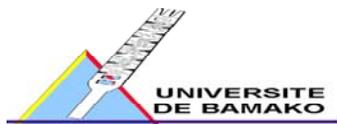


Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche Scientifique

République du Mali

Un Peuple- Un But- Une Foi



UNIVERSITE DE BAMAKO
Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Année Universitaire 2008 - 2009

Thèse N° /...../

THESE

**Impact du traitement préventif intermittent de
combinaisons à base d'artémisinine sur la morbidité
palustre chez les enfants scolarisés à Kollé
(Commune Bancoumana, cercle Kati) au Mali.**

Présentée et soutenue publiquement le 27/06/2009 à 14Heures devant la
Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali.

Par Mr. *Modibo DIARRA*

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine
(DIPLOME D'ETAT)

Jury

Président : Professeur Hamar Alassane TRAORE

Membres : Professeur Bakary CISSE

: Professeur Alassane DICKO

Co-directeur : Docteur Issaka SAGARA

Directeur : Professeur Ogobara K DOUMBO

Dédicaces :

Je dédie ce travail,

A mon père Daouda DIARRA

Papa, tu es un père exemplaire, tu t'es battu pour nous et tu continues à te battre sans cesse pour le bien être de tes enfants. Tu m'as toujours guidé dans le chemin de la réussite en me disant ceci : *seul le travail libère et rend heureux l'homme*. Ce travail est le fruit de tes efforts et sacrifices de tous les jours. Papa, retrouves ici ma profonde détermination pour la poursuite de ce chemin.

Papa que le clément te garde parmi nous aussi longtemps que possible pour que tu puisses jouir le fruit de tes efforts.

A ma mère Sitan TRAORÉ,

Voici le résultat du labeur pour lequel tu as tant souffert pour moi depuis des années. Tu m'as toujours soutenu dans toutes mes entreprises. Soit assurée de ma profonde affection. Tes conseils, tes encouragements, tes bénédictions et surtout ta patience m'ont permis d'atteindre ce résultat.

Que le bon Dieu t'accorde longue vie afin que tu puisses jouir du fruit de tes peines.

A toi mon affection et ma reconnaissance éternelle.

A feu Youssef DIARRA,

Arracher à notre affection de façon brutale, vos qualités humaines ont été des gardes fous pour nous empêcher de transgresser les règles qui régissent notre société.

Nous vous témoignons à travers ce modeste travail que vos conseils, vos qualités humaines et spirituelles, nous poussent chaque jour à nous améliorer afin de vous ressembler un jour.

Puisse Dieu vous accorder le repos éternel, *Amen !*

A feu Mariam BERTHÉ,

Vous avez été une Mère, une conseillère, une confidente,
Ce travail est véritablement le fruit de votre abnégation et de votre soutien constant.

Je prie pour le repos éternel de votre âme au paradis. *Amen !*

A mes frères et sœurs,

Mariam, Awa, Fatoumata, Korotoumou, Oumou, Ousmane, Kadidia, Safiatou.....

La liste est loin d'être exhaustive, mais à toutes je dis merci pour les encouragements ; ce travail est aussi le votre.

A mes oncles et tantes,

Je vous remercie tous de m'avoir donné le courage de parcourir ce long chemin. Votre soutien a été sans faille. Je ne saurai jamais vous oublier. Ce travail est le fruit de vos efforts conjugués

A ma fiancée Mlle Diaou DIALLO,

Tu as su me reconforter pendant les moments difficiles, je ne te remercierai jamais assez pour le soutien que tu m'as apporté.

Puisse ce travail nous apporter la joie, la concorde, nous unir davantage.

Sois assurée de mon Amour éternel.

A la famille SYLLA,

Vous avez été mes parents adoptifs, votre hospitalité et votre soutien m'ont permis d'atteindre ce résultat.

Recevez ici toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude.

A mon beau frère Dr KONATE,

Il m'est particulièrement difficile de trouver les mots exacts pour vous dire merci.

Plus qu'un aîné, tu as été un véritable complice.

Ta simplicité, ta sensibilité aux problèmes des autres ont fait de toi un homme admiré et sollicité.

Recevez ici toute ma gratitude et mon profond respect.

Aux victimes du paludisme, particulièrement les enfants et les femmes enceintes qui payent un lourd tribut à cette maladie.

Aux chercheurs et Hommes de science, je formule des vœux de franche collaboration, ceci permettra des échanges fructueux et l'atteinte de nos objectifs.

REMERCIEMENTS :

Mes remerciements s'adressent,

A l'université de BAMAKO, qui a bien voulu financer cette étude.

Au Dr Hamma MAIGA,

Votre soutien moral, votre gentillesse et vos conseils ne m'ont jamais fait défaut.

Ce travail est en fait le votre, merci de la franche collaboration.

Que Dieu vous accompagne dans vos projets de tous les jours.

Amen !

Au Dr Issaka Sagara,

Votre simplicité, votre abord facile, votre esprit critique, votre humanisme, votre pragmatisme et votre sourire constant font de vous un maître exemplaire. Trouvez ici cher maître l'expression de ma profonde gratitude et de toute mon affection.

Au Dr Abdoulaye DJIMDE,

Votre humilité, votre simplicité, votre rigueur scientifique, votre impartialité, font de vous un maître admiré et sollicité de tous.

Trouvez ici, cher maître l'expression de mon profond respect et de mon attachement affectueux.

Au Dr Alassane Dicko,

Votre rigueur scientifique, votre disponibilité, votre encouragement ont été d'un grand apport dans la réalisation de ce travail. Je vous remercie du fond du cœur.

Aux Docteurs (*M Tékété, O Traoré, M Maiga, M Koné, A Diallo, S Diawara, M Niambélé, M Konaré, K sissoko.....*),

J'ai été très ravi de travailler à vos cotés sur le terrain.

En fait vous m'avez traité comme un frère. Ce travail est aussi le votre, je vous souhaite une vie professionnelle jalonnée de projets et de réussite.

Soyez rassurés de mon profond respect.

A mes aînés du DEAP Drs (*R Saye, A Tembiné, B Niaré, E Guirou, I Diarra, B Diallo, Y Dicko*),

Votre collaboration, votre enthousiasme et vos conseils ont été précieux dans l'élaboration de ce travail. Permettez moi de vous exprimer ici ma profonde gratitude et de mon indéfectible respect.

A mes amis et collègue internes du DEAP (*Dr Agnès Guindo, Dr Samba Coumaré, Yamoussa Keita, Dr Antoine Dara, A Diallo, B Bathily, Zoumana I Traoré, Dr Jacob Dara, Dr Ousmane Kanté*)

Nous avons partagé ensemble bien de moments agréables mais aussi des moments de souffrances tout au long de ce cycle.

Vos conseils et encouragements ne m'ont jamais fait défaut.

Restons unis et solidaires pour toujours.

Je dis courage et persévérance pour ceux d'entre vous qui n'ont pas terminé.

A mes cousins et cousines,

Veuillez trouver à travers ces lignes l'expression de ma sympathie, de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect. Ce travail est aussi le votre.

A mes amis et complices (*Burama Traoré, Cheik Omar Koné, Abdoulaye Bagayogo, Birama konaré, Hadidiatou Touré, Djebou, Mamadou Kanté.....*),

En réalité vous êtes des frères et sœurs pour moi. Durant tout le temps que nous avons passé ensemble, nous nous sommes conduits les uns et les autres comme de véritables frères.

Cher amis, c'est l'occasion pour moi de vous témoigner toute ma sympathie.

Aux notabilités du Point G,

Ce travail est le fruit du concours des uns et des autres, trouvez ici toute ma gratitude.

Aux personnels de la pharmacie du Point G,

Dr Saibou Maiga, Kalilou Cissé.....Vous avez été à tous les maillons de ce travail, recevez ici ma profonde reconnaissance.

Aux encadreurs du DEAP,

Veillez recevoir mes vifs et sincères remerciements.

Aux personnels administratifs de la FMPOS et du DEAP,

Merci pour votre sympathie et votre constante disponibilité.

Aux guides et à la population de Kollé,

Merci pour votre hospitalité et votre adhésion effective à l'étude.

A tous mes enseignants depuis l'école primaire,

Merci pour la connaissance transmise.

Puisse Dieu vous guider sur le droit chemin dans sa grâce et dans sa miséricorde. *Amen !*

En fin à tous ceux que j'aurai omis de remercier ici, je les prie de bien vouloir m'en excuser.

Hommages aux membres du jury:

A notre maître et président du jury : Professeur Hamar Alassane TRAORE

- ❖ *Professeur titulaire de Médecine Interne à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie,*
- ❖ *Chef de service de Médecine Interne au CHU du Point 'G',*
- ❖ *Responsable des cours de Sémiologie médicale et de thérapeutiques à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie,*
- ❖ *Président du comité scientifique national de lutte contre le SIDA,*
- ❖ *Secrétaire Général Adjoint du comité pédagogique de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie.*

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples occupations.

Cher maître nous avons beaucoup admiré vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines. Votre disponibilité, votre gentillesse, votre accueil toujours courtois et affectif nous ont conquis.

Cher maître, trouvez ici le témoignage de notre profonde gratitude et l'assurance de notre indéfectible attachement.

A notre maître et juge : Professeur Bakary CISSE

- ❖ **Professeur titulaire de Biochimie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie.**
- ❖ **Chef de la division Recherche au Rectorat de l'Université de Bamako.**

C'est un honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous vous exprimons toute notre reconnaissance pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury de thèse. Votre disponibilité et votre simplicité font de vous un maître apprécié.

Cher maître veuillez accepter nos sincères remerciements.

A notre maître et juge : Professeur Alassane DICKO

- ❖ ***Maître de conférences en Santé Publique à la FMPOS,***
- ❖ ***Chef de l'Unité Epidémiologie/Biostatistique et Gestion de données au MRTC/DEAP/FMPOS***

Votre rigueur scientifique, votre honnêteté intellectuelle, votre humilité et surtout la clarté et la pertinence de vos messages font de vous un maître qui a su naître en nous un amour profond pour la Santé Publique.

Permettez-nous cher maître de vous réitérer, l'expression de notre profonde gratitude et de notre indéfectible disponibilité.

A notre maître et codirecteur : Dr Issaka Sagara,

- ❖ **Médecin chercheur au MRTC /DEAP /FMPOS,**
- ❖ **Biostatisticien**

Votre simplicité, votre abord facile, votre esprit critique, votre rigueur scientifique, votre pragmatisme et votre sourire constant font de vous un maître exemplaire. Ce travail est le fruit de votre générosité. Plus qu'un simple étudiant, vous m'avez adopté. Nous sommes extrêmement fiers de compter parmi vos élèves. Puisse Dieu vous récompenser pour tout ce que vous faites pour nous.

