



U.S.T.T-B

Ministère de l'Enseignement Supérieur
Et de la Recherche Scientifique

Université des Sciences, des Techniques
et des Technologies de Bamako

Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

DER de Santé Publique et Spécialités

N° DERSP/FMOS/USTTB

Mémoire

Master en Santé Publique

Option Epidémiologie

Année Universitaire 2020 - 2021

Sujet : Chimio prévention du paludisme saisonnier et infection asymptomatique à *P. falciparum* chez les enfants de moins de 10 ans à Koulikoro de 2019 à 2020.

Présenté et soutenu le

Par : Dr Daouda Sanogo

Président :
Membre :
Directeur : Pr Seydou Doumbia
Co-directeur : Dr Moctar Tounkara
Dr Mahamoudou Touré

Sponsor: fonds Fogarty



REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple – Un But – Une Foi

▪ **Dedicaces**

Au nom d'Allah, Le Tout Miséricordieux, Le Très Miséricordieux. « Maître du jour de la rétribution. C'est Toi (Seul) que nous adorons, et c'est Toi (Seul) dont nous implorons secours. Guide-nous dans le droit chemin, Le chemin de ceux que Tu as comblé de faveurs, non pas de ceux qui ont encouru Ta colère, ni des égarés ». Telle est la grâce d'ALLAH qu'Il donne à qui Il veut. Et ALLAH est le Détenteur de l'énorme grâce.' (S62, V4)

A mon père feu Drissa SANOGO à ma mère feu Mariam SANOGO

Je suis ému en évoquant votre mémoire. Votre philosophie de la vie est une référence pour mes emprunts de courage, de droiture, de générosité et de simplicité. J'aurais tant aimé que vous voyiez ces jours de ma vie, le fruit de vos sacrifices mais je rends grâce à Dieu, l'Alpha et l'Omega, Lui Seul est et demeurera. Qu'Il vous vous fasse grâce de son Paradis.

On dit souvent que « *La mort n'est qu'un déplacement d'individualités. L'hérédité fait circuler les mêmes âmes à travers la suite des générations d'une même race* » alors j'aimerais que vous me reveniez.

A ma belle-mère Mme SANOGO Djeneba TRAORE nous sommes le fruit de la complicité et l'entente parfaite dont vous avez fait preuve toi et ta sœur F. Mariam. Que le Tout Puissant te garde aussi longtemps que possible parmi nous.

A mon adorable épouse Aissata DIAMOUTENE, merci pour tout. Dieu est témoin.

A Ibrahim SANOGO (Ib), j'aurais tellement aimé que ton destin soit différent. Que Dieu te donne la Sagesse et l'humilité, deux vertus qui nous ont certainement faits défaut.

Aux victimes du paludisme, particulièrement les enfants et les femmes enceintes qui payent le plus lourd du tribut.

A toutes les personnes qui luttent contre la maladie, la faim, la misère et l'ignorance.



○ **Remerciements**

Mes sincères remerciements vont à :

▪ **Pr Seydou DOUMBIA, MD, PhD**

Nous vous avons connu d'abord à travers votre enseignement très passionnant de l'Epidémiologie, et en nous acceptant au sein de votre équipe vous nous avez donné l'opportunité de nous réaliser et de devenir acteurs dans le domaine de la recherche scientifique. Soyez en remercié et trouvez ici toute notre gratitude.

Du haut de votre grandeur de chercheur émérite et malgré vos nombreuses sollicitations, vous avez accepté de nous guider dans ce modeste travail avec une volonté surprenante.

Les résultats que nous avons atteints sont assurément en dessous de vos efforts. Sauront-ils seulement vous apporter une toute petite satisfaction.

▪ **Tout le corps professoral du DERSP**

Pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles. Merci pour l'enseignement reçu.

▪ **Pr Hamadou SANGHO chef du DERSP**

Votre sens de l'écoute, vos précieux conseils et vos encouragements tout au long de ce parcours ont été très utiles. Master en Epidémiologie



Mes encadreurs :

❖ Dr Moctar Tounkara

Votre disponibilité et votre souci constant de la qualité de ce travail et à le voir progresser dans la droite ligne des exigences scientifiques actuelles fait de vous un encadreur exceptionnel et une personne humainement grande.

Trouvez ici toute notre fierté d'être votre élève.

❖ Dr Mahamoudou TOURE

Vous avez beaucoup contribué à l'inspiration du sujet de cette thèse et à sa réalisation.

Nous avons profité de votre expérience et de votre immense qualité d'homme de terrain.

Permettez-moi néanmoins de vous dire que le prestige dont vous jouissez est bien mérité car c'est le fruit d'un labeur quotidien acharné, tout cela cachant en vue d'émouvantes qualités humaines. Nous ne saurons jamais vous en être assez reconnaissants.

❖ Tous mes collègues au MRTC, a l'UCRC et a ICMR notamment Dr Fouseyni Kane et Dr Keita Soumba

Merci pour votre soutien et les contributions.

Je remercie les apprenants de Master Santé publique promotion 9M2 durant les deux années de formation pour leurs courages, leurs esprits d'équipe et leurs générosités.

À tous ceux qui de loin ou de près n'ont cessé de m'apporter leur soutien pendant mes années d'étude, trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.



Table des matières

Page

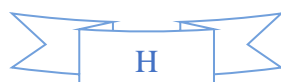
I. Introduction :	- 1 -
II. Hypothèse de recherche.	- 3 -
III. Objectifs :	- 4 -
1. Objectif général :	- 4 -
2. Objectifs secondaires :	- 4 -
IV. Revue de la littérature :	- 5 -
V. Méthodologie :	- 7 -
1. Le cadre de l'étude :	- 7 -
2. Le type d'étude :	- 10 -
3. Période de collecte :	- 10 -
4. Période d'étude :	- 10 -
5. La population de l'étude :	- 10 -
6. La méthode d'échantillonnage :	- 10 -
7. Les activités de recherche et la collecte de données :	- 11 -
7.1. Prévalence de la parasitémie asymptomatique :	- 11 -
7.2. Chimio prévention du paludisme saisonnier :	- 11 -
7.3. Dépistage passif des cas (PCD) :	- 12 -
8. Définition de variables :	- 12 -
8.1. Variables indépendantes :	- 12 -
8.2. Variable dépendante :	- 12 -
9. Le plan d'analyse :	- 12 -
9.1 Etude descriptive :	- 12 -
9.2 Etude analytique :	- 13 -
10. Conflits d'intérêt :	- 13 -
11. Les considérations éthiques et administratives éventuelles :	- 14 -
VI. Résultats	- 1 -
1. Etude descriptive	- 1 -
2. Etude analytique : Régression de Cox et Kaplan Meier	- 1 -
VII. Commentaires et discussions :	- 8 -
1. Approches méthodologiques :	- 8 -
2. La prévalence de la parasitémie palustre asymptomatique :	- 8 -
3. L'incidence du paludisme après la CPS :	- 9 -
VII. Conclusion :	- 11 -
IX. Recommandations :	- 12 -
X. BIBLIOGRPHIE	- 13 -

Liste de tableaux

Page

Tableau 1: Dates des différents passages CPS.....	- 11 -
Tableau 2: Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude	- 1 -
Tableau 3: La prévalence de l'infection palustre par an et par passage CPS	- 1 -
Tableau 4: Prévalence du portage asymptomatique par âge et par passage selon l'année.....	- 1 -
Tableau 5: Prévalence de la parasitémie en fonction du sexe par passage CPS et de l'année.	- 2 -
Tableau 6: Classification de la densité parasitaire par passage et par an.....	- 2 -
Tableau 7: Incidence du paludisme selon le statut infectieux pour chaque passage et par an.....	- 1 -
Tableau 8: Estimation du risque de paludisme clinique après la CPS selon le portage asymptomatique de parasite et l'âge après le second passage en 2019.....	- 1 -
Tableau 9: Estimation du risque de paludisme clinique selon le résultat de la goutte épaisse puis ajusté sur l'âge en 2019 après le troisième passage.	- 2 -
Tableau 10: Estimation du risque de paludisme Clinique selon le résultat de la goutte épaisse et l'âge en 2019 après le quatrième passage.....	- 3 -
Tableau 11: Estimation du risque de paludisme Clinique selon le résultat de la goutte épaisse et sur l'âge en 2020 après le premier passage.	- 4 -
Tableau 12: Estimation du risque de paludisme Clinique selon le résultat de la goutte épaisse puis ajusté sur l'âge en 2020 après le second passage	- 5 -
Tableau 13: Estimation du risque de paludisme Clinique selon le résultat du statut infectieux asymptomatique et de l'âge en 2020 après le troisième passage.	- 6 -
Tableau 14: Estimation du risque de paludisme Clinique selon le résultat de la goutte épaisse et de l'âge en 2020 après le quatrième passage	- 7 -

Figure 1: Carte du site d'étude. - 9 -
Figure 2: courbe de survie 2019, moins de 5 ans passage 2 & Figure 3: courbe de survie 2019, moins de 5 ans passage 2 - 1 -
Figure 4: courbe de survie 2019, moins de 5 ans passage 3 & Figure 5: courbe de survie 2019, moins de 5 ans passage 3 - 2 -
Figure 6: courbe de survie 2019, moins de 5 ans passage 4 & Figure 7: courbe de survie 2019, moins de 5 ans passage 4 - 3 -
Figure 8: courbe de survie 2020, moins de 5 ans passage 1 & Figure 9: courbe de survie 2020, moins de 5 ans passage 1 - 4 -
Figure 10: courbe de survie 2020, moins de 5 ans passage 2 & Figure 11: courbe de survie 2020, moins de 5 ans passage 2 - 5 -
Figure 12: courbe de survie 2020, moins de 5 ans passage 3 & Figure 13: courbe de survie 2020, moins de 5 ans passage 3 - 6 -
Figure 14: courbe de survie 2020, moins de 5 ans passage 4 & Figure 15: courbe de survie 2020, moins de 5 ans passage 4 - 7 -



Liste des abréviations :

ASC : Agent de santé communautaire

Cscm : Centre de santé communautaire

GE : Goutte épaisse

ICEMR : Centre International d'Excellence pour la recherche sur le paludisme

MRTC : Malaria Research and Training Center (Centre de Recherche et de Formation sur le Paludisme)

NIH : Institut National de la Santé

OR : Odds Ratio

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PNLP : Programme national de lutte contre le paludisme

RGPH : Recensement Général de la Population et de l'Habitat

TDR : Test de Diagnostic rapide

Résumé

Contexte : La chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS) implique dans sa politique actuelle que les enfants éligibles à la CPS soit traités indépendamment de leur statut infectieux palustre tant qu'il n'y a pas de manifestations cliniques associées. Le but de notre étude était d'évaluer l'impact de la parasitémie palustre asymptomatique sur la survenue du paludisme clinique chez les enfants de moins de 10 ans.

