

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE-UN BUT-UNE FOI

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE
BAMAKO



FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE



Année universitaire 2021/2022

N°.....

Thèse :

**Effet d'un 5^{ème} tour de chimioprévention du paludisme saisonnier
chez les enfants de 5-14 ans du village de Dangassa, District
sanitaire de Ouélessébougou au Mali**

Présentée et soutenue publiquement le 09/06/2022 devant le Jury de la Faculté de
Médecine et d'odontostomatologie par :

M. Abdourhamane CISSE

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

Jury

Présidente : Pr Mariam SYLLA

Membres : Dr Vincent SANOGO

Dr Ilo DICKO

Co-directeur : Dr Drissa KONATE

Directeur : Pr Mahamadou DIAKITE

DEDICACES

A ma défunte mère, Mariam CISSE

Tu as été et tu resteras une référence et une fierté pour nous. Ton humilité, ton dévouement, ton sens élevé de responsabilité, ton amour incommensurable, et ton respect m'ont toujours inspiré tout au long de ma vie. J'espère par ce travail te rendre fière de ton petit garçon que je suis. Tu t'es toujours débrouillée à nous donner le meilleur de toi-même dans la persévérance et la patience qui sont des concepts qui te définissent. Chaque jour, je me rends compte un peu plus à quel point ton courage était majestueux. Puisse Allah soubhanahou wataallah t'accueillir dans son paradis éternel ainsi que tous nos disparus.

A mon père, Sékou Amadou CISSE

Je ne sais pas par où commencer pour t'exprimer mes sincères remerciements et tout mon respect pour toi « Papa ». Un homme de rigueur, de droiture avec un sens élevé de responsabilité qui font de toi un modèle admiré de nous tous. Tu as veillé à l'éducation de tes enfants comme si c'était l'unique chose qui comptait pour toi. Ce présent document est un moyen pour moi de te dire à quel point je suis fier de t'avoir comme père et te remercier pour tous les sacrifices et l'amour que tu me portes. Tes prières et encouragements m'ont permis d'être là où je suis aujourd'hui.

Qu'Allah te donne encore longue vie et plein de santé pour goûter au fruit de ce labeur, Amine !

A ma très chère tante Fanta CISSE

Tu es pour moi une mère, une confidente et ma meilleure amie ; tu as été là pour nous et particulièrement pour moi dans les moments les plus durs de ma vie et tu n'imagines pas à quel point je t'en suis très reconnaissant. Ce travail est le tien car ton soutien fût indispensable pour son aboutissement. Puisse Allah le Tout Puissant te garder aussi longtemps à nos côtés et nous comble de ses bienfaits.

REMERCIEMENTS

A mes frères Amadou CISSE et Oumar DIALL, mes sincères remerciements pour vos sacrifices et vos accompagnements tout au long de ma vie, recevez à travers ce travail, l'expression de mon amour, mon attachement sans faille aux valeurs fraternelles qui nous lient, ma profonde gratitude et ma reconnaissance, merci du fond du cœur.

A mes sœurs Gabdo CISSE, Woury DIALL et Mariam CISSE, j'ai toujours pu compter sur vous ; vous êtes pour moi comme des mères, votre considération et votre respect m'ont toujours guidé, soyez-en remerciées.

A mes pères Amadou CISSE, Allaye CISSE, Dr Ibrahima CISSE, Hamidou CISSE, Kola CISSE, Adou CISSE, Amania CISSE, Tahirou CISSE, Ameri CISSE, Dr Ibrahim CISSE, Kader CISSE, merci pour vos enseignements et l'éducation reçue, vous êtes pour moi des modèles.

A mes tantes Ankourou CISSE, Penda CISSE, Youmahani CISSE, Djeneba CISSE, Gogo CISSE, Maimouna WAIGALO, merci pour vos conseils, puisse Allah vous le rendre au centuple.

A mes cousins et cousines Abdramane CISSE, Kola CISSE, Allaye CISSE, Kola KOMBO, Kola Housseiny, Djeneba CISSE, Inere CISSE, Belco CISSE, Anta CISSE, Allaye Samba CISSE, Ameri Bori CISSE, Madani DICKO merci pour tout.

A ma très chère Fatoumata SANGARE, les mots me manquent pour t'exprimer toute ma reconnaissance, tu as été là au moment où j'avais le plus besoin à travers des encouragements et conseils qui ont permis de parfaire ce travail, une fois de plus merci pour tout.

A Mes amis de la BEST-FRIENDS : Hamouné SIBY, Dr Dramane DANTE, Dr Alou KEITA, Dr Oumar DIARRA, Dr Abdoulaye DEMBELE, Abdoulaye DIAKITE, Bourama SACKO, Dr Issa YAKWE, Dr Abdourahmane BA, Dr Salif MARIKO, Mahamadoun TOURE, nous nous sommes rencontrés d'une manière fortuite puis vous êtes devenus mes frères à vie, des amis sur qui j'ai toujours su compter. Puisse ce lien qui nous unit perdurer à jamais.

A mes ami(e)s et grands frères Mouctar BA, Hamadoun WAIGALO, Almamy KOUREISSI, Adama DOUMBIA, Mamoutou SISSOKO , Chaka SANGARE, Idrissa BOUARE, Lamine HAIDARA, Nana Modibo TOURE, Modibo TOUNKARA, Sitan COULIBALY, Sara DIARRA, Malado TRAORE, Kadiatou COULIBALY, Dr Aboubakr Sadik KONE, Dr Fousseyni KANE, Alpha DIALLO, Sory SOW, Dr Oumar DIARRA, Dr Amadou BASSOUM, Ousmane N'DIAYE, Sidiki DIAWARA, El Hadji Baba CISSE, El Hadji Mahamane MAIGA, Dr Moussa KONATE, Kathrino Ben MOHAMED, Ben Najim BARKA, Dr Simbala FOFANA, Dr Bakaina DIARRA, Dr Aboubacar Yamadou SIDIBE, Dr Gouro Soumaïla CISSE, Dr Kola CISSE, Dr Dieudonné SOMBORO, Aicha SANOGO, Dr Siriman SAMAKE, Modibo KEITA, Dr Alain J MAIGA, Ibrahim NIMAGA, Djeneba SAGARA, Sounkalo SANOGO, Yaya MARIKO, Moussa DIALLO, Moussa COULIBALY, Aminata DIARRA , Khadidiatou BORO, Aminata GUINDO, Djeneba SOW , Awa ONGOIBA, Dr Salif THIAM, Seydou CISSE, Fatoumata DEMBELE, Hawa KONATE, Nadjim Ben BARKA et tant d'autres, merci pour vos soutiens, que Dieu exauce tous nos vœux et renforce d'avantage nos liens d'amitié.

Au Pr Mahamadou DIAKITE, qui m'a accueilli à bras ouverts dans son équipe et m'a confié ce thème malgré mes faibles connaissances dans le domaine. Merci Cher Maître pour votre humilité, votre disponibilité, votre simplicité et vos encouragements. Que le Tout Puissant vous bénisse et vous accorde une longue vie dans la paix et dans la tranquillité, Amen !

Au Dr Drissa KONATE, pour sa générosité, sa sympathie, sa simplicité envers ses internes. Votre détermination et votre dévouement pour votre travail, fait de vous un exemple. Merci pour votre soutien sans faille, qu'Allah vous récompense en bien.

Au Dr Bourama KEITA, pour m'avoir accordé du temps sans jamais se plaindre, cela me touche au plus profond de moi. Ta sympathie, ta simplicité, tes conseils et encadrements nous ont permis d'être à la hauteur des attentes. Merci pour tout.

A mon ami, frère et responsable de classe Modibo KEITA, pour m'avoir porté sa confiance sans aucun doute pour la gestion de la classe, tu as été d'un soutien inestimable depuis mes débuts à faculté sache que sans toi ce travail et cet accomplissement ne seraient, merci pour tout.

A tout le staff de la 11^e Promotion du Numerus Clausus « Feu Pr GANGALY DIALLO », pour votre accompagnement.

A l'équipe de l'unité Immunogénétique et Hémoglobinopathie d'ICER-Mali : Dr Seidina A.S. DIAKITE, Pr Sory I. DIAWARA, Dr Karim TRAORE, Dr Agnes GUINDO, Dr Drissa KONATE, Dr Mory DOUMBOUYA, Dr Ibrahim SANOGO, Dr Bourama KEITA, Dr Oumou COULIBALY, Dr Fatoumata KASSE, Dr Aboubacar FOMBA, Dr Zamilou, Dr Larissa DENOU, Dr Cheick Oumar TRAORE, Mme Aminata PLEA, Mlle Salimata COULIBALY, Mme Mariam GORO, Dr Bakaina DIARRA, Dr Mahamadou FAYICAL, Dr Salimata KANTE, Dr KONATE Assitan DEMBELE, Dr Kadidiatou KONE, Dr Job KONE, Dr Abdouramane TRAORE, M. Mohamedou KATHRY, M. Mohamed TRAORE, Dr Salim KANTE, M. Karamoko TANGARA, M. Dramane SOGODOGO, Mariam SIDIBE sans vous cette thèse ne serait pas ce qu'elle est, de par vos conseils et vos encouragements. Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité. Recevez ici mes sincères salutations ainsi que ma reconnaissance.

A tous les chauffeurs Harouna BALLO, Moussa BALLO et guides de Dangassa et Koila, pour les encouragements.

A tous les membres de la 11^{ème} promotion du Numerus clausus « Feu Pr GANGALY DIALLO », pour le soutien.

Remerciements particuliers et spéciaux à la Commission d'organisation de la sortie de notre si belle promotion, les années passées avec vous ont été sans doute des plus belles et que le bon Dieu nous guide dans la vie professionnelle.

A tous les membres et sympathisants de la grande famille des Rassembleurs, des Secouristes et des Réformateurs RA.SE.RE.

A tous les membres et sympathisants de l'UERSB

A tous les membres et sympathisants de la jeunesse Tabital Pulaku FMOS-FAPH

A toute la communauté villageoise de Dangassa

A tous ceux, qui près ou de loin ont contribué à l'aboutissement de ce travail qui signifie pour moi une réussite à part entière alors réjouissez-vous avec moi pour célébrer ce travail qui est le nôtre en fin de compte, je ne vous remercierai jamais assez pour ce que vous avez fait pour moi.

Au corps professoral de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie, et de la Faculté de Pharmacie, pour la qualité de l'enseignement reçu.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Présidente du jury : Pr Mariam SYLLA

- Professeur titulaire de pédiatrie à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)
- Responsable du Centre d'Excellence Pédiatrique de prise en charge du VIH/Sida au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Gabriel Touré
- Présidente de l'association Malienne de Pédiatrie (AMAPED)
- Coordinatrice du Diplôme d'Etudes Spécialisées de pédiatrie
- Vice-doyenne de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)

Cher Maître,

C'est pour nous un grand honneur de vous avoir comme Présidente du jury. Votre esprit d'ouverture et votre amour pour le travail bien fait vous procurent respect et considération. Nous avons beaucoup apprécié votre dévouement dans le travail et vos enseignements de qualité qui font de vous un maître modèle.

Veillez accepter cher Maitre l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et Juge : Dr Ilo DICKO

- Docteur en Médecine
- Titulaire d'un Master en Epidémiologie et Contrôle des Maladies
- Coordinateur clinique au Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC)
- Attaché de Recherche au Département d'Enseignement et de Recherche en Santé Publique (DERSP) de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)

Cher Maître,

Nous avons beaucoup apprécié la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Cela démontre l'intérêt que vous portez non seulement sur ce travail mais aussi votre souci constant dans l'encadrement des étudiants. Votre simplicité et votre générosité nous ont beaucoup marqué tout au long de ce travail.

En espérant que par ce travail nous avons comblé vos attentes, veuillez recevoir cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Juge : Dr Vincent SANOGO

- Docteur en Pharmacie
- Détenteur d'un certificat en Paludologie
- Chef de division prévention et prise en charge du paludisme au Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP)
- Conseiller technique et managérial du Fonds mondial au PNL

Cher Maître,

C'est un privilège que vous nous accordez en acceptant de juger cette thèse, nous en sommes très honorés. Grâce à vous, le PNL

Merci pour vos corrections et suggestions très utiles qui ont permis d'améliorer ce travail. Trouvez ici l'expression de nos sincères remerciements et notre reconnaissance.

A notre Maître et Co-directeur : Dr Drissa KONATE

- Docteur en Médecine
- Titulaire d'un Master en Epidémiologie
- Chercheur à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)

Cher Maître,

Tout au long de ce travail, nous avons apprécié vos qualités humaines et scientifiques.

Votre disponibilité constante et votre amour pour le travail bien fait font de vous un Maître respectable.

Permettez-nous cher Maître de vous adresser l'expression de notre immense gratitude et de notre sincère remerciement.

A notre Maître et Directeur de thèse : Pr Mahamadou DIAKITE

- Professeur Titulaire d'Immunologie-Génétique à la FAPH
- Vice-recteur de l'Université des Sciences, des Technique et des Technologies de Bamako (USTTB)
- Directeur Scientifique Adjoint du Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC)
- Chef d'Unité Immunogénétique et Parasitologie d'ICER-Mali
- Secrétaire Permanent du Comité d'Ethique de la (FMOS/FAPH)
- Membre du Comité national d'éthique pour la santé et les sciences de la vie

Cher Maître,

Vous nous avez fait un immense honneur en nous acceptant dans votre équipe de recherche. Tout au long de ce travail, nous avons beaucoup apprécié vos grandes qualités scientifiques et humaines. Vos enseignements et surtout votre sens élevé de la responsabilité et de la rigueur dans le travail font de vous l'exemple d'un éminent chercheur à suivre. Par ce travail, nous espérons être à la hauteur de vos attentes pour nos débuts dans la recherche.

Cher Maître veuillez recevoir en toute modestie, l'expression de notre immense gratitude. Que le Tout Puissant vous protège !

SIGLES ET ABREVIATIONS

AL	Artéméther-Luméfantrine
Amp	Ampoule
AQ	Amodiaquine
ASACO	Association de Santé Communautaire
ASAQ	Artésunate-Amodiaquine
ASC	Agent de Santé Communautaire
Cp	Comprimé
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPN	Consultation prénatale
CPS	Chimioprévention du Paludisme Saisonnier
CRF	<i>Case Report Form</i> (Formulaire de rapport des cas)
CSCom	Centre de Santé Communautaire
CTA	Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine
DCI	Dénomination Commune Internationale
DI	Décilitre
EDSM	Enquêtes Démographiques et de Santé Mali
EI	Effet Indésirable
FM	Frottis Mince
FMOS	Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
G	Gramme
g/dl	Gramme par Décilitre
GE	Goutte Epaisse
Hb	Hémoglobine
Ht	Hématocrite
IC	Intervalle de confiance
ICEMR	<i>International Center of Excellence for Malaria Research</i> (Centre International d'Excellence en Recherche sur le Paludisme)
IM	Intramusculaire
IP	Indice Plasmodique
IS	Indice Splénique
IV	Intraveineuse
Kg	Kilogramme
Km	Kilomètre
L	Litre
Mg	Milligramme
Mg/l	Milligramme par litre
Mg/dl	Milligramme par décilitre
MIILDA	Moustiquaire Imprégnée d'Insecticides à Longue Durée d'Action
MII	Moustiquaire Imprégnée d'Insecticides
mmHg	Millimètre de mercure
Mmol	Millimole
Mmol/l	Millimole par litre

MSF	Médecin Sans Frontière
NIH/NIAID	<i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases/National Institutes of Health</i> (Institut National d'Allergie et de Maladies Infectieuses/Instituts nationaux de Santé)
OHVN	Office de Haute Vallée du Niger
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONG	Organisation Non Gouvernementale
OR	Odds Ratio (rapport des côtes)
Pv	<i>Plasmodium vivax</i>
PEV	Programme Elargi de Vaccination
Pf	<i>Plasmodium falciparum</i>
PID	Pulvérisation Intradomiciliaire
Pm	<i>Plasmodium malariae</i>
PNLP	Programme National de Lutte contre le Paludisme
Po	<i>Plasmodium ovale</i>
RN7	Route Nationale 7
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquis
SP	Sulfadoxine-Pyriméthamine
TDR	Test de Diagnostic Rapide
TPI	Traitement Préventif Intermittent
UNICEF	<i>United Nations International Children's Emergency Fund</i> (Fonds international d'urgence pour l'enfance des Nations unies)
USTTB	Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Table des matières

1. INTRODUCTION	1
2. OBJECTIFS	3
2.1. Objectif Général.....	3
2.2. Objectifs spécifiques.....	3
3. GENERALITES	4
3.1. Epidémiologie.....	4
3.1.1. Situation du paludisme dans le monde.....	4
3.1.2. Faciès épidémiologiques.....	5
3.1.3. Groupes vulnérables.....	6
3.2. Agents pathogènes.....	8
3.3. Vecteurs.....	10
3.4. Cycle biologique du <i>Plasmodium</i>	11
3.5. Physiopathologie du paludisme.....	14
3.6. Immunité antipalustre.....	17
3.7. Diagnostic du paludisme.....	18
3.8. Prise en charge du paludisme.....	20
3.8.1. Actions préventives.....	20
3.8.2. Actions curatives.....	21
3.9. Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier (CPS).....	23
4. METHODOLOGIE	25
4.1. Lieu d'étude.....	25
4.1.1. Situation géographique.....	26
4.1.2. Climat et végétation.....	26
4.1.3. Infrastructures socio-sanitaires.....	27
4.1.4. Activités économiques et Culturelles.....	28
4.2. Type et période d'étude.....	29
4.3. Population.....	29
4.3.1. Critères d'inclusion.....	29
4.3.2. Critères de non-inclusion.....	29
4.4. Echantillonnage.....	29

4.5. Variables mesurées	30
4.6. Tests de laboratoire utilisés	30
4.6.1. Détermination du taux d'hémoglobine (Hb)	30
4.6.2. Goutte épaisse et frottis mince	30
4.7. Méthodes de collectes des données	30
4.8. Déroulement de l'étude	31
4.9. Gestion et analyses des données	33
4.10. Considérations éthiques	33
4.11. Bénéfices et risques liés à l'étude	34
4.12. Evaluation de l'efficacité	35
5. RESULTATS	36
5.1. Résultats globaux	36
5.2. Résultats descriptifs	37
5.3. Résultats analytiques	38
6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	42
6.1. Cadre et justification de l'étude	42
6.2. Résultats descriptifs	42
6.3. Résultats analytiques	43
7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	46
7.1. Conclusion	46
7.2. Recommandations	46
8. REFERENCES	47
9. ANNEXES	52
9.1. Annexe 1 : détermination du taux d'hémoglobine par l'appareil HemoCue Hb210+microcuvette	52
9.2. Annexe 2 : Goutte épaisse/frottis mince	53
9.3. Questionnaire (CRF)	57
10. FICHE SIGNALÉTIQUE	58

Liste des tableaux

Tableau 1: Posologies de la SP/AQ utilisées au cours de cette étude chez les grands enfants en fonction du poids corporel.....	33
Tableau 2. Répartition des participants des deux groupes en fonction du sexe à Dangassa en 2020	37
Tableau 3. Taux de participation mensuelle des enfants de 5-14 ans dans les deux groupes d'études durant la campagne 2020 à Dangassa	37
Tableau 4. Caractéristiques des participants des deux groupes à l'enrôlement	38
Tableau 5. Prévalence de l'infection palustre, de l'anémie et de la fièvre en fonction des groupes comparatifs durant la campagne CPS 2020 à Dangassa	39
Tableau 6. Estimation de l'incidence du paludisme dans les deux groupes en utilisant la régression de Poisson	41

Liste des figures

Figure 1. Cycle biologique du <i>Plasmodium</i> [48].....	14
Figure 2: Posologie de la sulfadoxine-pyriméthamine (500mg +25mg) et de l'amodiaquine (153mg) durant les campagnes de CPS.....	24
Figure 3 : Carte du Mali avec le plan du village de Dangassa	25
Figure 4. Variation du taux moyen d'hémoglobine en fonction des groupes d'étude durant la campagne CPS 2020 à Dangassa.....	40
Figure 5. Parasitémie moyenne en fonction des deux groupes d'étude au cours de la campagne CPS 2020 à Dangassa	41
Figure 6: Analyseur et Microcuvette Hemocue	52
Figure 7: Technique de la goutte épaisse/frottis mince	55

1. INTRODUCTION

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a recommandé la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) en 2012 pour prévenir le paludisme chez les enfants de moins de 5 ans en Afrique subsaharienne [1]. Elle consiste à l'administration mensuelle de doses curatives de Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) plus l'Amodiaquine (AQ), à l'intervalle de quatre semaines pendant 4 mois durant la période de forte transmission où la plupart des cas et décès sont enregistrés. Le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) du Mali a adopté cette intervention en 2012 avec un plan d'intensification qui a permis de couvrir tout le pays en 2016 [2].