A notre maître et Directeur de Thèse : Professeur Ogobara K. Doumbo

- ❖ ***Professeur titulaire de Parasitologie-Mycologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie ;***
- ❖ ***Médecin chef du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP).***
- ❖ ***Directeur du Pôle d'Excellence de Recherche sur le Paludisme, Malaria Research and Training Center (MRTC).***
- ❖ ***Membre correspondant de l'Académie Nationale de Médecine de France.***
- ❖ ***Membre honoraire « Alpha Oméga Alpha Honor Medical Society » des États Unis d'Amérique.***

Vous nous avez fait un immense honneur en acceptant de diriger ce travail malgré vos multiples occupations.

La qualité de votre enseignement et la valeur de vos connaissances ont toujours suscitées l'admiration, la sollicitation des apprenants.

Cher maître trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude et l'assurance de notre indéfectible attachement aux vertus que vous nous avez enseignées.

Puisse Dieu vous prêter longue vie afin que vous continuez à œuvrer pour l'épanouissement de la science et de la recherche au Mali et dans le monde.

Sigles et abréviations:

AL : Artémether Lumefantrine

AS : Artésunate

AQ : Amodiaquine

BPCs : Bonnes Pratiques Cliniques

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIH : Conférence Internationale sur l'Harmonisation

CQ : Chloroquine

CRF : Case Report Form (Cahier d'observation)

CTA : Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine

DEAP : Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires

Déc : Décembre

DHPS : dihydroptéroate synthétase

DHFR : dihydrofolate reductase

DP : densité parasitaire

Doxy : doxycycline

EIG : Evènement indésirable grave

g/dl : gramme par décilitre

Hb : Hémoglobine

IC : Intervalle de confiance

IG : indices gamétocytaire

IP : indices plasmodiques

J 0 : jour zero

Jan : Janvier

Jul : Juillet

Kg : Kilogramme

Km : Kilomètre

MEDRU: Molecular Epidemiology Drug Resistance Unit

Mg : Milligramme

MII : Moustiquaire Imprégnée d’Insecticide

M0 : Mois zero

M1 : Mois un

M2 : Mois deux

M3 : Mois trois

M4 : Mois quatre

MRTC: Malaria Research and Training Center

Oct : Octobre

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P : Probabilité exacte

PEV : Programme élargi de vaccination

P. f : *Plasmodium falciparum*

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

QA : assurance qualité

RR : Risque relatif

Sept : Septembre

SP : sulfadoxine-pyriméthamine

T°c : Température en degré Celsius

TPI : Traitement préventif intermittent

TPIsc : Traitement préventif intermittent chez enfants scolaires

VI : Visite imprévue

Vit C: Vitamine C

VS : Versus

WHO: World Health Organization

> : Supérieur (e)

< : Inférieur (e)

TPIi Traitement préventif intermittent chez les enfants < 1 ans.

Liste des Figures et Tableaux

Figure 1: Carte du Mali (Position du site d'étude, Kollé).....	19
Figure 2 : Profil des volontaires entre les trois bras de traitements.....	32
Figure 3: La fréquence des accès palustres selon la classe d'âge.....	38
Figure 4: Le taux de portage mensuel du <i>P. falciparum</i> durant toute la durée de l'étude.....	40
Figure 5: Suivi mensuel du taux d'hémoglobine en fonction du bras de traitement et de la population.....	42
Tableau 1 : Calendrier des activités.....	25
Tableau 2: Résumé du régime des trois bras de médicament.....	27
Tableau 3: Caractéristiques démographiques, cliniques et de laboratoire des élèves à l'inclusion.....	34
Tableau 4: Les événements indésirables liés au traitement pendant les 3 jours de l'administration de la 1ère dose (Septembre 2007) par bras.....	35
Tableau 5: Les événements indésirables liés au traitement pendant les 3 jours de l'administration de la 2ème dose (Novembre 2007) par bras.....	36
Tableau 6: La proportion des sujets avec 0, 1, 2, 3 épisode d'accès palustre par Bras au cours du suivi.....	37
Tableau 7: Incidence des accès palustres survenus dans les trois bras.....	39
Tableau 8: Evolution de la gamétocytémie en fonction du bras durant tout le suivi.....	41
Tableau 9: Répartition de la splénomégalie par mois en fonction du bras.....	43
Tableau 10: Le nombre de visites imprévues (VI) par bras de traitement au cours du suivi.....	44

Sommaire:

SOMMAIRE: 1

1. INTRODUCTION 1

1.1. JUSTIFICATION DE L'ETUDE: 4

2. OBJECTIF: 6

2.1. OBJECTIF PRINCIPAL: 6

2.2. OBJECTIFS SPECIFIQUES: 6

3. GENERALITES 7

3.1. DEFINITIONS: 7

3.1.1. PALUDISME: 7

3.1.2. LA CHIMIOPROPHYLAXIE: 7

3.1.3. LE TPI: 7

3.2. PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME: 8

3.2.1. CLINIQUE: 8

3.2.1.1. ACCES DE PRIMO INVASION: 8

3.2.1.2. ACCES PALUSTRE SIMPLE: 8

3.2.1.3. ACCES PALUSTRE GRAVE ET COMPLIQUE: 8

3.2.1.4. FIEVRE BILIEUSE HEMOGLOBINURIQUE: 9

3.2.1.5. PALUDISME VISCERAL EVOLUTIF: 9

3.3. LES ANTIPALUDIQUES: 9

3.3.1. DEFINITION:	9
3.3.2. CLASSIFICATION:	9
3.3.2.1. SCHIZONTICIDES ELECTIFS:	9
3.3.2.1.1. LES DERIVES QUINOLEIQUES:	9
3.3.2.1.1.1. AMINO-4-QUINOLEINES:	10
3.3.2.1.1.2. LES AMINO-ALCOOLS:	10
3.3.2.1.2. LES DERIVES DE L'ARTEMISININE:	11
3.3.2.2. LES INHIBITEURS DES ACIDES NUCLEIQUES:	11
3.3.2.2.1. ANTIFOLATES:	11
3.3.2.2.1.1. LES ANTIFOLIQUES:	11
3.3.2.2.1.2. LES ANTIFOLINIQUES:	11
3.3.2.2.2. LES NAPHTOQUINONES:	11
3.3.2.2.3. LES ANTIBIOTIQUES:	12
3.3.2.3. COMBINAISONS THERAPEUTIQUES ANTIPALUDIQUES	12
3.3.2.3.1. DEFINITION:	12
3.3.2.3.2. COMBINAISONS A BASE D'ARTEMISININE:	12
3.3.2.3.2.1. PRINCIPALES COMBINAISONS TESTEES AU MALI:	12
3.3.2.3.2.2. LES COMBINAISONS SANS ARTEMISININE:	14
3.4. PRODUITS DE L'ETUDE	15
3.4.1. LA SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE:	15

3.4.2.	L'AMODIAQUINE:	15
3.4.3.	L'ARTESUNATE:	16
3.4.4.	L'ACIDE ASCORBIQUE:	16
4.	METHODOLOGIE	18
4.1.	SITE DE L'ETUDE:	18
4.2.	TYPE D'ETUDE:	20
4.3.	PERIODE D'ETUDE:	20
4.4.	POPULATION D'ETUDE:	20
4.5.	CRITERES D'INCLUSION, DE NON INCLUSION ET D'EXCLUSION ...	20
4.5.1.	CRITERES D'INCLUSION:	20
4.5.2.	CRITERES DE NON INCLUSION:	20
4.5.3.	CRITERES D'EXCLUSION:	20
4.6.	ECHANTILLONNAGE ET CALCUL DE LA TAILLE:	21
4.7.	RANDOMISATION:	21
4.8.	REACTIFS ET MATERIELS AU NIVEAU DU SITE:	21
4.9.	LES DIFFERENTS EXAMENS EFFECTUES:	22
4.9.1.	EXAMEN CLINIQUE:	22
4.9.2.	TECHNIQUES DE LABORATOIRE:	22
4.9.2.1.	EXAMENS PARASITOLOGIQUES:	22
4.9.2.2.	EXAMENS HEMATOLOGIQUES:	23

4.10.	DEROULEMENT DE L'ETUDE:	23
4.10.1.	LE PREMIER POSTE OU POSTE D'IDENTIFICATION:	23
4.10.2.	LE DEUXIEME POSTE OU POSTE CLINIQUE:	23
4.10.3.	LE TROISIEME POSTE OU POSTE DE BIOLOGIE:.....	23
4.10.4.	LE POSTE D'ADMINISTRATION:	23
4.10.5.	LE SUIVI:.....	24
4.11.	PLAN DE L'ETUDE	25
4.12.	TRAITEMENTS:.....	26
4.12.1.	LES MEDICAMENTS DE L'ETUDE:	26
4.12.2.	TRAITEMENTS ASSOCIES:.....	27
4.12.3.	TRAITEMENTS DE REMPLACEMENT:	27
4.13.	EVALUATION DU PRODUIT DE L'ETUDE:.....	27
4.13.1.	METHODES DE MESURE DE L'EFFICACITE:	27
4.13.2.	TOLERANCE:	28
4.14.	MESURES DE SECURITE:.....	28
4.14.1.	DEFINITIONS:	28
4.14.2.	RECUEIL ET TRANSMISSION DES DONNEES	29
4.14.3.	SUIVI DES EVENEMENTS INDESIRABLES:	29
4.15.	METHODE DE GESTION ET ANALYSE DES DONNEES:.....	29
4.15.1.	CONSIDERATIONS ETHIQUES:	30

4.15.2. RISQUES ET MINIMISATION:	30
5. RESULTATS:	32
5.1. ASPECTS DEMOGRAPHIQUES ET AUTRES CARACTERISTIQUES DE BASE:	32
5.1.1. PROFIL DE L'ETUDE	32
5.1.2. CARACTERISTIQUES DE BASE:	34
5.2. INCIDENCE D'EVENEMENTS INDESIRABLES LIES AUX MEDICAMENTS :	35
5.3. INCIDENCE DES ACCES PALUSTRES:	37
5.3.1. REPARTITION DE LA PROPORTION D'EPISODE D'ACCES PALUSTRE PAR BRAS DE TRAITEMENT.	37
5.3.2. INCIDENCE DES ACCES PALUSTRES PAR GROUPE D'AGE / BRAS:	38
5.3.3. INCIDENCE DES ACCES PALUSTRES PAR BRAS DE TRAITEMENT:	39
5.4. EVOLUTION MENSUELLE DU TAUX DE PORTAGE DU P. FALCIPARUM AU COURS DU SUIVI	40
5.5. EVOLUTION DE LA GAMETOCYTEMIE SELON LES BRAS :	41
5.6. EVOLUTION DU TAUX D'HEMOGLOBINE EN FONCTION DU BRAS :	42
5.7. SUIVI MENSUEL DE LA SPLENOMEGALIE PAR BRAS DE TRAITEMENT	43
5.8. REPARTITION DU NOMBRE DE VISITES IMPREVUES PENDANT TOUTE LA DUREE L'ETUDE:	44
6. DISCUSSION:	45

7. Conclusion.....	49
8. RECOMMANDATIONS:.....	50
FICHE SIGNALETIQUE :	51
9. Références.....	54

1. INTRODUCTION

Le paludisme (palus = marais) ou malaria (= mauvais air) est une parasitose due à des hématozoaires du genre *Plasmodium*, transmise par des moustiques femelles du genre *Anophèles*.