Méthodologie : Il s'agissait d'une analyse secondaire des données d'un essai clinique sur l'efficacité de la CPS dans les aires de santé de Kamani, Kenenkou, Gouni, Doumba, Sinzani, Koula, Chola, Sirakorola et Monzombala dans le district sanitaire de Koulikoro. Après un recensement de la population, une cohorte d'enfants âgés de 3 mois à 9 ans éligibles à la CPS et résidant dans les sites d'étude, ont été sélectionnés aléatoirement avant chaque passage CPS pour déterminer la prévalence du paludisme asymptomatique. Ces enfants ont été suivis jusqu'au passage prochain de CPS pendant les campagnes CPS de 2019 et 2020 pour déterminer les risques de survenue du paludisme clinique. Nous avons utilisé les logiciels R et SPSS 25.0 pour analyser les données. Les proportions ont été utilisées pour les variables catégorielles et les moyennes avec les écarts types pour les quantitatives.

Résultats : Au total 750 enfants ont été sélectionnés en 2019 et 1582 en 2020. La prévalence du portage asymptomatique était en début et fin de saison 2019 de 16,36% et 13,88%, et en fin et début de saison de 2020 de 11% et 7%. Cette prévalence était plus élevée chez les enfants de 5-9ans compare aux moins de 5 ans. La survenue du paludisme était significativement plus élevée chez les enfants porteurs asymptomatiques comparés aux enfants non porteurs quel que soit l'année et le passage.

Conclusion : la parasitémie asymptomatique avant l'administration des médicaments de la CPS est associée à la survenue du paludisme clinique chez les enfants de moins de 10 ans.

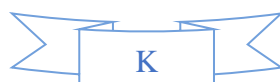
Abstract

Background: Seasonal malaria chemotherapy (SMC) implies in its current policy that children eligible for SMC be treated regardless of their infectious malaria status as long as there are no associated clinical manifestations. The aim of our study was to assess the impact of asymptomatic malarial parasitaemia on the occurrence of clinical malaria in children under 10 years of age.

Methodology: This was a secondary analysis of data from a clinical trial on the efficacy of SMC in the health areas of Kamani, Kenenkou, Gouni, Doumba, Sinzani, Koula, Chola, Sirakorola and Monzombala in the Koulikoro health district. After a population census, a cohort of children aged 3 months to 9 years eligible for SMC and residing in the study sites, were randomly selected before each SMC visit to determine the prevalence of asymptomatic malaria. These children were followed until the next SMC passage during the 2019 and 2020 SMC campaigns to determine the risk of developing clinical malaria. We used R and SPSS 25.0 software to analyze the data. Proportions were used for categorical variables and means with standard deviations for quantitative ones.

Results: A total of 750 children were selected in 2019 and 1582 in 2020. The prevalence of asymptomatic carriage was at the start and end of the 2019 season of 16.36% and 13.88%, and at the end and start of the 2020 season of 11% and 7%. This prevalence was higher in children 5-9 years old compared to those under 5 years old. The occurrence of malaria was significantly higher in asymptomatic carrier children compared to non-carrier children regardless of year and period.

Conclusion: Asymptomatic parasitaemia prior to administration of SMC drugs is associated with the onset of clinical malaria in children under 10 years of age.



I. Introduction :

Le paludisme est une maladie parasitaire transmise à l'homme par la pique de l'anophèle femelle. La maladie chez les humains se caractérise par la présence et le développement du parasite appelé plasmodium dans l'organisme. Au niveau mondial, le nombre de cas de paludisme était estimé à 229 millions en 2019 (1). La plupart des cas (215 millions ou 94%) ont été enregistrés dans la région Afrique de l'organisation mondiale de la santé (OMS). Le nombre de décès enregistré au niveau mondial a été estimé à 409 000 la même année. Les enfants de moins de 5 ans sont les plus vulnérables face au paludisme. En 2019, ils ont représenté 67 % des décès associés au paludisme dans le monde. A elle seule, la région Afrique de l'OMS a enregistré 94 % des décès liés au paludisme au niveau mondial en 2019 (1).

Au Mali selon les SIS en 2018 le paludisme était la pathologie la plus fréquente dans les formations sanitaires avec 32% des consultations et 22% des décès lui était imputable (*Rapport SIS 2018*). Selon le rapport d'activités 2019 du programme national de lutte contre le paludisme (PNLP), **2 884 919** cas de paludisme ont été enregistrés dans le pays dont 30% de cas graves avec une létalité de 1.67‰. La région de Koulikoro était l'une des plus touchées avec 595 213 cas confirmés dont 33% de cas grave et 1.14‰ de létalité. Selon le même rapport, les enfants de moins de 5 ans y étaient particulièrement vulnérables avec 29.68% de l'ensemble des cas grave de la région de Koulikoro.

Certains organismes peuvent contenir des parasitémie élevées dans le sang sans manifester la maladie. Dans ce cas on parle de parasitémie asymptomatique. La parasitémie asymptomatique est courante dans les zones d'endémie (2) et sa présence confère une protection contre la manifestation (2,3) de la maladies mais cette présence comporte des risques du fait qu'elle représente un réservoir de parasites susceptible de provoquer un paludisme symptomatique à tout moment mais aussi de maintenir le cycle de la transmission du paludisme (4–7).

Outre le déploiement de moustiquaires imprégnées d'insecticide, le diagnostic rapide et le traitement adéquat du paludisme symptomatique, la principale stratégie actuellement recommandée par l'OMS pour réduire la morbidité et la mortalité dues au paludisme à *falciparum* à travers la région Afrique de l'OMS est la chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS) (6,7). Cela implique l'administration de doses mensuelles d'antipaludique aux enfants pendant la saison de forte transmission (6), cette stratégie qui s'est montrée particulièrement efficace confère une protection contre le paludisme et l'anémie (8,9).

La molécule utilisée pour la CPS selon les recommandations de l’OMS dans les zone de transmission hautement saisonnière est la combinaison Sulfadoxine-Pyriméthamine/Amodiaquine (10). L’efficacité de cette molécule n’est pas remise en cause mais est en évaluation continue constamment à la recherche d’alternatives au moins aussi efficace d’où l’usage de la dihydroartémisinine-pypéraquline (DHA-PQ) dans la CPS et dont la non infériorité a été prouvée (10–12).

Plusieurs études ont établi l’importance de la parasitémie palustre asymptomatique et son rôle dans le maintien de l’immunité mais il existe très peu de connaissance quant à son rôle dans la survenue du paludisme après la CPS. Une meilleure compréhension du réservoir infectieux humain est essentielle pour améliorer l’efficacité des interventions visant à éliminer le paludisme.

Contexte et justification :

Malgré qu’elle confère à l’organisme une immunité anti palustre, l’infection asymptomatique a *P. falciparum* joue un rôle important dans le maintien de la chaîne de transmission (**Portugal S, et al. 2020**). De même, **Zongo I et al. en 2014** ont rapporté que pendant une campagne de distribution des médicaments de la CPS, la prévalence de l’infection diminue significative après le quatrième passage vs. Le premier passage.

L’absence de données sur le risque de présenter un épisode de paludisme chez les enfants déjà infectés mais asymptomatiques fait que seuls les enfants symptomatiques sont testés afin de déterminer leur éligibilité pour la CPS de nos jours.

La campagne de distribution des médicaments de la CPS dans sa forme actuelle ne fait pas de distinction entre les enfants sains et les enfants infectés, elle implique le traitement de tout enfant ne présentant pas de symptômes cliniques du paludisme, c’est-à-dire le traitement des enfants sains et des enfants infectés asymptomatiques. A ce jour, peu d’études se sont intéressées à l’impact que pourrait avoir sur la réussite la CPS la prise de médicaments chez les enfants infectés asymptomatiques.

Etudier l’incidence du paludisme clinique chez les enfants avec une parasitémie asymptomatique avant l’administration des médicaments de la CPS pourrait contribuer au contrôle du paludisme chez les enfants de moins de 10 ans. Notre travail va s’intéresser au risque de survenu du paludisme clinique chez ces enfants asymptomatiques mais infectés, comparés aux enfants non infectés dans le contexte de l’administration des médicaments de la CPS.

II. Hypothèse de recherche.

La présence d'une parasitémie asymptomatique avant l'administration de la CPS augmente le risque de survenue du paludisme chez les enfants de 3 mois à moins de 10 ans.

III. Objectifs :

1. Objectif général :

Evaluer l'impact de la parasitémie palustre asymptomatique sur l'efficacité de la chimio prévention du paludisme saisonnier chez les enfants de moins de 10 ans.

2. Objectifs secondaires :

- Déterminer la densité parasitaire asymptomatique avant chaque passage de CPS dans le district sanitaire de Koulikoro en 2019 et en 2020 ;
- Calculer l'incidence mensuelle du paludisme en fonction du statut infectieux à *P. falciparum* par année dans district sanitaire de Koulikoro ;
- Comparer les délais de survenue du premier épisode de paludisme post SMC dans chaque groupe (infectieux vs. Non-infectieux) dans le district sanitaire de Koulikoro en 2019 et en 2020.

IV. Revue de la littérature :

Plusieurs articles dont les études ont porté sur l'efficacité de la CPS ont démontré que l'administration de la CPS diminuait la prévalence de la parasitémie palustre même si dans la plupart de ces articles, les gouttes sanguines (épaissies et frottis) étaient faites seulement en début et en fin de saison. Cependant nous n'avons pas trouvé à ce jour d'articles dont les travaux ont porté sur la susceptibilité au paludisme des enfants sous CPS et ayant une parasitémie sous-jacente.

