

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI  
**UN peuple - Un But - Une Foi**

UNIVERSITE DES SCIENCES DES  
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES  
DE BAMAKO



FACULTE DE MEDECINE ET  
D'ODONTO-STOMATOLOGIE



ANNEE UNIVERSITAIRE 2019-2020

N°.....

**THESE**

**EVALUATION DE LA COUVERTURE DE  
CHIMIOPRÉVENTION DU PALUDISME SAISONNIER DANS  
LE DISTRICT SANITAIRE DE KADIOLO (MALI) EN 2017**

Présentée et soutenue publiquement le 02/juin/2021 devant la  
Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie.

**Par M. Bakary Mory DIARRA**  
**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**  
**(Diplôme d'Etat).**

**Jury**

**Président : Pr Mahamadou Soumana SISSOKO**  
**Membres : Dr Vincent SANOGO**  
**Co-directeur : Dr Drissa COULIBALY**  
**Directeur : Pr Issaka SAGARA**

# **DEDICACES ET REMERCIEMENTS**

## **DEDICACES**

### **A Allah**

Le Tout Puissant, le Tout-Miséricordieux, et le Très Miséricordieux de m'avoir donné la santé et le courage pour mener à bien ce travail et pour m'avoir fait voir e jour si important. Qu'Allah guide encore mes pas vers le droit chemin.

Au prophète Mohamed, paix et salut sur vous. Amen !

A la mémoire de mon père Feu Mory Diarra

Tu es à l'origine de ce que je deviens aujourd'hui car c'est toi qui m'as s'inscrit à l'école et tu as suivi mes pas jusqu'à maintenant. Ta rigueur, ta persévérance et ton courage dans le travail ont été pour nous une source d'inspiration inépuisable, que la terre te soit légère, Amen !

A mère Tara Tangara

Chère mère, vous m'avez mis au monde et m'avez couvert d'amour. Vous m'avez toujours cru et investi en moi pour que je sois ce que je suis aujourd'hui. Vous avez été non seulement une mère, mais aussi un père. Que Dieu vous donne longue vie !

A ma très chère épouse, Mariam Konaré

Quand je t'ai connu, j'ai trouvé en toi la femme de ma vie, mon âme sœur et la lumière de mon chemin. Ma vie à tes côtés est remplie de belles surprises. Tes sacrifices, ton soutien moral, ta gentillesse sans égale, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Que Dieu réunisse nos chemins pour une longue vie sereine et que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A mon logeur, Feu Siaka Gakou,

Vous avez été pour moi un père exemplaire, généreux, que la terre vous soit légère.

A toutes mes tantes, logeuses merci pour vos bénédictions et vos conseils.

A toute ma famille, frères, sœurs, nièces, neveux, cousins et cousines. Je vous dis un grand merci pour votre soutien.

A mes oncles et tantes paternels et maternels, merci pour vos bénédictions et vos conseils.

## **REMERCIEMENTS**

A toute l'équipe du MRTC, merci à tout le monde

A mes amis : Issa Samaké, Mamadou Gakou, Boubacar Doumbia Eric Sawadogo

A mes amis camarades de promotion : Dr Modibo Sidibé

Au Médecin chef, au personnel du CSRef et CSCOM et à l'ensemble de la population du district sanitaire de Kadiolo merci.

# **HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY**

**A notre Maître et Président du jury**

**Professeur Mahamadou Soumana SISSOKO**

- **Maître de Recherche à la faculté de médecine et d'odontostomatologie (FMOS) et à la faculté de pharmacie (FAPH)**
- **Directeur adjoint du MRTC parasitologie DEAP/FMOS-FAPH**

**Coordinateur pédagogique du cours supérieur d'épidémiologie pour cadres supérieurs de la santé en Afrique**

**Honorable Maître,**

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Vos admirables qualités scientifiques, sociales et morales et votre simplicité font de vous un Maître respecté de tous. Votre rigueur scientifique, votre amour pour le travail bien fait font de vous un maître exemplaire et témoigne aussi de l'importance que vous attachez à la formation. Vos nombreuses tâches ne vous ont pas empêché d'apporter votre contribution à ce modeste travail.

**A notre Maître et juge**

**Docteur Vincent SANOGO**

- **Docteur en Pharmacie**
- **Paludologue certifié de l’OMS**
- **Chef de division Prévention et Prise en charge des cas au Programme National de Lutte contre le Paludisme du Mali (PNLP)**

**Cher Maître**

Vous nous faites l’honneur d’accepter de siéger parmi ce jury de thèse.

Nous avons pu apprécier votre accueil chaleureux et vos grandes connaissances scientifiques.

Votre simplicité, votre disponibilité, votre gentillesse suscitent notre admiration.

Nous saisissons cette occasion, chère maître, pour vous exprimer notre profond respect et l’expression de nos sincères remerciements.

**A notre Maître co-directeur**

**Docteur Drissa COULIBALY**

- **Chargé de recherche en Parasitologie-Mycologie à la FMOS/USTTB**
- **Parasito-Entomologiste médical**
- **Médecin chercheur au BMP-MRTC**
- **Responsable du Site de Bandiagara**
- **Post-doc Fellow du Malaria Research Capacity Development in West and Central Africa (MARCAD).**

Vous êtes un maître exceptionnel, doté de qualités impressionnantes.

Nul doute que ce travail est le fruit de vos immenses efforts.

Soyez rassuré que vos nombreux conseils et enseignements n'auront pas été vains et que nous sommes très fiers, du privilège qui nous a été accordé d'être compté parmi vos étudiants.

Merci infiniment.



**A notre Maître directeur de thèse**

**Professeur Issaka SAGARA**

**Maître de Recherche en Biostatistique, FAPH/USTTB**

**Chef de l'unité Biostatistique et data management au MRTC/DEAP/FMOS de Bamako.**

**Investigateur principal (PI) des essais vaccinaux à Bancoumana, Donéguébougou et Sotuba.**

**Cher Maître**

Nous sommes honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de diriger ce travail. Vos précieux conseils et vos critiques nous ont été indispensables dans l'élaboration et l'amélioration de ce travail.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder santé et longévité afin que soient menés à bien vos projets.

Recevez cher maître nos considérations les plus distinguées.

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

Cm : Centimètre

CPS : Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier

CSCoM : Centre de Santé Communautaire

CS Réf : Centre de Santé de Référence

FMPOS : Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie

g/dl : Gramme par décilitre

GE : Goutte Epaisse

IgG : Immunoglobuline de type G

IM : Intramusculaire

IP : Indice Plasmodique

IV : Intra – veineuse

MILDA/MII : Moustiquaire imprégnée d'insecticide de longue durée d'action/  
Moustiquaire imprégnée d'insecticide

MRTC : Malaria Research and Training Center

M-CSF : Macrophage [colony-stimulating factor](#)

n : effectifs

SMC : Seasonal Malaria Chemoprevention/Chimio-prévention du paludisme saisonnier

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

RBM : Roll Back Malaria/ Faire reculer le paludisme

QBC : Quantitative Buffy Coat

TDR : Test de Diagnostic Rapide

TNF : Tumor Necrosis Factor

TPI : Traitement Préventif Intermittent

UNICEF : Fonds des Nations Unies pour l'Enfance

VIH: virus de l'immunodéficience humaine

WHO : World Health Organization

µl : microlitre

% : Pourcentage

## Liste des Tableaux

Tableau I: Caractéristiques biologiques des différentes espèces de Plasmodium.....	29
Tableau II: récapitulatif des traitements utilisés dans la prise en charge de l'infection simple à <i>P. falciparum</i> : .....	41
Tableau III : Taux de couverture des moustiquaires chez les enfants enquêtés.....	80
Tableau IV: Réaction immédiate aux médicaments à la première dose de CPS4.....	81
Tableau V: Réaction immédiate aux médicaments à la deuxième dose de CPS4.....	82
Tableau VI : Réaction immédiate aux médicaments à la troisième dose de CPS4 .....	83
Tableau VII: Distribution du niveau d'alphabétisme des responsables d'enfants.....	84
Tableau VIII : Répartition des tuteurs des enfants selon qu'ils aient reçu des explications sur la prise des comprimés des médicaments de la CPS par les agents distributeurs. ....	87
Tableau IX: Répartition des tuteurs des enfants selon qu'ils aient reçu des explications sur la conduite à tenir si l'enfant ne se sent pas bien. ....	88
Tableau X : Répartition des tuteurs par rapport selon qu'ils aient été informé des effets secondaires liés à la prise des médicaments par les agents distributeurs. ....	88

## Liste des Figures

Figure 1: Anopheles gambiae femelle dans la position oblique [17].....	23
Figure 2 et 3 : Antennes d'Anopheles sandaicus mâle (à droite), femelle (à gauche) [17] .....	23
Figure 3 : Cycle biologie des anophèles [14].....	24
Figure 4: Répartition géographique du paludisme à <i>P. falciparum</i> et à <i>P. vivax</i> dans le monde [14] .....	26
Figure 5: Cycle de vie du parasite (Source : OMS) [9].....	27
Figure 6: Taux de résultats positifs au diagnostic du paludisme sur 100 personnes (Source : OMS Global Malaria Mapper) .....	31
Figure 7 : Mécanismes responsables du neuropaludisme [34].....	34
Figure 8 : Le Quing Hao [48].....	38
Figure 9Figure 10: 1 et 2 1) Proportion de la population avec accès à une moustiquaire imprégnée et proportion de la population dormant sous une moustiquaire imprégnée ; 2) .....	48
Figure 11: Nombre de pays faisant face aux résistances par classe d'insecticides et par années [16]. ....	49
Figure 12: récapitulatif des traitements de chimioprophylaxie du voyageur : .....	51

Figure 13: Cycle d'administration d'amodiaquine et de sulfadoxine-pyriméthamine.....	57
Figure 14: Distribution géographique du paludisme saisonnier en Afrique	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Figure 15: District sanitaire de Kadiolo. ....	67
Figure 16 : Répartition des enfants enquêtés par tranche d'âge et par village.....	76
Figure 17 : Répartition des enfants enquêtés par sexe et par village	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Figure 18 : Taux de couverture selon la carte CPS .....	79
Figure 19 : Taux de couverture selon la déclaration des parents ....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Figure 20 : Distribution des personnes enquêtées selon la compréhension des objectifs de la CPS.....	79
Figure 21 : Raisons de la non réception de la CPS pour lesquelles les enfants enquêtés ne reçoivent pas la CPS.....	80
Figure 22: Niveau de complétude du traitement .....	81
Figure 23 : Proportion des enfants ayant fait une réaction suite à l'administration des médicaments de la CPS lors du dernier passage. ....	83
Figure 24 : Répartition des tuteurs des enfants par rapport au sexe.....	84
Figure 25: Distribution des parents des enfants selon la connaissance du nombre de comprimés à prendre le 1 <sup>er</sup> jour.....	85
Figure 26 : Connaissance de l'administration de l'amodiaquine le deuxième jour. ....	85
Figure 27: Connaissance de l'administration de l'amodiaquine le troisième jour. ....	86
Figure 28 : Répartition des tuteurs des enfants selon l'information reçu sur la campagne CPS avant sa mise en œuvre.....	86
Figure 29: Répartition des parents des enfants selon la voix de communication par laquelle l'information a été reçue.....	87
Figure 30: Répartition des tuteurs des enfants selon les propositions d'amélioration des campagnes CPS. ....	89

## Table des matières

I-INTRODUCTION .....	16
II-OBJECTIFS.....	19
Objectif général : .....	19
Objectifs spécifiques :.....	19
III- GÉNÉRALITÉS.....	21
1. Le Paludisme .....	21
1.2- Epidémiologie .....	29
1.3- Clinique .....	30
1.4- Diagnostic.....	35
1.5-Prise en charge thérapeutique :.....	37
1.6-Moyens de protection des populations contre le parasite.....	46
2-La chimioprévention du paludisme saisonnier :.....	53
2.1-Les premières expériences de chimioprévention : .....	54
2.2-Les recherches sur le traitement préventif intermittent de l'enfant :.....	55
2.3-Suivi et évaluation de la chimioprévention du paludisme saisonnier au niveau national : .....	58
2.4- L'implantation de la chimioprévention du paludisme saisonnier : .....	60
2.5- L'impact de la chimioprévention du paludisme saisonnier.....	62
2.6-L'impact sur le parasite .....	62
2.7- L'impact sur l'Homme .....	65
2.8-Présentation des médicaments et gestion des commandes.....	65
IV- METHODOLOGIE.....	67
1-cadre d'étude : le cercle de kadiolo :.....	67
2-Période d'enquête .....	71
3-Type d'étude.....	71
4-Population d'étude.....	71
5-Critère d'inclusion .....	71
6-critère de non-inclusion .....	71
7- Taille d'échantillon et échantillonnage .....	71
8-Collecte, saisie et analyse des données .....	72
9-Organisation et d'étude procédures.....	72

10-Déroulement de l'enquête .....	72
11-Definitions opérationnelles.....	73
12- Considérations éthiques.....	74
V- RESULTATS .....	76
VI-Commentaires et discussions .....	91
VII- CONCLUSION.....	96
VIII- RECOMMANDATIONS.....	96
IX- BIBLIOGRAPHIE.....	98
X. Annexes .....	110

# INTRODUCTION

## I-INTRODUCTION

Le paludisme est une maladie infectieuse due à des parasites appartenant au genre Plasmodium et transmise à l'Homme par un vecteur, les moustiques du genre Anopheles. Dans certaines conditions, notamment selon l'espèce de Plasmodium ou encore le statut immunitaire de l'individu, l'issue de cette pathologie peut être mortelle. Aujourd'hui, 3,2 milliards de personnes sont à risque de développer la maladie soit 40% de la population mondiale [1]. Le retentissement du paludisme est le plus important sur le continent africain avec 88% des cas de paludisme déclarés, dont 90% sont des enfants de moins de 5 ans plaçant le paludisme comme une cause importante de mortalité infantile [1]. Au cours des dernières décennies, les stratégies de lutte contre le paludisme tels que les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA), les moustiquaires imprégnées d'insecticide de longue durée (MILD), le traitement préventif intermittent pendant la grossesse (TPIg) et le traitement préventif intermittent pendant la petite enfance (IPTi) ont contribué à la baisse du fardeau du paludisme dans de nombreuses régions [2]. Malgré la réduction de l'incidence et de la mortalité du paludisme au niveau Mondial suite au déploiement de mesures préventives, le paludisme reste une préoccupation majeure en Afrique subsaharienne [3]. C'est pourquoi, en 2012, après de nombreuses études, l'Organisation Mondiale de la Santé a recommandé la mise en place d'un programme visant à protéger les enfants de moins de 5 ans vivant dans les zones où le paludisme est endémique et dont la transmission a lieu principalement lors d'une période limitée, la saison des pluies. Cette nouvelle stratégie s'appelle la Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier [4]. Elle consiste en un cycle de traitement complet par la sulfadoxine/pyriméthamine (SP) et l'amodiaquine (AQ), administré à des enfants âgés de 3 à 59 mois, 3 à 4 fois par an à un mois d'intervalle pendant la période de forte transmission. Elle est recommandée dans les zones de la sous-région du Sahel où la transmission saisonnière est forte et Le paludisme a un impact significatif sur les enfants de moins de 5 ans au Mali. Le nombre d'enfants de moins de 5 ans atteints d'anémie grave au Mali est le deuxième plus élevé au monde. Plus de 40% des enfants déclarés fébriles n'ont pas été vus en consultation, et moins de 30% des enfants amenés en consultation ont été testés pour le paludisme. Pour réduire le fardeau du paludisme dans le pays, l'approche « fardeau élevé, impact élevé » a été introduite en novembre 2019.

La prévalence du paludisme varie selon les régions, avec un minimum de 1% à Bamako et un maximum de 30% dans la région de Sikasso. La prévalence parmi les



enfants de moins de 5 ans était égale à 19% en 2018[5]. Sa prévalence est estimée à 36% chez les enfants de moins de 5 ans [6]. Les différentes stratégies de lutte ont été implémentées par le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) pour faire face à ce fléau. Notamment, la lutte anti vectorielle, le traitement préventif intermittent au cours de la grossesse, le diagnostic et la prise en charge précoce des cas [7]. La CPS a été mise à échelle au Mali en 2016. Comme tous les programmes de santé publique, il est important que les programmes CPS soient suivis et évalués, afin de s'assurer que l'intervention est exécutée efficacement, atteint les enfants qui en ont besoin et qu'elle soit sûre et efficace, et afin de mesurer l'impact de cette intervention. C'est ainsi que la présente étude s'inscrit dans le cadre de l'évaluation de la couverture CPS dans le district sanitaire de Kadiolo.

# **OBJECTIFS**

- **II-OBJECTIFS**

- **Objectif général :**

- Évaluer la couverture de la Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier dans le district sanitaire de Kadiolo en 2017.

- **Objectifs spécifiques :**

- Déterminer le taux d'observance de la Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier chez les enfants de 3 à 59 mois.
  - Déterminer la performance des agents distributeurs de la CPS.
  - Déterminer la prévalence des effets secondaires liés aux médicaments de la CPS.
  - Déterminer le taux de couverture passage
  - Déterminer le taux de satisfaction des parents

# GÉNÉRALITÉS

### **III- GÉNÉRALITÉS**

#### **1. Le Paludisme**

##### **Généralités sur la maladie**

##### **Étymologie, Historique**

Le paludisme, du latin « palus » (marais), aussi appelé malaria, de l'italien « mal 'aria » (mauvais air) est une parasitose transmise par la piqûre d'un moustique, d'Anophèles qui se reproduit dans les zones humides d'où l'étymologie du mot. Les parasites responsables sont des protistes appartenant au genre Plasmodium.

Les premières références à la maladie dans l'histoire furent établies dès l'antiquité Égyptienne dans les papyrus d'Eber où il est décrit l'apparition de fièvres avec une grosse rate [8]. D'autres mentions de la maladie sont observées dans la médecine traditionnelle chinoise, dans l'œuvre, le Classique de médecine interne de l'Empereur jaune (Huangdi Nei Jing) dans lequel un lien est exposé entre des fièvres tierces et une splénomégalie [9].

La mythologie grecque apporte aussi des preuves de l'existence de la maladie depuis des siècles notamment dans l'Iliade d'Homère où l'on parle de fièvres intermittentes [9], mais surtout dans le livre Épidémies d'Hippocrate qui décrit avec précision les symptômes (la fièvre, les frissons, la sueur, la dépression respiratoire, les convulsions) et pose une hypothèse sur l'origine de la maladie certes fautive mais qui établit une zone géographique à risque [10]. En effet, Hippocrate déduit de ses observations que c'est l'ingestion d'eaux marécageuses qui entraîne ces symptômes. Ce n'est que bien plus tard que la relation entre le parasite et la maladie fut démontrée en 1880 par le Docteur Alphonse Laveran, et le rôle du moustique, du genre Anophèles comme vecteur de la maladie en 1897 par le Docteur Ronald Ross [11,12].

Pendant plusieurs siècles, aucun traitement efficace ne permettait de soigner les personnes atteintes du paludisme en Europe. Les seuls moyens de s'en protéger étaient d'éviter les zones humides et insalubres ainsi que de drainer les eaux stagnantes. Ce fut au 17ème siècle qu'un jésuite espagnol ramena d'Amérique du Sud le premier produit efficace, la poudre de Quinquina [13]. Cette plante fut étudiée les siècles suivants par les scientifiques européens pour aboutir en 1820 à l'extraction de deux principes actifs, la quinine et la quinidine par Joseph Pelletier et Joseph Bien-Aimé Caventou [13]. Il a été révélé bien plus tard par les recherches sur les premières civilisations que les médecines traditionnelles des Incas du Pérou et chinoises avaient des traitements efficaces contre les fièvres intermittentes : le Quinquina pour l'une et l'Artemisia annua pour l'autre [9].

Ces soixante dernières années ont été marquées par une avancée dans la connaissance de la physiopathologie de la maladie mais aussi des thérapeutiques. Cependant le paludisme demeure encore aujourd'hui un des principaux problèmes de santé publique.

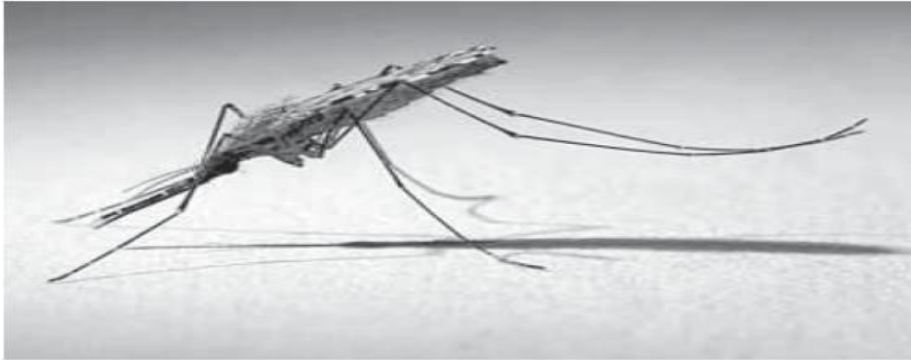
Depuis 1998, le partenariat Roll Back Malaria (RBM) qui regroupe l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Les Fonds des Nations Unies pour l'Enfance (UNICEF), le Programme des Nations Unies pour le Développement et la Banque Mondiale fut créé pour une lutte coordonnée au niveau international contre le paludisme. Aujourd'hui, le partenariat RBM réunit plus de 500 partenaires (les états des pays endémiques, des partenaires du secteur privé, des organisations non gouvernementales et communautaires, des fondations, ainsi que des institutions de recherche et universitaires) dans le but de coordonner les actions et les ressources pour réduire la mortalité et la morbidité associées au paludisme par le biais d'une couverture universelle et d'un renforcement des systèmes de santé [14].

### **Le vecteur, la transmission**

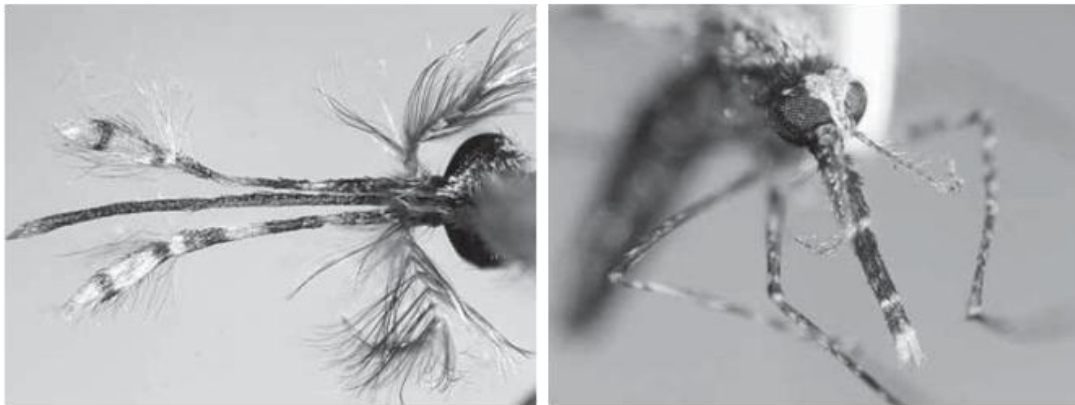
L'Anophèle femelle est le vecteur du parasite responsable du paludisme. Plus de 400 espèces d'Anophèles sont recensées dans le monde mais seules 30 sont considérées comme vecteurs majeurs du paludisme [15].

Les Anophèles sont des insectes diptères et holométaboles de la famille des Culicidae et du genre Anopheles, ayant une activité nocturne, du crépuscule à l'aube, et un vol silencieux. Ils se développent dans des conditions climatiques spécifiques : humidité et chaleur c'est-à-dire les zones tropicales et subtropicales. En effet, la femelle pond à la surface de l'eau quarante à cent œufs qui vont éclore en 24 à 48h selon la température pour devenir des larves. Celles-ci se développent en se nourrissant d'humus, de déchets organiques et vont subir quatre mues successives pour atteindre le stade de nymphe : ce sont les stades aquatiques. La métamorphose a lieu lors de ce dernier stade nymphal pendant l'éclosion d'adultes mâles et femelles (Figure 1) [13].

La morphologie des Anophèles est caractérisée par une position au repos de 45° par rapport au support et un dimorphisme sexuel au niveau des antennes et des palpes : les mâles ont des palpes soyeux et des antennes très velues alors que les femelles ont des palpes glabres et des antennes peu velues (Photos 1, 2 et 3) [17].

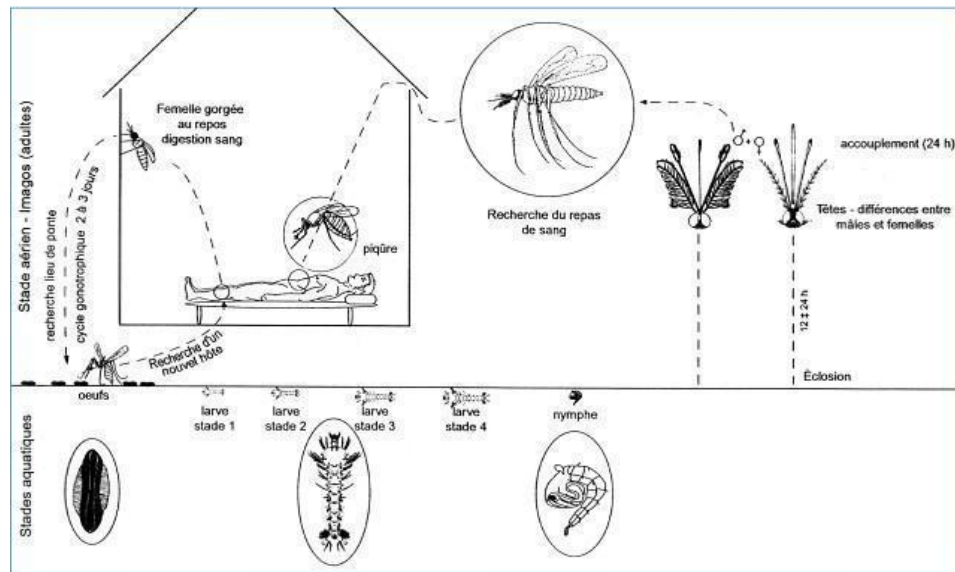


**Figure 1: Anopheles gambiae femelle dans la position oblique [17]**



**Figure 2 : Antennes d'*Anopheles sandaicus* mâle (panneau à droite), antenne de la Femelle d'*Anopheles sandaicus* (panneau à gauche) [17]**

Après l'accouplement, la femelle se met à la recherche d'un hôte vertébré pour effectuer un repas sanguin nécessaire à la maturation de l'ovocyte. Celui-ci sera alors pondu et fécondé par les spermatozoïdes stockés dans la spermathèque. Après la ponte, la femelle part se nourrir sur un autre hôte ; c'est le cycle gonotrophique qui dure dans les zones tropicales de 48 à 72h (Figure 1) (7,10).



**Figure 3 : Cycle biologique des anophèles [14]**

Les vecteurs principaux en Afrique sont *Anopheles gambiae*, *An. arabiensis*, *An. funestus*, *An. nili*, et *An. moucheti* [13,16] du fait de leur longévité, leur agressivité, leur anthropophilie, et leurs propriétés endophile et endophage [17].

Les anophèles femelles sont les seules à effectuer un repas sanguin (les mâles se nourrissent exclusivement de fruits). C'est lors d'un repas sanguin sur un hôte contaminé par Plasmodium qu'il en devient vecteur. Le parasite continue son cycle biologique dans l'organisme du moustique et se concentre dans les glandes salivaires. Ce sera lors d'un prochain repas sur un autre hôte que l'anophèle inoculera le parasite grâce à sa salive. C'est le mode de transmission majeur du paludisme. En effet, d'autres moyens de contamination existent, cependant ils sont sporadiques et présents en grande partie dans les zones endémiques du paludisme. Il s'agit de la transmission sanguine directe (par un accident de transfusion de sang contaminé à un patient sain, par accident d'exposition au sang, ou par le partage de seringues), et de la transmission materno-fœtale par passage transplacentaire provoquant un paludisme congénital pouvant être mortel [8,13,18].



## Le parasite

Le parasite responsable du paludisme est un protiste de la famille des Plasmodiidae et du genre Plasmodium. Ce dernier est composé de dix sous-genres : trois sont des parasites d'espèces mammifères (*Laverania*, *Plasmodium*, *Vinckeria*), quatre sont des parasites d'oiseaux et trois de reptiles [13].

Il existe six espèces du paludisme infestant l'Homme : un sous-genre *Laverania*, *Plasmodium falciparum*, et quatre du sous-genre *Plasmodium*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* ; *Plasmodium knowlesi* et *Plasmodium cynomolgi*

*P. falciparum* est l'espèce la plus étudiée du fait de la gravité des symptômes qu'elle provoque puisqu'elle est à l'origine de la quasi-totalité des cas graves et mortels de paludisme. Elle prédomine surtout en Afrique centrale et subsaharienne (Carte 1).

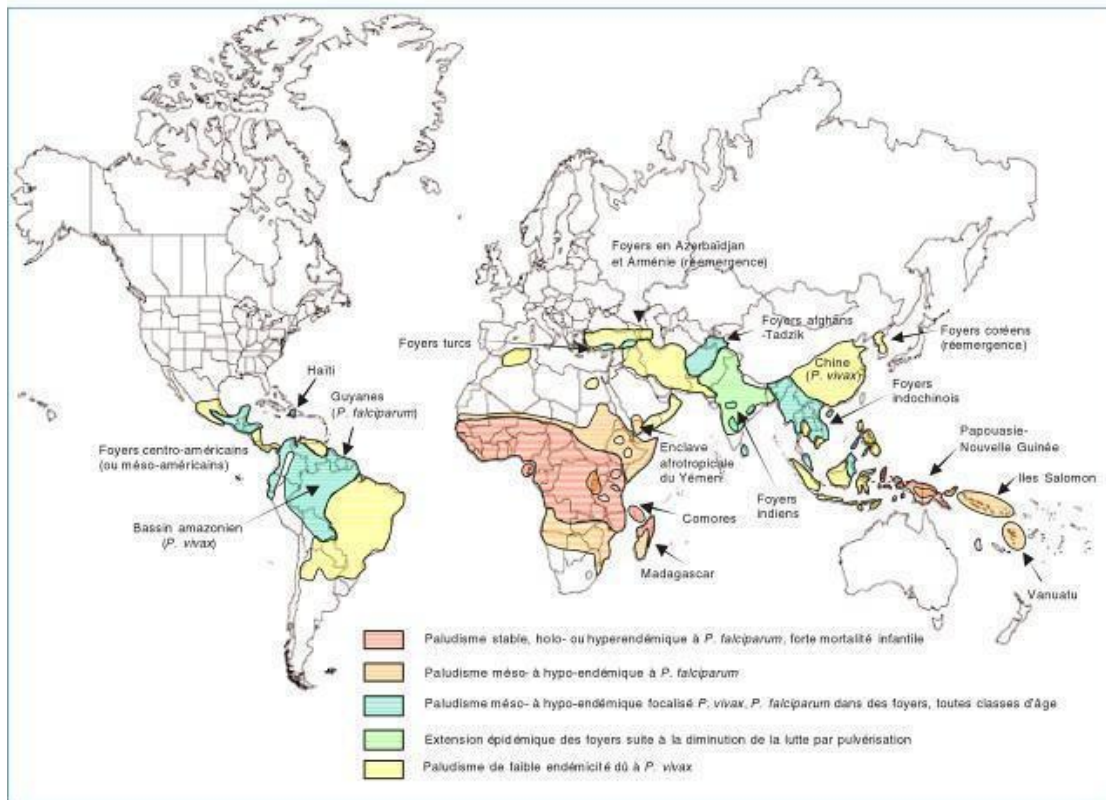
*P. vivax* peut se développer dans des conditions climatiques plus tempérées que celles nécessaires pour les autres espèces de Plasmodium. Par conséquent, celle-ci est plus répandue sur le globe et est responsable de 85% des cas de paludisme déclarés en dehors du continent africain (Carte 1) [19]. En effet, sur ce continent, l'incidence de l'infection par *P. vivax* est plus faible. Cette particularité peut être expliquée par l'absence de l'Antigène Duffy sur les membranes érythrocytaires dans les populations africaines de l'ouest et centrales, conférant une résistance à l'entrée du parasite sous forme de mérozoïtes dans les érythrocytes [20].