L'effet bénéfique de la CPS sur la réduction du nombre de cas de paludisme dans la population cible a été prouvé au cours de nombreuses études en Afrique [3-5]. Au Mali, l'ONG « Médecins sans frontières » a trouvé une baisse de 67% de paludisme simple et 69% des cas d'hospitalisation dus au paludisme grave chez les enfants dans le district sanitaire de Koutiala en 2012 [6]. D'autres études menées par la suite au Mali ont rapporté aussi une réduction significative de la prévalence du paludisme dans la population cible [3, 5]. En Afrique, les résultats d'autres études corroborent ceux du Mali. Une réduction significative des cas de paludisme clinique, de la prévalence de l'infection palustre et de l'anémie a été rapportée au Sénégal [7], au Burkina Faso [4] et au Ghana [8]. Au regard de ces résultats encourageants, la CPS pourrait significativement renforcer l'effet des autres interventions en cours dans l'effort d'élimination du paludisme dans les zones où elle est mise en œuvre.

Toutefois, d'énormes défis restent encore à relever pour la mise en œuvre efficiente de la stratégie à large échelle et à long terme. Ils sont entre autres la couverture des zones d'accès difficile pendant l'hivernage, l'observance des trois jours de traitement, la gestion des effets indésirables consécutifs à la prise de SP/AQ, la détection correcte des cas et le nombre toujours élevé de décès liés au paludisme [9]. A ceux-ci s'ajoutent le décalage du risque de paludisme aux grands enfants [10] et le rebond des cas du paludisme dans les zones d'endémie où la période de l'intervention ne couvre pas la période de forte transmission du paludisme [11]. En effet, la réduction du nombre des cas du paludisme chez les enfants de moins de cinq ans à la suite de l'intensification des interventions de lutte a modifié l'épidémiologie du paludisme dans certaines zones [5].

Le risque du paludisme simple et grave est de plus en plus élevé chez les grands enfants en raison de la faible attention à leur égard. Il pourrait également être lié au fait que les enfants qui ne sont plus couverts par la CPS accusent un retard dans l'acquisition de l'immunité naturelle qui se développe avec l'âge en contact répétitif avec le parasite dans les zones d'endémie [9]. Le risque du paludisme de plus en plus élevé chez les grands enfants a été rapporté par Walldorf et col. en 2015 au Malawi [12] par Faustin et col. en 2020 au Rwanda [13] et par Yaro et col. en 2022 au Burkina [14]. Ces zones d'ombres constituent une menace réelle dans la mise en œuvre efficiente de la CPS à long terme.

Pour consolider les acquis dans la lutte contre le paludisme, une attention particulière doit être accordée aux zones d'intense et de longue période de transmission qui ne répondent pas aux recommandations actuelles de l'OMS sur la mise en œuvre de la CPS, car les grands enfants y deviennent de plus en plus vulnérables. C'est à travers ces constats que nous avons initié cette étude pilote en collaboration avec le PNLP pour évaluer la faisabilité d'extension de la CPS à 5 tours chez les enfants de 5-14 ans à Dangassa, une zone de longue transmission du paludisme. Les résultats de cette étude pilote pourront contribuer à la mise en œuvre efficiente de la CPS en fonction du contexte local de transmission du paludisme non seulement au Mali mais aussi dans la région subsaharienne de l'Afrique.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif Général

Evaluer l'effet de cinq tours de chimioprévention du paludisme saisonnier chez les enfants âgés de 5 à 14 ans durant la campagne 2020 à Dangassa.

2.2. Objectifs spécifiques

- Comparer l'incidence du paludisme entre les enfants du groupe d'intervention et ceux du groupe témoin à Dangassa en 2020 ;
- Comparer la prévalence de l'infection palustre, celle de l'anémie et de la fièvre chez les enfants du groupe d'intervention et ceux du groupe témoin à Dangassa en 2020 ;
- Comparer le taux moyen d'hémoglobine et de parasitémie entre les enfants du groupe d'intervention et ceux du groupe témoin à Dangassa en 2020.

3. GENERALITES

3.1. Epidémiologie

3.1.1. Situation du paludisme dans le monde

Le paludisme est une parasitose due à un hématozoaire du genre *Plasmodium* transmis à l'homme par la pique infectante d'un moustique femelle du genre *Anopheles* lors de son repas sanguin [15].

L'organisation mondiale de la santé (OMS) dans son rapport 2020 sur le paludisme, a estimé à 229 millions le nombre des cas de paludisme dont 409 000 décès dans 87 pays endémiques dans le monde. Plus de 90% de ces cas et décès ont été recensés en Afrique subsaharienne, et particulièrement chez les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes. Un recul de l'incidence du paludisme a été observé au niveau mondial entre 2000 (80) et 2019 (57), mais un ralentissement voire une petite augmentation du nombre de cas du paludisme a été constatée depuis 2015. Parmi les 29 pays qui ont concentré les 95% du total des cas recensés en 2019 à travers le monde, le Nigeria (27%), la République Démocratique du Congo (12%), l'Ouganda (5%), le Mozambique (4%) et le Niger (3%) ont enregistré plus de la moitié des cas. De 2000 à 2019, le paludisme n'est réapparu dans aucun pays préalablement certifiés exempts de la maladie. Depuis 2010, le paludisme a été éliminé au Maroc, en Arménie en 2011, au Kirghizistan et au Sri Lanka en 2016, en Ouzbékistan et au Paraguay en 2018, en Argentine et en Algérie en 2019 [16, 17].

La Région africaine de l'OMS compte à elle seule environ 94% de la charge mondiale du paludisme malgré une réduction de l'incidence de 363 à 225 sur la période 2000-2019, la région Asie du sud-est représente 3% avec une diminution du nombre de cas de 2,3 millions en 2000 à 600 000 en 2019. La région Méditerranée orientale a enregistré une diminution du nombre de cas de 7 millions en 2000 à 5 millions en 2019, soit une baisse de 26%. Près d'un quart de ces cas étaient dus à *P. vivax*, principalement en Afghanistan et au Pakistan. La région Pacifique occidental de l'OMS a enregistré 1,7 millions cas de paludisme en 2019, soit une baisse de 43% par rapport à 2000. La Papouasie-Nouvelle-Guinée représentait près de 80% des cas du paludisme et 85% des décès dans cette région en 2019. Aucun cas de paludisme indigène n'a été rapporté en Chine depuis 2017 et en Malaisie depuis 2018. La région

d'Amérique a enregistré une diminution de 40% du nombre de cas du paludisme entre 2000 et 2019 (1,5 millions à 900000). Les progrès réalisés dans cette région ces dernières années ont souffert de la forte hausse du paludisme au Venezuela, qui avait recensé près de 35500 cas en 2000 contre 467000 en 2019. Le Brésil, la Colombie et le Venezuela concentraient plus de 86% des cas de paludisme recensés dans cette région. Plus de 70% des décès en 2019 dans cette région ont été enregistrés au Venezuela [16, 17].

3.1.2. Faciès épidémiologiques

La distribution du paludisme est beaucoup plus hétérogène. L'hétérogénéité de la distribution du paludisme est étroitement liée à certains facteurs comme les caractéristiques des vecteurs, de l'hôte et des parasites qui sont toutes conditionnées aux facteurs environnementaux. La classification du paludisme intégrant ces facteurs hôte/vecteur/parasite en relations dynamique avec l'environnement permet une stratification épidémiologique du paludisme [18].

Un faciès épidémiologique est un ensemble de régions où le paludisme présente des caractéristiques épidémiologiques identiques en termes de saisonnalité de la transmission, de stabilité et de l'immunité des populations. Plusieurs faciès ont été définis en fonction de certains indices. Cette méthode de stratification épidémiologique permet de faire une bonne évaluation des actions de lutte en cours afin de mieux les adapter en fonction des différentes conditions locales de transmission du paludisme.

L'indice de stabilité établi par MacDonald permet de distinguer schématiquement trois zones :

- Les **zones de paludisme stable** où la forte transmission entraîne une prémunition qui n'empêche pas les habitants d'être infectées par les parasites mais limite les manifestations cliniques aux classes d'âge les plus jeunes alors que les adultes sont peu touchés. La transmission est intense et permanente et correspond à la quasi-totalité des zones équatoriales où la pluviométrie est importante et quasi permanente.
- Les **zones instables** où le caractère épisodique de la transmission de la maladie ne permet pas le développement de la prémunition. La maladie sévit sous forme d'épidémie touchant toutes les tranches d'âge.

- Les **zones intermédiaires** entre les deux situations où la transmission connaît une recrudescence saisonnière. Cet indice dépend de l'anthropophilie et de la longévité des vecteurs [18].

Au Mali, il y a une extrême variabilité de la situation épidémiologique en fonction des modalités géo-climatiques. Il existe cinq modalités épidémiologiques de transmission du paludisme [19]:

- une zone soudano-guinéenne à transmission saisonnière longue ≥ 6 mois. Dans cette zone, l'indice plasmodique (IP) chez les enfants est $\geq 80\%$. L'état de prémunition est acquis vers l'âge de 5-6 ans au prix d'une forte mortalité infantile ;
- une zone sahélienne à transmission saisonnière courte ≤ 3 mois. Dans cette zone, l'IP se situe entre 50-70%. L'état de prémunition est rarement atteint avant l'âge de 9-10 ans ;
- une zone de transmission sporadique voire épidémique correspondant aux régions du Nord et à certaines localités des régions de Koulikoro et de Kayes. L'IP est en dessous de 5%. Tous les groupes d'âge sont à risque de paludisme grave ;
- des zones de transmission bi ou plurimodales comprenant le delta intérieur du fleuve Niger et les zones de barrage et de riziculture (Manatali, Markala, Selingué). L'IP se situe entre 40-50%. L'anémie reste un phénotype clinique important de la maladie ;
- des zones peu propices à l'impaludation particulièrement dans les milieux urbains comme Bamako et Mopti où le paludisme est hypoendémique. L'IP est $\leq 10\%$ et les adultes peuvent faire des formes graves et compliquées de la maladie tout comme les enfants.

3.1.3. Groupes vulnérables

Selon le rapport 2020 de l'OMS, près de la moitié de la population mondiale était exposée au risque du paludisme, et particulièrement en Afrique subsaharienne où la grande majorité des cas et décès sont recensés. L'Asie du sud-est, la Méditerranée orientale, la région du Pacifique occidental et des Amériques sont également exposés au risque du paludisme.

A côté de ces zones, certains groupes de personnes courent aussi un risque beaucoup plus élevé de faire le paludisme tels que les enfants de moins de cinq ans, les femmes enceintes, les personnes vivant avec le VIH/sida, les migrants non-immunisés et les voyageurs [20]. Les programmes nationaux de lutte contre le paludisme doivent prendre des mesures particulières pour protéger ces groupes vulnérables.

3.1.3. Enfants

Le paludisme est une maladie parasitaire associée à un taux de mortalité plus élevé chez les enfants de moins de cinq ans vivant dans les pays tropicaux, particulièrement en Afrique subsaharienne, en Asie, dans certaines régions d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud. Les enfants constituent un des groupes à haut risque du paludisme dans ces zones d'endémie palustre surtout vers l'âge de 3 mois lorsque l'immunité passive transférée par la mère commence à fléchir. A ce stade, les nourrissons sont à nouveau exposés à un risque accru de développer les formes graves du paludisme et d'en mourir. La prémunition n'apparaît qu'après l'âge de 5 ans chez les enfants vivant en zone d'endémie palustre qui reçoivent plusieurs piqûres infectantes d'anophèle par jour. A cause des facteurs socio-économiques et environnementaux défavorables, ces enfants sont plus exposés à la malnutrition qui survient soit à la suite d'un apport alimentaire insuffisant ou d'autres infections récurrentes. La malnutrition est un état pathologique qui fragilise les enfants, et peut favoriser aussi l'apparition du paludisme surtout les formes graves [21, 22]. L'enfant acquiert une immunité labile et incomplète, au prix de nombreux épisodes palustres [19]. Le diagnostic, parfois difficile, doit être envisagé devant tout syndrome fébrile, et nécessitera un traitement rapide et efficace devant tout cas confirmé de paludisme.

3.1.4. Femme enceinte

En région d'endémie palustre, particulièrement en Afrique tropicale, le paludisme et la grossesse sont deux situations qui s'aggravent mutuellement. La grossesse provoque une diminution de l'immunité antipalustre pouvant entraîner une élévation de la parasitémie et de la survenue des formes graves notamment chez les primigestes [23]. En plus de l'état physiologique de la grossesse, les besoins élevés en protéines et les carences nutritionnelles pourraient favoriser l'insuffisance de production des anticorps antipalustres [24]. Les conséquences du paludisme au cours de la grossesse sont différentes selon qu'on soit dans une zone d'endémie palustre ou non. En zone

hyperendémique, l'immunité est solide et les manifestations pathologiques sont rares. En zone hypoendémique, l'immunité est précaire et le risque de développer les formes cliniques graves est assez élevé chez la femme enceinte [25]. Les conséquences du paludisme au cours de la grossesse varient en fonction des zones de transmission et du niveau d'immunité acquise. Toutefois, le paludisme reste assez souvent latent provoquant fréquemment l'anémie et le faible poids de naissance chez les nouveau-nés et peut provoquer des avortements ou des accouchements prématurés [25, 26], surtout chez les primigestes qui sont plus susceptibles de faire le paludisme compliqué comparées aux multigestes [27].

3.2. Agents pathogènes

Les différentes espèces du *Plasmodium* qui transmettent le paludisme se distinguent les unes des autres par leur morphologie et la particularité du cycle biologique qui ont été utilisées comme critères taxonomiques dans la classification classique de Graham [28]. Les *Plasmodium* appartiennent au Phylum des *Apicomplexa*, à la Classe des *Aconoidasida*, à l'Ordre des *Haemosporida*, à la Famille des *Plasmodiidae* et au Genre *Plasmodium* [29]. Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* touchant diverses espèces animales, mais les plus retrouvées en pathologie humaine sont [30] :

3.2.1. *Plasmodium falciparum*

P. falciparum est l'espèce plasmodiale la plus répandue à travers le monde, surtout dans les zones tropicales et subtropicales. Il est de loin l'espèce la plus redoutable qui est responsable de la majorité des formes graves (neuropaludisme) et mortelles. C'est l'espèce qui développe le plus de résistances aux différents antipaludiques même les plus récents. Dans les régions équatoriales, il est transmis durant toute l'année avec des recrudescences saisonnières en fonction de la pluviométrie. Dans les régions subtropicales, il ne survient qu'en période chaude et humide. Sa transmission s'interrompt lorsque la température tombe en dessous de 18°C. Quelle que soit la latitude, le paludisme n'est plus transmis au-dessus de 1500 mètres en Afrique et 2500 mètres en Amérique et en Asie. Son incubation varie de 7 à 12 jours. Les accès tardifs, plus habituels avec les autres espèces (*P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*) s'observent très rarement. Plus de 90% des accès palustres à *P. falciparum* surviennent dans les 2 mois qui suivent le retour du pays d'endémie.

3.2.2. *Plasmodium vivax*

Plasmodium vivax est beaucoup plus rare en Afrique, il est très largement répandu en Amérique du Sud et en Asie. Les érythrocytes du groupe sanguin Duffy négatif, observé surtout chez des sujets originaires d'Afrique de l'ouest et d'Afrique centrale, ne possèdent pas le récepteur membranaire habituellement nécessaire à l'infection par *P. vivax* ce qui explique des cas rares d'infection à *P. vivax* en Afrique [31]. *P. vivax* est la deuxième espèce la plus fréquente chez l'homme après *P. falciparum*. Son incubation est de 11 à 15 jours avec souvent des rechutes tardives. Sa transmission s'arrête en dessous de 15°C.

Les manifestations cliniques liées à *P. vivax* sont classiquement considérées comme bénignes, mais parfois on peut observer des accès de reviviscence 3 à 4 ans après dues au réveil des hypnozoïtes. Cependant, dans les zones d'endémie palustre, il peut avoir des répercussions graves sur l'état de santé des populations notamment des cas d'anémies chez les enfants [32].

Des cas de résistance de *P. vivax* commence à s'observer à la chloroquine en Océanie, en Asie et en Colombie [33]. Une surveillance doit être maintenue dans ces zones pour bien suivre l'évolution de la résistance des parasites non seulement à la chloroquine et les autres molécules utilisées dans la prise en charge et la prévention du paludisme.