Parmi les travaux ayant conclu à une diminution de la parasitémie après l'administration de la CPS nous pouvons citer.

➤ **Mesurer l'impact de la chimio prévention du paludisme saisonnier dans le cadre de la lutte antipaludique de routine à Kita, au Mali.**

Un essai non randomisé avec design pré-post où les enfants âgés de 3 à 59 mois de 15 localités ont été sélectionnés par district, échantillonnés avec une probabilité proportionnelle à la taille, ont été enquêtés et des échantillons de sang collectés pour les frottis sanguins du paludisme, la mesure de l'hémoglobine (Hb) et marqueurs de résistance aux médicaments dans deux enquêtes transversales, une avant la CPS (juillet 2014) et une après la CPS (décembre 2014). Les résultats ont montré une diminution de la prévalence de la parasitémie dans le district d'intervention contre une augmentation dans le district de comparaison avec un OR = 0,35 ; IC à 95 % [0,20-0,60] après la CPS.

➤ **Évaluation de l'impact de la chimio prévention du paludisme saisonnier dans le cadre de la mise en œuvre d'un programme de routine : une étude quasi-expérimentale au Burkina Faso**

Une étude pré-post avec groupe témoin a été conçue pour mesurer l'impact de la SMC pendant la haute saison de transmission publié en 2017.

Les résultats ont montré une nette diminution de la prévalence de la parasitémie immédiatement après le premier passage allant en dessous de 10% au plus fort de la saison de transmission.

➤ **Comprendre le succès de l'implantation et l'expansion de la chimioprophylaxie saisonnière du paludisme au Burkina Faso**

Un système régulier de monitoring annuel mis en place par le PNLP révèle de hauts niveaux de couverture des populations cibles. Une étude longitudinale suggère que la CPS a eu un impact significatif sur la transmission du paludisme : elle a permis dans un district sanitaire, de réduire de moitié la parasitémie chez les enfants de la population cible et d'un tiers l'anémie sévère en période de haute transmission du paludisme.

A notre connaissance, il existe peu d'informations sur les effets de la persistance de la parasitémie asymptomatique dans la survenue du paludisme clinique après l'administration de la CPS. Notre travail a pour objectif de prédire la survenue du paludisme selon la présence d'une parasitémie asymptomatique

avant la CPS. Il s'agira d'une analyse secondaire d'un essai clinique portant sur l'efficacité de la CPS à Koulikoro et dont les données ont été collectées au cours d'un suivi de cohorte et d'enquêtes transversales.

V. Méthodologie :

1. Le cadre de l'étude :

Cette étude s'est déroulée dans le district sanitaire de Koulikoro, deuxième région administrative du Mali ayant la particularité de présenter deux modèles écologiques différents conduisant à différents niveaux d'intensité dans la transmission du paludisme dans le district. Neuf (9) villages de neuf aires de sante distinct du district sanitaire de Koulikoro ont été sélectionnés pour conduire l'étude. Chacun de ces villages abrite chacun un centre de santé et constituent le chef-lieu de l'aire de sante dont il porte le même nom. Il s'agissait de Sirakorola, chola, Monzonbala qui sont dans une même zone et éloignés du fleuve tandis que Gouni, Kenenkou et Kamani sont situés le long du fleuve ; entre ces deux zones se trouvent les sites de Doumba, Sinzani, Koula situés dans la même zone. Ces neuf (9) villages sont le site d'un essai clinique qui intitule « **« Efficacité de la chimio prévention du paludisme saisonnier à Koulikoro » »** dont notre travail est une des composantes.

❖ Description de la région de Koulikoro :

▪ Histoire :

Située presque au centre du Mali, la région de Koulikoro, par sa situation géographique a été le champ où se sont déroulés de grands événements ayant marqué l'histoire de toute l'Afrique Occidentale. La région de Koulikoro fut le centre de deux grands états qui ont eu leur retentissement en Afrique de l'Ouest : - Le Royaume du Sosso ; L'empire du Mali.

La ville de Koulikoro encore appelée ville du Méguétan, retient deux versions pour sa création : - La première version indique que vers 1800 le village de Koulikoro fut créé par un chasseur du nom de Dioba Diarra venu de Ségou ; - Selon la deuxième version, Koulikoro serait créé par un chasseur du nom de Telemé Diarra petit frère de Dioba qui quitta Kayo pour venir s'installer aux flancs de la colline d'où le nom de Koulikoro.

▪ Géographie :

La région de Koulikoro se situe entièrement dans la zone tropicale du Mali. Elle s'allonge du Nord au Sud sur 445 km et d'Ouest en Est sur 340 km.

Elle couvre une superficie de 90 120 Km² habitée par une population de 3 263 000 habitants en 2018 avec une densité moyenne de 36 habitants au km². Elle est limitée : Au Nord par la République Islamique de Mauritanie. Au Sud par la république de Guinée et la région de Sikasso ; - A l'Est par la région de Ségou ; - A l'Ouest par la région de Kayes.

- **Relief :**

Le relief de la région est constitué d'un vaste plateau plus ou moins accidenté à cause de la présence des derniers contreforts des monts mandingues qui constituent l'essentiel des hauteurs. Son altitude décroît progressivement de la frontière Guinéenne à la commune de Sirakorola dans le cercle de Koulikoro où disparaissent les derniers chainons. Cependant, on y retrouve par endroit des plaines. Le groupe de sol caractéristique est rocailleux dans certains endroits, sablonneux et argilo sablonneux dans d'autres.

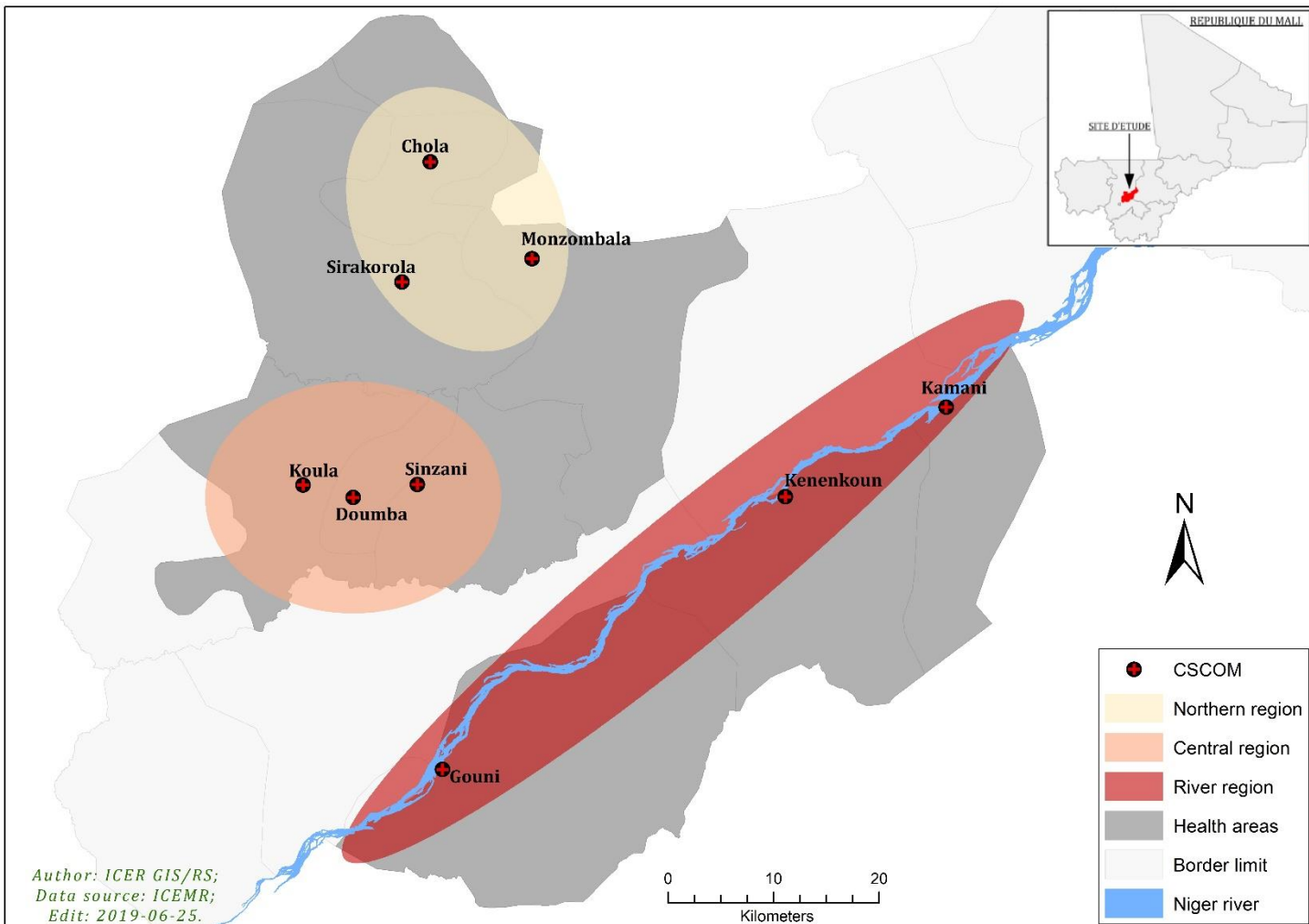
- **Le climat et végétation :**

Le climat, de type soudano-sahélien est marqué par l'alternance au cours de l'année de deux saisons : une saison pluvieuse de mai à octobre et une saison sèche de novembre à avril. Les vents dominants sont : le harmattan, la mousson et l'alizé. La végétation très dense vers la frontière Guinéenne dans le cercle de Kangaba, dans le cercle de Kati vers Ouélessébougou et dans le Sobra qui est dominée par de hautes herbes et de grands arbres. Il existe des forêts classées de part et d'autre dans la région. La température varie entre 18° et 44°. Ce climat et ce relief favorisent certaines maladies notamment le paludisme, l'onchocercose et les maladies épidémiques telles la méningite et la rougeole.