*P. ovale* ayant un cycle biologique ressemblant à celui de *P. vivax*, a été longtemps considéré comme étant une sous-espèce de cette dernière. Il existe cependant des différences morphologiques et épidémiologiques. En effet, *P. ovale* peut infester des personnes au groupe sanguin Duffy négatif ce qui explique sa présence en Afrique de l'ouest et centrale.

*P. malariae* a une distribution universelle et a la capacité d'infecter aussi bien l'homme que différents singes. Elle est retrouvée dans toutes les zones endémiques mais surtout dans les pays d'Afrique tropicale, des Indes et d'Amérique du Sud. *P. malariae* a la particularité de provoquer une infection chronique par des phénomènes de reviviscence qui seront exposés plus loin dans le chapitre cycle de vie du parasite.

*P. knowlesi* est responsable d'une zoonose. En effet, il a été découvert d'abord chez les singes macaques dits « à longues queues et à queue de cochon » avant d'être transmis à l'homme. Le premier cas de paludisme à *P. knowlesi* a été observé en 1964 et la première épidémie avec 208 cas en 2004 à Bornéo [21]. Cette espèce est très proche de *P. malariae*, cependant l'arrivée des techniques d'identification moléculaire (PCR) a permis de les

différencier. Seuls les pays de l'Asie du Sud-Est sont pour le moment concernés par cette émergence. De ce fait, cette espèce ne sera pas développée en détails dans cette thèse.



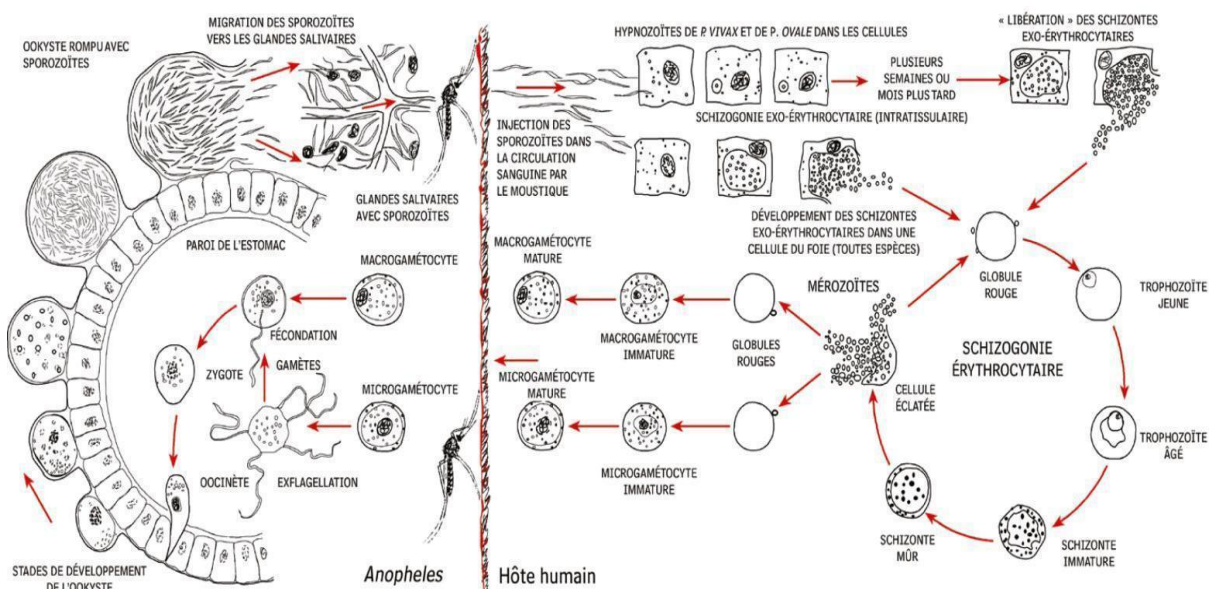
**Figure 4: Répartition géographique du paludisme à *P. falciparum* et à *P. vivax* dans le monde [14].**

#### 1.1.4-Le cycle de vie du parasite

Le cycle de vie du parasite se divise en deux parties : chez l'hôte définitif, l'Anophèle, et chez l'hôte intermédiaire, l'être humain (Figure 2). Lors d'un repas sanguin, les anophèles femelles parasitées inoculent chez l'Homme le Plasmodium, sous forme de sporozoïtes. Il va transiter une trentaine de minutes dans le sang puis envahir les hépatocytes, c'est la phase de schizogonie exo-érythrocytaire asymptomatique. Les jours suivants, le parasite se développe en trophozoïte exo-érythrocytaire composé d'un seul noyau qui va évoluer par de multiples divisions en schizontes exo-érythrocytaires. Lorsque ces derniers deviennent matures, en huit à dix jours, ils peuvent contenir entre 10 à 30 000 noyaux dont chacun formera un mérozoïte. Les divisions successives conduisent à l'éclatement de l'hépatocyte et libèrent les mérozoïtes dans le sang ; c'est le début de la schizogonie érythrocytaire [22].

Pour *P. vivax* et *P. ovale*, à ce stade, il a été observé une entrée en quiescence de sporozoïtes dans les hépatocytes, devenant des hypnozoïtes. Cet état peut durer pendant des semaines, voire des années sans aucun symptôme. Les hypnozoïtes finissent par terminer leur maturation en schizontes et reprennent le cycle entraînant une rechute de la maladie [13,22].

Un autre cas de réactivation du paludisme est observé pour *P. malariae* mais selon un autre mécanisme. En effet, on ne parle pas de rechute mais de reviviscence dans ce cas : il s'agit d'une persistance de parasites non détectables dans les hématies qui en reprenant leur maturation, des mois, des années, voir des dizaines d'années plus tard, provoquent un nouvel accès palustre [21].



**Figure 5: Cycle de vie du parasite (Source : OMS) [9]**

Après la lyse des hépatocytes, les mérozoïtes sont alors présents dans la circulation sanguine, et pénètrent rapidement dans les érythrocytes pour se développer suivant un cycle de reproduction asexuée. Cette étape nécessite une fixation entre des protéines membranaires du mérozoïte et des récepteurs membranaires érythrocytaires. Dans le cas de *P. vivax*, l'absence de l'Antigène Duffy à la surface des hématies empêche l'entrée dans la cellule, conférant ainsi une résistance de l'organisme contre le parasite [20,23]. Ils se transforment en trophozoïtes jeunes de forme annulaire, caractérisés par une mince bandelette cytoplasmique disposée en cercle et un noyau foncé. Les trophozoïtes occupent progressivement tout le volume de la cellule et des grains de pigments apparaissent. Par la suite, ils deviennent des schizontes

érythrocytaires, chacun comportant entre 8 à 32 noyaux fils, qui vont s'individualiser en mérozoïtes [24]. Selon les espèces, la libération des mérozoïtes s'effectue au terme de 48 ou 72h de maturation de manière synchrone [20,24]. Les mérozoïtes sont alors libres d'infester d'autres érythrocytes et d'engendrer un autre cycle.

En parallèle de la schizogonie érythrocytaire a lieu la gamogonie érythrocytaire : des mérozoïtes infestant des érythrocytes ne se transforment pas en schizontes mais en microgamétocytes et macrogamétocytes d'abord immatures puis mûrs [13,22]. Ce sont ces gamètes que l'anophèle femelle va ingérer lors du repas sanguin. Une fois dans l'organisme du moustique, les gamétocytes vont entrer dans le cycle de la reproduction sexuée et terminer leur maturation en gamètes mâles et femelles.

La fécondation a lieu dans l'estomac de l'Anophèle, formant un zygote qui va s'invaginer dans la paroi et se développer en oocinète. Celui-ci va subir une division méiotique et produire des sporozoïtes, forme infestante du paludisme. Les nombreuses divisions entraînent une rupture du kyste, libérant les sporozoïtes qui vont migrer vers les glandes salivaires du moustique. Lors du prochain repas sanguin, l'Anophèle inoculera alors le parasite chez un autre être humain [13,22].

Chaque espèce de Plasmodium présente des caractéristiques différentes dans son cycle de vie (tableau 1). La présence d'hypnozoïtes en est une première, mais on peut noter des divergences dans la durée d'incubation (durée entre l'inoculation et l'apparition des premiers symptômes). Pour *P. falciparum*, la durée est inférieure à 15 jours contrairement aux autres espèces pour qui elle est supérieure à 15 jours. Après cette période asymptomatique, l'infection se traduit cliniquement par des accès palustres (fièvre élevée, frissons, sueurs, douleurs articulaires) dus à la libération des mérozoïtes et la lyse des hématies. Ils surviennent lors de cycles définis comme tierce (la température augmente pendant 12 heures puis diminue pendant 12 heures suivies de 24 heures de repos) pour *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* ; ou lors de cycles quartes (12 heures d'augmentation de la température, 12 heures de diminution puis 2 jours de repos) pour *P. malariae*. Les espèces se différencient aussi par le nombre de mérozoïtes qu'elles produisent, le type d'érythrocytes qu'elles colonisent, mais aussi la durée du cycle sporogonique chez l'hôte définitif (tableau 1). Cette dernière est très conditionnée par les conditions climatiques. En effet, les températures tempérées allongent les durées du cycle excepté pour *P. vivax* [8]. Ces caractéristiques expliquent les variations des tableaux cliniques des espèces de Plasmodium. La gravité des infections causées par *P. falciparum* s'explique par son profil : faible durée d'incubation, forte production de mérozoïtes, invasion de tous types

d'hématies mais aussi une maturation des schizontes érythrocytaires qui, contrairement aux autres espèces, ne s'effectue pas dans le sang périphérique mais dans les capillaires des organes profonds (rate, foie, poumons, placenta, cœur, cerveau...).

**Tableau I: Caractéristiques biologiques des différentes espèces de *Plasmodium***

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i> / <i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
Durée d'incubation	< 15 jours	>15 jours	>15 jours
Durée du cycle exo-Erythrocytaire	5 jours et demi	8-9 jours	15 jours
Durée du cycle Erythrocytaire	48h (fièvre tierce)	48h (fièvre tierce)	72h (fièvre quarte)
Présence d'hypnozoïtes	NON (pas de rechute)	OUI (rechute dans les semaines, les mois suivant la primo-infection)	NON (mais accès de reviviscence possible des années après la primo-infection)
Production de mérozoïtes par hématie parasitée	16 à 36	14 à 24 pour <i>P. vivax</i> / 6 à 18 pour <i>P. ovale</i>	8 à 12
Type d'érythrocytes Infestés	Tous types	Jeunes	Âgés
Durée du cycle sporogonique à 27°C.	10 jours	8-9 jours pour <i>P. vivax</i> / 15 jours pour <i>P. ovale</i>	15 jours

## 1.2- Epidémiologie

Au niveau mondial, le nombre de cas de paludisme est estimée à 228 millions de cas en 2018 (Intervalle de confiance de 95 %: 206-258 millions), soit une baisse depuis 2010 (251 millions de cas, Intervalle de confiance de 95 %: 231-278 millions), mais une relative stabilité du nombre de cas depuis quatre ans.

La mortalité associée au paludisme a également baissé : estimée à 405 000 décès en 2018, contre 416 000 en 2017 et 585 000 en 2010.

### **1.2.1-Sur le plan géographique**

- 85 % des cas sont observés dans 10 pays d'Afrique subsaharienne et l'Inde ; plus de 50 % des cas dans 6 pays : Nigeria (25 %), République Démocratique du Congo (12 %), Ouganda (5 %), Cote d'ivoire, Mozambique, Niger (4 % chacun).[8].

### **1.2.2-Sur le plan de la mortalité**

94 % des décès sont survenus en Afrique avec une tendance à la baisse depuis 2010, passant de 533 000 décès en 2010 à 380 000 décès en 2018 ; la plus forte baisse de mortalité a été observée au Nigeria avec 153 000 décès en 2010 et 95 000 décès en 2018 ; ce sont les enfants de moins de 5 ans qui sont les plus vulnérables face au paludisme; selon les estimations, près de 24 millions d'enfants d'Afrique subsaharienne ont présenté une infection à *Plasmodium falciparum* en 2018 avec un risque d'anémie grave pour 1,8 million d'entre eux. [134].

## **1.3- Clinique**

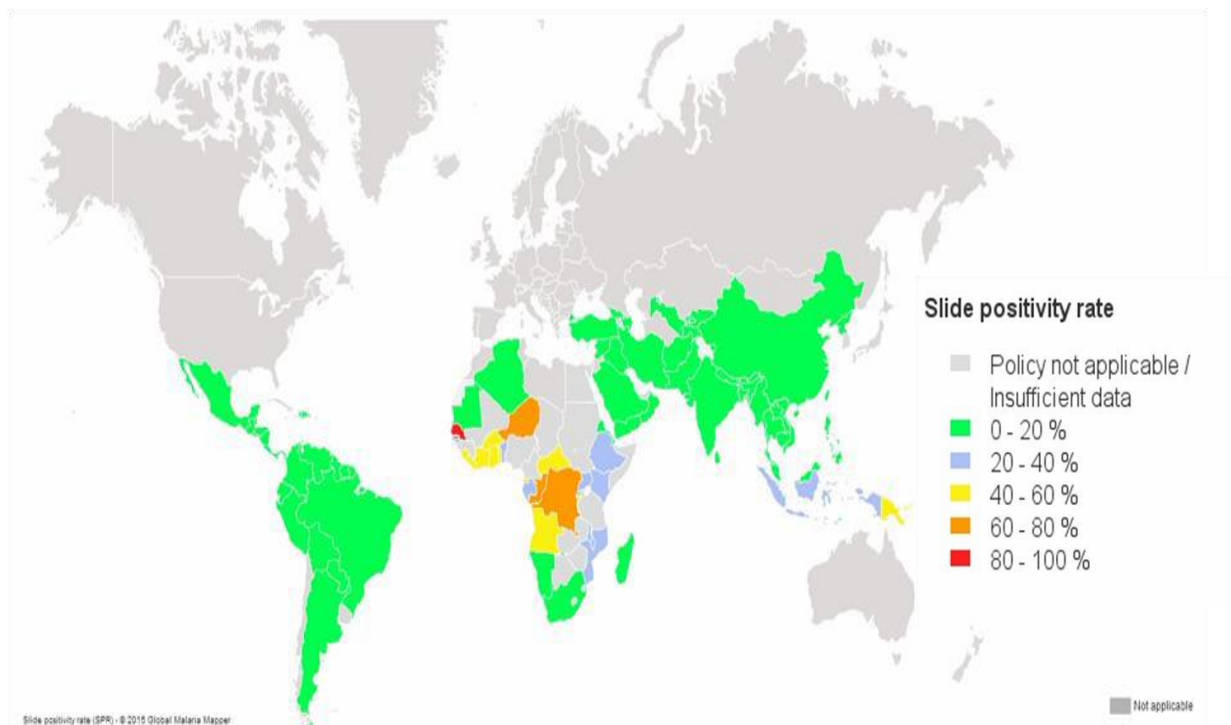
Les manifestations cliniques du paludisme sont nombreuses et complexes. Elles sont variables selon les espèces, les hôtes, les lieux géographiques et le contexte épidémiologique et social. De ce fait, le diagnostic clinique peut être difficile à poser. Dans les zones de forte endémie, des porteurs asymptomatiques du parasite sont présents et constituent un réservoir (faible parasitémie dans le sang). On peut donc différencier le paludisme-infection et le paludisme-maladie.

### **1.3.1 Le paludisme-infection**

Le paludisme-infection est décrit comme le portage asymptomatique du parasite chez l'hôte intermédiaire. Après inoculation du parasite, celle-ci n'entraîne pas les signes cliniques pouvant évoquer le paludisme. Seule une fièvre non spécifique peut être observée, l'infection à *Plasmodium* passe donc inaperçue. C'est pourquoi, le paludisme-infection constitue un réservoir. En effet, le parasite est présent à faible densité dans le sang mais suffisamment pour être ingéré par le vecteur lors de son repas sanguin et être infesté par le parasite. Il est difficile d'évaluer le nombre exact de porteur asymptomatique à *Plasmodium* du fait du peu de signes cliniques et du coût du diagnostic systématique. Néanmoins, dans le cadre de la surveillance épidémiologique, l'OMS réalise des estimations en effectuant sur 100 personnes saines ou



présentant comme seul symptôme une fièvre non spécifique, un test de diagnostic microscopique. En Afrique, le taux de positivité aux tests maximal observé était de 90%.



**Figure 6: Taux de résultats positifs au diagnostic du paludisme sur 100 personnes (Source : OMS Global Malaria Mapper).**

### 1.3.2- Description du paludisme simple ;

De l'inoculation du parasite jusqu'à son émergence dans le sang périphérique, le patient ne présente aucun symptôme. Lors des premiers cycles endo-érythrocytaires, la fièvre est continue à 39° C jusqu'à la synchronisation rapide des cycles. D'autres symptômes peuvent être décrits pendant cette phase, non caractéristiques, comme des céphalées intenses, des vomissements, et des diarrhées. Le diagnostic clinique du paludisme est alors impossible à ce stade de la maladie.

La synchronisation des cycles endo-érythrocytaires entraîne la lyse simultanée des hématies libérant ainsi des toxines pyrogènes (hémotoxine) et des exo-antigènes responsables de l'accès palustre par stimulation du système immunitaire et production de cytokines pro- inflammatoires (Tumor Necrosis Factor (TNF), Interleukine 1 (IL-1) et 6 (IL-6)) (16,22).

Le patient déclare ainsi un accès palustre composé de trois phases : une élévation de la température puis une diminution de la température et enfin une phase de repos. La première

phase peut être décomposée en trois signes : frissons, chaleur, sueurs. Les frissons apparaissent en premier, d'une durée de 15 min à 1h30, ils sont accompagnés d'une sensation de froid intense avec cyanose des extrémités. Des vomissements sont possibles. Une splénomégalie importante est observée, ainsi qu'une tension artérielle basse. La seconde phase, la chaleur, est caractérisée par une élévation de la fièvre à 41°C voire plus pendant 2 à 6 heures. Les sueurs profuses constituent la dernière étape des 12 premières heures du cycle palustre. D'une durée de 1 à 2 h, elles sont souvent suivies d'un sommeil profond. Ce dernier signe marque la fin de la première phase de l'accès palustre. S'ensuit une diminution progressive de la fièvre pendant 12 h jusqu'à sa normalisation puis une période de repos de 24 ou 48 h selon les espèces impliquées [13, 22,29].

Dans les accès simples du paludisme, sans facteurs de gravité, 10 à 12 accès ont lieu avant une régression naturelle de la maladie. Pour certaines espèces, une réactivation de la maladie est observée, on parle de rechute pour *P. ovale*, et *P. vivax*, et de reviviscence pour *P. malariae* et par conséquent une réentrée en phase de paludisme-maladie.

### **1.3.3-Description du paludisme grave ;**

- Le paludisme grave est une forme compliquée du paludisme simple. Il s'observe dans le paludisme à *P. falciparum* avec des signes de gravité, de dysfonctionnement d'organes vitaux. L'infection est dite grave lorsque la forme asexuée de parasite est détectée dans un frottis sanguin et qu'une des manifestations cliniques ou biologiques suivantes est présente chez le patient [9,31] :

#### **Manifestations cliniques :**

- Altération de la conscience ou coma aréactif, hémorragies rétinienne fréquentes
- Faiblesse généralisée avec difficulté à la marche (voire difficulté à se nourrir chez les enfants)
- Convulsions multiples (plus de deux épisodes par 24 h)
- Détresse respiratoire
- Collapsus cardiovasculaire ou état de choc (tension artérielle systolique < 70 mm Hg chez les adultes, < 50 mm Hg chez les enfants)
- Ictère
- Saignements spontanés anormaux
- Œdème pulmonaire (respiration rapide avec râles bilatéraux aux bases pulmonaires)
- Manifestations biologiques :



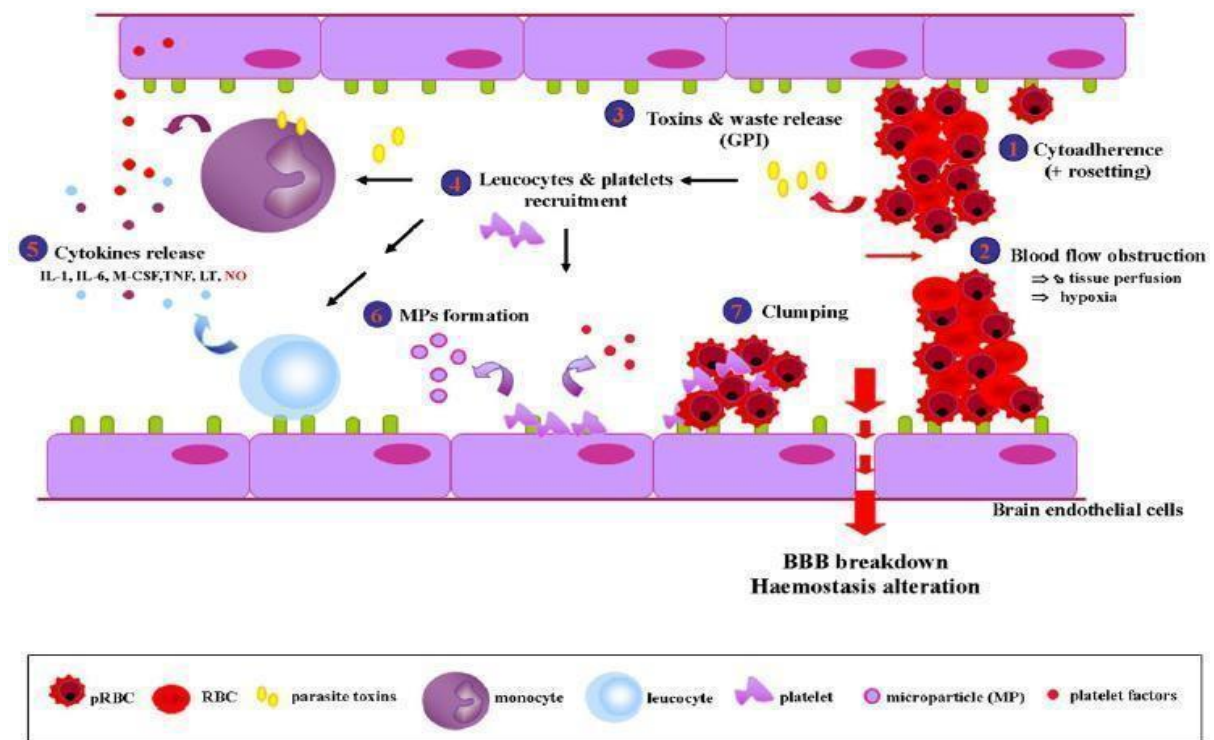
- Hypoglycémie (glycémie < 2,2 mmol/L)
- Acidose métabolique (bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L)
- Anémie sévère (hémoglobine < 5 g/dL)
- Hémoglobinurie
- Hyperlactatémie (acide lactique > 5mmol/L)
- Insuffisance rénale aiguë (créatinine sérique de 265 mmol/L ou plus) [31].

La maladie se complique en un paludisme grave lorsque le traitement est retardé ou inadéquat. Cependant, certaines personnes sont plus à risque de développer cette forme, notamment les voyageurs dont le système immunitaire n'a jamais eu de contact avec le Plasmodium, les splénectomisés car les hématies infectées ne seront pas éliminées, les femmes enceintes avec un risque accru pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse du fait d'une pharmacocinétique modifiée, les personnes VIH positives dont l'immunosuppression et les multiples interactions médicamenteuses entre les traitements anti-VIH et anti malariques compliquent la prise en charge et les enfants âgés de 3 mois à 5 ans (avant 3 mois, les nouveaux nés sont protégés par les anticorps transmis par la mère) [30,31]. En effet, en zone endémique, les enfants acquièrent une immunité naturelle contre le paludisme vers l'âge de 7- 10 ans. Avant cet âge, ils n'ont qu'une immunité partielle contre la maladie et sont donc plus fréquemment sujets à des formes graves de paludisme [33]. Des séquelles neurologiques sont observées dans certains cas, telles qu'une épilepsie, des troubles du comportement et des déficits neurologiques [8].

#### **1.3.4-Physiopathologie du paludisme grave :**

La physiopathologie du paludisme grave, aussi appelé neuropaludisme, n'est pas complètement établie. Néanmoins, les recherches ont révélé que le développement d'une forme sévère du paludisme résulte de plusieurs circonstances : d'une obstruction microvasculaire des organes vitaux, d'une libération de cytokines, d'une réponse inflammatoire et d'une acidose métabolique (Figure 3) [33]. *P. falciparum* a la particularité d'exprimer une protéine à la surface des hématies infestées (pfemp1) ce qui entraîne une adhésion à l'endothélium vasculaire et provoque une séquestration des hématies dans les capillaires et les veines profondes dans de nombreux tissus et organes, entraînant des complications comme par exemple l'altération de l'état de conscience [34,35]. D'autres phénomènes ont lieu dans l'obstruction microvasculaire comme l'agrégation d'érythrocytes non infestés et d'érythrocytes infestés par interaction avec la protéine de surface pfemp1 et de multiples récepteurs à la surface des érythrocytes non

infestés (le rosetting), ainsi que l'agrégation de globules rouges infestés entre eux par activation du système plaquettaire (le clumping) [36,37]. Tous ces mécanismes entraînent un défaut de perfusion donc une hypoxie des tissus environnants (responsable de l'acidose métabolique), et une accumulation locale des déchets parasitaires toxiques qui vont stimuler les cellules de l'inflammation induisant la production de cytokines pro-inflammatoires délétères pour l'endothélium (IL-1 et IL-6, macrophage colony stimulating factor (M-CSF), TNF, Lymphotoxine (LT) et le monoxyde d'azote (NO)) [38]. Cette activation cellulaire aboutit à l'altération de l'endothélium créant une rupture dans les barrières membranaires notamment la barrière hémato-encéphalique amenant à l'apparition de symptômes neurologiques comme le coma. Ce processus peut se réaliser aussi dans d'autres organes tels que les poumons, le cœur, la moelle osseuse et les intestins.



**Figure 7 : Mécanismes responsables du neuropaludisme [34]**

## **1.4- Diagnostic**

Le paludisme peut évoluer rapidement, selon les conditions environnementales et individuelles du patient, d'une forme simple à une forme compliquée de la maladie. L'intérêt d'un diagnostic dans les 24 à 48 h dès les premiers symptômes est alors établi. La précision dans le diagnostic est de rigueur pour une utilisation rationnelle des traitements anti-malariques et limiter les cas de résistances.

Selon les recommandations de l'OMS, tout patient présentant des signes cliniques évocateurs d'une infection par le parasite doit être confirmé par un test parasitologique (par examen microscopique ou par les tests de diagnostic rapide (TDR)) avant tout traitement médicamenteux à l'exception des patients présentant les signes d'un paludisme grave ou les patients à haut risque de complications, comme les personnes VIH positives [32].

Dans les zones endémiques, le paludisme doit être suspecté dès l'apparition d'une fièvre supérieure à 37,5°C sans cause connue ou d'un antécédent d'un tel événement. Chez les enfants de moins de 5 ans, l'OMS et l'UNICEF ont mis en place un outil permettant d'établir un diagnostic clinique le plus précis possible, suivant les symptômes et le contexte physique de l'enfant. Cet arbre décisionnel réduit le temps d'attente de prise en charge. Il comprend l'interrogatoire des membres de la famille (circonstances d'apparition et durée de la fièvre, antécédent de paludisme, pathologies dans l'entourage) mais aussi un premier examen clinique (raideur de la nuque pour écarter le diagnostic d'une méningite, recherches de lésions caractéristiques d'une varicelle, recherches d'une porte d'entrée bactérienne). Si aucune cause apparente de la fièvre n'est trouvée ou s'il y a apparition de signes de souffrance de l'enfant (vomissement, déshydratation, convulsions), un test de diagnostic rapide du paludisme sera réalisé pour une prise en charge dans les plus brefs délais [39].

Que ce soit par examen microscopique ou par TDR, les résultats doivent être obtenus dans les deux heures. Le choix de la méthode dépend des compétences du personnel soignant et des moyens financiers et matériels dont disposent les équipes médicales.

### **1.4.1-Examen microscopique :**

Les examens microscopiques s'effectuent sur du sang obtenu soit par prélèvement veineux sur tube EDTA (Ethylène diamine tétracétique) empêchant ainsi la coagulation soit à partir d'une ponction capillaire. Il existe trois catégories d'examens : le frottis en couche mince, la goutte épaisse et le QBC Malaria Test®.

#### **1.4.1.1- Le frottis en couche mince :**

Le frottis est le plus rapide et le plus simple à réaliser ce qui explique sa large utilisation pour le diagnostic du paludisme. Après une coloration de May-Grüwald, Giemsa (MGG), les lames sont analysées sous microscopie optique. Par étalement de l'échantillon, les cellules ne sont pas superposées et les membranes sont intègres permettant une identification de chaque espèce de Plasmodium. Cette méthode a une sensibilité de 200 hématies/ $\mu$ L de sang [41].

#### **1.4.1.2-La goutte épaisse :**

La méthode de la goutte épaisse requiert le même matériel que le frottis en couche mince cependant l'interprétation nécessite un opérateur expérimenté. En effet, la goutte épaisse est une technique de concentration permettant d'abaisser la sensibilité à 10-20 hématies parasitées/ $\mu$ L de sang, mais lors de la préparation de la lame, les cellules sont déshémoglobinisées par choc osmotique par solution aqueuse de Giemsa, libérant ainsi les parasites en dehors des hématies. Leur morphologie est alors quelque peu modifiée rendant l'identification de l'espèce plus complexe. C'est pourquoi, le frottis est plus couramment utilisé.

#### **1.4.1.3-Le QBC® Malaria test**

Cette technique utilise comme colorant un fluorochrome, l'acridine, qui va révéler spécifiquement les acides nucléiques. L'échantillon de sang est déposé dans un micro tube puis centrifuger. La centrifugation permet de séparer les cellules sanguines en fonction de leur taille/masse. L'interprétation se fait à l'aide d'un microscope fluorescent. Les hématies ne contiennent pas de noyaux donc sont non fluorescentes. Si une fluorescence apparaît les hématies concernées sont alors parasitées. Cette méthode a une sensibilité très haute de 5 hématies parasitées/ $\mu$ L de sang, et très rapide (5 minutes), mais aussi très coûteuse (environ 6 euros le test avec l'achat du matériel nécessaire lui aussi coûteux) ce qui limite son utilisation en zone endémique [41]. De plus, cette technique ne permet pas de faire un diagnostic d'espèce.

#### **1.4.2 Les tests de diagnostic rapides :**

Les TDR sont couramment utilisés pour le diagnostic du paludisme. Notamment dans les pays où l'accès à un examen microscopique de qualité est difficile. Ils permettent de mettre en évidence la présence du parasite avec une sensibilité et une spécificité se rapprochant de celle de la microscopie. Le dispositif révèle la présence d'antigènes de Plasmodium grâce à une réaction immunologique identique à celle utilisée par les tests de grossesse. Les antigènes

recherchés sont soit non spécifiques d'espèce, comme la lactate déshydrogénase plasmodiale universelle (Pan-LDH) ou l'aldolase soit spécifiques à *P. vivax* avec le lactate déshydrogénase à *P. vivax* (PV-LDH), ou spécifiques à *P. falciparum* avec le lactate déshydrogénase à *P. falciparum* (Pf-LDH) ou la protéine riche en histamine (HRP2) [42]. Les antigènes du parasite vont se lier avec des anticorps marqués et le complexe sera capté par des anticorps présents à la surface du film de nitrocellulose révélant une bande par précipitation.

