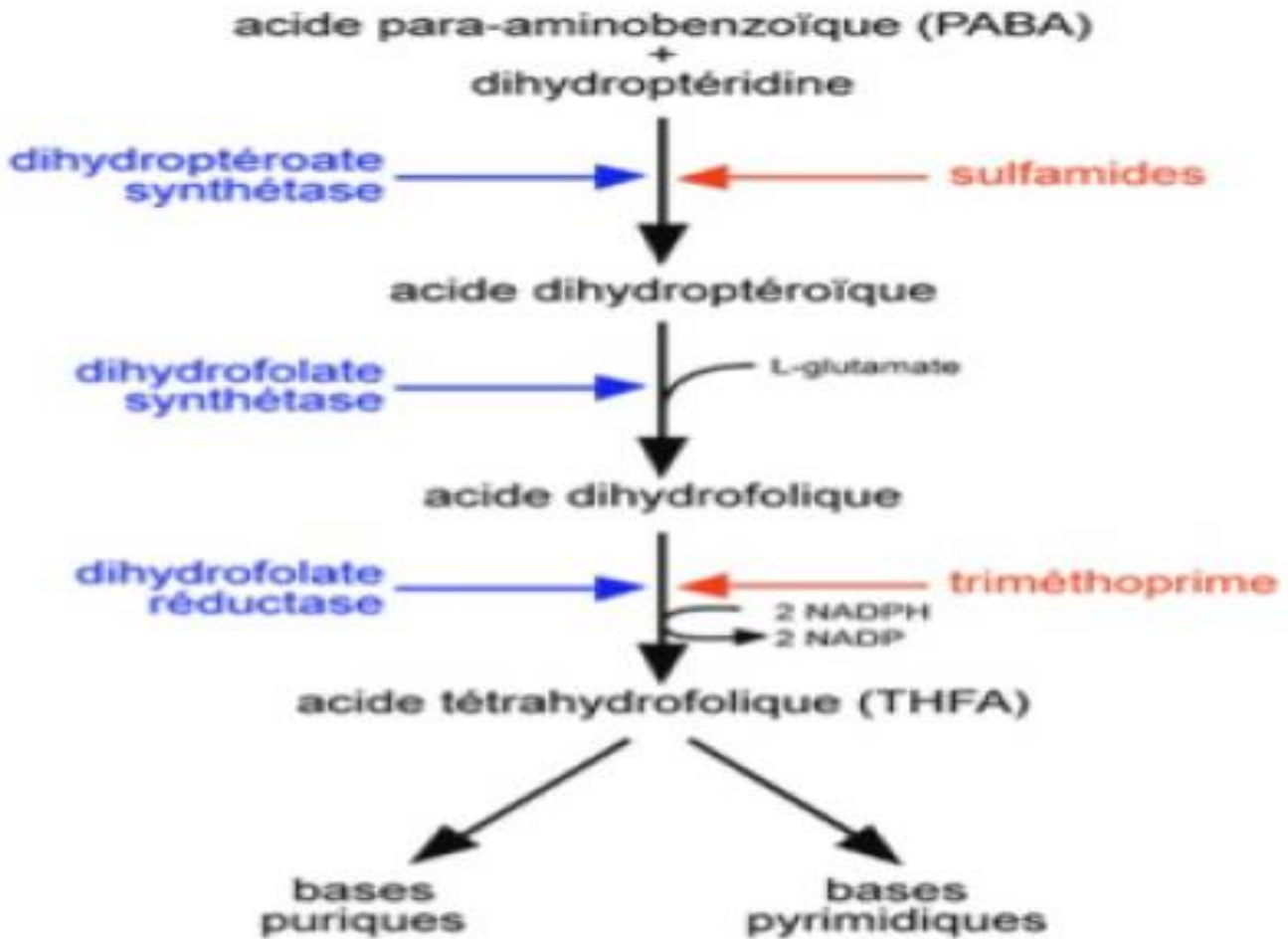


Figure 6 : Schéma du mécanisme d'action des antifolates [29]

3.6.5 Sulfadoxine-Pyriméthamine

La combinaison de la Pyriméthamine et la Sulfadoxine est utilisée dans le traitement et la prophylaxie des souches du paludisme résistantes à la chloroquine.

❖ Pyriméthamine [30]

La pyriméthamine est un dérivé synthétique de l'éthylpyrimidine avec des propriétés antipaludiques puissantes. La pyriméthamine est un antipaludéen inhibiteur compétitif de la dihydrofolate réductase (*DHFR*). La *DHFR* est une enzyme clé dans le cycle redox pour la production de tétrahydrofolate, un cofacteur nécessaire à la synthèse de l'ADN et des protéines. Cet agent est souvent utilisé en association avec d'autres antipaludiques pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué. Elle a été largement utilisée en association avec la sulfadoxine dans la prophylaxie et le traitement du paludisme résistant à la chloroquine. Au cours des dernières années, cette combinaison a été remplacée par d'autres approches, en partie en raison de la fréquence des réactions

d'hypersensibilité, y compris l'hépatotoxicité. Cependant, elle est encore utilisée pour le traitement du paludisme.

❖ Effets indésirables (EI)

Des réactions cutanées graves, un érythème polymorphe, un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique, ont été mortelles.

Des réactions d'hypersensibilité pulmonaire et une réaction fatale impliquant la peau, le foie et les reins ont également été rapportées. L'hépatite mortelle a également été rapportée avec le médicament à combinaison fixe.

Des troubles digestives

L'anorexie, les crampes abdominales, la diarrhée et les vomissements

La stomatite, les nausées, les douleurs abdominales et la sensation de satiété sont d'autres effets indésirables signalés avec les sulfamides ou la Pyriméthamine.

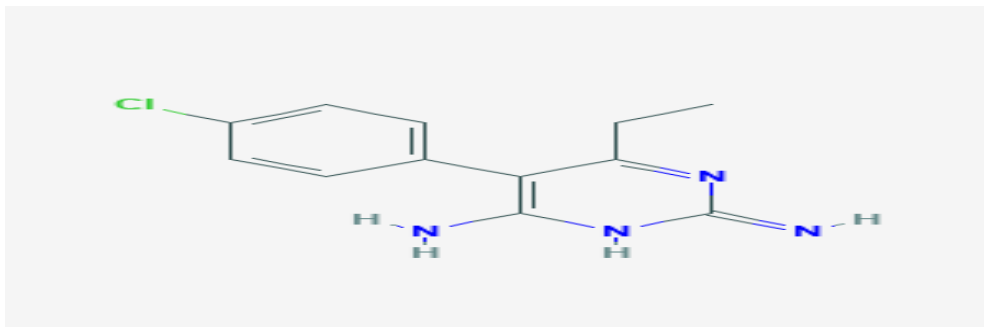


Figure 7 : Structure de Pyriméthamine

❖ La Sulfadoxine [31]

La Sulfadoxine est un sulfonamide à longue durée d'action utilisé, avec un temps de demi vie de 7 à 8 jours ; généralement en association avec d'autres médicaments, pour les infections respiratoires, urinaires et paludiques. La sulfadoxine est utilisée en association avec la pyriméthamine pour le traitement ou la prévention du paludisme. La Sulfadoxine et la pyriméthamine sont indiquées pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez les patients chez auxquels une résistance à la chloroquine est suspectée. La sulfadoxine est une sulfanilamide à large spectre et un analogue synthétique de l'acide para-amino-benzoïque (PABA) aux propriétés bactériostatiques et antipaludiques. La sulfadoxine entre en compétition avec le PABA pour l'enzyme bactérienne dihydroptéroate synthétase, empêchant ainsi l'incorporation de PABA dans l'acide dihydrofolique, le précurseur immédiat de l'acide folique. Cela conduit à une inhibition de la synthèse parasitaire de

l'acide folique et de la synthèse de novo de purines et de pyrimidines, entraînant finalement un arrêt de la croissance cellulaire et la mort cellulaire. Sulfadoxine contribue à inhiber l'enzyme dihydroptéroate synthétase qui est une enzyme nécessaire à la conversion du PABA à l'acide folique. Ce médicament peut également être utilisé pour prévenir le paludisme chez les personnes vivant ou souhaitant se rendre dans une région où il existe un risque de contracter le paludisme. Les sulfamides sont des antimétabolites. L'élimination se fait après acétylation hépatique par les urines, en grande partie (80%) sous forme libre et le reste sous forme acétylée ou glucuroconjuguée.

❖ Effets indésirables (EI)

Provoque une irritation cutanée et une réaction allergique cutanée

Provoque une irritation des yeux

Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation

Peut irriter les voies respiratoires

Peut nuire à la fertilité ou l'enfant à naître.

Toxique pour la vie aquatique avec des effets durables.