- **Hydrographie :**

L'hydrographie est dominée par la présence du fleuve Niger et ses affluents (Sankarani, baoulé, bagoé, bani, bafing) qui dans leur traversée du Mali arrosent la région en passant par les cercles de Kangaba, Koulikoro, Kati et Dioila. On note des cours d'eau saisonniers et des barrages.

Figure 1: Carte du site d'étude.



2. Le type d'étude :

Il s'agissait d'une analyse secondaire des données d'un essai clinique

3. Période de collecte :

Les données ont été collectées dans la période allant de juin à novembre 2019 et de juin à novembre 2020

4. Période d'étude :

L'étude s'était déroulée de mai à septembre 2021.

5. La population de l'étude :

Il s'agissait des enfants âgés de 3 mois à 9 ans, éligibles à la chimio prévention du paludisme saisonnier et qui ont résidé dans les villages sélectionnés aux moments des campagnes de CPS 2019 et 2020.

6. La méthode d'échantillonnage :

- **Enrôlement** : Pour déterminer la population cible, un recensement général de la population avait été fait. Avant la campagne de distribution, les enfants de moins de 10 ans éligibles à la CPS et ayant consenti pour participer à l'essai sur la CPS à Koulikoro ont été identifiés et enrôlés au sein d'une cohorte dans le cadre de l'essai clinique. En juin 2019, 5986 enfants de moins de 10 ans ont été inclus dans la cohorte dont 3332 moins de 5 ans et 2654 de 5-9ans. Une mise à jour de cette même base de la population en 2020 a permis d'enrôler 5278 enfants de moins de 10 ans dont 2503 de moins de 5ans et 2775 de 5-9ans. A l'enrôlement, le consentement du parent était obtenu et l'enfant ensuite identifié à l'aide d'un numéro d'identification unique (census ID) qu'il utilisera pour la suite de l'étude.

- **Les critères d'inclusion** :

- Être résidant dans l'un des neuf (9) villages pendant la période d'étude.
- Être âgé de 3 mois à moins de 10 ans au moment de l'inclusion,
- Éligible à la CPS et accepter de suivre rigoureusement chaque passage de CPS.

- **Les critères de non inclusion**

- Non éligible à la CPS
- N'avoir pas consenti à participer à l'essai

- **Calcul de l'échantillon** : Cette formule standard a servi de méthode de calcul d'échantillon pour chaque tranche d'âge :

$$\frac{z^2 * \frac{P(1 - P)}{e^2}}{1 + (z^2 * \frac{P(1 - P)}{e^2 * N})}$$

Où

$Z = z$ -score (valeur centrée réduite : 95% de confiance=1.96)

$e =$ marge d'erreur (5%)

$P =$ écart-type (50%)

$N =$ La population cible estimée à 2500 par tranche d'âge

Avec une perte estimée à 5 % nous avons donc comme échantillon en 2019 :

3-59 mois = 356 + 5% de perte = 375 enfants 5-9ans = 375 enfants

En 2020, cet échantillon a été multiplié par deux pour augmenter la puissance de l'étude.

7. Les activités de recherche et la collecte de données :

7.1. Prévalence de la parasitémie asymptomatique :

Avant chaque passage de chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS), une enquête a été réalisée pour déterminer la prévalence de la parasitémie à travers la réalisation de la goutte épaisse et le frottis mince.

7.2. Chimio prévention du paludisme saisonnier :

La CPS consiste en l'administration à but préventif de médicaments antipaludiques aux enfants à risque de paludisme dans les zones d'endémies palustres. Elle s'effectue pendant la période de forte transmission, de juillet à octobre au Mali.

Tableau 1: Dates des différents passages CPS

Passages	2019	2020
1 ^{er} passage	22-26 juillet	24-28 juillet
Second passage	20-24 aout	21-25 aout
3eme passage	18-22 septembre	18-22 septembre
4eme passage	15-19 octobre	16-20 octobre

Dans notre échantillon, chaque enfant de moins de 10 ans éligible à la CPS recevait les médicaments. Les distributeurs étaient munis de supports numériques pour enregistrer les données. En cas de panne du numérique, les versions papiers des fiches d'enquêtes appelés aussi CRFs (Cases Reports Forms) étaient disponibles pour continuer l'administration de médicament et la collecte de données.

7.3. Dépistage passif des cas (PCD) :

Entre les passages CPS, les parents étaient invités à se rendre au centre de sante de leur village de résidence à chaque fois que l'enfant était malade. Ils étaient munis de leur numéro ID inscrit sur une carte pour identifier l'enfant. Les examens cliniques et le TDR étaient réalisés gratuitement par le clinicien du projet International Center of Excellence for Malaria Research (ICEMR) présent au centre et la prise en charge était gratuite en cas de paludisme.

8. Définition de variables :

8.1. Variables indépendantes :

✓ Parasitémie asymptomatique :

Elle a été définie ici par la présence de *Plasmodium falciparum* à l'état adulte dans le sang sans manifestation clinique associée ou décrite comme telle par l'enfant ou son tuteur. Elle est caractérisée par « 0 » si pas de parasitémie c'est à dire si la goutte épaisse est négative et classée « 1 » si la goutte épaisse est positive.

✓ Age :

Il est classé en deux modalités qui sont 3-59 mois classé « 1 » et 5-9ans classé « 2 » ;

✓ Sexe :

✓ Le sexe a été reparti en « 1 » Masculin et « 2 » Féminin.

8.2. Variable dépendante :

- ✓ **Paludisme clinique :** Il est défini par la présence d'une manifestation clinique suspectant le paludisme (ou notion) et l'attestation d'une parasitémie au test de diagnostic rapide (TDR).

9. Le plan d'analyse :

9.1 Etude descriptive :

- ✓ Répartition des enfants en fonction de l'âge et du sexe pour chaque année ;
- ✓ Prévalence de la parasitémie palustre par âge, par sexe pour chaque année ;
- ✓ Incidence mensuelle du paludisme par passage CPS pour chaque année.

9.2 Etude analytique :

Les logiciels d'analyse de données R-Studio et SPSS version 25 ont été utilisés pour l'analyse. Les caractéristiques des participants à l'étude ont été examinées et présentées. La moyenne et les écarts-types ont été calculés pour les variables continues et les proportions pour les variables catégorielles. Le test de Khi a été utilisé pour indiquer le sens et la force de l'association des variables "Age" (variable catégorielle) et "sexe" à la prévalence de la parasitémie asymptomatique avant la CPS tandis que le risque relatif a été utilisé pour déterminer le risque de survenue du paludisme clinique en fonction de la présence d'une parasitémie asymptomatique d'une part, et l'absence de parasitémie asymptomatique d'autre part.

Pour comparer l'incidence du paludisme selon la présence ou non d'une parasitémie asymptomatique, une variable binaire décrivant la survenue du paludisme clinique a été créée. Elle prend la valeur « 1 » si le TDR est positif et « 2 » s'il est négatif. Les variables explicatives suivantes ont été utilisées : La densité parasitaire et l'âge.

Nous avons utilisé une régression de Cox pour évaluer les risques de survenue du paludisme selon le statut infectieux palustre asymptomatique et présenter en courbes les délais de survenue des épisodes palustres post CPS chez les enfants avec parasitémie asymptomatique et ceux n'ayant pas de parasitémie détectable avant la CPS. Le test de Wilcoxon a été utilisé pour comparer les courbes de survie des deux groupes.

- ✓ **Model de régression de Cox :**

 - Paludisme clinique en fonction du statut infectieux parasitaire et l'âge.

- ✓ **Courbes de survie :**

 - Comparaison des courbes (PARASITÉMIE+ vs PARASITÉMIE-) avec tests de Wilcoxon.

10. Conflits d'intérêt :

Il n'existe aucun conflit d'intérêt ni pour les chercheurs ni pour les bailleurs ni aucune autre partie prenante impliquée dans ce travail.

11. Les considérations éthiques et administratives éventuelles :

Le protocole de recherche de cette étude a été soumis à l'approbation et accepté par le comité d'éthique institutionnel de la FMPOS sous la référence N°2020/19/CE/FMOS/FAPH. Sur le terrain, la communauté (les autorités administratives, coutumières, et la population) a été informée de tous les aspects de l'étude. La participation à l'étude était entièrement volontaire. Aucun enfant dont le parent ou tuteur légal déclinant la participation à l'étude n'a été incluse. Les parents ou tuteurs lettrés ont lu et approuvé la fiche de consentement volontaire (voir Annexe). Pour les participants incapables de lire la langue française, une traduction du contenu de la fiche du consentement ou de l'assentiment a été faite dans langue de la localité. Les différents prélèvements ont été effectués avec l'accord des parents de chaque enfant. Toutes les dispositions étaient prises pour éviter les contaminations au cours des prélèvements (lancettes stériles à usage unique, port des gants) et des manipulations de sang.

VI. Résultats

1. Etude descriptive

Tableau 2: Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude

	2019			2020			
	Moins		Moyenne en mois (ET)	Moins		Moyenne en mois (ET)	
	3-59mois	5-9 ans		3-59mois	5-9 ans		
Passage CPS	n(%)	n(%)	μ (sd)	Passage CPS	n(%)	n(%)	μ(sd)
P1 ; n=654	347(53)	307(47)	54(32,61)	P1 ; n=1161	534(46)	627(54)	58,34 (32)
P2 ; n=495	256(51)	239(48)	54(31,73)	P2 ; n=1582	769(49)	813(51)	57,3(32)
P3 ; n=744	372(50)	372(50)	60(32,05)	P3 ; n=1311	651(49,5)	660(51,5)	57,03(32)
P4 ; n=641	304(47)	337(53)	61.15(31,00)	P4 ; n=1158	577(49,8)	581(50,2)	56,7(32)
Sexe	M	F		M	F		
P1 ; n=654	337(51,5)	317(48,5)		P1 ; n=1161	638(55)	523(45)	
P2 ; n=495	278(56)	217(44)		P2 ; n=1582	814(51)	768(49)	
P3 ; n=744	411(55)	333(45)		P3 ; n=1311	700(53,4)	611(46,6)	
P4 ; n=641	327(51)	314(49)		P4 ; n=1158	605(52,3)	553(47,7)	

L'âge moyen variait de 54(±32.61) mois au premier passage à 61(±31) mois au 4^{ème} passage en 2019 avec un sex-ratio moyen 1,11 en faveur du sexe masculin. En 2020, la moyenne d'âge était de 58(±32) mois au premier passage et de 56(±32) mois au quatrième passage. Le sex-ratio était de 1.12 en faveur du sexe masculin.