Certains tests identifient spécifiquement une espèce de Plasmodium, notamment pour *P. falciparum* et *P. vivax*, voire plusieurs espèces en même temps.

L'avantage de ces tests est qu'ils sont rapides et faciles d'utilisation cependant ils ne donnent pas de résultats quantitatifs et ne permettent pas de distinguer une nouvelle infection d'une infection ultérieure due à la persistance de certains antigènes du parasite après les traitements (HRP2 spécifique de *P. falciparum* persiste dans l'organisme jusqu'à 15 à 20 jours après disparition du parasite du sang circulant confirmée par examen microscopique) [43].

### **1.5-Prise en charge thérapeutique :**

Les protocoles de soins sont établis selon quatre situations : l'infection à *P. falciparum* non compliquée, l'infection à *P. falciparum* chez les personnes à risque, l'infection à *P. vivax*, *P. ovale*, ou *P. malariae* non compliquée, et la forme sévère du paludisme à *P. falciparum*.

#### **1.5.1-Prise en charge de l'infection à *P. falciparum* non compliquée :**

Selon l'OMS, toute personne présentant une infection à non compliquée, doit être traitée par une thérapie combinée avec un dérivé de l'artémisinine :

- ▶ Artémether et luméfantrine,
- ▶ Artésunate et amodiaquine,
- ▶ Artésunate et méfloquine,
- ▶ Dihydroartémisinine et pipéraquline,
- ▶ Artésunate et sulfadoxine-pyriméthamine
- ▶ Artésunate et pyronaridine.

Ces associations permettent d'agir en deux temps et de deux mécanismes différents sur le parasite. D'abord, les dérivés de l'artémisinine freinent l'infection en éliminant rapidement le parasite du sang et d'autre part sont aussi actifs sur le cycle sexué limitant la transmission aux moustiques Anopheles. La molécule associée au dérivé de l'artémisinine a une durée d'action

plus longue. Il cible les parasites restants après l'action du dérivé de l'artémisinine et dans un second temps évite l'apparition de résistance au traitement [32].

La thérapie combinée doit être administrée pendant trois jours couvrant ainsi deux cycles asexués. Au-delà, aucune efficacité supérieure n'est observée, avec un risque élevé de développement d'effets indésirables et d'apparition de chimiorésistance. Au contraire, une période plus courte (un ou deux jours) ne permet pas d'obtenir une élimination efficace du parasite [44–47].

### 1.5.2.1-Les dérivés de l'artémisinine :

L'artémisinine fait partie de la famille chimique des lactones sesquiterpéniques. Elle est extraite du Qing Hao (*Artemisia annua*), plus connu sous le nom d'armoise chinoise de la famille des Astéracées. Ses premières utilisations datent de 340, en Chine, pour traiter les fièvres très élevées. C'est à partir des recherches effectuées par l'équipe du Dr Youyou Tu dans la médecine chinoise traditionnelle millénaire, qu'a été identifiée cette plante en 1972. Cette découverte a été primordiale dans l'évolution de la prise en charge la maladie et récompensée par le Prix Nobel de médecine en 2015.



**Figure 8 : Le Qing Hao [48]**

L'activité de l'artémisinine sur le parasite est due à la présence d'un groupement endopéroxyde dans la structure chimique (Figure 4). Lors de son ouverture, il forme des radicaux libres oxygénés très toxiques, ce qui va perturber la dégradation de l'hème au niveau de la vacuole digestive du parasite et entraîner une accumulation de produits délétères à la survie du Plasmodium. Les dérivés de l'artémisinine sont actifs sur les schizontes (activité schizonticide) et les jeunes gamétocytes (activité gamétocytocide) [49].

Par son groupement lactone, l'artémisinine est instable et présente une mauvaise biodisponibilité. De ce fait, des composés d'hémi-synthèse sont utilisés aujourd'hui en thérapeutique.

Les effets indésirables observés sont des réactions d'hypersensibilité (risque de 1 pour 3000), contre-indiquant leur utilisation, troubles digestifs, neutropénie, et une élévation des transaminases.

### **1.5.2.2 Artemether+lumefantrine :**

La luméfántrine est un dérivé fluorène de la famille des aryl-amino-alcools des antipaludiques. Comme l'artéméther, la luméfántrine interfère dans le catabolisme de l'hème mais selon un mécanisme différent en agissant sur la polymérisation intra-parasitaire. L'avantage de cette molécule est d'être toujours associée limitant l'émergence de résistances [51].

L'association artéméther + luméfántrine doit être administrée deux fois par jour pendant trois jours avec un intervalle de huit heures entre les deux premières prises. Les doses journalières recommandées sont de 1,6 à 8 mg/kg pour l'artéméther et de 9,7 à 48 mg/kg pour le luméfántrine [32,51].

L'association est globalement bien tolérée (quelques cas de nausées, vertiges et céphalées ont été notifiés). L'absorption de luméfántrine est augmentée lors d'une co-administration de graisses. C'est pourquoi, il est recommandé de prendre les comprimés, juste après un repas riche ou une boisson contenant des graisses comme par exemple le lait [51,52].

### **1.5.2.3-Artésunate – Amiodiaquine**

L'amodiaquine fait partie de la famille des amino-4-quinoléines à laquelle appartient aussi la chloroquine. Par son métabolite actif, le desethylamodiaquine, la détoxification de l'hème est perturbée entraînant la mort du parasite [32].

L'association artésunate-amodiaquine est administrée une fois par jour pendant trois jours. Les doses journalières recommandées sont de 2 à 10 mg/kg d'artésunate et de 7,5 à 15 mg/kg d'amodiaquine [32,51].

Les effets indésirables les plus couramment observés sont des nausées, des douleurs abdominales, une toux, des insomnies et une sensation de fatigue intense [53,54]. Des effets



plus graves mais plus rares sont aussi décrits : neutropénie et hépatotoxicité [55,56]. Ils sont plus fréquemment observés lors de traitements prolongés.

#### **1.5.2.4-Artésunate – Méfloquine**

La méfloquine est une méthanol-4-quinoléine de la famille des aryl-amino-alcools dont le mécanisme d'action est l'accumulation de composés toxiques pour le parasite par interaction avec le métabolisme de l'hème [32].

L'association artésunate-méfloquine est administrée une fois par jour, pendant trois jours. Les doses journalières recommandées sont de 2 à 10 mg/kg d'artésunate et de 5 à 11 mg/kg de méfloquine. [32,51]

La méfloquine est souvent associée à des troubles digestifs comme des nausées, des vomissements, ainsi que des vertiges, des dysphories et des troubles du sommeil. Les effets indésirables neurologiques (anxiété, convulsions, hallucinations, dépression, idée suicidaire) de la méfloquine sont très rares lors de la thérapie combinée, ils sont plus courants lors d'une administration prolongée en prophylaxie. L'utilisation de la méfloquine est contre-indiquée en cas de traitement par acide valproïque ou valpromide (risque de crises convulsives par augmentation du métabolisme de l'acide valproïque et par effet pro convulsivant de la méfloquine) [57].

#### **1.5.2.5-Dihydroartémisinine-piperaquine**

La piperaquine appartient à la famille des amino-4-quinoléine comme la chloroquine et l'amodiaquine. Son mécanisme d'action est identique à ce dernier.

L'association dihydroartémisinine et piperaquine est administrée une fois par jour pendant trois jours. Les doses journalières recommandées sont de 2 à 10 mg/kg de dihydroartémisinine et de 16 à 27 mg/kg de piperaquine chez les adultes et les enfants de plus de 25 kg. En effet, il a été observé que, chez les enfants de moins de cinq ans, la concentration plasmatique de piperaquine est plus faible par augmentation de la clairance. Ainsi, pour éviter un échec thérapeutique, les doses journalières recommandées de piperaquine chez les enfants de moins de 25 kg sont de 20 à 32 mg/kg. Les doses de dihydroartémisinine restent inchangées [32,58,59].

L'association est globalement bien tolérée. A noter, une augmentation du risque d'allongement de l'espace QT à l'ECG avec la piperaquine pouvant entraîner une tachycardie ventriculaire mortelle. Les repas riches en graisse accélèrent l'absorption de la piperaquine,



multipliant les risques de toxicité. Il est donc recommandé d'administrer l'association en dehors des repas [60,61].

### 1.5.2.6-Artesunate-sulfadoxine-pyriméthamine :

La sulfadoxine et la pyriméthamine inhibent le métabolisme folinique à l'origine de leur activité schizonticide. Le premier est un sulfamide antibactérien (inhibition de la dihydroptéroate synthétase), le second est une diaminopyrimidine antifolinique (inhibition de la dihydrofolate réductase) [62].

L'artésunate est administré une seule fois par jour pendant trois jours alors que l'association sulfadoxine-pyriméthamine est administrée en une seule prise le premier jour de traitement par l'artésunate. Les doses sont de 2 à 10 mg/kg/jour pour l'artésunate, de 25 à 70 mg/kg en prise unique pour la sulfadoxine et de 1,25 à 3,5 mg/kg en prise unique de pyriméthamine [32].

Les effets indésirables observés sont ceux de la famille des sulfamides antibactériens : troubles digestifs, vertiges, réactions cutanées (photosensibilité, rash cutané, urticaire), mais aussi quelques cas graves de syndromes de Steven-Johnson, leucopénie, et d'anémie hémolytique. Ce traitement est donc contre-indiqué en cas d'allergie aux sulfamides antibactériens.

**Tableau II: Récapitulatif des traitements utilisés dans la prise en charge de paludisme simple à *P. falciparum* :**

Molécules antipaludiques	Posologies	Effets indésirables *	Contre-Indications
Artéméther-Luméfantrine	1,6 à 8 mg/kg d'artéméther et 9,7 à 48 mg/kg de luméfantrine administrés 2 fois/jour pendant 3 jours avec un intervalle de 8h entre 2 prises	Nausées, vertiges, céphalées	Hypersensibilité à un des produits
Artésunate-Amodiaquine	2 à 10 mg/kg d'artésunate et 7,5 à 15 mg/kg d'amodiaquine administrés 1 fois/jour pendant 3 jours	Nausées, douleurs abdominales, toux, insomnies, sensation de fatigue intense	Hypersensibilité à un des produits
Artésunate - Méfloquine	2 à 10 mg/kg d'artésunate et 5 à 11 mg/kg de méfloquine administrés 1 fois/jour pendant 3 jours	Troubles digestifs, vertiges, dysphonies, troubles du Sommeil	Hypersensibilité à un des produits, traitement par acide valproïque ou valpromide

Dihydroartémisinine- Pipéraquline	2 à 10 mg/kg de dihydroartémisinine et 16 à 27 mg/kg de pipéraquline pour un adulte ou un enfant de plus de 25 kg ; pour un enfant de moins de 25 kg la dose de pipéraquline est de 20 à 32 mg/kg. Administrés 1 fois/jour pendant 3 jours	Allongement de l'espace QT	Hypersensibilité à un des produits
Artésunate - Sulfadoxine - Pyriméthamine	2 à 10mg/kg d'artésunate, 25 à 70 mg/kg de sulfadoxine et 1,25 à 3,5 mg/kg de pyriméthamine administrés 1 fois/jour pendant 3 Jours	Troubles digestifs, vertiges, réactions Cutanées	Hypersensibilité à un des produits, allergie aux sulfamides Antibactériens

\*s'ajoute aux effets indésirables spécifiés dans le tableau ceux des dérivés de l'artémisinine : hypersensibilité, troubles digestifs, neutropénie, élévation des transaminases.

### 1.5.3-Prise en charge de paludisme simple : chez les personnes à risque

Chez certaines populations, même une infection non compliquée à *P. falciparum* peut se révéler mortelle et la thérapie combinée toxique ou insuffisante. En effet, des différences de pharmacocinétique ont été observées d'où les adaptations thérapeutiques. Il s'agit des femmes enceintes, des enfants de moins de 5 kg et des personnes coinfectées avec le virus VIH.

#### 1.5.3.1-La femme enceinte

Dans les zones de faible transmission de *P. falciparum*, l'infection est associée à un risque augmenté de formes sévères voir mortelles. Au contraire, dans les zones de forte transmission, l'infection peut être asymptomatique ou présentant des symptômes non spécifiques. Le problème réside dans le manque d'information sur l'utilisation des traitements anti-malariques sur leur sécurité, leur efficacité et leur pharmacocinétique ce qui explique le nombre plus important d'échecs thérapeutiques pour cette population.

Lors du premier trimestre, la tératogénicité de certaines molécules modifie la prise en charge. Les traitements ayant démontré une sécurité d'emploi lors du début de grossesse sont la quinine, la chloroquine, la clindamycine et le proguanil. L'association quinine + clindamycine est celle ayant le niveau de sécurité le plus élevé et une efficacité suffisante contre le parasite à la posologie de 10 mg/ kg deux fois par jour pendant sept jours [63].

La quinine est un alcaloïde extrait des écorces de quinquina (genre *Cinchona*). C'est un aryl-amino-alcool qui va inhiber la détoxification de l'hème. Il est actif sur les schizontes de tous les *Plasmodium* et sur les gamétocytes de *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* [64].

La quinine est une molécule à faible marge thérapeutique. Les effets indésirables décrits sous quinine sont appelés cinchonisme par atteinte de la 8<sup>ème</sup> paire de nerfs crâniens : troubles de l'audition, vertiges, nausées, céphalées, dysphorie et quelque fois troubles de la vision. A fortes doses, la quinine peut être à l'origine d'une toxicité cardiaque avec allongement de l'espace QT. La quinine étant associée à un risque élevé d'hypoglycémie dans les derniers mois de grossesse, elle ne doit être administrée, lors du second ou troisième trimestre, que s'il n'y a pas d'autres alternatives thérapeutiques [64,65].

La clindamycine est un antibiotique de la famille des lincosamides qui interfère dans la synthèse protéique par fixation sur la sous-unité ribosomale 50S.

La clindamycine peut être à l'origine d'effets indésirables gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées, colite pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile*. A de fortes doses, une dysgueusie, des réactions anaphylactiques et des troubles hématologiques peuvent apparaître [66].

En cas d'échec, une thérapie combinée avec un dérivé de l'artémisinine ou l'association artésunate – clindamycine peut être utilisée. La sécurité d'emploi des dérivés de l'artémisinine n'a pas été totalement établie. Cependant, des données d'observation ont révélé que, de nombreuses femmes, ignorant leur grossesse ou, n'ayant pas communiqué leur état à l'équipe médicale, ont été exposées à ces dérivés sans effet délétère sur le déroulement de l'organogénèse [67].

La prise en charge de l'infection non compliquée à *P. falciparum* chez des femmes enceintes dans leur deuxième ou troisième trimestre consiste à administrer une thérapie combinée en première intention. Plus de 4000 grossesses sous les dérivés de l'artémisinine ont été documentées sans aucun effet indésirable pour la mère ou le fœtus [32].

### **1.5.3.2-Les enfants de moins de cinq kilogrammes**

Chez les très jeunes enfants, l'infection à *P. falciparum* peut évoluer rapidement vers une forme sévère. La prise en charge doit donc être le plus efficace possible. Cependant, des phénomènes de régurgitations et de vomissements, plus fréquents dans cette population que dans les autres, se manifestent, compliquant les protocoles de soins.

Les dérivés de l'artémisinine ont une bonne tolérance chez les jeunes enfants. D'où les recommandations de l'OMS, de traiter les enfants de moins de 5 kg avec une thérapie combinée aux mêmes doses que les enfants de 5 kg. Le choix de la thérapie utilisée se fera selon le profil de la molécule partenaire. L'association sulfadoxine-pyriméthamine est à éviter dans les premières semaines de vie car elle entre en compétition avec la bilirubine aggravant l'hyperbilirubinémie néonatale. La texture et le goût sont des facteurs importants pour une réussite dans la prise en charge. Les formes pédiatriques sont à utiliser en première intention : elles existent pour les associations arthéméther-luméfantrine, artésunate-méfloquine, et dihydroartémisinine-pipéraquline. Les difficultés d'administration sont souvent à l'origine d'échecs thérapeutiques. La voie parentérale est par conséquent plus fréquemment utilisée dans la prise en charge des enfants de moins de 5 kg [32].

### **1.5.3.3 Les patients co-infectés par le virus VIH :**

Les zones géographiques de forte transmission du virus VIH et du paludisme sont sensiblement identiques. Cela cause des co-infections fréquentes dans les zones endémiques. Le virus VIH, responsable d'une immunosuppression, est à l'origine de formes plus graves du paludisme. Il est important de traiter les deux pathologies, cependant des interactions médicamenteuses sont à prendre en considération lors de la prise en charge [68].

Deux associations thérapeutiques sont à éviter. La première, chez des patients traités par zidovudine et en prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole, il y a un risque très élevé de neutropénie en cas de co-administration avec artésunate-amodiaquine et notamment chez les enfants où le risque est sept à huit fois plus élevé [70].

Une autre interaction à notifier est efavirenz et artésunate-amodiaquine avec des cas d'hépatotoxicité [70].

#### **1.5.4-La prise en charge de l'infection à *P. vivax*, *P. ovale*, ou *P. malariae*, non compliquée**

Suivant la situation, les traitements diffèrent. Dans un premier cas, si l'espèce impliquée est inconnue, la prise en charge sera alors identique à celle de l'infection non compliquée à *P. falciparum*, une thérapie combinée avec un dérivé de l'artémisinine. Dans un second cas, le traitement dépendra du niveau de résistance du parasite à la chloroquine. Celle-ci sera utilisée en première intention si le parasite est sensible sinon une thérapie combinée sera utilisée [33,72].

La chloroquine est une 4-aminoquinoléine qui inhibe la détoxification de l'hème et interfère avec la biosynthèse des acides nucléiques ce qui est toxique pour le parasite [73].

La chloroquine est globalement bien tolérée. Les effets indésirables sont observés à des doses plus élevées non utilisées dans le traitement de l'accès palustre : céphalées, hépatite, élévation des transaminases, diarrhées, vomissements, élévation de l'espace QT et plus rarement des effets toxiques neurologiques (convulsions, troubles du comportement) [73]. Pour éviter les troubles digestifs, il est recommandé de prendre la chloroquine pendant un repas. La chloroquine est administrée sur trois jours, à une dose de 10 mg/kg le premier et deuxième jour et de 5 mg/kg le troisième jour [32].

Comme exposé précédemment, la particularité de *P. vivax* et *P. ovale* est de posséder une forme dormante, les hypnozoïtes responsables de rechutes. C'est pourquoi, il est important de traiter les stades latents. La primaquine est alors administrée pendant quatorze jours à une dose de 0,25 à 0,5 mg/kg/jour [32,74].

La primaquine fait partie de la famille des 8-aminoquinoléines. Après métabolisation hépatique, elle libère des métabolites actifs contre les hypnozoïtes et les gamétocytes par toxicité intracellulaire oxydative [75]. L'administration lors des repas diminue les effets digestifs de la primaquine. L'effet indésirable le plus marquant est la survenue d'hémolyse après administration de primaquine chez des personnes déficientes en glucose-6-phosphate deshydrogénase (G6PD). La gravité de l'hémolyse est proportionnelle à la dose, la durée de traitement et aussi au degré de déficience en G6PD. Ainsi, une adaptation posologique est recommandée chez ces patients, à la dose de 0,75mg/kg une fois par semaine pendant huit semaines [74,76].

### **1.5.5-Prise en charge du paludisme grave**

L'infection sévère à Plasmodium est une urgence médicale. La rapidité de la prise en charge augmente la chance de survie du patient. Il est important d'évaluer l'état clinique et biologique du patient pour optimiser les traitements et écarter d'autres diagnostics notamment la méningoencéphalite dont les principaux signes sont identiques à ceux du paludisme (état de conscience altéré et fièvre élevée). Dans les zones endémiques, les résultats de culture bactériologiques peuvent être très longs, en conséquence, un traitement empirique d'antibiotiques à large spectre par voie parentérale est associé au traitement antipaludique jusqu'à obtention des résultats [32]. Le traitement de l'infection sévère à *P. falciparum* se compose de deux phases. La phase initiale repose sur l'injection par voie parentérale d'anti-malariques. La seconde commence dès que le patient tolère la voie orale avec une thérapie combinée avec un dérivé de l'artémisinine pendant trois jours.

Il existe deux catégories d'anti-malariques injectables : les dérivés de l'artémisinine (artésunate et artéméter) et les alcaloïdes du quinquina (quinine et quinidine). Plusieurs études cliniques conduites entre 1989 et 2010 ont montré que sur 1664 adultes et 5765 enfants, les dérivés de l'artémisinine ont réduit de 40% le taux de mortalité chez les adultes et de 25% chez les enfants mais n'étaient pas associés à une augmentation d'effets indésirables neurologiques [77]. Les dérivés de l'artémisinine sont donc recommandés en premier intention selon ce schéma d'administration : 2,4 mg/kg lors de la première injection, une seconde injection aura lieu 12 heures plus tard à la même dose puis une injection toutes les 24 heures jusqu'à tolérance du traitement par voie orale. Une adaptation posologique est recommandée chez les enfants de moins de 30 kg en effet lors d'études, il a été montré une sous-exposition au métabolite actif pour cette population. Ainsi, la dose est augmentée à 3mg/kg [78].

La prise en charge du paludisme grave à *P. falciparum* ne repose pas uniquement sur le traitement antiparasitaire mais aussi sur la prise en charge d'éventuelles complications. En effet, des transfusions sanguines, une oxygénothérapie, une hémodialyse, des anti-convulsivants, voire une supplémentation glucosée peut être nécessaire. La complexité et la pluridisciplinarité des soins et traitements sont le reflet de la gravité et de l'impact sur le corps humain de l'infection sévère à Plasmodium.

### **1.6-Moyens de protection des populations contre le parasite**

La baisse du nombre de décès dus au paludisme est l'un des challenges majeurs de l'OMS.

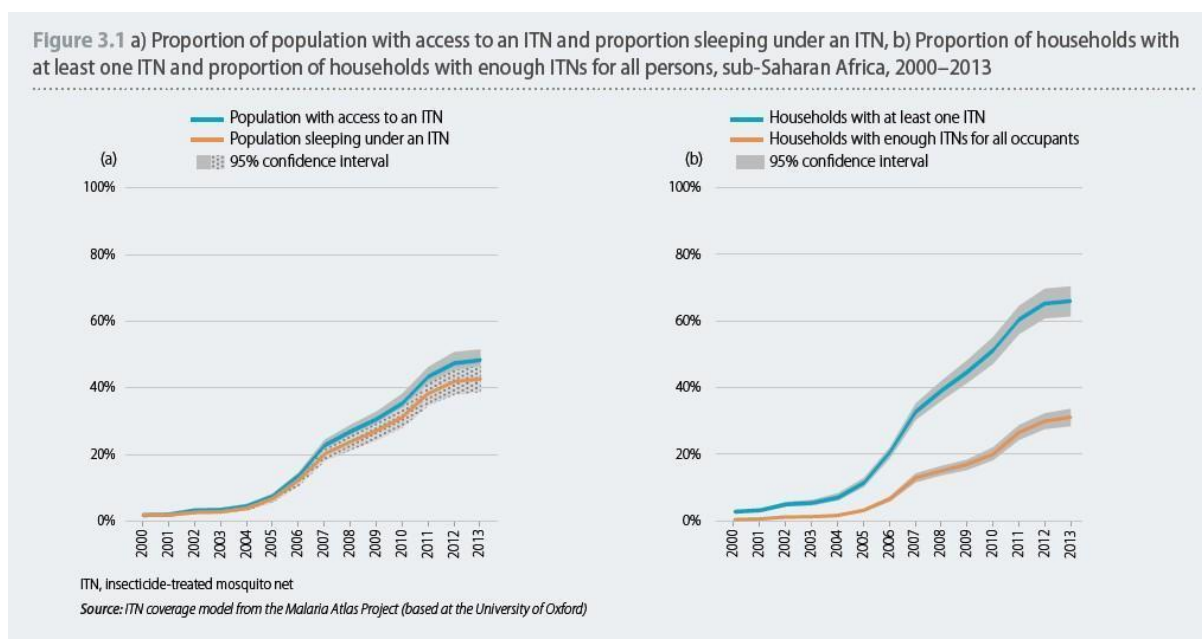
Pour cela, il existe deux angles pour empêcher l'infection par le parasite : la lutte contre le vecteur et la chimioprophylaxie.

### **1.6.1-Lutte contre le vecteur**

La lutte contre le vecteur se compose de deux volets : l'utilisation de moustiquaires imprégnées et la désinsectisation.

### **1.6.2-Les moustiquaires imprégnées**

Grâce à l'aide d'institutions publiques des moustiquaires imprégnées sont distribuées gratuitement aux populations des zones endémiques [79]. En Afrique sub-saharienne, entre 2012 et 2014, un total de 427 millions de moustiquaires a été délivré. L'OMS recommande l'utilisation de moustiquaires à longue durée de vie, à raison d'une moustiquaire pour deux personnes, qui doivent être testées localement pour garantir l'efficacité et la solidité du produit. La problématique actuelle n'est plus la distribution de moustiquaires mais la bonne répartition et le bon usage. Il a été observé, qu'entre 2004 et 2013, le nombre de famille possédant au moins une moustiquaire a augmenté de 5% à 67% ; cependant en 2013 seulement 29% des familles avaient assez de moustiquaires pour protéger tous ses membres (Graphiques 1 et 2). Bien souvent, la capacité d'accueil de la moustiquaire n'est pas respectée mettant en péril son efficacité [16,80]. Ainsi, il est important d'ajuster le nombre de moustiquaires au nombre effectif de membres de la famille.



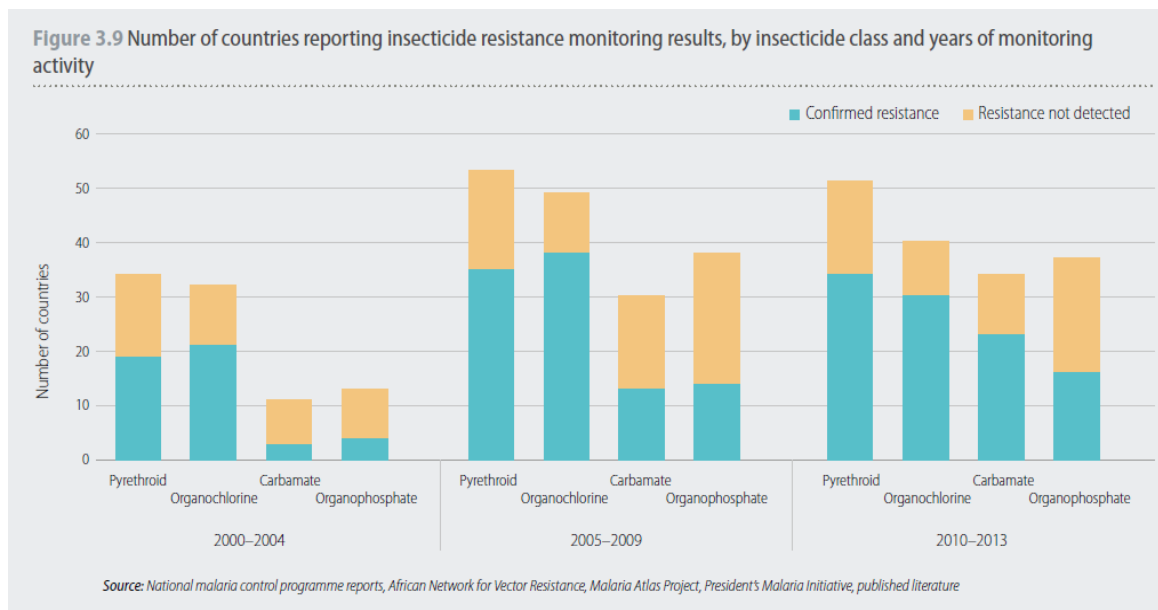
**Figure 9: Proportion de la population ayant accès à une moustiquaire imprégnée et proportion de la population dormant sous une moustiquaire imprégnée (panneau à droite) ;**

**Figure 10: Proportion de ménages ayant au moins une moustiquaire imprégnée et proportion de ménage ayant assez de moustiquaires pour tout le monde Afrique subsaharienne (panneau à droite) [16].**

### 1.6.3-La désinsectisation

La lutte contre les larves et adultes anophèles est très répandue dans les zones endémiques. Les insecticides utilisés appartiennent à quatre familles : les pyréthriinoïdes, les organochlorés, les carbamates et les organophosphorés [80]. L’OMS recommande de traiter au moins 80% des habitations et des structures lors de chaque campagne de désinsectisation. L’insecticide utilisé doit être changé tous les ans pour préserver l’efficacité des composés. Les dérivés pyréthriinoïdes sont les plus utilisés cependant de gros problèmes de résistance se posent pour cette classe d’insecticides. En effet, les pyréthriinoïdes sont les plus répandus que ce soit sur les moustiquaires imprégnées ou pendant les campagnes de désinsectisation. Un programme, lancé par l’OMS, permet de surveiller mais aussi de mettre en place des stratégies de lutte contre les résistances. Depuis les années 2000, les taux de résistances aux insecticides ne cessent d’augmenter mettant en péril tout le programme de lutte mondiale contre le paludisme (Graphique 3) [16,80].





**Figure 11: Nombre de pays faisant face aux résistances par classe d'insecticides et par années [16].**

Face à cette menace, des initiatives internationales se mettent en place pour développer de nouveaux outils, de nouvelles technologies de lutte anti vectorielle mais aussi pour diminuer le temps entre l'élaboration et la mise sur le marché. Des études ont été menées sur la modification génétique du patrimoine de *Anopheles stephensi* dans le but de le rendre résistant au parasite. Les travaux ont ciblé une protéine AKT impliquée dans différents mécanismes cellulaires, surtout au niveau de l'intestin moyen. En augmentant son expression, il a été observé une résistance au parasite en empêchant son développement dans le moustique [81]. Bien que les résultats en laboratoire soient intéressants, aucune expérience à l'extérieur n'a été menée pour le moment. D'un autre côté, des initiatives régionales sont lancées pour favoriser l'acquisition de connaissances et de moyens de lutte contre les résistances notamment le développement de rotation d'insecticides [83].

#### 1.6.4-La lutte contre le parasite

On peut différencier deux stratégies de lutte contre le parasite : celle destinée aux populations voyageant des zones non-endémiques aux zones endémiques, la chimioprophylaxie, et celle destinées aux populations à risque dans les zones endémiques, la chimioprévention. La chimioprophylaxie est définie comme étant l'administration d'un traitement dont la concentration sanguine est suffisante pour inhiber le développement du parasite au stade pré-érythrocytaire ou érythrocytaire pendant la période à risque [84]. Contrairement à la chimioprophylaxie, la chimioprévention consiste à administrer un traitement anti malarique à

dose curative, à une population ciblée, pendant un temps défini, que le sujet soit infecté ou sain [85].

### **1.6.5-La chimioprophylaxie du voyageur**

La chimioprophylaxie du voyageur doit toujours être associée à des mesures de protection contre les piqûres de moustiques (insecticides sur les parties découvertes du corps, port de vêtements longs dès le coucher du soleil, utilisation de moustiquaires imprégnées). Le choix de la molécule thérapeutique utilisée dépend de la destination (résistance du parasite aux thérapeutiques), des modalités de voyage (durée, zones rurales ou urbaines, saison) et de l'historique médical de la personne. Il existe cinq médicaments utilisables en prévention du paludisme : la chloroquine, l'association chloroquine-proguanil, l'association atovaquone-proguanil, la méfloquine et la doxycycline [86].

La chloroquine, comme décrit précédemment, est une 4-aminoquinoléine. Le traitement doit être débuté le jour de l'arrivée en zone impaludée et poursuivi quatre semaines après le retour. Pour les personnes pesant plus de 50 kg, la dose est de 100 mg/jour. Pour les personnes de moins de 50 kg et les enfants, la posologie est de 1,5 mg/kg/jour. Les effets indésirables sont rares en prophylaxie (prurit, éruptions cutanées lichénoïdes, pigmentation ardoisée des ongles et des muqueuses lentement réversible).