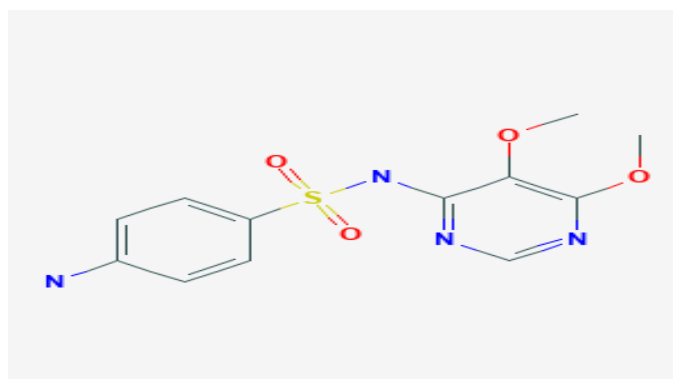


Figure 8 : Structure de la sulfadoxine

3.6.6 Amodiaquine (AQ) [32] :

L'amodiaquine est un dérivé de 4-aminoquinoléine actif par voie orale avec des propriétés antipaludiques et anti-inflammatoires. D'une structure et d'une activité similaires à celles de la chloroquine, l'amodiaquine est efficace contre certaines souches résistantes à la chloroquine, en particulier *Plasmodium falciparum*, le parasite du paludisme le plus mortel. Bien que le mécanisme d'action plasmodicide n'ait pas été complètement élucidé, comme d'autres dérivés de la quinoléine, l'amodiaquine est susceptible d'inhiber l'activité de l'hème polymérase dans l'organisme. Cela se traduit par une accumulation d'hème libre, toxique pour les parasites. L'amodiaquine a été associée à des cas graves d'hépatites aiguës pouvant être fatales. C'est pourquoi elle est recommandée uniquement en tant que traitement et non en prophylaxie contre le paludisme. Le chlorhydrate d'amodiaquine subit

un métabolisme rapide et important en déséthylamodiaquine qui se concentre dans les cellules sanguines. Il est probable que la déséthylamodiaquine, et non l'amodiaquine, soit responsable de la majeure partie de l'activité antipaludique observée et que les effets toxiques de l'amodiaquine après administration orale pourraient être dus en partie à la déséthylamodiaquine et sa demi-vie d'élimination terminale soit de 1 à 3 semaines..

❖ Effets indésirables (EI)

Des mouvements involontaires anormaux similaires à ceux qui se produisent dans le parkinsonisme ont été rapportés chez certains patients traités par Amodiaquine. Ces mouvements se situent principalement au niveau la langue et des muscles faciaux. Chez certains patients, les membres étaient atteints de tremblements et d'ataxie.

Un léger degré de démangeaison avec ou sans éruption cutanée peut suivre

Les prurits sont d'autres effets dermatologiques (des modifications pigmentaires de la peau et des muqueuses, des éruptions cutanées ressemblant à du lichen plan, et diverses dermatoses) qui peuvent être aggravées par une exposition à la l'UV.

Au niveau de l'œil, à savoir la kératopathie et la rétinopathie.

Hypersensibilité

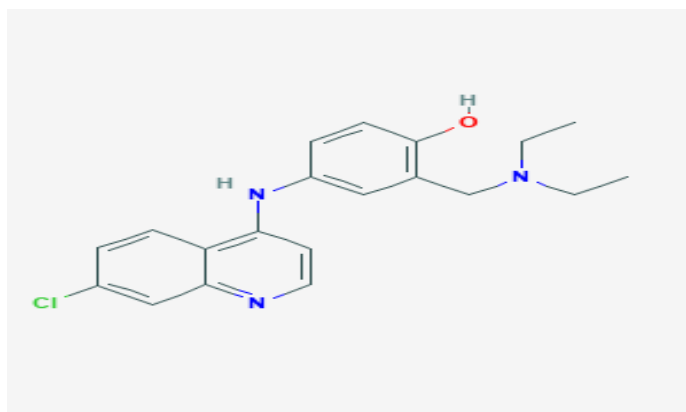


Figure 9: Structure d'Amodiaquine.

3.6.7 Pharmacovigilance [33]

❖ Définition

La pharmacovigilance est l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effets indésirables (EI) des médicaments mis sur le marché, ou tout autre problème pouvant être relié à la prise de médicaments. Selon l'OMS c'est « toute activité tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probables entre médicaments et réactions adverses dans une population ». C'est un large concept qui permet de décrire les processus de surveillance et d'évaluation des effets indésirables liés aux médicaments (EIs).

- **Effets secondaires** : Un effet secondaire est un effet survenant en plus de l'effet principal lors de la prise d'un traitement médicamenteux. Un effet secondaire peut être désirable, indésirable ou neutre selon les cas.
- **Évènements indésirables** : Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, qu'elle soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.
- **Effets indésirables** : Réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme ou l'animal pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit.

METHODOLOGIE

4 METHODOLOGIE :

Les échantillons ont été collectés lors d'une étude portant sur l'efficacité de la chimioprévention du paludisme saisonnier à la Sulfadoxine-Pyriméthamine + Amodiaquine sur la transmission du paludisme de Dioro, Missira et Sélingué 2018 à 2019 au Mali.

4.1 Type et Période d'étude

Nous avons effectué une étude transversale avec des passages (Aout à Novembre) qui se sont déroulées entre Octobre 2018 et Juin 2019.

4.2 Lieu de l'étude

L'étude se déroulait dans les trois (3) localités à des facies épidémiologiques différents :

❖ DIORO

L'étude s'est déroulée dans la commune rurale de Dioro qui relève du district sanitaire de Markala dans la région de Ségou. Dioro est une commune rurale située dans une zone inondée à vocation rizicole et peuplée de 47.836 habitants. Cette situation géographique favorise le paludisme par millier de cas surtout pendant la saison pluvieuse. Le paludisme touche pratiquement toutes les couches de la société mais les enfants et les femmes enceintes sont les plus touchés pour multiples raisons.

La commune rurale de Dioro dispose d'un CSCom bien doté en ressources (matérielles et humaines) et accessible pour tous les villages environnants.

Le CSCom dispose de deux (2) laboratoires équipés dont les capacités ont été renforcées par le LBMA dans le cadre de l'exécution du programme ICEMER en Afrique de l'Ouest.

Ces caractéristiques font de Dioro un des sites qui répondent mieux à nos attentes dans cette étude.

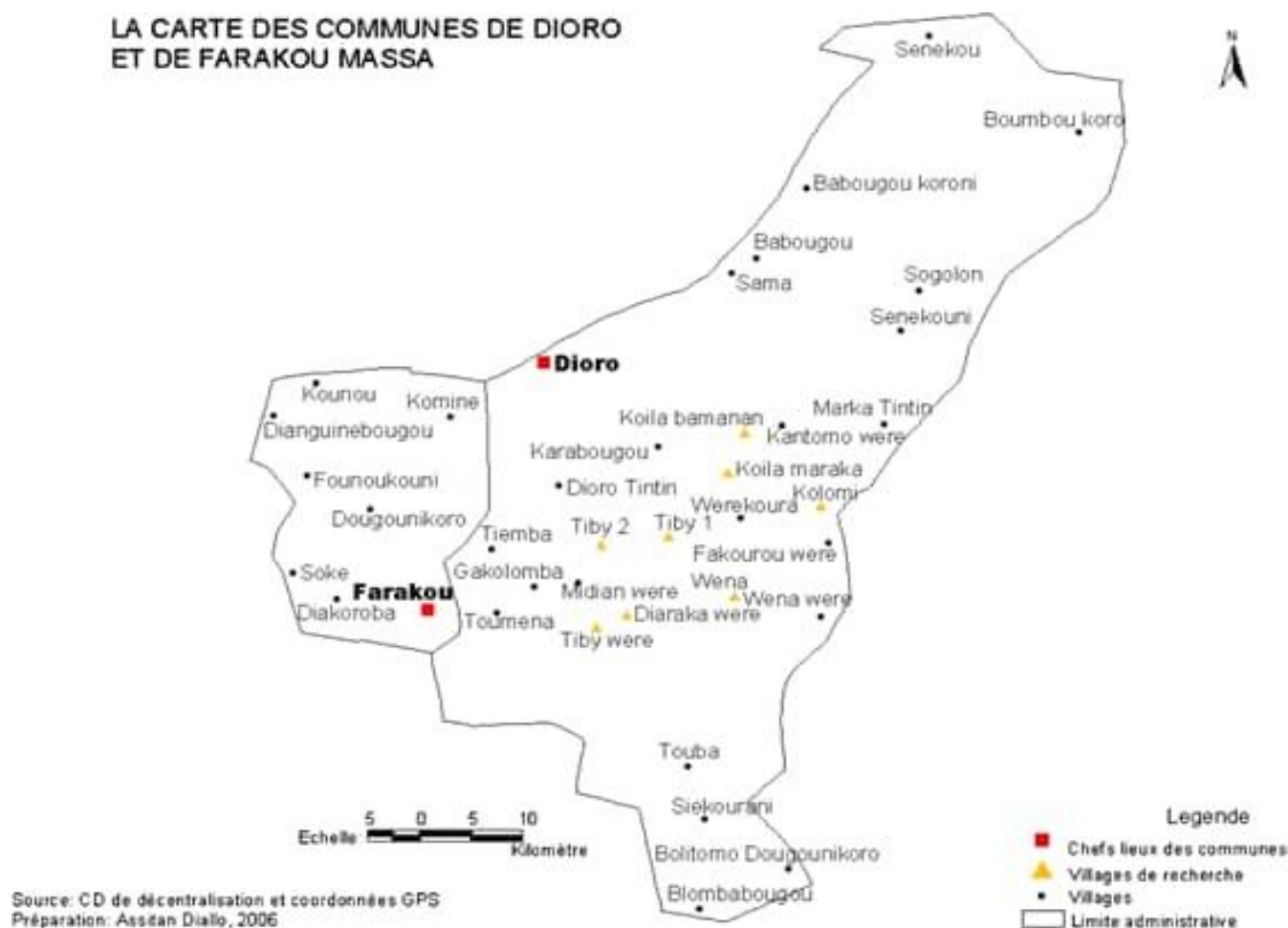


Figure 10: Situation géographique de la commune rurale de Dioro au Mali

❖ MISSIRA

Le village de Missira est une zone d'endémie palustre de par la pluviométrie et la présence des marres faisant beaucoup de gîtes larvaires. Le village compte environ 1500 habitants.

