

MINISTRE DES ENSEIGNEMENTS
SECONDAIRE, SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE BAMAKO

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple – Un But – Une

**FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET
D'ODONTO – STOMATOLOGIE**

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2007-2008

N°...../

Titre

**Efficacité *in vivo* de trois antipaludiques
(Sulfadoxine-Pyriméthamine, Mefloquine et
Artémether-Luméfantrine) dans le traitement
du paludisme non compliqué chez les enfants
de 6 – 59 mois à Koro (Mopti)**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 03 / 05 /2008

Devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Par Mr : **Moussa Djimdé**

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

JURY

PRESIDENT :

Pr. Moussa Harama

MEMBRES :

Dr. Boubacar Traoré CO-DIRECTEUR

DE THESE :

Dr. Kassoum Kayentao

DIRECTEUR DE THESE :

Pr Ogobara K. Doumbo

**FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-
STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2007-2008**

ADMINISTRATION

DOYEN: ANATOLE TOUNKARA – PROFESSEUR

1^{er} ASSESSEUR: DRISSA DIALLO – MAÎTRE DE CONFERENCES

2^{ème} ASSESSEUR: SEKOU SIDIBE – MAÎTRE DE CONFERENCES

**SECRETAIRE PRINCIPAL: YENIMEGUE ALBERT DEMBELE –
PROFESSEUR**

**AGENT COMPTABLE: MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL-
CONTROLEUR DES FINANCES**

PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA

Mr Bocar SALL

Mr Souleymane SANGARE

Mr Yaya FOFANA

Mr Mamadou L. TRAORE

Mr Balla COULIBALY

Mr Mamadou DEMBELE

Mr Mamadou KOUMARE

Mr Ali Nouhoum DIALLO

Mr Aly GUINDO

Mr Mamadou M. KEITA

Mr Sinè BAYO

Histoembryologie

Mr Sidi Yaya SIMAGA

Mr Abdoulaye Ag RHALY

Mr Boukassoum HAIDARA

Mr Boubacar Sidiki CISSE

Mr Massa SANOGO

Ophtalmologie

Orthopédie Traumatologie – Secourisme

Pneumo-phtisiologie

Hématologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Pharmacognosie

Médecine interne

Gastro-entérologie

Pédiatrie

Anatomie-Pathologie-

Santé Publique

Médecine interne

Législation

Toxicologie

Chimie Analytique

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

| | |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| Mr Abdel Karim KOUMARE | Chirurgie Générale |
| Mr Sambou SOUMARE | Chirurgie Générale |
| Mr Abdou Alassane TOURE | Orthopédie Traumatologie |
| Mr Kalilou OUATTARA | Urologie |
| Mr Amadou DOLO | Gynéco-Obstétrique |
| Mr Alhousseini Ag MOHAMED | ORL |
| Mme SY Assitan SOW | Gynéco-Obstétrique |
| Mr Salif DIAKITE | Gynéco-Obstétrique |
| Mr Abdoulaye DIALLO | Anesthésie-Réanimation |
| Mr Djibril SANGARE | Chirurgie Générale Chef de |
| D.E.R. | |
| Mr Abdoul Kader TRAORE dit DIOP | Chirurgie Générale |

2. MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--------------------------------|------------------------|
| Mr Abdoulaye DIALLO | Ophtalmologie |
| Mr Gangaly DIALLO | Chirurgie Viscérale |
| Mr Mamadou TRAORE | Gynéco-Obstétrique |
| Mr Filifing SISSOKO | Chirurgie Générale |
| Mr Sekou SIDIBE | Orthopédie- |
| Traumatologie | |
| Mr Abdoulaye DIALLO | Anesthésie-Reanimation |
| Mr Tieman COULIBALY | Orthopédie- |
| Traumatologie | |
| Mme TRAORE J THOMAS | Ophtalmologie |
| Mr Mamadou L. DIOMBANA | Stomatologie |
| Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE | Gynéco-Obstétrique |
| Mr Nouhoum ONGOÏBA | Anatomie & Chirurgie |
| Générale | |
| Mr Sadio YENA | Chirurgie thoracique |
| Mr Youssouf COULIBALY | Anesthésie-Reanimation |

3. MAÎTRES ASSISTANTS

| | |
|-------------------------|--------------------|
| Mr Issa DIARRA | Gynéco-Obstétrique |
| Mr Samba Karim TIMBO | ORL |
| Mme TOGOLA Fanta KONIPO | ORL |

| | |
|--------------------------|--------------------------|
| Mr Zimogo Zié SANOGO | Chirurgie Générale |
| Mme Djeneba DOUMBIA | Anesthésie Réanimation |
| Mr Zanafon OUATTARA | Urologie |
| Mr Adama SANGARE | Orthopédie- |
| Traumatologie | |
| Mr Sanoussi BAMANI | Ophtalmologie |
| Mr Doulaye SACKO | Ophtalmologie |
| Mr Ibrahim ALWATA | Orthopédie - |
| Traumatologie | |
| Mr Lamine TRAORE | Ophtalmologie |
| Mr Mady MAKALOU | Orthopédie- |
| Traumatologie | |
| Mr Aly TEMBELY | Urologie |
| Mr Niani MOUNKORO | Gynécologie/ Obstétrique |
| Mr Tiémoko D. COULIBALY | Odontologie |
| Mr Souleymane TOGORA | Odontologie |
| Mr Mohamed KEITA | ORL |
| Mr Boureima MAIGA | Gynéco-Obstétrique |
| Mr Youssouf SOW | Chirurgie Générale |
| Mr Djibo Mahamane DIANGO | Anesthésie-réanimation |
| Mr Moustapha TOURE | Gynécologie |

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

| | |
|-----------------------------|-------------------|
| Mr Daouda DIALLO | Chimie Générale & |
| Minérale | |
| Mr Amadou DIALLO | Biologie |
| Mr Moussa HARAMA | Chimie Organique |
| Mr Ogobara DOUMBO | Parasitologie- |
| Mycologie | |
| Mr Yénimégué Albert DEMBELE | Chimie Organique |
| Mr Anatole TOUNKARA | Immunologie |
| Mr Bakary M. CISSE | Biochimie |
| Mr Abdourahamane S. MAÏGA | Parasitologie |
| Mr Adama DIARRA | Physiologie |
| Mr Mamadou KONE | Physiologie |

2. MAÎTRES DE CONFERENCES

| | |
|-----------------------|-------------------------------------------------|
| Mr Amadou TOURE | Histoembryologie |
| Mr Flabou BOUGOUDOOGO | Bactériologie – Virologie |
| Mr Amagana DOLO | Parasitologie – Mycologie Chef de D.E.R. |
| Mr Mahamadou CISSE | Biologie |
| Mr Sékou F. M. TRAORE | Entomologie médicale |
| Mr Abdoulaye DABO | Malacologie – Biologie Animale |
| Mr Ibrahim I. MAÏGA | Bactériologie – Virologie |

3. MAÎTRES ASSISTANTS

| | |
|----------------------------|----------------------------------|
| Mr Lassana DOUMBIA | Chimie Organique |
| Mr Mounirou BABY | Hématologie |
| Mr Mahamadou A. THERA | Parasitologie – Mycologie |
| Mr Moussa Issa DIARRA | Biophysique |
| Mr Kaourou DOUCOURE | Biologie |
| Mr Bouréma KOURIBA | Immunologie |
| Mr Souleymane DIALLO | Bactériologie/ Virologie |
| Mr Cheick Bougadari TRAORE | Anatomie pathologie |
| Mr Guimogo DOLO | Entomologie-Moléculaire Médicale |
| Mr Mouctar DIALLO | Biologie/ Parasitologie |
| Mr Abdoulaye TOURE | Entomologie-Moléculaire Médicale |
| Mr Boubacar TRAORE | Parasitologie - Mycologie |

4. ASSISTANTS

| | |
|------------------------|----------------------------------------------|
| Mr Mangara M. BAGAYOKO | Entomologie-Moléculaire Médicale |
| Mr Djbril SANGARE | Entomologie-Moléculaire Médicale |
| Mr Bokary Y. SACKO | Biochimie |
| Mr Mamadou BA | Biologie, Parasitologie Entomologie Médicale |
| Mr Moussa FANE | Parasitologie /Entomologie |

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

| | |
|---------------------|------------------------------------|
| Mr Mamadou K. TOURE | Cardiologie |
| Mr Mahamane MAÏGA | Néphrologie |
| Mr Baba KOUMARE | Psychiatrie- Chef de D.E.R. |

Mr Moussa TRAORE
Mr Issa TRAORE
Mr Hamar A. TRAORE
Mr Dapa Aly DIALLO
Mr Moussa Y. MAIGA
Mr Somita KEITA
Mr Boubacar DIALLO
Mr Toumani SIDIBE

Neurologie
Radiologie
Médecine Interne
Hématologie
Gastro-entérologie-Hépatologie
Dermato-Léprologie
Cardiologie
Pédiatrie

2. MAÎTRES DE CONFERENCES

Mr Bah KEITA
Mr Abdel Kader TRAORE
Mr Siaka SIDIBE
Mr Mamadou DEMBELE
Mr Mamady KANE
Mr Sahare FONGORO
Mr Bakoroba COULIBALY
Mr Bou DIAKITE
Mr Bougouzié SANOGO
Mme SIDIBE Assa TRAORE
Mr Adama D. KEITA
Mr Sounkalo DAO

Pneumo-Phthisiologie
Médecine Interne
Radiologie
Médecine Interne
Radiologie
Néphrologie
Psychiatrie
Psychiatrie
Gastro-entérologie
Endocrinologie
Radiologie
Maladies infectieuses

3- MAITRES ASSISTANTS

Mme TRAORE Mariam SYLLA
Mme Habibatou DIAWARA
Mr Daouda K. MINTA
Mr Kassoum SANOGO
Mr Seydou DIAKITE
Mr Arouna TOGORA
Mme DIARRA Assétou SOUCKO
Mr Boubacar TOGO
Mr Mahamadou TOURE
Mr Idrissa A. CISSE
Mr Mamadou B. DIARRA
Mr Anselme KONATE
Mr Moussa T. DIARRA
Mr Souleymane DIALLO
Mr Souleymane COULIBALY

Pédiatrie
Dermatologie
Maladies Infectieuses
Cardiologie
Cardiologie
Psychiatrie
Médecine interne
Pédiatrie
Radiologie
Dermatologie
Cardiologie
Hépto-gastro-entérologie
Hépto-gastro-entérologie
Pneumologie
Psychologie

Mr Cheick Oumar GUINTO

Neurologie

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR

| | | |
|---------------------|-------------------|----------------------|
| Mr Gaoussou KANOUTE | Chimie Analytique | Chef de D.E.R |
| Mr Ousmane DOUMBIA | | Pharmacie Chimique |
| Mr Elimane MARIKO | | Pharmacologie |

2. MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|---------------------------|--------------------|
| Mr Drissa DIALLO | Matières Médicales |
| Mr Alou KEITA | Galénique |
| Mr Benoît Yaranga KOUMARE | Chimie analytique |
| Mr Ababacar I. MAÏGA | Toxicologie |

3. MAÎTRES ASSISTANTS

| | |
|-------------------|---------------------------|
| Mr Yaya KANE | Galénique |
| Mne Rokia SANOGO | Pharmacognosie |
| Mr Saibou MAIGA | Législation |
| Mr Ousmane KOITA | Parasitologie Moléculaire |
| Mr Yaya COULIBALY | Législation |

D.E.R. SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

| | |
|--------------------|--------------------------------|
| Mr Sanoussi KONATE | Santé Publique, Chef de |
| D.E.R | |

2. MAÎTRE DE CONFERENCES

| | |
|--------------------|----------------|
| Mr Moussa A. MAÏGA | Santé Publique |
|--------------------|----------------|

3. MAÎTRES ASSISTANTS

| | |
|--------------------|----------------|
| Mr Adama DIAWARA | Santé Publique |
| Mr Hamadoun SANGHO | Santé Publique |

| | |
|---------------------------|------------------------|
| Mr Massambou SACKO | Santé Publique |
| Mr Alassane A. DICKO | Santé Publique |
| Mr Mamadou Sounalo TRAORE | Santé Publique |
| Mr Samba DIOP | Anthropologie Médicale |
| Mr Seydou DOUMBIA | Epidémiologie |
| Mr Akory AG IKNANE | Santé Publique |
| Mr Hammadoun Aly SANGO | Santé Publique |

4. ASSISTANTS

| | |
|------------------|------------------------|
| Mr Oumar THIERO | Biostatistique |
| Mr Seydou DIARRA | Anthropologie Médicale |

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

| | |
|----------------------------|-------------------|
| Mr N'Golo DIARRA | Botanique |
| Mr Bouba DIARRA | Bactériologie |
| Mr Salikou SANOGO | Physique |
| Mr Boubacar KANTE | Galénique |
| Mr Souleymane GUINDO | Gestion |
| Mme DEMBELE Sira DIARRA | Mathématiques |
| Mr Modibo DIARRA | Nutrition |
| Mme MAÏGA Fatoumata SOKONA | Hygiène du Milieu |
| Mr Mahamadou TRAORE | Génétique |
| Mr Yaya COULIBALY | Législation |
| Mr Lassine SIDIBE | Chimie Organique |

ENSEIGNANTS EN MISSION

| | |
|---------------------|-----------------|
| Pr. Doudou BA | Bromatologie |
| Pr. Babacar FAYE | Pharmacodynamie |
| Pr. Mounirou CISS | Hydrologie |
| Pr Amadou Papa Diop | Biochimie. |
| Pr. Lamine GAYE | Physiologie |

DEDICACES
ET
REMERCIEMENTS

A mon père,

Baba, tu as consenti d'énormes efforts pour que tes enfants ne manquent de rien et soient capables d'affronter les difficultés de la vie. Tu as toujours œuvré pour que l'amour et la cohésion soient dans ta famille.

Baba, si les gens ont d'estime pour nous, c'est grâce à l'éducation que nous avons reçue de toi.

Ton amour pour le travail bien fait, l'union et ton dégoût de la paresse, l'injustice ont fait de nous ce que nous sommes ainsi que la renommée de notre famille. Tu as toujours été un homme d'honneur.

Nous prions DIEU, le TOUT PUISSANT qu'il te garde le plus longtemps au près de nous.

A mes mamans,

Assétou Coulibaly, Fatoumata Djimdé et Sama Dama, vous êtes des mères irréprochables.

Vous vous êtes toujours réveillées au premier chant du coq pour nous faire le petit déjeuner et chauffer notre eau de toilette afin que nous soyons à l'heure à l'école. Durant toutes ces années vous avez été infatigables. Vous êtes des artisanes de la cohésion. Nous avons grandi entre vos mains sans savoir laquelle de vous est la mère de qui. Grâce à cette cohésion que vous avez su cultiver, nous avons toujours été et nous resterons toujours de la même mère et du même père.

Vos bénédictions nous ont toujours accompagnés.

Que Dieu vous garde longtemps auprès de nous.

A la mémoire de mes deux frères et de ma sœur,

El Hadj Ali, Abdramane et Founé, vous êtes partis si tôt, pendant que vous aviez toute la vie devant vous.

Morts probablement de paludisme, cette cruelle maladie continue à faire des ravages dans mon pays.

Nous continuons à vous pleurer. Vous êtes toujours présents dans nos rêves. Nous souhaitons vous voir grandir, mais c'est Dieu qui la voulu ainsi.

Dormez en paix !

A mes frères et sœurs,

Aucun mot ne pourra exprimer mon amour et ma reconnaissance pour vous.

Votre soutien ne m'a jamais fait défaut. Vous avez toujours tout mis en œuvre pour que je ne manque de rien.

Il me manque de mot pour vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi. Que ça soit pendant mes moments de maladies, pour que je réussisse à l'école, bref chaque fois j'ai eu besoin de vous, vous avez offert le meilleur de vous.

Ce travail est le vôtre.

Ensemble œuvrons pour que l'esprit d'union de notre cher papa et de nos chères mamans perdure à jamais.

A la mémoire de nos défunts,

Yessa Djimdé, Issa Poudiougou et Gana Koussoubé dit Mohamed, vos départs ont été si brutaux. La plaie laissée aura du mal à cicatriser.

Yessa, tu nous as quittés très tôt. Ta franchise et ta simplicité nous serviront de leçons.

Nous avons tous été surpris d'apprendre que Issa n'était plus. Les larmes aux yeux nous avons dit que ce n'était pas possible. Hélas, c'était la volonté de Dieu.

Quant à Mohamed, le jour où l'avion l'a ramené de Dakar nous avons tous désespéré. Cette maladie qui l'a si fatigué a fini par l'emporter devant notre impuissance. Nous avons compris que l'homme a des pouvoirs très limités.

Nous, nous souviendrons toujours de vous et nous ne cesserons de vous pleurer.

Dormez en paix.

A mon oncle Sindiougou Djimdé,

Tonton, merci pour ton soutien et tes conseils. Je souhaite à toute ta famille longue vie et beaucoup de chance.

A tous mes oncles et à toutes mes tantes,

Je suis très reconnaissant pour tout ce que vous avez fait pour moi. Il me manque de mots pour vous exprimer mon attachement pour vous.

A tous mes beaux-frères et à toutes mes belles-sœurs,

Sachez que je suis de cœur avec vous. Je reconnâtrai toute ma vie tout ce que vous avez enduré pour moi. Merci pour tout.

Je sais que je pourrai toujours compter sur vous.

Qu'ALLAH exhausse vos vœux !

A tous mes cousins et à toutes mes cousines,

Je vous considère plutôt comme des frères et sœurs. Sachez que je vous aime tous.

A tous mes neveux et à toutes mes nièces,

Nous mettrons tout en œuvre pour que vous soyez aussi unis que nous.

Je vous souhaite longue vie et beaucoup de chance.

A mon neveu et ami Seydou Koussoubé,

Tant de bonheurs vécus grâce à toi. Ton soutien ne m'a jamais fait défaut. Je te considère plutôt comme un frère. Unis depuis l'enfance, les gens se demandaient si nous n'étions pas des jumeaux. Tu es pour moi un confident. Avec toi on parle de tout sans gêne.

Merci pour tout. Que DIEU te donne longue vie et beaucoup de chance.

A Ousmane Touré et Amadou Abathina Touré

Je ne peux que vous remercier pour l'enseignement que j'ai reçu de vous. Que Dieu vous rende vos bienfaits.

A mon ami le Dr Alou Badra Doumbia,

Tu as toujours donné le meilleur de toi chaque fois que j'ai eu besoin de toi. Ton amour pour le travail bien fait a fait de toi un médecin à qui chacun veut se confier.

Merci pour ton soutien et conseils.

A tous mes amis,

Pour tous les moments de bonheurs vécus grâce à vous, retrouvez ici toute ma reconnaissance.

A tous mes maîtres,

Merci à vous tous qui m'avez enseigné depuis l'école fondamentale jusqu'à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS). Je n'oublierai guère mes maîtres du lycée. Je vous dois tout pour la qualité de l'enseignement que j'ai reçu de vous tous. Pendant l'enfance nous avons confondu la rigueur à la méchanceté. C'est grâce à cette rigueur que nous sommes là où nous sommes aujourd'hui. Ce travail est aussi le vôtre.

Au Dr Ahmed Ouattara et à M. Mamadou Bah,

Votre amour pour le travail bien fait a fait de vous des formateurs irréprochables.

Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A toute l'équipe du PREMA,

Ça été un honneur pour moi d'avoir fait thèse dans cette unité. Je dis merci à toute l'équipe sans oublier personne.

A toute l'équipe du MEDRU,

Vous m'avez accepté permis vous comme si j'étais de votre unité.
Merci pour vos enseignements et votre sincère collaboration.

A tous les chercheurs du DEAP/MRTC,

Nous garderons à l'esprit les enseignements, les conseils et les encouragements que nous avons reçus de vous. Retrouvez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A tous les collègues thésards du DEAP/MRTC,

Entre nous se sont créées une amitié et une véritable complicité dans le cadre du travail.

Que DIEU vous donne courage et succès.

A notre équipe,

- Au Dr Hama Maïga : Tu as été un chef d'équipe a qui on ne peut rien reprocher. Ta ponctualité et ta rigueur ont valu la réussite de ce travail. Grâce à toi l'équipe a été unie pendant toute la durée de l'étude.
- Au Dr Cheick Ahmed Tidiane Dabo : Tu as été pour moi un ami plutôt qu'un co-équipier. Tu as tout mis en œuvre pour la réussite de ce travail. Ta foi religieuse et ta rigueur dans le travail font de toi un homme admirable.
- A M^{elle} Binta Barry : Avec toi j'avais l'impression d'être avec ma propre soeur. Ta présence sur le site a été capitale. Grâce à toi nous communiquions facilement avec les parents de nos patients peuhls. Je te souhaite longue vie et beaucoup de chance.

- A Mr Mamoudou Djimdé : Tu as été un bon facilitateur. Ton dévouement pour le travail nous a permis de réussir ce travail. Ce travail est le fruit d'efforts et de sacrifices consentis ensemble. Rassure-toi de ma sincère reconnaissance et de mon attachement.

Bonheur et prospérité familiale à vous tous.

Au personnel du Centre de Santé de Référence de Koro,

Au Dr Soumayla Dembélé (médecin chef) et à tout le personnel du centre je dis merci.

Vous avez rendu possible ce travail par votre collaboration et votre disponibilité. Nous sommes très reconnaissants et savons que nous pouvons toujours compter sur vous.

Aux autorités traditionnelles, communales et administratives de Koro,

Merci pour votre collaboration et votre confiance.

A tous les enfants qui ont participé à cette étude,

Nous vous souhaitons longue vie et bonne chance.

Aux honorables membres du jury

A notre maître et président du jury Professeur Moussa Harama

Professeur titulaire de Chimie à la Faculté de médecine de pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Responsable du laboratoire de Chimie à la Faculté de médecine de pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Cher maître, votre choix pour présider ce jury n'est pas fortuit. Vos qualités pédagogiques, scientifiques et humaines font de vous une référence.

C'est une chance pour nous d'être parmi vos élèves.

Cher maître nous vous prions d'accepter le témoignage de nos sentiments distingués et respectueux.