L'association chloroquine-proguanil est réservée aux personnes de plus de 15 ans et pesant au moins 50 kg. L'administration commence le jour du départ et sera à poursuivre 4 semaines après le retour à la posologie de 1 comprimé/jour soit 100 mg de chloroquine et 200 mg de proguanil.

L'association atovaquone-proguanil est composée d'une hydroxynaphtoquinone (inhibant la chaîne respiratoire mitochondriale du parasite) et d'un anti-paludéen antifolinraiment est à débiter dès le premier jour en zone impaludée et poursuivi une semaine après le retour. La posologie est de 250 mg d'atovaquone et 100 mg de proguanil par jour pour les personnes de plus de 40 kg. Une forme pédiatrique existe sous forme de comprimés dosés à 62,5mg d'atovaquone et 25mg de proguanil. Pour les enfants de plus de 31 kg, la posologie sera de trois comprimés/jour, pour ceux de plus de 21 kg de deux comprimés/jour et pour ceux de plus de 11 kg d'un comprimé/jour. Les comprimés doivent être administrés lors des repas (surtout lors de repas riches en graisses) pour favoriser l'absorption. Les effets indésirables sont fréquents : éruptions cutanées, nausées, douleurs abdominales, diarrhées. La méfloquine est une 4-méthanolquinoléine. La prise doit au minimum être débutée une semaine avant le départ pour

évaluer la tolérance. L'idéal serait d'effectuer trois prises pour observer la survenue d'effets indésirables tardifs. Ils se manifestent par des troubles neurologiques (anxiété, dépression, troubles du comportement, convulsions, confusion mentale, idées suicidaires), une fatigue inexplicable, des céphalées ou des insomnies qui entraînent l'arrêt du traitement. Elle est contre-indiquée chez toute personne ayant des antécédents de convulsions, d'épisodes dépressifs majeurs ou en cours. La posologie est de 250 mg par semaine pour les personnes de plus de 45 kg et doit être poursuivie trois semaines après le retour. La doxycycline est un antibiotique à diffusion intracellulaire de la famille des cyclines à large spectre d'action. La doxycycline inhibe la synthèse protéique par interférence dans le fonctionnement de l'apicoplaste du parasite [87]. Le traitement est à débiter le jour de l'arrivée et poursuivi quatre semaines après le retour. La posologie est de 100 mg/jour chez les sujets de plus de 40 kg, et de 50 mg/jour chez les sujets de moins de 40 kg. La doxycycline est contre-indiquée chez les enfants de moins de 8 ans en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire ; à partir du second trimestre de grossesse à cause du risque pour le fœtus de coloration des dents de lait et en cas de traitement par rétinoïdes par voie orale (phototoxicité).

**Tableau III:** Récapitulatif des traitements de chimioprophylaxie du voyageur :

Molécules utilisées en chimioprophylaxie du voyageur	Posologies et modalités de prise	Effets indésirables	Contre-indications
Atovaquone - Proguanil	250 mg/jour d'atovaquone et 100 mg/jour de proguanil pour les personnes de plus de 40 kg. Forme pédiatrique pour les enfants de plus de 11 kg. A débiter le jour de l'arrivée et jusqu'à 1 semaine après le retour	Éruptions cutanées, nausées, douleurs abdominales, diarrhée	Hypersensibilité à un des produits
Méfloquine	250 mg/semaine pour les personnes de plus de 45 kg. Pour les enfants : 5 mg/kg/semaine (non adapté si moins de 15 kg) A débiter au moins 1 semaine avant le départ et jusqu'à 3 semaines après le retour	Troubles neurologiques, fatigue inexplicable, céphalées, insomnies	Hypersensibilité au produit, antécédents de convulsions, de dépression majeure ou en cours
Doxycycline	100 mg/jour pour les personnes de plus de 40 kg, 50 mg/jour si moins de 40 kg A débiter le jour de l'arrivée et jusqu'à 4 semaines après le retour	Troubles digestifs, phototoxicité	Hypersensibilité au produit, enfants de moins de 8 ans, 3ème trimestre de grossesse

### **1.6.6-La chimioprévention des personnes à risque en zone endémique**

Toute la problématique d'une chimioprévention dans une zone endémique est de protéger une population sans impacter l'émergence de résistances. Une distribution à large échelle de molécules antipaludiques risquerait de compromettre l'efficacité des traitements curatifs, notamment celle des dérivés de l'artémisinine. C'est pourquoi les chimiopréventions en zones endémiques ne concernent que les personnes dont l'infection à *Plasmodium* mettrait en péril leur vie.

Il existe trois stratégies de chimioprévention en zone endémique visant deux populations à risque : la première pour les femmes enceintes, la seconde pour les nourrissons et la dernière pour les enfants de moins de cinq ans. Chez la femme enceinte, en zone endémique, la transmission de la mère au fœtus peut être fatale. C'est pourquoi, il a été mis en place un programme de prophylaxie intermittente pour limiter la transmission materno-fœtale mais aussi la survenue d'accès palustre pouvant avoir une conséquence mortelle pour le fœtus comme pour la mère. La prophylaxie consiste en une administration par mois d'une dose de sulfadoxine-pyriméthamine (1500 mg/750 mg) à partir du second trimestre de grossesse et jusqu'à l'accouchement. Ce programme a été mis en place dans 34 pays d'Afrique sub-saharienne. La proportion de femmes enceintes recevant la prophylaxie a nettement augmenté entre 2000 et 2007 mais aujourd'hui cette proportion stagne du fait du manque d'information des équipes soignantes suivant les femmes lors des consultations prénatales [16,89]. Le deuxième programme de chimioprévention concerne les nourrissons (de 10 semaines à 12 mois). Il consiste en une seule administration de l'association sulfadoxine-pyriméthamine effectuée lors des vaccinations contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite. Cette dose unique permet une protection partielle contre l'accès palustre et réduit la sévérité de l'infection. Depuis la mise en place du programme, en 2010, seul un pays, le Burkina Faso, l'a adopté cependant il ne l'a pas encore mis en place. Les raisons de ce développement lent ne sont pas clairement connues mais la complexité et le nombre de programmes de santé en sont peut-être la cause [16,90]. Le dernier programme de chimioprophylaxie en zone endémique est la chimioprévention du paludisme saisonnier chez les enfants âgés de 3 mois à 5 ans qui sera développée dans la seconde partie de cette thèse.

### **1.6.7-Le premier vaccin contre le paludisme : le Mosquirix® :**

En juillet 2015, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a rendu un avis favorable pour un vaccin contre le paludisme à *P. falciparum* et l'hépatite B, destinés aux enfants de 6 semaines à 17 mois en zones endémiques, développé en partenariat par GlaxoSmithKline (GSK) et la Malaria Vaccine Initiative (MVI), une organisation humanitaire. Ce vaccin recombiné contient deux antigènes : une protéine de surface du sporozoïte de *P. falciparum* fusionnée avec l'antigène de surface de l'hépatite B (RTS) et la protéine de surface HBs de l'hépatite B. Le vaccin nécessite l'injection de 4 doses à un mois d'intervalle pour les trois premières puis la dernière 18 mois après l'administration de la troisième. Lors d'une vaste étude réalisée dans sept pays africains de haute transmission du paludisme, il a été montré que le vaccin offre une protection modeste contre *P. falciparum* dans les 12 mois suivant la vaccination : il prévient le premier épisode clinique chez 56% des enfants de 5 à 17 mois et chez 31% des enfants de 6 à 12 semaines [91]. Le vaccin ne sera pas commercialisé dans l'Union Européenne mais uniquement dans les pays de haute transmission du paludisme à *P. falciparum*. L'OMS, via son Comité de pilotage de lutte antipaludique (MPAC), associé au Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE), a publié dans son rapport annuel sur le paludisme, une recommandation pour la mise en œuvre de projets pilotes autour de ce vaccin dans le but de le développer dans les zones endémiques [91,92].

### **2-La chimioprévention du paludisme saisonnier :**

La croissance des populations africaines est en pleine expansion. Selon l'UNICEF, d'ici 2050, le continent africain abritera un quart de la population mondiale et 40% des enfants de moins de 5 ans. Aujourd'hui, la moitié de la mortalité infantile est concentrée sur ce continent et si rien n'est fait pour préserver leur vie, ce taux pourrait passer à 70% en 2050 [93]. En plus du taux élevé de mortalité due au paludisme, celui-ci est responsable d'absentéismes répétés et de retards scolaires en cas de séquelles neurologiques dues à la maladie. La démographie est forte mais les freins rencontrés lors de la scolarité ralentissent la croissance économique. D'où le besoin de développer des programmes de protection des enfants de moins de 5 ans. On estime qu'il y a 39 millions d'enfants de moins de 5 ans vivants dans les régions saharienne et subsaharienne. Chaque année, 33,7 millions d'accès palustres chez ces enfants sont déclarés et 83% des décès dus au paludisme sur le territoire africain, en 2015, étaient ceux d'enfants de moins de 5 ans.

A cette mortalité s'ajoute d'autres problématiques, notamment les résistances aux traitements curatifs, les difficultés d'accès aux soins et leur coût important (en moyenne 300 millions de dollars US sont nécessaires chaque année pour la prise en charge des cas de paludisme dans les pays d'Afrique saharienne et subsaharienne) [20]. Il était urgent de trouver un moyen de prévenir l'infection. Dans ces régions, les pics de transmission sont les plus forts pendant ou juste après la saison des pluies (de juin-juillet à octobre-novembre). D'où l'idée de développer une stratégie de protection périodique et non continue. Mais est-elle sans danger ?

Des premières études réalisées dans les années 50 de protection de population par des molécules thérapeutiques ont eu des conséquences dramatiques dans l'émergence de résistances. De nos jours, le management de celles-ci représente un enjeu primordial dans l'efficacité des traitements curatifs du paludisme, notamment celle des dérivés de l'artémisinine. Toute la problématique d'une chimioprévention repose sur l'équilibre entre l'efficacité de la protection et l'émergence de résistance.

Un autre challenge dans le développement d'une telle stratégie est l'accès aux populations les plus éloignées. Sur le continent africain, 63% de la population vit en milieu rural souvent loin des infrastructures sanitaires et difficiles d'accès. Il est donc nécessaire d'avoir des moyens humains, matériels et financiers suffisants pour une distribution des campagnes dans les zones touchées par le paludisme. Face à des pays déjà en grande difficulté financière et dont les systèmes de santé sont mal organisés au niveau territorial, un tel projet est-il réalisable ? C'est dans ce contexte géographique, épidémiologique et démographique que les scientifiques ont lancé des recherches dans le but de développer une stratégie de chimioprévention des enfants de moins de 5 ans dans les zones où le paludisme a une saisonnalité.

## **2.1-Les premières expériences de chimioprévention :**

Dans les années 50 et 60, des expériences de prévention à large échelle ont été réalisées. Ce sont les premiers programmes de lutte contre le paludisme qui utilisent la chimioprévention. Avant, les insecticides étaient le seul moyen de protection. Cependant, ces études n'ont abouti à aucune stratégie à long terme.

La première a été menée dans les années 50 par David Clyde en Tanzanie. La pyriméthamine était administrée mensuellement aux habitants d'un village et le nombre d'infection à *P. falciparum* était répertorié. Au début de la campagne, les résultats étaient sans appel : aucun accès palustre. Cependant dès le troisième mois, il a été observé de nouveaux cas : 8% de la population traitée. Au bout du cinquième mois, la proportion a augmenté à 37%. Cet échec a

amené les scientifiques à augmenter la fréquence d'administration de la pyriméthamine à une dose par semaine ce qui a été désastreux avec plus de 50% des *P. falciparum* résistants à la molécule au bout d'un an. Cette situation a permis de mettre en évidence l'importance de la pression médicamenteuse dans le développement des résistances. En effet, le même schéma a été observé avec la chloroquine et l'apparition de la chloroquino- résistance. L'utilisation d'une seule molécule thérapeutique en prévention aboutit à la réduction de l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge de l'infection à Plasmodium [94,95].

Une seconde tentative, dans les années 60, en Amérique du Sud, a soulevé d'autres problèmes : la couverture et l'observance thérapeutique. Un programme de distribution de sel chloroquiné fut lancé en 1961 sur une zone rurale de 110 000 km<sup>2</sup> concernant 48 500 habitants. Le sel était distribué aux populations à la place du sel traditionnel. Des cas de résistances à la chloroquine ont été reportés une année après le début des opérations forçant la reprise des pulvérisations d'insecticides dans les habitations. Mais d'autres problèmes furent rencontrés. En effet, la distribution n'était pas identique géographiquement, certains villages par les difficultés d'accès furent isolés du programme créant des zones réservoir pour le parasite. Mais le problème majeur fut l'observance. Le sel chloroquiné était moins apprécié que le sel classique et des effets indésirables cutanés de type dermatite photo-allergique ont alors endigué le succès de la campagne. Les doses absorbées étaient bien souvent en dessous du niveau requis pour obtenir une efficacité optimale mais suffisantes pour développer des résistances à la chloroquine. Cette expérience a démontré qu'il était impossible, dans le cas du paludisme, de traiter en prévention, toute la population car aucun contrôle des doses ingérées ne peut être réalisé à cette échelle. L'organisation de la distribution des moyens de protection est aussi un souci majeur étant donné les reliefs géographiques et démographiques imposant des ressources économiques importantes [96].

Aucun autre programme n'a été mis en place après ces premiers échecs mais les résistances ont continué de s'étendre à cause de l'utilisation massive en curatif jusqu'à l'arrivée en 2005 des dérivés de l'artémisinine qui ont freiné cette expansion [95]. Le concept de chimioprévention n'a pas pour autant été abandonné et dans les années 2000, des études à large échelle ont repris mais cette fois-ci, en tenant compte des erreurs du passé.

## **2.2-Les recherches sur le traitement préventif intermittent de l'enfant :**

Entre 2006 et 2011, sept grandes études utilisant le traitement préventif intermittent chez l'enfant comme prévention primaire du paludisme ont eu lieu en Afrique (Burkina Faso, Sénégal, Gambie, Ghana et Mali), regroupant 12 589 participants. Les critères d'évaluations de



ces études avec un contrôle contre placebo étaient le nombre d'accès palustre, la survenue d'infection sévère et la parasitémie.

Plusieurs associations thérapeutiques et schémas d'administration ont été étudiés : l'association sulfadoxine – pyriméthamine, à la dose de 25 mg/kg de sulfadoxine et 1,25 mg/kg de pyriméthamine, a été administrée selon un schéma d'une première prise puis d'une seconde 8 semaines plus tard, ou dans une autre étude suivant une administration bimensuelle pendant 6 mois [97,98].

L'association sulfadoxine-pyriméthamine plus amodiaquine (de 7,8 à 14 mg/kg/dose) à une administration par mois pendant la saison de haute transmission [99–101].

L'association sulfadoxine-pyriméthamine plus artésunate (4 mg/kg) administrée une fois par mois pendant 3 mois [103].

L'association artésunate (4 mg/kg) et amodiaquine (10 mg/kg) administrée mensuellement ou bimensuellement [98,103]. Sur l'ensemble des interventions, trois quarts des épisodes palustres ont pu être évités, se traduisant par une réduction de leur nombre, allant de 43% dans une étude [97] à 86% pour une autre [102]. Ses variations pourraient être expliquées par des différences dans l'efficacité des thérapeutiques choisies, mais aussi par des fluctuations dans la transmission et la résistance, au niveau local, du parasite ou encore dans les modalités de mise en œuvre des études. Il est cependant difficile de définir l'impact de ces facteurs sur les résultats [104].

Comme pour le nombre d'accès palustre, les résultats observés pour la survenue d'infection sévère et la parasitémie sont identiques avec toujours les mêmes variations.

La durée d'observation après la dernière administration a été pour trois études d'une durée de 12 à 24 mois contrairement à 6 mois pour les autres. Cette période supplémentaire montre qu'après arrêt des traitements, il n'y a pas de rebond du paludisme chez les jeunes enfants. Les traitements intermittents du paludisme permettent une diminution de l'incidence du paludisme lors des saisons de haute transmission sans modifier l'incidence du paludisme en dehors de cette période.

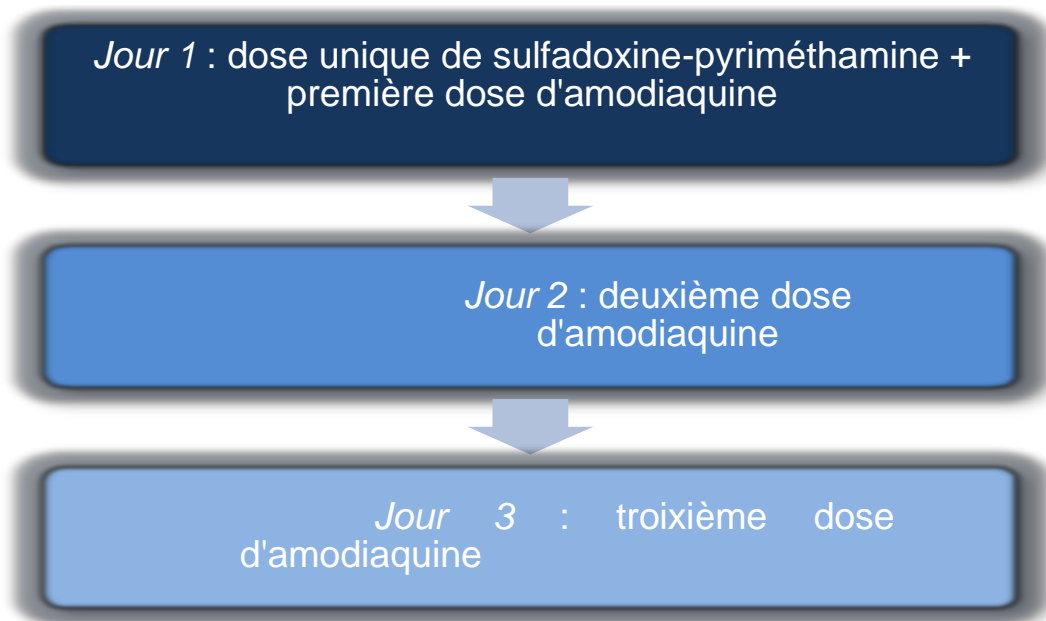
Les différentes thérapeutiques proposées se sont révélées efficaces, cependant, dans la littérature scientifique, l'association sulfadoxine-pyriméthamine plus amodiaquine est la plus étudiée bien qu'elle n'ait jamais été testée face à un autre traitement alternatif.

Ces études ont toutes été conduites dans la région de l'Afrique de l'Ouest où *P. falciparum* est l'espèce prédominante et la transmission est la plus élevée lors de la saison des pluies. Dans ces



mêmes conditions climatiques et épidémiologiques, le traitement intermittent peut être appliqué dans une autre région.

L'administration se fait dès le début de la période de haute transmission (environ de juillet à octobre), à intervalle d'un mois et pour une durée de quatre mois maximums. Chaque mois constitue un cycle dont l'administration se déroule les trois premiers jours (Schéma 1).



**Figure 12: Cycle d'administration d'amodiaquine et de sulfadoxine-pyriméthamine**

L'administration se fait selon deux groupes posologiques définis par tranche d'âge : les enfants de moins de 12 mois et les enfants de 12 à 59 mois :

- ▶ Pour les enfants de moins de 12 mois : la posologie est un demi-comprimé dosé à 150 mg d'amodiaquine base une fois par jour, pendant trois jours et, une dose unique de sulfadoxine-pyriméthamine à un demi comprimé de 500/25 mg,
- ▶ Pour les enfants de 12 à 59 mois : la posologie est d'un comprimé dosé à 150 mg d'amodiaquine base une fois par jour, pendant trois jours et, une dose unique de sulfadoxine-pyriméthamine à un comprimé de 500/25 mg.

Les doses du jour 1 sont administrées par un agent de santé qui va alors expliquer la technique d'administration aux parents ou tuteur qui administreront les doses du jour 2 et 3. Si un enfant n'a pas reçu la dose lors du premier jour, il doit se rendre accompagné d'un de ces parents ou du tuteur au centre de santé dans le plus bref délai pour recevoir les doses. Si un enfant manque un cycle d'administration, il pourra participer au cycle suivant [106].

Il y a des contre-indications à la chimioprévention du paludisme saisonnier, qui sont à respecter. Elle ne doit pas être dispensée :

à un enfant atteint d'une maladie aiguë grave, ou dans le cas où la voie orale est impossible,

à un enfant séropositif pour le VIH et prenant du co-trimoxazole (interaction médicamenteuse avec le traitement de chimioprévention),

à un enfant ayant eu une dose d'amodiaquine ou de sulfadoxine-pyriméthamine dans le mois précédent (risque de surdosage),

à un enfant allergique à une des deux thérapeutiques utilisées.

D'autres précautions sont à prendre en compte, notamment, en cas d'infection à après la chimioprévention, le traitement de l'accès ne doit pas comporter d'amodiaquine ni de sulfadoxine-pyriméthamine à cause d'un risque de surdosage. Le deuxième point d'attention se situe lors de l'adoption du programme, celui-ci ne peut pas être mis en place en même temps que le traitement préventif intermittent du nourrisson au risque de créer une pression thérapeutique trop forte sur le parasite avec résurgence de résistance. En effet, les deux programmes utilisent l'association sulfadoxine-pyriméthamine.

### **2.3-Suivi et évaluation de la chimioprévention du paludisme saisonnier au niveau national :**

L'appréciation de l'impact de la chimioprévention du paludisme saisonnier ne peut se faire sans une collecte de données et un suivi régulier à deux niveaux : au niveau des établissements de santé et au niveau communautaire.

Au niveau des établissements de santé, les données recueillies concernent la proportion de tests de diagnostic rapide réalisés, le nombre de cas notifiés, le nombre d'hospitalisation pour cause de paludisme grave, le nombre de décès toutes causes confondues et le nombre de décès dus au paludisme. Tous ces facteurs permettront sur plusieurs années d'évaluer l'impact de la nouvelle stratégie de protection sur l'incidence du paludisme chez les enfants de moins de 5 ans.

Au niveau communautaire, ce sont les agents de santé qui réalisent le suivi de la chimioprévention. Pour cela, il faut des outils simples et faciles d'utilisation pour optimiser le suivi et limiter les erreurs. Le suivi au niveau de la population est surtout important pour vérifier la bonne progression du programme : de la première administration jusqu'à la fin de la campagne d'administration.

A chaque cycle, une fiche d'administration doit être remplie consignnant le nombre de doses reçues, le nombre de doses administrées, le nombre de doses restantes et les remarques s'il y en a. A cette fiche est associée une carte de chimioprévention du paludisme saisonnier à chaque enfant avec les données permettant d'identifier l'enfant et l'avancée dans le cycle d'administration. Cette carte doit être conservée par les parents ou le tuteur et qui sera à présenter à l'agent de santé à chaque cycle. Un rapport de fin de cycle pour chaque localité doit être rendu au centre référent où y paraîtront le nombre total d'enfants traités par tranche d'âge, ainsi que le nombre de traitements de chimioprévention administrés et d'infection, et le nombre d'enfants manquants. Les problèmes rencontrés pourront aussi y figurer.

L'autre rôle important des agents de santé dans le suivi de la chimioprévention est la notification des effets indésirables. Un effet indésirable est défini comme étant « une réaction nocive et non voulue d'un médicament aux posologies normales d'utilisation chez l'Homme ou résultant d'un mésusage de médicaments ou de produits utilisés pour la prophylaxie, pour le diagnostic, pour traiter une maladie ou modifier une fonction organique ou physiologique. Un effet indésirable peut être prévisible ou non ».

Un effet indésirable est grave si « tout incident médical indésirable en réponse à un médicament qui, quel que soit sa dose :

- peut avoir une issue fatale,
- nécessite ou prolonge une hospitalisation,
- entraîne une invalidité ou une incapacité,
- entraîne des anomalies ou des malformations congénitales,
- provoque la mort
- peut nécessiter une intervention pour empêcher une des issues mentionnées ci- dessus.

Tout événement indésirable grave observé par un agent de santé doit être signalé à l'infirmière en poste qui le communiquera au médecin du district qui prendra les mesures nécessaires. Les effets indésirables observés sous sulfadoxine-pyriméthamine et amodiaquine sont bénins à modérés. Les effets indésirables associés à la prise de sulfadoxine- pyriméthamine sont des éruptions cutanées et des réactions locales au niveau des muqueuses. Dans de rares cas, une atteinte cutanée grave (syndrome de Stevens-Johnson) ou une hépatotoxicité sont possibles. Les effets indésirables associés à la prise d'amodiaquine sont des vomissements, des douleurs abdominales, une fièvre, des diarrhées, des démangeaisons, des céphalées et des éruptions cutanées. Dans de rares cas, une anémie aplasique ou une hépatotoxicité sont possibles (ces cas ont été observés lors d'une prise hebdomadaire d'amodiaquine et non mensuelle). Tous les

effets indésirables doivent être consignés dans un formulaire spécifique et communiqués à l'établissement de santé avant la fin du cycle [106].

Les difficultés rencontrées au niveau communautaire sont le manque d'expérience des agents et l'ignorance d'effets indésirables considérés comme non liés aux médicaments ce qui entraîne des sous-notifications, d'où l'importance de la formation en amont.

Toutes ces données collectées permettront dans les années qui suivent d'évaluer l'efficacité de l'association sulfadoxine-pyriméthamine et amodiaquine par des méthodes indirectes (évaluation de la prévalence de l'infection palustre) mais il est aussi important de suivre les résistances à ces molécules par le suivi de marqueurs moléculaires de résistance (les mutations pfdhfr 51, 59 et 108 sur le gène codant l'enzyme dihydrofolate réductase et, pfdhps 437 et 540 sur le gène codant l'enzyme dihydroptéroate synthétase sont les marqueurs pour la résistance à sulfadoxine-pyriméthamine et les mutations pfprt et pfmdr1 codant pour un transporteur membranaire de la vacuole digestive et une P glyco-protéine sont les marqueurs pour la résistance à l'amodiaquine) [106–108]

Avec un tel programme de lutte contre le paludisme saisonnier chez les enfants de moins de cinq ans, l'OMS espère prévenir 75% des accès palustres dans cette tranche d'âge, ainsi que 75 % des accès palustres sévères. Mais quelles sont les avancées depuis 2012 ?

#### **2.4- L'implantation de la chimioprévention du paludisme saisonnier :**

Lors de la publication du guide d'implantation de la chimioprévention du paludisme saisonnier en 2012, l'OMS a réuni 10 des 16 pays de la région du Sahel, dont le profil de transmission serait adapté au programme, pour leur exposer le protocole et les orienter vers cette stratégie de lutte. Cependant la mise en place est plus longue que prévue [109].

En effet, dans le rapport mondial du paludisme de 2014, seulement 6 pays sur 16 avaient adopté, en 2013, la chimioprévention du paludisme saisonnier dans leur politique nationale. Il s'agit du Tchad, du Mali, du Niger, du Sénégal et du Togo [16]. En 2014, le gouvernement du Nigeria annonce un plan de lutte national contre le paludisme comprenant la pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticides, la distribution à large échelle de moustiquaires imprégnées, la lutte contre les larves du vecteur Anopheles et la fortification des traitements intermittents contre le paludisme notamment chez la femme enceinte et les enfants de moins de 5 ans [110]. Dans les mêmes conditions, le gouvernement malien inclut la chimioprévention du paludisme saisonnier dans sa politique nationale en 2014 [111]. En 2015, le Ghana a adopté la nouvelle stratégie de lutte et a commencé son implantation dans les régions ouest du pays [112].

Le changement de politique de lutte prend du temps avant d'être effectif c'est pourquoi, de nombreuses initiatives sont prises par les organisations non gouvernementales pour mettre en place la chimioprévention du paludisme saisonnier.

The London School of Hygiene and Tropical Medicine en partenariat avec les équipes scientifiques et médicales locales ont rapporté l'implantation en 2014 de la chimioprévention au Burkina Faso, Tchad, Mali, Niger, Nigeria, Sénégal, Gambie, et Togo et ainsi que quatre autres pays qui sont en cours d'introduction : le Cameroun, la Guinée, la Guinée-Bissau et la Mauritanie.

L'organisation, Médecins sans frontière, est aussi très impliquée dans ce programme et a publié les résultats obtenus lors de la campagne au Niger de juillet à octobre 2013 qui a traité plus de 206 000 enfants âgés de 3 à 59 mois dans plus de 1045 villages. Le mode de distribution était différent suivant les régions : dans 179 établissements de santé ou lieux publics, dans 75 maisons de chefs de village et par 99 équipes allant directement chez les habitants.

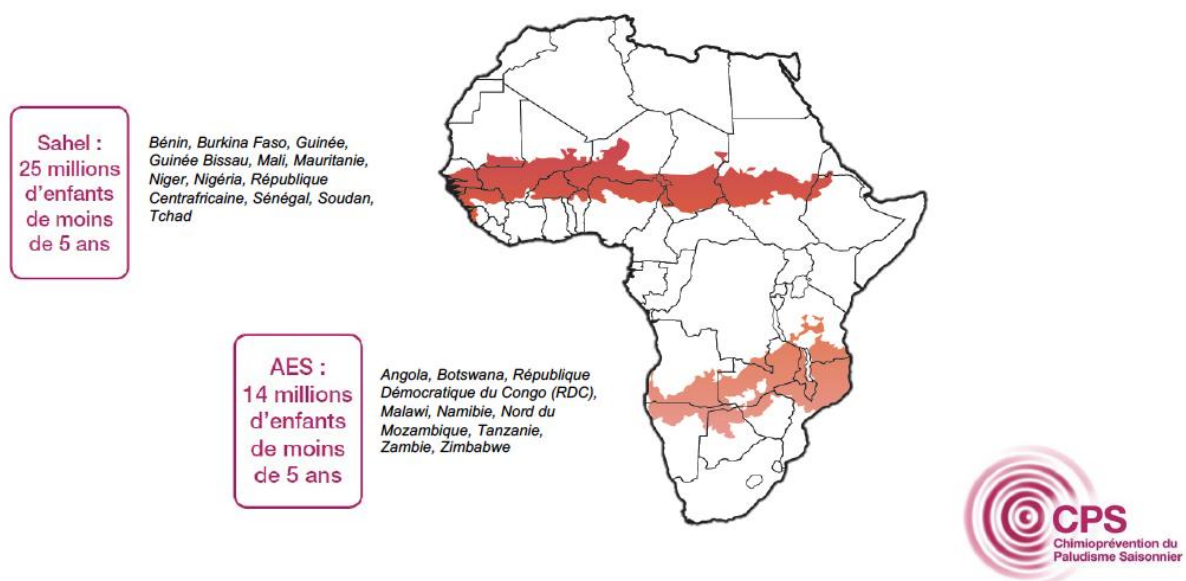
En tout, 2000 agents de santé et 90 superviseurs étaient mobilisés. Les trois modes de distribution ont obtenu un taux de couverture de plus de 85% [113]. En parallèle à cette campagne, deux autres ont été lancées en 2013 au Mali et au Tchad. Ces deux pays, n'ayant pas inclus en 2013 la chimioprévention dans leur politique nationale, la mise en place de ce projet a nécessité des négociations préalables avec les gouvernements respectifs. Sur l'année 2013, Médecins sans frontières a traité 735 000 enfants [114].

Dans l'état de Katsina au Nigéria, en 2013, 485 000 enfants ont reçu les traitements de chimioprévention grâce à l'intervention de l'association Malaria Consortium qui a développé le programme et formé 2800 agents de santé [115]. Pour l'année 2015, Malaria Consortium a planifié d'étendre la chimioprévention à deux autres états du Nigéria ciblant 792 132 enfants [116]. Ces opérations sont possibles grâce aux financements des institutions internationales comme UNICEF et UNITAID (organisation internationale d'achat de médicaments à destination des pays en voie de développement) mais aussi grâce aux fonds privés notamment The Bill & Melinda Gates Foundation très impliquée dans la lutte contre le paludisme [117].