Le village est situé à environ 170 km au nord-ouest de Bamako. La zone de Missira est située aux abords immédiats de la réserve de biosphère de la boucle de Baoulé sur la rive droite de la rivière Baoulé qui est la limite naturelle entre les cercles de Kolokani et de Kita. Cette boucle comprend les parties Ouest du cercle de Kolokani, la partie est du cercle de Kita, celle du Sud du cercle de Diéma et Nord-Ouest du cercle de Kati. La zone de Missira est contiguë au parc national de la boucle du Baoulé et à la forêt classée du Fina desquelles elle n'est séparée que par le cours d'eau de Baoulé. Le climat est de type soudanien Nord (550 -750mm de précipitations par an) avec une nette tendance sahélienne vers le Nord. Les deux principales saisons sont : la saison des pluies en relation avec des vents soufflants du sud-ouest (mousson) et la saison sèche durant laquelle le harmattan (vent chaud et sec venant du nord-est) est prédominant.

La saison sèche s'étale de novembre à mai et comprend une saison sèche fraîche et une saison sèche chaude :

- La saison sèche fraîche (novembre–février) comporte des températures moyennes mensuelles de 23 à 29 ° C, des humidités relatives de 22 à 51 % et une évaporation moyenne mensuelle variant de 76 à 317 mm ;
- La saison sèche chaude, enregistre des températures moyennes mensuelles variant de 29 à 35 ° C, des humidités relatives moyennes de 27 à 69 % et une évaporation atmosphérique très intense en moyenne de 304 à 422 mm/mois.



Figure 11: Localisation géographique du site de Missira

❖ SELINGUE

L'étude s'est également déroulée dans la localité de Sélingué, commune de Baya, du cercle de Yanfolila région de SIKASSO et représentatif de l'un des faciès épidémiologiques du paludisme au MALI. Avec une population de 111 469 habitants, Sélingué est un district sanitaire qui de par sa situation géographique et ses activités agricoles héberge le paludisme surtout pendant la saison pluvieuse. Pendant cette période toute la population est exposée au paludisme mais les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes sont les plus touchées. Le district sanitaire de Sélingué regorge un Centre de Santé de Référence et onze (11) aires de santé organisées en centre de santé communautaire (CSCOM) et gérées par des associations de santé communautaire (ASACO). Le Centre de Santé de Référence de Sélingué dispose d'un laboratoire bien équipé. Ce laboratoire a été aussi renforcé en termes de capacité par le LBMA dans le cadre du programme CPS ;



CARTE SANITAIRE DE LA ZONE DE SELINGUE/CERLE DE YANFOLILA

Figure 12 : Carte sanitaire de la zone de Sélingué.

4.3 Taille de l'échantillon

La population ciblée de cette étude était des enfants âgés de 03 à 59 mois.

A leur arrivée aux centres de santé, les enfants **ont été** soumis à un examen clinique puis à un test de diagnostic rapide (TDR) et en fin une goutte épaisse (GE) pour confirmer l'accès palustre simple à *P. falciparum*.

Après l'obtention de l'assentiment d'un (des) parent (s) ou de l'accompagnant (s) de l'enfant, un prélèvement capillaire au bout de doigt était fait pour la goutte épaisse.

Au total nous avons enrôlé **432 enfants de 03-59 mois** sur **875** dépistés.

4.4 Les critères

Les enfants ont été choisis à partir de ses différents critères :

Critères d'inclusion

- Les enfants de 03 à 59 mois,
- Goutte épaisse positive ;
- L'assentiment de parent ou accompagnant (e) de l'enfant;
- Les enfants ayant reçu au moins une dose de CPS.

Critères de non inclusion

- Les enfants moins de 03 mois et plus de 59 mois,
- Goutte épaisse négative ;
- Refus de parent ou accompagnant ;
- Les enfants n'ayant pas reçu aucune dose de CPS.

4.5 Intervention

Diagnostic du paludisme simple à *Plasmodium falciparum*

4.5.1 Clinique

Les enfants étaient soumis à un examen clinique au CSCoM, à la recherche d'éventuels symptômes du paludisme. Le sujet est ensuite soumis à un diagnostic immunologique (TDR) et parasitologique (GE) du paludisme au laboratoire. Après la confirmation de l'accès palustre simple à *P. falciparum* le sujet revient chez le médecin pour la prescription.

4.5.2 Diagnostic Biologique

• Le Test de Diagnostic Rapide (TDR)

Les tests de diagnostic rapide dont nous disposions étaient des cassettes de la firme **SD BIOLINE**. C'est un test de diagnostic rapide pour la détection qualitative et différentielle de la *HRP-II (Protéine riche en Histidine II)* spécifique à *P. falciparum*.

La sensibilité de ce test est estimée à 99,7% avec une spécificité de 99,5%.

L'utilisation de ces TDRs requiert à chaque fois certains matériels comme :

- Un nouveau sachet de test non ouvert ;
- Un nouveau coton imbibé d'alcool à 70° non ouvert ;
- Une nouvelle lancette stérile ;
- Une nouvelle paire de gant d'examen jetable ;
- Un chronomètre ;
- Un container pour évacuer les déchets tranchants et pointus ;
- Une poubelle pour les déchets non pointus et non tranchants ;

Les TDRs étaient utilisés immédiatement après leur ouverture selon le schéma qui suit :

- D'abord la vérification de la date de péremption ;
- Enfiler la nouvelle paire de gant d'examen ;
- Ouvrir et sortir la cassette du sachet ;
- Ecrire l'identifiant (numéro d'enroulement) du patient sur la cassette ;
- Nettoyer le 4ème ou le 3ème doigt du patient avec le coton imbibé d'alcool ;
- Laisser le doigt se sécher à l'air libre ;
- Piquer le doigt d'un coup sec avec la lancette et jeter cette dernière dans la boîte de sécurité ;
- Prélever une goutte de sang avec l'anse de prélèvement et placer la goutte de sang dans l'alvéole de la cassette destinée à recevoir la goutte de sang (carrée marquée de la lettre A) ;
- Ajouter 5 à 6 gouttes de la solution tampon dans l'alvéole ronde marquée de la lettre B ;
- Observer 5 à 10 minutes puis lire ;
- Le test est dit **positif** si des **lignes apparaissent dans les deux fenêtres** (du test et du contrôle) ;
- Le test est dit **négatif** si une ligne apparaît dans la fenêtre de contrôle et **pas** de ligne dans la fenêtre de test spécifique (*P. falciparum*) ;

- Le test est dit **invalide** s'il n'y a pas de ligne dans la fenêtre de contrôle et **apparition** d'une ligne dans la fenêtre de test.



Figure 13 : les différentes formes du résultat de TDR

- **La Goutte Epaisse**

Cet examen microscopique se fait en 4 étapes :

Etape 1 : Prélèvement du malade

Matériels nécessaires

- Lames porte objet d'examen de microscope
- Lancettes stériles à usage unique
- Méthanol ou éthanol
- Coton hydrophile
- Crayon gras ou stylo graveur

Méthode :

- Chez le patient (e) la piqûre se faisait au niveau du 3ème ou 4ème doigt et se faisait sur le côté qui est moins sensible ;
- Nettoyer l'endroit choisi d'abord avec un tampon de coton imbibé d'alcool et avec un tampon sec pour enlever toute trace d'alcool ;
- Piquer d'un coup sec et rapide
- Tenir de la main droite d'une des deux (2) lames par les bords et de la main gauche le doigt piqué pour faire sortir une goutte de sang qui sera déposé sur une première lame puis sur l'autre lame.

Etape 2 : Préparation et coloration de la goutte épaisse

La goutte épaisse se préparait comme suit :

- On fait un étalement épais au centre de la lame ;
- On étale le sang avec le bout d'une lame propre jusqu'à épaissement uniforme ;
- Au bout de la lame on collait les étiquettes sur lesquelles se trouvent les identifiants des patients ;
- On laisse sécher les lames à l'air libre pendant 10 minutes à l'intérieur du laboratoire, à l'abri de la poussière, soleil et des insectes.



Figure 14 : Confection de la goutte épaisse

La goutte épaisse se colorait comme suit :

La solution de coloration était diluée à 10% et pour cela on prenait 45 ml d'eau distillée plus 5 ml de Solution concentrée de Giemsa que nous mélangeons. Puis plongeons les lames à colorer dans la cuve à coloration contenant la solution de Giemsa et laisser colorer pendant 15 minutes. Sortir les lames, rincer à l'eau et laisser sécher pendant quelques minutes.

Examen de la goutte épaisse à la recherche des parasites du paludisme

Nous déposons une goutte d'huile à immersion sur la goutte épaisse, puis nous amenions l'objectif à 100 au-dessus de la goutte épaisse. Nous abaissons l'objectif jusqu'à ce qu'il entre en contact avec l'huile à immersion ensuite nous faisons la mise au point et nous observons les parasites. A l'aide d'un compteur nous comptons les parasites vus et les leucocytes. Le nombre de parasites se comptait sur 300 leucocytes.

Identification de trophozoïte au niveau microscopique

Estimation de la densité parasitaire sur la goutte épaisse :

La densité parasitaire est estimée afin de voir le niveau de gravité de l'infection palustre lié au taux d'hématies parasitées. Un paludisme à *P. falciparum* est considéré comme sévère quand le nombre d'hématies parasitées est supérieur à 100.000 par μL , l'accès pernicieux est probable au-delà de

150.000 par μL et une parasitémie supérieure à 400.000 par μL est un élément de très mauvais pronostic. Vu l'estimation que le nombre moyen de leucocyte par μL est 8.000 :

Le calcul du nombre de parasite par μL se faisait selon la formule suivante :

$$\text{Parasitémie (P)} = \frac{\text{X}}{\text{Y}} \times 8000$$

$$P = (N \times 7500)/300 \rightarrow P = 25 \times N \text{ parasites/mm}^3 (\mu\text{L})$$

N= nombre de parasites comptés au microscope [sur tous les champs](#)

300= nombre de leucocytes comptés

7500= moyenne leucocytaire par mm^3 de sang ou μL

X= Nombre de parasites comptés

Y= Nombre de leucocytes comptés

4.6 Administration de Médicament

A/ Chimio-prévention du paludisme saisonnier

L'OMS, recommande d'utiliser deux molécules différentes de celles de la politique nationale pour le traitement à titre préventif des cas du paludisme. Les molécules utilisées au Mali sont : Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) + Amodiaquine (AQ).