3.2.3. *Plasmodium malariae*

Plasmodium malariae sévit en Afrique de manière beaucoup plus sporadique. Il se différencie des autres espèces par sa période d'incubation plus longue allant de 15 à 21 jours et des rechutes très tardives jusqu'à 20 ans dont les mécanismes physiopathologiques ne sont pas totalement clairs mais certains évoquent la présence de mérozoïtes latents dans les voies lymphatiques. L'infection par *P. malariae* est bénigne mais il peut parfois entraîner des complications rénales [32]. Son incubation peut aller de 15 à 21 jours.

3.2.4. *Plasmodium ovale*

Plasmodium ovale est biologiquement et morphologiquement très semblable à *P. vivax*, il est essentiellement présent en Afrique intertropicale du centre et de l'ouest, et dans certaines régions du Pacifique occidental. Son incubation peut aller de 15 jours

à 4 ans, il provoque une fièvre tierce comme *P. vivax*, et ses manifestations cliniques sont généralement modérées. Les méthodes de la biologie moléculaire ont montré que *P. ovale* se compose de deux sous-espèces bien distinctes : *P. ovale curtisi* et *P. ovale wallikeri* [34]. Schématiquement, on dit que *P. ovale* remplace *P. vivax* en Afrique là où cette dernière espèce n'existe pas. Les deux sous espèces ont une morphologie similaire [35].

3.2.5. *Plasmodium knowlesi*

P. knowlesi sévit en Asie du Sud-Est et particulièrement en Malaisie, à Bornéo, en zone forestière car il est étroitement lié à la répartition des singes macaques, son hôte habituel, et de son vecteur piquant l'homme. Il est morphologiquement proche de *P. malariae* et se différencie des autres espèces par un cycle érythrocytaire de 24 heures responsable d'une fièvre quotidienne. Il existe de rares formes graves, voire mortelles avec de forte parasitémie. A ce jour aucune chimiorésistance n'a été observée avec cette espèce.

3.2.6. *Plasmodium cynomolgi*

P. cynomolgi fait partie des espèces plasmodiales infectant les singes macaques comme *P. knowlesi*, et est principalement rencontré en Asie du Sud-Est. Il possède des caractéristiques biologiques et génétiques proches de *P. vivax* [36]. Récemment, un cas de paludisme causé par *P. cynomolgi* a été signalé à l'est de la Malaisie [37].

3.3. Vecteurs

La transmission du paludisme est assurée par les moustiques *Culicidea* du genre *Anopheles* dont il existe plus de 400 espèces, mais seules une cinquantaine est capable de transmettre le paludisme à l'homme. Le développement et la longévité (environ 30 jours) des *anophèles* dépendent de la température avec un optimum entre 20°C et 30°C. Les anophèles appartiennent au Phylum des *Arthropoda*, à la classe des *Insecta*, à la sous-classe des *Neoptera* ; à l'ordre des *Diptera*, au sous-ordre des *Nematocera*, à la famille des *Culicidae*, à la sous-famille des *Anophelinae* qui compte 3 genres : *Chagasia*, *Bironella* et le genre *Anopheles*. Ce dernier genre regroupe des complexes d'espèces. Parmi la soixantaine d'espèces de vecteurs potentiels, une vingtaine est couramment impliquée dans la transmission du paludisme en Afrique. Ces espèces sont regroupées en complexes et sont chacune inféodée à des conditions climatiques et étho-écologiques qui focalisent la maladie [38].

Les vecteurs responsables de la transmission en Afrique sont : *An. gambiae* et *An. funestus* [39]. La distribution de ces vecteurs dépend fortement des variations spatiales et temporelles, *An. funestus* étant abondant pendant la saison froide et sèche, *An. gambiae* pendant la saison des pluies [40, 41]. Ces espèces sont d'autant plus redoutables qu'elles ont une affinité pour l'homme (espèces anthropophiles). Elles se nourrissent et se reposent dans les maisons (espèces endophiles ou domiciliaires). Seule la femelle hématophage assure la transmission du parasite.

3.4. Cycle biologique du *Plasmodium*

Les plasmodies sont des protozoaires ayant un cycle complexe qui se déroule successivement chez l'homme (phase asexuée chez l'hôte intermédiaire) et chez l'anophèle (phase sexuée chez l'hôte définitif). La connaissance du cycle du paludisme permet de comprendre les modalités de sa transmission et de développer les stratégies de lutte efficaces. Le paludisme est transmis par la piqûre d'un moustique, l'anophèle femelle, lors de son repas sanguin. La phase sanguine du cycle rend possible d'autres modes de contamination telles que la transmission congénitale, la transmission transfusionnelle ou par greffe d'organe [42, 43]. La transmission du paludisme est favorisée par les conditions environnementales (température, l'humidité, pluviométrie etc...), les facteurs anthropiques (barrage, irrigations, déforestation, transports, migration, etc...) et les facteurs liés à l'hôte et aux vecteurs [44].

➤ Cycle chez le moustique (sporogonie)

Les gamétocytes ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté se transforment en gamètes mâle et femelle qui vont féconder pour donner un œuf libre, mobile, dénommé ookinète. Cet ookinète quitte la lumière du tube digestif, se fixe à la paroi externe de l'estomac et se transforme ensuite en oocyste [32]. Les cellules parasitaires se multiplient à l'intérieur de cet oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. Ces sporozoïtes sont les formes infectantes prêtes à être inoculées avec la salive du moustique lors d'un repas sanguin sur un hôte vertébré. La durée du développement sporogonique du *Plasmodium* varie en fonction des conditions climatiques : entre 9 et 20 jours pour *P. falciparum* (30°C et 20°C), un peu plus courte pour *P. vivax* à températures équivalentes (l'espèce tolère aussi des températures plus basses : 18 °C) et plus longue pour *P. malariae*. Chez le moustique, l'ensemble de ce cycle se

déroule de 9 à 40 jours, suivant la température extérieure et les espèces en cause. La durée de vie de l'anophèle est d'environ 30 jours [45].

➤ **Chez l'homme**

• **Schizogonie pré-érythrocytaire**

Cette phase correspond à la phase d'incubation dont la durée dépend de l'espèce plasmodiale. Elle est d'environ 6 jours pour *P. falciparum*, 8 jours pour *P. vivax*, 9 jours pour *P. ovale*, 9-12 jours pour *P. knowlesi* et 15 jours pour *P. malaria* [32].

Les sporozoïtes inoculés par l'anophèle femelle lors de son repas sanguin restent pendant une trentaine de minutes maximum dans la peau, la lymphe et le sang. Beaucoup sont détruits par les macrophages mais certains parviennent à envahir les hépatocytes en quelques minutes grâce à une interaction entre la protéine majeure de la surface du sporozoïte (CSP) et un récepteur spécifique situé sur la membrane plasmique de l'hépatocyte du côté de l'espace de Disse (espace en contact avec le sang circulant). Le sporozoïte entre alors en phase de réplication au sein de la vacuole parasitophore et la prolifération intracellulaire va alors repousser en périphérie le noyau de la cellule. Ce dernier finit par constituer une masse multi nucléée appelée schizonte (schizonte hépatocytaire). Après quelques jours de maturation, ces schizontes éclatent et libèrent de milliers de mérozoïtes dans la circulation sanguine. Cette phase de multiplication est asymptomatique et dure de 8 à 15 jours selon les espèces. La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes [32]. Dans les infections à *P. vivax* et à *P. ovale*, on peut observer les formes dormantes appelées hypnozoïtes (schizogonie hépatique retardée) entraînant la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs mois après l'infection, expliquant ainsi les rechutes tardives observées avec deux espèces.

• **Schizogonie érythrocytaire**

Elle correspond à la phase clinique de la maladie. Les symptômes sont d'intensités variables en fonction de l'espèce en cause et du profil immunitaire de la personne infectée. Les mérozoïtes libérés lors de la rupture des schizontes hépatocytaires vont débiter le cycle sanguin asexué de prolifération en infectant les érythrocytes. Le mérozoïte pénètre grâce à un processus parasitaire actif et se différencie au sein de la vacuole parasitophore en anneau, puis en trophozoïte, stade à partir duquel une

intense phase répliquative commence. Il donne alors naissance aux schizontes qui, après une segmentation montrent une forme caractéristique de rosace, entraînant la destruction des globules rouges et la libération de 8 à 32 mérozoïtes. Ces mérozoïtes vont rapidement réinfecter d'autres érythrocytes sains et commencer un nouveau cycle de réplication. L'ensemble de ce cycle dure 48 à 72 heures selon l'espèce plasmodiale.

L'apparition des gamétocytes a lieu après un certain nombre de cycles, généralement vers la deuxième semaine qui suit l'infection et ces formes peuvent persister plusieurs semaines après la guérison. Certains mérozoïtes subissent une maturation accompagnée d'une différenciation sexuée et se transforment en gamétocytes mâle et femelle. A la suite d'une nouvelle piqûre lors de son repas sanguin, les gamétocytes mâles et femelles (au dimorphisme sexuel marqué) sont ingérés par l'anophèle pour un nouveau cycle [46].

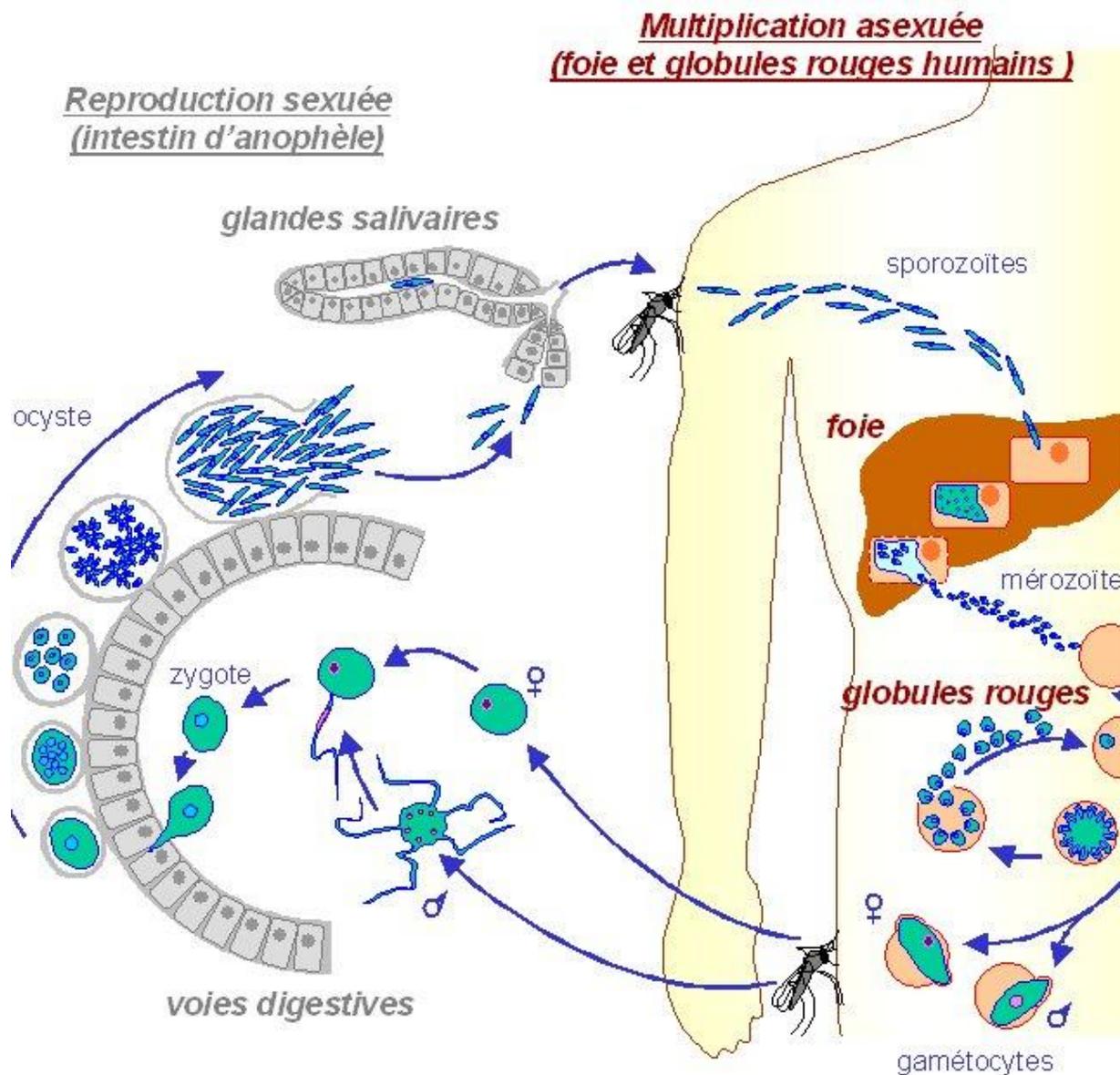


Figure 1. Cycle biologique du *Plasmodium* [47].

3.5. Physiopathologie du paludisme

Le paludisme et ses complications sont la résultante d'une cascade d'événements physiopathologiques, influencés à la fois par les facteurs liés au parasite (espèce plasmodiale et virulence) et ceux liés à l'hôte (immunité et susceptibilité génétiques).

Les symptômes du paludisme commencent à se prononcer à partir du stade intra-érythrocytaire du cycle de développement du parasite. Les manifestations cliniques sont dues à des interactions entre le parasite et l'hôte. La fièvre, lors de l'accès simple, survient au moment de la lyse des hématies qui libèrent les mérozoïtes, l'hémozoïne

(pigment malarique) et d'autres substances comme TNF- α , IL-1, IL-6. La périodicité des schizogonies permet donc la distinction entre les fièvres tierces (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*) et quartes (*P. malariae*) chez l'homme [48]. Actuellement, il apparaît que la fièvre n'est pas propre au parasite lui-même, mais est due à des cytokines libérées par les macrophages et les cellules endothéliales de l'hôte [49]. Toute une série de cytokines peuvent avoir un effet pyrogène telles que l'IL-1, l'IL-6 et la lymphotoxine β , mais c'est le TNF- α qui a été le plus évoqué d'avoir un rôle dans la survenue de la fièvre au cours du paludisme [50].

Lorsque les cycles se synchronisent progressivement, la fièvre revêt alors son caractère de type de fièvre intermittente, tierce ou quarte [26]. Au cours de l'infection palustre, le système phagocytaire débarrasse l'organisme non seulement des pigments malariques mais aussi des débris érythrocytaires ce qui aboutit à l'hépatosplénomégalie [27]. La destruction des globules rouges conduit à l'anémie d'installation progressive ainsi que d'autres mécanismes auto-immunitaires tels que la fixation de l'antigène plasmodial soluble sur la membrane des érythrocytes, l'action de facteurs plasmatiques libérés par les parasites sur la paroi érythrocytaire et l'activité opsonisante d'autres produits du métabolisme parasitaire favorisant la phagocytose des hématies par les monocytes [51].

P. falciparum est l'espèce la plus dangereuse parmi toutes les espèces plasmodiales. Elle est à l'origine des formes graves et compliquées qui s'observent chez les jeunes enfants, les femmes enceintes, les expatriés provenant de zones non-endémiques palustres et les habitants des zones hypoendémiques [52]. Les mécanismes physiopathologiques évoqués pour expliquer l'apparition des formes graves et compliquées au cours du paludisme sont la séquestration d'hématies parasitées par des formes matures de *Plasmodium* et les phénomènes immunologiques [36, 53]. La séquestration est le mécanisme prépondérant du neuropaludisme, elle peut être schématiquement décomposée en plusieurs phénomènes :

3.5.1. Phénomène de l'autoagglutination

L'autoagglutination des hématies parasitées a été observée sur de nombreuses souches de *P. falciparum* étudiées en culture au laboratoire. Il s'agit d'un regroupement des érythrocytes infectés entre eux pour former des micros-agrégats susceptibles d'obstruer les capillaires profonds. Ce phénomène a été observé chez

les patients porteurs de forte parasitémie en dehors de tout phénotype d'adhésion. Les mécanismes moléculaires qui prédisposent à sa survenue sont encore mal connus [54].

3.5.2. Phénomène de formation des rosettes ou « rosetting »

Les hématies parasitées ont la faculté d'attirer au tour d'elles des hématies non-infectées pour former des rosettes : c'est le phénomène de « rosetting ». La formation des rosettes est la conséquence de la liaison entre des ligands parasitaires (PfEMP1) présents à la surface des hématies infectées et leurs récepteurs sur les globules rouges non infectés. Plusieurs récepteurs pour les ligands parasitaires (PfEMP1) ont été décrits à la surface des globules rouges tels que le récepteur 1 du complément (CR1/CD35), les trisaccharides des groupes sanguins A et B, le CD36, et le PECAM-1/CD31.

Les anticorps (IgM et IgG) et certains composants du complément (C3b et C4b) jouent aussi un rôle dans ce phénomène à travers le récepteur 1 du complément CR1 [51]. Il aboutit à la formation d'un agrégat qui contribue à l'obstruction des petits vaisseaux sanguins. Ce phénomène a été bien étudié in-vitro sur des lignées cellulaires (fibroblastes). La formation de rosettes constitue un mode de protection du parasite contre le système phagocytaire de la rate et exerce un effet délétère pour l'hôte par blocage du flux sanguin [55].

3.5.3. Phénomène de cytoadhérence

La cytoadhérence correspond à l'adhésion des hématies parasitées aux cellules endothéliales vasculaire ou aux cellules trophoblastiques placentaire [53]. C'est le mécanisme qui a été le mieux étudié ces dernières années. Ce phénomène permet au *Plasmodium* de se développer plus facilement grâce à un environnement gazeux favorable pour pouvoir s'échapper à la clairance splénique et provoque l'obstruction des micro-vaisseaux surtout au niveau cérébral qui serait la principale cause du neuropaludisme [56].

La séquestration entraînerait une dilatation des micro-vaisseaux par la libération du monoxyde d'azote (NO), responsable de l'œdème cérébral et pulmonaire [56]. Les hématies parasitées expriment à leur surface des protubérances (knobs) qui joueraient un rôle important dans leur adhésion aux cellules endothéliales [57]. Il s'agit de

protubérances protéiniques auxquelles sont incorporés des antigènes plasmodiques. Parmi ces antigènes plasmodiques on peut citer : la *PfEMP-1* et 2 (*Plasmodium falciparum* Erythrocyte Membrane Protein 1 et 2), la *PfHRP-1* (*Plasmodium falciparum* Histidin Rich Protein) ou KAHRP (Knob-Associated Histidin-Rich Protein), RESA (Ring Erythrocyte Surface Antigen) et EDM (Electron-Dense- Material). Parmi ces protéines parasitaires associées aux knobs, *PfEMP-1* est le ligand parasitaire le mieux caractérisé. *PfEMP-1* interagit avec des récepteurs spécifiques au niveau des cellules endothéliales vasculaires et du syncytiotrophoblaste comme l'ICAM-1 (*Inter Cellular Adhesion Molecule-1*), le CD36, le VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesing Molecular-1*) le CD31 ou PECAM-1, le CSA (*Chondroitin Sulfate A*) et la selectin [58]. L'adhésion des hématies parasitées à ces récepteurs entraîne leur séquestration à l'intérieur de la microcirculation. La séquestration permet aux hématies parasitées d'échapper à la clairance splénique et contribue à la gravité du paludisme.