Il réalise une maladie fébrile, hémolysante, constitue un fléau mondial.

En effet selon l’OMS, 3,3 milliards de personnes étaient exposées au risque de paludisme en 2006. Sur ce total, 2,1 milliards couraient un risque faible (moins d’un cas signalé pour 1000 habitants) et vivaient pour 97 % ailleurs qu’en Afrique. Au nombre de 1,2 milliard, les personnes exposées à un risque élevé (au moins un cas pour 1000 habitants) vivaient en majorité dans les Régions africaine (49 %) et de l’Asie du Sud-est (37 %) [1].

Selon le même rapport 2008 de l’OMS, on estime à 247 millions le nombre d’épisodes de paludisme en 2006, avec 85% des cas, ou 212 millions (152–287 millions), se sont produits dans la région Africaine. Quatre vingt pourcent (80%) des cas recensés en Afrique étaient concentrés dans 13 pays, et plus de la moitié au Nigéria, en République démocratique du Congo, en Ethiopie, en République-Unie de Tanzanie et au Kenya. Quatre vingt pourcent (80%) des cas observés en dehors de la région Africaine se sont produits en Inde, au Myanmar, au Bangladesh, en Indonésie, en Papouasie-Nouvelle-Guinée et au Pakistan. Selon le même rapport, on estime à 881 000 (610 000–1 212 000) le nombre de décès par paludisme en 2006, dont 91 % (801 000, fourchette 520 000–1 126 000) ont eu lieu en Afrique et 85 % chez les enfants de moins de cinq ans qui constituent avec les femmes enceintes la couche fragile.

Entre 30 et 50% des admissions hospitalières, 50% des consultations externes et 13 à 50% des absences scolaires pour des raisons médicales sont dus au paludisme dans les zones d’endémie palustre [2,3].

En effet selon le résultat des enquêtes menées auprès des ménages en Afrique en 2006, 38% en moyenne des enfants de moins de cinq ans ayant de la fièvre avaient reçu un traitement antipaludique. Cependant, malgré une forte augmentation de l’approvisionnement des services publics de santé en

Combinaison Thérapeutique à base d'Artemisinine (CTA) en 2006, 3% seulement des enfants malades avaient bénéficié de ce traitement plus efficace. C'est une lacune importante, dont on n'a pas réellement déterminé la raison [1]. Les estimations de l'incidence du paludisme s'appuient en partie sur le nombre de cas déclarés par les programmes nationaux de lutte antipaludique. Dans la plupart des pays, ce chiffre est loin d'être complet. Au total, les programmes nationaux de lutte antipaludique ont déclaré 94 millions de cas de paludisme en 2006, ce qui représente 37 % de l'incidence estimative à l'échelle mondiale. La proportion réelle d'épisodes de paludisme enregistrés par les programmes nationaux aurait été inférieure à 37 %, car dans certains pays, les cas déclarés englobent les patients chez qui le paludisme est diagnostiqué cliniquement alors qu'ils ne sont pas atteints de la maladie [1].

Au Mali, le paludisme est responsable de 37,5% des motifs de consultation dans les services de santé [4]. Il représente la première cause de décès des enfants de 0 à 5 ans et la première cause d'anémie chez les femmes enceintes [1]. Au CHU Gabriel Touré de Bamako, les formes graves de paludisme constituent la première cause des urgences pédiatriques dont 66% liées au neuropaludisme et 34% liées à l'anémie sévère palustre. Le taux de létalité global est de 16% et 94% des décès sont dus au neuropaludisme [5].

La prévalence de l'infection dépend de la pluviométrie et de la température et varie de 7,2% (en zone du Sahel) à 83,5% (en zone soudanienne) [6].

La résistance aux antipaludiques augmente régulièrement, elle est plus importante pour la chloroquine. Ainsi à Kollé de 25,8% en 1998 elle passe à 28,7% en 1999 (Teketé) [7],

Katilé avait trouvé 22,1% en 2000 à Bancoumana [8], et Djimdé et al avaient trouvé 22,6% à Mopti dans une étude publiée en 2003 [9]. Une étude faite entre 2003-2004 à Koumantou, à Sikasso avait trouvé une résistance de 90,5% à la chloroquine [10].

La résistance pour la sulfadoxine-pyriméthamine varie entre moins de 1% et 5,6% dans notre pays. Sogoba avait trouvé 2,8% à Sotuba [11], à Mantérou elle était de 5,6% en 2000 (Daou.) [12].

Plowe et al avait trouvé 3,4% à Bandiagara et 2,6% à Mopti en 1996 [13]; alors qu'en 1999 Djourte et al. avaient trouvé une efficacité pour la SP de plus de 99% au Mali [14]. Teketé et al avait trouvé 2% en 2002 et 3,4% en 2003 à Kollé [15].

La résistance pour l'Amodiaquine était de 11,5% en 2002 et 14,8% en 2003 à Kollé selon Teketé et al [15].

1.1. Justification de l'étude:

Depuis quatre décennies l'émergence et la propagation de la résistance des parasites aux antipaludiques les plus courants comme la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine représentent un handicap majeur dans la lutte contre la maladie. Pour limiter et prévenir la propagation de la chimiorésistance et protéger les nouvelles molécules antipaludiques, l'OMS a recommandé d'éviter la monothérapie au profit des combinaisons thérapeutiques [16]. Dans le cadre de l'évaluation de ces combinaisons antipaludiques, plusieurs études ont été menées ou sont en cours [17]. Elles testent l'efficacité de la combinaison des dérivés de l'artémisinine avec d'autres antipaludiques. Les nouvelles associations thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT, artemisinin-based combination treatment), éliminent le parasite très rapidement et permettent au malade de récupérer vite, avec peu d'effets secondaires, affirme l'OMS [16]. La majorité des stratégies de traitement est basée aujourd'hui sur les combinaisons (Artéméter+ Luméfantrine, AS/AQ ou AS/SP ...). Les avantages de l'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTAs) sont en relation avec ses propriétés et mode d'action propre au composé d'artémisinine qui sont entre autre : La réduction rapide et substantielle de la biomasse parasitaire, la résolution rapide des symptômes cliniques, l'action effective contre la résistance de *Plasmodium falciparum*, la réduction du portage de gamétocyte, l'absence de parasites résistants et peu d'effets négatifs rapportés. Quelques études réalisées à travers le monde ont montré une efficacité clinique et parasitologique AS+AQ au Nigeria et au Sénégal [18,19] chez des enfants âgés de 6-12 ans.

Au Mali plusieurs études ont été menées et prouvent l'efficacité cliniques et parasitologiques de ces combinaisons à base d'artémisinine [20,21,22]. Cependant ces combinaisons ont été rarement utilisées pour le traitement préventif intermittent (TPI) en Afrique ; de même jusqu'à nos jours aucune étude n'a été réalisée au Mali avec les CTAs dans le cadre du TPI. Rappelons que l'OMS ne préconise pas la chimioprophylaxie chez les enfants mais selon un rapport sur le paludisme en Afrique 2008 de l'OMS, la couverture moyenne des moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) dans les 18 pays où des enquêtes auprès des ménages ont été menées était bien inférieure à la cible de 80 %; seulement 34 % des ménages en possédaient une, 23 % des enfants de moins de cinq ans et 27 % des femmes enceintes

dormaient sous une moustiquaire [1]. Soulignons que l'impact du TPI avec la SP sur le paludisme s'est traduit par une réduction de 40% de l'incidence des accès palustres chez les enfants de moins de 10 ans à Kambila au Mali [23]. Le fardeau imposé par le paludisme a aussi pour effet de réduire l'accumulation de capital humain en compromettant la santé des enfants, leur fréquentation et réussite scolaire et leur développement cognitif. En conséquence la recherche de stratégies ciblées sur la réduction de l'impact du paludisme sur les enfants en âge scolaire s'impose. Nous nous sommes proposé d'étudier deux schémas de prévention de Septembre à Janvier de l'année scolaire 2007-2008.

2. Objectif:

2.1. Objectif principal:

Déterminer l'impact du traitement préventif intermittent avec les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (AS/SP ou AS/AQ) sur la morbidité palustre chez les enfants scolarisés de 6 – 13 ans à Kollé.

2.2. Objectifs spécifiques:

- Comparer le taux d'incidence des accès palustres chez les sujets qui ont reçu le TPI+ avec (AS/SP ou AS/AQ) et ceux du TPI – avec la (Vitamine C).
- Mesurer l'impact du TPI sur l'anémie.
- Mesurer l'impact du TPI sur les prévalences des formes sexuées et asexuées des parasites.
- Mesurer l'impact du TPI sur l'incidence des visites imprévues (VI).

3. GENERALITES

3.1. Définitions:

3.1.1. Paludisme:

C'est une érythrocytopathie fébrile liée à la présence de protozoaire appelé *Plasmodium* dans l'organisme. Les espèces pouvant être en cause sont le

- *P. falciparum* (qui cause une forme « maligne » du paludisme, ou fièvre tierce maligne car ayant une périodicité des recrudescences fébriles de 48heures),
- *P. malariae* (la cause du paludisme « bénin » quarte car ayant une périodicité des recrudescences fébriles de 72heures),
- *P. vivax* (qui cause une forme « bénigne » du paludisme ou fièvre tierce car ayant une périodicité des recrudescences fébriles de 48heures),
- *P. ovale* (qui cause une forme « bénigne » du paludisme ou fièvre tierce car ayant une périodicité des recrudescences fébriles de 48heures) n'est rencontré que dans certaines zones de l'Afrique inter-tropicale,
- *P. knowlesi* est proche génétiquement de *Plasmodium vivax*, et microscopiquement de *Plasmodium malariae*. Il se multiplie par 24heures, et capable d'entraîner de forte fièvre. Il a été découvert récemment chez l'Homme en Malaisie (mais était connu antérieurement chez le singe) [24].