La première dose de la combinaison (SP+AQ) est donnée par l'agent de distribution et les deux autres doses d'AQ seront données à l'enfant à la maison les 2 jours qui suivent, par les parents.

Après l'administration correcte et complète de la (SP+AQ) l'enfant sera protégé pendant 4 semaines. Cela ne signifie pas que l'enfant ne peut pas faire une infection palustre, mais il aura moins de chances d'être infecté, surtout s'il dort sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide de longue durée (MILD).

La dose complète de SP et AQ se donne une fois par mois pendant 4 mois, en respectant un minimum de 4 semaines entre deux passages. La protection de la CPS augmente avec chaque dose d'Amodiaquine donnée, c'est à dire, l'enfant qui bénéficie de 4 passages sera plus protégé que celui qui bénéficie de 3, 2, 1 ou aucun.

Présentation des molécules pour la CPS :

Sulfadoxine 500 mg Pyriméthamine 25 mg (SP) et Amodiaquine 150 mg (AQ)

Sulfadoxine 250 mg Pyriméthamine 12,5 mg (SP) et Amodiaquine 75 mg (AQ)

➤ **Dosage et Posologie :**

Enfants de 12 à 59 mois :

SP: 500mg/25mg en dose unique

AQ: 150mg/j pendant 3 doses

Enfants de 03 à 11 mois :

SP: 250/12,5mg en dose unique

AQ: 75mg/j pendant 3 doses

➤ **Protocole d'administration de SP/AQ**

Tableau V : Posologie d'administration de SP+AQ

Jour	3 à 11 Mois 59cm <Taille<74cm	12 à 59 Mois 74cm<Taille=<105cm	Mode de prise
J0	1cp SP 250 mg/12,5mg +1cp d'AQ 75mg	1cp SP 500mg/25mg +1cp d'AQ 150mg	DOT
J1	1cp d'AQ 75 mg	1cp d'AQ 150 mg	NDOT
J2	1cp d'AQ 75 mg	1cp d'AQ 150 mg	NDOT

Nb : Une dose supplémentaire sera donnée à l'enfant entre 15 à 30 min après **s'il venait à vomir**

B/ Les effets indésirables (EI) suite à l'administration de médicament

Les parents ou accompagnants des enfants ont subi des interrogatoires concernant les effets indésirables suite à la prise de médicament (SP+AQ) en répondant oui ou non, on précisera le type d'effet indésirable dans **la feuille de report de cas**.

Quelques types effets indésirables qui peuvent **survenir après** l'administration :

Céphalées, Vomissements ; Nausées ; Diarrhées ; Courbatures ; Vertiges ; fièvres etc.

4.7 Lecture, Transport et conservation des échantillons

Les lames de goutte épaisse étaient lues par deux lecteurs différents et un troisième dans les cas où la différence entre les parasitémiées trouvées par les deux premiers lecteurs **est de 20%**. Après la lecture des lames, ces dernières sont arrangées dans des boîtes à lames pour être transportées et conservées au laboratoire de biologie moléculaire appliquée (LBMA) à Bamako. Au bout de chaque lame se trouve une étiquette contenant les informations d'enfants (l'identifiant, la date, le numéro de la lame et le site correspondant). Quant aux cassettes des TDRs, nous écrivons les identifiants des enfants, puis, nous les conservons dans une boîte avant d'être envoyés à Bamako au LBMA.

4.8 Analyse des données ;

La positivité des tests de diagnostic rapide (TDRs) a été estimée en fonction des données du fabricant, **SD Bioline**.

Lot N°: 05CDD002A ; année fabrication: 09-01-2018 ; année expiration: 08-01-2020.

La positivité des gouttes épaisses (GE) et l'estimation de la parasitémie étaient faites en fonction des normes de l'OMS sur la goutte épaisse.

Les données étaient enregistrées sur des registres et fiches de notification préétablies (CRF). La saisie a été faite sur les logiciels Microsoft office Word et Excel 2013 et l'analysé avec le logiciel Excel 2013 et le teste de Fisher pour voir s'il y a association avec $\alpha = 0.05$. Nos références bibliographiques ont été insérées grâce au logiciel ZOTERO version STANDALONE.

4.9 Considération Ethique et Déontologique

La charte de déontologie signée par les acteurs de l'étude s'inscrit dans une démarche de respect de leurs devoirs et des droits des patients.

Le protocole de recherche de cette étude a été soumis et validé par le Comité d'éthique de **l'INSP**, (Ministère de la Santé, Mali). Tout changement ultérieur du protocole sera soumis à l'approbation de ces comités d'éthique. C'est une étude à risque minimal car il ne s'agit que de tester l'efficacité de la SP+AQ après la campagne de CPS. Elle s'appuie sur des tests de diagnostic qui sont utilisés en routine dans les centres de santé dans lesquels, nous avons conduit cette étude. Pour l'assentiment éclairé avant la prise du sang. Nous, les investigateurs avons eu dans le cadre de l'étude, l'agent de collecte doit :

- Expliquer clairement l'étude,
- Obtenir l'assentiment libre du répondant (parent ou accompagnant) à travers une question claire. (Souhaitez-vous participer à cette étude ? Oui/Non) ;
- Répondre les questions des parents ;
- Informer l'importance de la CPS ;
- Informer sur le respect de l'anonymat et la confidentialité des données recueillies ;
- Récompenser chaque patients acceptant de participer l'étude ;
- Remettre une copie signée de l'assentiment au parent ou accompagnant ;

La décision de participer ou de ne pas participer relevait exclusivement du parent (e) ou l'accompagnant (e) de l'enfant. Tous les documents de l'étude (y compris les codes de nos données) sont gardés dans un lieu sécurisé et fermés à clé, les échantillons de sang sont étiquetés avec un code unique sans le nom du patient pour assurer la confidentialité des informations.

RESULTATS

5 RÉSULTATS

L'étude a porté sur les 432 enfants de 03 à 59 mois dans les trois (3) localités de Dioro, Missira et de Sélingué.

- **Facteur démographique**

Tableau IV: Répartition des enfants en fonction du site d'étude

Groupes	Sites (%)			Total (%)
	Dioro	Missira	Sélingué	
Dépistés	630 (72,0)	168 (19,2)	77 (8,8)	875 (100)
Enrôlés	323 (74,76)	64 (14,85)	45 (10,21)	432 (100)

Durant notre étude, sur les **875** enfants dépistés dans les 3 sites, **432** enfants avaient répondu favorablement à nos critères d'inclusion dont **74,76%** de Dioro, **14,85%** de Sélingué et **10,21%** de Missira.

Tableau V : Répartition des enfants en fonction du sexe

Sexe	Sites (%)			Total (%)
	Dioro	Missira	Sélingué	
Garçons	174 (53,86)	33 (51,56)	26 (57,77)	233 (53,93)
Filles	149 (46,13)	31(48,43)	19 (42,18)	199 (46,07)
Total	323 (100)	64 (100)	45 (100)	432 (100)

Dans les trois (3) sites, nous avons constaté que la prévalence du paludisme était plus élevée chez les garçons avec **53,93%** par rapport aux filles d'où un sex-ratio de **1,17** en faveur des garçons.

Tableau VI : Répartition des enfants en fonction de la tranche d'âge

Tranche d'âge en mois	Sites (%)			Total (%)
	Dioro	Missira	Sélingué	
[03-11]	13 (56,52)	6 (26,08)	4 (17,91)	23 (5,32)
[12-59]	310 (75,79)	58 (14,18)	41 (10,02)	409 (94,67)
Total	323 (74,76)	64 (14,81)	45 (10,41)	432 (100)

L'âge minimum était de 03 mois et l'âge maximum était de 59 mois, la tranche d'âge de **[12-59] mois** était la plus représentée avec **94,67%** des enfants.

- **L'effet de la CPS durant l'étude**

Tableau VII : Répartition des enfants en fonction des différents passages de la CPS

Nombre de passage de CPS	Dépistés (%)	Enrôlés (%)
CPS 1	34 (3,88)	20 (4,3)
CPS 2	42 (4,8)	10 (2,31)
CPS 3	56 (6,4)	8 (1,85)
CPS 4	12 (1,37)	10 (2,31)
CPS 1.2	39 (4,45)	17 (3,93)
CPS 1.2.3	136 (15,54)	77 (17,82)
CPS 1.2.3.4	487 (55,65)	255 (59,03)
CPS 1.2.4	3 (0,3)	1 (0,23)
CPS 1.3	5 (0,5)	3 (0,7)
CPS 1.3.4	5 (0,5)	4 (0,92)
CPS 1.4	3 (0,3)	3 (0,7)
CPS 2.3	7 (0,8)	3 (0,7)
CPS 2.3.4	19 (2,17)	9 (2,08)
CPS 2.4	2 (0,22)	2 (0,46)
CPS 3.4	20 (2,28)	10 (2,31)
Total	875 (100)	432 (100)

Parmi les **432** enfants enrôlés au cours de l'étude, **255 soit (59,03%)** avaient reçus les trois (**3**) doses pendant les quatre (**4**) passages de la CPS et **la majorité des enfants qui avaient reçus un taux faible n'ont reçu qu'une ou deux voir même trois passages de la CPS.**

Tableau VIII : L'impact de la CPS dans chaque groupe d'âge pendant la saison de forte transmission du paludisme de Dioro, Missira et Selingué d'octobre 2018-juin 2019.