3.6. Immunité antipalustre

Dans les zones d'endémie palustre où la population est quasiment exposée en permanence aux parasites, l'hôte développe progressivement des réponses immunitaires qui protègent contre les formes cliniques graves. Elle se développe après des années d'exposition et nécessite pour être maintenue un contact permanent avec le parasite, c'est ce que l'on appelle la prémunité [59]. Ces réponses immunitaires sont régulées par le système immunitaire non spécifique dit inné, le système immunitaire spécifique (acquis) et les facteurs environnementaux. Il existe une complémentarité entre ces deux types d'immunité.

L'immunité innée se mobilise dès le début (dans les premières heures) de toute infection en attendant la mise en place de l'immunité acquise. L'immunité acquise naturellement dépend des espèces parasitaires mais aussi des stades de développement spécifiques du parasite ainsi que de la répétition de l'exposition [60, 61]. L'immunité acquise s'acquiert progressivement et lentement en situation d'exposition continue. Cette immunité n'est pas stérilisante, elle n'empêche pas d'être de nouveau contaminé et ne permet pas de se débarrasser totalement du parasite mais elle empêche progressivement la survenue de formes cliniques graves. Cela explique pourquoi en zone de transmission intense, les jeunes enfants payent le plus

lourd tribut à la maladie lorsque la protection maternelle transmise s'amenuise, et jusqu'à 4 à 6 ans [35].

Cet état immunitaire permet de contrôler la parasitémie à un seuil qui n'entraîne pas les manifestations cliniques graves du paludisme. De nombreux travaux en zone d'endémie palustre ont démontré que l'induction de l'immunité antipaludique adaptative nécessite une exposition longue. Elle se met en place progressivement avec l'âge et les expositions répétées. Elle fait intervenir non seulement la réponse humorale mais aussi la réponse à médiation cellulaire [36].

Le système à médiation cellulaire impliquant les lymphocytes CD4+ et les macrophages joue un rôle très important dans la pathogénèse du neuropaludisme. Les antigènes plasmodiaux facilitent le recrutement des macrophages et la libération de nombreuses cytokines pro inflammatoires dont l'interféron gamma, le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6). Parmi les médiateurs macrophagiques, le TNF- α est un acteur important. Expérimentalement, l'injection du TNF- α chez les souris reproduit la plupart des manifestations cliniques et biologiques du paludisme grave. On pense aussi que la libération du TNF- α stimulerait l'expression des récepteurs des *knobs* au niveau endothélial, donc la séquestration. Il faut rappeler que les fièvres observées au cours des accès palustres seraient dues à la libération dans le sang de l'hémozoïne (substance pyrogène résultant de la dégradation de l'hémoglobine par le *Plasmodium*) après éclatement des schizontes. Cette fièvre pourrait être également due aux cytokines proinflammatoires comme le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6 [62, 63].

3.7. Diagnostic du paludisme

Le diagnostic précoce et correct du paludisme conditionne l'ensemble de la stratégie thérapeutique de la maladie. Tout retard de diagnostic chez les groupes cibles vulnérables constitue un facteur de risque de survenue des formes graves pouvant mettre le pronostic vital en jeu.

La phase clinique palustre est marquée par l'apparition d'une fièvre brutale, continue, souvent accompagnée d'un malaise général avec myalgies, céphalées, et parfois troubles digestifs (anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements et la diarrhée) [46]. L'examen clinique est à ce stade souvent normal, le foie et la rate ne sont palpables qu'ultérieurement, et les urines sont foncées. La maladie peut évoluer en quelques heures en l'absence d'une prise en charge précoce et adaptée de la forme

simple aux formes compliquées rapidement mortelle comme le neuropaludisme, l'anémie sévère la détresse respiratoire et le coma.

Le diagnostic biologique se base principalement sur la goutte épaisse (GE) et le frottis mince (FM). Ces deux examens de référence permettent le repérage du *Plasmodium*, la quantification de la charge parasitaire et la détermination de l'espèce plasmodiale dans le sang. Le test de diagnostic rapide (TDR) est le test le plus utilisé dans le diagnostic du paludisme surtout dans les zones d'endémie palustre à cause de sa simplicité, son coût moins élevé et la rapidité de son résultat [64].

Au Mali, ces deux techniques sont recommandées par le PNLP pour le diagnostic biologique du paludisme. Le TDR est le plus utilisé en milieu communautaire à cause de son accessibilité, sa rapidité et son coût faible. Le TDR est gratuit chez tous les enfants de moins de cinq ans reçus en consultation pour paludisme dans tous les centres de santé publique au Mali. Tout cas suspect de paludisme doit être systématiquement confirmé par TDR ou GE/FM avant un traitement.

D'autres examens biologiques sont recommandés pour le diagnostic du paludisme, mais moins utilisés à cause du coût ou la complexité de la technique.

Le QBC (Quantitative Buffy Coat) est un test de diagnostic du paludisme dont le principe repose sur l'utilisation d'un fluorochrome (l'acridine orange) capable de se fixer sur le noyau du parasite. La recherche du *Plasmodium* se fait dans le sang recueilli dans un tube à hématocrite, après concentration par centrifugation, la lecture se fait au microscope à fluorescence. La sensibilité de cette technique serait comparable à celle de la goutte épaisse pour une parasitémie supérieure à 100 trophozoïtes/ μ l. La spécificité de ce test pour la détection du *P. falciparum* va jusqu'à 95% mais chute à environ 50% pour les autres espèces de *Plasmodium*. Le QBC est facile et sa réalisation est rapide aussi, mais son emploi nécessite un matériel et des réactifs coûteux ce qui limite son utilisation.

La réaction de polymérase en chaîne (PCR) est la technique la plus sensible qui permet de détecter de très faibles parasitémies avec une possibilité de quantification de l'ADN plasmodial. La PCR a également une excellente valeur prédictive négative avec une spécificité absolue si elle est réalisée dans de bonnes conditions. En dépit de ses avantages, la biologie moléculaire ne peut remplacer en pratique courante les méthodes classiques de diagnostic du paludisme dans la pratique courante en raison

du temps de réalisation relativement long, non compatible avec l'urgence du diagnostic du paludisme. La PCR est essentiellement indiquée pour la détection des faibles parasitémies en cas de forte suspicion, de difficulté de confirmation microscopique notamment chez les voyageurs sous chimioprophylaxie et dans les zones d'élimination du paludisme. Elle est également utilisée dans l'identification des espèces plasmodiales. Son application est réservée aux laboratoires spécialisés et surtout dans le domaine de la recherche à cause de la complexité de sa technique et son coût élevé qui n'est pas à la portée de tout le monde.

L'examen sérologique (recherche d'anticorps contre le *Plasmodium*) peut s'avérer nécessaire pour faciliter la prise en charge dans certains cas. Sa positivité signale un contact préalable avec les parasites du paludisme. La sérologie est indiquée dans le diagnostic rétrospectif d'un patient traité en zone d'endémie palustre sans argument biologique de certitude, le diagnostic d'un paludisme viscéral évolutif ou d'une splénomégalie palustre, le contrôle des donneurs de sang ou d'un organe. Elle est principalement utilisée dans le domaine de la recherche pour étudier les réponses immunitaires dans les enquêtes épidémiologiques [65].

3.8. Prise en charge du paludisme

La lutte antipaludique a été définie comme l'ensemble des mesures destinées à supprimer, ou tout au moins à réduire la mortalité, la morbidité dues au paludisme [66]. Elle comporte des actions préventives et des actions curatives.

3.8.1. Actions préventives

Les mesures préventives visent à protéger soit contre l'infection, soit d'éviter l'apparition de la maladie chez les individus infectés. Le candidat vaccin le plus avancé dans ce groupe est le RTS, S/AS02A (Mosquirix®) qui est le résultat de l'assemblage de trois composants : le CSP de *P. falciparum*, un antigène de surface du virus de l'hépatite B et un adjuvant AS02 de GlaxoSmithKline [67, 68]. Ce vaccin a été autorisé par l'OMS pour renforcer les autres mesures de prévention en cours dans les zones d'endémie palustre [69].

Au Mali, le PNLP recommande des mesures de contrôle qui s'intègre dans les stratégies globales de l'OMS comme la lutte antivectorielle (utilisant des moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action et la pulvérisation intradomiciliaire),

le Traitement Préventif Intermittent (TPI) utilisant la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) au cours des consultations prénatales et la Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier (CPS) chez les enfants de 3 à 59 mois [16]. A ces mesures s'ajoute l'assainissement du milieu qui est une stratégie essentielle dans la lutte contre les maladies infectieuses notamment le paludisme par la réduction des nids de moustiques.

3.8.2. Actions curatives

Les Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) sont recommandées par l'OMS pour le traitement curatif du paludisme simple depuis 2004. Les différentes associations avec les dérivés de l'artémisinine sont :

- Artéméther + Luméfantrine se présente en comprimés à 20mg d'artéméther et à 120mg de luméfantrine pour le traitement de l'accès palustre simple à *P. falciparum*
- Artésunate + amodiaquine se présente en comprimé de différentes posologies : 25 mg/67,5mg, 50mg/135mg, 100mg/270mg et 100mg/270mg. Cette association est prescrite dans le traitement de l'accès palustre simple à *P. falciparum* en Afrique.
- Artésunate + méfloquine se présente en comprimé de 25mg/50mg et 100mg/200mg. Elle est recommandée par l'OMS pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué en Asie et en Amérique latine
- Dihydroartémisinine + piperaquine se présente sous forme comprimé. Elle est recommandée par l'OMS pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum*
- Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine (SP) [70].

L'Artésunate injectable est le médicament de première intention dans la prise en charge du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte ainsi que chez l'enfant. Elle doit être administrée en raison de 3 mg/kg chez les enfants de moins de 20 kg et 2,4 mg/kg de poids corporel chez les enfants de plus de 20 kg et les adultes par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) à l'admission (t = 0), puis 12h et 24h plus tard et, par la suite, une fois par jour jusqu'à ce que le patient puisse prendre les médicaments par voie orale. En cas d'indisponibilité, l'artéméther ou la quinine peuvent être utilisés : Artéméther : 3, 2 mg/kg de poids corporel à l'admission puis 1,6 mg/kg par jour ou dichlorhydrate de quinine : 20 mg de sel de quinine/kg (dose de charge) à l'admission, puis 10 mg/kg toutes les 8h.

Chaque dose est administrée en perfusion intraveineuse, diluée dans 10 ml/kg de soluté salin isotonique, en 2 à 4 heures avec une vitesse de perfusion ne dépassant pas 5 mg de sel de quinine/kg par heure. Si l'on ne peut pas administrer la quinine en perfusion IV, on peut pratiquer une injection IM à la même posologie sur la face antérieure de la cuisse. Chaque dose pour l'injection IM doit être diluée dans un soluté salin normal à une concentration de 60-100 mg de sel/ml puis injectée en deux sites afin d'éviter d'administrer un trop grand volume au niveau d'un seul site.

Les autres médicaments utilisés pour la prise en charge symptomatique sont : le paracétamol en perfusion (15mg/kg) contre la fièvre, le diazépam (Valium® en IVL, 0,3 mg/kg ou intra rectal 0,5 mg/kg) ou le phénobarbital (Gardéнал® en raison de 10 à 20mg/kg) contre la convulsion ou le trouble de la conscience, la transfusion sanguine (sang total en urgence : 20ml/kg de poids de sang total ou 10ml/kg de culot globulaire chez les enfants) en cas d'anémie sévère aiguë, 3ml/kg pour le sérum glucosé 10% ou 1ml/kg pour le sérum glucose à 30% est administré en cas d'hypoglycémie et la métoclopramide injectable 0,4 mg/kg (ou Pimpéram®) ou du métopimazine injectable (ou Vogalène®) : 1mg/kg par jour par IM ou par IV sont utilisés pour arrêter les vomissements.

Au Mali, le PNLP recommande l'association Artéméther-Luméfántrine (AL) pour le traitement du paludisme simple en première ligne. Cette prise en charge est gratuite pour les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes. La prise en charge du paludisme grave se fait avec l'artésunate injectable, l'artéméther injectable ou la quinine injectable. Il faut passer à la voie orale dès que l'état du patient le permet. Ces trois molécules et l'artésunate suppositoires sont utilisées pour le pré-transfert. Chez la femme enceinte, le traitement du paludisme simple se fait avec la quinine en comprimés au premier trimestre et les CTA à partir du deuxième trimestre de la grossesse. Pour la prise en charge des cas graves, les dérivés de l'Artémisinine injectable (Artésunate ou Artéméther) ou la quinine sont utilisés [2]. Actuellement, la CTA n'est recommandée par l'OMS au cours du premier trimestre de la grossesse que si la quinine ne peut pas être utilisée. Les études ont montré que l'utilisation des CTA au cours du premier trimestre n'engendre pas d'anomalies congénitales que la quinine [71, 72].

3.9. Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier (CPS)

L'OMS a recommandé la CPS pour prévenir le paludisme dans les zones de la sous-région du Sahel où la transmission saisonnière est forte. Elle consiste en un cycle de traitement complet par la Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) plus Amodiaquine (AQ) chez les enfants de 3 à 59 mois à un mois d'intervalle dans les zones où la transmission du paludisme est intense et ayant un caractère fortement saisonnier dont la plupart des cas sont enregistrés sur une courte période de 3 à 4 mois [1]. L'objectif de l'administration intermittente en un mois d'intervalle est de maintenir des concentrations thérapeutiques de médicament antipaludique dans le sang pour éviter soit une nouvelle infection ou la croissance des parasites durant la période où le risque de contracter le paludisme est plus élevé.

L'adoption de la CPS par l'OMS a été faite à la suite des résultats d'étude qui ont montré qu'elle prévenait jusqu'à 75% les accès palustres (simple et grave), l'anémie et le taux de mortalité lié au paludisme dans la population cible dans ces zones [1]. Cependant, son impact sur plusieurs années d'utilisation n'a pas encore été évalué. Pour le moment, les événements indésirables graves ont été rarement signalés dans les études. Les effets fréquemment observés après la prise des médicaments sont les vomissements, la faiblesse musculaire, les céphalées, la somnolence etc... qui disparaissent spontanément sans laisser des séquelles [3]. Une étude réalisée en Gambie avec la distribution communautaire de la combinaison SP/AQ en traitement préventif intermittent chez les enfants jusqu'à 6 ans a trouvé une efficacité de 87% de l'intervention contre le paludisme [73].

Le traitement intermittent préventif a été mentionné aussi comme étant une approche qui permettrait de réduire significativement la mortalité infantile liée au paludisme dans ces zones [74]. Les résultats issus de ces différentes études ont permis à l'OMS de recommander la stratégie pour prévenir le paludisme dans les régions où plus de 60% de son incidence annuelle sont enregistrés sur une courte période (environ quatre mois), où la morbidité palustre représente la majeure partie de la morbidité chez l'enfant, l'incidence du paludisme est supérieur à 10 cas pour 100 chez les enfants au cours de la saison de transmission et où l'efficacité antipaludique de la SP et de l'AQ est conservée [1]. Au Mali, le ministère de la santé a adopté la CPS en 2012 dans tout le pays à travers le PNL, et tout le pays a été couvert en 2016.

La CPS procure un degré élevé de protection jusqu'à quatre semaines, ensuite la protection diminue rapidement. Il est par conséquent important de respecter un intervalle d'un mois (SP+AQ à J1, AQ à J2 & J3) entre les cycles de la CPS et aussi d'observer la compliance au traitement afin d'obtenir un niveau de protection élevé et de minimiser l'apparition de parasites du paludisme résistants à la SP et AQ [1].

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

Figure 2: Posologie de la sulfadoxine-pyriméthamine (500mg +25mg) et de l'amodiaquine (153mg) durant les campagnes de CPS

L'administration de la deuxième et troisième dose d'amodiaquine est nécessaire pour assurer une bonne protection contre le paludisme clinique mais aussi permet d'éviter l'apparition des parasites résistants aux molécules utilisées. La période d'administration de la CPS est définie de manière à cibler la période durant laquelle le risque de contracter le paludisme est le plus élevé pour les enfants. Elle peut varier aussi en fonction des pays ou des zones de transmission comme ce fut le cas au Burkina Faso dont l'intervention s'est déroulée en août, septembre et octobre [75] alors qu'au Sénégal, elle a été faite en septembre, octobre et novembre [76], couvrant la période où le risque de contracter le paludisme est le plus élevé. Depuis 2016, la CPS est mise en œuvre dans 13 pays d'Afrique sahélienne en collaboration avec différents partenaires.

4. METHODOLOGIE

Cette étude pilote s'inscrivait dans le cadre d'une collaboration entre le Centre International d'Excellence en Recherche sur le Paludisme (ICEMR) et le PNLP du Mali sur la mise en œuvre de la CPS chez les enfants âgés de 5-14 ans vivant dans le village de Dangassa, un site du programme ICEMR depuis 2010.

4.1. Lieu d'étude

L'étude s'est déroulée dans le village de Dangassa, situé dans le district sanitaire de Ouélessébougou, cercle de Kati, région de Koulikoro. Autrefois appelé Tintinbilé (plateau rouge), le village fût fondé vers le 13^{ème} siècle par Moussa Dan Camara venu de Kong. Il décida de s'installer sur un plateau où poussait une herbe appelée Ngasan en malinké. Quand son frère Kamadjan lui rendit visite et dit « nous viendrons nous installer à Dan ka Ngasanfièra » ce qui signifie en malinké (le plateau où pousse l'herbe Ngasan), avec les appellations il devient Dangassa par la suite (source : Moussa Camara, le président de l'ASACO et conseiller villageois).



Figure 3 : Carte du Mali avec le plan du village de Dangassa

Source : Unité GIS/RS d'ICER-Mali/FMOS/USTTB, Mai 2011, B. Cissé

4.1.1. Situation géographique

Le village de Dangassa est une zone rurale située à 80 km au Sud-ouest de Bamako sur la route nationale 7, dans la commune rurale de Niangadina, district sanitaire de Ouélessébougou, cercle de Kati, région de Koulikoro. Il est limité à l'est par le village de Ballala, au Nord-est par le village de Makono, à l'Ouest par le village de Niangadina, au Nord par le fleuve Niger à environ 4 km et au Sud par le village de Faraba.