Les efforts sont nombreux pour développer la chimioprévention du paludisme saisonnier mais restent limités à certaines régions et fonctionnent principalement par les actions des organisations non gouvernementales. Un espoir de voir s'étendre ce programme réside dans le nouveau système de financement du Fonds Mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, plus flexible et rapide dans l'accréditation des fonds [118]. Pour être éligible, les gouvernements doivent incorporer des stratégies de lutte dans leur politique nationale

notamment la chimioprévention et réaliser des plans d'action contre le paludisme. L'aide financière permettrait alors d'implanter cette stratégie sur tout le territoire et à long terme.

Le paludisme est à lui seul la cause de deux tiers des décès chez les enfants de moins de 5 ans. Pour autant, des efforts dans la lutte contre la maladie depuis les années 2000 ont permis de réduire le taux de mortalité de 58% ce qui représenterait 5,9 millions de vies d'enfants épargnées [20]. Avec 90% des décès sur le continent africain, la chimioprévention du paludisme saisonnier est peut-être un élément de réponse contre ce fléau. Ce programme lancé en 2012, et mis en place progressivement dans les pays de la région du Sahel commence un long combat.



**Figure 13: Distribution géographique du paludisme saisonnier en Afrique**

**Source:** <https://slidetodoc.com/formation-professeur-sir-brian-greenwood-london-school-of/>

## 2.5- L'impact de la chimioprévention du paludisme saisonnier

Utilisant des molécules thérapeutiques à visée prophylactique, cette nouvelle stratégie de lutte contre le paludisme destinée aux enfants de 3 à 59 mois a pour but de diminuer la mortalité. Mais quatre ans après son lancement quel est l'impact sur le parasite mais aussi sur l'homme et à plus grande échelle sur la société ?

## 2.6-L'impact sur le parasite

Dans plusieurs études, l'utilisation de molécules thérapeutiques dans le traitement ou la prévention du paludisme a mené à l'émergence de résistance. La première, citée précédemment, est celle de David Clyde, en Tanzanie, dans les années 50 où la pyriméthamine a été d'abord

administrée mensuellement dans la prévention de l'infection à *P. falciparum*. Les résultats obtenus ont montré un taux d'échec de 8% dès le troisième mois de traitement et 37% dès le cinquième. Devant ces chiffres croissants, le schéma d'administration a été réduit à une fois par semaine ce qui a été catastrophique avec 50% d'échec au bout d'un an de traitement [93]. L'évolution des résistances a été suivie pendant huit années au cours desquelles elles se sont étendues sur le territoire de manière circulaire. Le taux de résistance était de 25 à 40% dans un périmètre de 15 à 25 km, et de 3 à 15% dans un périmètre de 20 à 90 km. Au-delà de 90 km, les résistances étaient rares. Ce schéma, d'une émergence de résistance en réponse à une pression médicamenteuse et d'expansion rapide, est dû à une mutation d'un gène du parasite. En effet, 30 ans plus tard, grâce à l'avancée des techniques d'analyse moléculaire, il a été observé des mutations sur le gène codant pour l'enzyme dihydrofolate réductase. Ces mutations (pfdhfr) altèrent la forme de la cavité du site actif où les substrats et les inhibiteurs de la dihydrofolate réductase se lient, réduisant ainsi l'affinité de liaison de ces molécules [105]. Une simple mutation Ser→Asn sur le codon 108 confère une résistance modérée. L'addition d'une ou de deux mutations (triple mutant) suivantes Asn→Ile sur le codon 51 et Cys→Arg sur le codon 59 rend alors le parasite complètement résistant au traitement. Un dernier mutant a été observé en dehors du continent africain contenant deux ou trois des mutations citées au-dessus et une autre au niveau du codon 168 (Ile→Leu) ce qui aboutit à une résistance de très haut niveau [94]. Ces études génétiques ont montré que le mécanisme de sélection des résistances se fait de manière graduelle résultant à des mutants super-résistants.

Le même schéma d'émergence a été observé avec la résistance à la sulfadoxine. Les mutations (pfdhps) ont lieu dans la cavité du site actif de la dihydroptéroate synthétase. Les codons 437 (Ala→Gly) et 540 (Lys→Glu) sont les plus fréquemment identifiés lors des cas de résistances sur le continent africain [107].

L'association des trois mutations pfdhfr et pfdhps sont responsables de l'échec thérapeutique dans le traitement curatif de l'accès palustre de sulfadoxine-pyriméthamine [119]. Celles-ci apparaissent sous pression médicamenteuse localement et se diffusent rapidement.

Contrairement à la résistance aux anti-folates, la résistance à la chloroquine s'est révélée beaucoup plus complexe. En effet, cette dernière a été pour la première fois identifiée dans les années 50 au niveau des frontières entre le Panama et la Colombie ainsi qu'entre la Thaïlande et le Cambodge. De ces deux points, la chloroquino-résistance s'est lentement étendue pour arriver dans les années 90 sur le continent africain. Les mutations ont lieu principalement sur deux gènes : le premier encodant pour un transporteur membranaire de la vacuole digestive



(pfcrt) et le second, le multiple drug resistance 1 gene (pfmdr1), encodant pour une protéine analogue des P-glycoprotéine PGh1. Par ces changements, la chloroquine est alors expulsée de la vacuole dans laquelle est exercée son activité antipaludique. Bien souvent une seule mutation sur ces gènes ne suffit pas pour acquérir la résistance. Plusieurs sont nécessaires, c'est pourquoi l'émergence se fait plus lentement [108]. La chloroquine et l'amodiaquine font toutes les deux parties de la même famille chimique, les 4- aminoquinoléines. C'est pourquoi on peut s'attendre à une résistance croisée entre les deux molécules. Des études réalisées sur le continent africain ont affirmé cette théorie et mis en avant des mutations sur les deux gènes (pfcrt et pfmdr1) [120,121].

Dans la chimioprévention du paludisme saisonnier, la combinaison de trois principes actifs permet de diminuer le danger de l'émergence de résistances. Cependant, le risque zéro n'existe pas et une résistance au traitement prophylactique compromettrait tout le programme. L'OMS préconise d'ailleurs d'effectuer un suivi des marqueurs de résistance à ces molécules. En effet, le repérage précoce de résistance permettrait de les isoler et de préserver les autres zones géographiques non atteintes. Pour cela, les thérapeutiques concernées ne doivent plus être utilisées dans les zones à risque. Dans le cas de la chloroquino-résistance, des régions considérées comme totalement résistantes sont redevenues sensibles, après éviction de la chloroquine dans les schémas de prise en charge pendant plusieurs années [122]. Même si on sait maintenant qu'il est possible d'inverser le processus des résistances, cela prend du temps ce qui pourrait être préjudiciable au programme de lutte contre le paludisme. Le suivi est donc primordial et les premiers résultats semblent pour le moment évincer toute résistance au traitement.

Une étude réalisée entre 2008 et 2010, lors des campagnes de chimioprévention du paludisme saisonnier au Sénégal, a étudié la prévalence des marqueurs moléculaires de résistances aux médicaments. La quintuple mutation pfdhfr et pfdhps n'a pas été observée après les trois années de chimioprévention. L'analyse des mutations a révélé une augmentation de la mutation pfmdr1 sur le codon 86 sans diminution de l'efficacité du traitement. Néanmoins, la prévalence absolue des marqueurs moléculaires de résistance était plus faible dans les zones de chimioprévention. Ceci s'explique par la diminution du nombre d'infection à *P. falciparum* dans les zones traitées [124].

Le suivi des marqueurs moléculaires de résistance doit être régulier et renforcé dans les zones où est déployée la chimioprévention du paludisme saisonnier.



## **2.7- L'impact sur l'Homme**

L'objectif de la chimioprévention du paludisme saisonnier est de diminuer le nombre d'accès palustre. Cette problématique représente le premier impact sur les populations. Le second se situe sur l'immunité acquise. En effet, suite aux attaques répétées du parasite lors de l'enfance, les adultes ont alors une immunité contre le paludisme. Ce problème avait déjà été évoqué avant le lancement de la chimioprévention mais a-t-il un réel impact ?

## **2.8-Présentation des médicaments et gestion des commandes**

La combinaison de sulfadoxine- pyriméthamine (SP) et d'amodiaquine (AQ) utilisée dans le cadre de la CPS au Mali se présente sous forme de co-blister :

SPAQ 250/12.5 mg + AQ 75 mg pour les enfants de 3 à 11 mois

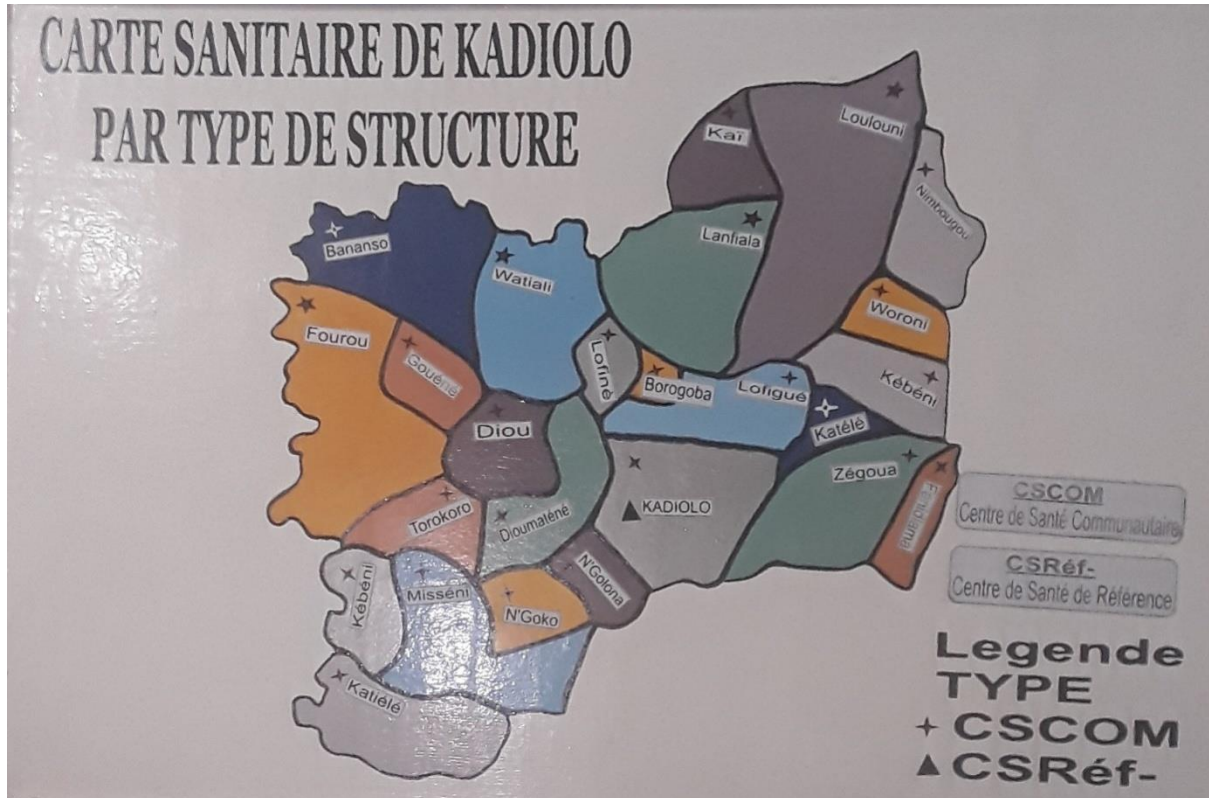
SPAQ 500/25 mg + AQ 150 mg pour les enfants de 12 à 59 mois

# **METHODOLOGIE**

## IV- METHODOLOGIE

### 1-CADRE D'ETUDE : LE CERCLE DE KADIOLO :

Notre étude s'est déroulée dans le district sanitaire de Kadiolo dans la région de Sikasso au Mali.



**Figure 14: District sanitaire de Kadiolo.**

#### 1.1-Histoire

L'histoire de Kadiolo a été marquée vers les années 1920 par l'existence de deux cantons : Le Folona, regroupant les anciens arrondissements de Kadiolo et de Misseni administré par Bakary Bamba.

Le Kaboïla regroupant les anciens arrondissements de Fourou et administré par Dramane Berthé.

Ces deux entités fusionnèrent par la suite en une seule pour donner naissance à la subdivision de Kadiolo. Les premiers occupants du chef-lieu furent les Malinkés dirigés par Mory Moussa, venu du cercle de Kangaba. A la longue le village fut peuplé progressivement par les Sénoufos à tel point que l'administration leur a été confiée par les Malinkés. Après une mésentente qui les a divisés pendant un certain temps, les populations Sénoufo finirent par s'unir. Cette union, appelée « Kandiolo », concept Sénoufo signifiant littéralement « coudre le village », a ainsi

donné son nom au village, qui par déformation est devenu « Kadiolo ». La circonscription fut érigée en cercle en 1961 (C/Kadiolo, 2002).

## **1.2-Géographie**

Le cercle de Kadiolo est situé à l'extrême sud du Mali, dans la région de Sikasso. Il est limité :

Au nord par le cercle de Sikasso.

A l'ouest par le Cercle de Kolondiéba.

Au sud par la République de la Côte d'Ivoire.

A l'est par la République du Burkina Faso.

### **1.2.1-Relief**

Le relief est peu accidenté : il est dominé à l'est par le contre-fort du massif de la Volta (200-300 m d'altitude) dans la commune de Loulouni. Au sud, dans la commune de Fourou se trouve un prolongement du Fouta Djallon.

### **1.2.2-Climat, végétation et faune**

Le climat est du type soudano-sahélien, avec des précipitations annuelles pouvant dépasser les 1000 mm (C/Kadiolo, 2002). On distingue deux principales saisons, à savoir :

Une saison sèche qui va de janvier à mai.

Une saison pluvieuse qui s'étend de mai à octobre.

A celles-ci s'ajoute une saison intermédiaire qui couvre la période de novembre et décembre.

La végétation est constituée par la savane arbustive parsemée de grands arbres et de hautes herbes pendant l'hivernage. Le long des cours d'eau, on assiste à la formation des forêts de galeries.

Le cercle compte deux forêts classées :

La forêt de Kambergue dans la commune de Fourou a une superficie de 14.184 ha (Primature,1985). La forêt de Louguani dans la commune de Misseni a une grande superficie forêt.

Le cercle de Kadiolo compte aussi 27 forêts villageoises.

La faune sauvage est constituée d'éléphants, d'antilopes, de pintades et de perdrix (C/Kadiolo, 2002).

### **1.2.3-Hydrographie**

Le cercle de Kadiolo est arrosé par de nombreuses rivières et affluents dont les plus importants sont :

La Bagoé qui sert de frontière naturelle entre les cercles de Kadiolo et de Kolondieba.

Le Zeguodougou, l'un des affluents qui sépare la commune de Kadiolo de celle de Misseni rendant l'accès de cette dernière très difficile, voire impossible pendant l'hivernage.

On y trouve aussi de nombreux lacs tels que : le Kambo, le Zale, le Katiorniba et le Lac Oule.

### **1.2.4-Voies et communication :**

La principale voie de communication est la voie terrestre avec la route nationale N°7 (RN7) bitumée de Sikasso à Zégoua et qui se prolonge en Côte d'Ivoire. Elle traverse le cercle sur 60 km. Une route non bitumée de 15 km permet l'accès à la ville de Kadiolo. Les autres routes sont tortueuses et latéritiques, parfois difficilement praticables durant la saison des pluies.

Une piste d'atterrissage utilisée par la compagnie d'exploitation de la mine existe à Siamia dans la commune de Fourou.

### **1.2.5-Population**

#### **1.2.5.1-Démographie**

Le cercle de Kadiolo comptait 139.880 habitants en 2001 avec une densité 23 habitants par km<sup>2</sup> (C/Kadiolo, 2002).

La population est essentiellement composée de Sénoufo (80%), Bambara, Peuhl et Samogo (Tangara, 2002).

#### **1.2.5.2-Flux migratoires**

Les mouvements migratoires sont intenses. Ils concernent les populations des régions du Nord venues s'installer à la recherche de terres fertiles et de pâturage d'une part et d'autre part l'exode des jeunes y compris les enfants vers les pays limitrophes notamment la Côte d'Ivoire à la recherche de gains pécuniaires.

La crise en Côte d'Ivoire fait aujourd'hui que les mouvements migratoires deviennent de plus en plus rares. Elle oblige les populations migrantes à regagner leurs pays.

### **1.3-Organisation administrative et politique**

Le cercle de Kadiolo compte 121 villages, repartis en 9 communes qui sont : Dioumaténé, Dyou, Fourou, Kaï, Kadiolo, Loulouni, Misseni, Nimbougou et Zégoua.

Le premier responsable administratif est le préfet. Ce préfet a comme collaborateur le préfet adjoint, les sous-préfets et les chefs des services techniques.

De même il existe une relation de collaboration entre le président du conseil de cercle et les maires des communes.

Les différents plans de développement communaux et du cercle élaborés sont adoptés par les conseils communaux et le conseil du cercle. Ces plans définitivement doivent être approuvés par le préfet qui veillera à leur conformité avec les textes de la politique nationale en vigueur.

### **1.4-L'économie**

Elle repose avant tout sur l'agriculture, l'élevage, la pêche et le commerce.

#### **1.4.1-L'agriculture**

Elle constitue la principale activité du cercle. Les principales cultures sont : le mil, le fonio, le maïs, l'arachide, l'igname, la patate et le coton. Le coton constitue la principale culture de rente ; sa production estimée pour la campagne 2000-2001 était de 18.729 tonnes (C/Kadiolo, 2002).

#### **1.4.2-L'élevage**

L'élevage est pratiqué à des degrés différents. Il concerne la volaille, les ovins, les caprins et les bovins. De plus en plus, des transhumants venus du nord du Mali ont tendance à s'installer au Sud à la recherche de pâturage.

#### **1.4.3-La pêche**

Elle se pratique de façon artisanale par la population riveraine. Toute la production est consommée localement. La pisciculture commence à se développer.

#### **1.4.4-Le commerce**

Les foires les plus importantes du cercle sont celles de Kadiolo ville, Zégoua, Misseni, Loulouni, Fourou et Kébéni.

Le commerce porte essentiellement sur les produits agricoles, les denrées de premières nécessités (sel, sucre, savon, tissus et volaille), du bétail et les pièces détachées des engins.

## **1.5-La Santé**

Sur le plan sanitaire le cercle de Kadiolo est divisé en 16 aires sanitaires, à savoir : Bananso, Dioumaténé, Dyou, Fourou, Kadiolo centrale, Kaï, Katiélé, Kébeni, Lanfiala, Lofigué, Loulouni, Misseni, Nimbougou, Ouatialy, Woroni et Zegoua. A Kadiolo ville, il existe un Centre de Santé de référence (CSRéf).

## **2-Période d'enquête**

- L'enquête s'est déroulée dans la période du 19 au 29 novembre 2017.

## **3-Type d'étude**

- Il s'agissait d'une étude transversale et descriptive, se portant sur les enfants de
- 3 mois à 7 ans (anniversaire) plus 4 mois.

## **4-Population d'étude**

La population était constituée des parents des enfants de 3 mois à 7 ans (anniversaire) plus 4 mois, habitant dans le district sanitaire de Kadiolo.

## **5-Critère d'inclusion**

Ont été inclus dans notre étude tous les enfants de 3 mois à 7 ans (anniversaire), et jusqu'à 4 mois, qui ont reçu ou pas la CPS et vivant dans le district sanitaire de Kadiolo.

## **6-Critère de non-inclusion**

N'ont pas été inclus dans notre étude les parents ou tuteurs d'enfants de 3 mois a 7 ans plus 4mois qui ont refusé de participer à l'étude.

Les parents des enfants hors de la tranche d'âge 3 mois a 7 ans plus 4 mois.

## **7- Taille d'échantillon et échantillonnage**

Pour une bonne précision sur l'estimation globale de couverture tout en permettant une précision raisonnable sur des estimations sous régionales et en tenant compte du fait que les enfants de moins de 7 ans d'âge pouvaient être interrogés, une taille de l'échantillon d'au moins 200 enfants était nécessaire soit 20 enfants par localités.

## **8-Collecte, saisie et analyse des données**

Les données ont été collectées sur des tablettes via le système ODK (*Open Data Kit*) ensuite transférées et gardées dans un serveur.

Des procédures avaient été mises en place pour assurer une bonne qualité des données. Un monitoring interne des données a été effectué et les requêtes générées ont été corrigées.

Les données ont été extraites du serveur soit format csv puis converties en fichier Microsoft Excel. Les logiciels d'analyse SPSS version 16 et STATA version 16.0 ont été utilisés pour l'analyse des données. Le test de Chi2 a été utilisé pour la comparaison des variables qualitatives. Le seuil de signification statistique a été fixé à 0,05.

## **9-Organisation et d'étude procédures**

### **9.1- Formation des enquêteurs & assurance qualité des données**

Une séance de formation des enquêteurs a été effectuée quelques jours avant le début de la collecte comprenant les modules ci-après :

#### **9.1.1-Formation aux techniques d'interview,**

#### **9.1.2-Appropriation et maîtrise approfondie du questionnaire,**

#### **9.1.3-Traduction du questionnaire en langue locale.**

## **10-Déroulement de l'enquête**

Une semaine à un mois après le dernier tour de la CPS en 2017, puis en 2018, une enquête auprès des ménages a été entreprise afin d'enregistrer les dates des doses CPS reçues, la même année. Un sondage de grappes en deux étapes a été utilisé pour fournir des estimations de la proportion d'enfants admissibles qui ont reçu 0, 1, 2, 3 ou 4 traitements de CPS. La CPS cible les enfants âgés de 3 à 59 mois. Les enfants qui ont reçu la CPS au premier passage de l'année, mais qui ont atteint leur 5<sup>ème</sup> anniversaire avant le dernier passage de CPS, ont continué de bénéficier de CPS pour l'année en question, mais n'ont pas été éligibles l'année suivante. Par conséquent, dans l'enquête, les enfants éligibles étaient définis comme ceux qui étaient âgés d'au moins quatre mois au moment de l'enquête (donc âgé d'au moins trois mois lors du 4<sup>ème</sup> tour de la CPS), et ceux âgés de moins de 5 ans (anniversaire) et 4 mois. Cependant, il était possible que les enfants plus âgés aient reçu la CPS et il était donc utile de les considérer. Par conséquent, dans l'enquête, tous les enfants âgés de moins de 7 ans au moment de l'enquête ont été inclus, et la date de naissance et l'âge étaient soigneusement notés



pour permettre l'estimation de la couverture dans la tranche d'âge cible. La taille de l'échantillon a été augmentée pour s'assurer que le nombre d'enfant dans la tranche d'âge cible éligible soit obtenue. Des précautions ont été prises pour obtenir la date de naissance exacte ; celle - ci a été notée sur la carte de santé de l'enfant, dans les cas où elle n'était pas disponible; l'âge de l'enfant a été estimé le précis que possible en utilisant un calendrier d'événements, et en se référant aux enfants même âge dans les alentours dont la date de naissance était connue. Les dates de doses CPS ont été enregistrées à partir de la carte CPS de l'enfant. La méthode EPI pour le choix des ménages.

## **11-Definitions opérationnelles**

### **-Description de la méthode EPI**

#### **Échantillonnage EPI : Version classique**

Dans un premier degré d'échantillonnage, des grappes (p. ex. villages) sont sélectionnés. A l'arrivée au centre d'une nouvelle grappe, l'enquêteur choisit une direction au hasard (p. ex. en jetant son crayon), détermine le nombre de ménages sur cette ligne et choisit également au hasard le ménage de départ (p. ex. à l'aide d'une table de nombres aléatoires). Ensuite, il enquête dans chaque ménage qui contient un individu de son groupe cible, jusqu'à ce que le nombre requis soit atteint. Ceci est répété dans un nombre suffisant de grappes.

-Couvertures rapportées lors des enquêtes : ceci est une enquête de validation auprès de ménages choisis de façon aléatoire par rapport à la couverture du traitement. La couverture rapportée lors des enquêtes vérifie la validité / précision de la couverture rapportée du traitement pour un ou plusieurs médicaments de la CP.

La couverture est exprimée en termes de pourcentage obtenu de l'équation suivante:  $(\text{Numérateur} / \text{dénominateur}) \times 100 = \text{Couverture} (\%)$

-saison de transmission : Période de l'année pendant laquelle la majeure partie de la transmission de l'infection palustre par les moustiques se produit.

-Cycle ou passage : c'est la campagne de distribution des médicaments CPS pendant 4 à 5 jours, au cours desquels les enfants de 3 à 59 mois recevront un traitement complet d'amodiaquine et sulfadoxine-pyriméthamine qui seront protégés du paludisme pour un mois.

- complétude : c'est l'état de ce qui est complet et entier, dans notre contexte il s'agit des enfants qui ont reçus lors d'un passage les doses complètes d'AQ et de SP sur trois jours.

-Réactions immédiates après la prise de médicament CPS :

Il s'agit des événements indésirables qui apparaissent chez l'enfant dans les 5 premières minutes après la prise des comprimés CPS.

-Les canaux de communication : les canaux de communications désignent tout simplement les différentes manières et les outils mis en œuvre pour transmettre un message.

-Observance : l'observance thérapeutique (en anglais adhérence) correspond à la mesure avec laquelle les patients suivent les instructions médicales, sorte d'adéquation entre prescription médicale et utilisation.

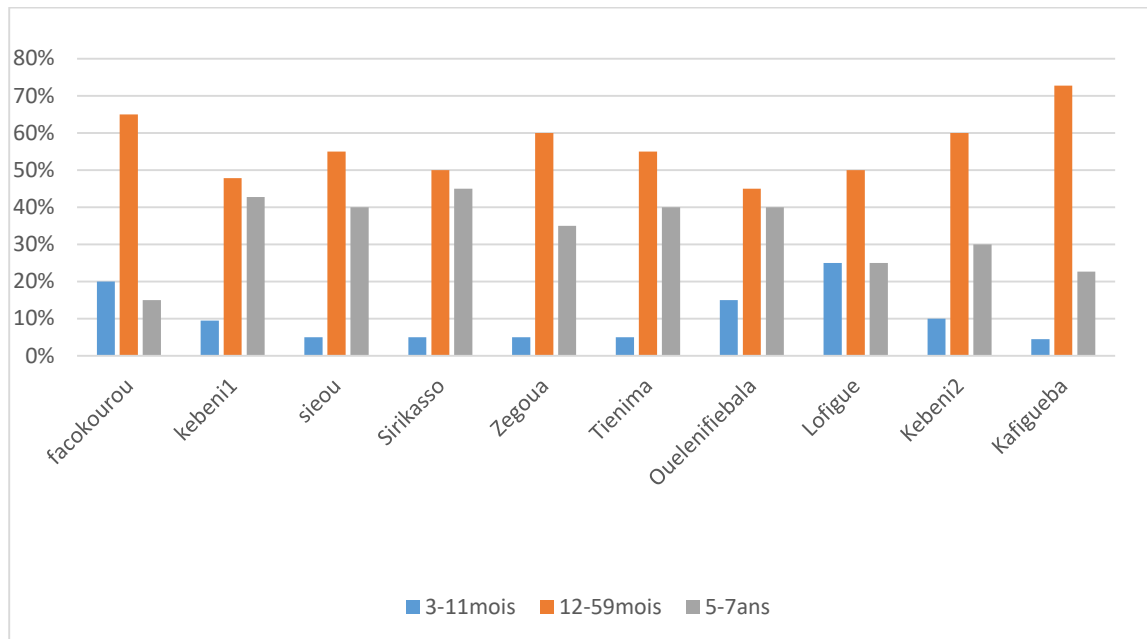
## **12- Considérations éthiques**

Le protocole d'étude a été approuvé par le comité d'éthique institutionnel de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS) : N° 2017/131/CE/FMPOS. Nous avons obtenu la permission communautaire des autorités locales. Nous avons obtenu le consentement éclairé des parents de tous les participants à l'étude. Nous avons veillé au respect de la confidentialité des données recueillies par l'attribution systématique d'un code unique à chaque enquêté.

# RESULTATS

## V- Résultats

### 1 -Caractéristique sociodémographique



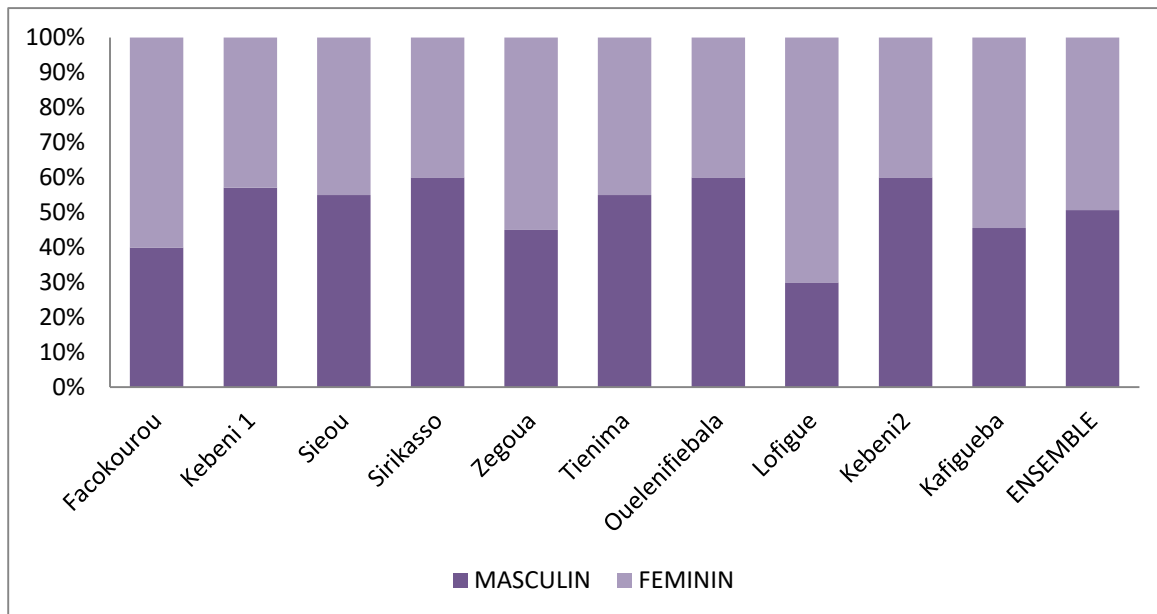
**Figure 15 : Répartition des enfants enquêtés par tranche d'âge et par village**

Dans l'ensemble, la répartition des enfants âgés de 3-11 mois et des enfants de 12-59 mois et ceux âgés de 5-7 ans est respectivement de 10,3%, 56,2% et 23,6%. Dans la tranche d'âge de 3-11 mois, le taux le plus élevé a été observé à Lofigué avec 25,0%, et le plus faible taux à Kafigueba avec 4,5%.

Dans la tranche d'âge de 12-59 mois, le taux le plus élevé a été observé à Kafigueba avec 72,7 et un taux plus bas à Oueliniefibala.