Nombre de Passage de CPS	sites (%)			Tranche d'âge (%)		Total (%)
	Dioro	Missira	Sélingué	03 – 11	12 – 59	
CPS 1	11 (55)	2 (10)	7 (35)	2(10)	18(90)	20(4,62)
CPS 2	5 (50)	0 (0)	5 (50)	2(20)	8(80)	10(2,31)
CPS 3	7 (90)	1 (10)	0 (0)	6(60)	2(20)	8(1,85)
CPS 4	9 (90)	1 (10)	0 (0)	3(37,5)	5(62,5)	10(2,31)
CPS 1.2	8 (47,05)	4 (23,52)	5 (29,41)	2(11,76)	15(88,23)	17(3,93)
CPS 1.2.3	55 (71,42)	16 (20,77)	6 (7,79)	3(3,89)	74(96,10)	77(17,82)
CPS 1.2.3.4	202 (79,21)	33 (12,94)	20 (7,84)	5 (1,96)	250 (98,03)	255 (59,02)
CPS 1.2.4	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0(0)	1(100)	1(0,23)
CPS 1.3	3 (100)	0 (0)	0 (0)	0(0)	3(100)	3(0,69)
CPS 1.3.4	2 (50)	2 (50)	0 (0)	1(20)	3(80)	4(0,92)
CPS 1.4	2 (66,33)	1 (33,33)	0 (0)	1(33,33)	2(66,66)	3(0,69)
CPS 2.3	1 (33,33)	1 (33,33)	1 (33,33)	0(0)	3(100)	3(0,69)
CPS 2.3.4	7 (77,77)	2 (33,33)	0 (0)	3(33,33)	6(66,66)	9(2,08)
CPS 2.4	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0(0)	2(100)	2(0,46)
CPS 3.4	9 (90)	1 (10)	0 (0)	1(10)	9(90)	10(2,31)
Total	323 (74,76)	64 (14,81)	45(10,41)	23(100)	409(100)	432(100)

La tranche d'âge [12-59] mois était plus représentée durant l'étude d'où **98,03 %** du taux de prévalence des enfants vus pendant les 4 passages de la CPS.

Tableau IX : La spécificité et la sensibilité du TDR par rapport à la GE

TDR/GE	GE-(%)	GE+ (%)	Total (%)
TDR-	431 (97,29)	44 (10,19)	475 (54,28)
TDR+	12 (2,70)	388 (89,81)	400 (45,71)
TOTAL	443 (100)	432 (100)	875 (100)

La spécificité était de **97,29%** et la sensibilité était de **89,81%** ce qui confirme que la GE demeure la meilleure technique de diagnostic du paludisme.

Tableau X: Répartition de l'enrôlement des enfants de 03-59 mois en fonction des périodes

Saison	Mois	Sites (%)			Total (%)
		Dioro	Missira	Sélingué	
Saison de fin de pluie	OCT	67 (20,74)	0 (0)	0 (0)	67 (15,50)
	NOV	122 (37,77)	8 (12,5)	7 (15,55)	137 (31,71)
Saison fraiche	DEC	81 (25,07)	39 (60,93)	27 (60)	147 (34,02)
	JAN	27 (8,35)	11 (17,18)	9 (20)	47 (10,87)
	FEV	22 (6,81)	5 (7,81)	1 (2,22)	28 (06,5)
	MAR-AVR	4 (1,23)	1 (1,56)	1 (2,22)	6 (01,4)
Test de FISCHER	0.052				
Total		323 (100)	64 (100)	45 (100)	432 (100)

La prévalence du paludisme était plus élevée durant la **saison fraiche 52,79%**. Cette prévalence ne variait pas en fonction des saisons puisqu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative ($p = 0,052$) avec le test de FISCHER.

Cumule de la saison de fin de pluie (**15,50% + 31,71%**)

Cumule de la saison fraiche (**34,02% +10,87% +06,50% +01,4%**)

Tableau XI: Proportion des enfants ayant eu des effets indésirables au moins une fois au cours des quatre (4) passages de traitement préventif (CPS).

Effet indésirable	effectif (n)	Pourcentage (%)
VERTIGES	2	0,46
DIARRHEES	3	0,69
FIEVRES	15	3,68
CEPHALEES	1	0,23
CEPHALEES+ANOREXIE	7	1,62
NAUSEES	1	0,23
PRIRUT	1	0,23
PRIRUT+ FIEVRES	1	0,23
VOMISSEMENTS	44	10,17
NEANT	357	82,63
Total	432	100

Durant notre étude 357/432 enfants n'avaient connus aucune effet indésirable soit 82,63% de protection anti-palustre avec les bras SP+AQ et cependant le vomissement constitue l'effet indésirable le plus représenté soit 10,17%.

• **Biologie**

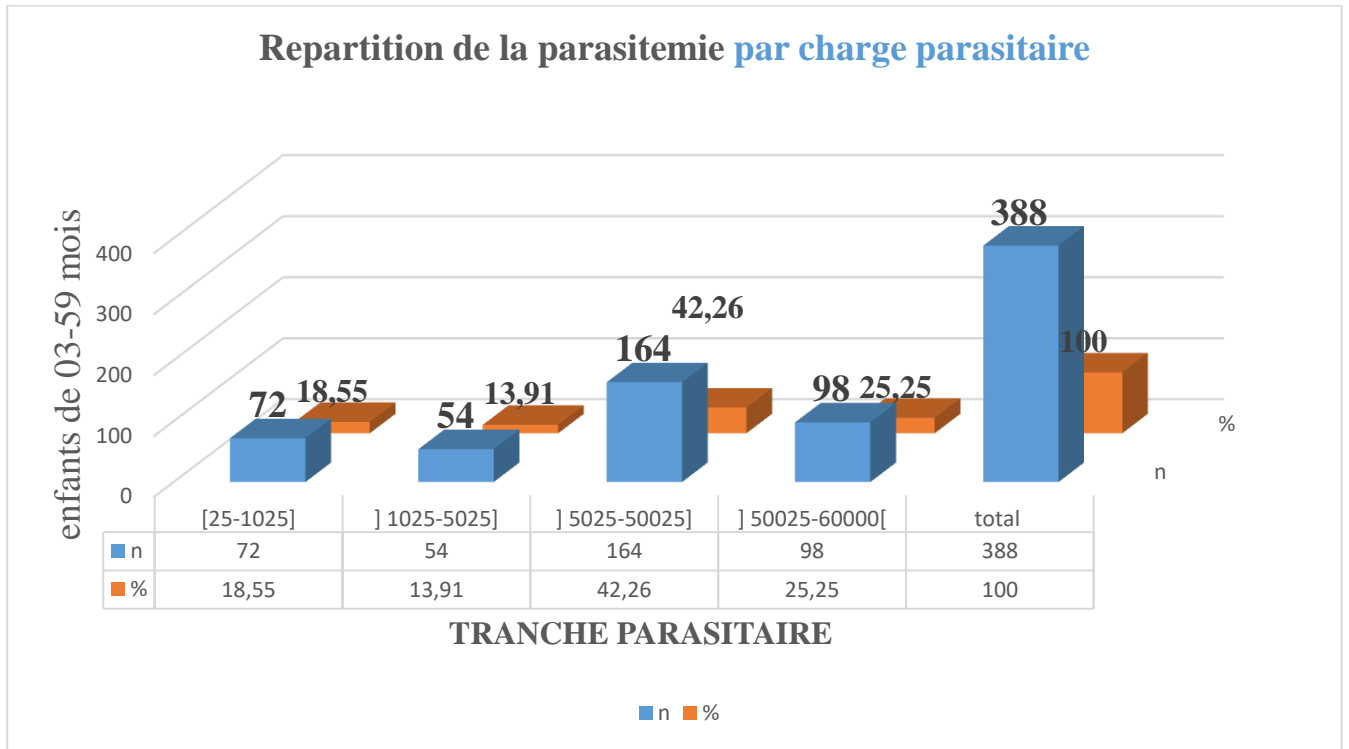


Figure 15 : Répartition des enfants en fonction de la parasitémie

Les enfants qui ont une parasitémie comprise entre]5025-50025] trophozoïtes / μ L de sang représentaient **42,26 %** de la charge parasitaire.

Tableau XII : Répartition de la parasitémie en fonction de l'âge

Tranche d'âge	Tranches de parasitémie (%)				Totale (%)
	[25-1025]] 1025-5025]] 5025-50025]] 50025-500025]	
[03--11]	7 (8,23)	5 (7,93)	5 (2,84)	2 (3,12)	19 (4,89)
[12-59]	78 (91,76)	58 (92,06)	171 (97,15)	62 (96,87)	369 (95,10)
Total	85 (100)	63 (100)	176 (100)	64 (100)	388 (100)

Les enfants de la tranche d'âge [12-59] mois ont été porteurs des fortes parasitémies **jusqu'à 96,87%** et ceux de la tranche d'âge [03-11] mois étaient la moins porteuse de la parasitémie] 50025-500025] / μ L de sang soit **3,12%** de notre classification des charges parasitaire.

Tableau XIII : Répartition de la parasitémie en fonction du genre

Sexe	Tranches de parasitémie (%)				Total (%)
	[25-1025]] 1025-5025]] 5025-50025]] 50025-500025]	
Fille	36 (42,35)	24 (38,09)	82 (46,59)	35 (54,68)	177 (45,61)
Garçon	49 (57,64)	39 (61,90)	94(53,40)	29(45,31)	211 (54,38)
Total	85 (100)	63 (100)	176 (100)	64 (100)	388 (100)

Dans les trois (3) sites, le genre féminin a été le plus affecté par les fortes parasitémies] 50025-500025]/ μ L de sang avec **54,68%** de notre répartition de la parasitémie en fonction du genre.