3.1.2. La chimioprophylaxie:

C'est l'administration d'une substance chimique pour empêcher l'apparition d'une maladie ou de ses manifestations. La chimioprophylaxie antipaludéenne est essentielle à la protection contre le paludisme.

3.1.3. Le TPI:

Il consiste à administrer de doses curatives complètes d'un antipaludéen efficace à intervalle régulier défini à l'avance qui pourrait être fonction de la dynamique de la transmission.

C'est une stratégie qui a un double avantage (préventif et curatif) et constitue une méthode simple, maniable et donc très adaptée à notre contexte où les populations sont en majorité analphabètes.

3.2. Physiopathologie du paludisme:

Chez l'homme, on distingue le paludisme infection et le paludisme maladie. Le paludisme infection se traduit par le portage asymptomatique du parasite. Dans le paludisme maladie, il y a différente expression clinique du portage : la forme la plus classique est l'accès palustre simple, mais il existe une grande diversité de tableau clinique depuis l'accès palustre simple jusqu'au neuropaludisme mortel [25].

3.2.1. Clinique:

3.2.1.1. Accès de primo invasion:

Classiquement l'incubation est de 7 à 21 jours, elle est cliniquement muette. Le tableau est celui d'un embarras digestif fébrile. Il est fréquent chez les touristes et les jeunes enfants. Il se manifeste durant les premiers cycles de développement endoérythrocytaires du parasite.

3.2.1.2. Accès palustre simple:

Il est parfois précédé de prodromes : céphalées, nausées, herpes labial. Typiquement il est caractérisé par la périodicité des symptômes. Trois phases se succèdent :

- les frissons marquées par une forte température (>38°5),
- la chaleur, elle peut durer 3 à 4 h, accompagnée le plus souvent de céphalées, de douleurs abdominales,
- d'importantes sueurs avec une chute thermique.

Classiquement la fièvre tierce (survenant toutes les 48 h) est causée par *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* ; la fièvre quarte (survenant toutes les 72 h) est provoquée par le *P. malariae*.

3.2.1.3. Accès palustre grave et compliqué:

Seul *P. falciparum* est responsable de cette forme. Les sujets non immuns et les enfants de moins de 5 ans constituent la couche de prédilection. Il est dominé par les signes neurologiques: les troubles de conscience (de l'obnubilation au coma), les convulsions (avec une température dépassant souvent 40°), les troubles du tonus, l'abolition de réflexes ostéo-tendineux. Il peut s'accompagner de manifestations viscérales contribuant à l'aggravation du pronostic. Sans traitement l'évolution se fait inéluctablement vers la mort.

3.2.1.4. Fièvre bilieuse hémoglobinurique:

Elle survient le plus souvent chez des sujets en zone d'endémie avec des antécédents d'accès palustres et observant une prophylaxie et/ou des traitements intermittents par des amino-alcools.

Le début est brutal marqué par une hémolyse intra-vasculaire, une anémie, un ictère, une chute de tension. Il y a la présence de douleur intense en barre au niveau de la ceinture pelvienne, une oligurie avec des urines rouge-porto. La parasitémie peut être nulle ou modérée.

3.2.1.5. Paludisme viscéral évolutif:

Il est rencontré chez des sujets en zone d'endémie après une longue exposition aux infestations palustres. Les signes essentiels sont l'asthénie, l'anorexie, la splénomégalie et une modification des paramètres biologiques dont l'anémie.

Parfois chez l'enfant, il y a un retard staturo-pondéral.

Un traitement précoce et adapté permet une guérison clinique et biologique.

3.3. Les antipaludiques:

3.3.1. Définition:

Un antipaludique est un produit naturel ou de synthèse pouvant être administré par voie orale, parentérale ou rectale, à dose unique ou répétée, et qui permet de détruire le plasmodium ou de bloquer sa croissance afin de prévenir ou de guérir le paludisme.

3.3.2. Classification:

Les principaux antipaludiques actuels peuvent être classés selon leur mode d'action en deux catégories [26,27,28,29].

3.3.2.1. Schizonticides électifs:

Ce groupe comprend les dérivés quinoléiques et les dérivés de l'artémisinine.

3.3.2.1.1. Les dérivés quinoléiques:

Ces molécules interfèrent avec l'utilisation de l'hémoglobine dans la vacuole nutritive en inhibant la formation de l'hémozoïne.

3.3.2.1.1.1. Amino-4-quinoléines:

➤ **La chloroquine:**

Dosée à 100 mg de base de diphosphate de chloroquine (Nivaquine[®]), et 300 mg de base (nivaquine forte[®]).

Resorchin[®] et Aralen[®] dosés à 150 mg de base de diphosphate de chloroquine.

Il existe le sirop pour enfant dosé à 25 mg de base par cuillère mesure, ainsi que la forme injectable dosée à 100 mg de base pour 5 ml.

Le traitement est de 3 jours: 10 mg/kg/jour deux jours de suite (sans dépasser 600 mg/ jour), 5 mg/kg le troisième jour.

Cet antipaludique est le moins cher, mais son efficacité est compromise du fait de la chimiorésistance croissante.

➤ **Amodiaquine:** (Cf : produits de l'étude)

3.3.2.1.1.2. Les amino-alcools:

➤ **La quinine:** Elle se présente sous forme:

- de comprimé à base de chlorhydrate ou de sulfate de quinine (Quinine lafran[®], Quinimax[®]).

- d'ampoule injectable: à base de dichlorhydrate de quinine (paluject[®]), de formiate de quinine (quinoforme[®]), de gluconate de quinine (Quinimax[®]).

La posologie est de 25 à 30 mg/kg/jour (une dose toutes les 8 h par voie intraveineuse ou intra rectale). La forme injectable est le traitement de choix dans le paludisme grave.

➤ **L'halofantrine:**

Il se présente sous forme de comprimé dosé à 250 mg (Halfan[®]). Le traitement comporte 3 doses à 8 mg/ kg toutes les 6 heures.

Il est conseillé de renouveler la cure 7 jours plus tard pour éviter la rechute

➤ **La luméfantrine :**(Cf. combinaison artéméter + luméfantrine)

➤ **La mefloquine:**

Il s'agit de comprimés dosés à 250 mg (Lariam[®], Méphaquin[®]). La posologie est de 25 mg/kg en 3 prises séparées de 8 h.

3.3.2.1.2. Les dérivés de l'artémisinine:

Cette nouvelle classe d'antipaludiques de type peroxyde interfère aussi avec l'utilisation de l'hémoglobine par libération de radicaux libres, toxiques pour le parasite. Les dérivés de l'artémisinine ont une action gametocytocide, qui réduit la transmission et limite les risques de voir émerger des résistances.

- **Artésunate** :(Cf. chapitre produit de l'étude).
- **Artéméther** :(Cf. chapitre combinaisons thérapeutiques au Mali).

3.3.2.2. Les inhibiteurs des acides nucléiques:

Encore appelés anti métabolites, ils bloquent la division du noyau de l'hématozoaire. Ce groupe comprend les antifolates, les naphthoquinones et les antibiotiques.

3.3.2.2.1. Antifolates:

Ce sont des inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique. On distingue les antifoliques et les antifoliniques.

3.3.2.2.1.1. Les antifoliques:

Ils inhibent la dihydroptéroate synthétase (DHPS) qui est une enzyme intervenant dans la synthèse d'acide folique. Les produits essentiels sont la sulfadoxine, le Sulfalène ou Sulfamethoxyypyrazine (famille des sulfamides) qui associés à la pyriméthamine constituent une arme thérapeutique majeure contre le paludisme. (Exemple : la sulfadoxine/pyriméthamine (Fansidar®) et Metakelfin® pour le Sulfalène/pyriméthamine).

➤ **Dapsone :**

En association avec le Chlorproguanil donne un antipaludique du nom du LAPDAP™ très efficace contre le paludisme simple.

3.3.2.2.1.2. Les antifoliniques:

Il s'agit essentiellement du proguanil (paludrine® dosé à 100 mg par comprimé), et la pyriméthamine (daraprim®). Ils agissent au niveau de la voie de synthèse des folates, qui sont essentiels à la biosynthèse des acides nucléiques. Les antifoliniques inhibent la dihydrofolate réductase (DHFR) qui produit l'acide folinique.

3.3.2.2.2. Les naphthoquinones:

L'Atovaquone est un inhibiteur puissant des fonctions mitochondriales en bloquant la chaîne de transfert d'électrons au niveau de son enzyme-clé, la dihydroorotate déshydrogénase (DHOdase). Elle a peu d'impact thérapeutique lorsqu'elle est

utilisée seule. En combinaison avec un antimétabolite (proguanil), on observe une intéressante synergie d'action grâce à une inhibition séquentielle de la synthèse des pyrimidines. Une originalité de l'association Atovaquone-proguanil est son action sur les stades hépatocytaires de *P. falciparum*.

3.3.2.2.3. Les antibiotiques:

Il s'agit essentiellement des cyclines : la Doxycycline (doxy 100, 200[®]), ou la vibramycine[®], en traitement curatif elle est administrée à 200 à 400 mg/j en une prise, en chimioprophylaxie 100 mg/j, de la clindamycine et l'érythromycine. La dapsons est aussi un antibiotique qui a une activité antipaludique.

3.3.2.3. Combinaisons thérapeutiques antipaludiques²⁹

3.3.2.3.1. Définition:

Selon l'OMS une combinaison thérapeutique d'antipaludiques est l'usage simultané de 2 ou plusieurs schizontocides sanguins ayant des modes d'actions et des cibles biochimiques différentes au niveau du parasite.

Il y a deux sortes de combinaisons:

La combinaison libre, c'est la co-administration de deux médicaments distincts.

La combinaison fixe, c'est la co-formulation de deux principes actifs sous une même forme galénique.

3.3.2.3.2. Combinaisons à base d'artémisinine:

3.3.2.3.2.1. Principales combinaisons testées au

Mali:

➤ Artésunate + chloroquine:

Au Mali, à Bancoumana, une étude incluant cette combinaison a montré une guérison parasitologique de 89,2% à J14 [20].

Globalement l'efficacité de cette combinaison était moins bonne que les autres CTAs concomitamment testées (AS/AQ, AS/SP).

➤ Artésunate + amodiaquine:

L'étude menée à Bougoula Hameau, Sikasso par le MRTC (Djimde et al. 2008) a trouvé une efficacité > 95% au Jour 28.

Le recours à cette association est envisageable dans les zones où l'amodiaquine reste efficace. Cependant l'évolution de la résistance à l'amodiaquine ainsi que les effets indésirables qu'elle pourrait susciter doivent être surveillée de près.