A notre maître et juge Docteur Boubacar Traoré

Maître assistant de Parasitologie- Mycologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Responsable de l'Unité Paludisme et Grossesse et Immunopathologie du MRTC.

Votre rigueur scientifique, la simplicité de vos cours et votre compétence font de vous un maître exemplaire.

Cher maître nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

A notre maître et co-directeur de thèse Docteur Kassoum Kayentao

Chercheur au MRTC.

Responsable adjoint de l'Unité Paludisme et Grossesse.

Nous avons bénéficié de votre expérience. Nous avons beaucoup apprécié votre disponibilité et vos qualités humaines.

Cher maître merci d'avoir accepté de co-diriger ce travail malgré vos multiples occupations.

Trouvez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre maître et directeur de thèse Professeur Ogobara K Doumbo

Professeur en Parasitologie et de Mycologie à la FMPOS,
Médecin chef du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires,

Membre de l'Académie National de Médecine de France.

Cher Maître il nous manque de mot pour vous exprimer avec exactitude ce que nous ressentons pour vous.

Permettez-nous de vous témoigner toute notre satisfaction pour l'honneur que vous nous avez accordé en nous acceptant parmi vos élèves.

Merci beaucoup cher Maître.

SOMMAIRE

Sommaire

| | | |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I- | Introduction ----- | 1 |
| II- | Justification ----- | 4 |
| III- | Objectifs ----- | 6 |
| IV- | Généralités | |
| 1- | Historique ----- | 7 |
| 2- | Profil épidémiologique du paludisme ----- | 8 |
| 3- | Chaîne épidémiologique ----- | 10 |
| 4- | Manifestation du paludisme grave chez l'enfant ----- | 16 |
| V- | Méthodologie | |
| 1- | Lieu de l'étude ----- | 36 |
| 2- | Type, Période et Population de l'étude ----- | 46 |
| 3- | Critères d'inclusion et de non inclusion ----- | 47 |
| 4- | Techniques de mesure des variables ----- | 51 |
| 5- | Personnel et taches ----- | 55 |
| 6- | Déroulement de l'étude ----- | 56 |
| 7- | Considérations éthiques ----- | 58 |
| 8- | Support et analyse des donnés ----- | 61 |
| VI- | Résultats | |
| 1- | Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques à l'inclusion ----- | 64 |
| 2- | Caractéristiques cliniques ----- | 65 |
| 3- | Clairance de la parasitémie ----- | 68 |
| 4- | Caractéristiques parasito-clinique ----- | 70 |
| 5- | Caractéristiques hématologiques ----- | 74 |

| | |
|-------------------------------------------------------|-----|
| 6- Résultats moléculaires ----- | 76 |
| VII- Discussion | |
| 1- Méthodologie ----- | 85 |
| 2- Caractéristiques sociodémographiques de base ----- | 86 |
| 3- Clairance de la fièvre et de la parasitémie ----- | 87 |
| 4- Caractéristiques parasito-cliniques ----- | 89 |
| 5- Caractéristiques hématologiques ----- | 90 |
| 6- Résultats moléculaires ----- | 91 |
| VIII- Conclusion ----- | 94 |
| IX- Recommandations ----- | 95 |
| X- Référence bibliographique ----- | 96 |
| XI- Résumé ----- | 104 |

ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique
AR-L : Artéméther-Luméfantrine
AS/AQ : Artésunate-Amodiaquine
Al. : Allié
°C : Degré Celsius
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
Coll. : Collaborateurs
CQ : Chloroquine
CSCom : Centre de Santé Communautaire
CSRef : Centre de Santé de Référence
CTA : Combinaisons thérapeutiques à base d'Artémisinine
DDT : Dichloro-Diphényl-Trichloroéthane
DEAP : Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires.
DHFR : DiHidroFolate Réductase
DHPS : DiHydroPtéroate Synthétase
ECG : Electrocardiogramme
ECT : Echech Clinique Tardif
EPT : Echech Parasitologique Tardif
ETP : Echech thérapeutique Précoce
FMPOS : Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie
G6PD : Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase
GE : Goutte épaisse
Hb : Hémoglobine
IM : Intra Musculaire
IV : Intra veineuse
J.C : Jésus-Christ
J0 : Jour 0
J1 : Jour 1
J2 : Jour 2
J3: Jour 3
J7: Jour 7
J14: Jour 14
J21: Jour 21
J28: Jour 28
Kg: Kilogramme
MEDRU: Molecular Epidemiology and Drug Resistance Unit
MRTC: Malaria Research and Training Center
mn: minute

mm³: millimètre cube
mmol: millimol
µl: Microlitre
MQ: Mefloquine
OMS: Organisation Mondiale de la Santé
PCR: Polymérase Chain Réaction
PNLP: Programme National de Lutte Contre le Paludisme
PREMA : Pregnancy-Malaria-Anemia
P. falciparum : *Plasmodium falciparum*
pfprt: *Plasmodium falciparum* Chloroquino-resistance Transporteur
PfMDR: *Plasmodium falciparum* Multi Drug Resistance
P. malariae: *Plasmodium malariae*
P. ovale: *Plasmodium ovale*
P. vivax: *Plasmodium vivax*
RCPA: Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate
RII: Résistance de Type 2
RIII: Résistance de Type 3
sl : Sens large
SP: Sulfadoxine-Pyriméthamine
SG: Serum Glucosé
TNF: Tumor Necrosis Factor
TPI: Traitement Préventif Intermittent

I - Introduction:

Problème majeur de santé publique le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence dans l'organisme humain d'un hématozoaire du genre *Plasmodium* transmis par la piqûre infectante d'un moustique hématophage : l'anophèle femelle.

Parmi les 4 espèces infectant l'homme (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium vivax*) *Plasmodium falciparum* reste l'espèce la plus redoutable, responsable de la quasi-totalité de la mortalité liée à cette maladie.

Première maladie parasitaire dont l'histoire se confond avec celle de l'humanité, le paludisme continue d'être de nos jours une préoccupation de santé publique pour l'humanité.

Près de la moitié de la population mondiale est exposée aux risques liées au paludisme, 300 à 500 millions de cas cliniques surviennent chaque année et 1,5 à 2,7 millions de personnes en décèdent [26].

En 1992 à Amsterdam, l'OMS (l'organisation mondiale de la santé) déclarait que le paludisme est une menace majeure pour la santé et un obstacle pour le développement socio-économique des individus, des communautés et des nations [28].

L'Afrique et principalement l'Afrique au sud du Sahara paye le plus lourd tribut. En effet près de 90 % des cas et la plupart des décès dus au paludisme sont enregistrés dans les pays d'Afrique tropicale [27].

Dans cette partie du monde où sévit surtout *P. falciparum*, le paludisme est responsable d'environ 25 – 35 % des

hospitalisations ; 20 à 45 % des consultations ambulatoires (Source : Coalition française contre le paludisme, CP 16 novembre 2006). Le paludisme est l'une des principales causes de mortalité infanto juvénile dans les régions d'Afrique tropicales où il tue un enfant sur 20 avant l'âge de 5 ans. Il provoque l'anémie chez les femmes enceintes et accroît la vulnérabilité à d'autres maladies [28]. En milieu rural, la plupart des enfants atteints de neuropaludisme décèdent avant leur admission à l'hôpital [36]. Parmi les enfants admis à l'hôpital 50 à 75 % décèdent lors des premières heures qui suivent l'admission quel que soit le traitement entrepris [49].

Au Mali, le paludisme est la première cause de morbidité (15,6 %) et de mortalité (13 %) dans la population générale et constitue 33 % des motifs de consultation [9].

Face à l'ampleur du fléau, l'OMS avait proposé des médicaments comme la Chloroquine qui représente l'un des produits ayant été le plus utilisé au monde au cours de ces cinquante dernières années (Foley and Tilley 1998 ; O'Neill et al. 1998). En plus des prurits limitant son emploi, des troubles oculaires peuvent parfois apparaître après une très longue utilisation de la chloroquine (Taylor and White 2004). L'efficacité de ce médicament a été limitée par le phénomène de la résistance des parasites. En 2004 à Koumantou au Sud du Mali, il a été enregistré 90,5 % d'échec à la Chloroquine [50].

Puis, ce fut après le cas de son médicament de remplacement qui est la Sulfadoxine Pyriméthamine dont l'efficacité croit de l'Afrique de l'Est et du centre, vers l'Afrique de l'Ouest.

En mars 2002, un atelier sous régional sur la prévention du paludisme pendant la grossesse a réuni à Ouagadougou les représentants de 6 pays de l'Afrique de l'Ouest qui ont discuté de la mise en œuvre d'un programme intégré de prévention et de traitement du paludisme pendant la grossesse. Parmi les recommandations de l'atelier il y avait l'introduction du traitement préventif intermittent à la Sulfadoxine-Pyriméthamine chez la femme enceinte (Source : www.raopag.org). Au Mali, à l'instar de plusieurs pays de l'Afrique de l'Ouest, la SP a été adoptée dans le traitement préventif intermittent chez la femme enceinte en fin 2004. Depuis 2001 les combinaisons thérapeutiques ont fait leur apparition pour remplacer les monothérapies à cause de leur efficacité clinique et parasitologique. Dans l'arsenal des combinaisons proposées par l'OMS, le Mali à travers le PNLP a adopté le Coartem et l'AS/AQ pour la prise en charge des cas de paludisme (OMS, 2001).

II - Justification :

Lors d'un essai clinique utilisant la SP et la CQ chez les enfants, il a été enregistré un faible niveau de résistance à la SP (5 %). Ce faible niveau faible de résistance a suggéré l'introduction de la SP dans l'essai du TPI chez la femme enceinte. A partir de 2002, Koro a servi de site pilote pour l'implémentation à large échelle du TPI à la SP. Cette pression médicamenteuse pourrait engendrer assez rapidement une résistance à cette molécule dans cette localité. Cette molécule pourrait être utilisée aussi en TPI chez les enfants. Dans toutes ces conditions il est important de surveiller cette molécule. En effet, une étude réalisée en Thaïlande révèle qu'au bout de 5 ans d'utilisation, la résistance à la SP est passée de 17 % à 78 % [34]. En Afrique de l'Est, les données sont en faveur d'une résistance limitant son utilisation dans le traitement.

Dès lors, la nécessité de la surveillance de cette molécule s'impose pour permettre aux politiques d'être avisée de l'évolution de la résistance et d'aboutir à une prise de décision éclairée.

L'introduction de la Méfloquine lors de ce travail se justifie par sa résistance (à la dose de 15 mg/kg) observée en 1998 alors que ce médicament est très faiblement utilisé dans le pays. Les résistances de type I précoces étaient de 47 % tandis que les RI tardives et RIII étaient chacun de 12 % [19]. Cependant la Méfloquine est un médicament dont la structure chimique est voisine de celle de la Quinine. C'est un puissant schizonticide sanguin à action prolongée. En raison de sa demi-vie longue et, par conséquent sa présence à des concentrations infra thérapeutiques dans le sang, il

faut s'attendre à l'apparition d'une résistance. Depuis 1980 *P. falciparum* était résistant à la Mefloquine en Thaïlande et au Cambodge [15]

Dans cette étude, nous collecterons des données pour infirmer ou confirmer les résultats de 1998 en utilisant la dose de 25 mg/kg.

Le Coartem étant l'un des médicaments de choix dans le traitement du paludisme non compliqué, nous l'avons introduit comme bras de comparaison (OMS 2001).

III - Les Objectifs de l'étude :

3 - 1 – Objectif général :

Evaluer la sensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques (Sulfadoxine-Pyriméthamine, Mefloquine et l'Artéméther-Luméfantrine) et la prévalence des marqueurs moléculaires de résistance chez les enfants de 6-59 mois à Koro.

3 - 2 - Les objectifs spécifiques :

- Comparer le niveau et le type d'échec thérapeutique chez les enfants de 6-59 mois dans les trois groupes de traitement.
- Comparer la prévalence de l'anémie chez les enfants de 6-59 mois dans les trois groupes de traitement pendant le suivi.
- Comparer la clairance parasitaire et celle de la fièvre chez les enfants de 6-59 mois dans les trois groupes de traitement.
- Déterminer le niveau de mutations des gènes *dhfr*, *dhps* et *pfcr1* et leur relation avec la résistance *in vivo*.

V – Généralité :

5 - 1 – Historique :

Le paludisme est l'une des plus vieilles maladies dont les manifestations cliniques sont décrites par les premières civilisations : Au 5^{ème} siècle avant Jésus-Christ, Hippocrate décrit les fièvres tierces et quartes. Les médecins de l'Inde décrivent les fièvres intermittentes épidémiques ou endémiques. Les Egyptiens remarquent la corrélation entre épidémie de fièvre et perturbation météorologique entraînant pluies et inondations. Les Chinois parlent des démons armés de marteau du brasero et de la marmite d'eau froide, reflet des trois phases de l'accès palustre (frissons, fièvre et sueurs) [25].

- En 1630, découverte du quinquina, connu des indiens du Pérou certainement depuis plusieurs siècles servant à traiter les fièvres.
- 1820 : Pelletier et Caventou extraient la quinine du quinquina.
- 1880 : Laveran, à Constantine découvre le *Plasmodium* du paludisme.
- 1885 : Marchiafava et Celli décrivent les trois premières espèces d'hématozoaires.
- 1897 : Ross, médecin de l'armée des Indes, déclare qu'un moustique est le vecteur du paludisme.
- 1922 : Stephens décrit *P. ovale*.
- 1930 – 1945 : découverte des antimalariques de synthèse (amino-4-quinoléines).

- 1942 : l'activité insecticide du DDT découverte depuis la fin du 19^{ème} siècle a été connue.
- 1948 : Short et Garnham décrivent le stade hepatocytaire du parasite.
- 1960 : premiers cas de chimiorésistance du plasmodium aux amino-4-quinoleines, en Colombie, puis en Asie du Sud-Est.
- 1976 : Trager et Jensen réunissent la culture continue in vitro de *P. falciparum*.
- 1978 – 1980 : Apparition de la chimiorésistance de *P. falciparum* en Afrique de l'Est.
- 1983 : Première tentatives de vaccination antipalustre.

5 - 2 - Profils épidémiologiques du paludisme :

Le paludisme sévit actuellement dans la ceinture de pauvreté du monde, mais l'impact de la maladie en termes de santé publique (mortalité, morbidité et impact socio-économique) varie considérablement d'une région à une autre. Cette hétérogénéité du paludisme a très tôt imposé la nécessité d'une classification des zones où sévit la maladie en fonction du climat et de la végétation (Macdonald 1957) ou suivant la prévalence des splénomégalies chez les enfants de moins de 9 ans [25] ; quatre niveaux d'endémicité furent ainsi déterminés :

- Hypo endémicité, moins de 19 % de splénomégalie ;
- Méso endémicité, de 20 à 49 % ;
- Hyper endémicité, de 50 à 75 % ;
- Holo endémicité avec plus de 75 % de splénomégalie.

Cette classification fut adoptée par la conférence sur le paludisme de l'OMS en Afrique équatoriale en 1951 pour caractériser les diverses situations en Afrique tropicale.

Mais cette stratification seule ne rend pas compte de l'impact du paludisme en terme de santé publique ni de ses caractéristiques épidémiologiques ; d'autres facteurs entraînent des modifications locales à l'intérieur des strates ; il s'agit de :

- La présence de rivières ou de lacs, des barrages et des périmètres irrigués qui allongent la période de transmission pendant la saison sèche.
- L'urbanisation qui diminue la superficie des aires propices aux gîtes d'anophèles et pollue les eaux de surface les rendant impropres au développement de ces moustiques ; l'intensité de la transmission décroît de la périphérie au centre des villes.

Le niveau d'endémicité peut être classé en 4 ordres selon l'indice plasmodique [12] :

Paludisme hypo endémique : La transmission est faible : Sub-périodique ou sporadique. L'indice plasmodique est généralement inférieur à 10 %.

Paludisme méso endémique : La transmission est saisonnière périodique suivant une bonne saison pluvieuse. L'indice plasmodique : 11 – 50 %.

Paludisme hyper endémique : Ici la transmission est intense. L'indice plasmodique : 51 – 75 %.

Paludisme hypo endémique : Ici l'indice plasmodique est supérieur à 75 %.

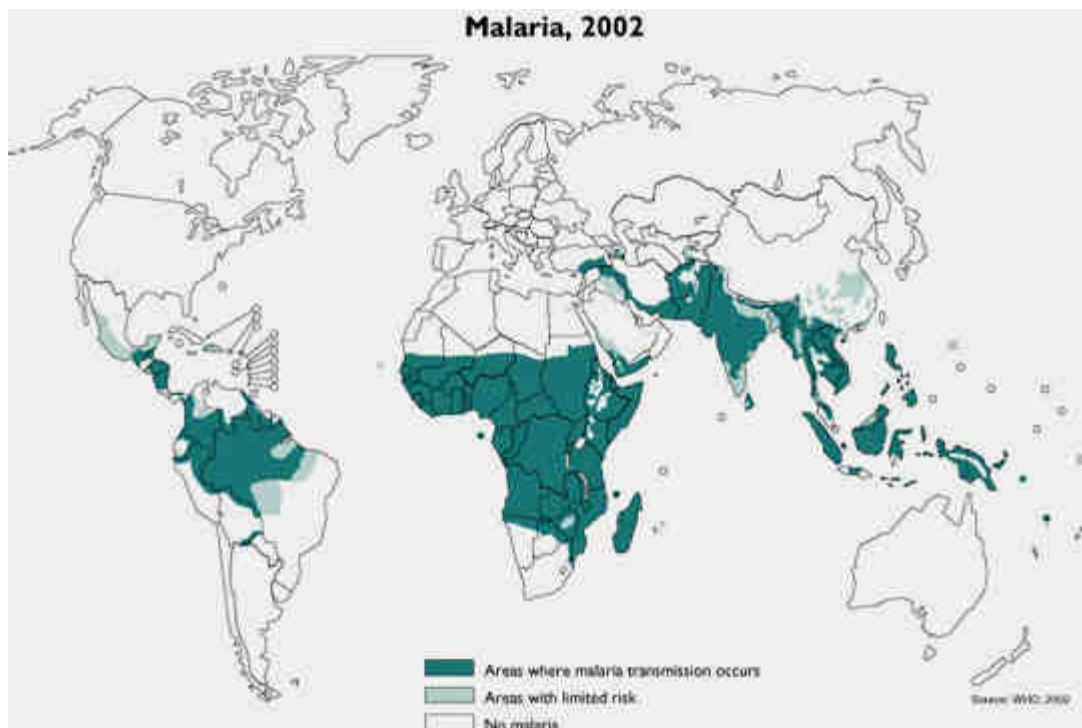


Figure I : Carte de répartition du paludisme (source OMS 2002)

5 - 3 - Chaîne épidémiologique :

5 – 3 - 1 – agent pathogène :

Quatre espèces plasmodiales sont inféodées à l'homme. Il s'agit de :

*P. falciparum*: Responsable de la quasi-totalité des décès dus au paludisme. Il représente 85 – 90 % de la formule parasitaire au Mali.

*P. malariae* : Représente 10 – 14 %.

*P. ovalae* : Avec moins de 1 % [17].

*P. vivax* : Dont la présence a été confirmée dans les populations leucodermes au nord du Mali en 1988 sous forme de foyers autochtones.

Le *Plasmodium* est un sporozoaire ayant deux types de multiplications.

- Une multiplication sexuée (sporogonie) chez le moustique ;
- Une multiplication asexuée (schizogonie) chez l'homme.

5-3-2- Vecteurs:

En Afrique, cinq vecteurs sont considérés comme majeurs : *Anophèles gambiae*, *Anophèles arabiensis*, *Anophèles funestus*, *Anophèles nili* et *Anophèles moucheti*.

Au Mali, ce sont les membres du complexe *Anophèles gambiae* *s.l* et *Anophèles funestus* qui transmettent le paludisme entre 18 heures et 6 heures [39].

Leur durée de vie moyenne est de 1 mois.

5- 3- 3- Cycle biologique de *Plasmodium falciparum* :

5- 3- 3-1- Cycle schizogonique intra hépatique (A) :

Lorsqu'un moustique infecté pique un homme, il injecte le parasite avec sa salive sous la forme des sporozoïtes, éléments infectants, qui sont entraînés dans la circulation générale (1). Les sporozoïtes transitent dans la circulation générale et, en quelques minutes (30 à 40 mn), ils envahissent les hépatocytes grâce à une interaction spécifique entre la protéine majeure de surface du sporozoïte (**CSP**) et un récepteur spécifique situé sur la membrane plasmique de l'hépatocyte du côté de l'espace de Disse, espace directement en contact avec le sang circulant (2). Le sporozoïte entre alors dans la phase de division, au sein de la vacuole parasitophore, et de prolifération intracellulaire qui repousse en périphérie le noyau de la cellule et finit par constituer une masse multi nucléée appelée schizonte hépatique (3) qui conduit à la libération de plusieurs dizaines de milliers de mérozoïtes (4) dans la circulation (Figure 2). Cette phase de multiplication est asymptomatique et dure entre 8 à 15 jours, selon les espèces. *P. vivax* et *P. falciparum* ne possèdent pas de formes persistantes hépatiques ou hypnozoïtes. Seuls *P. malariae* et *P. ovale* en possèdent.

5- 3- 3- 2- Cycle intra érythrocytaire (B) :

Cette phase sanguine est responsable des symptômes cliniques qui peuvent être d'intensités variables. Les mérozoïtes libérés lors de la rupture de l'hépatocyte vont débiter le cycle sanguin asexué de prolifération de *P. falciparum* en infectant les érythrocytes (5). Le mérozoïte pénètre grâce à un processus biochimique et moléculaire actif et se différencie au sein de la vacuole parasitophore en

anneau, puis en trophozoïte, stade à partir duquel une intense phase de division nucléaire commence. Il donne alors naissance au schizonte, celui-ci après segmentation montre une forme caractéristique de rosace, puis libère entre 8 à 32 mérozoïtes (6) qui rapidement réinfecte des érythrocytes sains. L'ensemble de ce cycle dure 48 heures chez *P. falciparum*.