Tableau XIV: Répartition de la parasitémie en fonction du nombre de passage de CPS

Nombre de passage de CPS	Tranches de parasitémie (%)				Total (%)
	[25-1025]] 1025-5025]] 5025-50025]] 50025-500025]	
CPS 1	6 (30)	6 (30)	6 (30)	2 (10)	20 (5,15)
CPS 2	4 (40)	4 (40)	1 (10)	1 (10)	10 (2,57)
CPS 3	3 (42,85)	3 (42,85)	0 (0)	1 (14,28)	7 (1,8)
CPS 4	1 (14,28)	1 (14,28)	1 (14,28)	4 (57,14)	7 (1,8)
CPS 1.2	4 (26,66)	0 (0)	8 (53,33)	3 (20)	15 (3,86)
CPS 1.2.3	11 (17,18)	8 (12,5)	29 (45,31)	16 (25)	64 (16,49)
CPS1.2.3.4	46 (19,39)	40 (17,24)	101(43,53)	45(19,39)	232 (59,79)
CPS 1.2.4	0(0)	0(0)	0(0)	1 (100)	1 (0,25)
CPS 1.3	1 (33,33)	0 (0)	1 (33,33)	1 (33,33)	3 (0,77)
CPS1.3.4	2 (50)	1 (25)	0 (0)	1 (25)	4 (1,03)
CPS 1.4	2 (66,66)	0 (0)	0 (0)	1(33,33)	3 (0,77)
CPS 2.3	0 (0)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	3 (0,77)
CPS2.3.4	4 (44,44)		4 (44,44)	1 (11,11)	9 (2,35)
CPS 2.4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (0,25)
CPS 3.4	4 (44,44)	2 (22,22)	3 (33,33)	0 (0)	9 (2,35)
Total	87 (100)	64 (100)	159 (100)	76 (100)	388 (100)

Parmi nos patients **43,53%** avaient une parasitémie comprise de] 5025-50025] après avoir pris la SP+AQ durant les quatre (4) passages de la CPS.

DISCUSSION ET COMMENTAIRES

6 DISCUSSION ET COMMENTAIRES

L'objectif général de notre étude était d'évaluer l'impact de la chimioprévention du paludisme saisonnier sur la transmission du paludisme dans les localités de Dioro, Missira et de Sélingué au Mali. Les trois sites sont des zones endémiques où le paludisme sévit beaucoup, viennent de bénéficier de la stratégie de campagne de CPS contre le paludisme par la couverture de l'administration des antipaludiques à titre préventif. Ainsi, ces sites apparaissent comme des lieux propices pour l'évaluation de l'efficacité de la CPS.

Les localités de Dioro, Missira et Sélingué ont été choisies pour cette étude car elles font parties des localités où le paludisme sévit beaucoup. A Dioro et Sélingué les faciès de transmission du paludisme correspondent aux faciès des barrages (Sélingué et Markala) et à Missira le faciès de transmission du paludisme est de type nord soudanien et Sahélien. La transmission du paludisme y est intense pendant 3 à 4 mois par an. Ce profil épidémiologique est commun aux régions de Ségou, Koulikoro et Mopti à l'exception de Mopti ville. La transmission du paludisme y est bimodale. La pluviométrie élevée, la présence du barrage hydroélectrique, des zones de riziculture et la présence des marres à Missira font de ces sites des lieux propices à la propagation du parasite du paludisme (*Plasmodium*) et au développement de son vecteur (l'anophèle) à cause des retenus d'eau.

Le dépistage se faisait en deux étapes : le TDR et la Goutte Epaisse(GE). La lecture des lames se faisait d'abord par un (les) interne (s) en pharmacie puis confirmé par un Docteur en pharmacie (biologiste) et afin une dernière lecture si besoin était de départager les deux premiers lecteurs. Ces lectures répétées des lames permettent d'augmenté la chance d'éviter des cas de faux positifs. Les prélèvements sanguins étaient effectuer après l'obtention de l'assentiment du parent ou de l'accompagnant (e) des enfants se faisaient dans le but de pouvoir confirmer la présence de *P. falciparum* dans les échantillons sur les lames.

Les données ont été collectées lors de l'évaluation de l'efficacité de la CPS aux niveaux des sites sur les formulaires de report de cas (CRF), les données ont été saisies et analyser à l'aide du logiciel Excel 2013 et l'analyse statistique a été faite par le test de Fischer pour voir s'il y a une association avec $\alpha=5\%$. Cette méthode nous a permis de collecter des données fiables et exploitables.

La GE demeure la méthode de référence de diagnostic du Paludisme en termes de sensibilité et de spécificité. Elle permet de confirmer la maladie, d'identifier l'espèce de *Plasmodium* en cause et d'évaluer la parasitémie, ce qui conditionne à la fois le pronostic et la conduite thérapeutique.

Cependant, la fiabilité de cet examen exige une expérience dont tous les biologistes ne disposent pas [2].

Notre étude a porté sur 432 souffrant de paludisme simple enrôlé sur 875 dépistés enfants de 03 à 59 mois dans les (3) trois sites. Selon l'OMS 2018, cette tranche d'âge constitue l'un des groupes le plus vulnérable [3].

La prévalence du paludisme sur ces enfants durant l'étude était de **49,37%** ce qui était inférieur au résultat de l'étude menée par **T. DRUETZ et al** à Burkina Faso en 2017 intitulée « l'évaluation de l'impact de la CPS dans la mise en œuvre d'un programme de routine » qui était de **79%** [34]. Le principal facteur association dans cette étude résidait dans les différents sites qui sont écologiquement différents. Les villages (districts) de la région sont plus proches des systèmes d'irrigations et des plantations du riz (excepté Missira favorise par les gîtes larvaires), ce qui pourrait fournir des sites de reproduction supplémentaires aux moustiques, augmentant ainsi le risque global de la parasitémie.

Le sexe ratio était en faveur du genre masculin de **1,17**. Cette tendance était similaire à celle retrouvée dans les données de l'enquête de la banque mondiale à propos de la pyramide des âges. Selon l'enquête de la banque mondiale donnant la pyramide des âges, le sex-ratio (**1,04**) est en faveur du genre masculin chez cette tranche d'âge (03-59 mois) [35]. De plus nos résultats concordaient à ceux de **H.MAIGA et al** au Mali en 2016 (la CPS avec la SP+AQ sélectionne le génotype du mutant quintuple *Pfdhfr-Pfdhps*) [36] et de **H.TAGBOR et al** en février 2016 à Ashanti, Ghana [37] avaient eu respectivement **54,5%** avec un sex-ratio de **1,19** et **51,7%** avec un sex-ratio de **1,09** de proportion masculin dans le groupe CPS.

Nos résultats montrent une proportion des enfants était de **59,03%** ayant reçu les trois (3) doses du quatre (4) passages après avoir répondu favorablement nos critères d'étude qui était similaire dans l'étude menée par **F. DIAWARA et al** (mesurer l'impact de la CPS à Kita, Mali en 2017) [38] et par ailleurs **H. TAGBOR et al** (en février 2016 l'étude mené à Ashanti CPS dans une zone de transmission saisonnière étendue, Ghana) [37] avaient eu respectivement **62,7%** et **64,9%** comme la proportion des enfants ayant reçu les trois (3) doses du quatre (4) passages de campagne de CPS.

Pour tous les enfants ayant été dépistés la sensibilité et la spécificité de la TDR/GE étaient respectivement de **97,29%** et de **89,81%**. La lecture microscopique nécessite souvent un lecteur très expérimenté au risque de confondre certaines espèces de *Plasmodium*. Cette confirmation des souches de parasites confirmés la sensibilité et la spécificité très élevée du genre *Plasmodium* et de l'espèce *falciparum* prouve la qualité de la lecture microscopique lors de cette étude.

Le taux de couverture (**98,03%**) après avoir mené une étude sur l'efficacité de la CPS dans les 3 sites, nous avons remarqué que la majorité des enfants étaient des enfants âgés de 12 à 59 mois. Notre résultat était supérieur avec cet de l'étude dont celui d'une étude menée au Burkina Faso portant sur évaluation de l'impact de la CPS dans la mise en œuvre d'un programme de routine dans le district de Kaya, Burkina Faso par **T.DRUETZ et al 2017**, où la plupart des enfants étaient des jeunes enfants d'âge de 12 à 59 mois où environ une couverture de 75 % [34]. Ceci pourrait expliquer par plusieurs facteurs. Tout d'abord, en raison d'une étude menée dans les différents sites l'année passée (excepté Dioro prévalence très élevé), la majorité des enfants (03-11 mois) dormaient avec leurs parents régulièrement sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide. Pour toute intervention, l'administration de la CPS à des enfants pendant plusieurs saisons successives de transmission du paludisme (12-59 mois contre 03-11 mois) pourrait interférer avec le développement de l'immunité naturellement acquise, suscitant des inquiétudes quant à une période de risque accrue pendant les périodes qui suivent après l'arrêt de l'intervention si les niveaux d'exposition restaient élevés (favorise par des facies). Cependant, plusieurs années d'administration seraient nécessaires pour définir le degré auquel l'acquisition de l'immunité naturelle serait compromise. Il est très improbable que cela fasse contrepoids aux gains réalisés pendant la période où le médicament a été administré.

Concernant la répartition des enfants en fonction des saisons , nous avons eu **52,79%** pendant la saison fraîche contre **47,21%** pendant la saison de fin de pluie comparativement à l'étude menée par **AA.KOUMBA et al** ont trouvé que la proportion des gîtes larvaire sont beaucoup important pendant la saison pluvieux que les saisons (froide et sèche) dans leurs étude menée sur la Distribution spatiale et saisonnière des gîtes larvaires des moustiques dans les espaces agricoles de la zone de Mouila, Gabon en 2018 avaient obtenu en saison de pluie (68,54%) et en saison sèche (31,46%) [39]. Cette tendance était similaire à celle menée par **TOURE et al** sur la Diversité spécifique des anophèles et répartition saisonnière des vecteurs majeurs du paludisme de la savane sèche rurale du Nord de la Côte d'Ivoire en 2018 (S. pluie 79,91% contre S. sèche 20,09%) [40].