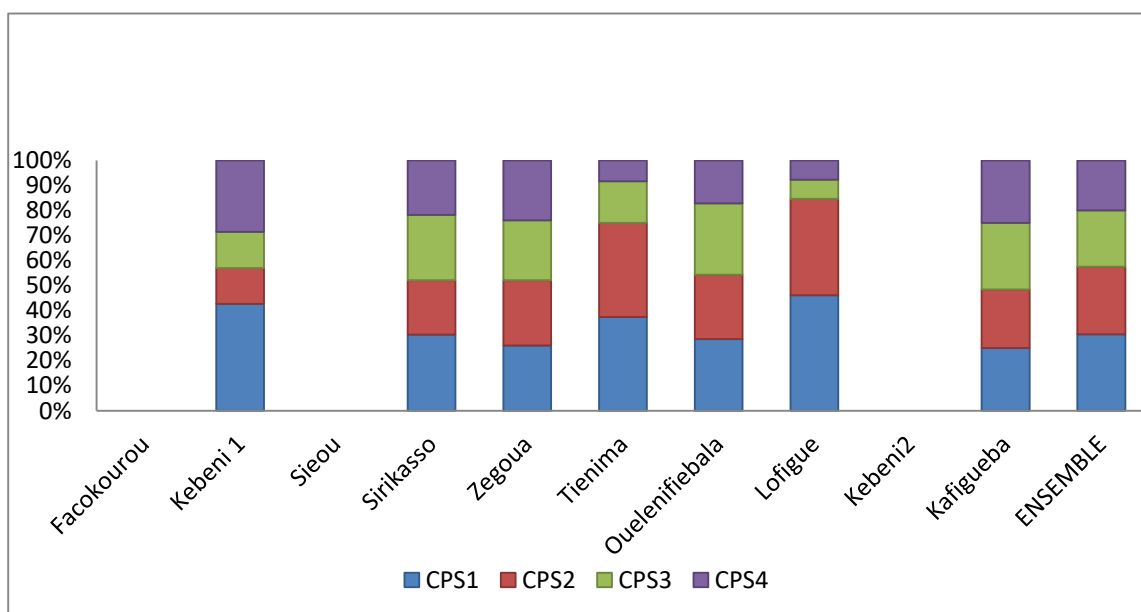
Dans la tranche d'âge de 5-7 ans, le plus élevé a été observé à Sirikasso avec 45,0% contre 9,1% à Kafigueba.

Dans notre enquête 50,7% des enfants étaient de sexe masculin. La sex-ratio était de 1,03 en faveur des garçons.



**Figure 16: Répartition des enfants enquêtés par sexe et par village**

## 2-Couverture CPS par cycle



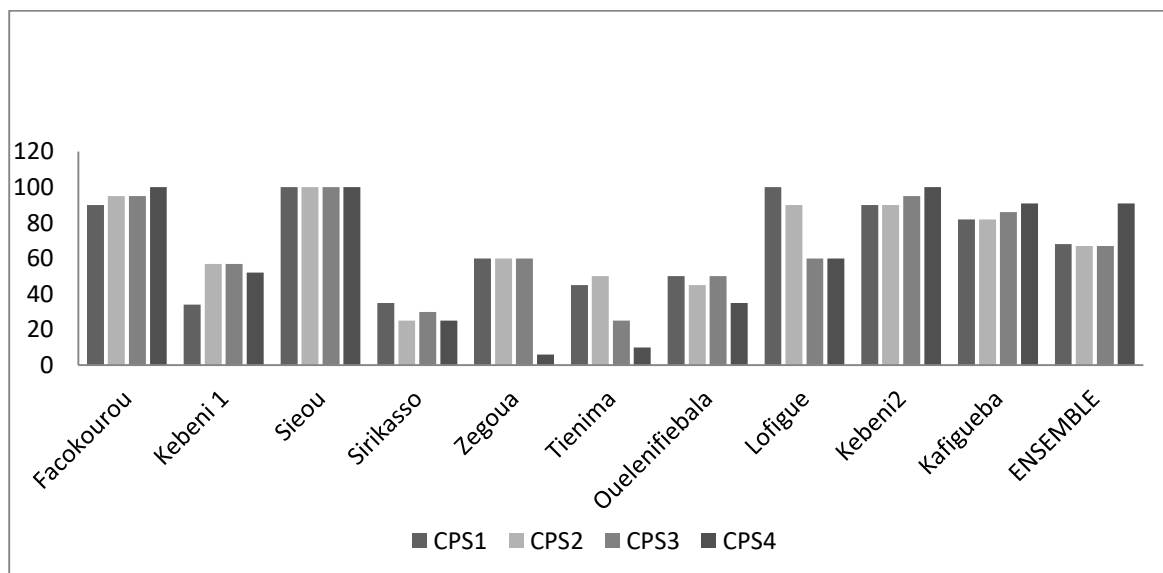
**Figure 17: Taux de couverture selon la carte CPS**

Selon l'examen des cartes CPS, au premier passage de la campagne CPS (CPS1), dans l'ensemble, le taux de couverture était de 33,9% (69/203). Le taux le plus élevé a été observé à Kafigueba avec 72,7% contre 0% à Facokoura, Sieou et Kebeni2.

A la deuxième campagne (CPS2), dans l'ensemble le taux de couverture était de 30,0% (61/203). Le taux le plus élevé a été observé à Kafigueba avec 68,2% contre 0% à Facokoura, Sieou et Kebeni2.

A la troisième campagne (CPS3), dans l'ensemble le taux de couverture était de 25,1% (51/203). Le taux le plus élevé a été observé à Kafigueba avec 77,3% contre 0% à Facokoura, Sieou et Kebeni2.

A la quatrième campagne (CPS4), dans l'ensemble le taux de couverture était de 22,2% (45/203). Le taux le plus élevé a été observé à Kafigueba avec 72,7% contre 0% à Facokoura, Sieou et Kebeni2.



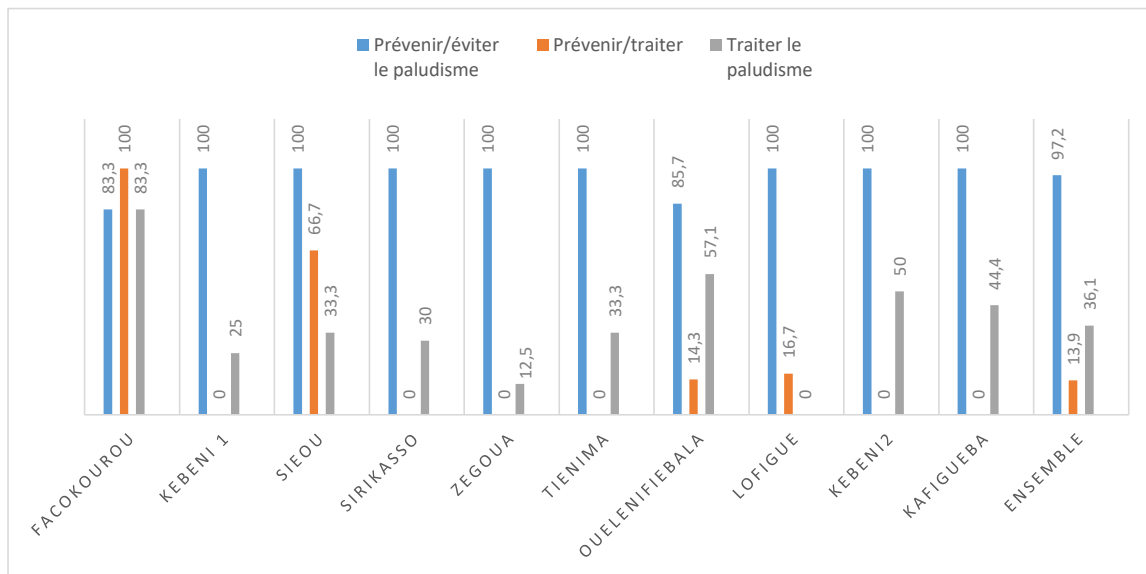
**Figure 18 : Taux de couverture selon la déclaration des parents**

Selon la déclaration des parents, à CPS1, dans l'ensemble le taux de couverture était de 67,5% (137/203). Le taux le plus élevé était de 100% et a été observé à Sieou et Lofigué contre 33,3% à Kebeni1.

A CPS2, le taux de couverture dans l'ensemble était de 66,5% (137/203). A Sieou 100 % des enfants ont reçu la CPS contre 25,0% à Sirikasso.

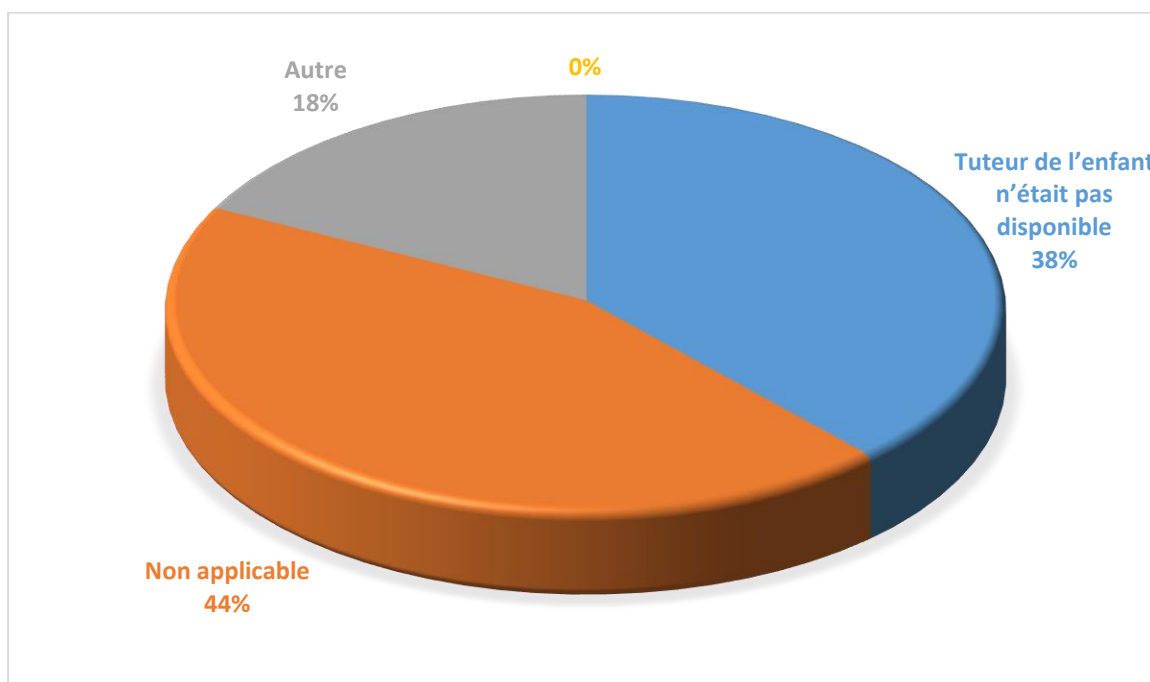
A CPS3, le taux de couverture dans l'ensemble était de 65,5% (133/203). Le taux le plus élevé a été observé à Facokourou et Kebeni2 avec 95,0% contre 25,0% à Tienima.

A CPS4, dans l'ensemble le taux de couverture était de 62,1% (126/203). Le taux le plus élevé a été observé à Facokourou, Sieou et Kebeni2 avec 100% contre 10% à Tienima.



**Figure 19 : Distribution des personnes enquêtées selon la compréhension des objectifs de la CPS**

Dans l'ensemble, 97,2% des femmes savaient que la CPS prévient le paludisme. Excepté Facokourou avec 83,3% et Oueliniefibala avec 85,7%, 100% forte des femmes enquêtées savaient que la CPS prévenait le paludisme.



### Figure 20 : Raisons pour lesquelles des enfants enquêtés n'ont pas reçu la CPS

La non disponibilité du tuteur des enfants pour l'administration de la CPS a été observé dans 38,2% des cas.

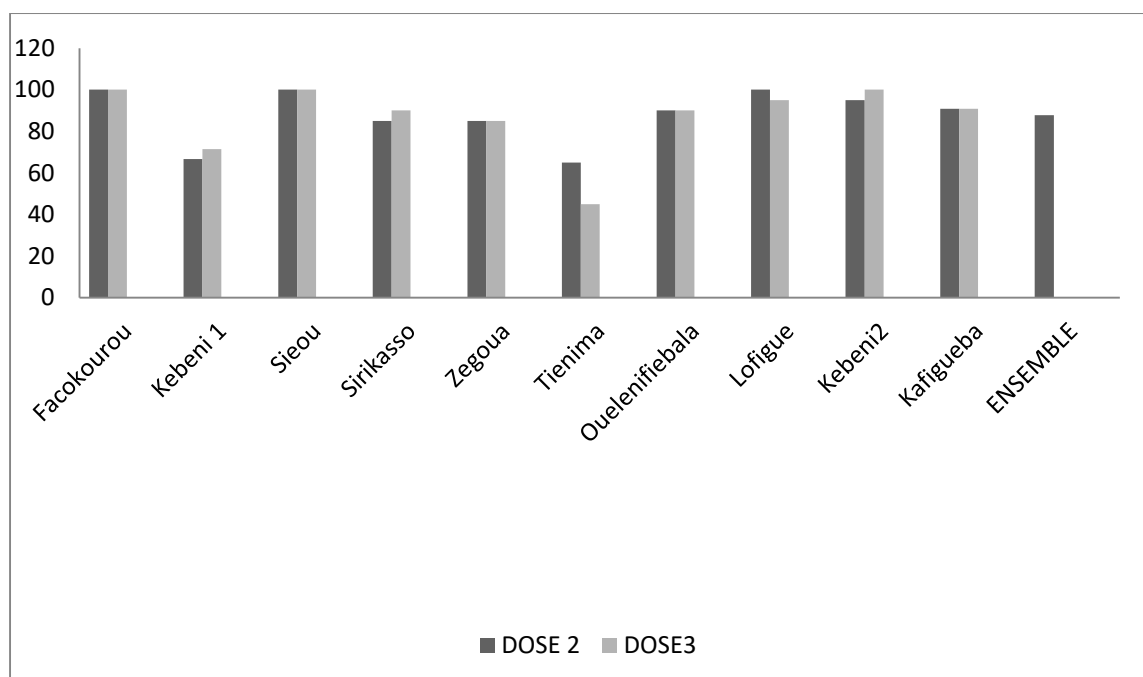
Tableau IV : Taux de couverture des moustiquaires chez les enfants enquêtés

	Effectif	Proportion des enfants qui ont passé la nuit dernière sous moustiquaire	TOTAL
Facokoura	20	100%	20
Kebeni1	18	85,7%	21
Sieou	20	100%	20
Sirikasso	20	100%	20
Zegoua	18	90.0%	20
Tienima	17	90,0%	20
Ouelinifiebala	20	100%	20
Lofigue	20	100%	20
Kebeni2	20	100%	20
Kafigueba	22	100%	22
Total	195	96,0%	203

Dans l'ensemble, 96,0 % des enfants avaient passé la nuit précédente sous moustiquaire.

Dans les villages enquêtés, 100% des enfants avaient passé la nuit de référence sous la moustiquaire, sauf à Kebeni1 où, on a eu 85,7%, et à Tienima avec 90,0 %





**Figure 21 : Niveau de complétude du traitement**

Au deuxième jour, 87,7% des enfants enquêtés et traités ont reçu le médicament. Le taux d'administration de la deuxième dose de médicament (AQ), variant de 66,7% à Kebeni1 à 100% à Facokourou, Sieou et Lofigue.

Au troisième jour 86,7% des enfants avaient reçu la dose 3 (AQ). Le taux d'administration de la troisième dose d'AQ variant de 45,0% à Tienima à 100% à Facokourou, Sieou et Kebeni2.

**Tableau V: Réaction immédiate aux médicaments à la première dose de CPS4**

Localités	A avalé mais a vomit tout le médicament immédiatement après	A avalé le médicament sans vomir / cracher	A avalé le médicament mais a recraché une partie immédiatement	Total
Facokoura	0 (0%)	20 (100%)	0 (0%)	20
Kebeni1	0 (0%)	15 (71,4%)	0 (0%)	21
Sieou	0 (0%)	20 (100%)	0 (0%)	20
Sirikasso	0 (0%)	18 (90,0%)	0 (0%)	20
Zegoua	1 (5,0%)	16 (80,0%)	0 (0%)	20
Tienima	0 (0%)	13 (65,0%)	0 (0%)	20
Ouelinifiebala	1 (5,0%)	17 (85,0%)	0 (0%)	20
Lofigue	0 (0%)	18 (90,0%)	2 (10,0%)	20
Kebeni2	0 (0%)	20 (100%)	0 (0%)	20
Kafigueba	0 (0%)	20 (90,9%)	0 (0%)	22
Total	2 (0,9%)	177 (87,1%)	2 (0,9%)	203

Dans l'ensemble, 87,1% des enfants ont avalés les médicaments de la CPS sans vomir /cracher.

Aucun enfant des localités de Facokourou, Sieou et Kebeni2 n'a vomit les médicaments de la CPS à la première campagne.

**Tableau VI: Réaction immédiate aux médicaments à la deuxième dose de CPS4**

LOCALITES	A avalé mais a vomit tout le médicament immédiatement après	A avalé le médicament sans vomir / cracher	A avalé le médicament mais a recraché une partie Immédiatement	Total
Facokoura	0 (0%)	20 (100%)	0 (0%)	20
Kebeni1	0 (0%)	14 (66,7%)	0 (0%)	21
Sieou	0 (0%)	20(100%)	0 (0%)	20
Sirikasso	0 (0%)	18 (90,0%)	0 (0%)	20
Zegoua	0 (%)	16(80,0%)	1 (5,0%)	20
Tienima	0 (0%)	13 (65,0%)	0 (0%)	20
Ouelinifiebala	0 (0%)	17 (85,0%)	1 (5,0%)	20
Lofigue	2 (10,0%)	18 (90,0%)	0 (0%)	20
Kebeni2	0 (0%)	20 (100%)	0 (0%)	20
Kafigueba	0 (0%)	20 (90,9%)	0 (0%)	22
Total	2 (0,9%)	176 (86,7%)	2 (0,9%)	203

Dans l'ensemble, 86,7% des enfants ont avalés les médicaments CPS sans vomir /cracher

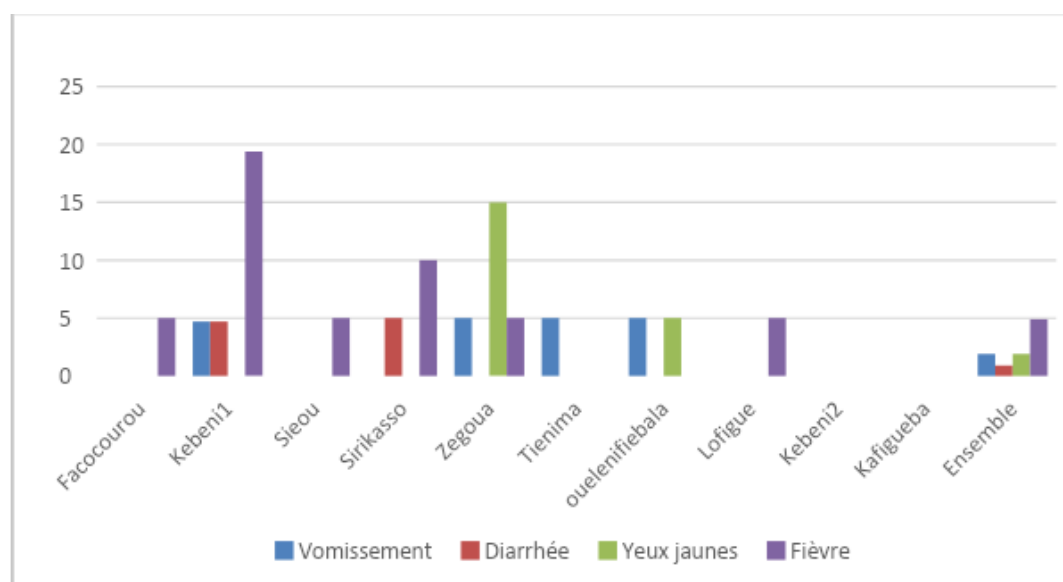
Aucun enfant de Facokourou, Sieou et Kebeni2 n'a vomit ni craché après l'administration des médicaments de la CPS lors de la deuxième campagne.

**Tableau IIIII : Réaction immédiate aux médicaments à la troisième dose de CPS4**

Localités	A avalé mais a vomit tout le médicament immédiatement après	A avalé le médicament sans vomir / cracher	A avalé le médicament mais a recraché une partie immédiatement	Total
Facoukoura	0(0%)	20(100%)	0(0%)	20
Kebeni1	0(0%)	15(71,4%)	0(0%)	21
Sieou	0(0%)	20 (100%)	0(0%)	20
Sirikasso	0(0%)	18(90,0%)	0(0%)	20
Zegoua	0(0%)	17(85,0%)	0(0%)	20
Tienima	0(0%)	9 (45,0%)	0(0%)	20
Ouelinifiebala	0 (0%)	17(85,0%)	1(5,0%)	20
Lofigue	1(5,0%)	17(85,0%)	1(5,0%)	20
Kebeni2	0(0%)	20(100%)	0(0%)	20
Kafigueba	0(0%)	20(90,9%)	0(0%)	22
Total	2(0,9%)	173(85,2%)	2(0,9%)	203

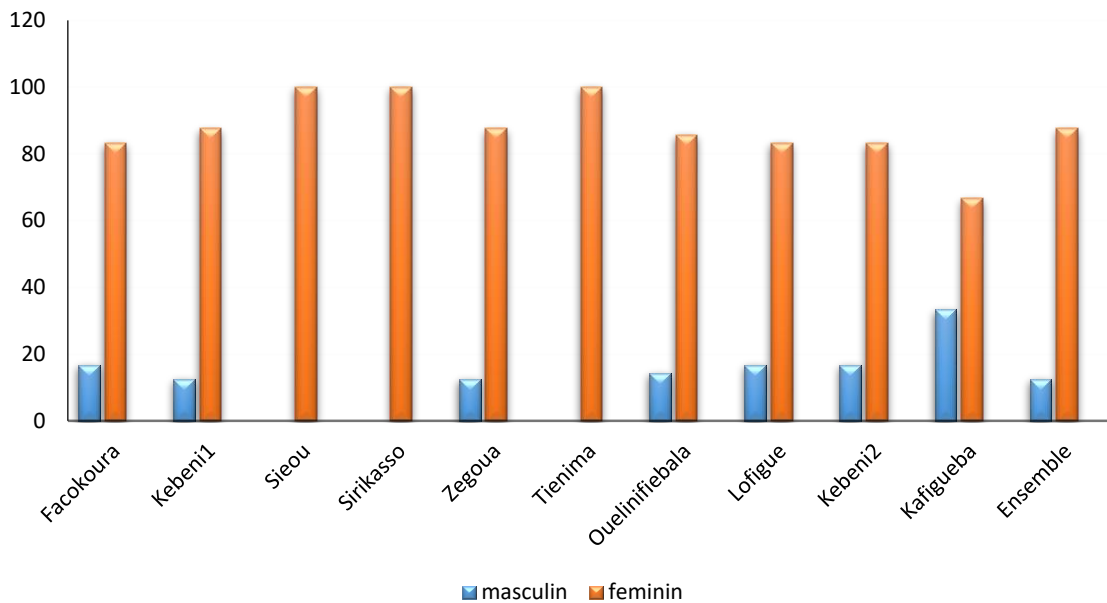
Dans l'ensemble, 85,2% des enfants ont avalés la deuxième dose d'amodiaquine de la CPS1 sans vomir ou craché.

Aucun enfant de Facokourou, Sieou et Kebeni2 n'a vomit ou craché la deuxième dose d'amodiaquine à la CPS4.



**Figure 22 : Proportion des enfants ayant fait une réaction suite à l'administration des médicaments de la CPS lors du dernier passage.**

Dans l'ensemble 1,9% des enfants ont fait un vomissement ; 0,9% ont fait une diarrhée ; 1,9% ont fait un ictère ; 4,9% ont fait la fièvre.



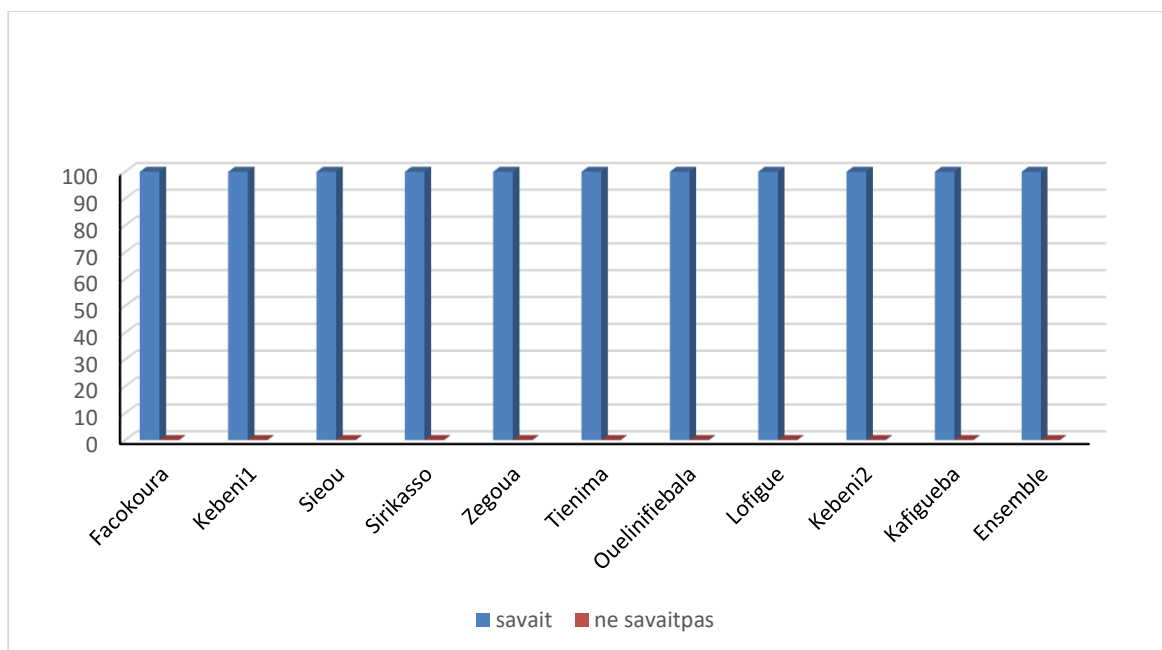
**Figure 23 : Répartition des tuteurs des enfants par rapport au sexe.**

Dans l'ensemble, 87,5% des tuteurs étaient des femmes.

**Tableau IVIII: Distribution du niveau d'alphabétisme des responsables d'enfants**

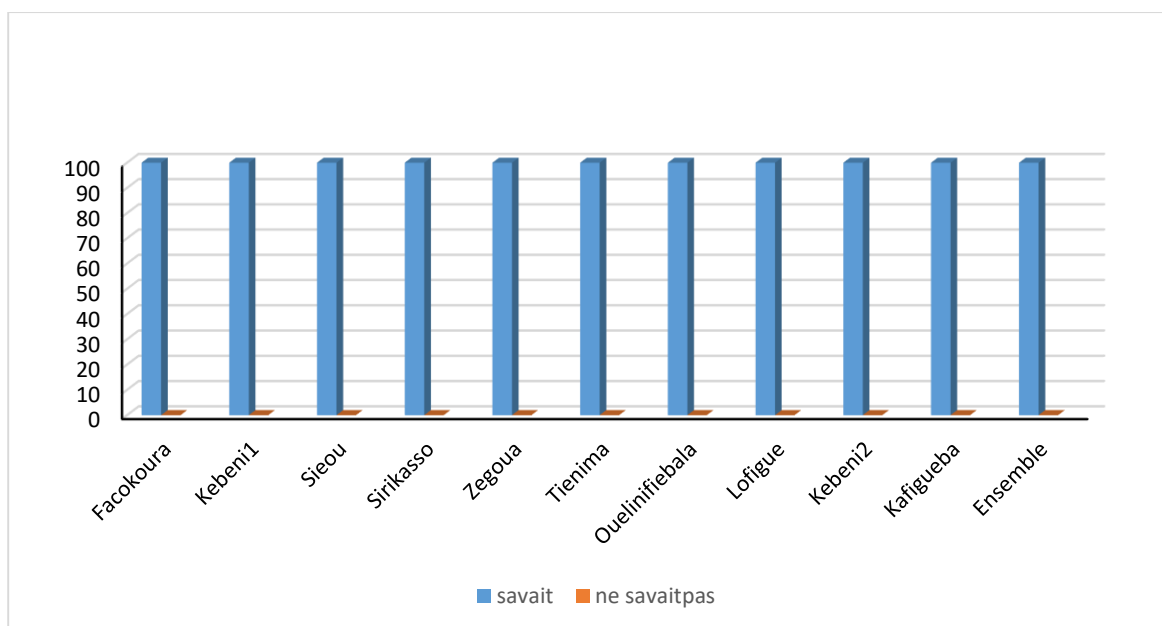
Localités	École formelle ou Coranique n	Pourcentage %
Facokoura	2	33,3%
Kebeni1	1	12,5%
Sieou	1	33,3 %
Sirikasso	2	20,0%
Zegoua	5	62,5%
Tienima	1	11.1%
Ouelinifiebala	0	0%
Lofigue	1	16,7%
Kebeni2	5	83,3%
Kafigueba	4	44,4%
Total	22	30,6%

Dans l'ensemble, 30,6% des tuteurs avaient fait soit l'école formelle soit l'école coranique. Le taux d'alphabétisation était de 83,3% à Kebeni2 contre 0% à Ouelinifiebala.



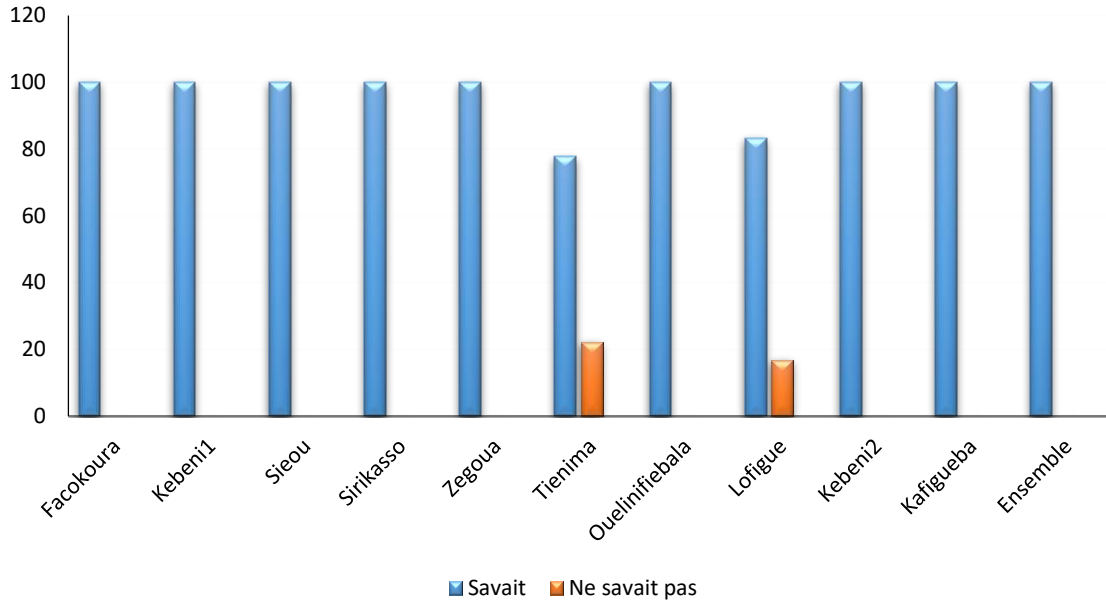
**Figure 24: Distribution des parents des enfants selon la connaissance du nombre de comprimés à prendre le 1<sup>er</sup> jour.**

Dans l'ensemble, 100% des tuteurs des enfants savaient qu'il fallait prendre 2 comprimés de médicaments de la CPS le premier jour.