L'apparition des gamétocytes (7) a lieu en général la deuxième semaine qui suit l'infection et ces formes peuvent persister plusieurs semaines dans le sang après la guérison clinique. A la suite d'une nouvelle piqûre par un anophèle, les gamétocytes mâles et femelles sont ingérés avec le repas sanguin.

Il est important de noter que l'érythrocyte (ne possède pas de système de synthèse et de transport des protéines et n'exprime pas de molécules du CMH de classe I ou II à sa surface) est une niche idéale pour un parasite qui doit perdurer de longues périodes chez son hôte, afin d'être transmis au moustique.

5- 3- 3- 3- Cycle chez l'anophèle ou sporogonie (C) :

Lors d'un repas sanguin sur un individu infecté, l'anophèle femelle ingère des gamétocytes (8), à potentiel sexuel mâle ou femelle. Ceux-ci parviennent dans l'estomac du moustique et se transforment en gamètes. Le gamète mâle subit un processus d'exflagellation à la suite duquel les gamètes femelles sont fécondés (9). Il en résulte un zygote appelé ookinète (10) ; celui-ci s'implante sous la paroi stomacale en formant l'oocyste (11). Cette brève phase diploïde s'achève par une division méiotique et est suivie par plusieurs milliers de mitoses qui conduisent au développement de sporozoïtes (forme infestante). L'éclatement de

l'oocyste libère ces éléments mobiles et haploïdes dans l'hémolymphe (12). Les sporozoïtes gagnent préférentiellement les glandes salivaires du moustique d'où ils pourront être injectés avec la salive lors d'une piqûre infeste.

Chez le moustique, l'ensemble de ce cycle se déroule entre 10 à 40 jours, suivant la température extérieure et les espèces en cause.

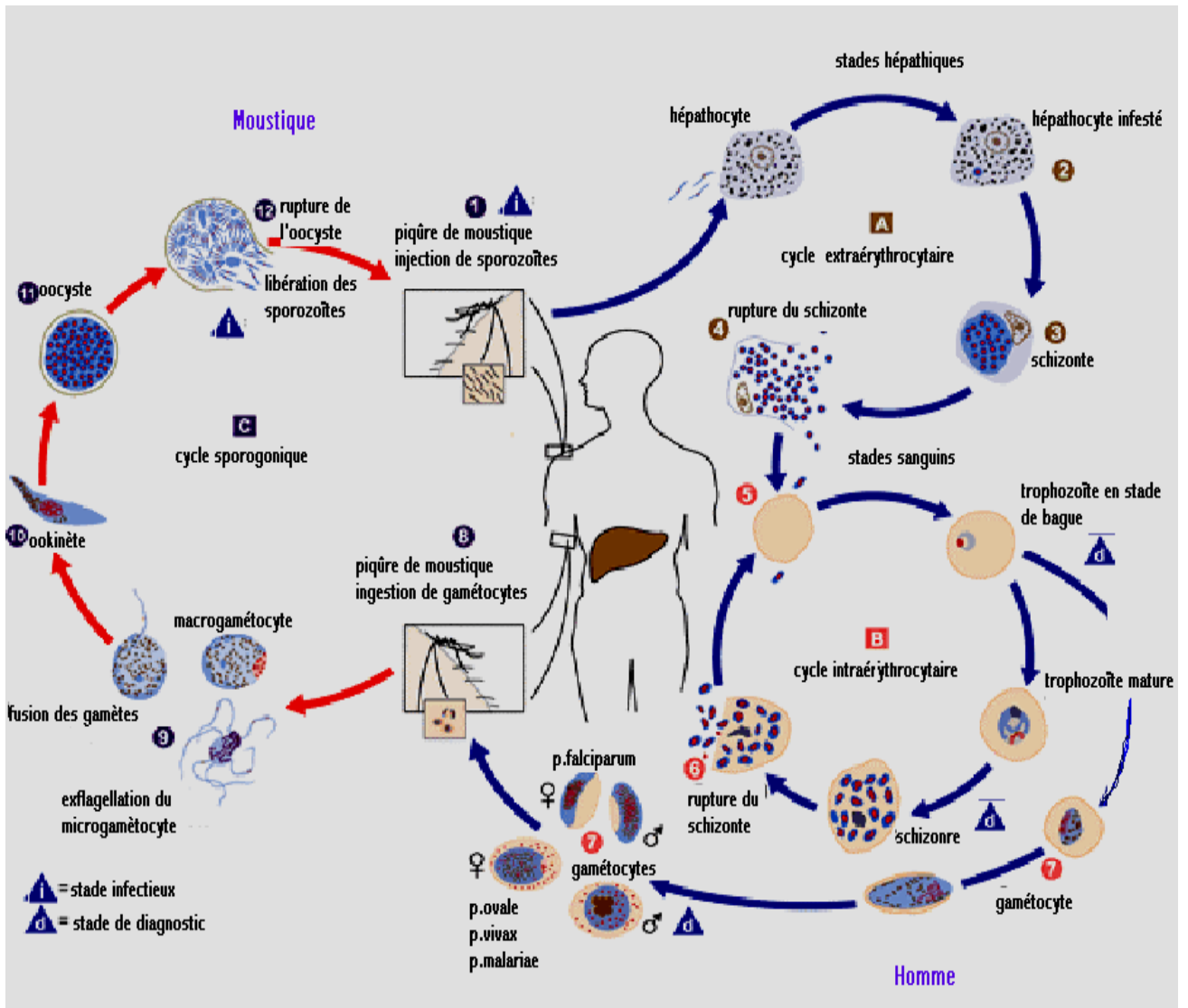


Figure II : Cycle de développement de *P. falciparum* (Source : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/04vol130/30s1/page9_f.html)

5-4– Rôle de l'immunité :

L'immunité est acquise et place à la longue l'hôte et le parasite dans une situation de << paix armée >>. Le développement de cette prémunition est démontré en particulier par l'arrivée, en zone impaludée, d'individus neufs chez qui le paludisme fait des ravages et au contraire par la disparition progressive du paludisme clinique chez les autochtones, en fonction de l'âge, et ce d'autant plus vite que la transmission est intense et continue. Transplantés en zone tempérée, ces sujets ne sont plus soumis à l'infestation. Leur immunité s'affaiblit et disparaît rapidement. A leur retour en région tropicale, ils se présentent alors comme des sujets neufs et sont exposés à un risque de paludisme grave. Ainsi, l'immunité palustre est précaire et instable ; elle s'acquiert lentement et dépend du facteur temps et du facteur densité parasitaire. Elle doit être entretenue pour durer ; c'est ce que l'on appelle un état de prémunition et que l'on désigne par le nom immunité concomitante.

5-5 – Manifestation du paludisme grave chez l'enfant :

Les enfants de moins de 5 ans constituent un groupe à risque au paludisme grave dans les zones de forte endémicité [33].

5-5 – 1- Les facteurs qui influencent sur la gravité de la maladie :

- L'espèce plasmodiale : Le *P. falciparum* est le plus redoutable. Celui-ci est également la cause la plus fréquente de paludisme simple.

- Le niveau d'endémicité : Les adultes et les grands enfants vivants dans des zones endémiques, sont moins exposés au risque du paludisme grave.
- Les facteurs liés à l'hôte et les conditions climatiques : Les enfants et les femmes enceintes sont les plus exposés au paludisme grave.
- La résistance du parasite aux médicaments influence aussi sur la gravité du paludisme.

5-5 – 2 – Mécanismes et caractéristiques cliniques de quelques complications spécifiques :

Les manifestations de l'infection du paludisme vont de la maladie totalement asymptomatique à la maladie grave mortelle ; plusieurs facteurs influencent les manifestations cliniques. Il s'agit :

- ✓ des cytokines produites par l'individu en réaction à l'infection palustre et appelées facteurs de nécrose tumorale (TNF : Tumor Necrosis Factor). Elles peuvent provoquer certains des signes du paludisme grave, exemples : coma, hypoglycémie, acidose, détresse respiratoire [23].
- ✓ Les endotoxines plasmodiales sont des molécules de nature lipidique et apparentées aux lipopolysaccharides bactériens. Elles stimulent la production des TNF par les macrophages. En association avec les TNF-alpha, l'interleukine I (IL1) et IL6 jouent un rôle de pyrogène endogène. Ce produit aussi peut favoriser l'hypoglycémie. L'hemozoïne peut contribuer à l'immunosuppression observée au cours du paludisme. [24]

- ✓ D'autres mécanismes tels que la séquestration des hématies parasitées dans les capillaires profonds pourraient expliquer les troubles de conscience [23]. Les manifestations courantes du paludisme grave :

- **L'anémie** : est la complication la plus courante du paludisme. Elle est liée à l'hémolyse parasitaire qui peut être importante chez les sujets non immuns. Elle est également liée à une séquestration du fer dans les macrophages, une érythrophagocytose, une dysérythropoïèse, à un certain degré d'hypersplénisme [24].

Les enfants présentent alors une altération de l'état général, une pâleur palmaire grave ou une pâleur des muqueuses et des conjonctives. L'anémie sévère entraîne une insuffisance cardiaque avec respiration rapide, bouffissure du visage et œdème des membres inférieurs, pouls rapide, bruit de galop et hépatomégalie avec foie mou et douloureux.

- **Le paludisme cérébral** : est une manifestation courante du paludisme grave et peut occasionner des séquelles.

.. **Le coma** : Un malade dans le coma ne réagit pas au milieu extérieur, ne peut parler ou suivre ce que vous faites ou demandez. Le coma peut s'installer progressivement ou brutalement ou quelquefois après des convulsions ; il peut être modéré ou profond (coma profond), sans réaction à des stimuli très douloureux (application d'une pression sur le sternum). Notons qu'il existe plusieurs causes de coma en dehors du paludisme tels que la méningite, l'encéphalite, les médicaments, etc.

.. **Les convulsions** : Les malades ont des mouvements involontaires des membres (bras ou jambes) ou de tout le corps, se mordent quelquefois la langue ou sont incontinents. Les convulsions peuvent être absentes chez un patient atteint de paludisme cérébral, mais elles sont multiples et focalisées lorsqu'elles surviennent. Les convulsions peuvent être dues à une forte fièvre, surtout chez l'enfant ou à une hypoglycémie.

➤ **Difficultés respiratoires** : Les enfants atteints de paludisme grave peuvent avoir une respiration rapide ou difficile due à l'un des facteurs suivants.

.. Insuffisance cardiaque consécutive à une anémie sévère.

.. Œdème pulmonaire (après une perfusion abondante) se manifestant généralement par de la mousse aux lèvres et une détresse respiratoire marquée.

.. L'acidose qui entraîne une respiration rapide et profonde.

➤ **L'hypoglycémie** : l'hypoglycémie (glycémie < 2,2 mmol / l) peut être due à un dysfonctionnement hépatique ou à une consommation excessive de glucose par les parasites en maturation. Chez les enfants, l'hypoglycémie peut aussi résulter d'un manque d'appétit ou d'une mauvaise alimentation. La quinine favorise également la survenue de l'hypoglycémie en augmentant la production d'insuline par le pancréas. L'hypoglycémie est néfaste pour le cerveau. Les malades peuvent avoir un changement de comportement, un pouls rapide, des convulsions, une perte de connaissance ou un coma profond. Quelquefois les symptômes sont vagues (faiblesse, transpiration avec peau froide).

- **Les urines foncées :** Une émission d'urine foncée peut survenir chez un malade atteint de paludisme. Elle est souvent due à une déshydratation ou à une destruction massive des globules rouges parasités ou des médicaments (Primaquine, Quinine, etc), ce qui entraîne le passage de l'hémoglobine dans l'urine.

- **Insuffisance rénale :** Elle est due à l'hypotension consécutive à la déshydratation ou au choc. Elle est facilement réversible, mais cela peut prendre beaucoup de temps et le malade peut nécessiter une dialyse péritonéale. Elle est habituellement rare chez l'enfant. Le malade présente des signes de déshydratation, urine très peu (oligurie) ou pas du tout (anurie), et l'exploration de la fonction rénale montre une augmentation des taux sanguins d'urée, de créatinine et de potassium.

5-5 – 3 – Examen physique :

Nous permet de :

- rechercher la présence des signes de paludisme grave,
- identifier d'autres causes possibles de maladie.

Les éléments suivants doivent être évalués.

5-5– 3 –1 - Examen général :

- La température, le poids et l'état nutritionnel sont à vérifier.

- L'état général du malade, exemple s'il :

- est léthargique ou inconscient ou incapable de se tenir debout ou de marcher.
 - a des difficultés à respirer ou respire rapidement.
-
- Rechercher les signes de pâleur grave ou d'ictère.

 - La présence d'une éruption cutanée peut suggérer la rougeole / d'autres maladies virales ou la méningite à méningocoque.

 - Les signes de déshydratation (lèvres sèches, persistance des plis cutanés après pincement ou enfoncement des globes oculaires).

 - Les adénopathies : peuvent faire évoquer le SIDA, la Tuberculose ou la Trypanosomiase.

5-5– 3 –2 - Examen des appareils :

Il convient d'examiner systématiquement et attentivement les organes vitaux du malade pour rechercher les signes de paludisme grave et éliminer toute autre maladie grave. Toutefois, cet examen doit être rapide.

Système nerveux central :

Evaluer l'état de conscience du malade et s'il est dans le coma, utiliser une échelle de coma basée sur la capacité du malade à ouvrir les yeux, à bouger ou à répondre aux ordres verbaux ou à des stimuli douloureux. A l'admission on utilise l'échelle modifiée de Glasgow (le score de Blantyre) ou l'échelle EVDI.

Tableau 1 : Score de Blantyre

| | | |
|---------------------------|---------------------|---|
| Mouvements des yeux | Adapté | 1 |
| | Inadapté | 0 |
| Meilleure réponse verbale | Cries appropriés | 2 |
| | Cries inappropriés | 1 |
| | Pas de réponse | 0 |
| Meilleure réponse motrice | Localise la douleur | 2 |
| | Retire le membre | 1 |
| | Pas de réponse | 0 |

Les différents stades :

- Normal = 5
- Obnubilation ou coma stade I = 4
- Coma stade II = 3 –2
- Coma stade III = 1
- Coma stade IV = 0 [33]

En l'absence de celle-ci, on peut utiliser l'échelle « EVDI ».

E (Eveil) : vigilance (le patient est-il éveillé ?)

V (Voix) : réaction à des ordres verbaux (le malade répond-il à l'appel de son nom ?)

D (Douleur) : réaction à la douleur (le malade ressent-il de la douleur, ou pleure-t-il ?)

I (Inertie) : insensible (le malade ne réagit pas du tout).

La cotation des items est la suivante : E = 4 ; V = 3 ; D = 2 ; I = 1. Plus la cotation est basse, plus l'état de conscience du malade est grave [33].

Appareil respiratoire :

- Déterminer la fréquence respiratoire en cas de respiration difficile, rapide ou profonde.
- Rechercher un tirage sous-costal.
- Ausculter les poumons à la recherche de râles ou tout autre bruit anormal.

Appareil cardiovasculaire :

- Prendre le pouls, une attention particulière à la fréquence et au volume (un pouls rapide peut suggérer une insuffisance cardiaque consécutive à une anémie sévère tandis qu'un pouls faible et rapide suggère un état de choc).
- Extrémités froides ou allongement du temps de recoloration cutané (plus de 3 secondes)
- Hypotension
- Ausculter le cœur (bruit de galop)

Abdomen :

- Palpez la rate et le foie (un gros foie mou et douloureux fait évoquer une insuffisance cardiaque).

5-5– 4 - Les examens de Laboratoire :

Le but des examens de laboratoire chez un malade suspect de paludisme grave est de :

- confirmer le diagnostic clinique du paludisme ;
- diagnostiquer les complications et évaluer leurs gravités ;
- éliminer les autres maladies graves.

Les examens (minimaux) recommandés pour les malades hospitalisés pour paludisme grave doivent comprendre :

- La goutte épaisse pour la recherche des parasites du paludisme
- Le taux d'hémoglobine / hématocrite
- Le taux de glycémie
- La ponction lombaire chez le malade ayant des troubles de la conscience.

Des investigations plus poussées peuvent être menées dans les hôpitaux bien équipés.

On peut par exemple faire :

- ✓ L'ionogramme et le taux d'urée (chez les malades déshydratés)
- ✓ L'hémoculture (pour éliminer la septicémie)
- ✓ La radiologie du thorax (œdème pulmonaire)
- ✓ Les gaz du sang (pour apprécier la fonction respiratoire).

5-5 – 5 – Quelques remarques sur le diagnostic de paludisme grave :

.. Forte suspicion chez les malades présentant de la fièvre et l'un des signes énumérés ci-dessus.

.. L'absence de fièvre n'exclue pas un paludisme grave.

.. Le diagnostic microscopique ne devrait pas retarder le traitement antipaludique si on a des arguments cliniques de suspicion de paludisme grave ; le retard du traitement peut être fatal.

.. L'évolution du malade doit être suivi et le traitement adapté le cas échéant.

.. Une goutte épaisse négative n'exclue pas un diagnostic de paludisme grave.

.. Dans les pays d'endémie, la densité parasitaire pourrait ne pas refléter la gravité de la maladie.

.. Une goutte épaisse positive ne signifie pas que le paludisme est l'unique cause de maladie chez un patient.

.. Chaque malade doit donc avoir un examen complet pour éliminer les autres maladies graves.

5-5 - 6 – Traitement :

Les décès par paludisme grave peuvent être dus, soit à la maladie elle-même, soit à ses complications. Il importe par conséquent de commencer sans retard et en urgence les traitements antipaludiques appropriés.

5-5– 6 – 1 – Traitement d'urgence :

5-5– 6 – 1 - 1 – Malade inconscient ou dans le coma :

.. Vérifier que les voies respiratoires sont libres par une aspiration douce du nez et de l'oropharynx.

.. S'assurer que le malade respire.

.. Mettre le malade en position latérale de sécurité (allongé sur le côté ou avec la tête sur le côté en hyper extension).

.. Mettre en place une sonde nasogastrique.

.. Prendre une voie veineuse pour l'administration des médicaments et des solutés.

.. Corriger l'hypoglycémie : 0,5 à 1 ml / kg de sérum glucosé (SG) à 50 % et dilué à 25 % (1 ml / kg pour le SG à 30 % et 3 ml / kg pour le SG à 10 %).

- lorsque l'administration par voie intraveineuse est impossible, donner du glucose ou toute autre solution sucrée par sonde nasogastrique.
- Continuer la surveillance du taux de glycémie jusqu'à ce qu'il se stabilise, si non, continuer avec le sérum glucosé et mettre en place la sonde nasogastrique pour l'alimentation par voie orale ou l'administration de solution de glucose.

5-5 – 6 – 1 – 2 - convulsions :

.. Vérifier que les voies respiratoires sont libres et que le malade respire.

.. Corriger l'hypoglycémie et / ou faite baisser la température.

.. Administrer 0,5 mg / kg de diazépam par voie intra rectale ou 0,1 ml / kg de paralaldéhyde en I.M. Si les convulsions continuent, administrez 10 à 15 mg / kg de phénobarbital en I.M.

5-5 – 6 – 1 – 3 - Déshydratation sévère ou choc :

.. En cas de déshydratation sévère ou de choc hypovolémique, administrer 30 ml / kg de solution de Ringer et réévaluez le malade après 30 minutes pour déterminer ses besoins en liquide en fonction du degré de déshydratation.

.. Après correction de la déshydratation, il convient de réduire les doses et donner un besoin d'entretien de deux tiers du volume requis.

5-5-6 – 1 – 4 - Anémie sévère :

.. Administrer un culot globulaire (10 ml / kg chez les enfants) ou du sang total frais (sous furosémide).

5-5 – 6 – 2 – Traitement spécifique :

Un patient atteint de paludisme grave peut rapidement mourir. Il est donc important de mettre en route le traitement antipaludique dans le but d'arrêter l'évolution de la maladie. La prise en charge du paludisme grave se fait uniquement dans les structures pouvant dispenser un minimum de soins :

- ✓ Prise d'une voie veineuse.
- ✓ Mise en place d'une sonde nasogastrique.

5-5– 6 – 2 – 1 - La Quinine :

La quinine est le médicament de choix pour le traitement du paludisme grave. Elle doit être administrée par voie IV en perfusion de préférence. En cas d'impossibilité de perfuser, la voie IM peut être utilisée.

Posologies recommandées :

Perfusion intraveineuse de quinine :

.. Prescrire une dose de charge 20 mg / kg de sels de quinine en perfusion IV dans 10 ml / kg de sérum glucosé à 10 % à faire passer en 4 heures.

.. Puis toutes les 12 heures et pendant 2 à 4 heures, administrer par perfusion intraveineuse 10 mg / kg de sel de Chlorhydrate de Quinine (600 mg maximum) dilué dans 5 à 10 ml / kg de sérum glucosé à 10 % ou du dextrose à 5 % ou tout autre soluté équivalente disponible.

.. L'administration de la Quinine en perfusion I.V. doit se poursuivre jusqu'à ce que le malade soit capable de prendre le traitement par voie orale.

.. Passer à la Quinine par voie orale (10 mg / kg de sels de Quinine ou 8,3 mg / kg de Quinine base) toute les 8 heures pour compléter le traitement jusqu'à 7 jours.

Remarque :

- ✓ Ne pas donner la dose de charge si le malade a déjà reçu la Quinine dans les 24 heures ou la Mefloquine dans les 7 jours précédents.
- ✓ Si le traitement doit durer plus de 48 heures réduire la dose d'entretien de moitié (5 à 7 mg / kg pour les sels de Quinine et 4,1 mg / kg pour les Quinines bases) pour éviter un surdosage de Quinine.

5-5– 6 – 2 – 2 - Les dérivés de l'Artémisinine :

Ils sont prescrits lorsque la Quinine est contre indiquée dans le traitement du paludisme grave (fièvre bilieuse hémoglobinurique)

- **Artésunate** : premier jour : dose de charge de 4 mg / kg en 2 prises suivis de 2 mg /kg une fois par jour pendant 6 jours.

Ou

- **Artémether** : premier jour : dose de charge de 4 mg / kg en 2 prises suivis de 2 mg / kg une fois par jour pendant 6 jours.