Tableau 3: La prévalence de l'infection palustre par an et par passage CPS

Passage CPS	2019		2020	
	n (%)	Effectif (N)	n (%)	Effectif (N)
P1	107 (16,36)	654	126 (11)	1161
P2	56 (11,31)	495	221(14)	1582
P3	85 (11,42)	744	96 (7)	1311
P4	89 (13,88)	641	84 (7)	1158

Ce tableau indique la prévalence de la parasitémie pour chaque passage de CPS en 2019 et en 2020. En 2019 la prévalence de la parasitémie variait entre 16, 38% au premier passage à 13, 88% au dernier passage.

En 2020, la parasitémie variait de 11% au premier passage à 7% au dernier passage.

Tableau 4: Prévalence du portage asymptomatique par âge et par passage selon l'année

Passage CPS	2019			2020		
	12-59 mois	5-9ans	p	12-59 mois	5-9ans	p
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	
P1	50 (14,4)	62 (14,3)	0,03	52 (10)	74 (12)	0,30
P2	18 (7,31)	38(16)	0,003	112 (15)	109 (13)	0,50
P3	31(8,33)	54(14,5)	0,014	36 (5)	60 (9)	0.013
P4	28 (9,21)	41(12,16)	0,003	30 (5)	54 (9)	0.007

Ce tableau présente la prévalence de la parasitémie en fonction de la tranche d'âge. En 2019 la prévalence de la parasitémie asymptomatique était significativement plus élevée chez les enfants de plus de 5 ans quel que soit le passage CPS ; cependant en 2020 nous n'avons pas observé de différence significative lors des deux premiers passages même si aux troisième et quatrième passages les enfants dont l'âge était compris entre 5-9ans présentaient une prévalence plus élevée de façon significative.

Tableau 5: Prévalence de la parasitémie en fonction du sexe par passage CPS et de l'année.

Passage	2019			2020		
	M	F	p	M	F	p
P1	54(11,58)	52 (11,73)	1	69 (11)	57 (11)	1
P2	31(11,23)	25(11,41)	1	120(15)	101 (13)	0,40
P3	55(13,38)	30(9)	0,08	60 (9)	36 (6)	0,07
P4	37(11,31)	32(10,2)	0,34	47 (8)	37 (7)	0,55

La prévalence de la parasitémie ne différait pas selon le sexe quel que soit le passage CPS et l'année. Le sexe n'étant donc pas associé à la prévalence de la parasitémie.

Tableau 6: Classification de la densité parasitaire par passage et par an.

Année	Densité parasitaire(μ l)	Passage 1	Passage 2	Passage 3	Passage
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
2019	Densité faible (<1000)	20(18,7)	7(12,5)	10(12)	7(8)
	Densité forte (\geq1000)	87(81,3)	49(87,5)	75(88)	82(92)
	Total GE+	107	56	85	89
2020	Densité faible (<1000)	4(3)	13(6)	5(5)	5(6)
	Densité forte (\geq1000)	122(97)	208(94)	91(95)	79(94)
	Total GE+	126	221	96	84

Ce tableau indique les proportions de faible et de fortes densités parasitaires parmi les enfants qui avaient la parasitémie asymptomatique. En 2019, les fortes densités parasitaires étaient observées au quatrième passage ou 92% des gouttes épaisses positives étaient considérées comme forte densité. C'est au premier passage en 2020 que nous observons le plus grand nombre d'enfants avec des densités parasitaires fortes avec 97% des gouttes positives.

Tableau 7: Incidence du paludisme selon le statut infectieux pour chaque passage et par an.

		2019			2020			
Pas sage	Statut pré-cps	Cas	Incidence	RR[IC]	Cas	Incidence	RR[IC]	
		incidents	%		incidents	%		
P1	Infecté=107				Infecté=126	2	15,9	1,11[0,38-3,21]
	Non infecté= 547				Non infecté=1083	13	12,5	
P2	Infecté=56	10	178,5714	2,14 [1,14-4,01]	Infecté=221	8	36,2	1,94[1,15-3,26]
	Non infecté=439	9	20,50114		Non infecté=1387	23	16,9	
P3	Infecté=85	16	47,05882	1,46 [1,23-1,73]	Infecté=96	4	41,6	1,23[0,77-1,98]
	Non infecté=659	41	62,21548		Non infecté=1253	44	36,2	
P4	Infecté=89	23	258,427	1,34 [1,17-1,53]	Infecté=84	11	130	1,36[1,22-1,52]
	Non infecté=552	55	99,63768		Non infecté=1103	82	76,35	

En 2019, le risque de paludisme clinique était plus élevé chez les enfants avec parasitémie asymptomatique avant la CPS. Nous avons observé les risques relatifs suivants avec leurs intervalles de confiance 2,14 [1,14-4,01] ; 1,46 [1,23-1,73] ; 1,34[1,17-1,53] aux second, troisième et quatrième passage respectivement. Cependant en 2020, le risque de paludisme clinique n'était pas statistiquement différent entre enfants sains et enfants infectés après les premier et troisième passages contrairement aux second et quatrième passages où le risque de paludisme clinique après la CPS augmentait significativement chez les enfants infectés asymptomatiques. Les risques relatifs avec intervalles de confiance suivants ont été observés 1,11[0,38-3,21], 1,94[1,15-3,26], 1,23[0,77-1,98], 1,36[1,22-1,52] successivement du premier au quatrième passage.

2. Etude analytique : Régression de Cox et Kaplan Meier

Tableau 8: Estimation du risque de paludisme clinique après la CPS selon le portage asymptomatique de parasite et l'âge après le second passage en 2019.

Caractéristiques	HR	IC à 95%	p
Parasitémie asymptomatique	4,795	1,073 - 21,427	0,040
Age	1,325	0,399 - 4,400	0,646

Le risque de paludisme augmentait significativement lorsque l'enfant avait pris le médicament de la CPS étant infecté **HR=4,795 ; IC [1,073-21,437]**. En revanche l'âge n'était pas associé à un risque élevé de paludisme et ne constituait pas un facteur de confusion.

Le premier épisode survenait autour du 13eme jour de suivi après la CPS mais ce délai était identique pour les deux groupes infectés et non infectés (figure 2 et 3) ; $p_{3-9ans} = 0,3$ $p_{5-9ans} = 0,4$. Cependant, la moitié (5%) des enfants infectés asymptomatiques ayant fait le paludisme clinique avaient déjà manifestés leur épisode au 21eme jour de suivi contre seulement 1% des enfants non infectés.

Figure 2: courbe de survie 2019, moins de 5 ans passage 2

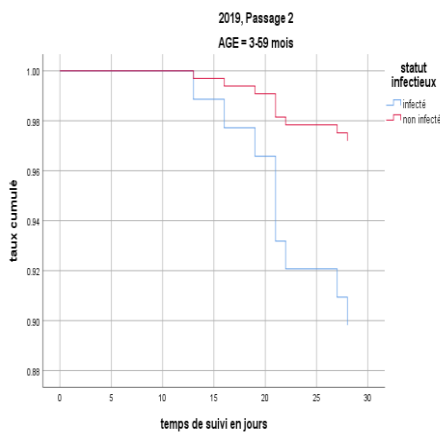


Figure 3: courbe de survie 2019, moins de 5 ans passage 2

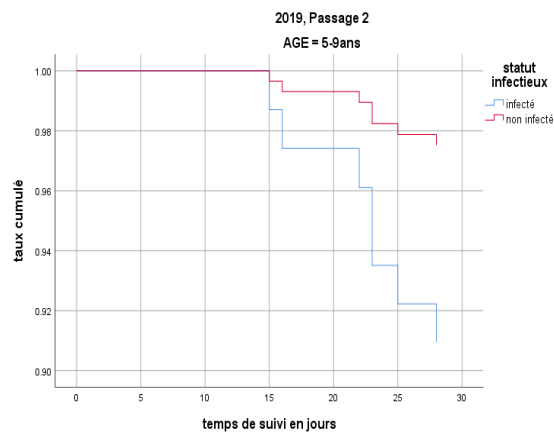


Tableau 9: Estimation du risque de paludisme clinique selon le portage asymptomatique de parasite puis ajusté sur l'âge en 2019 après le troisième passage.

Caractéristiques	HR	IC à 95%	p
Parasitémie asymptomatique	31,568	6,824-46,894	0,000
Age	1,128	0,685-1,856	0,635
Goutte épaisse2*AGE2	0,209	0,073-0,600	0,004

Les enfants infectés étaient beaucoup plus à risque de faire le paludisme que les enfants non infectés (**HR=31,568, IC =6,824 ; 46,894**) après le troisième passage en 2019. Ajusté sur l'âge, les enfants non infectés de 5-9 ans étaient moins exposés au paludisme clinique après la CPS.

Cependant nous n'avons pas observé de différence significative entre les délais de survenu des premiers épisodes de paludisme selon le statut infectieux chez les moins de 5 ans (figure 4 ; p= 0,3) et chez les enfants de 5-9ans (figure 5 ; p= 0,3). Au 28eme jour coïncidant à la fin du suivi 35% des enfants infectes de moins de 5 ans avaient fait le paludisme Clinique tandis que seulement 10% des enfants non infectes de la même tranche avaient fait le paludisme. Ces taux étaient respectivement de 25% et de 8% chez les enfants de 5-9ans.