La population de Dangassa comptait environ 6 137 habitants (recensement ICEMR d'avril 2020). Elle est composée essentiellement de Malinkés, mais on y rencontre aussi des Peulhs, des Bambaras, des Somonos, des Dogons et des Mossis.

4.1.2. Climat et végétation

Le climat est de type soudano-guinéen avec deux grandes saisons : une saison pluvieuse de juin à octobre/novembre et une saison sèche de décembre à mai. Les vents dominants sont la mousson (en saison de pluies) et l'harmattan (en saison sèche). La végétation est faite de savane arborée qui est menacée de disparaître par les coupes abusives des bois à but lucratif et les feux de brousse. Parmi les plantes rencontrées, on y trouve le karité (*Vitellaria paradoxa*), le tamarinier (*Tamarindus indica*), le néré (*Parkia biglobosa*), le caillédrot (*Khaya senegalensis*) et le kundie (*Guiera senegalensis*).

L'habitat est de type traditionnel, constitué des cases rondes et rectangulaires en terre battue et aux toitures en chaumes coniques mais les maisons ont des toitures de plus en plus en tôle maintenant à cause de la croissance de l'économie locale par l'orpaillage. Ces types de maisons représentent un lieu de repos propice des moustiques favorisant ainsi l'agressivité anophélienne. L'environnement physique du village est propice à la prolifération des moustiques parmi lesquels l'anophèle qui assure la transmission du *Plasmodium*. La culture intradomiciliaire pendant l'hivernage et la prolifération des herbes sauvages dans le village contribuent aussi à une augmentation de la densité et de l'agressivité des moustiques.

La température la plus élevée se situe à ~40°C au mois de mai alors que la plus basse température est de ~18°C au mois de janvier/février. D'une manière générale, le climat est assez agréable et la végétation est passablement bonne. La faune entomologique est constituée d'invertébrés et d'arthropodes. Le complexe *Anopheles gambiae* est le

principal vecteur impliqué dans la transmission du paludisme dans la zone d'étude [77].

4.1.3. Infrastructures socio-sanitaires

Le village dispose d'un représentant de l'office de la haute vallée du Niger (OHVN) qui constitue un appui technique au monde paysan dans la production du coton et des cultures céréalières. Le village dispose également d'une station radio FM locale (Dangassa kukan) qui diffuse des informations en langue locale. La station apporte aussi son soutien à l'équipe de recherche lors des campagnes de CPS dans la sensibilisation de la population.

Le village dispose aussi d'une école fondamentale et d'une medersa. Il existe un centre de santé communautaire (CSCoM) composé d'un dispensaire, d'une maternité et d'un magasin. Le dispensaire est composé de cinq salles (salle de consultation, salle de soins, salle de repos, salle de dépôt de médicaments et salle de garde). La maternité est composée d'une salle de consultation prénatale, d'une salle de vaccination et d'accueil, d'une salle d'accouchement, d'une salle de repos et d'une salle de garde.

Un nouveau bâtiment a été construit près de l'ancien dispensaire par les ressortissants du village résidant en Espagne. Ce bâtiment est constitué de 6 pièces reparti comme suit : une salle de consultation générale, deux salles de repos, une salle de garde, un laboratoire d'analyse et un dépôt de médicaments. Le personnel du centre se compose d'une infirmière d'Etat, un agent technique de santé vaccinateur, une sage-femme, une matrone, une aide-soignante et une gérante du dépôt de produits pharmaceutiques.

Les organisations non-gouvernementales (ONG) qui mènent des activités dans le village sont Plan Mali et Blue Start. Il existe une collaboration étroite entre l'ASACO de Dangassa, le Centre International d'Excellence en Recherche (ICER-Mali) à travers le programme ICEMR dans le cadre de la lutte contre le paludisme. Une cohorte de 1 400 participants est suivie depuis 2012 par notre équipe de recherche basée au niveau du CSCoM.

Depuis 2015, des études pilotes sur la CPS ont été conduites à Dangassa en collaboration avec le PNLP. Le programme ICEMR apporte son appui au CSCoM de

Dangassa en termes de matériel et de formation des agents locaux dans le cadre de la lutte contre le paludisme et aussi dans la surveillance des autres maladies courantes au Mali.

4.1.4. Activités économiques et Culturelles

Les activités économiques sont dominées principalement par l'agriculture mais on y pratique aussi l'élevage, la pêche, le commerce et l'artisanat. La plaine de Dangassa est propice aux cultures vivrières comme le sorgho (*Sorghum bicolor*), le mil (*Pennisetum glaucum*), le maïs (*Zea mays*), le haricot (*Phaseolus vulgaris*), l'arachide (*Arachis hypogaea*), l'orange (*Citrus sinensis*), la papaye (*Carica papaya*), le citron (*Citrus medica*), et le piment (*Pimenta dioica*, Synonyme: *Pimenta officinalis*), la tomate (*Solanum lycopersicum*). Ces produits constituent d'importantes sources de revenus pour la population. La taille des exploitations est très variable et dépend du potentiel de la famille ainsi que de son patrimoine foncier. L'élevage est basé sur les volailles, les ovins, les caprins et les bovins et constitue l'économie secondaire. On trouve également quelques équidés (ânes et chevaux) utilisés comme des animaux de trait.

La majorité des villageois investissent leurs revenus dans l'élevage et dans les cultures industrielles. La pêche est également pratiquée par les bozos et les somonos qui vivent principalement dans les hameaux de pêche de Dangassa. L'artisanat local (cordonnerie, forgerie, poterie) est pratiqué par les forgerons dans les hameaux de Dangassa. L'orpaillage traditionnel est devenu récemment une source importante de revenus pour les familles. Cependant, il peut entraîner des conséquences non seulement sur l'activité agricole pendant l'hivernage mais aussi sur la pêche, l'environnement et sur la santé de la population environnante.

Une foire hebdomadaire à lieu à Dangassa chaque mercredi au cours de laquelle des échanges commerciaux avec les villages voisins se font. Elle permet la circulation des médicaments de la rue notamment des antipaludiques augmentant ainsi la consommation inappropriée de ces médicaments souvent contrefaits qui pourront favoriser l'apparition de parasites résistants aux antipaludiques.

L'islam est la religion dominante du village mais on y pratique également le christianisme et l'animisme.

4.2. Type et période d'étude

Il s'agissait d'un essai randomisé ouvert qui s'est déroulé entre juillet et décembre 2020 dans le village de Dangassa. Deux groupes ont été constitués, un groupe d'intervention et un groupe témoin. Tous les participants des deux groupes ont été suivis de la même façon durant la période d'étude afin de collecter des informations sur le paludisme.

4.3. Population

La population d'étude était constituée par les enfants âgés de 5 à 14 ans résidant à Dangassa durant la saison de transmission 2020.

4.3.1. Critères d'inclusion

- Être âgé de 5 à 14 ans et résider dans le village de Dangassa durant toute la période d'étude ;
- Accepter de participer à travers l'obtention du consentement libre et éclairé des parents/tuteurs et/ou de l'assentiment des enfants âgés de 12 à 14 ans ;

4.3.2. Critères de non-inclusion

- Avoir une allergie connue à la SP ou à l'AQ ;
- Avoir une pathologie chronique empêchant le suivi du participant (maladie psychiatrique) ou contre indiquant le prélèvement sanguin (hémophilie) ; et
- Toute autre condition qui de l'avis de l'investigateur pourrait influencer négativement l'état de santé du volontaire.

4.4. Echantillonnage

La taille de l'échantillon a été estimée à partir de l'incidence cumulée du paludisme chez les enfants de moins de 10 ans dans une zone d'endémie palustre au Mali en 2016 (32%) [78], avec une puissance estimée à 80%, un intervalle de confiance à 95%, sur la base d'une réduction de 50% de l'incidence cumulée dans le bras d'intervention et 10% des perdus de vue, la taille minimale a été fixée à 161 participants par groupe d'étude.

Un tirage aléatoire simple a été fait à partir du fichier de recensement de la population de Dangassa pour répartir les enfants dans les deux groupes. Les données ont été

collectées de la même façon sur les indicateurs du paludisme chez les enfants sélectionnés dans les deux groupes entre juillet et décembre 2020.

4.5. Variables mesurées

- Variables sociodémographiques : la résidence, l'âge et le sexe
- Variable clinique : la température
- Variables biologiques : le taux d'hémoglobine et la parasitémie

4.6. Tests de laboratoire utilisés

4.6.1. Détermination du taux d'hémoglobine (Hb)

La détermination du taux d'hémoglobine a été effectuée en utilisant l'appareil Hemocue® 301. Son principe est basé sur une réaction modifiée de formation d'azoture de méthémoglobine. Les érythrocytes sont hémolysés pour libérer l'Hb qui réagit avec azoture pour donner de la méthémoglobine dont l'absorbance est mesurée dans l'analyseur. Cette absorbance est directement proportionnelle à la concentration de l'Hb. La lecture se fait directement sur l'appareil Hemocue® 301 (cf. annexe 1) [79].

4.6.2. Goutte épaisse et frottis mince

Les frottis sanguins (épais et mince) constituent des techniques de références pour le diagnostic biologique du paludisme. Le diagnostic microscopique du paludisme se repose sur la goutte épaisse dont le principe est basé sur la concentration des hématies en vue de rechercher le *Plasmodium* sur un étalement de sang sur une lame. La goutte épaisse permet de quantifier la densité parasitaire alors que le frottis mince permet d'identifier les espèces plasmodiales dans un échantillon de sang [80] (cf. annexe 2).

4.7. Méthodes de collectes des données

L'équipe de gestion des données ICEMR-Mali a préparé tout le matériel nécessaire pour la collecte et le contrôle de qualité des données. Le questionnaire papier a été d'abord élaboré et corrigé par les investigateurs puis préétabli dans l'application REDCap (*Research Electronic Data Capture*). Ce questionnaire électronique a été prétesté et validé avant le début de la phase de collecte des données. Un membre de l'équipe de gestion des données a accompagné l'équipe clinique sur le terrain à chaque passage pour suivre la collecte, faire le contrôle de qualité et le transfert des

données au fur et à mesure sur un serveur logé à la FMOS/FAPH de Bamako. Les données ont été vérifiées minutieusement afin de corriger les anomalies pour garantir leur intégrité. Ensuite, elles ont été converties en un format Excel puis transférées sur STATA version 14.0 pour les différents types d'analyse qui ont été effectués.

- La température a été mesurée avec un thermomètre électronique. Elle a permis de classer les participants fébriles (température $>37,5^{\circ}\text{C}$) et non fébriles (température $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$). Les autres signes du paludisme ont également été recherchés lors de l'examen clinique.
- La parasitémie a été déterminée par la goutte épaisse/frottis mince réalisé à partir du sang prélevé au bout du doigt. Elle a permis de définir l'infection palustre comme toute parasitémie ≥ 1 trophozoïte/ μl de sang examiné.
- Le taux d'hémoglobine a été dosé également à partir du sang prélevé au bout du doigt en utilisant l'appareil Hemocue[®] 301. L'anémie a été définie comme un taux Hb $<11\text{g/dl}$ pour les enfants âgés de 6-59 mois, Hb $<11,5\text{g/dl}$ pour les 5-11 ans et Hb $<12\text{g/dl}$ pour ceux de 12-14 ans [81].

Le taux d'hémoglobine et la parasitémie ont été évalués au 1^{er} tour, 4^e tour et 5^e tour.

4.8. Déroulement de l'étude

Les investigateurs ont d'abord expliqué le protocole de l'étude aux autorités sanitaires et villageoises avant le début des activités. Une formation sur les bonnes pratiques a été effectuée pour que les données soient collectées correctement et de façon harmonisée. Le tirage et l'allocation des participants aux deux groupes de l'étude a été fait par l'équipe de gestion des données avant le démarrage de l'inclusion. Il était prévu de faire une seconde sélection si la taille de l'échantillon n'était pas atteinte avec la première sélection. Le consentement a été obtenu auprès des parents/tuteurs de chaque participant avant son inclusion dans l'étude.

A l'enrôlement au mois de juillet (enquête de base ou tour 1), une carte d'identification a été confectionnée pour chaque participant inclus dans l'étude pour faciliter son identification lors des prochains tours et durant le suivi pour la détection des cas de paludisme. A partir de l'enquête de base (tour 1), un passage a été fait toutes les quatre semaines durant la période de l'étude : août (tour 2), septembre (tour 3), octobre (tour 4), novembre (tour 5) et décembre (tour 6). Au cours de chaque passage

et avant l'administration de la SP/AQ, la prise de température était faite, suivi d'un prélèvement capillaire au bout du doigt pour réaliser la goutte épaisse et doser le taux d'Hb.

Après le prélèvement sanguin, la première dose de SP+AQ a été administrée aux participants sélectionnés dans le groupe d'intervention au CSCoM par les relais communautaires en présence d'un membre de l'équipe de recherche. Ensuite, les deux doses restantes (jour 2 et jour 3) ont été remises aux parents pour être administrées à la maison les jours suivants. Les participants enrôlés au premier passage ont été suivis mensuellement de juillet à décembre 2020 pour collecter les données sur le paludisme. Le test de diagnostic rapide (TDR) a été fait chez tout participant présentant au moins un symptôme du paludisme. Tous les cas de paludisme confirmés par le TDR ont bénéficié d'un traitement selon les recommandations du PNLP et n'ont pas reçu la SP/AQ durant le passage en cours conformément aux recommandations de l'OMS. Les parents ont été fortement encouragés à amener les enfants au centre de santé en cas d'apparition d'effets indésirables pour une meilleure prise en charge précoce.

Les lames de goutte épaisse confectionnées ont été séchées à la température ambiante à l'abri de la poussière et colorées sur place au Giemsa à 10%. Elles ont été ensuite conservées dans des boîtes de type OMS et acheminées au laboratoire d'Immunogénétique et de Parasitologie d'ICER-Mali après chaque passage pour lecture. Le contrôle de qualité de 10% des lames lues était fait par un autre lecteur afin de valider les résultats des lames. Les données étaient collectées sur un questionnaire préétabli dans l'application REDCap, une vérification était faite ensuite à la fin de chaque journée pour porter les corrections nécessaires.

Tableau 1: Posologies de la SP/AQ utilisées au cours de cette étude chez les grands enfants en fonction du poids corporel

Groupe d'âge	1er jour		2eme jour		3eme jour	
	Nb de cp de SP	Nb de cp de AQ	Nb de cp de SP	Nb de cp de AQ	Nb de cp de SP	Nb de cp de AQ
5-7 ans	1cp	1+1/2cp	-	1cp+1/2cp	-	1cp+1/2cp
8-9 ans	1cp+1/2cp	2cp	-	2cp	-	2cp
10-14 ans	2cp+1/2cp	2cp	-	2cp	-	2cp

cp : comprimés ; Nb : nombre

4.9. Gestion et analyses des données

Les données ont été collectées sur des tablettes à partir de l'application REDCap, ensuite exportées vers Microsoft Excel 2010 puis au logiciel STATA 14 pour les codages et les analyses.

Une analyse descriptive a permis de déterminer le taux de participation dans les deux groupes. L'analyse bivariée a été utilisée pour estimer les prévalences de l'infection palustre, de l'anémie, du portage des gamétocytes et de la fièvre entre les deux groupes. La régression de Poisson a permis d'estimer le taux de réduction de l'incidence du paludisme dans le groupe d'intervention comparativement au groupe témoin. Le test de Chi² a été utilisé pour comparer la prévalence des variables qualitatives entre les deux groupes et le test de Student pour comparer le taux moyen d'Hb et de parasitémie entre les groupes d'étude.

Le seuil de signification statistique a été fixé à 5%. Les résultats ont été présentés sous forme de tableaux, élaborés en utilisant le logiciel Microsoft World 2010 et des figures en utilisant le logiciel Prism 9.

4.10. Considérations éthiques

Cette étude pilote fait partie du programme de recherche ICEMR dont le protocole a déjà été approuvé par le Comité d'éthique de la FMOS/FAPH de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (No. 2019/04/FMPOS). Le consentement individuel écrit a été obtenu auprès des parents/tuteurs de chaque participant ainsi que l'autorisation communautaire avant l'inclusion des participants

dans l'étude. Nous avons également obtenu l'assentiment des enfants âgés de 12 à 14 ans en plus du consentement de leurs parents.

Un numéro d'identification unique a été attribué à chaque participant pour assurer son anonymat. Tous les cas du paludisme ont été traités selon les directives du PNL. Un résumé des résultats a été partagé avec les autorités sanitaires du village. Le rapport final sera partagé avec les autorités sanitaires et les partenaires. Les résultats seront présentés lors des conférences scientifiques et seront également publiés dans les journaux scientifiques avec comité de lecture pour le partage avec la communauté scientifique.

4.11. Bénéfices et risques liés à l'étude

Tous les cas de paludisme diagnostiqués durant la période d'étude ont bénéficié d'une prise en charge adéquate et gratuite. Indirectement, cette étude nous a permis d'avoir des informations sur la mise en œuvre de la CPS chez les grands enfants. Elle a permis de formuler des recommandations aux autorités sanitaires en prélude d'une extension de l'intervention aux grands enfants vivant dans le village de Dangassa mais aussi de renforcer la mise en œuvre efficiente de la stratégie au Mali et en Afrique de façon générale. Elle a contribué à réduire significativement le fardeau du paludisme dans la communauté de Dangassa où elle a été implémentée, mais aussi dans les autres zones d'endémie palustre pour renforcer l'impact des autres interventions en cours contre le paludisme.

Les risques liés à cette étude ont été minimes voire négligeables. Cependant, la prise de SP+AQ a entraîné un certain nombre d'effets secondaires qui disparaissaient spontanément sans laisser de séquelles. La participation à cette étude a nécessité également un certain nombre de prélèvements au bout du doigt à des différentes visites pour réaliser les lames de goutte épaisse, doser le taux d'hémoglobine et/ou faire un TDR de paludisme au besoin. Cette piqûre au bout du doigt peut entraîner une gêne momentanée chez l'enfant mais des précautions ont été prises comme la désinfection du bout du doigt avant la pique et l'utilisation d'un matériel à usage unique afin de réduire les risques d'infections.

4.12. Evaluation de l'efficacité

De façon globale, l'évaluation d'un tour additionnel a été faite un mois après le quatrième tour et un mois après le cinquième tour en comparant l'incidence du paludisme entre les deux groupes. Toute réduction significative ($p < 0,05$) du paludisme dans le groupe d'intervention a été considérée comme une efficacité observée dans ledit groupe. En se référant sur une étude faite par Ndiaye et col. en 2019 au Sénégal, la différence observée de l'incidence du paludisme entre le quatrième tour et le cinquième tour était de 8,5 [82]. En se basant sur ces résultats, l'effet du cinquième tour additionnel a été défini comme toute différence supérieure à 10 de l'incidence du paludisme entre les deux tours dans le groupe d'intervention.