5-5– 6 – 3 – Traitement symptomatique :

5-5 – 6 – 3 – 1 - Fièvre élevée :

Donner du Paracétamol si la température est supérieure à 38,5°C, laver l'enfant avec de l'eau tiède, faire un enveloppement humide et éventer-le pour faire baisser la température.

5-5– 6 – 3 – 2 - Œdème pulmonaire :

Mettre l'enfant en position demi assise, administrer de l'oxygène et du furosémide en I.V. (2 à 4 mg / kg) ; vérifier qu'il ne présente pas une insuffisance cardiaque due à l'anémie sévère.

5-5– 6 - 3 – 3 - Insuffisance rénale :

.. Administrer des solutés si le malade est déshydraté, 20 ml / kg de sérum salé isotonique et avec 1 à 2 mg / kg de furosémide.

.. Contrôler l'émission d'urines.

.. Si le malade n'émet pas d'urines dans les 24 heures qui suivent, entreprendre une dialyse péritonéale.

.. Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose de Quinine à administrer en cas d'insuffisance rénale. Cependant, lorsque l'on ne peut pas faire un électrocardiogramme (ECG), il est recommandé de réduire les doses de Quinine lorsque l'insuffisance rénale persiste après le 3^{ème} jour de traitement [37].

5-5– 6 – 3 – 4 - Saignement abondant :

Transfuser le malade avec du sang total.

5-5– 6 – 3 – 5 - Autres traitements possibles :

.. Si vous suspectez la méningite et ne pouvez l'éliminer immédiatement par une ponction lombaire, administrez les antibiotiques appropriés.

.. Les autres maladies graves doivent être traitées conformément à leurs schémas thérapeutiques.

5-5– 6 – 4 – Traitement non recommandé :

Les traitements suivants sont inutiles dans le traitement du paludisme.

.. Corticoïdes et autres anti-inflammatoires

.. Substances utilisées contre l'œdème cérébral, exemple : l'urée

.. Adrénaline

.. Héparine

5-5 – 6 – 5 – Surveillance et nursing :

Le paludisme grave est une affection sévère et les malades doivent être suivis de près par des médecins et des infirmiers. Les soins infirmiers doivent par conséquent inclure l'ensemble des actes suivants :

5-5– 6 – 5 – 1 - Surveillance des constantes vitales :

- Pouls
- Température
- Fréquence respiratoire
- Tension artérielle

Ces constantes doivent être surveillées toutes les 6 heures.

5-5– 6 - 5 – 2 - Surveillance des ingestas et des excréta du malade :

Pour tous les malades souffrant de paludisme grave, on doit noter rigoureusement sur un tableau tout ce qui est ingéré et éliminé pendant 24 heures.

Consulter régulièrement pour tout signe de déshydratation ou de surcharge liquidienne.

5-5– 6 – 5 – 3 - Surveillance du malade comateux :

Chez le comateux, toutes les constantes vitales doivent être notées plus régulièrement et attentivement pour la surveillance de l'évolution. Surveiller le niveau de conscience au moins toutes les 6 heures. Changez régulièrement la position des malades au lit pour éviter les escarres.

5-5– 6 – 5 – 4 - Fiche de surveillance du traitement :

On doit tenir une fiche de surveillance du traitement où sont notés tous les médicaments administrés avec leurs posologies précises (dose, heure et nombre d'administration par jour).

5-5– 6 – 6 – Surveillance paraclinique :

5-5– 6 – 6 – 1 - Surveillance de la parasitémie :

Effectuer le suivi parasitologique (goutte épaisse + frottis) pour déterminer la parasitémie tous les jours. Si la parasitémie reste élevée après 2 à 3 jours, vérifiez la posologie, l'intervalle et la durée du traitement.

5-5– 6 – 6 – 2 - Surveillance de la glycémie :

Faites la glycémie toutes les 6 heures au moins et si elle reste inférieure à 2,2 mmol / l, traitez l'hypoglycémie.

Maintenir l'administration du sérum glucosé (voie I.V. ou orale) s'il n'est pas possible de surveiller la glycémie.

Contrôler l'administration de liquide ou veillez à ce que le malade prenne des aliments par la sonde nasogastrique.

5-5– 6 – 6 – 3 - Surveillance de l'hémoglobine:

Si le taux d'hémoglobine est inférieur à 6 g ou si le malade présente des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, il doit bénéficier d'une transfusion même s'il l'avait été auparavant.

5-6 –Prévention et attitudes prophylactiques :

Avec l'avènement des antipaludiques de synthèse (Chloroquine) peu avant la deuxième guerre mondiale et plus tard du DDT contre le vecteur, l'espoir d'éradiquer le paludisme naissait.

En 1957 elle est entreprise à l'échelle mondiale par l'OMS. Après des succès rapide surtout en zone subtropicale et tempérée, dans les pays développés ; dans les pays déshérités les progrès deviennent lents.

La résistance des vecteurs au DDT apparaît, et en 1961 l'avenir s'assombrit à la découverte des souches de *Plasmodium falciparum* résistantes aux amino-4-quinoléines (antipaludique de synthèse largement utilisé).

En 1968, force était de redéfinir un programme de lutte visant à contenir les effets de la maladie (mortalité et morbidité) plutôt qu'à l'éradiquer [16].

Une initiative internationale chapeauté par l'OMS a récemment fixé comme objectif la mise au point d'un vaccin protecteur à au moins 80% contre les formes cliniques du paludisme pendant 4 ans minimum d'ici 2025 (Source : <http://tempsreel.nouvelobs.com>).

Il existe différentes mesures de prévention du paludisme :

- **Des mesures qui protègent contre l'infection :**

Ces mesures visent le vecteur de la maladie (le moustique). Elles peuvent être collectives (insecticides, gestion environnementale des points d'eau pour limiter la transmission) ou personnelles par l'utilisation des moustiquaires surtout imprégnées, port de vêtements longs, etc.

- **Des mesures qui protègent contre la maladie mais non contre l'infection (chimio prophylaxie) :**

La chimio prophylaxie ou prévention médicamenteuse se définit comme la prise de médicament permettant de prévenir les manifestations clinicoparasitologiques ou leurs conséquences graves, Elle doit être adaptée à l'individu et à la situation géographique [6].

VI - Méthodologie de travail :

6 - 1 – Lieu de l'étude :

Koro est situé à 805 km au nord-est de Bamako (la capitale du Mali). C'est le chef lieu d'une commune rurale. Son accès se fait par une route bitumée de Bamako à Bandiagara et une route latéritique de Bandiagara à Koro, Difficilement praticable en saison des pluies.

6 - 1 – 1 – Création de Koro : Historique

L'éclatement des restes de l'empire du Mali à la fin du XVI^{ème} siècle et au début du XVII^{ème} siècle à provoqué de grandes migrations de populations. Celle des Dogons se situe à cette période. Cinq (5) frères (Bagi, Antimé, Antandou, Anaye et Anou) se sont installés sur le plateau qui portera plutard le nom de plateau Dogon.

Anaye le fondateur de Koro était un chasseur qui après une randonnée a décidé de s'installer à l'emplacement qu'occupe aujourd'hui la résidence du préfet de Koro, il accrocha sa gibecière à un arbuste (Erè = *Gosia sénégalinensis*), ce geste « koro » en togokan ou « kolo » en diamsaye dialecte à donné son nom à la ville. Anaye s'installa sous un baobab symbole de la ville.

A la faveur de ses pérégrinations de chasseur il découvrit un site «Tellem » au lieu dit Moronka situé entre Sogou et Yadianga. Il prit pour épouse une jeune fille Tellem du nom de Yadièm. Le frère de Yadièm qui lui avait servi d'otage devint le responsable des terres et de leur fertilité. Yadièm eut de Anaye 4 garçons qui s'installèrent dans le Gourou-koun avec pour patronyme : Djimdé, Kouani, Agnou, et Yanrandouwon.

Le ménage de Anaye se ravitaillait en eau pendant la saison sèche à une mare dénommée Bourogoune située à 2 km au sud de Koro.

Chaque fois que Yadièm allait y puiser de l'eau, elle rencontrait une Nymphe (jolie jeune fille) qui l'aidait à porter sa jarre sur sa tête. Yadièm en parla à son mari qui lui donna quelques objets et produits à mettre sur la Nymphe dès qu'elle eut fini de l'aider à porter la jarre. Quand Yadièm s'exécuta, la Nymphe plongea aussitôt dans l'eau et fut immédiatement rejetée, alors elle s'assit sur la berge et se lamenta, personne ne voulait d'elle car elle a été souillée. Yadièm lui offrit l'hospitalité et elle accepta. Quand de sa case Anaye vit arriver la Nymphe il s'écria « Yabèrè » (voilà ce qu'une femme m'a rapporté) et Yabèrè devint le prénom de la nymphe.

Celle-ci devint la seconde épouse de Anaye dont elle eut un garçon dénommé Gonkiran. La descendance de Gonkiran prit les patronymes : Niangaly, Djimdé, Bamadio, Dama et s'installa dans le Gourou-dossou.

Le Gourou ou contrée lointaine s'étend de Pomorododiou à la frontière du Burkina Faso et de Gouthy (commune de Diougani) à Goursindé (commune de Dougoutènè I). Par suite de guerres et de razzias, le Gourou en général et Koro en particulier ont connu plusieurs dispersions et retours. La dernière réinstallation de Koro a été favorisée par Onobaye Assivé. Quand la zone a été pacifiée, des peuhls et des mossis sont venus s'y installer. A la tête du Gourou un pouvoir provincial appelé « Ogo-sangha » devait être exercé à tour de rôle par les huit (8) familles du Gourou, seules les quatre (4) familles de Gourou-dossou ont exercé ce pouvoir.

Quant à la ville de Koro, elle a connu un pouvoir plus spirituel que temporel, c'est avec Ogotanou Bamadio que le pouvoir est devenu temporel. Ogotanou Bamadio a coïncidé avec le règne de Sékou Amadou (1818 – 1821).

Convoqué et torturé à Hamdallaye, Ogotanou a demandé à toute sa descendance de ne plus prétendre à la chefferie ; c'est ainsi que celle-ci

passa aux mains de Aguimé Douïnlou Niangaly. C'est sous le règne de Aguimé que Koro a passé de la souveraineté de Hamdallaye à la souveraineté des Toucouleurs qui se sont installés à Bankass après 1864. C'est au retour de Bankass que Aguimé a été assassiné par les brigands. Son fils Erè Elly qui a voulu lui succéder n'a pas eu l'assentiment de la famille qui a déménagé à Kiri pour le mettre devant ses responsabilités. La chefferie est donc revenue à Katé sous lequel la colonne Voulet-chanoise a passé par Koro pour la Haute Volta (Burkina Faso).

En avril 1893 Bandiagara et l'empire Toucouleur ont été conquis par Archinard et Koro est entrée dans l'ère de la colonisation.

Katé devenu doyen d'âge a cédé la chefferie temporelle à son frère Bocar Danghiré au profit du «Ogonat» (chefferie spirituelle). Inessé Bocar a accédé à son ère, sous lui, Koro a été érigé en canton. Suite à une faute administrative, le canton de Koro a été placé sous la tutelle du canton de Tendé (Toroli) vers 1937 Kéteon Kénékouo qui a remplacé Inessé s'est révélé inefficace et a été destitué au bout de deux (2) ans. Il a été remplacé par Agone. Il est à signaler que depuis Ogotanou Bamadio la chefferie est restée dans la famille Niangaly jusqu'à nos jours.

Agone mourut en 1972 laissant la chefferie à son jeune frère Edjeloum Niangaly qui mourut en 1998 et fut remplacé par Atimé Monhiré.

Koro à cause de sa position stratégique a été érigée en subdivision administrative en 1957 avec M. René Guilbaut administrateur FOM comme premier chef de subdivision, remplacé en 1959 par M. Diougodié Dolo premier administrateur soudanais. M. Diougodié Dolo fut remplacé par M. Ladj Sanogo administrateur civil (1960 – 1961).

En 1961 Koro a été érigé en cercle avec M. Flatié Diallo comme premier commandant de cercle. De cette époque à nos jours 17 commandants se sont succédé. Ce sont :

- M. Flatié Diallo
- M. Moussa Tounkara
- M. Warama Sanogo
- M. Amadou Kassé
- M. Birama Traoré
- M. Ousseyni Sidibé
- M. Abdoulaye Maïga
- L^t Hamaye Traoré (officier de police)
- L^t Tidiane K. Askofaré (officier de police)
- C^{ne} Jean G. Berthé (officier d'artillerie)
- C^{ne} Modibo Bagayogo (officier d'artillerie)
- M. Ibrahim Guiré (administrateur civil)
- M. Mary Diarra (administrateur civil)
- M. Remy Varna (administrateur civil)
- M. Ouénégué Diarra (administrateur civil)
- Capitaine Karo Koné
- El Hadj Woundjou Tapa Sissoko (administrateur civil).
- Allaye Maiga (actuel commandant, administrateur civil).

A la faveur de la réforme de la décentralisation, Koro a été érigé en commune rurale dont les organes ont été mis en place après les élections du 6 juin 1999, avec comme premier maire M. Anaye Niangaly (1999 – 2004). Il fut remplacé par M. Agounon Djimdé qui est l'actuel maire.

6 - 1 – 2 – Limites géographiques de la commune rurale de Koro :

Elle est située à l'est par la commune de Bono, au nord par les communes de Bono, Youdjou et Koporo-Pen, à l'ouest par les communes de Koporokendié-Na, Pel Maoudé et Dougoutènè I, au sud par le Burkina Faso.

6 - 1 – 3 – Réalités sociodémographiques de la commune :

Koro et les 47 villages qui constituent la commune rurale de Koro s'étendent sur 1692,7 km² pour une population de 41440 habitants repartis entre dogons, Peulh, mossis, bozos, sonrhaï, samos, bambaras, tamachèques, etc, qui se côtoient en parfaite harmonie.

Dans la hiérarchie sociale comme par le passé les hommes de caste (griots, forgerons, cordonniers, etc) accomplissent leurs fonctions de médiateurs entre les nobles. Les hommes de cette couche socioprofessionnelle mènent des démarches pour résoudre des problèmes sociaux (mariages, baptêmes, conflits, etc).

Au plan religieux, les religions monothéistes (l'islam et le christianisme) gagnent de plus en plus du terrain.

6 - 1 – 4 – Situation géographique de la ville de Koro :

Koro est située à 52 km de Bankass, 75 km de Bandiagara, 100 km de Ouahigouya au Burkina Faso, 130 km de Douentza, 175 km de Mopti (chef lieu de région), 805 km de Bamako (la capitale du Mali).

6 - 1 – 5 – Climat et végétation :

6 - 1 – 5 – 1 - Climat :

Caractérisé par deux saisons : la saison sèche et la saison pluvieuse. En saison pluvieuse les habitants s'occupent des travaux champêtres et en saison sèche des travaux d'aménagement.

La saison des pluies dure 5 à 6 mois (mai – octobre) et la saison sèche de 6 à 7 mois (novembre – avril).

6 - 1 – 5 – 2 - Végétation :

La végétation n'est pas dense, On y rencontre le baobab, le néré, le tamarin, le raisin, le nem, etc.

6 - 1 – 6 – Hydrographie :

On y rencontre des cours d'eau saisonniers. Le plus important est le « Bourogoune » qui est une mare sacrée située au sud de la ville. C'est dans cette mare que le fondateur de Koro a eu la nymphe devenue sa deuxième épouse.

Il existe d'autres points d'eaux utilisés par les hommes en fin d'hivernage pour la confection des briques.

Tableau2 : Quantité de pluie tombée durant l'hivernage 2005.

| Mai | Juin | Juillet | Août | Septembre | Octobre |
|------------|-------------|----------------|-------------|------------------|----------------|
| 25 | 71 | 79 | 114 | 102 | 0 |

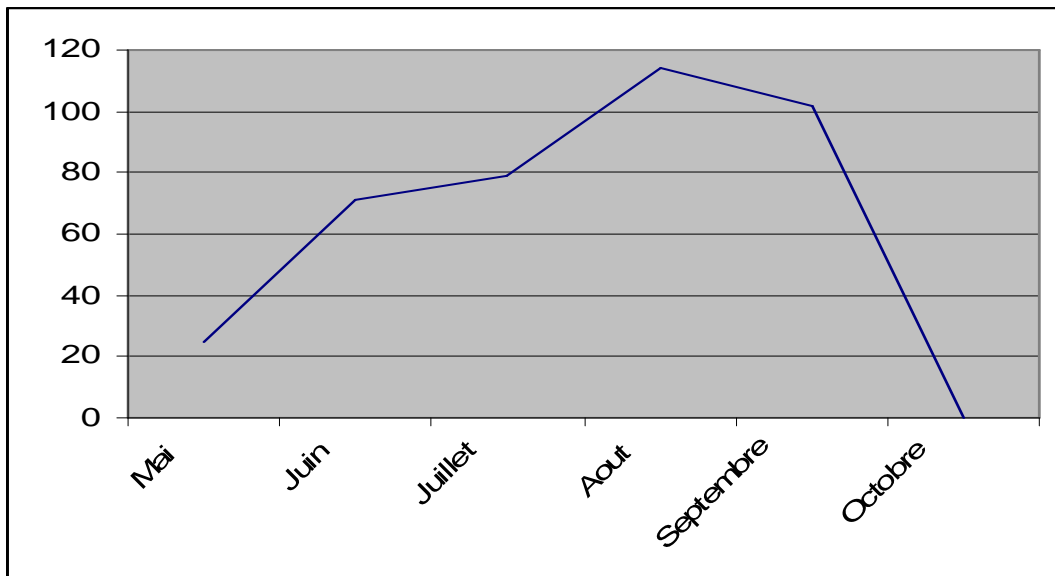


Figure III : Quantité de pluie tombée durant l'hivernage 2005 à Koro

6 - 1 – 7 – Population de Koro :

Mosaïque ethnique, avec environ 14000 habitants, la ville de Koro comprend les dogons (ethnie majoritaire) qui cohabitent avec les mossis, peulh, bozos, sonrhäï, samos, bambaras, tamachèques, Soninkés, maures, etc. La religion occupe une place importante dans la vie des habitants. La religion prédominante est l'islam suivi du christianisme. Il existe aussi quelques animistes.

La ville de Koro comprend 4 grands quartiers selon la subdivision administrative : Koro1, Koro2, Koro3 et Koro4.

L'habitat de façon générale est en banco en forme rectangulaire. Nous pouvons rencontrer aussi des maisons en dur ou semi dur.

6 - 1 – 8 – Activité économique :

La vie économique est basée sur l'agriculture, l'élevage, l'artisanat et le petit commerce. Les 90 % de la population pratiquent l'agriculture qui demeure la principale activité.

Le marché local offre des produits agricoles comme le mil, le sorgho, le maïs, l'arachide, le riz, les légumes, les tubercules (pomme de terre, manioc, patates, ignames). On y trouve aussi les fruits en fonction des saisons (mangue, goyave, pastèque, melon, etc). Les produits de l'artisanat trouvés sur le marché sont : les beaux pagnes « bogolan », les pagnes noirs confectionnés par les teinturières, les produits de la poterie, etc.

L'élevage seconde activité reste essentiellement le domaine de prédilection des peulhs, qui élèvent les bovins, les ovins, les caprins. Il faut noter que l'élevage des petits ruminants ovins, caprins, équidés, volailles est aussi pratiqué par les habitants. Les porcins sont élevés par certaines familles chrétiennes.

Dans les années de pluies abondantes, Koro a tout le temps pu assurer son autosuffisance alimentaire et compter un cheptel riche permettant d'entretenir des échanges commerciaux florissants avec les pays voisins (Burkina Faso, Côte d'Ivoire et Ghana) en même temps qu'elle desservait la région en grain et Bamako en bétail et volaille.

6 - 1 – 9 – Infrastructures socio sanitaires :

La ville possède 7 mosquées, 2 églises, 1 medersa, 6 premiers cycles (Siaka Dama A, B et C, Djibril Barry, Gourou Anaye et l'école privée), 2 seconds cycles (Diougodié Dolo I et II), 1 lycée dénommé Lycée Abirè Goro et 1 institut de formation des maîtres.

Koro possède deux radios qui émettent sur FM et reçoit les images de la télévision malienne à travers une antenne de relais.

Comme lieu de loisir, il existe à Koro 2 stades omnisports, une maison des jeunes (centre culturel) un campement hôtel et un Bar dancing (l'Aventure).

Koro possède aussi un Centre de santé Communautaire et un centre de santé de référence.

L'aire de santé de Koro couvre 30 villages, 12 hameaux plus Koro ville. Les 30 villages sont : Pongono, Dérouna, Kenewé, Téré, Gorobouro, Gnini, Anabéné, Anakaga, Sandjourou, Ogodourou, Dowel, Edjibara, Ogossaye, Tongoroledjou, Benibana, Enè, Seguebengou, Taxouon, Kiniouroudourou, Kiri, Dim-Na, Sana, Dim-Sogou, Deguebombou, Oourokoroyin, Gomsona, Ombo, Gomsobarouwa, Bargou, Bi.

Les 12 hameaux sont :

- Koro (3 hameaux) : Nema, Sogou, Sonwon.
- Pongono (4 hameaux) : Guedjikom1, Guedjikom2, Bènèbouro, Youdjounogou.
- Dimsogou (1 hameau) : Koïdourou
- Kiniouroudourou (3 hameaux) : Kana, Kini, Campement peulh.
- Seguebengou (1 hameau): Timetogoro.

C'est le centre de santé de référence qui a constitué le cadre de notre étude.

Le paludisme constitue le problème de santé le plus préoccupant à Koro. Il constitue un fardeau pour toute la population mais surtout une menace pour les enfants de moins de 5 ans.

Le paludisme est suivi par les maladies broncho-pulmonaires et les maladies diarrhéiques.