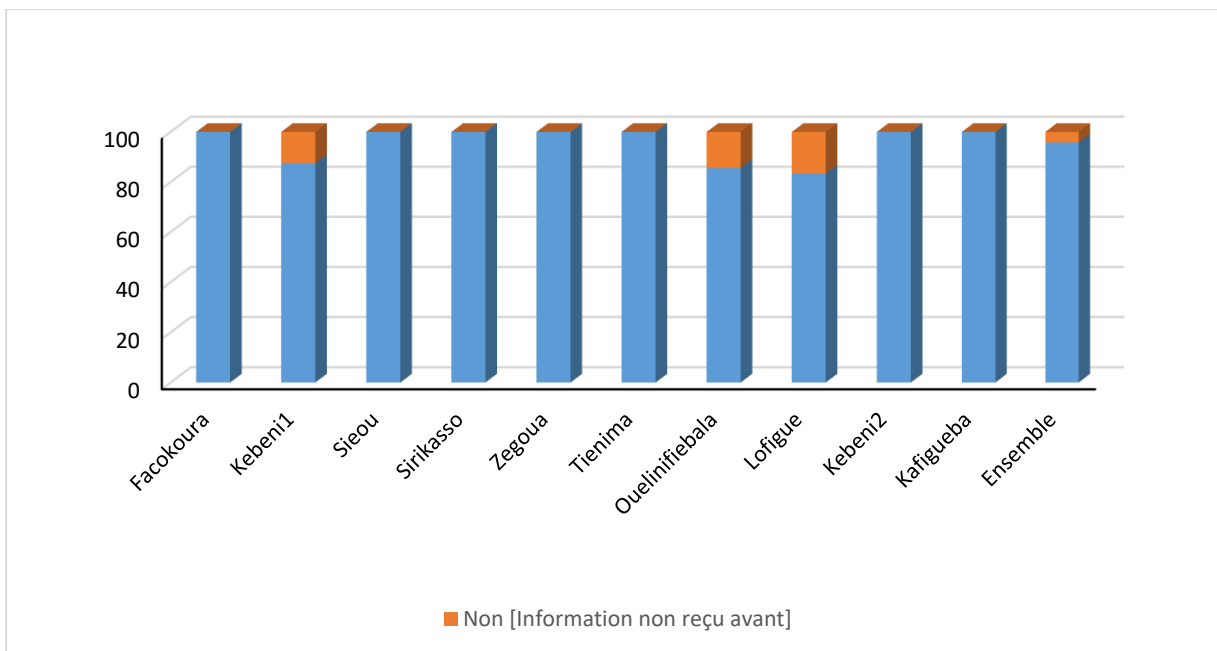
**Figure 25 : Connaissance de l'administration de l'amodiaquine le deuxième jour.**

Dans l'ensemble, 100% des tuteurs des enfants savaient qu'il fallait prendre 1 comprimé de médicament CPS le deuxième jour.



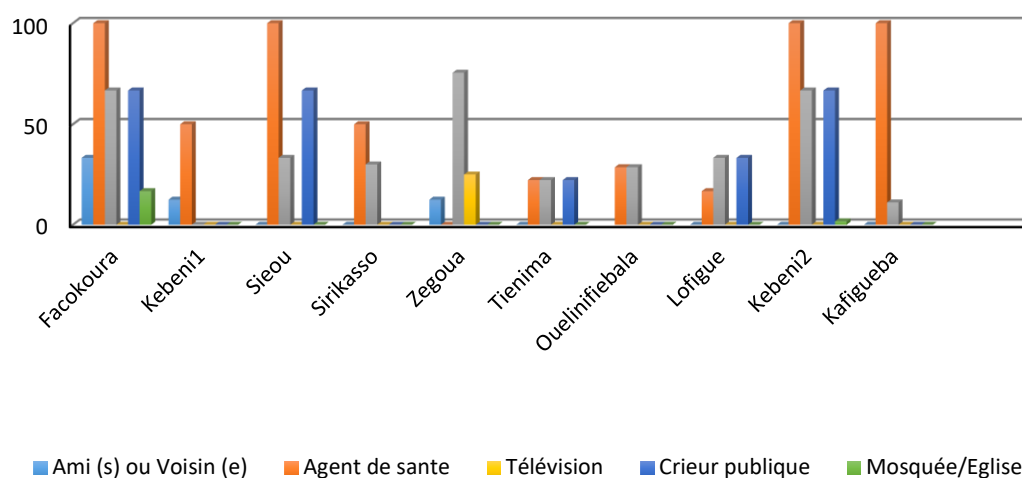
**Figure 26: Connaissance de l'administration de l'amodiaquine le troisième jour.**

L'ensemble des tuteurs (100%) des enfants savaient qu'il fallait prendre 1 comprimé de médicament de la CPS le troisième jour, sauf à Tienima où 77,7% le savait contre 83,3% à Lofigue.



**Figure 27 : Répartition des tuteurs des enfants selon l'information reçue sur la campagne CPS avant sa mise en œuvre**

Dans l'ensemble, 95,8% des tuteurs étaient informés sur la campagne CPS avant son exécution. A Facokourou, Sieou, Sirikasso, Kebeni2, Kafigueba 100% des parents des enfants ont déclaré avoir reçu l'information sur la campagne avant sa mise en œuvre.



**Figure 28: Répartition des parents des enfants selon la voix de communication par laquelle l'information a été reçue**

Dans l'ensemble 52,8% des tuteurs ont été informés par les agents de santé, 36,0% par la radio, 19,4% par les crieurs publics, 5,6% par les amis/voisins, 2,8% par la télévision et 2,8% par les mosquées ou les églises.

**Tableau IX : Répartition des tuteurs des enfants selon qu'ils aient reçu des explications sur la prise des comprimés des médicaments de la CPS par les agents distributeurs.**

Localités	Explications données		Total
	n	%	
Facokoura	6	100%	6
Kebeni1	4	50,0%	8
Sieou	3	100%	3
Sirikasso	7	70,0%	10
Zegoua	7	87,5%	8
Tienima	7	77,8%	9
Oueliniefbala	6	85,7%	7
Lofigue	4	66,7%	6
Kebeni2	6	100%	6
Kafigueba	9	100%	9
Total	59	81,9%	72

Dans l'ensemble, 81,9% des tuteurs avaient reçu des explications sur la prise des médicaments CPS, à Facokourou, Sieou, Kebeni2 et Kafigueba.

**Tableau X: Répartition des tuteurs des enfants selon qu'ils aient reçu des explications sur la conduite à tenir si l'enfant ne se sent pas bien.**

Localités	Explications reçues		Explications non reçues		Total
	n	%	n	%	
Facokoura	6	100%	0	0%	6
Kebeni1	4	50,0%	4	50,0%	8
Sieou	3	100%	0	0%	3
Sirikasso	7	70,0%	3	30,0%	10
Zegoua	7	87,5%	1	12,5%	8
Tienima	7	77,7%	2	22,3%	9
Oueliniefbala	6	85,7%	1	14,3%	7
Lofigue	4	66,7%	2	43,3%	6
Kebeni2	6	100%	0	0%	6
Kafigueba	9	100%	0	0%	9
Total	53	73,6%	19	26,3%	72

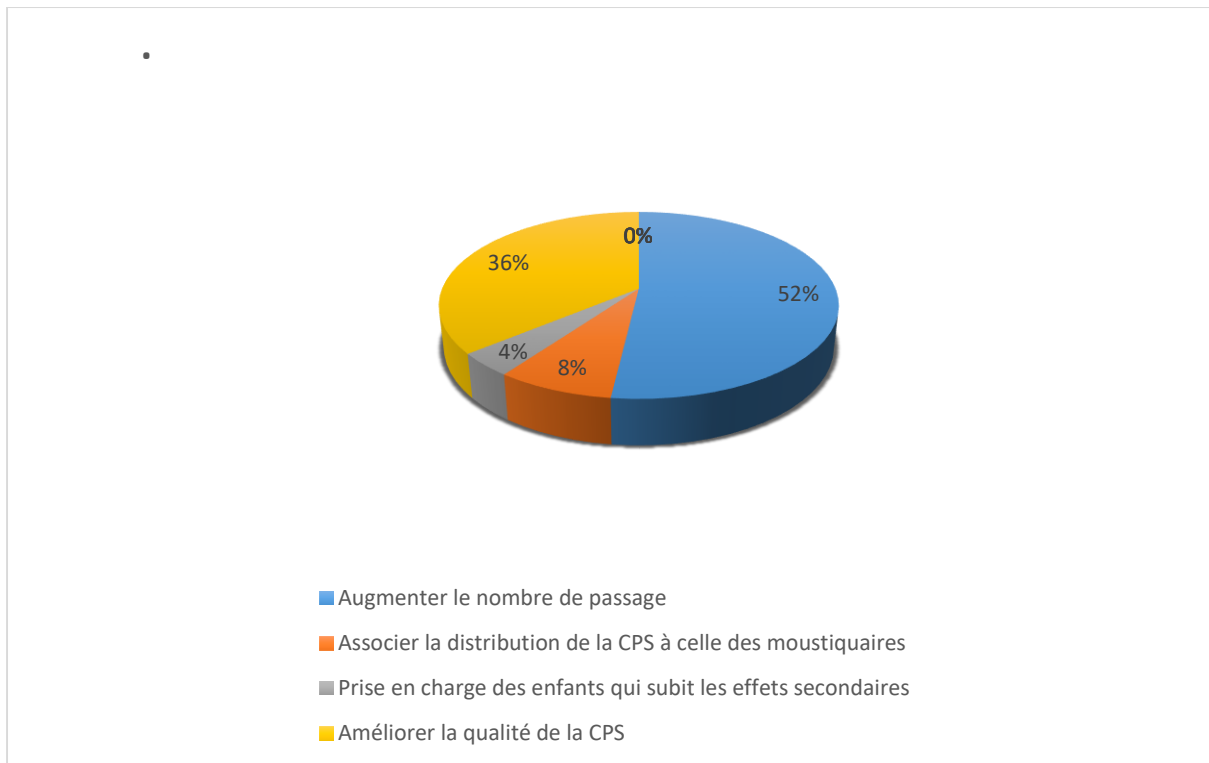
Dans l'ensemble, 73,6% des tuteurs avaient été informé par les distributeurs sur la conduite à tenir si l'enfant ne se sent pas bien. Le taux le plus élevé a été observé à Facokourou, Sieou, Kebeni2 et Kafigueba avec 100% contre 50% à Kebeni1.

**Tableau XI : Répartition des tuteurs par rapport selon qu'ils aient été informé des effets secondaires liés à la prise des médicaments par les agents distributeurs.**

Localités	Oui [Information reçue]		Total
	n	%	
Facokoura	6	100%	6
Kebeni1	3	37,5%	8
Sieou	3	100%	3
Sirikasso	7	70,0%	10
Zegoua	5	62,5%	8
Tienima	6	66,7%	9
Oueliniefbala	5	71,4%	7
Lofigue	2	33,3%	6
Kebeni2	6	100%	6
Kafigueba	9	100%	9
Total	52	72,2%	72

Dans l'ensemble, 72,2% des tuteurs des enfants avaient été informé par les distributeurs sur les effets secondaires de la CPS. Le taux élevé a été observé à Facokourou, Sieou, Kebeni2 et Kafigueba avec 100% contre 33,3% à Lofigue.





**Figure 29: Répartition des tuteurs des enfants selon les propositions d'amélioration des campagnes CPS.**

Dans l'ensemble, 23,6% des tuteurs des enfants étaient favorable à une amélioration de la CPS. Parmi eux, 18,0% souhaitent une augmentation du nombre de passages, 2,8% souhaitent associer la campagne CPS la distribution de moustiquaires, 1,4% souhaitent une prise en charge des effets secondaires des médicaments de la CPS.

# **COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS**

## VI-Commentaires et discussions

La chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) est une nouvelle stratégie de lutte contre le paludisme en phase d'introduction en Afrique de l'Ouest. Comme tous les programmes de santé publique, il est important que les programmes CPS soient observés, afin de s'assurer que l'intervention est exécutée efficacement, atteint les enfants qui en ont besoin et qu'elle soit sûre et efficace, et afin de mesurer l'impact de cette intervention.

En 2016, trois pays (Burkina Faso, Mali et Niger) sous un financement de la Banque Mondiale et avec la participation de l'organisation ouest-africaine de santé ont procédé à la mise en œuvre coordonnée dans la CPS dans les districts sanitaires frontaliers. Dans ce cadre, notre étude a porté sur l'évaluation de la couverture en CPS dans le district sanitaire de Kadiolo. Parmi les 203 enfants enquêtés, les enfants âgés de 12-59 mois étaient les plus représentés avec 56,2% (Figure 15). Le ratio dans l'ensemble était de 1,6 en faveur des filles. Les femmes représentaient 87,5% des tuteurs des enfants enquêtés (Figure 16). Dans l'ensemble, 30,6% des tuteurs avaient fait soit l'école formelle soit l'école coranique, ce taux était comparable à celui rapporté par I. Salissou et al au Niger en 2016 qui était de 24,9% [125]. Le taux d'alphabétisation le plus élevé a été observé à Kebeni2 avec 83,3% par contre aucun tuteur d'enfant enquêtés à Ouelinifiebala n'était alphabétisé (Tableau 7). Le taux de couverture selon la carte CPS dans l'ensemble était de 33,9% ; 30,0% ; 25,1% et 22,2% respectivement à la CPS1, CPS2, CPS3 et CPS4 (Figure 17). Ce taux était de 0% à Facokourou, Sieou et Kebeni2 de la CPS 1 à la CPS 4 (Figure 17). Le faible taux de couverture à l'examen de la carte CPS pourrait s'expliquer par un défaut de remplissage des cartes CPS par les agents distributeurs et les tuteurs des enfants et à une absence de distribution de carte CPS consécutive à un manque. Les taux les plus élevés ont été observés à Kafigueba avec 72,7% ; 68,2% ; 77,3% et 72,7% respectivement à la CPS1, CPS2, CPS3 et CPS4 (Figure 17).

Un accent particulier et des efforts doivent être entrepris pour la mise à disposition et le remplissage correcte des cartes CPS.

Selon la déclaration des parents, dans l'ensemble les taux de couverture de la CPS1 à la CPS4 étaient respectivement de 67,5% ; 65,1% ; 65,5% et 62,1%. Les taux les plus élevés ont été observés à Facokourou, Sieou et Kebeni2 où les taux étaient supérieurs ou égaux à 90% (Figure 18). Par contre les taux ont été enregistrés à Tienima, Kebeni1 où parfois le taux ne dépassait les 10%. Ces taux sont inférieurs à ceux d'El hadj et al en 2018 au Sénégal avec 92,07% [126]. A Kebeni 1 seulement 1 enfant sur 4 ont reçu la carte CPS, cet état de fait est dû au manque de carte.

Contrairement aux résultats de l'examen des cartes CPS où le taux de couverture était nul à Facokourou, Sieou et Kebeni2 ; l'interrogatoire des parents a permis de savoir que les enfants ont reçu les médicaments de la CPS, ici on doit signaler un réel problème de pointage des cartes par les parents au moment de la prise des 2 dernières doses , cet état de fait était accentué à Tienima et Kebeni 1. Les analyses ont révélé que dans l'ensemble, 97,2% des tuteurs des enfants enquêtés savaient que la CPS avait pour objectif de prévenir le paludisme (Figure 19). A l'exception des villages de Facokourou avec 83,3% et Oueliniefbala avec 85,7% ; l'ensemble des tuteurs (100%) des autres localités avaient que la CPS prévenait contre le paludisme (Figure 19). Cette observation pourrait être due aux campagnes de sensibilisation menées par le ministère de la santé à travers le PNLP et ses partenaires. La non disponibilité du tuteur des enfants pour l'administration de la CPS a été la principale raison de la non réception de la CPS avec 38,2% (Figure 20), contre ceux de S. DIOP et al au Sénégal en 2017 où les raisons de non administration étaient dominées par les effets secondaires avec 57,6% [127] . Les efforts doivent être soutenus pour encourager et exhorter les parents des tuteurs à être présent avec les enfants au moment du passage des agents distributeurs. Cette non disponibilité des parents pourrait être due aux travaux champêtres pour lesquels une importance primordiale est accordée par les parents des enfants. Quant à la complétude du traitement, 100% des enfants de Facokourou, Sieou et dans une certaine mesure de Lofigue avaient reçus les deuxième et troisième doses d'amodiaquine, (Figure 21). Dans l'ensemble le taux de complétude de la deuxième dose d'AQ était de 87,7% celui de la troisième dose de 86,7%. Des efforts doivent être investis pour que l'ensemble des enfants reçoivent la deuxième et la troisième d'AQ pour les futures campagnes CPS particulièrement dans les villages à faible taux de complétude comme Tienima (Figure 21). Dans 87,1%, les enfants n'ont présenté aucune réaction immédiate suite la prise de la première dose de médicaments au cours du quatrième passage (CPS4) (Tableau 5). Aucun enfant des localités de Facokourou, Sieou et Kebeni2 n'a vomit les médicaments de la CPS à la dernière campagne. A Lofigué, 10% des enfants ont avalé et recraché immédiatement une partie des médicaments. A Zégoua et Oueliniefbala, 5% des enfants ont avalé et recraché immédiatement les médicaments (Tableau 6). Ce constat atteste d'une bonne acceptabilité des médicaments de la CPS par les enfants. Respectivement suite à l'administration de la deuxième et de la troisième dose d'AQ de la CPS, 86,7 et 85,2% des enfants n'ont ni vomi ni craché le médicament (Tableaux 6 et 7). Quant aux réactions après l'administration des médicaments à la CPS4, 1,9% de cas de vomissement ont été observés contre 0,9% de diarrhée ; 1,9% d'ictère. La réaction majeure observée par les parents était la fièvre avec 4,9% (Figure 22), ces taux diffèrent

de celui de El hadj et al en 2018 au Sénégal avec 21% de vomissement, 9% de cas de diarrhée, 2,5% d'ictère, et 18% de fièvre [126].

Nous nous sommes intéressés à la dernière campagne (CPS4) car la probabilité est plus élevée que les parents des enfants se rappellent de celle-ci que des précédentes.

Nous n'avons observé aucun événement indésirable majeur comme le syndrome de Lyell et Steven Janson.

Dans l'ensemble, 100% des tuteurs des enfants savaient qu'il fallait prendre 2 comprimés de médicament CPS le premier jour de la campagne (Figure 24).

De même pour le deuxième jour de la campagne, 100% des tuteurs des enfants savaient qu'il fallait prendre 1 comprimé (Figure 25). Pour le troisième jour de la campagne, à l'exception des villages des Tienima avec 77,7% et 83,3% à Lofigue, 100% des tuteurs des enfants savaient qu'il fallait prendre 1 comprimé (Figure 26), ces taux sont comparables à celui de S. DIOP et al au Sénégal en 2017 où les doses étaient connues par les tuteurs des enfants à 78,5% [127].

L'ensemble (100%) des tuteurs des enfants savaient qu'il fallait prendre 1 comprimé de médicament de la CPS le troisième jour, sauf à Tienima et Lofigue où les taux de connaissance étaient respectivement de 77,7% et 83,3%.

A Facokourou, Sieou, Sirikasso, Kebeni2 et Kafigueba, 100% des parents des enfants ont déclaré avoir reçu l'information sur la campagne avant sa mise en œuvre. Dans l'ensemble ce taux était de 95,8%. Ce taux élevé plaide en faveur d'une bonne campagne d'information sur la CPS avant sa mise en évidence de la campagne CPS. Il faut signaler qu'au niveau du PNLN il existe une cellule chargée de la communication, de la sensibilisation et de la mobilisation sociale qui travaille en synergie avec le CNIÉCS (Centre National d'Information d'Éducation et de Communication pour la Santé) du ministère de la santé pour une bonne réussite des campagnes CPS.

Comme source d'information les agents de santé représentaient 52,8% ; la radio 36,0% ; les crieurs publics 19,4%, les amis et voisins 5,6% ; 2,8% pour la télévision et 2,8% pour les lieux de culte (mosquée et église), (Figure 28).

Dans l'ensemble, 81,9% des tuteurs avaient reçu des explications sur la prise des médicaments CPS par les agents distributeurs. Ce taux était de 50% à Kebeni1 où les taux de couverture sont aussi faibles (Tableau IX).

A Facokourou, Dieou et Kebeni2, l'ensemble des tuteurs (100%) des enfants avaient été informé de conduite à tenir si l'enfant ne se sentait pas bien. Dans l'ensemble ce taux était de 73,6% contre 50% à Kebeni1 (Tableau X).

Une attention particulière doit être accordée à la formation des agents distributeurs de cette localité.

Toujours l'ensemble des tuteurs des enfants des localités de Facokourou, sSieou et Kebeni2 avaient été informé des effets secondaires des médicaments de la CPS. Dans l'ensemble ce taux était de 72,2% contre 33% à Lofigue. Les taux élevés d'information des tuteurs des effets par rapport à la conduite à tenir si l'enfant ne sentait pas bien et sur les effets secondaires et de couverture CPS selon la déclaration des parents observés dans les localités de Facokourou, Sieou et Kebeni2 attestent du bon travail des agents distributeurs de ces localités.

Dans l'ensemble, 23,6% des tuteurs des enfants étaient favorable à une amélioration de la CPS. Parmi eux, 18,0% souhaitent une augmentation du nombre de nombre de passage, 2,8% souhaitent associer la campagne CPS à la distribution de moustiquaires et 1,4% souhaitent une prise en charge des effets secondaires des médicaments de la CPS.

# **CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

## **VII- CONCLUSION**

La CPS est une stratégie assez bien connue des parents des enfants du district sanitaire de Kadiolo. Le taux de couverture était relativement élevé; les médicaments CPS étaient facilement avalés par les enfants. Les effets secondaires liés aux médicaments étaient minimes. Des efforts doivent être consentis pour améliorer les indicateurs de performance de la CPS.

## **VIII- RECOMMANDATIONS**

### **Aux autorités sanitaires**

- Renforcer les messages à transmettre aux parents des enfants par les agents distributeurs
- Assurer de la disponibilité partout des cartes CPS avant la campagne.
- Renforcer le message sur l'intérêt du remplissage correct des cartes CPS par les agents distributeurs et les parents des enfants
- Renforcer les visites de supervision au cours des campagnes CPS.
- Maintenir et renforcer la sensibilisation des parents pour une amélioration des indicateurs de performance de la CPS.

### **Aux agents distributeurs**

- Renforcer l'Information des parents des enfants sur la conduite à tenir si les enfants ne sentent pas bien après administration des médicaments de la CPS
- Remplir correctement les supports de collecte de données
- Apprendre et expliquer davantage aux parents le remplissage de la carte CPS.

### **Aux parents des enfants**

- Garantir la présence d'un adulte avec les enfants dans les familles lors des campagnes CPS



# **BIBLIOGRAPHIE**

## IX- BIBLIOGRAPHIE

1. Guilbert Cécile. Chimio-prévention du paludisme saisonnier. Lille France  
<https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/f2ac7c0a-6c64-4c8f-a6b9-5c2369c29e15>
- 2...Greenwood BM, Fidock DA, Kyle DE, Kappe SH, Alonso PL, Collins FH, Duffy PE : Malaria : progress, perils, and prospects for eradication. J Clin Invest. 2008, 118 : 1266-1276. 10.1172/JCI33996., 2 % % % % % % % %
3. Rapport OMS 2018
4. WHO. policy recommendation : Seasonal malaria chemoprevention (SMC) for Plasmodium falciparum malaria control in highly seasonal transmission areas of the Sahel sub-region in Africa March 2012. 2012 ; Available from :  
[http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who\\_smc\\_policy\\_recommendation/en/](http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who_smc_policy_recommendation/en/)  
(consulté le 2/02/2020)
5. EDSM-Vet EIPM 2015
6. EIPM. Enquête sur les Indicateurs du Paludisme. 2015 ; Available from :  
<https://www.dhsprogram.com/pubs/pdf/MIS24/MIS24.pdf> (Consulté le 02/02/2020)
7. PNL. PLAN STRATEGIQUE DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME 2013-2017. 2013 ; Available from :  
<http://mail.cnom.sante.gov.ml/docs/PStrag%202013-17PNLP.pdf> (consulté le 02/02/2020.
8. Sournia J-C. Histoire de la médecine. Paris, France : La Découverte, DL 1997 ; 1997. 358 p.
9. OMS : Module de formation sur la prise en charge du paludisme. WHO. Consulté le 5.11.14. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241503976/fr/>
10. JOSSERAND DEBACKER M. PALUDISME : HISTORIQUE, MYTHES, CROYANCES ET IDEES RECUES [Thèse d'exercice]. [France] ; 2000.
11. Hippocrate, Grmek MD, Pellegrin P. De l'art médical. Gourevitch D, editor. Paris, France: Librairie générale française; 1994. 606 p.
12. Laveran ACL. Nature parasitaire des accidents de l'impaludisme : description d'un nouveau parasite trouvé dans le sang des malades atteints de fièvre palustre. J.-B. Baillière. Paris, France; 1881.
13. WHO : Malaria, mosquitoes and the legacy of Ronald Ross. WHO. Consulté le 01.05.16. <http://www.who.int/bulletin/volumes/85/11/04-020735/en/>

14. Mouchet J, Gentilini M. Biodiversité du paludisme dans le monde. Montrouge, France: J. Libbey Eurotext; 2004. xxx+428 p.
15. Faire reculer le paludisme (RBM) - Mandat du Partenariat RBM. Consulté le 04.12.14. <http://www.rbm.who.int/fr/about/rbmmandate.php>
16. WHO | World Malaria Report 2014. WHO. Consulté le 12.04.15  
[http://www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report\\_2014/report/en/](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/report/en/)
17. Carnevale P, Robert . Les anophèles biologie, transmission du plasmodium et lutte antivectorielle. Marseille: IRD; 2009.
18. Bruneel F, Pays J-F. Paludisme. Gachot B, editor. Paris, France: Doin éd.; 2004. xix+110 p.
19. InVS. Grossesse, Moustiques, Paludisme, Dengue et Chikungunya: risques et prévention. 2009. Consulté le 12.04.15.  
[http://www.invs.sante.fr/international/notes/grossesse\\_moustiques.pdf](http://www.invs.sante.fr/international/notes/grossesse_moustiques.pdf)
20. WHO | World Malaria Report 2015. Consulté le 23.04.16.  
<http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/report/en/>
21. Miller LH, Mason SJ, Clyde DF, McGinniss MH. The Resistance Factor to Plasmodium vivax in Blacks. N Engl J Med. 1976 Aug 5;295(6):302–4.
22. Collins WE, Jeffery GM. Plasmodium malariae: Parasite and Disease. Clin Microbiol Rev. 2007 Oct;20(4):579–92.
23. AMBROISE-THOMAS P, CARNEVALE P, FELIX H, MOUCHET J. Le paludisme. Elsevier Masson. 1984. Archives
24. Baldwin MR, Li X, Hanada T, Liu S-C, Chishti AH. Merozoite surface protein 1 recognition of host glycoporphin A mediates malaria parasite invasion of red blood cells. Blood. 2015 Jan 1;blood – 2014–11 – 611707.
25. Professeur Aliouat. Cours de Parasitologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille. 2012.
26. WHO : Eliminating malaria. WHO. Consulté le 25.04.16.  
<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/eliminating-malaria/en/>
27. Cairns M, Roca-Feltre A, Garske T, Wilson AL, Diallo D, Milligan PJ, et al. Estimating the potential public health impact of seasonal malaria chemoprevention in African children. Nat Commun. 2012 Jun 6;3:881.
28. OMS : Rapport 2013 sur le paludisme dans le monde. WHO. Consulté le 05.11.14.  
[http://www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report\\_2013/report/fr/](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2013/report/fr/)

29. Ihekwereme CP, Esimone CO, Nwanegbo EC. Hemozoin Inhibition and Control of Clinical Malaria. *Adv Pharmacol Sci*. 2014.
30. Pilly E. *Maladies Infectieuses et Tropicales*. 23<sup>ème</sup> éd. Vivactis Plus; 2012.
31. World Health Organization. Management of severe malaria: a practical handbook. Geneva: World Health Organization; 2012.
32. WHO : Guidelines for the treatment of malaria. Third edition. WHO. Consulté le 14.07.15.<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>
33. Branch OH, Udhayakumar V, Hightower AW, Oloo AJ, Hawley WA, Nahlen BL, et al. A longitudinal investigation of IgG and IgM antibody responses to the merozoite surface protein-1 19-kiloDalton domain of *Plasmodium falciparum* in pregnant women and infants: associations with febrile illness, parasitemia, and anemia. *Am J Trop Med Hyg*. 1998 Feb 1;58(2):211–9.
34. Gay F, Zougbedé S, N'Dilimabaka N, Rebollo A, Mazier D, Moreno A. Cerebral malaria: What is known and what is on research. *Rev Neurol (Paris)*. 2012 Mar;168(3):239–56.
35. Craig A, Scherf A. Molecules on the surface of the *Plasmodium falciparum* infected erythrocyte and their role in malaria pathogenesis and immune evasion. *Mol Biochem Parasitol*. 2001 Jul;115(2):129–43.
36. Dondorp AM, Ince C, Charunwatthana P, Hanson J, Kuijten A van, Faiz MA, et al. Direct In Vivo Assessment of Microcirculatory Dysfunction in Severe *Falciparum* Malaria. *J Infect Dis*. 2008 Jan 1;197(1):79–84.
37. Pipitaporn B, Sueblinvong T, Dharmkrong-at A, Udomsangpetch R. Rosetting of *Plasmodium falciparum* required multiple components of the uninfected erythrocytes. *Asian Pac J Allergy Immunol Launched Allergy Immunol Soc Thail*. 2000 Mar;18(1):29– 35.
38. Wassmer SC, Taylor T, MacLennan CA, Kanjala M, Mukaka M, Molyneux ME, et al. Platelet-Induced Clumping of *Plasmodium falciparum*-Infected Erythrocytes from Malawian Patients with Cerebral Malaria—Possible Modulation In Vivo by Thrombocytopenia. *J Infect Dis*. 2008 Jan 1;197(1):72–8.
39. Idro R, Jenkins NE, Newton CR. Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria. *Lancet Neurol*. 2005 Dec;4(12):827–40.
40. WHO : IMCI chart booklet. WHO. Consulté le 14.07.15  
[http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/IMCI\\_chartbooklet/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/IMCI_chartbooklet/en/)
41. Delaunay P, Estran-Pomares C, Marty P. Diagnostic du paludisme : frottis sanguin, goutte épaisse et tests antigéniques. *Médecine Mal Infect*. 2008 Jun;38:S121–3.

- 42.OMS : Accès universel aux tests diagnostiques du paludisme. Manuel pratique. WHO. Consulté le 14.07.15. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241502092/fr/>
- 43.Nyunt MH, Kyaw MP, Win KK, Myint KM, Nyunt KM. Field evaluation of HRP2 and pan pLDH-based immunochromatographic assay in therapeutic monitoring of uncomplicated falciparum malaria in Myanmar. *Malar J.* 2013;12:123.
- 44.Obonyo CO, Taylor W, Ekvall H, Kaneko A, Ter Kuile F, Olliaro P, et al. Effect of artesunate plus sulfadoxine-pyrimethamine on haematological recovery and anaemia, in Kenyan children with uncomplicated, Plasmodium falciparum malaria. *Ann Trop Med Parasitol.* 2007 Jun;101(4):281–95.
- 45.Obonyo CO, Ochieng F, Taylor WRJ, Ochola SA, Mugitu K, Olliaro P, et al. Artesunate (verif)plus sulfadoxine-pyrimethamine for uncomplicated malaria in Kenyan children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2003 Oct;97(5):585–91.
- 46.Priotto G, Kabakyenga J, Pinoges L, Ruiz A, Eriksson T, Coussement F, et al. Artesunate (verif)and sulfadoxine-pyrimethamine combinations for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Uganda: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2003 Jun;97(3):325–30.
- 47.Von Seidlein L, Milligan P, Pinder M, Bojang K, Anyalebechi C, Gosling R, et al. Efficacy of artesunate plus pyrimethamine-sulphadoxine for uncomplicated malaria in Gambian children: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2000 Jan 29;355(9201):352–7.
- 48.Artemisia — Roll Back Malaria. Consulté le 04.09.15. <http://www.rollbackmalaria.org/commodity-access/acts-1/artemisia>
- 49.German PI, Aweeka FT. Clinical pharmacology of artemisinin-based combination therapies. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(2):91–102.
- 50.Mwesigwa J, Parikh S, McGee B, German P, Drysdale T, Kalyango JN, et al. Pharmacokinetics of Artemether-Lumefantrine and Artesunate-Amodiaquine in Children in Kampala, Uganda. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Jan;54(1):52–9.
- 51.eVIDAL. Consulté le 07.09.15. <http://www.evidal.fr/showReco.html?recoId=1845>
- 52.Hatz C, Soto J, Nothdurft HD, Zoller T, Weitzel T, Loutan L, et al. Treatment of Acute Uncomplicated Falciparum Malaria with Artemether-Lumefantrine in Non-immune Populations: A Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Study. *Am J Trop Med Hyg.* 2008 Feb 1;78(2):241–7.