Figure 4: courbe de survie 2019, moins de 5 ans passage 3

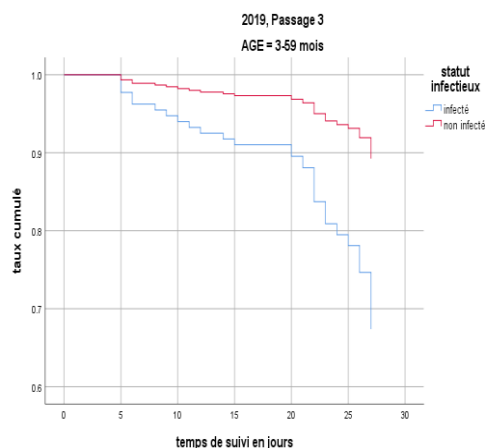


Figure 5: courbe de survie 2019, moins de 5 ans passage 3

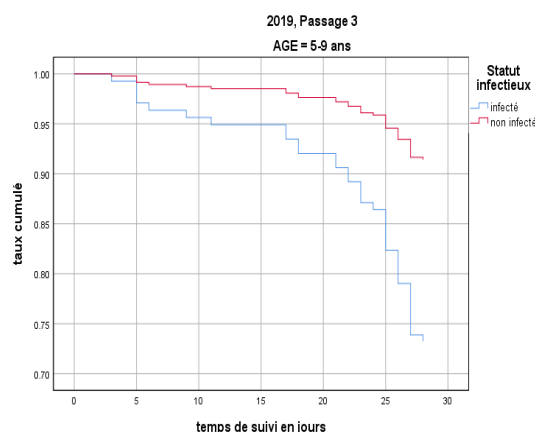


Tableau 10: Estimation du risque de paludisme clinique selon le portage asymptomatique de parasite et l'âge en 2019 après le quatrième passage

Caractéristiques	HR	IC à 95%	p
Parasitémie asymptomatique	3,095	1,824-5,252	0,000
Age	0,690	0,472-1,009	0,635

Après le quatrième passage en 2019, les enfants infectés courraient 3 fois plus de risque de faire le paludisme clinique avec une différence statistiquement significative IC [1,824 ; 5,252]. Il n'existait pas de différence significative entre les deux tranches d'âge sur le risque de faire un paludisme clinique après la CPS. Cependant, il n'existait pas de différence significative (figures 6 et 7 ci-dessous) quant au délai de survenu des épisodes palustres selon le statut infectieux quel que soit la tranche d'âge ($p_{3-59\text{mois}}=0,08$, $p_{5-9\text{ans}}=0,2$)

Figure 6: courbe de survie 2019, moins de 5 ans passage 4

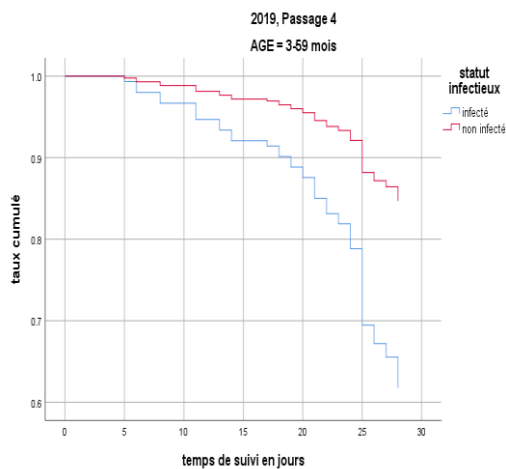


Figure 7: courbe de survie 2019, moins de 5 ans passage 4

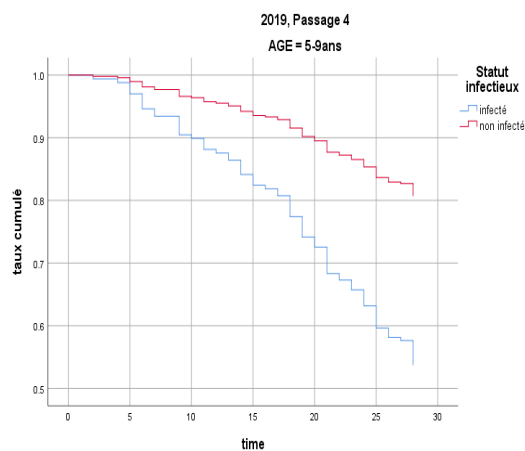


Tableau 11: Estimation du risque de paludisme Clinique selon le portage asymptomatique de parasite et l'âge en 2020 après le premier passage.

Caractéristiques	HR	IC à 95%	p
Parasitémie asymptomatique	2,325	1,737-7,334	0,045
Age	1,339	0,638-2,811	0,44

Après le premier passage, nous avons observé une différence significative entre les enfants infectés et les enfants non infectés (**HR=2,325 ; IC [1,737-7,334]**). En ajustant sur l'âge nous n'avons pas observé d'association entre le risque de paludisme clinique chez les enfants infectés et non infectés à âge différent. Les premiers épisodes de paludisme apparaissent vers le 17ème jour (figure 8 et 9) dans les deux tranches d'âge quel que soit le statut infectieux mais nous n'avons pas observé de différence significative entre ces délai ($p_{3-59\text{mois}}=0,4$; $p_{5-9\text{ans}}=0,2$).

Figure 8: courbe de survie 2020, moins de 5 ans passage 1

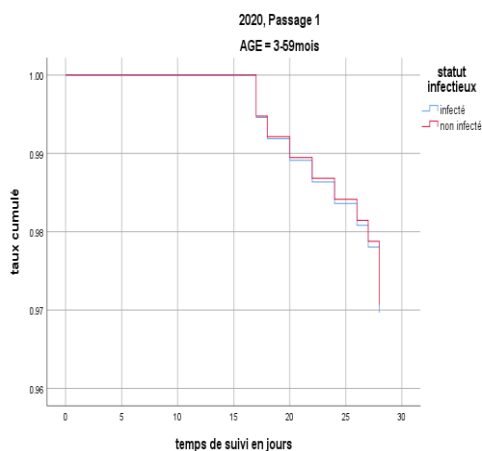


Figure 9: courbe de survie 2020, moins de 5 ans passage 1

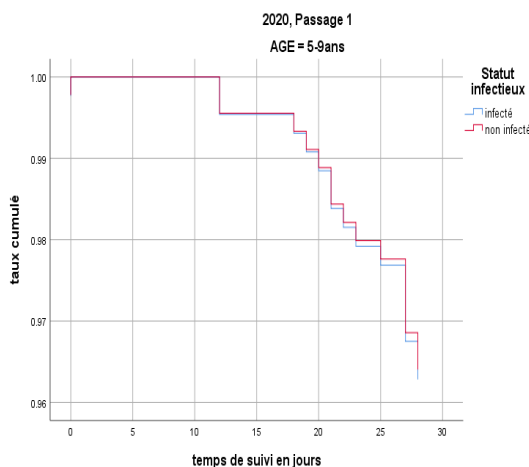


Tableau 12: Estimation du risque de paludisme Clinique selon le portage asymptomatique de parasite puis ajusté sur l'âge en 2020 après le second passage

Caractéristiques	HR	IC à 95%	p
Parasitémie asymptomatique	7,180	3,548-12,020	0.005
Age	2,540	1,131-5,704	0.024
Goutte épaisse*AGE	0,056	0,005-0,586	0.016

Après le second passage, le risque de paludisme était beaucoup plus élevé chez les enfants infectés. Ajusté sur l'âge, les enfants non infectés de 5-9ans étaient moins à risque de faire le paludisme. Les premiers épisodes de paludisme ont été observé au même moment indépendamment du statut infectieux ($p_{3-59\text{mois}}=0,4$ $p_{5-9\text{ans}}=0,2$).

Figure 10: courbe de survie 2020, moins de 5 ans passage 2

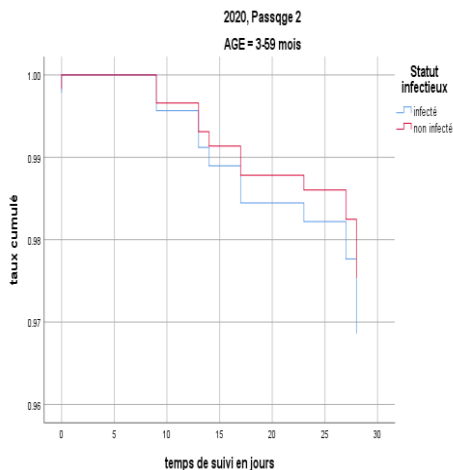


Figure 11: courbe de survie 2020, moins de 5 ans passage 2

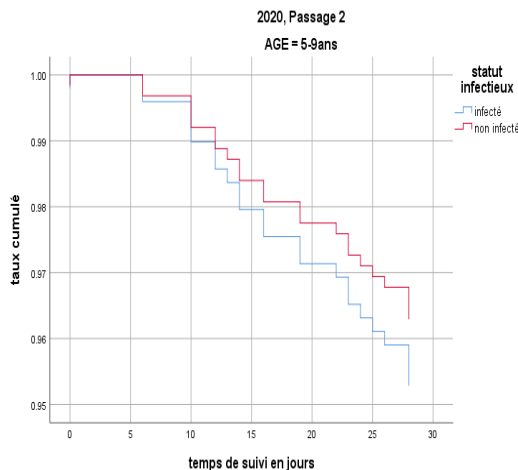


Tableau 13: Estimation du risque de paludisme Clinique selon le portage asymptomatique de parasite et de l'âge en 2020 après le troisième passage.

Caractéristiques	HR	IC à 95%	p
Parasitémie asymptomatique	0,520	0,008-32,276	0,756
Age	1,254	0,736-2,136	0,406

Le fait d'être infecté asymptomatique n'augmentait pas le risque de paludisme après le troisième passage CPS en 2020. Aucune association significative n'avait été observée entre les enfants infectés et les non infectés en fonction de l'âge. Le délai de survenu du premier épisode palustre était identique ($p_{3-59\text{mois}} = 0,4$ $p_{5-9\text{ans}} = 0,2$) chez les enfants quel que soit le statut (figure 12 et 13).