Ce dit centre a été créé en 1958. Il fut dirigé successivement par :

- M. Faco Tangara infirmier de santé (1958 – 1960),
- M. Vincent Marico infirmier d'état (1960 – 1961),
- M. Faco Tangara revient pour diriger le centre de 1961 en 1962,
- M. Nouhoum Ouattara infirmier d'état (1962 – 1969),
- M. Boubacar Kansaye infirmier d'état (1969 – 1974),

- M. Samba Ba infirmier d'état (1974 – 1978),
- Dr Filifing Sissoko (1978 – 1980),
- Dr Hamar Traoré (1980 – 1983),
- Dr Bogoba Diarra (1983 – 1984),
- Dr Bagoureichy Tall (1984 – 1986),
- Dr Zanafon Ouattara (1986 – 1989),
- Dr Dougoufana Bagayago (1989 – 1994),
- Dr Baboua Traoré (1994 – 1998),
- Dr Seydou Guindo (1998 – 2001),
- Dr Roger Mounkoro (2001 – 2002),
- Dr Soumayla Dembélé (de 2002 -2005),
- Dr Mathias Diassana (2005 – à nos jours)

6 - 2 – Type d'étude :

Il s'agit d'un essai clinique randomisé comparatif ouvert de trois groupes d'enfants soumis chacun à l'un des trois bras de traitement.

Bras 1 : Sulfadoxine-Pyriméthamine à la dose de 1 comprimé pour 20 kg de poids corporel en prise unique.

Bras 2 : Méfloquine 250 mg à la dose de 15 mg par kg au temps initial puis 10 mg par kg de poids corporel 6 à 8 heures après.

Bras 3 : Artéméther-Luméfántrine à la posologie suivante :

- 5 – 14 kg : 1 comprimé par dose,
- 15 – 24 kg : 2 comprimés par dose,
- 25 – 30 kg : 3 comprimés par dose.

On administre au :

- J0 : une dose au temps initial et une seconde dose 6 – 8 heures plus tard.
- J1 : une dose le matin et une seconde dose 6 – 8 heures plus tard.

- J2 : une dose le matin et une dernière dose 6 – 8 heures après.

6 - 3 – Période d'étude :

L'enquête s'est déroulée pendant 6 mois à Koro. Nous avons commencé notre travail à partir d'août 2005, mois qui correspond au pic de la saison des pluies. Le suivi des malades a commencé dès la première inclusion et s'est poursuivi jusqu'à la fin du mois de janvier.

6 - 4 – Population d'étude :

Il s'agit des enfants âgés de 6 à 59 mois habitant à Koro, reçus en consultation au niveau de notre poste.

6 - 4 – 1 – Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion sont cités comme suit :

- Age des enfants de 6 à 59 mois.
- Absence de malnutrition sévère (kwashiorkor, marasme, etc).
- Une infection mono spécifique à *P. falciparum*.
- Une densité parasitaire initiale entre 2000 et 200000 parasites par microlitres de sang.
- Absence de signes généraux de danger (inaptitude de boire ou de téter, vomissements incoercibles, antécédents de convulsion, léthargie, impossibilité de s'asseoir sans aide) ou d'autres signes de paludisme sévère et compliqué à *P. falciparum* selon les définitions de l'OMS.
- Température axillaire supérieure ou égale à 37,5° C à l'aide d'un thermomètre électronique.
- Aptitude à suivre les visites pendant le temps de suivi.
- L'obtention de l'assentiment des parents / tuteurs d'enfants.
- Absence d'antécédents de réaction d'hypersensibilité aux différents médicaments de l'étude.

6 - 4 – 2 – Critères de non exclusion :

Les critères d'exclusion sont cités comme suit :

- Age inférieur à 6 mois ou supérieur à 59 mois.
- Malnutrition sévère (défini dans les critères d'exclusion).
- Absence de parasites à *P. falciparum* confirmé ou présence d'infections mixtes n'incluant pas les espèces de *P. falciparum*.
- Densité parasitaire initiale inférieure à 2000 ou supérieure à 200000 parasites asexués par microlitre de sang.
- Présence des signes de danger.
- Température axillaire inférieure à 37,5 degrés Celsius.
- Inaptitude à faire le suivi.
- Absence de consentement éclairé.
- Antécédents de réactions d'hypersensibilité aux médicaments de l'étude.

6 - 4 – 3 – Taille de l'échantillon:

Nous avons calculé la taille de l'échantillon en tenant compte de notre médicament d'intérêt qui est la Mefloquine. Les données préliminaires indiquent que seulement 29 % des souches de parasites sont sensibles à ce médicament administré à raison de 15 mg / kg en prise unique (Kassoum Kayentao, données non publiées).

Nous avons estimé avoir un taux d'au moins 85 % après administration de 25 mg de Mefloquine (dose partagée en 15 mg / kg suivie par 10 mg / kg 6 à 8 heures après). Nous assumons que 85 % des patients traités à la Mefloquine observeront une réponse clinique et parasitologique adéquate.

La Sulfadoxine-Pyriméthamine est efficace à 95 % sur les parasites selon les études antérieures (Kassoum Kayentao, données non publiées). Nous estimons avoir les mêmes seuils dans cette étude.

En se basant sur les résultats des études d'autre part en Afrique, Les souches de parasites seront sensibles parasitologiquement et cliniquement à l'Artéméther-Luméfantrine dans 95 % des cas.

En prenant comme bras de traitement le moins efficace (la Mefloquine pour notre cas), nous aurons besoin de 87 personnes avec une précision (erreur standard) de plus ou moins 7,5 % ($\alpha = 0,05$). Si le taux de perdu de vue est de 10 % et de non adhérence de 5 %, nous devons recruter 102 enfants dans le groupe de Mefloquine. Cette même taille d'échantillon permettra d'avoir une estimation ponctuelle pour la Sulfadoxine-Pyriméthamine et l'Artéméther-Luméfantrine (en assurant 95 % de réponse clinique et parasitologique satisfaisantes) avec une marge d'erreur de 5 % ($\alpha = 0,05$). Ce qui a fait que nous avons recruté au total 306 enfants.

6 - 4 – 4 – Critères de jugement :

- La clairance de la fièvre entre les bras de traitement
- La clairance de la parasitémie entre les bras de traitement
- L'évolution de la prévalence de l'anémie dans les trois bras de traitement
- Les échecs thérapeutiques

6 - 4 – 5 – Les variables :

- Le poids des enfants pour évaluer la dose du médicament à administrer et évaluer la survenue d'un problème nutritionnel.

- La taille nous permet d'évaluer le statut pondéral de l'enfant.

- La température : la fièvre a été définie pour une température supérieure ou égale à 37,5° C.

- La parasitemie a été définie comme une goutte épaisse positive avec au moins 25 parasites de *P. falciparum* par mm³ de sang, elle a été recherchée au niveau du sang périphérique chez l'enfant.
- Le taux d'hémoglobine est mesuré pour rechercher l'anémie chez l'enfant.
- L'anémie a été définie comme une valeur d'hémoglobine inférieure à 11g / dl chez les enfants. [20]
- L'échec thérapeutique précoce est défini comme suit dans les régions de transmission faible a modérée comme Koro :
 - .. Apparition de signes de danger ou de paludisme grave au jour 1, 2 ou 3, en présence d'une parasitémie.
 - .. Parasitémie au jour 2 supérieure à celle du jour 0, quelque soit la température axillaire.
 - .. Parasitémie au jour 3 et température axillaire supérieure ou égale à 37,5°C.
 - .. Parasitémie au jour 3 dépassant d'au moins 25 % celle du jour 0.
- L'échec clinique tardif se définit comme suit :
 - .. Apparition de signes de danger ou de paludisme grave après le jour 3, en présence d'une parasitémie, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce.
 - .. Présence d'une parasitémie et une température axillaire supérieure ou égale à 37,5° C un jour quelconque entre le jour 4 et le jour 28, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce.

- L'échec parasitologique tardif est défini par la présence d'une parasitémie au jour 14 et une température axillaire inférieure à 37,5° C, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce ou d'échec clinique tardif.

- La réponse clinique et parasitologique adéquate est définie par l'absence de parasitémie au jour 28, quelle que soit la température axillaire, en absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce, d'échec clinique tardif ou d'échec parasitologique tardif.

6 - 5 – Techniques de mesure des variables :

6 - 5 – 1 – Variables cliniques :

Le poids et la taille ont été mesurés au jour 0 et la température à chaque visite.

6 - 5 – 2 – Variables paracliniques :

6 - 5 – 2 – 1 – Goutte épaisse :

Matériels et réactifs :

- lames porte-objets neuves,
- vaccinostyles stériles,
- alcool à 70°,
- coton hydrophile,
- marqueurs indélébiles,
- boîtes OMS de conservation des lames,
- bac de coloration,
- tubes falcon,
- râtelier,
- chronomètre,
- huile d'immersion,
- crayon de papier,

- solution de Giemsa,
- microscope,
- groupe électrogène,
- eau tamponnée (PH = 7,2).

Réalisation :

Les gouttes épaisses ont été réalisées sur place par l'équipe de recherche de la façon suivante :

- Marquer sur la lame le numéro d'identification de l'enfant avec le jour de consultation. Exemple : 001J2 correspond au premier enfant inclus à la deuxième visite. On marque aussi l'heure et la date de la réalisation de la goutte.
- Désinfection de la pulpe du doigt avec un tampon d'alcool (le majeur ou l'annulaire de la main gauche).
- Essuyer l'alcool avec un tampon sec.
- Piquer d'un coup sec à l'aide d'un vaccinostyle stérile la partie latérale de la pulpe digitale.
- Essuyer la première goutte de sang au coton sec.
- Recueillir la goutte suivante pour confectionner la goutte épaisse.
- Procéder rapidement à la défibrination en exerçant des mouvements circulaires d'écrasement de la goutte par le bout d'une seconde lame.
- Puis on fait sécher la lame à l'air libre à l'abri des mouches et de la poussière.

Coloration :

Les gouttes épaisses séchées étaient colorées le même jour dans une solution de Giemsa à 10 % pendant 15 mn.

Lecture des lames et estimation de la parasitémie :

Les lames colorées, séchées sont examinées au microscope à l'objectif 100 sous immersion. Nous avons évalué la parasitémie par le comptage des parasites sur 300 leucocytes. Le comptage commençait dès l'observation du premier parasite dans le champ visionné en même temps on comptait le nombre de leucocytes et le comptage finissait quand on atteignait 300 leucocytes.

La charge était exprimée en nombre de parasite par mm^3 de sang sur la base de 7500 comme moyenne leucocytaire par mm^3 de sang.

Exemple : Soit N la parasitémie par mm^3 de sang, A le nombre de parasite comptés et B le nombre de leucocyte correspondant (300).

La parasitémie $N = A (7500) / B (300)$.

6 - 5 – 2 – 2 – Dosage du taux d'hémoglobine :

Matériel :

- Alcool à 70°
- Vaccinostyle stérile
- Coton sec
- Appareil hemocue
- Micro cuvettes neuves
- Control cuvette

Réalisation :

A la suite de la seule ponction capillaire pour la confection de la goutte épaisse, nous avons fait en même temps les prélèvements pour le dosage du taux d'hémoglobine. Il s'agissait de : Après avoir préalablement contrôlé l'appareil hemocue, placer la micro cuvette au niveau du point de ponction, remplir celle-ci et la placer dans l'appareil pour la lecture.

6 - 5 – 2 – 3 – Confection des confettis PCR :

L'utilisation de la PCR dans la détection des parasites du paludisme dans les échantillons de sang augmente la sensibilité comparée à la microscopie optique (Snounou, Viriyakosol et al.1993 ; Singh, Bobogare et coll. 1999).

Grace à la PCR nous avons évalué la prévalence des mutations sur les gènes pfprt, dhfr et dhps.

La mutation simple se définit par la présence de mutation sur le codon 108 du gène dhfr.

On parle de mutation triple lorsque nous observons des mutations sur les trois codons du gène dhfr. La mutation quadruple s'explique par l'association d'une mutation sur l'un des codons du gène dhps à la définition précédente.

La mutation Quintuple se définit par l'association d'une mutation triple à la présence de mutations sur les 2 codons du gène dhps.

Matériel :

- papier filtre stérile
- vaccinostyle stérile
- alcool à 70°
- coton hydrophile
- enveloppes

Lieu de prélèvement :

A l'extrémité d'un doigt gauche (ni index, ni pouce), sur la face latérale d'un doigt qui ne doit être ni œdémateux, ni cyanosé, ni traumatisé, ni infecté.

Technique :

On peut utiliser la seule ponction capillaire pour la réalisation de la goutte épaisse ou du sang veineux.

Le papier est numéroté en fonction de l'identité du patient comme pour la goutte épaisse. Deux gouttes de sang sont déposées dans chacun des cercles du papier filtre et misent à sécher à l'abri des mouches et de la poussière. Après séchage, les confettis sont enveloppés et acheminés dans un carton au laboratoire.

Nous avons confectionné les confettis PCR en vue de l'extraction future de l'ADN du parasite.

6 - 6 – Personnels et tâches :

Les médecins de l'équipe du DEAP étaient les premiers responsables sur le terrain. Le chef d'équipe était chargé de la gestion de l'étude, veillait au bon fonctionnement de l'équipe et assurait la coordination de l'ensemble des activités sur le terrain avec le laboratoire du DEAP. L'interne assurait l'identification des enfants et traitait les malades qui sont hors protocole. Il assurait le suivi des enfants du protocole en l'absence du chef d'équipe.

Les biologistes de l'équipe faisaient les prélèvements sanguins pour confectionner les confettis PCR, les gouttes épaisses et mesurer le taux d'hémoglobine.

Le chercheur principal effectuait une supervision périodique sur le terrain, il a effectué le contrôle de qualité des lames de goutte épaisse, les confettis PCR.

6 - 7 – Déroulement pratique de l'étude :

6 - 7 – 1 – Préalables :

Le protocole de recherche finalisé a été soumis au comité d'éthique de la FMPOS de l'université de Bamako pour approbation.

L'équipe de recherche a effectué une visite de prise de contact à Koro en juillet 2005, au cours de cette visite différentes réunions ont été

organisées avec les notabilités, les autorités communales, le préfet et les responsables du centre de santé de référence. Au cours de ces réunions l'investigateur principal a expliqué le déroulement pratique de l'étude ; les responsables du centre de santé de référence après avoir reçu une copie du protocole ont été largement informés sur les modalités de l'étude ; c'est avec l'encouragement, l'approbation et la bénédiction des uns et des autres que l'équipe est retournée à Bamako.

6 - 7- 2 – Réalisation :

Durant toute la durée de l'enquête les enfants malades étaient reçus au niveau de notre poste pour un traitement gratuit.

Les parents des enfants qui répondaient aux critères d'inclusions recevaient les informations par rapport au déroulement de l'étude. Le consentement verbal des parents était exigé pour l'inclusion. Les enfants étaient ensuite repartis en trois groupes de façon aléatoire par tirage au sort : une urne contenait à quantité égale des bouts de papier sur lesquels était écrit **SP** (correspondant au groupe sous Sulfadoxine-Pyriméthamine), **M** (correspondant au groupe sous Mefloquine) ou **C** (correspondant au groupe sous l'Artéméther-Luméfantrine).

Chaque parent tirait un bout de papier pour son enfant.

Les prélèvements de sang ce jour pour le dosage du taux d'hémoglobine et la confection des confettis PCR étaient précédés du remplissage de la fiche du consentement.

Un antipyrétique était administré pour une température supérieure ou égale à 38° C.

Toute pathologie au cours du suivi était prise en charge gratuitement par l'étude. Des conseils ont été donnés aux parents des enfants inclus pour éviter toute autre prise de médicaments.

6 - 7 – 3 – Suivi des enfants :

Après l'enrôlement au jour 0, les sujets ont été suivis activement aux jours 1, 2, 3, 7, 14, 21 et 28 sur invitation à la clinique et passivement tous les jours en cas de problème. Pendant ces périodes de suivi (actif et passif), les gouttes épaisses et les confettis ont été confectionnés. Les gouttes épaisses et les confettis PCR tous les jours de suivi excepté le jour 1. Quand aux taux d'hémoglobine ils ont été mesurés aux jours 0, 14 et 28. Le volontaire est au préalable examiné par le clinicien.

Les confettis PCR ont été utilisés pour la recherche de parasites mutants en liaison avec la résistance médicamenteuse et pour déterminer le génotype des parasites avec comme objectif de distinguer les recrudescences des réinfections. Un médecin de l'étude évaluait avec rigueur les cas de symptômes et de parasitémie persistant après traitement et enregistrait les informations dans des dossiers.

Du moment où la parasitémie et les symptômes peuvent persister pendant deux ou trois jours après traitement, nous avons toujours recherché les signes de danger comme défini par l'OMS en déterminant si le malade doit recevoir un traitement avec un autre antimalarique. Après 3 jours, tous les cas de parasitémie symptomatique ont été traités avec le Coartem selon les recommandations du PNLP sauf ceux soumis à l'Artéméther-Luméfantrine qui sont traités à la Quinine.

Les cas de paludisme sévère à tout moment après ou pendant le traitement chez les malades inclus dans le protocole ou pas, ont été examinés et admis rapidement au centre de santé de référence pour une prise en charge adéquate avec la Quinine parentérale et des adjuvants.

A la fin du suivi les parents ont été remerciés avant de libérer les enfants.

6 - 8 – Considérations éthiques :

Avant son exécution sur le terrain le protocole a été accepté par le comité d'éthique de la FMPOS de Bamako. Tous les examens complémentaires effectués dans le cadre de l'étude ont été pratiqués gratuitement et les parents ont été informés des résultats obtenus.

Les informations recueillies auprès des enfants inclus n'ont été utilisées que pour les besoins de l'étude et les numéros d'identification garantissaient l'anonymat.

Les pratiques thérapeutiques auxquelles les enfants ont été soumis n'ont été nuisibles à aucun moment.

Les enfants étaient inclus après l'assentiment des parents. Ils ont bénéficié d'un suivi médical et d'un traitement gratuit pour tous les problèmes de santé qui survenaient au cours du suivi.

6 - 9 – Innocuité des médicaments utilisés :

6 - 9 – 1 - La Sulfadoxine-Pyriméthamine :

La SP est une association d'un diaminopyrimidine (pyriméthamine) et d'un sulfamide (sulfadoxine). C'est un médicament d'absorption lente à élimination urinaire essentiellement.

Des études de toxicité chez l'animal ont démontré des effets tératogènes chez l'animal, mais utilisée à doses thérapeutiques, il n'existe aucune preuve d'effet tératogène chez l'homme (Phillips-Howard et al, 1996).

Contres indications :

- Sulfamide : insuffisance rénale, insuffisance hépatique, déficit en G6PD, allergie connue aux sulfamides, neuvième mois de la grossesse.
- Pyriméthamine : premier trimestre de la grossesse.

Effets secondaires :

Rare cas de réactions cutanées pouvant aller au syndrome de Stevens Johnson (arrêt du traitement), nausées, vomissements, tremblements.

6 - 9 – 2 - La Méfloquine :

C'est un antipaludique schizonticide majeur (amino-alcool de structure quinoléique), agissant comme la Quinine au niveau des membranes cellulaires, efficace sur les quatre espèces de *Plasmodium* (y compris sur la majorité des souches résistantes aux autres produits).

Résorption digestive rapide et importante (90 %), fixation aux protéines plasmatiques à 98 %, bonne diffusion tissulaire avec concentration dans les érythrocytes, élimination essentiellement biliaire et fécale sous forme de métabolite inactif, demi-vie longue (20 jours) permettant une prise hebdomadaire unique en prophylaxie

Contres indications : association au Valproate de sodium, insuffisance rénale, insuffisance hépatique sévère, hypersensibilité à la Méfloquine ou à l'un des excipients.

Effets secondaires :

- Assez fréquents (10 – 15 %) : céphalées et vertiges, plus rarement, nausées, vomissements, diarrhées, gastralgies, anorexie, insomnie, obnubilation.
- Rare : réactions cutanées allergiques (< 1 %), bradycardie.

6 – 9 – 3 - Le Coartem : Artéméther-Luméfantrine

Le Coartem est une association fixe contenant deux principes actifs appelés Artéméther et Luméfantrine.

En général, la sécurité de l'Artéméther-Luméfantrine a été bonne chez les enfants et chez les adultes [42], mais le médicament n'a pas été évalué chez les femmes enceintes. Cent pour cent des enfants

Gambiens traités pour paludisme à *Plasmodium falciparum* pendant 3 jours ont observé une clairance parasitaire dans les 72 heures suivant le traitement [44].

Contres indications : hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

Effets indésirables :

- Système nerveux central : troubles du sommeil, céphalées, vertiges.
- Appareil cardio-vasculaire : palpitation.
- Système gastro-intestinal : douleurs abdominales, anorexie, diarrhée, vomissement, nausées.
- Peau et annexes : prurit, éruption cutanée.
- Appareil respiratoire : toux.
- Système osteo-musculaire : arthralgie, myalgies.
- Autres : asthénie, fatigue.

6 - 11 – Support et analyse des données :

Les données ont été recueillies à partir de questionnaires individuels. Les données ont été saisies à l'aide du logiciel ACCESS et ont été analysées à l'aide de SPSS-version 10, dans la salle de gestion des données du MRTC à Bamako.

Des proportions ont été utilisées pour estimer la fréquence des variables qualitatives pendant que des moyennes ont été utilisées pour les variables quantitatives. Les tests statistiques utilisés ont été le chi² de Pearson pour la comparaison des variables catégorielles, et le test exact de Fisher au besoin. L'analyse de variance a été utilisée pour la comparaison des moyennes. Le seuil de signification de 0,05 a été retenu.

6 - 12 – Contraintes :

Pour réaliser un tel travail la mobilisation de moyens humains, matériels, techniques et financiers était une nécessité. L'adhésion de la population a été indispensable pour la réussite du travail.

Les enfants de notre protocole étaient presque toujours liés à leurs mamans. Ce qui a fait que certaines femmes ont voyagé avec leurs enfants. C'est pour cette raison que nous avons enregistré quelque cas de perdus de vue.

6-13- Evaluation du traitement :

La réponse peut être cliniquement et parasitologiquement satisfaisante (RCPA), il peut s'agir d'un échec thérapeutique précoce (ETP), d'un échec clinique tardif (ECT) ou enfin d'un échec parasitologique tardif (EPT).

VII – Résultats :

Au total, 306 enfants ont été inclus. Compte tenu des objectifs assignés à cette étude, nous avons étudié et comparé les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, parasitologiques, parasito-cliniques, hématologiques et moléculaires.