➤ **Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine:**

Cette combinaison est peu utilisée dans les politiques nationales de lutte contre le paludisme. Cependant une étude réalisée par le MRTC (Djimde et al.2008) à Bougoula Hameau, Sikasso trouvait une efficacité > 95% au Jour 28.

➤ **Artésunate + méfloquine:**

Elle est utilisée comme traitement de première intention depuis plusieurs années dans maintes régions d'Asie du sud-est [30,21]. Cette association est plus efficace que la monothérapie par la Méfloquine. Elle demande néanmoins une surveillance du traitement à cause des effets indésirables graves que la méfloquine pourrait causer. En outre sa longue demi-vie serait susceptible d'entraîner une sélection de souches résistantes dans les zones de fortes transmissions. Une étude réalisée par le MRTC (Sagara et collaborateurs) en 2004-2005 à Kambila, Kati trouvait une efficacité >95% au Jour 28 [21].

➤ **Artésunate + sulfamethoxypyrazine-pyriméthamine:**

Une étude réalisée par le MRTC (Sagara et al. 2006) en 2003-2004 à Sotuba, Bamako trouvait une efficacité >98% au Jour 28 [22].

➤ **Artémether + Luméfantrine: (AL)**

Le coartem est une association stable de deux substances actives, l'Artémether, un dérivé de l'artémisinine, et la Luméfantrine, une substance analogue par sa structure et sa pharmacologie aux antipaludéens halofantrine et méfloquine.

L'artémether possède une action schizonticide et gaméticide. Il est caractérisé par une action rapide et un temps de demi-vie de deux heures environ.

La luméfantrine a une action schizonticide, un temps de demi-vie de deux à trois jours. La combinaison à moins d'effets secondaires.

Chez la femme enceinte, l'innocuité de cette association doit encore faire l'objet d'investigations approfondies.

Du fait de son profil efficacité/ risque, AL est un bon candidat pour devenir le médicament de premier choix pour le traitement stand-by, c'est-à-dire en cas d'infection survenant malgré une prophylaxie bien conduite du paludisme à *P. falciparum* non compliqué.

Presque la plupart des études ci-dessus avaient utilisé cette combinaison comme comparateur.

3.3.2.3.2.2. Les combinaisons sans artémisinine:

➤ **Chloroquine + Sulfadoxine-pyriméthamine :**

Des études sur cette association ont été menées en Gambie et en Papouasie-Nouvelle-Guinée. Son efficacité dépendrait du niveau de résistance à chacun des constituants. Ainsi dans les zones de forte chloroquinorésistance, cette association n'est guère plus rentable que la monothérapie par la SP.

➤ **Amodiaquine + Sulfadoxine-pyriméthamine:**

Dans certains pays d'Afrique de l'ouest et d'Afrique centrale où l'amodiaquine est plus sensible que la chloroquine [31, 32], cette combinaison pourrait s'avérer plus efficace que la monothérapie par la SP et moins coûteuse que les combinaisons à base d'artémisinine. Cependant l'innocuité de l'amodiaquine utilisé en prophylaxie a été compromise depuis que des réactions indésirables graves ont été observées chez des patients de sexe masculin âgés de plus de 40 ans [33, 34, 35]. Il reste néanmoins utilisé dans bon nombre de pays sans que des réactions graves aient été observées.

➤ **Sulfadoxine-pyriméthamine / méfloquine:**

Suite aux risques de réactions indésirables graves dont cette association pourrait faire l'objet, elle n'est plus recommandée depuis 1990 pour un usage général dans le cadre de programmes de lutte antipaludique, ni à titre prophylactique, ni à titre thérapeutique.

➤ **Sulfalene-pyriméthamine / amodiaquine:**

Cette combinaison a prouvé son efficacité dans une étude menée à Sotuba et Kambila en 2005-2006 au Mali³⁶.

➤ **Atovaquone / proguanil: (MALARONE®)**

Cette combinaison a prouvé son efficacité contre les souches chloroquinorésistantes de *P. falciparum* à travers des études menées en Thaïlande qui ont montré un taux de guérison entre 94 à 100% [37, 38]. Cependant son coût élevé et sa faible disponibilité limitent son accessibilité.

➤ **Quinine + doxycycline:**

Cette association est envisageable dans les zones où la quinine présente une baisse de sensibilité.

3.4. Produits de l'étude

3.4.1. La Sulfadoxine-pyriméthamine:

Ce composé médicamenteux a été choisi comme remplaçant de la CQ utilisée en première intention pour le traitement du paludisme non compliqué dans plusieurs pays de l'Afrique de l'Est et du Centre. L'avantage de la SP se définit par son faible coût, son simple dosage, son utilisation facile chez les femmes enceintes et la rareté de ses effets secondaires néfastes. Bien que le médicament ait été utilisé au Malawi pendant plusieurs années en première intention, le niveau de résistance aux parasites reste encore peu élevé [39]. Les médicaments contenant les sulfamides en l'occurrence la SP et le Cotrimoxazole sont connus comme étant responsables d'une variété de réaction telles que les rashes, les désordres au niveau du foie et de la moelle osseuse. D'autres manifestations graves existent, mais sont très rares. Il s'agit entre autre des réactions cutanées comme, l'érythème multiforme, le syndrome de Steven Johnson et de Lyell (toxidermie nécrotique) [40,41]. Les antécédents d'effets cutanés indésirables rapportés sont de 1 cas sur 10 millions d'expositions [42] à 1 cas sur 4.900 expositions [41]. Ces estimations sont basées le plus souvent sur des voyageurs américains et européens ayant utilisés la SP de façon hebdomadaire en chimioprophylaxie.

3.4.2. L'Amodiaquine:

L'amodiaquine (AQ) est une amino 4-quinoléine apparentée à la CQ. Chez les sujets prenant ce médicament en chimioprophylaxie hebdomadaire, il a été rapporté des cas d'agranulocytose, de granulocytopenie [35,43], d'hépatite [44,45] avec des niveaux d'aspartate d'aminotransferase augmentés dans le sérum [46]. Ainsi 2 cas d'hépatite mortelle est survenue au Bénin au cours d'un traitement curatif avec (AS/AQ) [47]. Cependant une étude récente de revue de la littérature sur l'AQ utilisée dans le traitement du paludisme non compliqué n'a trouvé aucune augmentation des effets secondaires comparés à la SP et à la CQ. Les effets aduerses rencontrés étaient mineurs ou modérés sans aucune menace pour la vie [48]. Une étude multicentrique dans trois pays africains n'a trouvé aucun cas d'hépatite clinique parmi les enfants de plus de 10 ans recevant ou AQ ou AQ/AS, et aucun événement adverse en relation avec AQ n'est survenu, mais 6% des enfants ont développé une neutropénie (compte des neutrophiles < 1000 microlitres) et 60% des enfants ont une

réduction dans la série des neutrophiles [43]. Dans une étude incluant des enfants Tanzaniens de 6–59 mois, aucun effet adverse grave lié à l'AQ n'a été trouvé, et la proportion de patients avec neutropénie était inférieure à celle observée chez les enfants recevant la SP [49].

Dans beaucoup de localités à chloroquino-résistance élevée, l'AQ a été trouvée plus efficace que la CQ pour le traitement du paludisme simple [31,50].

3.4.3. L'Artésunate:

C'est un schizontocide typique pour toutes les souches et espèces de plasmodium. L'artésunate est pourvu d'un pont peroxyde qui s'ouvre à l'intérieur de la vacuole digestive des parasites en générant l'oxygène à l'état de naissance. Il se forme en même temps des radicaux libres.

Les deux phénomènes exercent une action cytotoxique directe menant à la destruction des structures membraneuses des parasites.

Administré par voie orale, l'absorption de l'artésunate est rapide, il arrive aux concentrations maximales après 45 à 90 minutes, il est métabolisé en dihydroartémisinine qui a aussi une action antipaludique. Le temps de demi-vie d'élimination est d'environ de 1 à 2 heures.

La liaison protéique chez l'homme est de l'ordre de 50% [51].

3.4.4. L'Acide ascorbique:

L'acide ascorbique est un antiscorbutique, le scorbut est une maladie provoquée par une carence en vitamine C et dont les symptômes vont d'une perte de poids à des hémorragies au niveau des gencives (les dents se déchaussent et tombent.), des reins, des intestins...

En effet, il renforce les défenses naturelles de l'organisme (dans les états grippaux notamment; antifatigue..), augmente l'absorption du fer et pourrait interagir avec le fer "libre" et entraîner des manifestations toxiques en cas de surcharge en fer [52] ; il a un rôle important dans la régulation de la synthèse en cholestérol [53].

Des études cliniques ont montré que la consommation de Vit C n'augmente pas [54,55,56] et même diminue [57] l'incidence de calculs rénaux et qu'il n'a pas d'effet mutagène [58,59].

Selon des études réalisées en 1967 et 1993 une supplémentation en acide ascorbique diminue la sévérité des symptômes chez les enfants atteints d'autisme [60]. La tolérance intestinale désigne la quantité d'acide ascorbique absorbable

pendant un temps donné, la quantité non absorbée est éliminée par les selles.
Le besoin journalier est 75mg chez la femme, 90mg chez l'homme et 20mg chez l'enfant de moins de 12 ans [61]

4. Méthodologie

4.1. Site de l'étude:

Cette étude a été conduite à Kollé, au Mali.

Kollé est un village rural fondé vers 1920 par un agriculteur, Wantrabakoro CAMARA. Il fut au départ un hameau de culture du nom de N'Balandougou puis petit à petit rejoint par les gens, le hameau devient un village dénommé Kollé dont le fondateur fut le premier chef. Après lui seize chefs se sont succédé tous Camara dont l'actuel Manfa depuis 2001.

Il est situé à 57 Km de la capitale (Bamako) dans la savane nord soudanienne du Mali au sud ouest de Bamako. Limité au sud par le fleuve Niger, il est distant de ce dernier de 9 Km.

La population est essentiellement constituée de Malinkés en majorité musulmans, est estimée à 2500 habitants [62]. On y trouve d'autres ethnies (Bambaras, Peulhs, ...) qui cohabitent et tissent des liens étroits entre elles. L'agriculture, l'élevage et le petit commerce représentent les principales activités économiques du village.

Le village est situé sur une plaine d'environ 5020 hectares avec des zones inondée et exondée. Son climat de type soudanien se subdivise en deux saisons distinctes au cours de l'année. L'une pluvieuse de juin à novembre avec un maximum de pluie en août et septembre et l'autre sèche, allant de décembre à mai. Cette dernière se subdivise à son tour en période fraîche (décembre- février) et une période chaude (mars-mai).