5. RESULTATS

5.1. Résultats globaux

Au total, 335 enfants âgés de 5 à 14 ans ont été inclus dans cette étude dont 163 dans le groupe témoin et 172 dans le groupe d'intervention. Le taux maximal de participation a été enregistré en août avec 94,3%. Après le cinquième tour, une réduction significative de la prévalence de l'infection palustre a été observée dans le groupe d'intervention comparativement au groupe témoin chez les enfants de 5-9 ans (8% vs 29,6% ; $p = 0,001$) et ceux de 10-14 ans (15,7% vs 39.7% ; $p = 0,002$). Le risque de l'incidence du paludisme ne variait pas entre les deux groupes comparatifs (IRR = 0,66 ; 95% CI [0,35-1,22]) après le quatrième tour. Une réduction significative de 51% de l'incidence du paludisme a été observée dans le groupe d'intervention un mois après le cinquième tour (IRR = 0,49 ; 95% CI [0,26-0,94]).

5.2. Résultats descriptifs

Tableau 2. Répartition des participants des deux groupes en fonction du sexe à Dangassa en 2020

Groupe d'étude	Sexe		Total
	Masculin n (%)	Féminin n (%)	N (%)
Témoin	102 (62,6)	61 (37,4)	163 (100)
Intervention	85 (49,4)	87 (50,6)	172 (100)
Total	187 (55,8)	148 (44,2)	335 (100)

Le sexe masculin était majoritaire avec 62,6% dans le groupe témoin. En revanche, le sexe féminin prédominait dans le groupe d'intervention avec 50,6%.

Tableau 3. Taux de participation mensuelle des enfants de 5-14 ans dans les deux groupes d'études durant la campagne 2020 à Dangassa

Groupe d'étude	Mois de passage				
	Juillet n (%)	Août n (%)	Septembre n (%)	Octobre n (%)	Novembre n (%)
Témoin	163 (100)	157 (96,3)	156 (95,7)	151 (92,6)	147 (90,2)
Intervention	172 (100)	159 (92,4)	156 (90,7)	153 (89,0)	145 (84,3)
Total	335 (100)	316 (94,3)	312 (93,1)	304(91,0)	292 (87,2)
<i>P</i>		0,12	0,07	0,24	0,11

Une tendance à la baisse du taux de participation a été observée entre août (94,3%) et novembre (87,2%) au cours de la campagne CPS à Dangassa. Cependant, ce taux de participation était similaire dans les deux groupes d'étude ($p > 0.05$).

5.3. Résultats analytiques

Tableau 4. Caractéristiques des participants des deux groupes à l'enrôlement

Caractéristiques	Témoïn (N = 163)	Intervention (N = 172)	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	
Classes d'âge			
5-9 ans (N=178)	91 (51,1)	87 (48,9)	0,3
10-14 ans (N=157)	72 (45,9)	85 (54,1)	-
Utilisation des MII	126 (77,3)	142 (82,6)	0,2
Fièvre	0 (0)	0 (0)	-
Infection palustre	20 (12,3)	23 (13,4)	0,7
Anémie	38 (23,3)	45 (26,2)	0,5
Portage des gamétocytes	2 (1,2)	2 (1,2)	0,9
TDR +	1 (0,6)	2 (1,2)	0,3

La prévalence de l'infection palustre, de l'anémie, de la fièvre, du portage des gamétocytes du paludisme ainsi que le taux d'utilisation des MII étaient similaires entre les deux groupes d'étude à l'enrôlement ($p > 0,05$). Les classes d'âge étaient bien réparties entre les deux groupes ($p = 0,3$).

Tableau 5. Prévalence de l'infection palustre, de l'anémie et de la fièvre en fonction des groupes comparatifs durant la campagne CPS 2020 à Dangassa

Variables	5-9 ans		<i>p</i>	10-14 ans		<i>P</i>
	Témoin n (%)	Intervention n (%)		Témoin n (%)	Intervention n (%)	
4 tours de CPS						
Infection palustre	17 (20,5)	8 (10,7)	0,091	14 (22,6)	12 (17,9)	0,509
Anémie	43 (49,3)	21 (25,9)	0,002	16 (25,0)	7 (9,7)	0,018
Portage des gamétocytes	2 (2,4)	2 (2,7)	0,918	3 (4,8)	2 (3,0)	0,586
Fièvre	7 (8,1)	10 (12,4)	0,356	2 (3,1)	5 (6,9)	0,314
5 tours de CPS						
Infection palustre	24 (29,6)	6 (8,0)	0,001	23 (39,7)	11 (15,7)	0,002
Anémie	31 (38,3)	21 (28,0)	0,174	18 (31,0)	18 (25,7)	0,505
Portage des gamétocytes	2 (2,5)	3 (4,0)	0,588	2(3,5)	1 (1,4)	0,452
Fièvre	4 (4,7)	4 (5,1)	0,915	7 (10,9)	5 (6,7)	0,372

Un mois après le quatrième tour, la prévalence de l'anémie était plus élevée dans le groupe témoin que celui de l'intervention aussi bien chez les enfants de 5-9 ans ($p = 0,002$) que ceux de 10-14 ans ($p = 0,018$). Cependant, la prévalence de l'infection palustre, de la fièvre et le portage des gamétocytes ne variait pas entre les deux groupes quelles que soient les classes d'âge.

Après le cinquième tour, une réduction significative de la prévalence de l'infection palustre a été observée dans le groupe d'intervention comparativement au groupe témoin chez les enfants de 5-9 ans (8% vs 29,6% ; $p = 0,001$) et ceux de 10-14 ans (15,7 vs 39,7% ; $p = 0,002$).

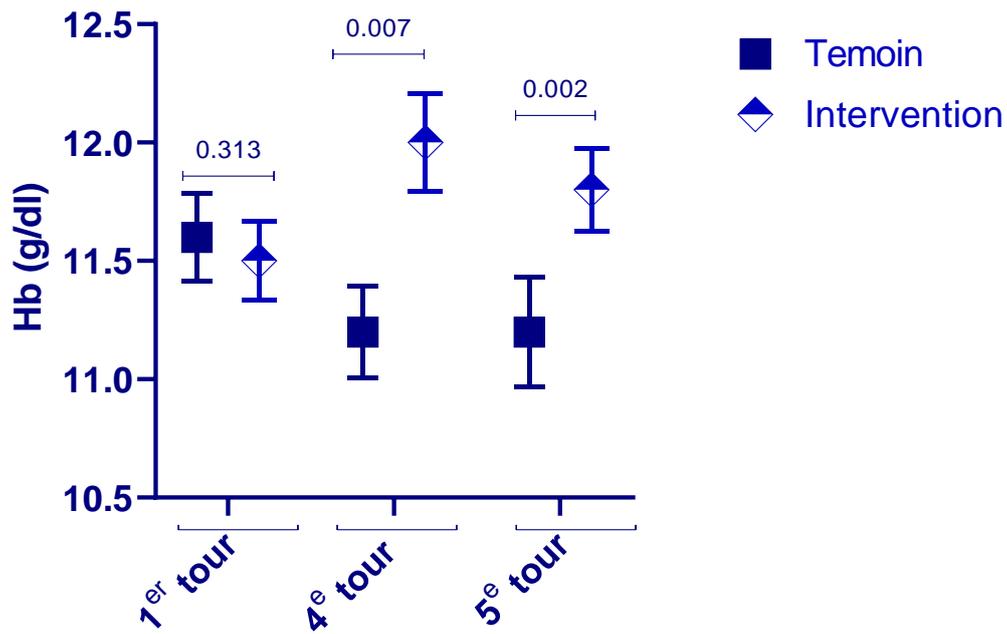


Figure 4. Variation du taux moyen d'hémoglobine en fonction des groupes d'étude durant la campagne CPS 2020 à Dangassa

Une augmentation significative du taux moyen d'Hb a été observée dans le groupe d'intervention comparativement au groupe témoin aussi bien après le quatrième tour, en novembre ($11,2 \pm 1,2$ vs $12,0 \pm 1,3$; $p = 0,007$) qu'après le cinquième tour, en décembre ($11,2 \pm 1,8$ vs $11,8 \pm 1,1$; $p = 0,002$).

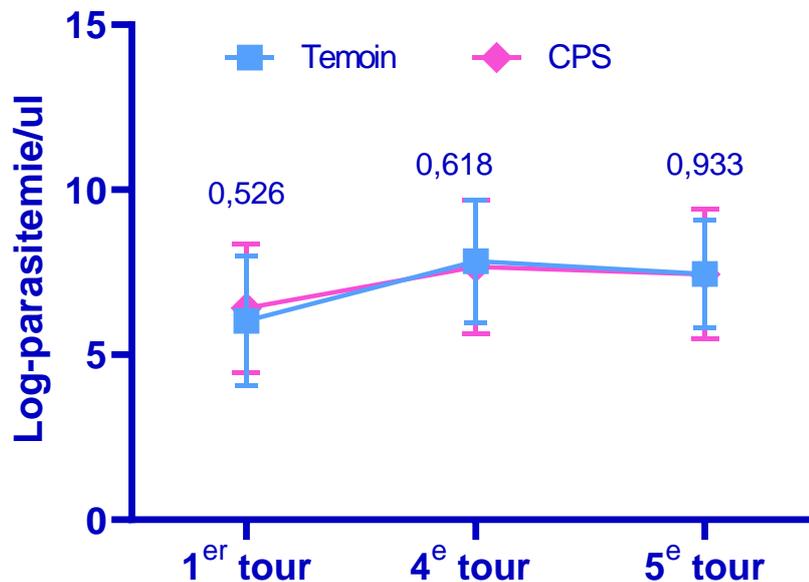


Figure 5. Parasitémie moyenne en fonction des deux groupes d'étude au cours de la campagne CPS 2020 à Dangassa

Les parasitémies moyennes étaient comparables entre les deux groupes d'étude aussi bien après le quatrième tour, en novembre ($7,74 \pm 2,06$ vs $7,47 \pm 1,84$, $p = 0,618$) qu'après le cinquième tour, en décembre ($7,52 \pm 1,94$ vs $7,48 \pm 1,62$, $p = 0,933$).

Tableau 6. Estimation de l'incidence du paludisme dans les deux groupes en utilisant la régression de Poisson

Variables indépendantes	4 tours			5 tours		
	IRR	95% IC	<i>p</i>	IRR	95% IC	<i>P</i>
Groupe d'âge	0,84	[0,45-1,56]	0,586	0,81	[0,43-1,51]	0,502
Usage de MII	0,88	[0,12-6,67]	0,903	0,71	[0,36-1,41]	0,334
Intervention groupe	0,66	[0,35-1,22]	0,186	0,49	[0,26-0,94]	0,032

IRR= rapport de risque d'incidence

Un mois après le quatrième tour de la CPS, l'incidence du paludisme était comparable entre les deux groupes (IRR = 0,66 95% IC [0,35 - 1,22]). Une réduction significative de 51% de l'incidence du paludisme était observée dans le groupe d'intervention un mois après le cinquième tour (IRR = 0,49 95% IC [0,26 - 0,94]), soit une réduction additionnelle de 17% en tenant compte de l'âge et de l'utilisation de MII.

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

6.1. Cadre et justification de l'étude

Cette étude s'inscrivait dans le cadre d'une collaboration entre ICEMR et le PNLP sur un programme de recherche visant à évaluer l'impact des interventions en cours sur l'épidémiologie du paludisme au Mali. Depuis 2015, ICEMR accompagne le PNLP dans la mise en œuvre de la CPS d'abord chez les enfants de moins de 5 ans à Dangassa [5]. En 2018, la CPS a été implémentée chez les enfants de 5-9 ans avec une réduction significative de l'infection palustre dans la population cible durant la période d'étude (résultats non publiés). Avec le déplacement du risque du paludisme chez les grands enfants dans certaines zones d'endémie [83], le PNLP a sollicité ses partenaires dont ICER-Mali afin d'évaluer d'autres approches pour la mise en œuvre efficace de la CPS. C'est dans ce cadre qu'une étude pilote a été réalisée chez les enfants de 5-14 ans à Dangassa en 2019 pour étudier la faisabilité de les intégrer dans le paquet des moins de 5 ans.

Cet essai non randomisé a porté seulement sur l'infection palustre et l'acceptabilité de la communauté sans tenir compte du paludisme maladie. Pour renforcer encore plus les résultats de cette première étude pilote en 2019 et en tenant compte de ses limites, un essai randomisé a été conduit lors de la campagne 2020 pour évaluer l'effet d'un tour additif de CPS sur l'incidence du paludisme chez les enfants de 5-14 ans à Dangassa.

6.2. Résultats descriptifs

Au total, 335 enfants de 5 à 14 ans ont été randomisés dans cette étude dont 163 dans le groupe témoin et 172 dans le groupe d'intervention. Globalement, les caractéristiques sociodémographiques étaient similaires dans les deux groupes d'étude à l'enrôlement (Tableau 1). Nous avons observé un taux de participation élevé durant cette campagne de CPS avec le pic en août (94,3%), suivi d'une tendance à la baisse à 87,2% au mois de novembre (Tableau 2). Le même constat a été rapporté par Diawara et col. en 2017 au Mali au cours de la mise en œuvre de la CPS chez les enfants de moins de 5 ans [3] et en Guinée-Conakry par Loua et col. en 2018 [84].

La baisse du taux de participation au cours de la mise en œuvre de la CPS pourrait s'expliquer par la non-disponibilité de certains participants durant la campagne CPS

en raison des travaux champêtres. La période des passages coïncide avec l'hivernage et la plupart des grands enfants sont sollicités pour aider leurs parents dans les champs. A ces raisons, s'ajoutent les cas de voyage et les cas de refus de certains parents de participer à la CPS à cause des effets indésirables survenus après la prise des médicaments.

6.3. Résultats analytiques

Les caractéristiques de base (classes d'âge, utilisation de moustiquaire, prévalences de l'infection palustre et de l'anémie) étaient similaires entre les deux groupes d'étude à l'enrôlement (Tableau 3). Un mois après le quatrième tour, la prévalence de l'infection palustre ($p = 0,1$), du portage gamétoctaire ($p = 0,7$) et de la fièvre ($p = 0,2$) était comparable entre les deux groupes d'étude. En revanche, la prévalence de l'anémie était significativement plus faible dans le groupe d'intervention que dans le groupe témoin ($p = 0,001$) dans les deux classes d'âge.

Un mois après le cinquième tour, la prévalence de l'infection palustre était significativement plus basse dans le groupe d'intervention comparativement au groupe témoin aussi bien chez les enfants de 5-9 ans ($p = 0,001$) que ceux de 10-14 ans ($p = 0,002$). Cependant, la prévalence des autres indicateurs (anémie, portage des gamétocytes et fièvre) ne variait pas significativement entre les groupes comparatifs (Tableau 4). La plupart des études réalisées sur l'efficacité de la CPS ont eu lieu dans les zones où la majorité des cas sont enregistrés sur une courte période, et les résultats montrent une réduction considérable des formes asymptomatiques et symptomatiques de la maladie dans la population cible [4, 85, 86]. La réduction de la parasitémie résulte de l'effet cumulatif des doses répétitives des antipaludiques reçus durant la période de l'intervention, ce qui empêche soit la croissance des parasites pouvant entraîner les formes cliniques de la maladie soit empêcher une nouvelle infection du *Plasmodium*.

Dans les zones d'endémie palustre où le phénotype clinique est l'anémie [87], la réduction de la parasitémie peut empêcher aussi la destruction des globules rouges et éviter ainsi l'apparition de l'anémie comme rapporté précédemment par d'autres études [4, 88]. Dans cette étude, nous n'avons pas observé une réduction significative de la prévalence de l'anémie un mois après le cinquième tour contrairement au quatrième tour où sa prévalence était plus élevée dans le groupe témoin comparé au

groupe d'intervention ($p = 0,001$). Cette situation pourrait être due à la présence d'autres maladies pouvant entraîner l'anémie chez les enfants comme les parasitoses intestinales ou d'autres phénomènes inflammatoires pouvant être à l'origine de la malabsorption digestive [89]. En Afrique subsaharienne, l'anémie est multifactorielle. Les causes peuvent être nutritionnelles, liées à des anomalies de production ou de destruction excessive des globules rouges, ou à d'autres infections concomitantes [90]. L'implication des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine dans la survenue de l'anémie quelques jours après le traitement du paludisme [91] pourrait expliquer aussi la non-différence entre les deux groupes d'étude surtout les antipaludiques sont fortement utilisés dans la prévention et le traitement du paludisme dans la localité.

Une réduction significative du taux moyen d'Hb a été observée dans le groupe d'intervention aussi bien après le quatrième tour ($11 \pm 0,15$ vs $12 \pm 0,12$; $p = 0,007$) qu'après le cinquième ($11 \pm 0,18$ vs $12 \pm 0,13$; $p = 0,02$) comparativement au groupe témoin (Figure 2). L'effet bénéfique de la CPS sur l'amélioration du taux d'hémoglobine a été déjà rapporté par Ambe et col. chez les enfants de moins de cinq ans au Nigeria [88], et par Ndiaye et col. au Sénégal chez les enfants jusqu'à 10 ans en 2019 [82]. La parasitémie moyenne ne variait pas significativement entre les deux groupes d'étude aussi bien après le quatrième tour ($p = 0,618$) que le cinquième ($p = 0,933$). Yaméogo et col. (2021) ont aussi rapporté dans leur étude que la parasitémie moyenne ne variait pas entre les enfants dans les deux groupes [92].

L'incidence du paludisme ne variait pas entre les deux groupes comparatifs (IRR = 0,66 ; 95% CI [0,35 - 1,22]) un mois après le quatrième tour de la CPS. En revanche, une réduction significative de 51% de l'incidence du paludisme a été observée dans le groupe d'intervention comparativement au groupe témoin un mois après le cinquième tour (IRR = 0,49 ; 95% CI [0,26 - 0,94]), soit une réduction additionnelle de 17% dans le groupe d'intervention à la suite du cinquième tour additif. La réduction de l'incidence du paludisme dans la population cible durant l'implémentation de la CPS a été rapportée dans plusieurs études en Afrique subsaharienne [5, 93].

De façon globale, la mise en œuvre de la CPS couvrant la période de forte transmission a entraîné une réduction significative des indicateurs du paludisme dans la population cible, notamment au Mali [3, 5, 94], et dans plusieurs pays d'Afrique

subsaharienne chez les petits enfants [93, 95-97]. Cette réduction est plus importante chez les grands enfants en raison de la couverture élevée mais aussi par le fait que l'administration des médicaments (SP/AQ) est plus facile chez les grands enfants comparés aux enfants de moins de 5 ans [7, 98]. Dans cette étude, nous n'avons pas observée une réduction significative de l'incidence du paludisme au quatrième tour probablement due au fait que les 4 tours ne couvrent pas la durée de la saison de transmission à Dangassa contrairement à certaines zones où les quatre tours suffisent pour avoir une réduction du paludisme [3, 5, 99].