5 – 1 – Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques à l'inclusion :

Tableau 3: Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques des sujets à l'inclusion dans les trois bras de traitement.

| | | SP | Méfloquine | Coartem | P |
|---------------|-----------------|-------------|-------------------|----------------|----------|
| Age | moyen | 31,22±16,07 | 31,92±17,03 | 27,77±15,20 | 0,42 |
| | (mois), ±ET | | | | |
| Poids | moyen | 11,17±3,10 | 11,33±3,45 | 10,78±3,28 | 0,88 |
| | (Kg), ±ET | | | | |
| Sexe | ratio | 0,98 | 1,02 | 0,92 | 0,94 |
| | (M/F) | | | | |
| Température | | 38,62±0,89 | 38,77±0,97 | 38,77±0,85 | 0,9 |
| | moyenne, ±ET | | | | |
| Prise | | 21 (20,8) | 17 (17,3) | 27 (27,6) | 0,21 |
| | d'antipaludique | | | | |
| | n (%) | | | | |
| Splénomégalie | | 22, 3 % | 22,8 % | 23,5 % | 0,86 |
| Taux | moyen | 9,24±1,96 | 9,30±1,74 | 9,32±1,85 | 0,62 |
| | d'hémoglobine, | | | | |
| | ±ET | | | | |
| MGDP | | 19094,48 | 20708,32 | 21794,10 | 0,31 |
| Gamétocytémie | | 0,07 | 0,11 | 0,07 | 0,47 |
| | moyenne, | | | | |

A l'admission les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques étaient comparables entre les trois groupes de traitement (P>0.05).

7 – 2 – Caractéristiques cliniques:

Les manifestations cliniques étudiées étaient la fièvre et la splénomégalie au cours du suivi.

7 – 2 – 1 – Clairance de la fièvre:

Le tableau 6 présente la prévalence de la fièvre aux différentes étapes du suivi.

Prévalence des cas fébriles

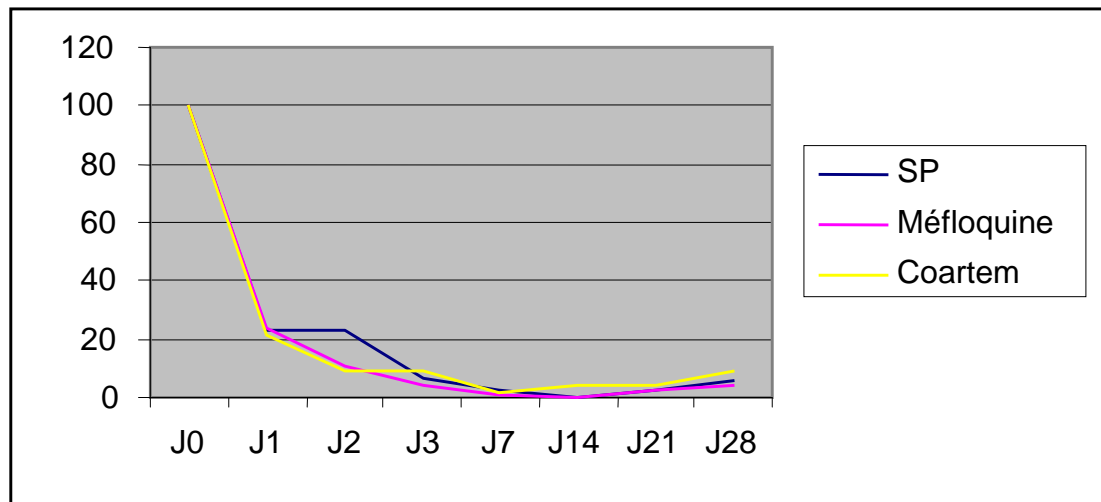


Figure V: Evolution de la prévalence des cas fébriles au cours du suivi dans les trois groupes de traitement.

Sur l'ensemble des malades fébriles à J0 (100%), moins de 25% le reste au premier jour du suivi. A J2 il y avait plus de cas fébrile dans le groupe SP avec une différence statistiquement significative ($p = 0,007$). A J3 les 3 groupes sont comparables ($p = 0,38$). A J14 l'Artéméter-Luméfantine était le seul bras comportant des cas fébriles ($p=0,02$).

Aux jours 21 et 28 il n'y pas de différence entre les groupes de traitement en ce qui concerne la prévalence cas fébriles ($p = 0,6$ et $p = 0,4$ respectivement)

7 – 2 – 2 - L'évolution de la splénomégalie :

Nous avons évalué l'indice splénique à J0, J1, J2, J3, J7, J14, J21 et à J28 comme illustrée par la figure ci-dessous.

Evolution de la splénomégalie

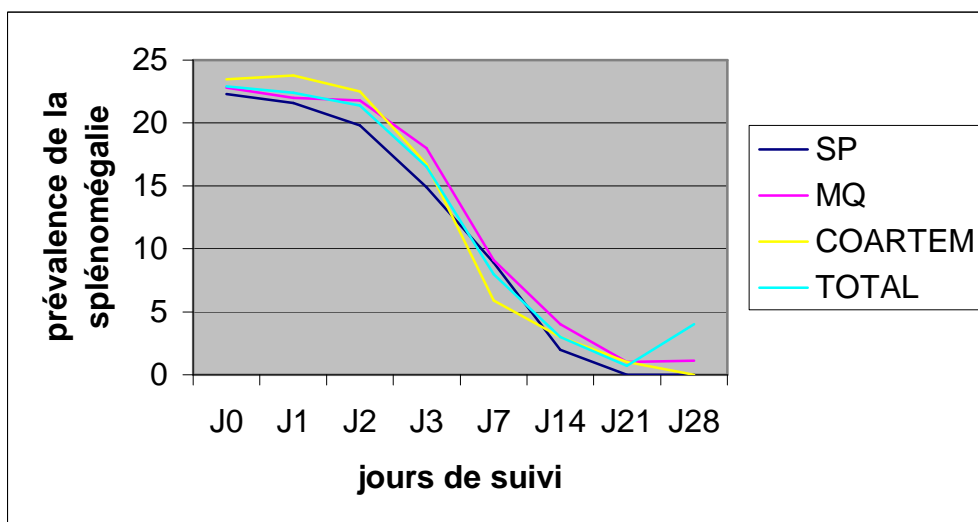


Figure V: Evolution de la splénomégalie dans les différents groupes de traitement

A l'admission 22,9 % de l'ensemble des enfants avaient une splénomégalie.

La proportion de la splénomégalie était comparable pour les trois groupes de traitement pendant tout le suivi. A J0 la fréquence de la splénomégalie était de 22,3 %, 22,8 % et 23,5 % respectivement pour la SP, la MQ et le Coartem. Nous avons observés une régression progressive de cette fréquence jusqu'à la fin du suivi sauf chez les enfants sous MQ où elle remontait très légèrement à J28.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre ces trois groupes de traitement quant à l'évolution de la splénomégalie aux différents stades de suivi ($p > 0,05$).

7 – 3 – Clairance de la parasitémie :

Nous avons étudié l'évolution des porteurs de *P. falciparum* au cours du suivi.

Les tableaux 7 et 8 nous donnent les résultats suivants.

Tableau 4 : évolution du portage de parasite dans les trois groupes de traitement au cours du suivi.

| Groupe De traitement | Jours de suivi | | | | | |
|----------------------------|----------------|--------------|-------|-------|--------------|-----------|
| | J2 | J3 | J7 | J14 | J21 | J28 |
| SP | 45,5 (46) | 11,9 (12) | 0 (0) | 0 (0) | 3,1 (3) | 8,6 (8) |
| MQ | 55,4 (56) | 16 (16) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (2) | 12,8 (12) |
| COARTEM | 19,6 (20) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 15,6 (15) | 19,8 (16) |
| Total | 40,1 (122) | 9,2 (28) | 0 (0) | 1 (1) | 6,9 (20) | 13,4 (36) |

Le tableau nous montre qu'à J2, 40,1 % des enfants ayant participé à l'étude étaient porteurs de parasites dans le sang périphérique. De même nous avons notés à J2 une différence statistiquement significative entre les différents groupes de traitement. Cette différence était plus marquée dans le groupe COARTEM comparé aux deux autres groupes ($p= 0,0001$).

Le même constat a été fait entre les bras à J3 ($P= 0,00001$) pendant qu'à J7, la parasitémie s'annule dans les trois bras. A partir de J14, les cas de parasitémie ont commencés dans le groupe Coartem pour s'affirmer davantage les jours 21 et 28 où plus de cas étaient observés dans ce

groupe de traitement comparé aux autres. La différence n'était pas statistiquement significative (P= 0,09 à J28).

Tableau 5 : Evolution du portage de parasite lors du suivi en fonction de l'âge.

| Classe d'âge en mois | Jours de suivi | | | | | |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | J2 | J3 | J7 | J14 | J21 | J28 |
| | % (n) | % (n) | % (n) | % (n) | % (n) | % (n) |
| 6-12 | 38,7 (24) | 9,7 (6) | 0 (0) | 1,6 (1) | 8,5 (5) | 12,7 (7) |
| 13-36 | 46,9 (75) | 9,4 (15) | 0 (0) | 0 (0) | 5,9 (9) | 9,4 (13) |
| 37-59 | 28,0 (23) | 8,5 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 7,7 (6) | 21,3 (16) |
| Total | 40,1 (122) | 9,2 (28) | 0 (0) | 0,3 (1) | 6,9 (20) | 13,4 (36) |

A J2 la classe la plus porteuse de parasite a été celle des enfants de 13-36 mois avec une différence statistiquement significative (p= 0,01) pendant qu'à J3 les classes d'âges étaient comparables (p= 0,96). Les groupes étaient comparables aux autres jours du suivi même si les enfants de 37-59 mois observaient plus de cas à J28 (P= 0,51). La différence n'était pas significative.

7 – 4 – Caractéristiques parasito-cliniques :

Les variables étudiées étaient la gamétocythémie et la réponse clinique et parasitologique au traitement.

7 – 4 – 1 – Clairance de la gamétocythémie :

La figure ci-dessous montre l'évolution de la gamétocythémie au cours du suivi dans les trois groupes de traitement.

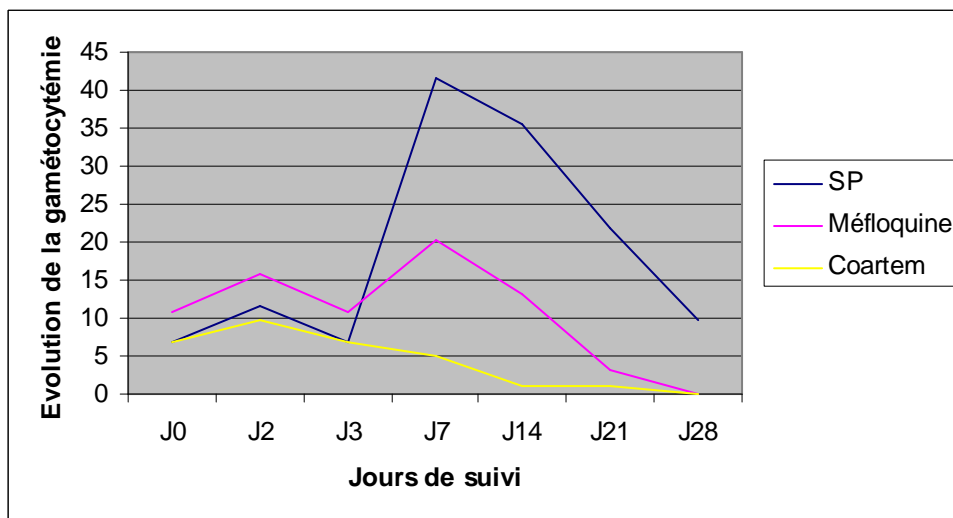


Figure VI : Evolution du portage de gamétocytes dans les différents groupes de traitement.

A l'admission seuls 8,2 % de l'ensemble des enfants avaient des gamétocytes dans leur sang. Les trois groupes de traitement étaient comparables à J0 ($p=0,47$).

Le portage des gamétocytes augmente dans tous les groupes à J2 pour baisser à J3 sans différence statistique entre les différents bras ($p= 0,41$) mais avec une meilleure réponse du Coartem.

A partir de J7, le groupe SP se démarque rapidement des autres groupes, la proportion des porteurs de gamétocytes était plus élevée ($p= 0,0001$). A partir de J7, on observe une diminution progressive dans les

trois bras de traitement avec un niveau toujours maintenu dans le groupe SP et un niveau nul dans les deux autres bras à J28.

6 – 4 – 2 – La réponse clinique et parasitologique au traitement:

La réponse au traitement à été évaluée au jour 14 et ensuite au jour 28 du traitement.

Les tableaux 6, 7 et 8 nous donnent l'évaluation du traitement.

Tableau 6 : Répartition des réponses dans les différents groupes de traitement chez les enfants suivis à J14.

| Groupe de traitement | Types de réponses | | | | |
|-----------------------------|--------------------------|--------------|--------------|---------------|------------|
| | ETP % (n) | ECT % (n) | EPT % (n) | RCPA % (n) | TOTAL n |
| SP | 1,9 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 96,1 (99) | 101 |
| MQ | 1,0 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 98 (99) | 100 |
| COARTEM | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 98 (100) | 101 |

Le taux d'ETP était respectivement de 1,9%, 1% et 0% respectivement dans les groupes de SP, MQ et de Coartem. Nous n'avons observé aucun cas d'échec clinique tardif dans les trois bras de traitement.

Concernant les réponses cliniques et parasitologiques adéquates les trois bras étaient comparables (P= 0.613) bien que le groupe Coartem ait observé 100% de RCPA.

Tableau 7 : Répartition des réponses dans les différents groupes de traitement chez les enfants suivis à J28 sans correction moléculaire.

| Groupe de traitement | Types de réponses | | | | |
|-----------------------------|--------------------------|--------------|--------------|---------------|------------|
| | ETP % (n) | ECT % (n) | EPT % (n) | RCPA % (n) | TOTAL n |
| SP | 2 (2) | 2 (2) | 9.2 (9) | 86,7 (85) | 98 |
| MQ | 1,0 (1) | 2 (2) | 13.3 (13) | 83,7 (82) | 98 |
| COARTEM | 0 (0) | 12 (11,9) | 23,8 (24) | 64,4 (65) | 101 |

Aucun cas d'échec thérapeutique précoce n'est obtenu dans le groupe du Coartem. Cependant plus de cas d'ECT et d'EPT étaient obtenus dans le groupe Coartem comparé aux deux autres groupes avec $P=0,0071$ et $P=0,013$ respectivement pour l'ECT et l'EPT.

La réponse clinique et parasitologique adéquate reste encore meilleur dans le groupe de la SP suivi du groupe de MQ puis du groupe de Coartem ($P=0,00018$)

Tableau 8 : Répartition des réponses dans les différents groupes de traitement chez les enfants suivis à J28 après correction moléculaire.

| Groupe de traitement | Types de réponses | | | | |
|-----------------------------|--------------------------|--------------|--------------|---------------|------------|
| | ETP % (n) | ECT % (n) | EPT % (n) | RCPA % (n) | TOTAL n |
| SP | 2,3 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 97,7 (85) | 87 |
| MQ | 1,1 (1) | 1,1 (1) | 3,2 (3) | 94,7 (90) | 95 |
| COARTEM | 0 (0) | 3,2 (3) | 4,2 (4) | 92,6 (88) | 95 |

Bien que les meilleures réponses sont enregistrées dans le groupe de la SP suivi de celui de la MQ, puis du Coartem, il y avait pas de différence statistiquement significative entre les trois bras ($P > 0.05$) par rapport aux échecs et à la réponse clinique et parasitologique adéquates.

7 – 5 – Caractéristiques hématologiques :

L'anémie a été étudiée chez tous les volontaires. Le tableau 9 nous donne la proportion des enfants ayant une anémie à l'admission et au cours du suivi.

Tableau 9: évolution de la prévalence de l'anémie dans les trois groupes de traitement

| Groupe de traitement | Jours de suivi | | |
|-----------------------------|-----------------------|------------|------------|
| | J0 | J14 | J28 |
| | % (n) | % (n) | % (n) |
| SP | 73,8 (76) | 80,8 (80) | 71,0 (66) |
| MQ | 83,2 (84) | 84,7 (83) | 66,0 (62) |
| COARTEM | 83,3 (85) | 84,2 (85) | 72,8 (59) |
| Total | 80,1 (245) | 83,2 (248) | 69,8 (187) |

Le tableau nous montre qu'à J0 80,1 % des enfants étaient anémiés. Ce taux est comparable dans les trois groupes de traitement à l'admission ($p= 0,14$).

Le taux d'anémie augmente légèrement à J14 pour régresser légèrement à J28 où il passe de 83,2% à 69,8%. Cette réduction se passe aussi dans les bras de traitement pris individuellement mais sans différence statistique significative ($P= 0,58$).

En utilisant le test student pour séries appariées nous avons observés une différence hautement significative concernant la moyenne du taux d'hémoglobine chez les sujets sous Méfloquine aux jours 14 et 28 ($p < 0,001$).

Tableau 10 : Evolution de la prévalence de l'anémie en fonction de l'âge

| Classe d'âge en mois | Jours de suivi | | |
|-------------------------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
| | J0 % (n) | J14 % (n) | J28 % (n) |
| 6-12 | 83,9 (52) | 96,7 (59) | 90,9 (50) |
| 13-36 | 84,6 (137) | 87,8 (137) | 73,9 (102) |
| 37-59 | 68,3 (56) | 64,2 (52) | 46,7 (35) |
| Total | 80,1 (245) | 83,2 (248) | 69,8 (187) |

En ce qui concerne les tranches d'âge nous avons observés une différence statistiquement significative à J0 ($p= 0,0001$) avec moins de cas dans la tranche de 37-59 mois. Cette tendance reste maintenue dans les autres jours de suivi entre les différents bras de traitement ($p= 0,0001$).

7- 6- Résultats Moléculaires :

Les mutations ponctuelles des gènes *dhfr*, *dhps* et *pfcr* ont été étudiées chez les parasites à l'admission.

Les tableaux 11, 12, 13, 14, 15 et 16 nous donnent les différentes trouvailles.

Tableau 11 : Prévalence des mutations ponctuelles du gène *dhfr* à J0.

| Génotypes | Dhfr | | |
|------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| | Codon 51 | Codon 59 | Codon 108 |
| | % (n) | % (n) | % (n) |
| Sauvage | 71,8 (74) | 65 (65) | 63,4 (64) |
| Mutant | 28,2 (29) | 35 (35) | 36,6 (37) |
| Total | 100 (103) | 100 (100) | 100 (101) |

Ce tableau révèle que 28,2 % des souches de *P. falciparum* rencontrées à Koro portaient le génotype Mutant du gène *dhfr* au niveau du codon 51 ; 35 % au niveau du codon 59, et 36,6 % au niveau du codon 108.

Tableau 12 : Prévalence des mutations ponctuelles du gène *dhps* à J0.

| Génotypes | Dhps | |
|------------------|------------------|------------------|
| | Codon 437 | Codon 540 |
| | % (n) | % (n) |
| Sauvage | 55 (60) | 100 (109) |
| Mutant | 45 (49) | 0 (0) |
| Total | 100 (109) | 100 (109) |

Le tableau 10 nous montre que 45 % des souches de *P. falciparum* portaient un génotype mutant au codon 437 alors que 100 % des souches de *P. falciparum* portaient un génotype sauvage au codon 540.

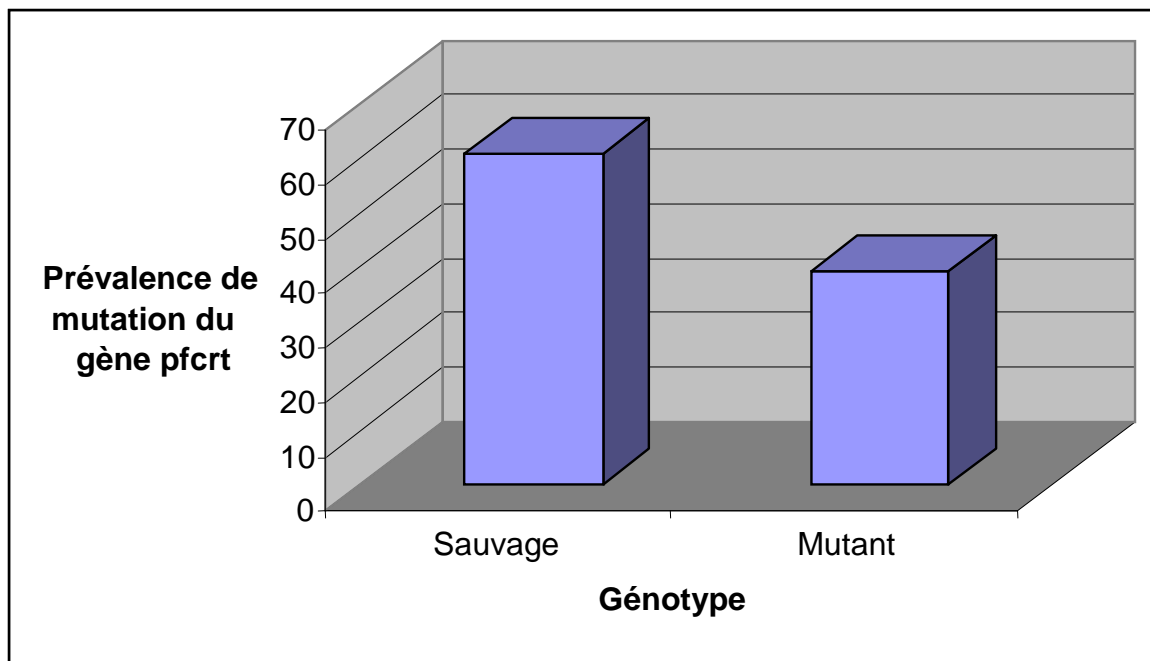


Figure VII : Prévalence de la mutation du gène *pfcr1*.

Le taux de mutation du gène *pfcr1* était de 39,2%.