53. Stohrer JM, Dittrich S, Thongpaseuth V, Vanisaveth V, Phetsouvanh R, Phompida S, et al. Therapeutic efficacy of artemether-lumefantrine and artesunate-mefloquine for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Luang Namtha Province, Lao People's Democratic Republic. *Trop Med Int Health*. 2004 Nov 1;9(11):1175–83.
54. Navaratnam V, Ramanathan S, Wahab MSA, Siew Hua G, Mansor SM, Kiechel J-R, et al. Tolerability and pharmacokinetics of non-fixed and fixed combinations of artesunate and amodiaquine in Malaysian healthy normal volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Aug;65(8):809–21.
55. Sinou V, Malaika LTM, Taudon N, Lwango R, Alegre SS, Bertaux L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new ACT formulation: Artesunate/Amodiaquine (TRIMALACT) following oral administration in African malaria patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2009 Sep;34(3-4):133–42.
56. Hatton CS, Peto TE, Bunch C, Pasvol G, Russell SJ, Singer CR, et al. Frequency of severe neutropenia associated with amodiaquine prophylaxis against malaria. *Lancet Lond Engl*. 1986 Feb 22;1(8478):411–4.
57. Guévart E, Aguémon A. Deux hépatites fulminantes survenues au cours d'un traitement curatif par l'association artésunate–amodiaquine. *Médecine Mal Infect*. 2009 Jan;39(1):57–60.
58. CK Tine R, Faye B, Sylla K, Ndiaye JL, Ndiaye M, Sow D, et al. Efficacy and tolerability of a new formulation of artesunate-mefloquine for the treatment of uncomplicated malaria in adult in Senegal: open randomized trial. *Malar J*. 2012 Dec 12;11:416.
59. Hung T-Y, Davis TME, Ilett KF, Karunajeewa H, Hewitt S, Denis MB, et al. Population pharmacokinetics of piperazine in adults and children with uncomplicated *falciparum* or *vivax* malaria. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Mar;57(3):253–62.
60. Sambol N, Yan L, Creek D, McCormack S, Arinaitwe E, Bigira V, et al. Population Pharmacokinetics of Piperazine in Young Ugandan Children Treated With Dihydroartemisinin-Piperazine for Uncomplicated Malaria. *Clin Pharmacol Ther*. 2015 Jul 1;98(1):87–95.
61. Bassat Q, Mulenga M, Tinto H, Piola P, Borrmann S, Menéndez C, et al. Dihydroartemisinin-Piperazine and Artemether-Lumefantrine for Treating Uncomplicated Malaria in African Children: A Randomised, Non-Inferiority Trial. *PLoS ONE*. 2009 Nov;4(11).

62. Valecha N, Phyo AP, Mayxay M, Newton PN, Krudsood S, Keomany S, et al. An Open-Label, Randomised Study of Dihydroartemisinin-Piperaquine Versus Artesunate- Mefloquine for Falciparum Malaria in Asia. *PLoS ONE*. 2010 Jul 30;5(7).
63. Roche. Résumé des caractéristiques du produit - Fansidar. 2005.
64. McGready R, Lee S, Wiladphaingern J, Ashley E, Rijken M, Boel M, et al. Adverse effects of falciparum and vivax malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: a population-based study. *Lancet Infect Dis*. 2012 May;12(5):388–96.
65. Achan J, Talisuna AO, Erhart A, Yeka A, Tibenderana JK, Baliraine FN, et al. Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. *Malar J*. 2011 May 24;10:144.
66. Phillips RE, Looareesuwan S, White NJ, Silamut K, Kietinun S, Warrell DA. Quinine pharmacokinetics and toxicity in pregnant and lactating women with falciparum malaria. *Br J Clin Pharmacol*. 1986 Jun;21(6):677–83.
67. Pfizer. Résumé des caractéristiques du produit - Dalacine. 2012.
68. Mosha D, Mazuguni F, Mrema S, Sevene E, Abdulla S, Genton B. Safety of artemether-lumefantrine exposure in first trimester of pregnancy: an observational cohort. *Malar J*. 2014 May 27;13:197.
69. Olliaro P. Disease and Drug Interactions: Treating Malaria with Artesunate plus Amodiaquine in Patients also Receiving Treatment for Concomitant HIV Infection. *Clin Infect Dis*. 2008 Apr 1;46(7):992–3.
70. Gasasira AF, Kanya MR, Achan J, Mebrahtu T, Kalyango JN, Ruel T, et al. High Risk of Neutropenia in HIV-Infected Children following Treatment with Artesunate plus Amodiaquine for Uncomplicated Malaria in Uganda. *Clin Infect Dis*. 2008 Apr 1;46(7):985–91.
71. German P, Greenhouse B, Coates C, Dorsey G, Rosenthal PJ, Charlebois E, et al. Hepatotoxicity Due to a Drug Interaction between Amodiaquine plus Artesunate and Efavirenz. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 15;44(6):889–91.
72. Gogtay N, Kannan S, Thatte UM, Olliaro PL, Sinclair D. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated *Plasmodium vivax* malaria. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2013
73. Titus EO. Recent developments in the understanding of the pharmacokinetics and (verif)mechanism of action of chloroquine. *Ther Drug Monit*. 1989;11(4):369–79.
74. Bustos MD, Gay F, Diquet B, Thomare P, arot D. The pharmacokinetics and electrocardiographic effects of chloroquine in healthy subjects. *Trop Med Parasitol Off Organ*

Dtsch Tropenmedizinische Ges Dtsch Ges F r Tech Zusammenarbeit GTZ. 1994 Jun;45(2):83–6.

75.Galappaththy GN, Tharyan P, Kirubakaran R. Primaquine for preventing relapse in people with Plasmodium vivax malaria treated with chloroquine. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd; 2013

76.Hill DR, Baird JK, Parise ME, Lewis LS, Ryan ET, Magill AJ. Primaquine: Report from Cdc Expert Meeting on Malaria Chemoprophylaxis I. Am J Trop Med Hyg. 2006 Sep 1;75(3):402–15.

77.Ashley EA, Recht J, White NJ. Primaquine: the risks and the benefits. Malar J. 2014 Nov 3;13.

78.Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. In: Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd; 2012

79.Zaloumis SG, Tarning J, Krishna S, Price RN, White NJ, Davis TME, et al. Population Pharmacokinetics of Intravenous Artesunate: A Pooled Analysis of Individual Data From Patients With Severe Malaria. CPT Pharmacomet Syst Pharmacol. 2014 Nov;3(11):e145.

80.Paludisme. UNICEF. Consulté le 27.09.15

[http://www.unicef.org/french/health/index\\_malaria.html](http://www.unicef.org/french/health/index_malaria.html)

81.WHO : WHO guidance for countries on combining indoor residual spraying and long-lasting insecticidal nets. WHO. Consulté le 27.09.15

<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who-guidance-combining-irs-llins/en/>

82.WHO recommended insecticides for indoor residual spraying against malaria vectors. WHO. 2013. Consulté le 17.09.15.

[http://www.who.int/whopes/Insecticides\\_IRS\\_Malaria\\_25\\_Oct\\_2013.pdf](http://www.who.int/whopes/Insecticides_IRS_Malaria_25_Oct_2013.pdf)

83.Corby-Harris V, Drexler A, Watkins de Jong L, Antonova Y, Pakpour N, Ziegler R, et al. Activation of Akt Signaling Reduces the Prevalence and Intensity of Malaria Parasite Infection and Lifespan in Anopheles stephensi Mosquitoes. PLoS Pathog. 2010 Jul 15;6(7):e1001003.

84.WHO : Vector Control Advisory Group (VCAG) on new paradigms. WHO. Consulté le 27.09.15. [http://www.who.int/neglected\\_diseases/vector\\_ecology/VCAG/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/vector_ecology/VCAG/en/)

85.Greenwood B. Review: Intermittent preventive treatment – a new approach to the prevention of malaria in children in areas with seasonal malaria transmission. Trop Med Int Health. 2006 Jul 1;11(7):983–91.

86.Greenwood B. Anti-malarial drugs and the prevention of malaria in the population of malaria endemic areas. Malar J. 2010 Dec 13;9(Suppl 3):S2.



- 87.Recommandations générales. Institut Pasteur. Consulté le 27.09.15.  
<http://www.pasteur.fr/fr/sante/vaccinations-internationales/recommandations-generales>
- 88.Dahl EL, Shock JL, Shenai BR, Gut J, DeRisi JL, Rosenthal PJ. Tetracyclines Specifically Target the Apicoplast of the Malaria Parasite Plasmodium falciparum. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Sep;50(9):3124–31.
- 89.Hagen MRL, Haley TJJ, Hatz CFR. Factors Influencing the Pattern of Imported Malaria. *J Travel Med.* 2005 Mar 1;12(2):72–9.
- 90.OMS : Document d'orientation en matière de politiques de l'OMS: Traitement préventif intermittent pour le paludisme lors de la grossesse à la sulfadoxine-pyriméthamine – TPIp-SP. WHO. Consulté le 27.09.15.  
[http://www.who.int/malaria/publications/atoz/policy\\_brief\\_iptp\\_sp\\_policy\\_recommendation/fr/](http://www.who.int/malaria/publications/atoz/policy_brief_iptp_sp_policy_recommendation/fr/)
- 91.WHO | Intermittent preventive treatment in infants (IPTi). WHO. Consulté le 27.09.15.  
[http://www.who.int/malaria/areas/preventive\\_therapies/infants/en/](http://www.who.int/malaria/areas/preventive_therapies/infants/en/)
- 92.Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *The Lancet.* 2015 Jul;386(9988):31–45.
- 93.European Medicines Agency - News and Events - First malaria vaccine receives positive scientific opinion from EMA. Consulté le 27.09.15.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/07/news\\_detail\\_002376.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/07/news_detail_002376.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
- 94.Selon un rapport de l'UNICEF, l'Afrique abritera deux enfants sur cinq d'ici 2050. UNICEF. Consulté le 02.05.16. [http://www.unicef.org/french/media/media\\_74754.html](http://www.unicef.org/french/media/media_74754.html)
- 95.Clyde DF, Shute GT. Resistance of Plasmodium falciparum in Tanganyika to pyrimethamine administered at weekly intervals. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1957 Nov 1;51(6):505–13.
- 96.Plowe CV. The evolution of drug-resistant malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009 Apr;103(1):S11–4.
- 97.Giglioli G, Rutten FJ, Ramjattan S. Interruption of malaria transmission by chloroquinized salt in Guyana, with observations on a chloroquine-resistant strain of Plasmodium falciparum. *Bull World Health Organ.* 1967;36(2):283–301.

98. Dicko A, Sagara I, Sissoko MS, Guindo O, Diallo AI, Kone M, et al. Impact of intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine targeting the transmission season on the incidence of clinical malaria in children in Mali. *Malar J*. 2008;7(1):123.
99. Kweku M, Liu D, Adjuik M, Binka F, Seidu M, Greenwood B, et al. Seasonal Intermittent Preventive Treatment for the Prevention of Anaemia and Malaria in Ghanaian Children: A Randomized, Placebo Controlled Trial. *PLoS ONE*. 2008 Dec 22;3(12).
100. Dicko A, Diallo AI, Tembine I, Dicko Y, Dara N, Sidibe Y, et al. Intermittent Preventive Treatment of Malaria Provides Substantial Protection against Malaria in Children Already Protected by an Insecticide-Treated Bednet in Mali: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *PLoS Med*. 2011 Feb;8(2).
101. Konaté AT, Yaro JB, Ouédraogo AZ, Diarra A, Gansané A, Soulama I, et al. Intermittent (VERIF) Preventive Treatment of Malaria Provides Substantial Protection against Malaria in Children Already Protected by an Insecticide-Treated Bednet in Burkina Faso: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *PLoS Med*. 2011 Feb;8(2).
102. Sesay S, Milligan P, Touray E, Sowe M, Webb EL, Greenwood BM, et al. A trial of intermittent preventive treatment and home-based management of malaria in a rural area of The Gambia. *Malar J*. 2011 Jan 7;10:2.
103. Cissé B, Sokhna C, Boulanger D, Milet J, Bâ EH, Richardson K, et al. Seasonal intermittent preventive treatment with artesunate and sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of malaria in Senegalese children: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *The Lancet*. 2006;367(9511):659–67.
104. Tagbor H, Cairns M, Nakwa E, Browne E, Sarkodie B, Counihan H, et al. The clinical impact of combining intermittent preventive treatment with home management of malaria in children aged below 5 years: cluster randomised trial. *Trop Med Int Health*. 2011 Mar 1;16(3):280–9.
105. Meremikwu MM, Donegan S, Sinclair D, Esu E, Oringanje C. Intermittent preventive treatment for malaria in children living in areas with seasonal transmission. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 199
106. OMS | Chimio-prévention du paludisme saisonnier par administration de sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine aux enfants: guide de terrain. WHO. Consulté le 09.07.14. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241504737/fr/>

107. Doumbo OK, Kayentao K, Djimde A, Cortese JF, Diourte Y, Konaré A, et al. Rapid Selection of Plasmodium falciparum Dihydrofolate Reductase Mutants by Pyrimethamine Prophylaxis. *J Infect Dis.* 2000 Sep 1;182(3):993–6.
108. Plowe CV, Kublin JG, Doumbo OK. P. falciparum dihydrofolate reductase and dihydropteroate synthase mutations: epidemiology and role in clinical resistance to antifolates. *Drug Resist Updat.* 1998;1(6):389–96.
109. Fidock DA, Nomura T, Talley AK, Cooper RA, Dzekunov SM, Ferdig MT, et al. Mutations in the P. falciparum Digestive Vacuole Transmembrane Protein PfCRT and Evidence for Their Role in Chloroquine Resistance. *Mol Cell.* 2000 Oct;6(4):861–71.
110. Brieger W. Seasonal malaria chemoprevention (SMC): slow uptake of a proven technology. *Africa Health.* FSG Communications Ltd. 2015 Jul;p15.
111. National Malaria Strategic Plan 2014–2020. National Malaria Elimination Programme. Federal Ministry of Health, Abuja, Nigeria;
112. Plan de Communication et de Plaidoyer en matière de Lutte contre le Paludisme 2014–2018. Programme National de Lutte contre le Paludisme. Ministère de la Santé et de l'Hygiène publique, République du Mali;
113. Ardayfio R. Preventing malaria during high transmission period: Ghana adopts Seasonal Malaria Chemoprevention - Graphic Online. Consulté le 01.02.2016.  
<http://www.graphic.com.gh/news/health/22341-preventing-malaria-during-high-transmission-period-ghana-adopts-seasonal-malaria-chemoprevention.html>
114. Niger: Seasonal Malaria Chemoprevention - “It’s not a miracle cure, but it is an effective preventative strategy”. Médecins Sans Frontières (MSF) International. Consulté le 01.02.16.  
<http://www.msf.org/article/niger-seasonal-malaria-chemoprevention-%E2%80%9Cnot-miracle-cure-it-effective-preventative>
115. Malaria: MSF provides preventive treatment to 735,000 children in Niger, Mali and Chad. Médecins Sans Frontières (MSF) International. Consulté le 01.02.2016.  
<http://www.msf.org/article/malaria-msf-provides-preventive-treatment-735000-children-niger-mali-and-chad>
116. Malaria Consortium. Consulté le 06.02.2016. <http://www.malariaconsortium.org/news-centre/malaria-consortium-s-seasonal-malaria-chemoprevention-projects-in-africa.htm>
117. Nigeria: Nearly 800,000 Children to Receive Malaria Protection in Northern Nigeria - allAfrica.com. Consulté le 06.02.2016. <http://allafrica.com/stories/201504290281.html>

118. Bill Gates: Malaria Forum. Bill & Melinda Gates Foundation. Consulté le 06.02.2016. <http://www.gatesfoundation.org/Media-Center/Speeches/2011/10/Bill-Gates-Malaria-Forum>
119. UNDP - The Global Fund's New Funding Model. Consulté le 06.02.2016. <http://www.undp-globalfund-capacitydevelopment.org/home/cd-toolkit-for-hiv-aids,-tb-malaria-responses/enablers/3-enabling-environments/the-global-fund%E2%80%99s-new-funding-model.aspx>
120. Kublin JG, Dzinjalama FK, Kamwendo DD, Malkin EM, Cortese JF, Martino LM, et al. Molecular Markers for Failure of Sulfadoxine-Pyrimethamine and Chlorproguanil-Dapsone Treatment of Plasmodium falciparum Malaria. *J Infect Dis.* 2002 Feb 1;185(3):380–8.
121. Folarin OA, Bustamante C, Gbotosho GO, Sowunmi A, Zalis MG, Oduola AMJ, et al. In vitro Amodiaquine Resistance and its Association with Mutations in pfcrt and pfmdr1 genes of Plasmodium falciparum isolates from Nigeria. *Acta Trop.* 2011 Dec;120(3):224–30.
122. Holmgren G, Gil JP, Ferreira PM, Veiga MI, Obonyo CO, Björkman A. Amodiaquine resistant Plasmodium falciparum malaria in vivo is associated with selection of pfcrt 76T and pfmdr1 86Y. *Infect Genet Evol.* 2006 Jul;6(4):309–14.
123. Kublin JG, Cortese JF, Njunju EM, Mukadam RAG, Wirima JJ, Kazembe PN, et al. Reemergence of Chloroquine-Sensitive Plasmodium falciparum Malaria after Cessation of Chloroquine Use in Malawi. *J Infect Dis.* 2003 Jun 15;187(12):1870–5.
124. Lo AC, Faye B, Ba E-H, Cisse B, Tine R, Abiola A, et al. Prevalence of molecular markers of drug resistance in an area of seasonal malaria chemoprevention in children in Senegal. *Malar J.* 2013;12:137.
125. I. SALISSOU et al. / *Int. J. Biol. Chem. Sci.* 10(6): 2710-2715, 2016.  
2711 adverse effects.  
Available online at <http://www.ifgdg>.
- 126. Elhaj et al Implementation, coverage and equity of large-scale door-to-door delivery of Seasonal Malaria Chemoprevention (SMC) to children under 10 in Senegal 2018.**  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29615763>
127. S. DIOP et al, Connaissances, attitudes et pratiques des mères ou gardiennes d'enfants sur la chimioprévention du paludisme saisonnier au Sénégal 2017.

# ANNEXES

## **X. Annexes**

### **Fiche d'enquête**

#### **QUESTIONNAIRE**

Heure début

Heure fin

Numéro série téléphone

Section 1 information du ménage

1.Date du jour

2.District préfecture

3. Village/Quartier

4. Initial enquêteur

5. Identification de ménage

6. ID ménage

8. Statut d'enquête des ménages

Section 1 Campagne CPS

1. Le ménage était-il au courant de la campagne de distribution des traitements de la CPS?

2. Le mois passe (dernier), avez-vous entendu parler de la date de la CPS ?

Comment l'avez-vous su?

3. Les ami(ies) ou Voisin(nes)

4. Un agent de santé

5. Un crieur public

6. Les affiches banderoles ou posters

7. La radio

8. La télévision

9. Mosquée/Eglise

10. Autre source

10.1 Autre source Préciser

11. Combien de personne ont dormi dans le ménage la nuit dernière (y compris les visiteurs et les Résidents normales)

12. Combien de moustiquaire avez-vous dans le ménage ?

Section2: Mères ou gardien(nes) d'enfant pour cette section, un seul gardien(ne) est requis par enfant (et un gardien(ne) peut être responsable de plusieurs enfants)

Ne recueillez pas d'informations sur plusieurs gardien(nes) pour un enfant.

Section2 : Mère ou tuteur de l'enfant

1. Le participation acceptée

2. Initiale du gardien(ne) Mère/Tuteur de l'enfant

3. Sexe de la gardien(ne) (Mère/Tuteur) de l'enfant

4. Age (en année)

5. Statut marital

6. Lien avec l'enfant

7. Avez-vous habite dans ce village depuis plus de 6 mois ?

8. Quels mois en 2017 avez-vous déménagé ici ?

9. Type d'éducation reçu (Coranique ou formelle)

10. Nombre d'année pour les études coranique

11. Nombre d'année pour les études

12. Combien d'enfants éligibles de la CPS (entre 4mois et 7ans) à ce gardien (Mère/Tuteur)?

Section 3 : A propos de cet enfant du gardien(mère/tuteur)

Inclure les enfants âgés entre 4mois et 7ans qui appartiennent au ménage mais n'ayant pas dormi dans la maison la nuit dernière (ils ne figurent pas dans la liste qu'aviez saisie plutôt)

1.Enfant numéro

2. Sexe de l'enfant

3. Age enfant Ans

4. Age enfant Mois

6. L'enfant a-t-il dormi sous une moustiquaire la nuit dernière?

7. L'enfant a-t-il reçu la CPS cette année ?

8. L'enfant a-t-il reçu une carte CPS cette année ?

9. L'enfant a-t-il une carte CPS a présent ?

Notez les informations de la carte avec les détails du traitement et les dates des 4 passages

10. Passage1 Traité

10.1 Date Passage1

11. Passage2 Traité

11.1 Date du deuxième passage

12. Passage3 Traité

12.1 Date du troisième passage3

13. Passage4 Traité

13.1 Date du quatrième passage

14. Cette année combien de fois cet enfant a vu un agent de santé pour essayer d'obtenir CPS ?

15. Combien de fois l'enfant a reçu les plaquettes de médicaments de la CPS cette année?

Maintenant, sans se référer de la carte, demander combien de fois l'enfant a reçu la CPS d'un agent de sante

16. Premier Passage

16.1 Mois du premier passage

17. Deuxieme passage

17.1 Mois du deuxieme passage

19. Troisieme passage

19.1 Mois du troisieme passage

20 Quatrieme passage

20.1 Mois du quatrieme passage



21. Est-ce que les informations données par la mère ou la gardienne concordent avec celles contenues dans la carte CPS?
22. Etiez-vous au courant de la date pour la distribution 4eme passage de la CPS dans votre zone?
24. Au quatrième cycle, l'enfant a-t-il reçu la CPS?
  - 24.1 Si non, donner la raison
25. Est-ce que l'enfant a été réfèré?
26. Est-ce que l'enfant a fait un test de sang au doigt ?
27. Depuis la dernière fois que l'enfant avait un traitement CPS avait-il l'un de ces symptômes ?
  28. Vomissements
    - 28.1 Nombre de fois dans la journée
  29. Diarrhée
    - 29.1 Nombre de fois dans la journée
  30. Yeux jaunes
    - 30.1 Sévérité
  31. Eruption
    - 31.1 Sévérité
  32. Douleur Abdominale
    - 32.1 Sévérité
  33. Perte d'appétit
    - 33.1 Sévérité
  34. Fièvre
    - 34.1 Sévérité
  35. Démangeaisons
    - 35.1 Sévérité
  36. Somnolence
    - 36.1 Sévérité

37. Autre symptôme

37.1 Autre symptôme à préciser

38. L'enfant a été amené à voir un agent de santé cette année pour l'un de ces symptômes ?

39. Est-ce que l'enfant a été amené à l'hôpital cette année à cause des effets indésirables de la CPS ?

40. A propos de la dose de CPS donnée par L'ASC ou l'infirmier L'enfant a-t-il

41. L'agent de santé a-t-il redonné la dose (si l'enfant a vomi) ?

42. Si oui, a-t-il vomi après la dose répétée ?

43. L'agent de santé vous a-t-il remis la plaquette de comprimés pour cet enfant ?

44. Avez-vous donner la deuxième dose à l'enfant à domicile ?

44.1 Si non, donner la raison

44.1.1 Autre à préciser

45. L'enfant a-t-il

46. Avez-vous donner la troisième dose à l'enfant à domicile ?

46.1 Si non, donner la raison

46.1.1 Autre raison à préciser

47. L'enfant a-t-il

Section 4:La perception et satisfaction du ménage a propos de la CPS. A quoi sert la CPS?

1. Pour combien de mois l'enfant doit-il recevoir la CPS? (Noter le nombre de mois. Si ne sais pas note -1)

2. Prévention du paludisme chez l'enfant ?

3. Traiter le paludisme ?

4. Prévention d'autres maladies

5. Aide à éliminer le paludisme dans la communauté ?

6. Autre

6.1. Autre à préciser

7. Combien de comprimés l'enfant doit-il prendre le premier jour?
  8. Combien de comprimés l'enfant doit-il prendre le deuxième jour?
  9. Combien de comprimés l'enfant doit-il prendre le troisième jour?
- Indiquer l'importance de chaque facteur
10. L'enfant doit avaler tout les comprimés
  11. Donner le médicament avec une petite quantité d'eau
  12. Je peux donner les comprimés a quelqu'un d'autre qui est malade
  13. L'enfant doit finir le traitement de trois jours
  14. Emmener l'enfant voir un agent de santé s'il se sent pas bien après la CPS
  15. Emmener l'enfant voir un agent de santé a tout moment s'il a une fièvre
  16. Tous les membres du ménage dorment sous moustiquaire chaque nuit
  17. Est-ce que la famille ou le gardien(ne) a refusé la CPS pour un enfant quelconque ?
  - 17.1 Si oui quelle était la raison
  18. L'âge des enfants vérifiés
  19. Est ce qu'il y a un enfant malade ou avec fièvre ?
  20. Y avait 'il un enfant avec allergiques aux médicaments ?
  21. Y avait t'il un enfant qui a eu un effet indésirable auparavant suite à la CPS?
  22. Est-ce que l'agent de santé avait expliqué à la mère/gardien(ne) comment donner les comprimés à l'enfant?
  23. Est-ce que l'agent de santé avait expliqué à la mère/gardien(ne) les effets indésirables fréquents des médicaments de la CPS?
  24. Est-ce que l'agent de santé avait indiqué quoi faire si l'enfant n'était pas bien après la CPS (l'amener au centre de santé)?
  25. Ou avez-vous reçu le traitement de la CPS?
  26. Selon vous y a-t-il des aspects de la CPS qui ont besoin d'être améliorés ?
  - 26.1 Si oui, Dites qu'est ce qui doit améliorer

Section5: Renseignez-vous sur les couts et le temps nécessaires de la reception de la CPS la dernière fois par votre enfant .

Section5: Ou est ce qu'il a reçu la CPS?

1. D'un agent de la santé qui est venu dans le ménage
2. Enfant amené chez un agent de santé dans le village/communauté
3. Enfant amené chez un agent de santé dans un autre village/communauté
4. Enfant amené au centre de santé
5. Avez-vous donnée du sucre avec le traitement de la CPS?
  - 5.1 Si oui a t-il été fourni par l'agent de santé?
  - 5.2 Fourni par le ménage?
6. Combien d'enfants éligibles à la CPS n'ont pas reçu de traitement au cours du dernier cycle de la CPS? Enfant éligible= $(\{\text{caregiver\_num\_children}\})$
7. Combien d'enfants éligibles à la CPS ont eu a voyagé pour recevoir la CPS a un point de distribution fixe ou mobile? Enfant éligible=
8. Combien d'enfant éligible à la CPS ont reçu la plaquette de médicament à domicile? Enfant éligible
9. Combien d'enfants éligibles à la CPS ont été référés, testés puis traités avec les médicaments de la CPS.

## **FICHE ANALYTIQUE**

**Nom:** DIARRA

**Prénom :** Bakary Mory

**Titre de la thèse :** EVALUATION DE LA COUVERTURE DE CHIMIOPRÉVENTION DU PALUDISME SAISONNIER DANS LE DISTRICT SANITAIRE DE KADIOLO (MALI) EN 2017

**Ville de Soutenance :** BAMAKO

**Pays D'origine :** MALI

**Tel :** 63 66 19 94

**Lieu de Dépôt :** Bibliothèque de la Faculté de Médecine et Odontostomatologie de Bamako

**Secteur d'intérêt :**

### **Résumé**

**Nom :** Diarra

**Prénom :** Bakary Mory

**Email :** [bakarymory@gmail.com](mailto:bakarymory@gmail.com)

**Pays d'origine :** MALI

**Titre de la thèse :** EVALUATION DE L'ENQUETE COUVERTURE DE LA CHIMIOPREVENTION DU PALUDISME SAISONNIER DANS LE DISTRICT SANITAIRE DE KADIOLO EN 2017

**Année universitaire :** 2019– 2020

**Ville de soutenance :** Bamako

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la FMOS/FAPH de Bamako

**Source d'intérêt :** Santé Publique

## **RESUME**

**INTRODUCTION :** La chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) est une nouvelle stratégie de lutte contre le paludisme en phase d'introduction en Afrique de l'Ouest. Comme tous les programmes de santé publique, il est important que les programmes CPS soient observés, afin de s'assurer que l'intervention est exécutée efficacement, atteint les enfants qui en ont besoin et qu'elle soit sûre et efficace, et afin de mesurer l'impact de cette intervention.

Ainsi, la présente étude s'inscrit dans le cadre de l'évaluation de la couverture CPS dans le district sanitaire de Kadiolo au Mali où la CPS a été mise à échelle en 2016.

**METHOLOGIE :** Notre étude s'est déroulée dans le district sanitaire de Kadiolo dans la région de Sikasso au Mali. L'enquête s'est déroulée dans la période du 19 au 29 novembre 2017. Il s'agissait d'une étude transversale et descriptive portant sur les enfants de âgés de 3 mois à 7 ans plus 4 mois résidant à Kadiolo.

**RESULTATS :** Le taux de couverture selon la déclaration des parents était de 67.5%. 86.7% des enfants ont avalés les médicaments sans vomir ou cracher, 1.9% ont fait un vomissement, 0.9.% ont fait une diarrhée, 1.9% ont fait un ictère et 4.9% ont fait une fièvre.

**CONCLUSION :** La CPS est une stratégie assez bien connue des parents des enfants du district sanitaire de Kadiolo. Le taux de couverture était relativement élevé ; les médicaments de la CPS étaient facilement avalés par les enfants; les effets secondaires liés aux médicaments étaient minimes. Cependant, des efforts doivent être consentis pour améliorer les indicateurs de performance de la CPS.

**Mots clés :** Paludisme ; amodiaquine; sulfadoxine pyriméthamine ; chimioprévention; Kadiolo

## **ABSTRACT**

**BACKGROUND:** The Seasonal Malaria Chemoprevention (SMC) is a new strategy for the control of malaria which is the introduction phase in West Africa. Like all public health programs, it is important that SMC programs being monitored to ensure that the intervention is delivered effectively, reaches the children who need it, and that is safe and effective, and in order to measure the impact of this intervention.

In Mali, the SMC was scaled up in 2016. This study is part of the evaluation of the coverage SMC in the health district of Kadiolo.

**METHODS:** Our study was done in the health district of Kadiolo in the region of Sikasso, Mali. The survey took place from 19 to 29 November 2017. A descriptive cross-sectional study was implemented with children aged 3 months to 7 years plus 4 months residing in Kadiolo.

**RESULTS:** The coverage rate according to the parents' statement was 67.5%, 86.7% of the children swallowed the drugs without vomiting or spitting up, 1.9% vomited, 0.9.% had diarrhea, 1.9% had jaundice and 4.9% had a fever.

**CONCLUSION:** SMC is a strategy quite well known by children's parents in the health district of Kadiolo. The coverage rate was relatively high; SMC drugs were easily swallowed by children; side effects related to the drugs were minimal. However, efforts should be made to improve the performance indicators of the SMC

**Keywords:** Malaria ; amodiaquine; sulfadoxine pyrimethamine; chemoprevention; Kadiolo.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraire. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**Je le jure !**