Sur le plan éducatif, le village dispose d'une medersa privée composé d'un 1^{er} et 2^e cycle créée entre 1981-1982 par El Hadj Yacouba CAMARA qui a joué un rôle important dans l'avènement de l'islam dans le village, et fut son premier Directeur.

Actuellement la medersa est administrée par un de ses fils El Hadj Faricou qui est aussi l'Imam du village ; d'une école primaire d'enseignement publique créée en 1995 son premier et unique directeur est Mr Abdoulaye TRAORE.

Sur le plan sanitaire le village disposait d'un dispensaire avec une salle d'accouchement sous la responsabilité d'un infirmier et d'une matrone. Les activités du MRTC/DEAP ont commencé depuis 1993 à Kollé. Depuis Août 2002 les projets des équipes du MRTC ont renforcé les capacités de fonctionnement en termes de personnels, d'infrastructures, d'équipements et de la gratuité des soins et médicaments

En 2007 le MEDRU/MRTC/DEAP a construit un centre de recherche sur le paludisme avec toutes les commodités et d'un laboratoire relativement bien équipé.
Le village dispose de six forages dont cinq en bon état et d'une mosquée.
La transmission du paludisme y est saisonnière avec une allure hyper-endémique sur une courte saison de 3 à 4 mois.

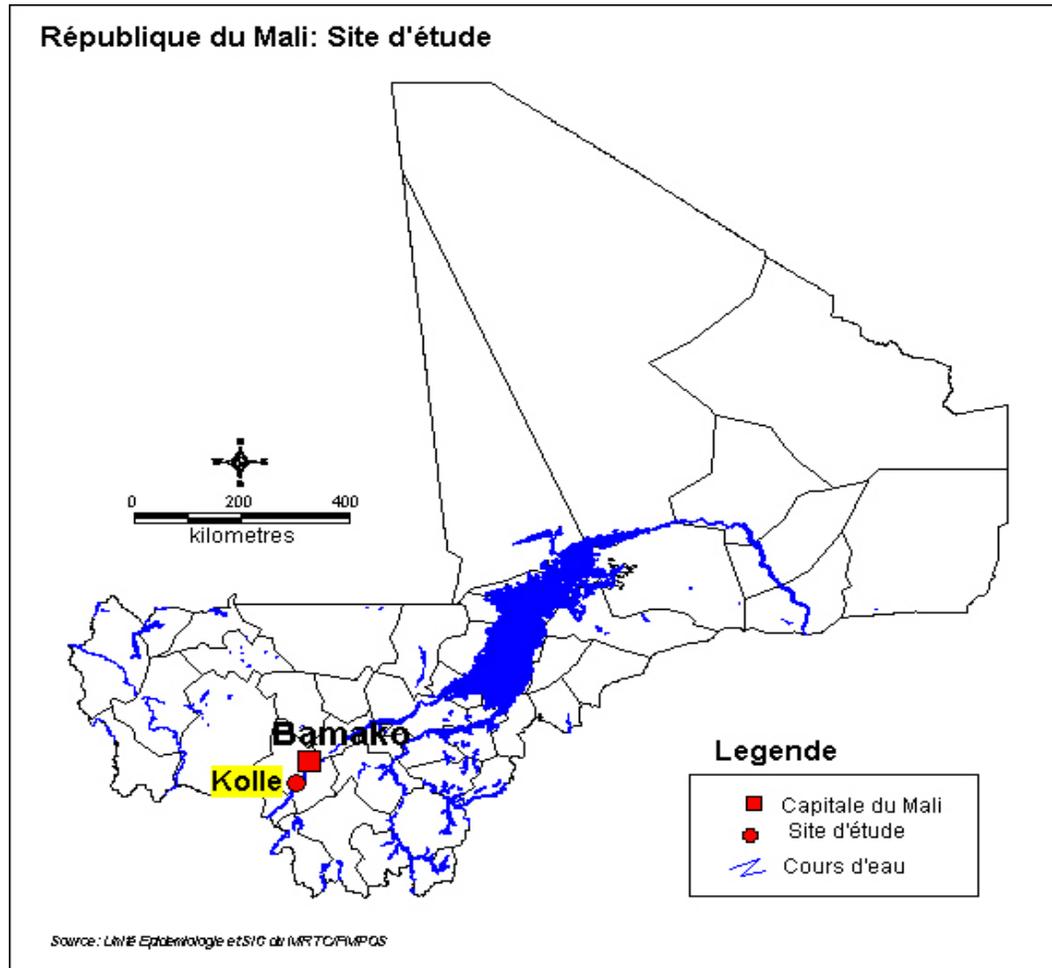


Figure 1: Carte du Mali (Position du site d'étude, Kollé)

4.2. Type d'étude:

Il s'agissait d'un essai clinique randomisé ouvert de traitement préventif intermittent, comparative avec deux bras de traitement actif, AS/SP ou AS/AQ et un bras témoin (Acide ascorbique). Deux doses ont été administrées à 2 mois d'intervalle.

4.3. Période d'étude:

L'étude s'est déroulée pendant une année scolaire avec un suivi actif entre septembre 2007 à janvier 2008.

4.4. Population d'étude:

L'étude a porté sur les élèves de l'école primaire de Kollé.

4.5. Critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion

4.5.1. Critères d'inclusion:

Etaient inclus dans cette étude les élèves présentant les caractéristiques suivantes:

- ✓ âgés de 6 ans à 13 ans,
- ✓ fréquenter l'école,
- ✓ résidant de Kollé,
- ✓ aptitude à respecter les jours de visites pendant le suivi actif.
- ✓ absence d'antécédents de réaction d'hypersensibilité aux différents médicaments de l'étude.
- ✓ obtenir un consentement éclairé signé par un parent / tuteur légal.

4.5.2. Critères de non inclusion:

- ✓ présence de signes de paludisme grave ou compliqué (WHO 2000),
- ✓ pathologie concomitante sévère, ou qui nécessitait un suivi médical incompatible avec l'étude,
- ✓ participation à toute autre étude de recherche.

4.5.3. Critères d'exclusion:

- ✓ retrait de consentement,
- ✓ décès,
- ✓ cas de vomissement > 2,
- ✓ refus de se soumettre au protocole de l'étude.

4.6. Echantillonnage et calcul de la taille:

Le calcul est basé sur l'assumption d'égalité en efficacité des deux combinaisons avec un risque $\alpha = 5\%$ et une puissance de 80%, sachant que l'incidence du paludisme était de 20% d'après le registre de consultation de Kollé, nous nous sommes fixés comme objectif de le réduire de 15%.

Un total de 264 sujets étaient nécessaires, soit 80 dans chaque bras. En tenant compte de 10% de perdu de vue ou dossier non exploitable, nous avons besoin de 291 sujets.

4.7. Randomisation:

La liste de randomisation a été générée avec un ordinateur.

Chaque patient a reçu un numéro accompagné d'une lettre (**A=AS/SP**, **B=AS/AQ** et **C=Acide ascorbique**) indiquant le bras de traitement attribué par ordre chronologique d'inclusion et par classe (1ère Année à la 6ème Année) selon la liste de randomisation prédéfinie. La personne désignée à l'attribution du traitement complétait une fiche de suivi d'administration du médicament, inscrivant le numéro/traitement alloué, son initial et le nombre précis de comprimés de chaque produit administré par prise et l'heure de l'administration dans le cahier d'observation. Chaque élève était identifié durant toute l'étude par son numéro d'inclusion.

Tous les produits de l'étude étaient administrés en thérapie ouverte.

4.8. Réactifs et matériels au niveau du site:

❖ Au poste d'identification :

Registre de recensement actualisé, bics, cahiers, règle, ardoise, crayon, taille crayon, craie...

❖ Au poste de suivi clinique:

Thermomètre, pèse personne, stéthoscope, otoscope, abaisse langue, blouses, gants en latex, tampons d'alcool, garrot, poubelle, cahier d'observation, bics....

❖ Au poste biologique :

Coton sec, alcool à 70°, vaccinstyles, marqueurs indélébiles, lames porte-objet dégraissées, eau distillée, éprouvettes, colorant de Giemsa, minuterie, cuve à coloration, microscope binoculaire, huile d'immersion, compteur, râtelier, scotch, garrot, papiers confettis, portoirs, poubelles, blouses, registres, bics, crayons ...

❖ **Au poste d'administration de médicaments :**

- Produits de l'étude, glacière, bols et autres médicaments pour traiter les pathologies diverses éventuelles.

4.9. Les différents examens effectués:

4.9.1. Examen clinique:

Il comprenait l'interrogatoire et l'examen physique. La recherche de la splénomégalie était faite selon la classification de Hackett [63].

- Stade **0** : rate non palpable même à l'inspiration profonde,
- Stade **1** : rate palpable en inspiration profonde,
- Stade **2** : rate palpable en respiration normale sur la ligne mamelonnaire gauche ne dépassant pas une ligne horizontale passant à égale distance entre le rebord costal et l'ombilic,
- Stade **3** : rate descendant en-dessous de cette ligne, sans dépasser la ligne horizontale passant par l'ombilic,
- Stade **4** : rate dépassant cette dernière ligne mais ne franchissant pas l'horizontale passant à égale distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne,
- Stade **5** : rate descendant en-dessous de cette ligne.

Les résultats étaient reportés dans un cahier d'observation individuel conformément aux objectifs de l'étude.

4.9.2. Techniques de laboratoire:

4.9.2.1. Examens parasitologiques:

La recherche de plasmodies était effectuée par un prélèvement de sang capillaire à la pulpe du doigt à l'aide d'un vaccinostyle stérile à usage unique pour confectionner une goutte épaisse, un frottis mince et un confetti conservé pour des analyses futures.

La goutte épaisse a servi à déterminer les indices plasmodiques (IP), gamétocytaire (IG) et la densité parasitaire (DP). Le frottis mince a servi à identifier l'espèce plasmodiale. La lecture des lames était réalisée à l'aide d'un microscope optique binoculaire par l'équipe de recherche sur place. Elle nous permettait d'évaluer la densité parasitaire à J0 et durant tout le suivi selon la formule suivante :

Parasitémie par microlitre = (nombre de parasites asexués / 300 leucocytes) x 7500.

Une lame était classée comme étant négative lorsque l'examen de 100 champs microscopiques du frottis épais ne révélait aucune forme asexuée de *P. falciparum*.

La présence des gamétocytes de *P. falciparum* était comptée indépendamment des formes asexuées.