Figure 12: courbe de survie 2020, moins de 5 ans passage 3

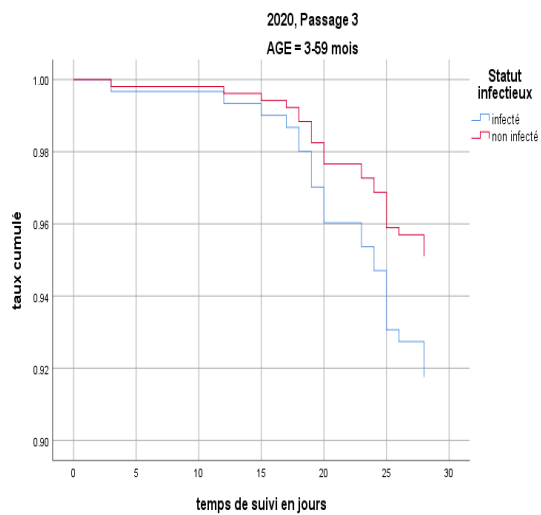


Figure 13: courbe de survie 2020, moins de 5 ans passage 3

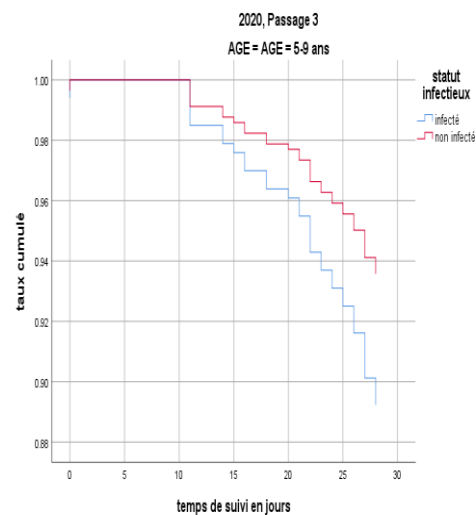


Tableau 14: Estimation du risque de paludisme Clinique selon le portage asymptomatique de parasite et de l'âge en 2020 après le quatrième passage

Caractéristiques	HR	IC à 95%	p
Parasitémie asymptomatique	1,784	1,240-13,283	0,0372
Age	1,080	0,712-1,638	0,718

Le risque de paludisme était statistiquement plus élevé chez les enfants infectés (**HR=1,784 ; IC [1,240 ;13,283]**). L'âge n'était pas un facteur de risque du paludisme après la CPS entre enfants infectés asymptomatiques et enfants non infectés. Le délai de survenu était identique dans les deux groupes (figure 14 et 15) quel que soit la tranche d'âge ($p_{3-59\text{ mois}}=0,4$; $p_{5-9\text{ ans}}=0,2$).

Figure 14: courbe de survie 2020, moins de 5 ans passage 4

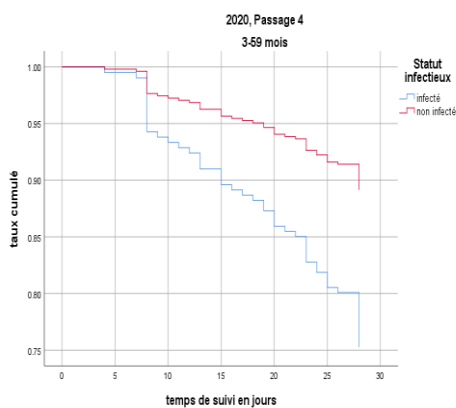
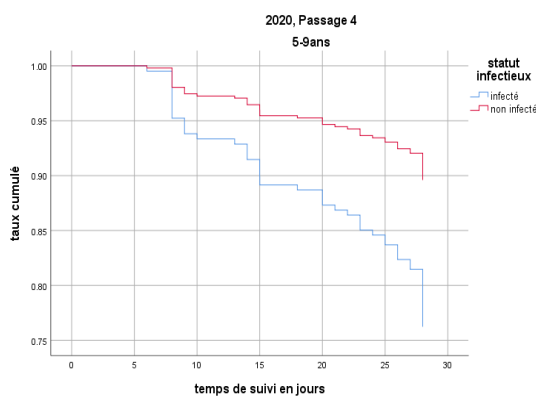


Figure 15: courbe de survie 2020, moins de 5 ans passage 4



VII. Commentaires et discussions :

1. Approches méthodologiques :

Le but de notre étude était d'étudier le rôle de la parasitémie palustre asymptomatique dans la survenue du paludisme clinique après l'administration de la chimio prévention du paludisme saisonnier chez les enfants de moins de 10 ans dans le district sanitaire de Koulikoro durant les campagnes de CPS de 2019 et de 2020. Nous avons procédé à un échantillonnage exhaustif des enfants de moins de 10 ans soit 742 enfants en 2019 et 1582 en 2020 où nous avons multiplié par deux notre échantillon pour augmenter la puissance de l'étude.

Nous avons procédé à une analyse descriptive des variables indépendantes ; une analyse bi variée entre la variable dépendante et les variables indépendantes et une analyse multivariée à travers une régression de Cox de la variable dépendante avec la variable ayant une relation statistiquement significative en l'ajustant sur l'âge. En 2019, l'incidence du paludisme était statistiquement plus élevée parmi les enfants infectés à tous les passages. Cependant en 2020, au troisième passage nous n'avons pas observé de différence significative entre les enfants infectés asymptomatiques et les enfants non infectés contrairement aux autres passages. La non-observance de la CPS au-delà du premier jour sur certains sites d'étude pourrait expliquer cela.

2. La prévalence de la parasitémie palustre asymptomatique :

Nos résultats ont montré que de nombreux enfants reçoivent les médicaments de la CPS même s'ils sont des porteurs asymptomatiques de *plasmodium falciparum*. En début de saison et avant le premier passage, la prévalence de l'infection palustre asymptomatique était respectivement de 16,36% et 11% en 2019 et 2020. Bin Mohanna et al. a obtenu un résultat similaire en mai 2001 au Yemen (13) où la prévalence de la parasitémie chez des enfants d'âge scolaire était de 12% mais différents de ceux de Diawara et al. (14) qui obtenait une prévalence de 23,4% chez les enfants de moins de 5 ans en début de saison dans le district sanitaire de Kita en 2014 et de Tuan M Tran et al. en 2013 qui avaient obtenu une prévalence de 18 et 35% respectivement chez les enfants de 4-6ans et de 7-9ans (15) au Mali. Ces différences peuvent s'expliquer par différentes raisons : notre étude a eu lieu en 2019 et en 2020, contrairement aux deux précédentes qui ont lieu en 2014 et en 2013. Les conditions éco-climatiques impactent beaucoup la transmission du paludisme. Ces conditions peuvent être différentes d'une année à une autre ou dans la même année dans des zones climatiques différentes.

En fin de saison nous avons observé respectivement 13,88 et 7% en 2019 et 2020. Cette même tendance à la baisse avait été observé en fin de saison au Mali en 2017 (14) chez les enfants de 12-59 mois en fin de

saison après la CPS. Cependant notre prévalence était faible comparée à celle observée au Niger par Salissou et al.(16).

La prévalence était en moyenne de 7,71% chez les enfants de moins de 5ans contre 15,27% chez les enfants de 5-9ans en 2019 ; et de 9% et 11% respectivement chez les moins de 5 ans et chez les 5-9ans. Le fait que nous ayons obtenu une prévalence du portage asymptomatique plus élevée de façon significative chez les enfants de 5-9 ans confirme l'hypothèse selon laquelle chez les enfants plus âgés le portage asymptomatique était plus fréquent(17). Ce résultat est contraire à celui obtenu par Diallo et al. (18) au Sénégal en 2000 où aucune différence n'avait été observée entre les différentes classes d'âge par rapport au portage asymptomatique. Dans notre étude, la différence pourrait s'expliquer par l'intensification des moyens de protection et des stratégies de contrôle principalement axés sur les enfants de moins de 5 ans ces dernières années; les plus de 5ans étant moins symptomatiques et moins enclin aux moyens de protection et à l'attention (19).

La prévalence de la parasitémie était respectivement de 12,83% et 11,15% chez le sexe masculin et féminin en 2019 alors qu'elle était de 10,73% et 9,40% chez les enfants de sexe masculin et de sexe féminin en 2020. Un résultat similaire avait été observé dans une étude prospective chez les enfants sénégalais en 2003(15).

3. L'incidence du paludisme après la CPS :

Les enfants qui avaient une parasitémie asymptomatique avant de prendre les médicaments de la CPS étaient plus exposés au paludisme clinique que ceux qui n'avaient pas de parasites, à la différence du seul troisième passage de 2020 où la présence d'une parasitémie asymptomatique avant CPS n'augmentait pas le risque de paludisme clinique. En absence de manifestations cliniques, la parasitémie palustre est dite asymptomatique et sa présence a été décrit comme bénéfique par plusieurs auteurs car considérée comme facteur de prémunition dont les porteurs étaient moins exposés au paludisme(20). Certains auteurs soulignent au contraire que sa présence n'induit pas de protection (15) et qu'elle n'est pas sans conséquences pour l'organisme(21).

Au cours de notre étude nous avons voulu déterminer si la présence d'une parasitémie asymptomatique augmente le risque de survenu du paludisme clinique pour le porteur. Le fait que les enfants infectés font plus de paludisme que les enfants non infectés constitue l'une des raisons d'échec de la CPS. Le rôle de la CPS comme stratégie de prévention a été démontré, cependant l'efficacité de la combinaison SPAQ sous cette forme et cette posologie n'a pas été évalué pour traiter le paludisme alors que les enfants qui présentent

souvent des fortes densités parasitaires prennent ces médicaments dont l'objectif est avant tout de leur protéger contre le paludisme et ses formes graves mais pas de traiter le paludisme. Malgré la forte intensité de la transmission, les parasites pourraient modifier la pression médicamenteuse et réduire ainsi la force de la prophylaxie après administration(22). Cette proportion d'enfants recevant la CPS étant infectés constitue donc une des limites de la stratégie.

4. Le délai de survenu du paludisme post CPS entre les groupes infectés vs non infectés

Aucune différence n'a été observée entre le délai de survenu du premier épisode palustre post CPS chez les enfants infectés asymptomatiques et les enfants non infectés. Il apparaît cependant une incidence plus élevée (Tableau 6) chez les enfants infectés asymptomatiques mais les délais entre l'administration de la CPS et le premier épisode palustre reste le même dans les deux sous-groupes. Lors de la CPS nous n'avons administré que la première dose, les deux autres étaient administrées par les tuteurs ou la mère de l'enfant, il est possible que ces doses, du moins une des deux n'aie pas été administrée correctement ou pas du tout. Ceci pourrait expliquer en partie que les enfants non infectés tombent malades aux mêmes moments que les enfants infectés asymptomatiques. Dans certains cas il pourrait s'agir d'un échec thérapeutique tardif ou dans le cadre d'une résistance aux antipaludiques impliqués dans la CPS.