L'administration des médicaments aux enfants en couvrant toute la période de haute transmission permet de réduire de façon significative les indicateurs du paludisme, notamment la prévalence de l'infection palustre et l'incidence du paludisme [82]. Ces résultats montrent la nécessité d'adapter la mise en œuvre des interventions à base communautaire, comme la CPS, en fonction des conditions locales de transmission du paludisme afin de maximiser leur impact sur la réduction du nombre de cas de paludisme.

Limites

Au cours de cette étude qui consistait à évaluer la faisabilité d'extension de la CPS à cinq tours à Dangassa, nous n'avons pas surveillé l'évolution des marqueurs moléculaires de résistance aux antipaludiques et le coût de l'implémentation de la CPS à cinq tours. L'OMS recommande d'avoir des informations sur les mesures d'accompagnement avant la mise en œuvre de l'intervention dans la zone. De ce fait, d'autres études seront nécessaires pour appuyer non seulement les résultats des précédentes études, mais aussi évaluer le coût de cette extension aux grands enfants et le niveau de résistance des parasites aux molécules utilisées au cours de la CPS. Une autre approche sera nécessaire aussi pour assurer la prise observée des deux dernières doses à domicile.

7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7.1. Conclusion

L'addition d'un tour supplémentaire de CPS a entraîné une baisse significative de l'incidence du paludisme dans le groupe d'intervention, soit une réduction de 17% entre le quatrième tour et le cinquième tour. L'extension de la CPS à cinq tours semble avoir un effet significatif sur la réduction des indicateurs palustres dans la zone d'étude. Des études supplémentaires sur le coût de l'extension sont nécessaires avant sa mise en œuvre à large échelle dans les zones concernées.

7.2. Recommandations

- **Au PNLP**
 - ✓ Encourager et financer des études pour évaluer d'autres approches de mise en œuvre de la CPS en fonction des zones écoclimatiques ;
 - ✓ Renforcer le système de communication et de sensibilisation autour de la mise en œuvre de la CPS afin d'obtenir l'adhésion de la communauté.
- **Aux chercheurs**
 - ✓ Mener d'autres études sur la possibilité d'étendre cette intervention non seulement aux grands enfants mais aussi à cinq tours en termes de coût-efficacité ;
 - ✓ Continuer à surveiller les marqueurs moléculaires de résistances aux antipaludiques utilisés au cours de la CPS comme recommandé par le PNLP afin de prendre les mesures nécessaires en cas de résistance aux molécules.
- **Aux populations**
 - ✓ Adhérer à toutes les mesures de prévention recommandées par le PNLP du Mali pour faciliter leur mise en œuvre.

8. REFERENCES

1. OMS. *Recommandation de politique générale de l'OMS : chimioprévention du paludisme saisonnier pour lutter contre le paludisme à Plasmodium falciparum en zone de forte transmission saisonnière dans la sous-région du Sahel en Afrique*. Organisation mondiale de la Santé. 2012; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337982> (consulté le 04/08/2021).
2. MS/PNL. *Plan stratégique de lutte contre le paludisme 2013-2017*. 2013; Available from: https://www.severemalaria.org/sites/mmv-smo/files/content/attachments/2017-07-25/Mali%20malaria%20PStrag%202013-17PNLP_0.pdf (consulté le 25/12/2021).
3. Diawara, F., et al., *Measuring the impact of seasonal malaria chemoprevention as part of routine malaria control in Kita, Mali*. *Malar J*, 2017. **16**(1): p. 325.
4. Druetz, T., et al., *Impact Evaluation of Seasonal Malaria Chemoprevention under Routine Program Implementation: A Quasi-Experimental Study in Burkina Faso*. *Am J Trop Med Hyg*, 2018. **98**(2): p. 524-533.
5. Konate, D., et al., *Effect of routine seasonal malaria chemoprevention on malaria trends in children under 5 years in Dangassa, Mali*. *Malar J*, 2020. **19**(1): p. 137.
6. MSF. *Chimioprévention du paludisme saisonnier. Mali, District de Koutiala, région Sikasso*. 2012; Available from: https://www.msf.fr/sites/default/files/201307_cps-mali-fr.pdf (consulte le 20-07-2021).
7. Cisse, B., et al., *Effectiveness of Seasonal Malaria Chemoprevention in Children under Ten Years of Age in Senegal: A Stepped-Wedge Cluster-Randomised Trial*. *PLoS Med*, 2016. **13**(11): p. e1002175.
8. Tagbor, H., et al., *Seasonal malaria chemoprevention in an area of extended seasonal transmission in Ashanti, Ghana: an individually randomised clinical trial*. *Trop Med Int Health*, 2016. **21**(2): p. 224-35.
9. Coldiron, M.E., L. Von Seidlein, and R.F. Grais, *Seasonal malaria chemoprevention: successes and missed opportunities*. *Malar J*, 2017. **16**(1): p. 481.
10. Okiro, E.A., et al., *Age patterns of severe paediatric malaria and their relationship to Plasmodium falciparum transmission intensity*. *Malar J*, 2009. **8**: p. 4.
11. Greenwood, B.M., et al., *Mortality and morbidity from malaria after stopping malaria chemoprophylaxis*. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995. **89**(6): p. 629-633.
12. Walldorf, J.A., et al., *School-Age Children Are a Reservoir of Malaria Infection in Malawi*. *PLoS One*, 2015. **10**(7): p. e0134061.
13. Habyarimana, F. and S. Ramroop, *Prevalence and Risk Factors Associated with Malaria among Children Aged Six Months to 14 Years Old in Rwanda: Evidence from 2017 Rwanda Malaria Indicator Survey*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020. **17**: p. 7975.
14. Yaro, J.B., et al., *Risk of Plasmodium falciparum infection in south-west Burkina Faso: potential impact of expanding eligibility for seasonal malaria chemoprevention*. *Scientific Reports*, 2022. **12**(1): p. 1402.
15. Giribaldi, G., et al., *Etiopathogenesis and Pathophysiology of Malaria*. *Human and Mosquito Lysozymes: Old Molecules for New Approaches Against Malaria*, 2014: p. 1-18.
16. OMS. *World malaria report 2020*. 2020; Available from: <https://reliefweb.int/report/world/rapport-2020-sur-le-paludisme-dans-le-monde-messages-g-n-raux> (consulté le 15/12/2021).
17. Aubry, P. and B.-A. Gaüzère. *Paludisme Actualités 2020*. 2020; Available from: <http://medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.pdf> (consulté le 04/10/2021).
18. Autino, B., et al., *Epidemiology of malaria in endemic areas*. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 2012. **4**(1): p. e2012060-e2012060.

19. Doumbo, O., *Epidémiologie du paludisme au Mali : étude de la chloroquinorésistance, essai de stratégie de contrôle basée sur l'utilisation de rideaux imprégnés de perméthrine associée au traitement systématique des accès fébriles. Thèse de doctorat en Sciences biologiques. Parasitologie*. 1992: Montpellier 2. p. 245 p.
20. Kimbi, H.K., et al., *Knowledge and perceptions towards malaria prevention among vulnerable groups in the Buea Health District, Cameroon*. BMC Public Health, 2014. **14**(1): p. 883.
21. Gone, T., et al., *The association between malaria and malnutrition among under-five children in Shashogo District, Southern Ethiopia: a case-control study*. Infectious diseases of poverty, 2017. **6**(1): p. 9-9.
22. Das, D., et al., *Complex interactions between malaria and malnutrition: a systematic literature review*. BMC Medicine, 2018. **16**(1): p. 186.
23. Steketee, R.W., et al., *The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas*. Am J Trop Med Hyg, 2001. **64**(1-2 Suppl): p. 28-35.
24. Abu-Raya, B., et al., *Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy*. Frontiers in Immunology, 2020. **11**(2627).
25. Bourée, P., F. Bisaro, and C. Couzigou, *Paludisme et grossesse*. Revue Francophone des Laboratoires 2008. **1333**(402): p. 3-89.
26. Diallo, M., et al., *[Randomized clinical trial of two malaria prophylaxis regimens for pregnant women in Faladie, Mali]*. Med Trop (Mars), 2007. **67**(5): p. 477-80.
27. Mutabingwa, T.K., *Malaria and pregnancy: epidemiology, pathophysiology and control options*. Acta Trop, 1994. **57**(4): p. 239-54.
28. Garnham, P.C., *Immunity against the different stages of malaria parasites*. Bull Soc Pathol Exot Filiales, 1966. **59**(4): p. 549-57.
29. Maier, A.G., et al., *Plasmodium falciparum*. Trends Parasitol, 2019. **35**(6): p. 481-482.
30. Sato, S., *Plasmodium—a brief introduction to the parasites causing human malaria and their basic biology*. Journal of Physiological Anthropology, 2021. **40**(1): p. 1.
31. Cameron, A., et al., *Plasticity in transmission strategies of the malaria parasite, Plasmodium chabaudi: environmental and genetic effects*. Evol Appl, 2013. **6**(2): p. 365-76.
32. Siciliano, G. and P. Alano, *Enlightening the malaria parasite life cycle: bioluminescent Plasmodium in fundamental and applied research*. Frontiers in Microbiology, 2015. **6**(391).
33. Soto, J., et al., *Plasmodium vivax clinically resistant to chloroquine in Colombia*. The American journal of tropical medicine and hygiene Am J Trop Med Hyg Am. J. Trop. Med. Hyg., 2001. **65**(2): p. 90-93.
34. Diallo, M.A., et al., *[Plasmodium ovale wallikeri and Plasmodium ovale curtisi Malaria in Senegal in 2016]*. Bull Soc Pathol Exot, 2017. **110**(5): p. 286-290.
35. Oguike, M.C., et al., *Plasmodium ovale curtisi and Plasmodium ovale wallikeri circulate simultaneously in African communities*. International Journal for Parasitology, 2011. **41**(6): p. 677-683.
36. Faust, C. and A.P. Dobson, *Primate malarias: Diversity, distribution and insights for zoonotic Plasmodium*. One Health, 2015. **1**: p. 66-75.
37. Ta, T.H., et al., *First case of a naturally acquired human infection with Plasmodium cynomolgi*. Malar J, 2014. **13**: p. 68.
38. White, G.B. *Needs and progress in the application of new techniques to mosquito identification*. in *New approaches to the identification of parasites and their vector*. 1984. Geneva. Basle, Schwabe: UNDP/World Bank/WHO Special Programme.
39. Harbach, R.E., *The classification of genus Anopheles (Diptera: Culicidae): a working hypothesis of phylogenetic relationships*. Bull Entomol Res, 2004. **94**(6): p. 537-53.
40. Coetzee, M. and L.L. Koekemoer, *Molecular systematics and insecticide resistance in the major African malaria vector Anopheles funestus*. Annu Rev Entomol, 2013. **58**: p. 393-412.
41. Touré, Y.T., et al., *Ecological genetic studies in the chromosomal form Mopti of Anopheles gambiae s.str. in Mali, west Africa*. Genetica, 1994. **94**(2-3): p. 213-23.

42. Boudová, S., et al., *Pregnant women are a reservoir of malaria transmission in Blantyre, Malawi*. *Malaria Journal*, 2014. **13**(1): p. 506.
43. Verra, F., et al., *A systematic review of transfusion-transmitted malaria in non-endemic areas*. *Malaria Journal*, 2018. **17**(1): p. 36.
44. Sy, O., *Etude de quelques aspects épidémiologiques et environnementaux du paludisme au Sénégal*. *Memoire Sciences biologiques et médicales*. 2006, Université Cheikh Anta Diop de Dakar.
45. Tene, B., *Bio-écologie des anophèles de part et d'autre de la falaise des Mbô et leur implication dans la transmission du paludisme d'altitude*. *Memoire Biologie*. 2007, Université de Yaoundé 1.
46. Mawson, A.R., *The pathogenesis of malaria: a new perspective*. *Pathogens and global health*, 2013. **107**(3): p. 122-129.
47. Saidani, N., *Etude exploratoire de la synthèse des galactolipides chez P. falciparum, in laboratoires Physiologie Cellulaire Végétale du CEA de Grenoble, Dynamique des Interactions Membranaires Normales et Pathologiques de l'Université Montpellier 2*. 2008, Université Joseph Fourier – These de doctorat Grenoble I. p. 196.
48. Milner, D.A., Jr., *Malaria Pathogenesis*. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2018. **8**(1): p. a025569.
49. Aderem, A. and R.J. Ulevitch, *Toll-like receptors in the induction of the innate immune response*. *Nature*, 2000. **406**(6797): p. 782-7.
50. Dunst, J., F. Kamena, and K. Matuschewski, *Cytokines and Chemokines in Cerebral Malaria Pathogenesis*. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2017. **7**: p. 324-324.
51. Newton, C.R. and S. Krishna, *Severe falciparum malaria in children: current understanding of pathophysiology and supportive treatment*. *Pharmacol Ther*, 1998. **79**(1): p. 1-53.
52. Dechavanne, C., *Construction de la réponse anticorps spécifique du paludisme chez le jeune enfant : étude combinée de l'hôte, du parasite et de leur environnement*. *These de Doctorat Immunologie – Parasitologie*. 2013, PARIS DESCARTES.
53. Laurent, V., et al., *Physiopathologie du paludisme à Plasmodium falciparum: principaux mécanismes et avancées récentes*. *La Lettre de l'Infectiologue • Tome XXVII - n°6 - novembre-décembre 2012*, 2017.
54. Le Hesran, J.Y., *[The particularities of malaria in the child]*. *Med Trop* 2000. **60**(1): p. 92-8.
55. Diakite, S.A.S., *Polymorphismes érythrocytaires et protections contre le paludisme a Plasmodium falciparum : exploration de mécanismes innés*. *These de Doctorat Immunologie*. 2015, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI; Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (Mali) Français. NNT : 015PA066671. tel-01369471.
56. Lee, W.-C., B. Russell, and L. Rénia, *Sticking for a Cause: The Falciparum Malaria Parasites Cytoadherence Paradigm*. *Frontiers in Immunology*, 2019. **10**(1444).
57. Weng, H., et al., *Interaction of Plasmodium falciparum knob-associated histidine-rich protein (KAHRP) with erythrocyte ankyrin R is required for its attachment to the erythrocyte membrane*. *Biochim Biophys Acta*, 2014. **1838**(1 Pt B): p. 185-92.
58. Bull, P.C., et al., *Parasite antigens on the infected red cell surface are targets for naturally acquired immunity to malaria*. *Nat Med*, 1998. **4**(3): p. 358-60.
59. Long, C.A. and F. Zavala, *Immune Responses in Malaria*. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2017. **7**(8): p. a025577.
60. Marsh, K., *Malaria--a neglected disease?* *Parasitology*, 1992. **104** **Suppl**: p. S53-69.
61. Trape, J.F., et al., *The Dielmo project: a longitudinal study of natural malaria infection and the mechanisms of protective immunity in a community living in a holoendemic area of Senegal*. *Am J Trop Med Hyg*, 1994. **51**(2): p. 123-37.
62. Kwiatkowski, D., *Tumour necrosis factor, fever and fatality in falciparum malaria*. *Immunol Lett*, 1990. **25**(1-3): p. 213-6.
63. Kwiatkowski, D., et al., *The malarial fever response--pathogenesis, polymorphism and prospects for intervention*. *Ann Trop Med Parasitol*, 1997. **91**(5): p. 533-42.

64. Moody, A., *Rapid diagnostic tests for malaria parasites*. Clinical microbiology reviews, 2002. **15**(1): p. 66-78.
65. Siala, E., et al., *Actualités du diagnostic biologique du paludisme*. Revue Tunisienne d'Infectiologie 2010. **4**: p. 5-9.
66. OMS. [Teaching of pathology in the medical schools of Latin America. 2nd report of the expert committee of the OPS/OMS]. Educ Med Salud 1974 [cited 8 4]; 1974/01/01:[408-19].
67. Gordon, D.M., et al., *Safety, immunogenicity, and efficacy of a recombinantly produced Plasmodium falciparum circumsporozoite protein-hepatitis B surface antigen subunit vaccine*. J Infect Dis, 1995. **171**(6): p. 1576-85.
68. Alonso, P.L., et al., *Duration of protection with RTS,S/AS02A malaria vaccine in prevention of Plasmodium falciparum disease in Mozambican children: single-blind extended follow-up of a randomised controlled trial*. Lancet, 2005. **366**(9502): p. 2012-8.
69. Vandoolaeghe, P. and L. Schuerman, [The RTS,S/AS01 malaria vaccine in children aged 5-17 months at first vaccination]. Pan Afr Med J, 2018. **30**: p. 142.
70. GMP. *Artemisinin resistance and artemisinin-based combination therapy efficacy*. 2018; Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/documents/publications/gmp/who-cds-gmp-2018-26-eng.pdf> (consulté le 22/03/2022).
71. Augusto, O., et al., *First trimester use of artemisinin-based combination therapy and the risk of low birth weight and small for gestational age*. Malaria Journal, 2020. **19**(1): p. 144.
72. Dellicour, S., et al., *First-trimester artemisinin derivatives and quinine treatments and the risk of adverse pregnancy outcomes in Africa and Asia: A meta-analysis of observational studies*. PLoS Med, 2017. **14**(5): p. e1002290.
73. Bojang, K.A., et al., *Two strategies for the delivery of IPTc in an area of seasonal malaria transmission in the Gambia: a randomised controlled trial*. PLoS Med, 2011. **8**(2): p. e1000409.
74. Greenwood, B., *Review: Intermittent preventive treatment--a new approach to the prevention of malaria in children in areas with seasonal malaria transmission*. Trop Med Int Health, 2006. **11**(7): p. 983-91.
75. Konaté, A.T., et al., *Intermittent preventive treatment of malaria provides substantial protection against malaria in children already protected by an insecticide-treated bednet in Burkina Faso: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. PLoS Med, 2011. **8**(2): p. e1000408.
76. Cissé, B., et al., *Seasonal intermittent preventive treatment with artesunate and sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of malaria in Senegalese children: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial*. Lancet, 2006. **367**(9511): p. 659-67.
77. Ateba, F.F., et al., *Spatio-Temporal Dynamic of Malaria Incidence: A Comparison of Two Ecological Zones in Mali*. Int J Environ Res Public Health, 2020. **17**(13).
78. Touré, M., et al., *Seasonality and shift in age-specific malaria prevalence and incidence in Binko and Carrière villages close to the lake in Selingué, Mali*. Malaria Journal, 2016. **15**(1): p. 219.
79. Seguin, P., et al., *Determination of capillary hemoglobin levels using the HemoCue system in intensive care patients*. J Crit Care, 2011. **26**(4): p. 423-7.
80. Adewoyin, A.S. and B. Nwogoh, *Peripheral blood film - a review*. Ann Ib Postgrad Med, 2014. **12**(2): p. 71-9.
81. WHO. *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity*. 2010; Available from: (<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf> consulte le 21-01-2022).
82. Ndiaye, J.L.A., et al., *Seasonal malaria chemoprevention combined with community case management of malaria in children under 10 years of age, over 5 months, in south-east Senegal: A cluster-randomised trial*. 2019. **16**(3): p. e1002762.
83. Coulibaly, D., et al., *A Decline and Age Shift in Malaria Incidence in Rural Mali following Implementation of Seasonal Malaria Chemoprevention and Indoor Residual Spraying*. Am J Trop Med Hyg, 2021. **104**(4): p. 1342-7.