Tableau 13: Comparaison de la fréquence des mutations ponctuelles du gène *dhfr* à J0 en fonction des classes d'âges.

| Génotypes | Classes d'âges (mois) | | |
|------------------|------------------------------|--------------|--------------|
| | 6-12 | 13-36 | 37-59 |
| Codon 51 | | | |
| % (N) | | | |
| Sauvage | 74 (17) | 70,9 (39) | 72 (18) |
| Mutant | 26 (6) | 29,1 (16) | 28 (7) |
| Total | 100 (23) | 100 (55) | 100 (25) |
| Codon 59 | | | |
| % (N) | | | |
| Sauvage | 73,9 (17) | 61,5 (32) | 64 (16) |
| Mutant | 26,1 (6) | 38,5 (20) | 9 (36) |
| Total | 100 (23) | 100 (52) | 100 (25) |
| Codon 108 | | | |
| % (N) | | | |
| Sauvage | 72,8 (16) | 61,1 (33) | 60 (15) |
| Mutant | 27,2 (6) | 38,9 (21) | 40 (10) |
| Total | 100 (22) | 100 (54) | 100 (25) |

Les classes d'âges sont comparables en ce qui concerne la fréquence de la mutation du gène *dhfr* à l'admission avec comme probabilités : $p=0,94$, $p=0,47$ et $p=0,80$ respectivement pour les codons 51, 59 et 108.

Tableau 14: Comparaison de la fréquence des mutations ponctuelles du gène *dhps* à J0 en fonction des classes d'âges.

| Génotypes | Classes d'âges (mois) | | |
|------------------|------------------------------|--------------|--------------|
| | 6-12 | 13-36 | 37-59 |
| Codon 437 | | | |
| % (N) | | | |
| Sauvage | 65,4 (17) | 56,9 (33) | 10 (40) |
| Mutant | 34,6 (9) | 43,1 (25) | 60 (15) |
| Total | 100 (26) | 100 (58) | 100 (25) |
| Codon 540 | | | |
| % (N) | | | |
| Sauvage | 100 (26) | 100 (58) | 100 (25) |
| Mutant | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Total | 100 (26) | 100 (58) | 100 (25) |

Les classes d'âge étaient différentes ($p=0.008$) pour le portage du gène 437 avec une prédominance dans le groupe 37-59 mois, suivi du groupe 13-36 mois et du groupe 6-12 mois. Par contre les 3 classes d'âge ne différaient pas suivant le portage du gène 540 ($p=0,64$).

Tableau 15: Comparaison de la fréquence des mutations ponctuelles du gène *pfcr* à J0 en fonction des classes d'âges.

| Génotypes | Classes d'âges (mois) | | |
|-------------------------|------------------------------|--------------|--------------|
| | 6-12 | 13-36 | 37-59 |
| Sauvage % (N) | 52,6 (10) | 61,1 (33) | 66,7 (16) |
| Mutant % (N) | 47,4 (9) | 38,9 (21) | 33,3 (8) |
| Total | 100 (19) | 100 (54) | 100 (24) |

Les classes d'âges étaient comparables en ce qui concerne les mutations ponctuelles du gène *pfcr* à l'admission ($p= 0,64$).

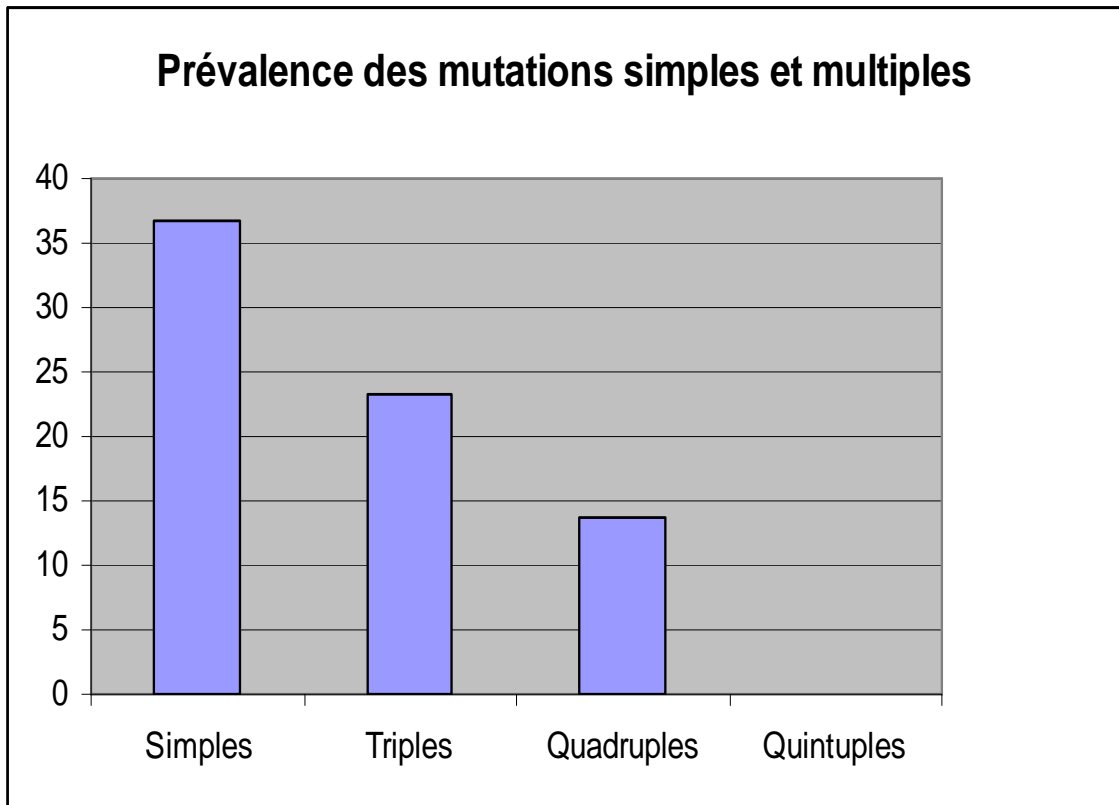


Figure VIII : Prévalence des mutations simples et multiples.

Nous avons observé 36,8 % de mutations simples. Les mutations triples étaient de 23,2 %. Quant aux quadruples elles étaient de 13,7 %. L'analyse n'a pas révélé de mutation quintuple.

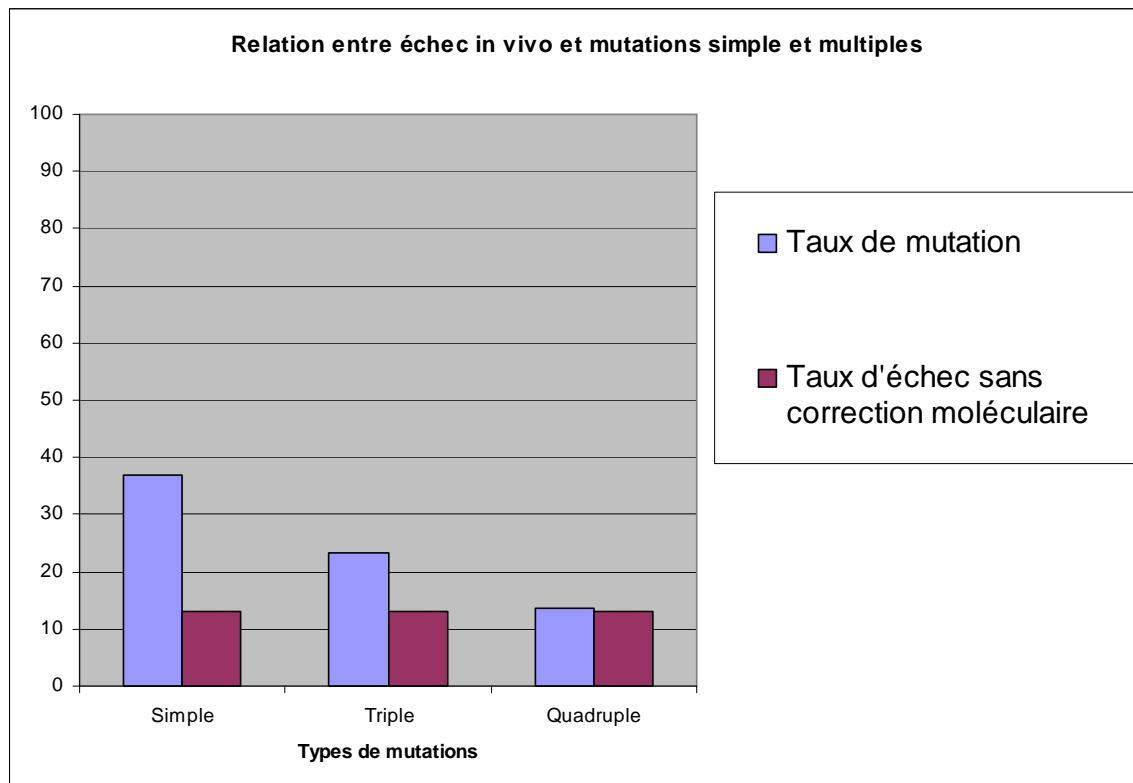


Figure IX : Prévalence des mutations simples et multiples et échec à la SP sans correction moléculaire.

Le taux de mutation quadruple est presque équivalent au taux d'échec à la SP.

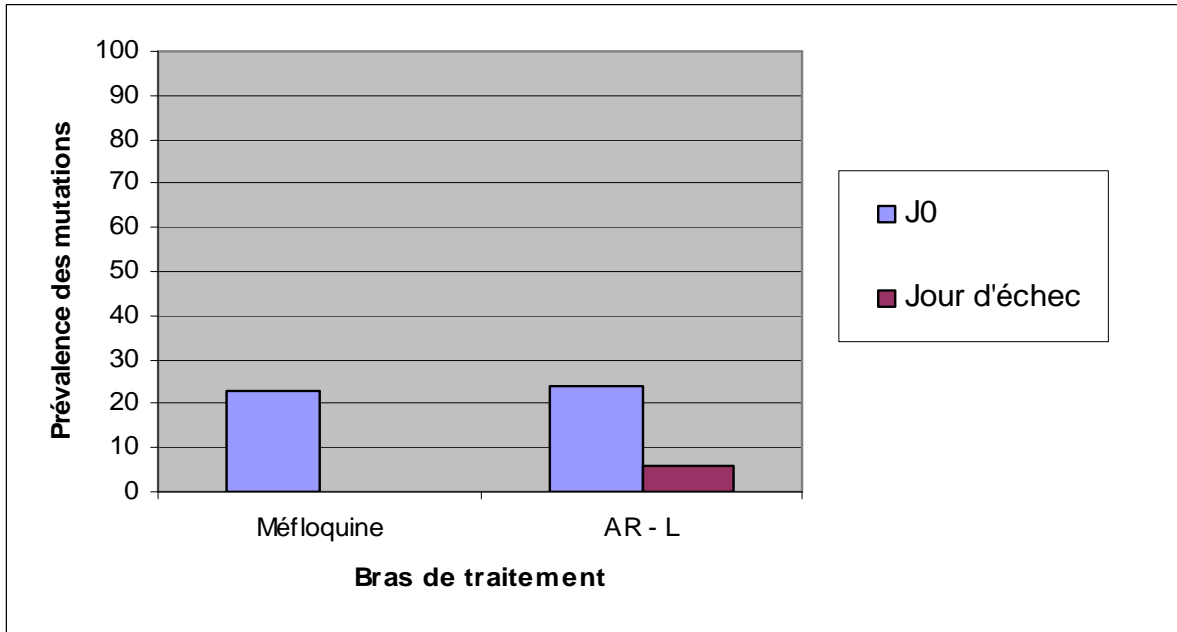


Figure X : Prévalence des mutations du gène pfmdr1 à J0 et au jour d'échec et échec à la Méfloquine et à l'Artéméther-Luméfantrine sans correction moléculaire.

La prévalence de mutation du gène pfmdr1 à diminué de J0 au jour d'échec.

VIII – Discussion :

8 – 1 - Méthodologie :

Le cadre de notre étude a été la ville de Koro située au SUD-EST de la région de Mopti en zone sahélienne du Mali. Le paludisme est saisonnier avec des pics en fin d'hivernage. Le choix de cette localité se justifie pour les raisons ci-après : existence de données épidémiologiques antérieures et l'adhésion de la population aux études antérieures.

Notre étude s'est déroulée d'août 2005 à janvier 2006, et a consisté à évaluer chez des enfants de 6-59 mois la sensibilité des souches de *P. falciparum* à la Mefloquine, à la SP et à l'Artémether-Luméfantrine. Pour ce faire nous avons appliqué le protocole standard de 28 jours de l'OMS [48] sur un échantillon exhaustif de tous les malades répondant aux critères d'inclusion.

Nous avons choisi un suivi de 28 jours compte tenu des propriétés pharmacologiques des produits testés. La SP et la Mefloquine sont présents dans le sang en quantité suffisante pour une activité Schizonticide jusqu'au-delà de trois semaines [46]. Toutefois le test de 28 est difficile à appliquer en raison du taux élevé d'abandons et de perdus de vue lors du suivi. Ce même protocole de 28 jours a été utilisé par Kodio en 1998 à Koro [19] et Diallo en 2002 à Kambila [10]. Les données de J0 sont nécessaires pour évaluer la situation de départ tandis que celles des autres jours de suivi sont nécessaires pour définir clairement les échecs thérapeutiques précoces, les échecs cliniques tardifs, les échecs parasitologiques tardifs et les réponses cliniques et parasitologiques adéquates.

La détermination des cas d'échecs a été faite à partir des confettis confectionnés sur le terrain. Ces confettis sont divisés en "doigt" et séchés à la température ambiante dans des cartons à l'abri de la poussière et des mouches. A partir des confettis nous avons extrait l'ADN plasmodiale.

Les enfants ayant une parasitémie supérieure à 200000 Tf / mm³ de sang n'ont pas été inclus car le risque pour eux de faire un paludisme grave était plus élevé [44].

Nous avons choisi les enfants de moins de 5 ans car ils constituent la tranche d'âge la plus exposée au paludisme grave [33].

8 – 2 - Caractéristiques socio-démographiques de base:

Le sexe des patients (tableau 3) et leur âge sont les variables démographiques que nous avons étudiées. Le sexe ratio était en faveur du sexe féminin (1,02). Contrairement à nous Kodio a trouvé dans la même localité en 1998 sexe ratio en faveur du sexe masculin (1,2) [19].

L'âge moyen des enfants était comparable dans les trois groupes de traitement ($p= 0,14$).

Dans l'ensemble les caractéristiques sociodémographiques étaient comparables dans les trois groupes de traitement.

8 – 3 – Clairance de la fièvre:

La fièvre (température axillaire non corrigée supérieure ou égale à 37,5⁰ C) à été observée chez 100 % des enfants à l'inclusion. Elle était d'ailleurs le principal motif de consultation à J0. Ce taux est supérieur à

ceux retrouvés par Tékété en 1999 à Kollé (93,9 %) et Bancoumana (99,1 %) [38]

De J14 à J28 nous avons observé une légère hausse des cas de fièvre qui serait probablement due aux cas de recrudescences ou de réinfections. Nos résultats vont dans le même sens que ceux de Tékété [38]. Bien qu'en zone de transmission stable la température corporelle ne soit toujours pas considérée comme un critère de diagnostic, la présence de fièvre ou un épisode fébrile récent a une importance dans le diagnostic du paludisme [29].

La bonne réponse de l'Arthémether-Luméfantrine à J2 par rapport aux autres bras s'explique par son effet fébrifuge plus rapide du à la composante de l'Artémether comme précédemment décrit par d'autres auteurs [2].

L'effet réduit de la SP comparée aux deux autres médicaments, sur la fièvre s'explique par son activité lente du fait de la Sulfadoxine dont la libération est lente dans le sang.

8 – 4 – Clairance de la parasitémie:

L'étude de l'évolution des porteurs de *P. falciparum* au cours du suivi nous a permis de faire les observations suivantes (tableau 4 et 5).

La réduction importante de la parasitémie de 100% à 0% de J0 à J7 témoigne de l'efficacité des trois médicaments sur les parasites. L'action antiparasitaire est plus rapide avec le Coartem à J2 et à J3 comparé à la SP et la MQ. L'action antiparasitaire rapide du Coartem serait à la base de cette différence entre les médicaments. Nos résultats vont dans le même sens que ceux observés par Aminata et al à Sotuba [1].

La reprise de la parasitémie à J14 dans le groupe Coartem et son accentuation dans ce groupe comparée aux autres à J21 et J28 témoignent de la durée de vie relativement courte de ce médicament

comparée à celle de la SP et de la MQ qui enregistrent moins de cas de porteurs de parasites à J21 et à J28. Cette tendance apparente a changé avec les résultats de la biologie moléculaire.

Lors des trois premiers jours de suivi, les enfants de 37-59 mois étaient moins touchés alors qu'à J21 et J28 ce groupe reste le plus touché.

La gamétocytémie :

Nous avons étudié l'évolution de la gamétocytémie (figure 6).

A l'admission seuls 8,2 % de l'ensemble des enfants avaient des gamétocytes dans leur sang. Les trois groupes de traitement étaient comparables à J0 ($p=0,47$).

A partir de J7 nous avons observés une augmentation en flèche du taux de portage des gamétocytes dans le groupe de traitement SP contrairement aux autres groupes de traitement. La différence est statistiquement significative ($p= 0,0001$).

Nos résultats vont dans le même sens que ceux observés à Bougoula (Sikasso) en 2002 (Fofana B. et al. 2002). En 2004 en associant l'Artésunate à la SP, sur le même site, il a été observé un fléchissement du taux de gamétocytes [14].

8 – 5 – La réponse clinique et parasitologique au traitement:

Pour les échecs thérapeutiques précoces, une meilleure réponse est obtenue avec le Coartem qui a enregistré 0% contre 1,9% et 1% respectivement pour la SP et la MQ. Cela s'expliquerait par l'effet parasitologique et fébrifuge rapide du Coartem comparé à la MQ et à la SP dont la libération lente dans le sang ne donne pas un effet immédiat sur la fièvre et la parasitémie. Ceci est d'autant plus réel que la proportion d'échecs cliniques et parasitologiques tardifs est similaire dans les trois bras 4 jours après le traitement pendant un suivi de 14 jours. Mais lorsque le suivi est prolongé à 28 jours, les meilleures

réponses sont obtenues avec le groupe de la SP et de la MQ comparés au groupe du Coartem qui est significativement le moins efficace ($p=0,00018$). La aussi, la libération et l'élimination rapides du Coartem serait à la base de ce résultat.

Après correction moléculaire, bien que la différence ne soit pas significative entre les différents groupes de traitement par rapport à la RCPA, le groupe de la SP est relativement le meilleur.

La Sulfadoxine-Pyriméthamine :

Nous avons observés 2,3 % d'échecs qui étaient des échecs thérapeutiques précoces (tableau 8).

Le taux d'échec observé dans notre étude était plus élevé que celui obtenu en 1996 à Bamako (0,9 %) lors d'une évaluation de 14 jours [10] et à Sotuba (2 %) lors d'un suivi de 28 jours et moins élevé que celui observé au Malawi (4,4 %) lors d'un suivi de 28 jours [35]. Le taux de réponse clinique et parasitologique adéquate que nous avons enregistré (97,7 %) était plus élevé que celui observé au Nigeria en 1997 (82 %) [38], Malawi (90,5 %) [18], en Ouganda (88 %) [36] et à Koro (au Mali) en 1998 (94,7 %) [19].

La Méfloquine :

Le taux d'échec global enregistré dans notre étude était de 5,4 % (tableau 8). Il est nettement inférieur à celui observé à Koro en 1998 après administration de 15 mg / kg (71 %) [19].

Nous avons enregistré 94,7 % de RCPA qui est similaire au taux observé au Nigeria en 1990 lors d'un essai utilisant la dose de 25 mg / kg (95,3 %) à J28 [36].

Le Coartem :

Tout comme Aminata à Sotuba en 2004 [1], nous n'avons pas observé d'ETP. En Gambie 100 % des enfants traités pour paludisme à

Plasmodium falciparum pendant 3 jours ont observé une clairance parasitologique dans les 72 heures suivant le traitement [43]. Nous avons enregistré en tout 7,4 % d'échec. Quant à Aminata elle a obtenu 10,4 %

Nous avons obtenus 92,6 % de RCPA ce qui est supérieur au taux obtenu à Sotuba en 2004 (89,6 %) [1].

8 – 6 – Caractéristiques hématologiques :

L'anémie a été étudiée à l'admission et au cours du suivi (tableaux 9 et 10).

A J0 le taux d'anémie était de 80,1 % de l'ensemble des enfants. Les trois groupes de traitement sont restés comparables pendant tout le suivi en ce qui concerne l'évolution du taux d'anémie.

Le taux d'anémie élevé à J28 (69,8 %) nous permet d'affirmer l'existence d'autres causes d'anémie chez ces enfants que le paludisme. Nos taux étaient nettement supérieurs à ceux retrouvés par Tékété en 1999 à Kollé (10,3 %) et Bancoumana (10,7 %) [38]. A Kollé en 1998 il avait été retrouvé 75,2 % de cas d'anémie.

De J0 à J28, le bras de traitement qui a enregistré le meilleur résultat est la MQ qui a obtenu 17.2% de réduction suivie du Coartem avec 10,5% et de la SP avec 2,8%. Si nos cas d'anémie étaient beaucoup plus causés par la parasitémie, cela paraît paradoxale du moment où le groupe de SP a enregistré moins de cas de parasitémie de J14 à J28 comparé aux autres bras de traitement (tableau 4).

A J0 nous avons commencé à observer une différence statistiquement significative entre les classes d'âges en ce qui concerne l'évolution du taux d'anémie ($p= 0,0001$).

A la fin du suivi le taux d'anémie le plus faible à été observé chez les enfants de 37-59 mois mais il n'existe pas de différence statistiquement significative ($p=0,58$).

8- 7- Etude moléculaire :

L'amplification génique à l'aide de la technique de Réaction de Polymérase en Chaîne (PCR) a permis d'obtenir les résultats moléculaires.