Lors des troisième et quatrième passages de 2019 et de 2020, les délais d'épisodes palustres sont relativement courts. Ceci soulève la question d'observance du traitement.

L'analyse multivariée avec la régression logistique de Cox montre que la parasitémie asymptomatique est associée au paludisme clinique après la CPS quel que soit l'année ou le passage. Certains enfants peuvent comme dans notre cas contenir en leur organisme de fortes densités parasitaires. L'effet thérapeutique de la combinaison SP-AQ utilisée dans la CPS n'étant pas à ce jour évalué, ces enfants infectés prennent la combinaison SPAQ sous forme de << traitement curatif >> alors qu'il n'y a pas de preuves établies que la combinaison SPAQ a un effet thérapeutique sur le paludisme sous cette forme et à ces dosages depuis le début de la CPS (23–25). Il est donc possible qu'il s'agisse ici d'échecs thérapeutiques, les concentrations thérapeutiques du médicament étant influencées par la pharmacocinétique, l'immunité de l'hôte et la sensibilité du parasite au médicament. En revanche en ajustant sur l'âge, il n'y avait pas de différence significative entre les enfants infectés et non infectés dans les deux groupes.

VII. Conclusion :

Notre étude a mis en évidence une augmentation de la prévalence du portage asymptomatique avec l'âge, la prévalence étant significativement plus élevée chez les enfants de 5-9ans compare aux enfants de 3-59mois. Nous avons mis en évidence une association entre la parasitémie palustre asymptomatique et le paludisme clinique après la CPS en démontrant que le risque de paludisme augmentait lorsque la CPS est effectuée chez un enfant avec parasitémie palustre asymptomatique. Nous n'avons pas pu mettre en évidence une association entre le délai de survenu du premier épisode palustre clinique post CPS et la présence d'une parasitémie asymptomatique au moment de la CPS.

La présence d'une parasitémie même asymptomatique avant la prise de médicament de la CPS pourrait donc constituer une des raisons d'échec de la CPS chez certains enfants.

D'autres études sur la parasitémie palustre asymptomatiques et la CPS pourraient nous permettre de comprendre davantage les mécanismes qui conduisent à rendre cette infection symptomatique malgré la CPS.

IX. Recommandations :

Nous formulons les recommandations suivantes :

Au Programme National de lutte contre le paludisme : travailler avec les chercheurs afin de cibler toutes les infections palustres, indépendamment de leur densité ou de l'espèce en vue d'une meilleure efficacité de la chimio prévention du paludisme saisonnier.

X. BIBLIOGRPHIE

1. world-malaria-report-2020-briefing-kit-fre.pdf [Internet]. [cited 2021 Jun 10]. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/world-malaria-report-2020-briefing-kit-fre.pdf?sfvrsn=69c55393_9
2. Portugal S, Tran TM, Ongoiba A, Bathily A, Li S, Doumbo S, et al. Treatment of Chronic Asymptomatic Plasmodium falciparum Infection Does Not Increase the Risk of Clinical Malaria Upon Reinfection. *Clin Infect Dis*. 2017 Mar 1;64(5):645–53.
3. Smith T, Felger I, Tanner M, Beck H-P. 11. Premunition in Plasmodium falciparum infection: insights from the epidemiology of multiple infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999 Feb;93:59–64.
4. Bloland PB, Lackritz EM, Kazembe PN, Were JBO, Steketee R, Campbell CC. Beyond Chloroquine: Implications of Drug Resistance for Evaluating Malaria Therapy Efficacy and Treatment Policy in Africa. *J Infect Dis*. 1993 Apr 1;167(4):932–7.
5. Stein JM. The effect of adrenaline and of alpha- and beta-adrenergic blocking agents on ATP concentration and on incorporation of ^{32}P into ATP in rat fat cells. *Biochem Pharmacol*. 1975 Sep 15;24(18):1659–62.
6. Ardenne M, Reitnauer PG. [Demonstration of tumor inhibiting properties of a strongly immunostimulating low-molecular weight substance. Comparative studies with ifosfamide on the immuno-labile DS carcinosarcoma. Stimulation of the autoimmune activity for approx. 20 days by BA 1, a N-(2-cyanoethylene)-urea. Novel prophylactic possibilities]. *Arzneimittelforschung*. 1975 Sep;25(9):1369–79.
7. Isaac O, Thiemer K. [Biochemical studies on camomile components/III. In vitro studies about the antipeptic activity of (–)-alpha-bisabolol (author’s transl)]. *Arzneimittelforschung*. 1975 Sep;25(9):1352–4.
8. Diawara F, Steinhardt LC, Mahamar A, Traore T, Kone DT, Diawara H, et al. Measuring the impact of seasonal malaria chemoprevention as part of routine malaria control in Kita, Mali. *Malar J*. 2017 Aug 10;16(1):325.
9. Seasonal malaria chemoprevention with sulfadoxine-pyrimethamine plus amodiaquine in children: A field guide [Internet]. WHO | Regional Office for Africa. [cited 2021 Jun 10]. Available from: <https://www.afro.who.int/publications/seasonal-malaria-chemoprevention-sulfadoxine-pyrimethamine-plus-amodiaquine-children>
10. Consultation technique de l’OMS visant à évaluer le rôle des médicaments dans la prévention du paludisme pour les personnes vivant dans des milieux endémiques. :25.
11. Zongo I. Efficacy, safety, tolerability of Dihydroartemisinin-Piperaquine and Sulfadoxine-Pyrimethamine plus Amodiaquine for Seasonal Malaria Chemoprevention (SMC) in children in Burkina Faso [Internet] [doctoral]. London School of Hygiene & Tropical Medicine; 2014 [cited 2021 Jun 17]. Available from: <https://researchonline.lshtm.ac.uk/id/eprint/2026584/>
12. de Faralako ND. Maintenant que ces médicaments sont distribués, ma fille n’a pas eu ce problème et ma nièce non plus. :2.

13. Bin Mohanna MA, Bin Ghouth AS, Raja'a YA. Malaria signs and infection rate among asymptomatic schoolchildren in Hajr valley, Yemen. *EMHJ - East Mediterr Health J* 13 1 35-40 2007 [Internet]. 2007 [cited 2021 Oct 2]; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/117221>
14. Diawara F, Steinhardt LC, Mahamar A, Traore T, Kone DT, Diawara H, et al. Measuring the impact of seasonal malaria chemoprevention as part of routine malaria control in Kita, Mali. *Malar J.* 2017 Aug 10;16(1):325.
15. Tran TM, Li S, Doumbo S, Doumtabe D, Huang C-Y, Dia S, et al. An Intensive Longitudinal Cohort Study of Malian Children and Adults Reveals No Evidence of Acquired Immunity to *Plasmodium falciparum* Infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013 Jul 1;57(1):40–7.
16. Salissou I, Moustapha LM, Alkassoum I, Hadiza D, Ibrahim ML. Estimation de l'impact en santé publique de la chimioprévention du paludisme saisonnier au Niger. *Int J Biol Chem Sci.* 2017;11(2):685–93.
17. Infections asymptomatiques fréquentes et persistantes à *Plasmodium falciparum* chez les nourrissons africains, caractérisées par un génotypage multilocus - PubMed [Internet]. [cited 2021 Oct 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11181157/>
18. Diallo S, Konate L, Ndir O, Dieng T, Dieng Y, Bah IB, et al. Le paludisme dans le district sanitaire centre de Dakar (Sénégal). Données entomologiques, parasitologiques et cliniques. *Cah Détudes Rech Francoph Santé.* 2000 Oct 6;10(3):221–9.
19. Lutte Contre le Paludisme à l'École au Mali: Résultats d'un essai randomisé et contrôlé en grappe dans la région de Sikasso [Internet]. Resource Centre. [cited 2021 Oct 2]. Available from: https://resourcecentre.savethechildren.net/node/13160/pdf/malaria_control_in_schools_in_mali_french_1.pdf
20. Males S, Gaye O, Garcia A. Long-Term Asymptomatic Carriage of *Plasmodium falciparum* Protects from Malaria Attacks: a Prospective Study among Senegalese Children. *Clin Infect Dis.* 2008 Feb 15;46(4):516–22.
21. Chen I, Clarke SE, Gosling R, Hamainza B, Killeen G, Magill A, et al. "Asymptomatic" Malaria: A Chronic and Debilitating Infection That Should Be Treated. *PLOS Med.* 2016 Jan 19;13(1):e1001942.
22. Somé A, Bazié T, Y. EH, Goodwin J, Lehane A, Neyya C, et al. Investigating selected host and parasite factors potentially impacting upon seasonal malaria chemoprevention in Bama, Burkina Faso [Internet]. In Review; 2020 Jun [cited 2021 Oct 3]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-23460/v3>
23. Somé AF, Séré YY, Dokomajilar C, Zongo I, Rouamba N, Greenhouse B, et al. Selection of Known *Plasmodium falciparum* Resistance-Mediating Polymorphisms by Artemether-Lumefantrine and Amodiaquine- Sulfadoxine-Pyrimethamine but Not Dihydroartemisinin- Piperazine in Burkina Faso. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 May 1;54(5):1949–54.

24. Zongo I, Dorsey G, Rouamba N, Dokomajilar C, Lankoande M, Ouedraogo J-B, et al. AMODIAQUINE, SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE, AND COMBINATION THERAPY FOR UNCOMPLICATED FALCIPARUM MALARIA: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL FROM BURKINA FASO. *Am J Trop Med Hyg.* 2005 Nov 1;73(5):826–32.
25. Zongo I, Dorsey G, Rouamba N, Tinto H, Dokomajilar C, Guiguemde RT, et al. Artemether-lumefantrine versus amodiaquine plus sulfadoxine-pyrimethamine for uncomplicated falciparum malaria in Burkina Faso: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet.* 2007 Feb 10;369(9560):491–8.