4.9.2.2. Examens hématologiques:

Le taux d'hémoglobine était évalué avec un appareil (Hemocue^R) aux jours 0, et lors de chaque visite mensuelle après une piqûre de la pulpe du doigt indemne de toute pathologie. L'hémoglobine était aussi dosé lors des visites irrégulières des sujets présentant des signes de paludisme.

4.10. Déroulement de l'étude:

L'étude s'est déroulée sur le site avec quatre postes de travail :

4.10.1. Le premier poste ou poste d'identification:

Il était composé de trois guides dont un lettré. Ce poste était chargé de l'identification des élèves convoqués à partir de leur carnet d'étude en fonction de leur classe. Les guides étaient chargés aussi de retrouver les volontaires absents pendant les jours de suivi actif.

4.10.2. Le deuxième poste ou poste clinique:

Ce poste était occupé par un médecin chargé de l'interrogatoire, de l'examen physique (inspection, palpation, auscultation) et de l'obtention du consentement du sujet répondant aux critères d'inclusion (parent ou tuteur), en présence d'un témoin impartial. Après consentement le médecin remplissait le cahier d'observation après un examen clinique approfondi. Les sujets non inclus malades étaient traités sur place et gratuitement.

4.10.3. Le troisième poste ou poste de biologie:

Il était occupé par un interne en médecine et d'un technicien de laboratoire sous la supervision d'un pharmacien. Ce poste s'occupait de la réalisation des gouttes épaisses, du frottis mince, leur coloration et lecture, la réalisation des confettis et la détermination du taux d'hémoglobine.

4.10.4. Le poste d'administration:

Il était occupé par un pharmacien. Ce poste s'occupait de l'administration de tous les médicaments de l'étude et aussi le remplissage des fiches d'administration dans le cahier d'observation. Ce poste servait aussi à distribuer les fournitures scolaires (cahier, bic, règle, crayon, taille crayon, ardoise, craie..) après la prise du médicament à l'inclusion.

4.10.5. Le suivi:

Après l'enrôlement au jour 0, les sujets ont été suivis activement au jour 0, 1, 2, 30, 60, 61, 62, 90 et 120 sur invitation à la clinique et passivement tous les jours en cas d'événement indésirable. Pendant ces périodes de suivi (actif et passif), les gouttes épaisses, ainsi qu'une évaluation du taux d'hémoglobine étaient réalisées.

Les volontaires reçus en visites imprévues avec une goutte épaisse positive étaient traités conformément au protocole.

Les volontaires TPI + recevaient leurs molécules respectives et les volontaires TPI – étaient traités avec la SP.

4.11. PLAN DE L'ETUDE

Tableau 1 : Calendrier des activités

Evaluation	Suivi actif				
	M 0 Septembre	M1 Octobre	M2 Novembre	M3 Décembre	M4 Janvier
Consentement éclairé	✓				
Critère d'Inclusion/non – inclusion	✓				
Démographie	✓				
Antécédents Médicaux	✓				
Examen Clinique	✓	✓	✓	✓	✓
Prise médicamenteuse	✓		✓		
Goutte épaisse/Frottis mince/Confetti	✓	✓	✓	✓	✓
Hémoglobine	✓	✓	✓	✓	✓

4.12. Traitements:

4.12.1. Les médicaments de l'étude:

Les volontaires randomisés recevaient un des trois médicaments ; bras A : **AS / SP** (Artesunate 4 mg/kg aux Jour 0, 1 et 2 plus 25 mg/kg de Sulfadoxine et 1,25 mg/kg de Pyriméthamine en une seule dose à J0) ou bras B : **AQ / AS** (Artesunate 4 mg/kg aux Jour 0, 1 et 2 plus 10 mg/kg d'Amodiaquine aux jours 0, 1 et J2) ou bras C : **Vit C** (250mg/j d'Acide ascorbique au Jour 0,1 et 2)

L'administration a été réalisée en deux étapes :

- Une première dose était administrée en Septembre dans chacun des bras avec un suivi passif jusqu'à la rentrée des classes en Octobre.
- Une deuxième dose administrée dans chacun des trois bras en Novembre avec un suivi jusqu'en Janvier 2008.

Tous les médicaments de cette étude existent déjà au Mali dans les pharmacies privées pour le traitement du paludisme simple. Après administration du médicament, tous les sujets étaient observés pendant 60 minutes pour s'assurer qu'ils ne faisaient pas de réactions indésirables et aussi pour vérifier qu'ils ne vomissaient pas le médicament. Si un sujet vomissait au cours de la première demi-heure suivant l'administration, la même dose lui était re-administrée ; au delà une ½ dose complète était administrée. Pour tous les médicaments testés, le premier jour du traitement étant le J0, un examen clinique était effectué les Jours 1 et 2 après traitement. Les enfants ayant vomis à plusieurs reprises (>2) ont été exclus de l'étude mais pris en charge selon le jugement du médecin. En outre, de part la présence permanente des cliniciens au village, les sujets bénéficiaient d'un suivi passif de 24 heures / jour.

Tableau 2:Résumé du régime des trois bras de médicament.

Jour	Jour 0	Jour 1	Jour 2
Bras A	AS 4 mg/kg SP (25/1,25 mg/kg)	AS 4 mg/kg	AS 4 mg/kg
Bras B	AS 4 mg/kg AQ 10 mg/kg	AS 4 mg/kg AQ 10 mg/kg	AS 4 mg/kg AQ 10 mg/kg
Bras C	Vit C 250 mg	Vit C 250 mg	Vit C 250 mg

4.12.2. Traitements associés:

Selon l'intensité des signes cliniques, pouvaient être associés aux produits de l'étude : (antalgiques/ antipyrétiques, Paracétamol : 50 mg/kg/jour en 2 prises orales par 24 heures), un antihistaminique en cas de prurit ou un autre traitement pour un effet indésirable survenant au cours du traitement.

4.12.3. Traitements de remplacement:

Les volontaires du bras C étaient pris en charge avec la SP en cas d'accès palustre simple pendant toute la durée de l'étude.

4.13. Evaluation du produit de l'étude:

4.13.1. Méthodes de mesure de l'efficacité:

➤ Identification et comptage des parasites:

A partir du sang prélevé au bout du doigt à l'aide d'un vaccinostyle, les gouttes épaisses et frottis sanguins ont été confectionnés et colorés au May Grünwald-Giemsa ; La lecture des lames et le comptage des parasites ont été réalisés sur place.

➤ **Signes cliniques :**

- Température : la température axillaire en (°c) a été prise avec un thermomètre électronique (non corrigée).
- Symptômes cliniques: les signes suivants étaient recherchés systématiquement par l'enquêteur et décrits comme étant absents ou présents : céphalée, vomissement, douleur abdominale, diarrhée, symptômes respiratoires, ictère, asthénie, vertiges, anorexie, prurit, léthargie, notion de prise d'antipaludique.

Tout autre signe présent était décrit dans le cahier d'observation.

4.13.2. Tolérance:

La tolérance clinique et biologique était suivie tout au long de l'essai avec le recueil des événements indésirables. Des analyses biologiques ont été faites durant tout le suivi si indiqué d'un point de vue clinique.

4.14. Mesures de sécurité:

Tous les sujets ont été suivis pendant 5 mois afin de détecter un développement potentiel d'événements indésirables. Tous les événements indésirables ont été pris en charge jusqu' à résolution totale et enregistrés dans le cahier d'observation.

4.14.1. Définitions:

➤ **Événement indésirable:**

“Toute manifestation nocive et non voulue subie par une personne participant à un essai clinique, qu'elle soit considérée ou non comme liée aux médicaments de l'étude et quelle que soit la cause de cette manifestation”.

➤ **Événement indésirable grave:**

“Toute manifestation nocive et non voulue, subie par une personne participant à un essai clinique, quelle que soit la cause qui :

- entraîne le décès
- met en jeu le pronostic vital immédiat (c'est à dire qu'il y a risque réel de décès au moment de survenue de l'événement)
- entraîne l'hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation
- entraîne une invalidité ou incapacité permanente ou significative
- est une anomalie congénitale
- autre événement « médicalement important » de l'avis de l'investigateur.

4.14.2. Recueil et transmission des données

➤ **Événement indésirable non grave:**

Chaque événement indésirable non grave survenant au cours de l'étude était enregistré sur une page d'événement indésirable inclus dans le cahier d'observation. L'enquêteur précisait la date de survenue, la sévérité, les mesures correctrices mises en route et l'évolution; il donnait en outre son avis sur la relation possible avec le traitement étudié.

➤ **Événement indésirable grave:**

Chaque fois qu'il y avait un événement indésirable grave (EIG), l'enquêteur le transmettait conformément au protocole au promoteur de l'étude.

4.14.3. Suivi des événements indésirables:

L'enquêteur suivait l'évolution de tous les événements indésirables (clinique, biologique ou autre) jusqu'au retour à la normale ou jusqu'à consolidation de l'état du patient.

Toutes nouvelles informations pertinentes concernant l'EIG initial étaient décrites sur un formulaire par l'enquêteur et transmis à qui de droit conformément au protocole.

4.15. Méthode de gestion et analyse des données:

Les données étaient récoltées sur les documents sources et sur des cahiers d'observation. En fin de journée, le personnel vérifiait si les documents étaient au complet et apportaient des corrections si nécessaires.

Ces documents passaient la nuit dans des armoires fermées à clé.

L'étude était régulièrement monitorée par «un senior investigateur».

L'assurance de qualité (QA) des données a été observée à plusieurs niveaux :

- au niveau du personnel de laboratoire et clinique pour des besoins de complétude,
- au niveau de la gestion des données comme la double saisie,
- au niveau du contrôle des observations manquantes.

Les données ont été saisies utilisant le logiciel MS Access et analysées avec le logiciel SPSS.

Les tests (Chi² de Pearson ou la probabilité exacte de Fisher) pour les variables qualitatives et ANOVA pour les variables quantitatives ont été utilisés pour comparer les 3 bras de traitement.

L'incidence du paludisme a été calculée en densité/personne/mois de suivi et l'anémie a été définie comme un taux d'hémoglobine (< 11g/dl).

4.15.1. Considérations éthiques:

Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPCs) et les Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPLs) ont été bien observées, les directives du protocole ont été respectées conformément aux recommandations de la CIH (Conférence Internationale sur l'Harmonisation). Le protocole de recherche et une copie du consentement éclairé ont été soumis au comité d'éthique institutionnel et tout amendement ultérieur a été soumis à l'approbation de ce comité.