Nous avons obtenue 39,2 % de mutation du gène *pfcr*. Ce qui correspondrait à 18.7% de résistance *in vivo* à la CQ sur notre site d'étude en appliquant la méthode de l'Indice de résistance génotypique (GRI) à la CQ. Ce taux est comparable à celui obtenu à Bandiagara par Ouologuem, avec 38,6% mais différent de celui de Kollé avec 81,6% [30]. En effet Bandiagara est situé dans la même zone écoclimatique que notre site pendant que Kollé est situé dans une zone d'endémicité complètement différente.

Au niveau du gène *dhfr* notre taux de résistance au codon 51 (28 %) est inférieur à celui obtenu par Fofana à Kollé en 2000 (34 %). Par contre notre taux de résistance au codon 59 (35 %) est supérieur à celui obtenu par la même étude (32,5 %). [13]. Sur 58 échantillons collecté en 1993 à Kollé aucune mutation *dhfr* 108 n'a été observée [31]. Alors que notre étude a enregistré 36,6 % de mutation.

Au niveau du gène *dhps*, 45 % de cas de mutation ont été enregistrés au niveau du codon 437. Ce qui est supérieur à celui observé par Fofana à Kollé (12,5 %) [13]. Au niveau du codon 540 tout comme à Kollé en 2000 [13], 100 % des parasites portaient un allèle sensible du gène *dhps* à Koro.

En ce qui concerne les mutations multiples, notre taux de mutation triple 23,2 % est moins élevé que celui obtenu par Dama à Kollé en 2003 (35,1 %) [7]. Notre taux de mutation quadruple (13,7 %) est plus élevé que celui obtenu par la même étude (4,5 %). Tout comme Fofana en 2000 [13] et Dama en 2003 [7] nous n'avons pas enregistré de mutations quintuples.

Prévalence des mutations quadruples semblait avoir un lien avec les échecs à la SP sans correction moléculaire. Plowe a observé un lien entre les mutations quintuples et la résistance à la SP [31].

Nous n'avons pas observé de lien entre les mutations *pfmdr1* et le taux d'échec sous Méfloquine et Artéméther-Luméfantine. Au Ghana un lien a été retrouvé (Nancy O. Duah, Michael D et al).

IX - Conclusion :

Le but de cette étude était de mesurer prospectivement les réponses *in vivo* de *Plasmodium falciparum* à Koro à la Méfloquine à la Sulfadoxine-Pyriméthamine et à l'Artéméther-Luméfantrine chez les enfants de 6-59 mois.

Les résultats obtenus au cours de cette étude nous ont permis de tirer les conclusions suivantes :

- Les 3 médicaments testés étaient comparables en terme de RCPA après correction moléculaire.
- Malgré une prévalence élevée de l'anémie, 83,2 % au J14 et 69,8 % à J28, elle n'est associée ni à la résistance parasitologique, ni aux échecs thérapeutiques.
- La clairance de la fièvre : A J1 bien que nous n'avons observé que environ 20 % de cas fébrile, cette réduction à été plus importante dans le groupe Coartem.
- A J2 nous avons observé une différence entre les groupes de traitement par rapport au portage de parasites dont le taux était plus faible dans le groupe Coartem.
- Sur le plan moléculaire les mutations quadruples semblent avoir un lien avec les échecs à la SP.
- Notre taux de RCPA pour le bras Méfloquine était 97,7 %. Ce même taux était de 29 % dans la même localité en 1998.

X - Recommandations:

La Sulfadoxine-Pyriméthamine peut être utilisée en TPI chez la femme enceinte à cause de son niveau de résistance qui est faible. Mais un suivi ou une surveillance régulière de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à ce produit est nécessaire.

Vue le niveau d'efficacité de la Mefloquine, elle peut être associée aux dérivés de l'artémésinines à coté des CTA recommandés par le PNLP.

L'Artéméther-Luméfantrine est certes efficace mais la prévention des cas de réinfections à J28 est réduite.

XI - Références Bibliographiques

1- AMINATA A. T.

Evaluation comparée de l'efficacité de deux combinaisons à base d'Artémisinine dans le traitement du paludisme simple : Co-arinate Versus Coartem dans une zone peri-urbaine de Bamako (Sotuba).

Thèse de Médecine, Bamako, 2005 N° 216

2- Aweek FT, German PI

Clinical Pharmacology of artemisinin-based combination therapies.

Clin Pharmacokinet. 2008; 47 (2):91-102.

3- Bloland PB, Ettlign M. Making malaria-treatment policy in the face of drug resistance. Ann Trop Med Parasitol 1999; 93: 5-23

4- Bloland PB, Ettlign M and Meek S. Combination therapy for malaria in Africa: hype or hope? Bull World Health Organ 2000 ; 78 : 1378-88

5 – BORDESSOULE D. Splénomégalie orientation diagnostique. La revue du PRATICIEN (Paris) 1998 ; 48 : 1575-1580.

6- Bouvier, P. Doumbo, O., Breslow, N., Robert, C. F., Mauris. A., Piquet, M., Kouriba, B., Dembélé, H.K., Delley, V., Rougemont, A. (1997)

Seasonality, malaria and impact of prophylaxis in West African village. Effect of anaemia in pregnancy.

Am J Trop Med Hyg 56 (4) 378-83

7- DAMA S. Identification du meilleur antipaludique candidat pour l'association à l'artésunate en vue de la mise en oeuvre de la politique des combinaisons thérapeutiques au Mali.

Thèse, Pharm, Bamako, 2005. N°7

8 – DANIS M., MOUCHET J. Paludisme. In UREF, Edition Ellipses / Aupelf, 1991: 13-21; 131-230

9- Diani, F., (1985)-

Evaluation de l'état sanitaire au Mali.

Thèse, Pharmacie, Bamako, 140pp

10 – DIALLO A. Evaluation d'une stratégie basée sur le traitement intermittent à la Sulfadoxine-pyriméthamine comparée à la prise en charge rapide des cas de paludisme à Kambila, cercle de Kati, Mali.
Thèse de Médecine, Bamako, 2005 N° 74

11 – DIOURTE Y.

Epidémiologie moléculaire de la résistance de *plasmodium falciparum* aux antifolates au Mali : Intérêt de la Polymerase Chain Reaction (PCR).
Thèse de pharmacie ENMP, Bamako, N° 14

12- Doumbo O., Ouattara N. I., Koita O., Maharaux A., Touré Y. T., Traoré S.F., Quilici M., (1989) – approche éco-géographique du paludisme en milieu urbain. La ville de Bamako au Mali.

Ecol hum., 8 (2, 3): 15

13- FOFANA B. étude comparée de l'efficacité de la Sulfadoxine-Pyriméthamine vs Coartem dans le traitement du paludisme simple à Kollé.

Thèse de médecine, Bamako, 2002, N° 102

14 – FOFANA B., SIDIBE B., TOURE S., LAMEYRE V., DJIMDE A et DOUMBO O.K.

Comparative Efficacy, Safety And Tolerability Of Three Treatment Regimens For Uncomplicated Falciparum Malaria: Artésunate (3 Days) + Amodiaquine (3 Days) Vs. Artésunate (3 Days) + Sulfadoxine-Pyriméthamine (1 Day) Vs. Artésunate (5 Days) Bougoula; *Abstract; 2004*

15- Fontanet AL et al. High prevalence of Mefloquine-resistant falciparum malaria in eastern Thailand. *Bulletin of World Health Organization, 1993, 71:377-383*

16- GENTILINI M, DUFLO B; (1986) – Médecine Tropicale, Flammarion, Médecine Sciences, 839pp.

17- Jelliffe DB, Jelliffe EFP.

Community nutritional assessment, with special reference to less technically developed countries.

Oxford Med Pub, Oxford, 1989.

18- KMUGISHA J., KRIPP W., BURNHAM G.

In vivo Sensitivity of *Plasmodium falciparum* to Chloroquine Amodiaquine and Sulfadoxine – Pyriméthamine in Western Uganda.

Trop Geogr Med 1994; 46 (6):364-5

19- KODIO M. Efficacité *in vivo* de trois Antipaludiques (Chloroquine, Sulfadoxine-Pyriméthamine, Méfloquine) dans le traitement de l'accès palustre simple à Koro (Mopti).

Thèse de Pharmacie, Bamako, 2000 N°44

20- Lavigne C., Lavigne E., Masset D. et coll.

Place des étiologies carentielles dans les pancytopénies à Djibouti. A propos de 81 patients consécutifs. *Med. Trop.*, 2005, 65, 59-63.

21- LEGE – OGUNTOYE L., AGAGU Si., WERBLINSKA B., OGALA Wn., SLOTBOON AB.

Resistance of *Plasmodium falciparum* to Sulfadoxine - Pym to Sulfadoxine – Pyriméthamine combination in semi – immune children in Zaria, Northern Nigeria.

Trans R Soc Med Hyg, 1990 ; 84 (4) : 505-6.

22 – MAC ARTHUR J. R., KOLCZAK M., GREEN M., ALI D., BARAT L. M., RUETHUR T. K.

Efficacy of Treatment of Uncumpliquested *Plasmodium falciparum* Infection in Machinga District, Malawi, 1998. Non publié.

23- Macpherson CG, Warrell MJ, White NJ et all (1985) Human cerebral malaria. A quantitative ultrastructural analysis of parazited erythrocyte sequestraton. *American Journal of pathology*, 119, 385-401

24- Marie J. Debacker

Paludisme : Historique, Mythes, Croissance des idées reçues

Thèse de Médecine, Paris XII, 2000.

25- Martin Danis et Jean Mouchet (1991):

Paludisme

Paris; Ellipses; 1991; 240P

Collection: AUPELF UREF.

26- O.M.S., (1997) – Relevé épidémiologique hebdomadaire de l'O.M.S., n°36 : 269-274, n°38 : 285-290.

27- O.M.S., (1997) – Relevé épidémiologique hebdomadaire de l'O.M.S., n°36: 269-274, n°38: 285-290.

28- O.M.S., (1992)

Stratégie Mondiale de lutte Antipaludique. Conférence ministérielle sur le paludisme.

Amsterdam, 1992; 92.3: 1-26

29 – OMS, Pratique de la chimiothérapie du paludisme, OMS, Genève 1990 Rap tech 805. 27-52

30- Ouologuem D.

Détermination immunologique et génomiques de la clairance des souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la chloroquine.

Thèse de Pharmacie, Bamako, 2004 N° 50

31- Plowe cv, Djimde A, Bouare M, Doumbo O, Wellens TE.

Pyrimethamine and proguanil resistance-conferring mutations in *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase: polymerase chain reaction methods for surveillance in Africa.

Am J Trop Med Hyg. 1995 Jun; J2 (6): 565-8.

PMID: 7611 566 [Pub Med-indexed for Medline]

32- Plowe CV, Cortes JF, Djimde A, Nwanyawu O, Watking WM, Winstanley PA, Estrada-Franco JG, Mollinedo RE, Avila JC, Cespedes JL, Carter D, Doumbo OK, 1997, Mutations in *Plasmodium Falciparum* dihydrofolate reductase and dihydropteriate syntase and epidemiologic pattern of pyrimethamine-sulfadoxine use and resistance. *J Infect Dis* 176: 1590-1596.

33. PNLP, Manuel de formation pour la prise en charge du paludisme au niveau du district, Mars 2005. 10 ; 29 ; 34 P

34- Riechmann K, Suebsaeng L, Rooney W.

Reponse of *Plasmodium falciparum* infections to Sulfadoxine-Pyrimethamine in Thaïlande. *Am J Trop Med Hyg.* 1987; 37: 211-216

35- Schultz, L. J., R.W. Steketee, et al. (1994). “ L’efficacité de schémas de traitement antipaludéens contenant de la Sulfadoxine Pyriméthamine et/ou de la chloroquine pour prévenir une infection périphérique et placentaire au *plasmodium falciparum* chez les femmes enceintes au Malawi. » *American Journal of Medicine and Hygiene* 51 (5): 515-22

36– SOGOBA M.

Paludisme : Epidémiologie, Chloroquino-résistance, et étude de la réinfection après traitement au Fansidar[®] dans deux zones d’endémie différente au Mali.

Thèse de Médecine, Bamako, 1999 N°67

37– SOURINMI A., ODUOLA AM. Open Comparison of Mefloquine, Mefloquine / Sulfadoxine / Pyriméthamine and Chloroquine in acute uncomplicated *falciparum* malaria in children.

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1995; 89:303-305

38- Sulontason K, Karbwang J, Rimchala W et all (1996) Plasma quinine concentrations in *falciparum* malaria with acute renal failure. *Trop Med Int Health*, ii: 236-42.

39– TEKETE M. Sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la Chloroquine dans deux villages de la savane Malienne : Kollé et Bancoumana.
Thèse de Pharmacie, Bamako, 2001 N° 9

40- TOURE Y. T., (1979) – Bioécologie des anophèles (Dipteria – Culicidae) dans une zone rurale de savane soudanienne au Mali (village de Banambani).

Incidence sur la transmission du paludisme et de la filariose de Bancroft.

Thèse 3^{ème} cycle. Centre pédagogique supérieur, Bamako, 86pp

41– TRAORE O. Evaluation du niveau de la réponse clinique, parasitologique *in vivo* et des mutations du pfcr1 de *Plasmodium falciparum* à Kollé (Mali) *Thèse de Pharmacie, Bamako, N° 239*

42- Van Vugt M, Wilairata B, Gemperli, et al. Efficacy of six doses of artemether/lumefantrine (benflumetol) in multidrug-resistance Plasmodium falciparum malaria. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1999; 60: 936-942

43– VERHOEF FH., BRAHIM BJ., MASACHE P., KACHALE B., KAZEMBE P., VAN DER KAAY H. J.

Parasitological and haematological responses to treatment of *Plasmodium falciparum* malaria with Sulfadoxine – Pyriméthamine in Southern Malawi.

An Trop Med Parasitol, 1997 ; 97 (2) : 133-40.

44- Von Seidlein L, Bojang K, Jones P, et al. A randomized controlled trial of artemether/benflumetol, a new antimalarial and pyrimethamine/sulfadoxine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in African children. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1998; 58: 638-644

45 - WARREL D. A., MOLYNEUX M. E., BEALES P. E.

Severe and complicated malaria, 2nd edition.

Trans.R. Soc. Trop Med.Hyg; 1990, 84, Supplement 2.

46 – WEBSTER H. K., THAITHONG S., PAVANAND J., YONVANITCHIT K., PINSWASDI C., BOUDREAU E. F.

Cloning and characterization of mefloquine-resistant *Plasmodium falciparum* from Thailand.

Am J Trop Med and Hyg, 1985, 34, 1022-1027.

47- White NJ. Antimalarial drug resistance. *J Clin Invest* 2004; 113: 1084-92

48 – WHO. Assessment and Monitoring of Antimalarial Drug Efficacy for the Treatment of Uncomplicated *Falciparum* Malaria. Geneva: World Health Organization, 2003

49- WHITE NJ., (1995) – Controversies in the management of severe *Falciparum* malaria. *Baillière's clin infet dis*, 2 (2): 309-30.

50- Xavier de Radiguès et al. Efficacy of Chloroquine and Sulphadoxine/Pyrimethamine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Koumamtou, Mali

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (2006)100, 1013-1018

Nom : DJIMDE

Prénom : Moussa

Nationalité : Malienne

Année de soutenance : 2008

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Secteur d'intérêt : Epidémiologie, Parasitologie et chimiorésistance.

Titre : Efficacité *in vivo* de trois antipaludiques (Sulfadoxine-Pyriméthamine, Mefloquine et Artéméther-Luméfántrine) dans le traitement du paludisme non compliqué chez les enfants de 6 à 59 mois à Koro (Mopti).

Résumé :

De août 2005 à janvier 2006, nous avons mené une étude de l'efficacité *in vivo* de trois antipaludiques (Sulfadoxine–Pyriméthamine, Mefloquine et Artéméther–Luméfántrine) sur les souches de *Plasmodium falciparum* chez les enfants de 6-59 mois dans la ville e Koro.

Après correction moléculaire, nous avons enregistré 97,7 % de réponses cliniques et parasitologiques adéquates pour la SP, 94,7 % de RCPA pour la Mefloquine et 92,6 % de RCPA pour le Coartem.

A J2, le groupe le moins porteur de parasite a été le Coartem.

Au niveau du gène *dhfr* nous avons enregistré 28,2 %, 35 % et 36,6 % de mutations respectivement aux codons 51, 58 et 108.

Au niveau du gène *dhps* nous avons enregistré 45 % de mutation au codon 437. Nous n'avons pas enregistré de mutation au codon 540.

Notre taux de mutation du gène *pfcr* a été 39,2 %.

Les trois bras étaient statistiquement comparables en terme RCPA.

Mots clés : Paludisme, efficacité *in vivo*, enfant, SP, MQ, Coartem, RCPA, ETP, ECT, EPT, *dhps*, *dhfr* et *pfcr*.

Name: DJIMDE

First name: Moussa

Nationality: Malian

Year of defense: 2008

Town of defense: Bamako

Sector of interest: Epidemiology, Parasitology and chimioresistance.

Title: Efficacy *in vivo* of three antimalarial drugs (Sulfadoxine-Pyrimethamine, Mefloquine and Artemeter-Lumefantrine) in the treatment of uncomplicated malaria in children 6 to 59 months old in Koro (Mopti).

Abstract:

From August 2005 to January 2006, we carried out *in vivo* efficacy of three antimalarials on *Plasmodium falciparum* in children between 6-59 months old in Koro.

After molecular correction, we registered 97.7 % of ACPR to SP, 94.7 % of ACPR to Mefloquine and 92.6 of ACPR to Artemether Lumefantrine.

At Day 2 the group the most efficacious in parasite elimination was Coartem.

For the *dhfr* gene we registered 28.2 %, 35 % and 36.6 % of mutation respectively to codons 51, 59 and 108.

For the *dhps* gene we registered 45 % of mutation to codon 437. We are not registered mutation to codon 540.

Our level of mutation to gene *pfcr* was 39.2 %.

Concerning the RCPA, the three drugs were statistically comparable.

Key words: Malaria, *in vivo* drug efficiency, children, SP, MQ, Coartem, ACPR, LTF, LCT, LPF, *dhfr*, *dhps* and *pfcr*.

Traitement reçu

Numéro d'ordre: ____/

Sulfadoxine-pyriméthamine (SP)

Jour 0: Date __/__/__

Temps: __h__

Dose: **SP** (25mg/kg)=____Comprimé (s)

Répéter la dose donnée si vomissement? Oui Non

Si Oui, Dose **totale** ou la **moitié** de la dose à encercler

Initial |

Méfloquine (MF)

Jour 0:

Matin

Date __/__/__

Temps: __h__

Dose: **MF** (15mg/kg)=____mgs

Répéter la dose donnée si vomissement? Oui Non

Si Oui, Dose **totale** ou la **moitié** de la dose à encercler

Initial |

Soir

Temps: __h__

Dose: **MF** (10mg/kg)=____mgs

Répéter la dose donnée si vomissement? Oui Non

Si Oui, Dose **totale** ou la **moitié** de la dose à encercler

Initial |

Artémether/Lumefantrine (A-L)

Jour 0: Date ___/___/___ Temps: ___h___
Dose: **A-L** (140mg/10kg)=___Comprimé(s)

Répéter la dose donnée si vomissement? Oui Non

Si Oui, Dose **totale** ou la **moitié** de la dose à encercler

Initial |
Jour 1: Date ___/___/___ Temps: ___h___
Dose: **A-L** (140mg/10kg)=___Comprimé(s)

Répéter la dose donnée si vomissement? Oui Non

Si Oui, Dose **totale** ou la **moitié** de la dose à encercler

Initial |
Jour 2: Date ___/___/___ Temps: ___h___
Dose: **A-L** (140mg/10kg)=___Comprimé(s)

Répéter la dose donnée si vomissement? Oui Non

Si Oui, Dose **totale** ou la **moitié** de la dose à encercler.

Initial |

NB: A-L= 5-14 kg: 1 comp par dose, 15-24 kg: 2 comps par dose, 25-30 kg: 3 comps par dose

Remarques sur le patient

Numéro d'ordre:_____ /

Documentation sur la continuation de l'étude: OUI - NON

Si NON

Date d'arrêt : !__ _ !__ _ ! __ _ !

Jour de suivi : _____

Raison d'arrêt : !__ _ !

1 : Abandon, 2 : Voyage, 3 : Résistance parasitologique,

4 : Echech thérapeutique, 5 : Autres (à décrire):

Si 5, motif : _____

Visites imprévues

Numéro d'ordre: ___/___

| Jour de visite | J4-6 | J8-13 | J15-20 | J22-27 | Observation |
|----------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------|
| Date de visite | ___/___/___ | ___/___/___ | ___/___/___ | ___/___/___ | |
| Heure de la visite | ___ h | ___ h | ___ h | ___ h | |
| Fièvre | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | |
| Céphalées | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | |
| Vomissements | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | |
| Diarrhée | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | |
| Dx abdominale | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | |
| Léthargie | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | |
| Trbles(conscience) | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | |
| Convulsions | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | |
| Symptôme Resp | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | |
| Prurit | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | |
| Antipaludique | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | |
| Examen physique du malade | | | | | |
| Temp Axillaire (0C) | ___. | ___. | ___. | ___. | |
| Déshydratation | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | |
| Malnutrition | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | |
| Anémie/pâleur | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | |
| Icteur/jaunice | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | |
| Détresse Resp | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | |
| Examen anormale du poumon | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | |
| Splénomégalie | 0 1 2 3 4 5 | 0 1 2 3 4 5 | 0 1 2 3 4 5 | 0 1 2 3 4 5 | |
| Initial | | | | | |

Tests laboratoires

| Jour de visite | J4-J6 | J8-J13 | J15-J20 | J23-27 | Observation |
|----------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------|
| Date de visite | ___/___/___ | ___/___/___ | ___/___/___ | ___/___/___ | |
| Heure de visite | ___ h | ___ h | ___ h | ___ h | |
| Confettis PCR | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | |
| Confettis HPLC | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | |
| Plasma HPLC | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | <input type="radio"/> O <input type="radio"/> N | |
| <i>P. falciparum</i> | | | | | |
| <i>G. falciparum</i> | | | | | |
| <i>P. malariae</i> | | | | | |
| <i>P. ovalé</i> | | | | | |
| HGB g/dl | ___. | ___. | ___. | ___. | |
| Initial | | | | | |

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

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 !