84. Loua, K. and P. Milligan, *Seasonal Malaria Chemoprevention Coverage Survey in Guinea, 2018*. 2019, University Gamal Abdel Nasser, Conakry, Republic of Guinea, London School of Hygiene & Tropical Medicine, UK.
85. Dicko, A., 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. **8**(2): p. e1000407.
86. Konaté, D., et al., *Effectiveness and Community Acceptance of Extending Seasonal Malaria Chemoprevention to Children 5 to 14 Years of Age in Dangassa, Mali*. Am J Trop Med Hyg, 2021.
87. White, N.J., *Anaemia and malaria*. Malaria Journal, 2018. **17**(1): p. 371.
88. Ambe, J.P., et al., *Impacts of Seasonal Malaria Chemoprevention on Malaria Burden among under Five-Year-Old Children in Borno State, Nigeria*. Journal of tropical medicine, 2020. **2020**: p. 9372457-9372457.
89. Njunda, A.L., et al., *Coinfection with malaria and intestinal parasites, and its association with anaemia in children in Cameroon*. Infectious diseases of poverty, 2015. **4**: p. 43-43.
90. Nacher, M., et al., *Association of helminth infection with decreased reticulocyte counts and hemoglobin concentration in Thai falciparum malaria*. Am J Trop Med Hyg, 2001. **65**(4): p. 335-7.
91. Sagara, I., et al., *Delayed anemia assessment in patients treated with oral artemisinin derivatives for uncomplicated malaria: a pooled analysis of clinical trials data from Mali*. Malaria Journal, 2014. **13**(1): p. 358.
92. Yaméogo, K.B., et al., *Effect of seasonal malaria chemoprevention plus azithromycin on Plasmodium falciparum transmission: gametocyte infectivity and mosquito fitness*. Malaria journal, 2021. **20**(1): p. 326-326.
93. Baba, E., et al., *Effectiveness of seasonal malaria chemoprevention at scale in west and central Africa: an observational study*. The Lancet, 2020. **396**(10265): p. 1829-1840.
94. Issiaka, D., et al., *Impact of seasonal malaria chemoprevention on hospital admissions and mortality in children under 5 years of age in Ouelessebougou, Mali*. Malar J, 2020. **19**(1): p. 103.
95. Kebfene Moundine, Z.M., *Impact Of Seasonal Malaria Chemoprevention On Morbidity And Mortality Dues To Malaria Among Children Under Five Years In Chad*. 2016.
96. Noor, A.M., et al., *Sub-National Targeting of Seasonal Malaria Chemoprevention in the Sahelian Countries of the Nouakchott Initiative*. PLoS One, 2015. **10**(8): p. e0136919.
97. Cairns, M., et al., *Effectiveness of seasonal malaria chemoprevention (SMC) treatments when SMC is implemented at scale: Case-control studies in 5 countries*. PLOS Medicine, 2021. **18**(9): p. e1003727.
98. Thera, M.A., et al., *School-aged children based seasonal malaria chemoprevention using artesunate-amodiaquine in Mali*. Parasite Epidemiol Control, 2018. **3**(2): p. 96-105.
99. Issiaka, D., et al., *Impact of seasonal malaria chemoprevention on hospital admissions and mortality in children under 5 years of age in Ouelessebougou, Mali*. Malaria Journal, 2020. **19**(1): p. 103.

9. ANNEXES

9.1. Annexe 1 : détermination du taux d'hémoglobine par l'appareil HemoCue Hb210+microcuvette

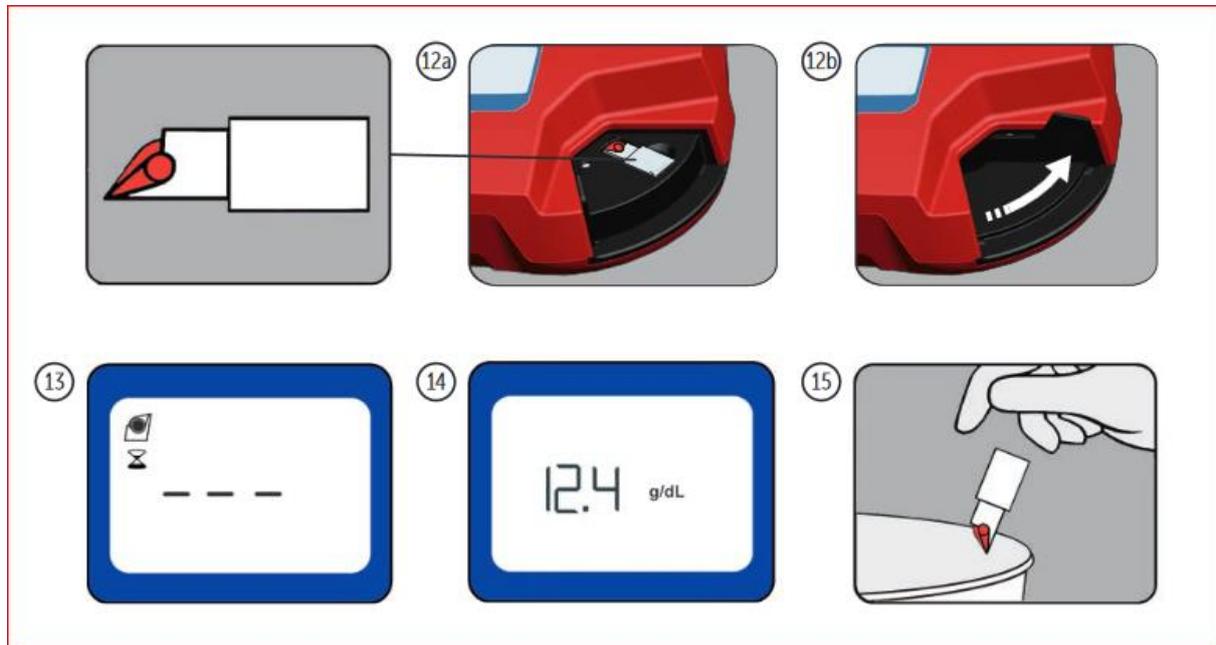


Figure 6: Analyseur et Microcuvette Hemocue

Source : <https://sdwic.org/wp-content/uploads/2.15DAppendixCHb301Manual.pdf>
(consulté le 02/08/2021)

Principe de la méthode

La réaction dans la microcuvette repose sur une réaction modifiée de formation d'azoture de méthémoglobine. Les érythrocytes sont hémolysés pour libérer l'hémoglobine. L'hémoglobine est convertie en méthémoglobine, laquelle réagit avec de l'azoture pour donner de l'azoture de méthémoglobine dont l'absorbance est mesurée dans l'analyseur. Cette absorbance est directement proportionnelle à la concentration de l'Hb.

Matériel et réactifs

- Appareil analyseur
- Microcuvette HemoCue
- Lancette
- Alcool 70°C
- Coton

Technique

- Cibler un doigt, bien désinfecté avec le tampon d'alcool à 70°

- piquer en un coup sec avec une lancette ; nettoyer la première goutte de sang, presser le bout du doigt pour avoir une deuxième goutte ;
- appliquer la microcuvette sur la goutte de sang. La quantité nécessaire est aspirée automatiquement dans la microcuvette par capillarité ;
- après avoir enlevé minutieusement toute trace de sang présente à la surface de la microcuvette, la mettre sur son support et l'insérer ensuite dans le photomètre. Le résultat est exprimé en gramme d'hémoglobine par décilitre de sang (g/dl).

9.2. Annexe 2 : Goutte épaisse/frottis mince

Principe

C'est une technique de concentration permettant un repérage rapide des parasites dans le sang et l'identification des différentes espèces (frottis sanguin).

Matériels

Deux (2) lames porte-objet propres et bien dégraissées, vaccinostyle stérile, alcool 70°, colorant de Giemsa pur, coton hydrophile sec, eau tamponnée (PH=7,2), boîte à lames, chiffon de coton propre, crayon noir à mine grasse ou marqueur indélébile, stylo à bille, bacs de coloration, éprouvette graduées, râtelier, chronomètre, huile d'immersion, registre ou formulaire de notification, un compteur manuel et gant.

Lieu de prélèvement

Face latérale à l'extrémité d'un doigt (en général gauche, 3^e doigt après le pouce), sur le lobe de l'oreille après avoir réchauffé avec les doigts, au niveau du talon ou gros orteil chez le nourrisson.

Réalisation de la goutte épaisse

Après avoir noté les renseignements relatifs au patient sur le formulaire ou dans le registre approprié, ainsi que son identité sur la lame, réaliser la goutte comme suite :

- En tenant la main gauche du malade la paume tournée vers le haut, choisir le troisième doigt après le pouce (le gros orteil peut être utilisé chez les nourrissons. Le pouce ne doit jamais être utilisé chez les adultes ou les enfants) ;

- Avec un tampon de coton légèrement imbibé d'alcool, nettoyer le doigt en appuyant fermement pour enlever la saleté et la graisse du bout du doigt ;
- Avec le chiffon de coton propre, essuyer le doigt en appuyant fermement pour stimuler la circulation du sang ;
- Avec un vaccino style stérile, piquer le bout du doigt d'un seul geste ;
- Essuyer la première goutte de sang avec du coton sec. S'assurer qu'il ne reste pas de fibres de coton sur le doigt, qui pourraient se mélanger au sang ;
- Appuyer doucement sur le doigt et recueillir une petite goutte de sang au milieu de la lame ;
- Essuyer le sang restant sur le bout du doigt avec un tampon de coton ;
- Tenir la lame supérieure par les bords ;
- Placer le coin de l'autre lame au centre de la goutte de sang ;
- Étendre légèrement la surface de la goutte par des mouvements spiralés appuyés de la lame ;
- Assurer cette défibrination mécanique pendant quelques secondes et étendre la goutte sur environ 1 cm de diamètre ;
- Laisser la préparation à plat, à l'abri de la poussière, de la chaleur et des mouches pendant deux heures en zone sahélienne. Respecter ce long temps de séchage sinon il y a risque de décollement de la préparation lors de la coloration.



Figure 7: Technique de la goutte épaisse/frottis mince

Source : Abdourhamane Cisse, Unité d'Immunogénétique et de Parasitologie de l'ICER-Mali/FMOS

Coloration de la goutte épaisse au Giemsa

C'est une méthode de coloration classique employée en routine pour la coloration des étalements sanguins et pour le diagnostic du paludisme.

Toujours maintenir la bouteille bien fermée dans un endroit frais, à l'abri de la lumière solaire directe. Les bouteilles en verre blanc peuvent être recouvertes d'une enveloppe de papier noir épais pour les protéger de la lumière.

- Fixer le frottis mince en le tapotant doucement avec un tampon de coton imbibé de méthanol, ou en le trempant dans un récipient de méthanol pendant quelques secondes.
- Préparer la solution de Giemsa à 10% dans l'eau tamponnée (ph 7,2) et bien mélanger le colorant ;
- Verser doucement le colorant dans la bague jusqu'à ce que la lame soit entièrement recouverte ;
- Laisser colorer pendant 15mn pour 10% à l'abri de la lumière solaire et de la poussière ;
- Les lames sont ensuite rincées et séchées sur un râtelier.

La lecture se fait au microscope à l'objectif 100 à l'huile d'immersion

- Le fond doit être propre, exempt de débris, coloré en bleu ;
- Les noyaux des leucocytes sont en violet foncé ;
- Les parasites du paludisme sont bien définis, avec une chromatine rouge foncée et un cytoplasme bleu pale. Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, on peut voir un semis de granulations de Schuffner dans le fantôme de l'érythrocyte hôte, en particulier sur les bords du frottis.

Méthodes de numération des parasites du paludisme dans les gouttes épaisses

On trouvera ci-dessous une méthode pratique de précision suffisante. Elle consiste à dénombrer les parasites par μl de sang dans un frottis épais, par rapport à un nombre prédéterminé de leucocytes. On prend comme norme une moyenne de 7 500 leucocytes par μl de sang. Malgré l'imprécision due aux variations du nombre de leucocytes parmi des personnes en bonne santé et aux variations encore plus grandes observées chez les malades, cette valeur permet des comparaisons valables. Avant de commencer à compter, on examinera l'équivalent de 0,25gr de sang (environ 100 champs, avec un oculaire 7 X (ou 10X) et un objectif à immersion dans l'huile 100X) dans le frottis épais pour déterminer l'espèce de parasite et les stades présents. Ensuite, on appliquera la méthode suivante qui convient pour les frottis positifs :

1. Un compteur manuel à 4 chiffres est nécessaire pour dénombrer séparément les parasites et les leucocytes.

2. a) Si, après avoir compté 300 leucocytes, on a identifié 10 parasites ou plus, noter les résultats sur le formulaire de notification, en indiquant le nombre de parasites par 300 leucocytes.

b) Si, après avoir compté 300 leucocytes, on a identifié neuf parasites ou moins, continuer de compter jusqu'à 500 leucocytes et noter le nombre de parasites par 500 leucocytes.

3. Dans chaque cas, le nombre de parasites par rapport au nombre de leucocytes peut être converti en nombre de parasites par μl par la simple formule mathématique suivante :

Nombre de parasites X 7 500
----- = parasites par μl
Nombre de leucocytes

9.3. Questionnaire (CRF)

SMC ID: _ _ _ _ _ _ _ VISIT 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> DATE /___/___/2020		
HOUSEHOLD CHARACTERISTICS :	Age : _ _ ans Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	
Specify group treatment	<input type="checkbox"/> Intervention	<input type="checkbox"/> control
Did you sleep under an insecticide treated bed-net last night	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
PHYSICAL EXAMINATION		
Vital sign measurements¹ VSTEST	Results (VSORRES)	
Temperature ² TEMP_VSTEST	_ _ _ . _ _ °C (TEMP_VSORRES)	
Weight WEIGHT_VSTEST	_ _ _ _ . _ _ kg (WEIGHT_VSORRES)	
Height HEIGHT_VSTEST	_ _ _ _ . _ _ cm (HEIGHT_VSORRES)	
Perimeter brachial if Age < 5 years	_ _ _ cm	
Other symptom		
Any medication (antimalarial drug)	<input type="checkbox"/> Yes ³ <input type="checkbox"/> No	
If yes, specify	<input type="checkbox"/> CTA <input type="checkbox"/> Artésunate <input type="checkbox"/> Artéméther <input type="checkbox"/> Quinine	
If RDT performed Result MBORRES	<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Invalid	
Hemoglobin level	_ _ _ : _ _ Hb (g/dL)	
Blood collected on FTA	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	

¹ If vital signs are not available (such as weight and height measurements), check the “not done” box and record reason not done

² The method (including site) of recording temperature will be specified in the protocol

³ If concomitant medications were given, enter full trade or generic names

10. FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM CISSE
PRENOM Abdourhamane
TELEPHONE (+223) 79805177
Email : cisseabdramane2019@gmail.com

TITRE DE THESE : Effet d'un 5^{ème} tour de chimioprévention du paludisme saisonnier chez les enfants de 5-14 ans du village de Dangassa, District sanitaire de Ouélessébougou au Mali

VILLE DE SOUTENANCE : Bamako

PAYS D'ORIGINE : Mali

ANNEE UNVERSAIRE : 2021-2022

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la FMOS

SECTEUR D'INTERET : Santé Publique, Epidémiologie, Parasitologie

Résumé

La chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) a été adoptée au Mali en 2012 pour prévenir le paludisme chez les enfants de moins de 5 ans. Récemment, un changement de risque du paludisme a été observé chez les enfants âgés de 5 et plus dans les zones ayant une longue saison de transmission. Notre étude avait pour but d'évaluer la faisabilité d'étendre la CPS aux enfants âgés de 5 à 14 ans et d'un tout un 5^{ème} tour supplémentaire à Dangassa, une zone de longue transmission saisonnière du paludisme.

Au total, 335 enfants âgés de 5 à 14 ans (172 dans le bras d'intervention versus 163 pour le bras témoin) ont été sélectionnés de façon aléatoire. Les enfants dans le bras d'intervention ont reçu 5 tours de la CPS de juillet à novembre 2020. La régression de Poisson a été utilisée pour estimer le taux de réduction de l'incidence du paludisme dans le groupe d'intervention avec un seuil statistique de signification fixé à 5%. Au 5^{ème} tour de la CPS, une réduction significative de 51% de l'incidence du paludisme a été observée dans le groupe d'intervention ($p = 0,004$), soit 17% de réduction entre le 4^{ème} tour et le 5^{ème} tour.

En conclusion, nos résultats montrent que l'addition d'un tour supplémentaire à la CPS a entraîné une baisse significative de l'incidence du paludisme (17%) dans le groupe d'intervention. L'extension de la CPS à cinq tours pour couvrir la période de haute transmission semble réduire les indicateurs palustres dans le village de Dangassa.

Mots-clés : Paludisme, CPS, Grands enfants, Mali

Summary

Seasonal malaria chemoprevention (SMC) was adopted in Mali in 2012 to prevent malaria in children under the age of 5. Recently, a change in malaria risk has been observed in children over 5 years in areas with a long malaria transmission season. The purpose of our study was to assess the feasibility to extend SMC to children 5-14 years and an additional 5th round in Dangassa, a long transmission area.

A total of 335 children aged 5-14 years (172 in the intervention group versus 163 in the control group) were randomly selected. Children in the intervention group received 5 rounds of SMC from July to November 2020. Poisson regression was used to estimate malaria incidence rate reduction in the intervention group with a schedule at 5%. In the 5th round, a significant reduction of 51% in malaria incidence was found in the intervention group ($p = 0.004$) with 17% of reduction between 4th and 5th round.

In conclusion, our results show that an additive round of SMC resulted a significant decrease in malaria incidence (17%) in the intervention group. SMC extension to five rounds to cover high transmission period reduce malaria indicators in the village of Dangassa.

Keywords: Malaria, SMC, Older children, Mali

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès sa 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!