La SP + AQ a été choisi comme combinaison de médicaments à utiliser lors de la CPS car elle avait montré son efficacité dans l'essai sur la base des résultats d'études antérieures. Cette combinaison de médicaments était généralement bien tolérée [5]. Les proportions des enfants ayant vomis, ayant la diarrhée et de Céphalée respectivement **10,17%**, **0,69%** et **0,23%** étaient différentes de celui de l'étude menée par **F.DIAWARA et al** qui ont trouvé respectivement **4,9%**, **7,8%** et **0,1%** suite à l'administration de SP+AQ une proportion assez important des enfants avaient eu ses symptômes après

avoir reçus des différents passages de campagne [38]. Une proportion relativement peu importante (**17,37%**) d'enfants ayant des EI, montre qu'une grande partie des doses (pour ceux qui ont vomis) doit être prise en compte lors de la planification. Cette différence dans les proportions de vomissements au J1 comparé aux J2 et J3 peut être due à la combinaison de (SP + AQ) le J1 alors que les J2 et J3 seulement AQ a été donné. Cela pourrait également être dû aux agents de santé administrant la dose le J1, par rapport aux mères ou aux soignants les J2 et J3. Parallèlement ce vomissement pourrait avoir un impact sur la protection (parasitémie).

Nos résultats révèlent que 42,26% des enfants avaient une parasitémie comprise entre **5025-50025] / μ L** de sang et **32,13%** des enfants avaient une incidence de parasitémie \leq **5025 / μ L** . Ces résultats diffèrent de ceux de **H.TAGBOR et al** (2016) qui montre une prévalence de **96,6% \leq 5000 / μ L** de sang dans l'étude menée à Ashanti la CPS dans une zone de transmission saisonnière étendue, Ghana [37] .

Cette différence pourrait être expliquée par le dépistage actif qui a permis de réduire complètement la parasitémie par contre dans notre étude la majorité de nos enfants qui venaient au centre pour être dépister, sont plus aptes à développer de fortes parasitémies car ces enfants ne sont **transportés** au centre que lorsqu'ils présentent des symptômes. Ce constat montre clairement que le dépistage actif pourrait contribuer activement à détecter précocement les cas de paludisme et leurs prises en charge.

CONCLUSION ET RECOMMANDATION

7 RECOMMANDATIONS et CONCLUSION

7.1 Recommandation

Au terme de notre étude nous formulons les recommandations suivantes :

❖ Population

- Déclarer tout cas d'effet indésirable.

❖ Aux centres de santé de Dioro, Missira et Sélingué

- Donner le maximum d'informations aux populations sur les méthodes de prévention de lutte contre le paludisme,

❖ Au LBMA

- Appuyer le PNLP dans le cadre de la formation des prestataires de la santé
- Mener des études approfondies afin de déterminer les facteurs impliqués dans l'expression des indicateurs paludologiques.

❖ Au Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP)

- Renforcer les capacités de lutte contre le paludisme chez les enfants de moins de 5 ans en milieu rural en rendant les médicaments disponibles,
- Renforcer les capacités des laboratoires pour le diagnostic biologique **rapide** des cas de paludisme suspect afin de réduire l'usage abusif des antipaludéens ;
- Rendre disponible et former les populations à l'usage des TDR
- Restituer les résultats de l'étude pour une adhésion accrue **des populations à l'étude** ;
- Surveiller l'administration de l'AQ pour **sous** les traitements des enfants aux J2 et J3.

7.2 Conclusion

Evaluation de l'efficacité de la SP+AQ suite à l'administration des médicaments (SP+AQ) **a permis à** réduire d'environ 50,63% l'incidence du paludisme globalement dans les **(3)** trois sites. La CPS mensuelle, **a** fourni une protection substantielle contre les épisodes cliniques du paludisme et l'infection palustre. L'augmentation de la fréquence d'infestation de décembre à février, serait liée à la production des gîtes larvaires de la transmission palustre pendant la saison des pluies (mai - octobre).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

8 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pages F, Orlandi-Pradines E, Corbel V. Vecteurs du paludisme: biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. Médecine Mal Infect [Internet]. 1 mars 2007 [cité 20 juin 2018]; 37 (3): 153-61. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X06002964>
2. Siala E, Abdallah RB, Bouratbine A, Aoun K. Actualites du diagnostic biologique du paludisme current biological diagnosis of malaria. 2010 [cité 4 févr 2018];6. Disponible sur: <https://scholar.google.fr/scholar?hl=Paludisme+Actualité+2016.medecin+tropicale>
3. OMS. Le rapport de cette année en un clin d'oeil.mhtml. 2018.
4. Mali | Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique. Rapport annuel de la surveillance épidémiologique du PNLP, 2018 au Mali. Bko: PNLP; 2018 oct p. 10.
5. OMS Chimio-prévention du paludisme saisonnier par administration de sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine aux enfants : guide de terrain [Internet]. 2013 [cité 6 juin 2018].
Disponible:http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85727/9789242504736_fre.pdf;jsessionid=6C373CD316995BE615BB715C01095231
6. Konaté AT, Yaro JB, Ouédraogo AZ, 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 Med [Internet]. 1 févr 2011 [cité 21 juin 2018];8(2):e100040
Disponible sur: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000408>
7. OMS Recommandation de politique générale de l'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 [Internet]. 2018. Disponible sur: http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who_smc_policy_recommendation/fr/
8. Organization WHO. Recherche sur les approches novatrices pour la surveillance de l'innocuité dans la chimio-prévention du paludisme saisonnier [Internet]. 2014. Disponible sur: https://extranet.who.int/datacol/survey.asp?survey_id=3152.

9. Malaria consortium. Chimio-prévention du paludisme saisonnier. Disponible sur: Development House, 56-64 Leonard Street, London EC2A 4LT, United Kingdom info@malariaconsortium.org / www.malariaconsortium.org UK Registered Charity No: 10997766
10. Bras JL. Mécanismes et dynamique des chimiorésistances de *Plasmodium falciparum*. 1999;6. Disponible sur: <http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/T92-4-GMI-3.pdf>
11. WHO | Antimalarial drug efficacy and drug resistance [Internet]. WHO. [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: http://www.who.int/malaria/areas/treatment/drug_efficacy/en/
12. Grais RF, Laminou IM, Woi-Messe L, Makarimi R, Bouriema SH, Langendorf C, et al. Molecular markers of resistance to amodiaquine plus sulfadoxine–pyrimethamine in an area with seasonal malaria chemoprevention in south central Niger. *Malar J* [Internet]. 27 févr 2018 [cité 19 juin 2019];17 (1):98. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2242-4>
13. Ménard D, Ariey F, Mercereau-Puijalon O. Étude de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques au sein du réseau international des Instituts Pasteur (RIIP-Palu). *médecine/sciences* [Internet]. 1 juin 2013 [cité 22 juin 2018];29(6-7):647-55. Disponible sur: <https://www.medicinesciences.org/articles/medsci/abs/2013/08/medsci20132967p647/medsci2013296-7p647.html>
14. OMS. Base de données de l'OMS 2017 [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/en/>
15. O'Meara WP, Mangeni JN, Steketee R, Greenwood B. Changes in the burden of malaria in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 1 août 2010 [cité 22 juin 2018];10(8):545-55. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309910700967>
16. Samaké S, TS. Enquête Démographique et de Santé du Mali 2006. :535. 2006; Disponible sur: <https://scholar.google.fr/scholar?hl Samake Traoré SM. Enquête Démographique et de Sante du Mali 2006.>
17. Suds en ligne : Pour un monde sans paludisme (accueil) [Internet]. [cité 22 juin 2018]. Disponible sur: http://www.suds-en-ligne.ird.fr/paludisme_eng/

18. Systemes_vectoriels.pdf. 2015; Disponible sur: http://www.suds-en-ligne.ird.fr/paludisme/pdf/3-systemes_vectoriels.pdf
19. Toure YT. Étude de la sensibilité d'*Anopheles funestus* et d'*Anopheles gambiae* sensu lato aux insecticides dans une zone rurale de savane soudanienne au Mali. 1982. 1982; Disponible sur: http://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/cahiers/entomo/02302.pdf
20. Bronner U, Divis PC, Färnert A, Singh B. Swedish traveller with *Plasmodium knowlesi* malaria after visiting Malaysian Borneo. *Malar J* [Internet]. 16 janv 2009 [cité 11 juin 2018];8(1):15. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/1475-2875-8-15>
21. Koita O. Contribution à l'étude épidémiologique du paludisme le long de la route transsaharienne au Mali. FMPOS de Bamako; 1988.
22. Marc GENTILINI. *Medecine Tropicale*. 5ème édition-1993.
23. CAUMES Eric Marc GENTILINI, DANIS Martin, BÉGUÉ Pierre. *Médecine tropicale* (6e éd) [Internet]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/00128213647ba851bb743>
24. OMS Aide-mémoire N°94 sur paludisme. In 2017.
25. Malaria consortium, Les Programme De Lutte Contre le Paludisme (PNLP) du Bénin, Burkina Faso, Cap vert, Côte d'Ivoire Gambie, Ghana, Guinée, Guinée Bissau, Libéria, Mali, Mauritanie, Niger, Nigéria, Sénégal, Sierra Leone et le T - Recherche Google [Internet]. [cité 23 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.google.fr/search?hl> Malaria consortium, Les Programme De Lutte Contre le Paludisme (PNLP) du Bénin, Burkina Faso, Cap vert, Côte d'Ivoire Gambie, Ghana, Guinée, Guinée Bissau, Libéria, Mali, Mauritanie, Niger, Nigéria, Sénégal, Sierra Leone et le Tchad
26. Bamba S, Séré A, Nikiéma R, Halidou T, Thiéba B, Dao B, et al. Traitement préventif intermittent à la sulfadoxine – pyriméthamine du paludisme chez les femmes enceintes: efficacité et observance dans deux hôpitaux urbains du Burkina Faso. *Pan Afr Med J* [Internet]. 17 mars 2013 [cité 29 juin 2018];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664881/>
27. Therapeutic efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine and the sulfadoxine-pyrimethamine-amodiaquine combination against uncomplicated *Plasmodium falciparum*

- malaria* in young children in Cameroon. [Internet]. [cité 23 juin 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/268548>
28. Touze Je, Fourcade L, Pradines B, Hovette P, Paule P, Heno P. Les modes d'action des antipaludiques interet de l'association atovaquone-proguanil. :6.
29. Institut Pasteur de Madagascar. Mécanismes de résistance de *Plasmodium* aux antifolates [Internet]. Santé & Médecine présenté à; 07:36:46 UTC [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: https://fr.slideshare.net/atelier-paludisme/app-2011s2-noromalalanoelisoa?next_slideshow=2
30. Pubchem. Pyrimethamine [Internet]. [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4993>
31. Pubchem. Sulfadoxine [Internet].[cité 12 sept 2018]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/17134>
32. Pubchem. Amodiaquine [Internet]. [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2165>
33. Moutari Aminata Souley Harouna R. Étude Descriptive de la campagne 2016 de chimioprévention du paludisme saisonnier au Niger [Internet]. USTTB; 2017. Disponible sur: www.keneya.com
34. Thomas Druetz NC-T, Tieba Millogo SK, Antarou Ly AB, Slim Haddad. Évaluation de l'impact de la chimioprévention du paludisme saisonnier dans la mise en œuvre d'un programme de routine: Une étude quasi expérimentale au Burkina Faso. 2017 [cité 31 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5929206/>
35. Pyramide des âges Mali [Internet]. 2015 [cité 4 juin 2018]. Disponible sur: <http://perspective.usherbrooke.ca/bilan/servlet/BMPagePyramide?codePays=MLI&annee 2015>
36. Maiga H, Lasry E, Diarra M, Sagara I, Bamadio A, Traore A, et al. Seasonal Malaria Chemoprevention with Sulphadoxine-Pyrimethamine and Amodiaquine Selects *Pfdhfr-Pfdhps* Quintuple Mutant Genotype in Mali. PLOS ONE [Internet]. 23 sept 2016 [cité 21 juin 2018]; Disponible sur: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0162718>
37. 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 mai 2019];21(2):224. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4982104/>
38. Fatou Diawara LCS, Almahamoudou Mahamar TT, Daouda T. Kone HD, Beh Kamate DK, Mouctar Diallo AS, Jules Mihigo IS, et al. Mesurer l'impact de la chimioprévention saisonnière du paludisme dans le cadre de la lutte antipaludique de routine à Kita, Mali. J Malaria [Internet]. 10 août 2017;16. Disponible sur: Mesurer l'impact de la chimioprévention saisonnière du paludisme dans le cadre de la lutte antipaludique de routine à Kita, Mali.htm
39. Aubin Armel KOUMBA CRZK, Rodrigue MINTSA NGUEMA LSD, Pyazzi OBAME ONDO GKK, Pearl COMLAN BM, Jacques François MAVOUNGOU. Distribution spatiale et saisonnière des gîtes larvaires des moustiques dans les espaces agricoles de la zone de Mouila, Gabon | Koumba | International Journal of Biological and Chemical Sciences [Internet]. 2018 [cité 17 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ajol.info/index.php/ijbcs/article/view/181029>
40. Toure DS, Ouattara AF, Kwadjo KE, Kra KD, Doumbia M. Diversité spécifique des anophèles et répartition saisonnière des vecteurs majeurs du paludisme de la savane sèche rurale du Nord de la Côte d'Ivoire. 2018;10.

ANNEXES

9 ANNEXE

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : GUITTEYE

Prénom: Amadou Hadji

Tel: (00223) 66 64 67 08 / 70 52 58 78

E-mail: gamadouh@gmail.com

Titre de la thèse : Impact de la chimioprevention du paludisme saisonnier sur la transmission du paludisme dans les trois (3) localités à Dioro, Sélingué et Missira de 2018-2019 au Mali.

Nationalité : Malienne

Année Universitaire : 2018-2019

Ville de soutenance : Bamako-Mali

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

Secteur d'intérêt : Officine Pharmaceutique, Grossisterie ; Industrie Pharmaceutique ; Laboratoire d'analyse médicale et Santé publique.

RESUME

Malgré les efforts consentis par différents acteurs, le paludisme reste encore de nos jours un problème majeur de santé publique dans le monde. Le but de notre étude était d'évaluer l'impact de la chimioprevention du paludisme saisonnier dans les localités de Dioro, Missira et de Sélingué. Notre étude c'est déroulé pendant 8 mois.

Après un protocole d'étude établi par le LBMA et validé par le comité d'éthique de l'INSP (Institut National en Santé Publique), nous avons fait le recensement des enfants âgés de 03 à 59 mois à l'aide des CRF (fiches de report des cas). Face à des cas de paludisme simple confirmés par goutte épaisse chez des enfants de 03 à 59 mois. Il s'agit d'une étude qui a pour but de vérifier l'efficacité de la CPS qui consiste à administrer (SP+AQ) pendant 4 mois à un mois d'intervalle dans la zone du sahel où les 2 médicaments conservent leurs efficacités antipaludéens, après avoir répondu favorablement nos critères d'inclusion.

Au total nous avons enrôlée 432 enfants âgées de 03 à 59 mois dont 74,76% étai de Dioro suivi de 14,85% de Missira. Dans notre étude nous avons remarqué la majorité des enfants qui ont reçu les 4 passages du 3 doses (SP+AQ) avait une prévalence très élevée par rapport aux autres soit 59,02%. Cette prévalence des enfants était plus élevée pendant la saison sèche avec 52,79% et elle ne varie pas en fonction des saisons après la vérification par le test de **FICHER** avec le risque $\alpha= 5\%$ dans notre étude. Les enfants avaient reçu leurs doses de CPS pendant les différents passages dont 82,63% n'ont déclaré de ne pas avoir d'effet indésirable malgré que 10,17% ont déclaré avoir vomis.

Mot clé : CPS, SP+AQ ; Paludisme ; enfants moins de 5 ans du Sahel ; LBMA ; INSP ; Dioro ; Missira et Sélingué ; **FISCHER**.

IDENTIFICATION SHEET

Last Name: GUITTEYE

First Name: Amadou Hadji

Tel: (00223)-66 64 67 08 / 70 52 58 78

E-mail: gamadouh@gmail.com

Title:

Impact of seasonal malaria chemoprevention in malaria transmission in the 3 localities Dioro, Selingue and Missira 2018-2019 in Mali.

Academic Year: 2018-2019

City of defense: Bamako-Mali

Place of deposit: Library of Faculty of Medicine, Pharmacy and Odonto-stomatology

Focus area: Officine Pharmaceutique, Grossisterie; Industrie Pharmaceutique and the Laboratoire medical analyse

Abstract

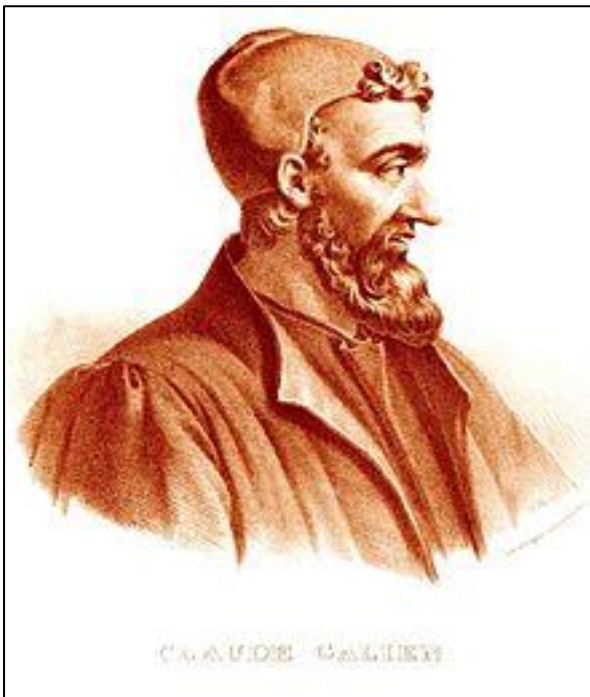
Despite the efforts of various actors, malaria remains today a major public health problem in the world. The aim of our study was to evaluate the impact of seasonal malaria chemoprevention in the localities of Dioro, Missira and Sélingué. Our study was held for 8 months.

After a study protocol established by the LBMA and validated by the ethics committee of the INSP (National Institute in Public Health), we made the census of children aged from 03 to 59 months using the CRF (case report cards). Faced with cases of simple malaria confirmed by thick drop in children from 03 to 59 months. This is a study that aims to verify the effectiveness of SPC which consists of administering (SP + AQ) for 4 months to one month apart in the zone of the Sahel where the 2 drugs retain their efficacies antimalarial drugs, after responding favorably to our inclusion criteria.

In total we had enlisted 432 children aged from 03 to 59 months of which 74.76% were of Dioro followed by 14.85% of Missira. In our study, we noticed that the majority of children who received the 4 passages of the 3 doses (SP + AQ) had a very high prevalence compared to the others (59.02%). This prevalence of children was higher during the dry season with 52.79% and it does not vary with the seasons after verification by the FICHER test with the risk $\alpha = 5\%$ in our study. The children had received their doses of SPC during the various passages of which 82.63% declared to have no adverse effect despite 10.17% reported having vomited.

Keyword: CPS, SP + AQ; Malaria; children under 5 in the Sahel; LBMA; INSP; Dioro; Missira and Sélingué and FICHER.

10 SERMENT DE GALIEN



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens, et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement,

D'exercer dans l'intérêt de la Santé Publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine,

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels,

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

Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je le jure !