L'enquêteur a expliqué à chaque patient ou son représentant légal la nature de l'étude, son objectif, les procédures, sa durée prévue, ses risques et bénéfices potentiels et toute gêne qu'elle est susceptible de provoquer. Les parents des élèves ont été informés que la participation à l'étude était totalement volontaire, qu'ils pouvaient se retirer à tout moment et que le retrait du consentement n'affecterait en rien le traitement médical subséquent ni ses relations avec le médecin traitant. Le parent ou le représentant légal de l'élève a toujours signé la fiche de consentement éclairé après lecture de celle-ci par le témoin si ce dernier était illettré. Une traduction en langue locale a été faite pour les sujets incapables de lire et de comprendre le contenu.

4.15.2. Risques et minimisation:

➤ Paludisme persistant:

Les études antérieures ont prouvés l'efficacité des molécules utilisées donc nous avons prévu un nombre limité d'échec thérapeutique. Les rares cas de paludisme persistant étaient détectés à temps grâce au suivi et traiter conformément au protocole.

➤ Réactions adverses des médicaments utilisés:

Tous les médicaments de l'étude sont disponibles au Mali dans le secteur publique et privé. Ils ont tous une bonne sécurité d'emploi, s'ils sont utilisés correctement.

Le risque de réactions a été minimisé par un interrogatoire rigoureux notamment sur les antécédents médicamenteux de nos volontaires.

➤ Effets de la piqûre des doigts et du prélèvement veineux:

Les risques d'infection, d'évanouissement ont été minimisés grâce au respect des bonnes pratiques de laboratoires des praticiens.

4.15.3. Risque et Bénéfice:

Le ratio de risque - bénéfice était en faveur de la participation à cette étude car les risques d'infection ou d'évanouissement liés au prélèvement de sang était presque nuls. Alors que tous les volontaires ont bénéficié des meilleurs soins médicaux et un suivi correct. En plus, chaque volontaire ayant participé à cette étude aura contribué à la mise en place d'une stratégie en vue d'une meilleur politique de prévention au Mali, en Afrique voire dans le monde.

Financement de l'étude: cette étude a été financée par l'Université de Bamako en collaboration avec l'Unité d'Epidémiologie Moléculaire et de Chimiorésistance appliquée aux antipaludiques du Malaria Research and Training Center.

5. RESULTATS:

5.1. Aspects démographiques et autres caractéristiques de base:

5.1.1. Profil de l'étude

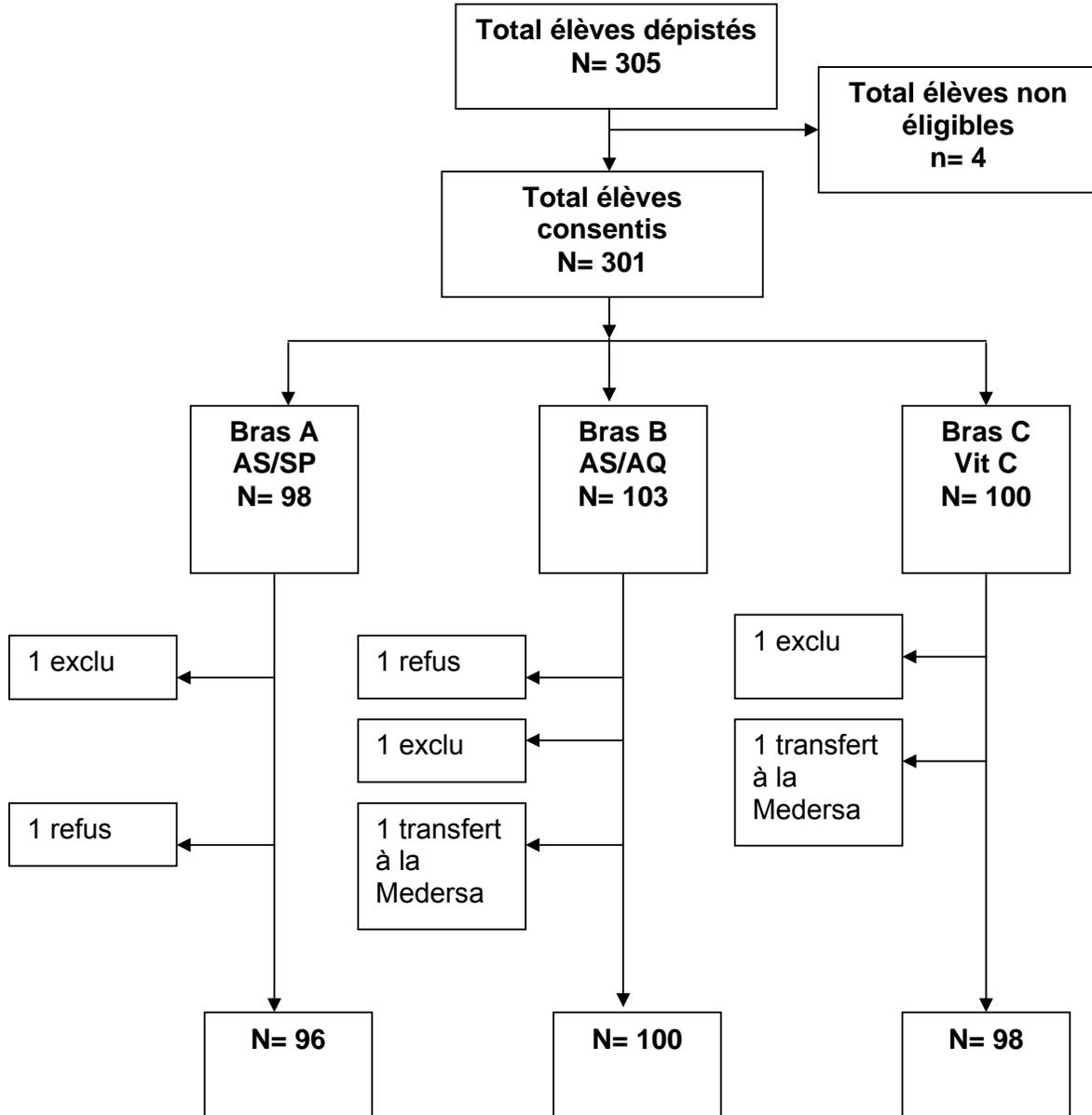


Figure 2 : Profil des volontaires entre les trois bras de traitements.

Dans le bras **AS /SP** nous avons enregistré 1 cas d'exclusion pour âge < 6 ans et 1 cas d'exclusion pour refus de raisons inconnues.

Dans le bras **AS/AQ** nous avons enregistré 1 cas d'exclusion pour non respect des jours de suivi, 1 cas de perdu de vue pour transfert à la medersa et 1 cas d'exclusion pour refus de se soumettre à la réalisation de goutte épaisse.

Dans le bras **Vitamine C** nous avons enregistré 1 cas d'exclusion pour non respect des jours de suivi et 1 cas de perdu de vue pour transfert à la medersa.

Nous avons enregistré un taux de perdus de vue de 0,7% mais il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les trois bras de traitement.

5.1.2. Caractéristiques de base:

Tableau 3: *Caractéristiques démographiques, cliniques et de laboratoire des élèves à l'inclusion.*

Caractéristiques/Bras traitement	AS/SP n=98	AS/AQ n=103	Vit C n=100	P
Age moyen en année	10,1 (6-13)	10,1 (6-13)	10,4 (7-13)	0,67
Sexe (%Féminin)	35,4	46,0	44,0	0,29
Poids moyen (Min- Max) Kg	26,5 (12-55)	26,3 (15-55)	27,5 (16-48)	0,54
Taux d'Hg (g/dl) Moyenne	11,4	11,3	11,2	0,73
Indice de portage (P.f %)	3,1	4,0	7,1	0,38
Splénomégalie (%)	21,9	15,0	19,4	0,44
Redoublants (%)	13,5	12,0	11,2	0,95

Toutes les caractéristiques de base étaient comparables dans les trois bras de traitement à l'inclusion.

5.2. Incidence d'évènements indésirables liés aux médicaments :

Tableau 4: Les évènements indésirables liés au traitement pendant les 3 jours de l'administration de la 1ère dose (Septembre 2007) par bras.

Evènements Indésirables	AS/SP n=98 (%)	AS/AQ n=103 (%)	Vit C n=100 (%)	P
Fièvre	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (2,00)	0,106
Céphalée	6 (6,12)	10 (9,71)	8 (8,00)	0,632
Vomissement	1 (1,02)	0 (0,00)	0 (0,00)	0,657
Douleur abdominale	6 (6,12)	2 (1,94)	0 (0,00)	0,022

Lors de la 1ère dose nous avons observé quatre types d'évènements indésirables, la douleur abdominale était significative plus élevée dans le bras AS/SP avec 6,12% contre 1,94% pour AS/AQ et 0% pour la Vitamine C. **p= 0,022.**

Tableau 5: Les évènements indésirables liés au traitement pendant les 3 jours de l'administration de la 2ème dose (Novembre 2007) par bras.

Evènements Indésirables	AS/SP n=96 (%)	AS/AQ n=102 (%)	Vit C n=97 (%)	P
Céphalées	3 (3,13)	14 (13,73)	4 (4,12)	0,006
Douleur abdominale	1 (1,04)	4 (3,92)	3 (3,09)	0,544
Diarrhée	0 (0,00)	2 (1,96)	0 (0,00)	0,331
Vomissement	0 (0,00)	1 (0,98)	0 (0,00)	--

Lors de la 2eme dose nous avons observé quatre types d'évènements indésirables, la céphalée était significative plus élevée dans le bras AS/AQ avec 13,73% contre 3,13% pour AS/SP et 4,12% pour la Vitamine C. **p= 0,006.**

5.3. Incidence des accès palustres:

5.3.1. Répartition de la proportion d'épisode d'accès palustre par bras de traitement.

Tableau 6: La proportion des sujets avec 0, 1, 2, 3 épisode d'accès palustre par Bras au cours du suivi

Bras	AS/SP n=96 (%)	AS/AQ n=100 (%)	VIT C n=98 (%)	P
Episode 0	79 (82, 29%)	71 (71, 00%)	52 (53, 06%)	0,02
Episode 1	16 (16, 67%)	28 (28, 00%)	38 (38, 78%)	0,002
Episode 2	1 (1, 04%)	1 (1, 00%)	7 (7, 14%)	0,019
Episode 3	0 (0, 00%)	0 (0, 00%)	1 (1, 02%)	--

Nous avons trouvé une différence statistiquement significative de la proportion des sujets avec 0, 1, 2, 3 épisode d'accès palustres entre **AS/SP**, **AS/AQ** comparée respectivement à la **Vitamine C** ($p < 0,05$). Cette proportion était plus élevée dans le bras **Vitamine C** que dans les bras (**AS/SP**, **AS/AQ**).

5.3.2. Incidence des accès palustres par groupe d'âge / Bras:

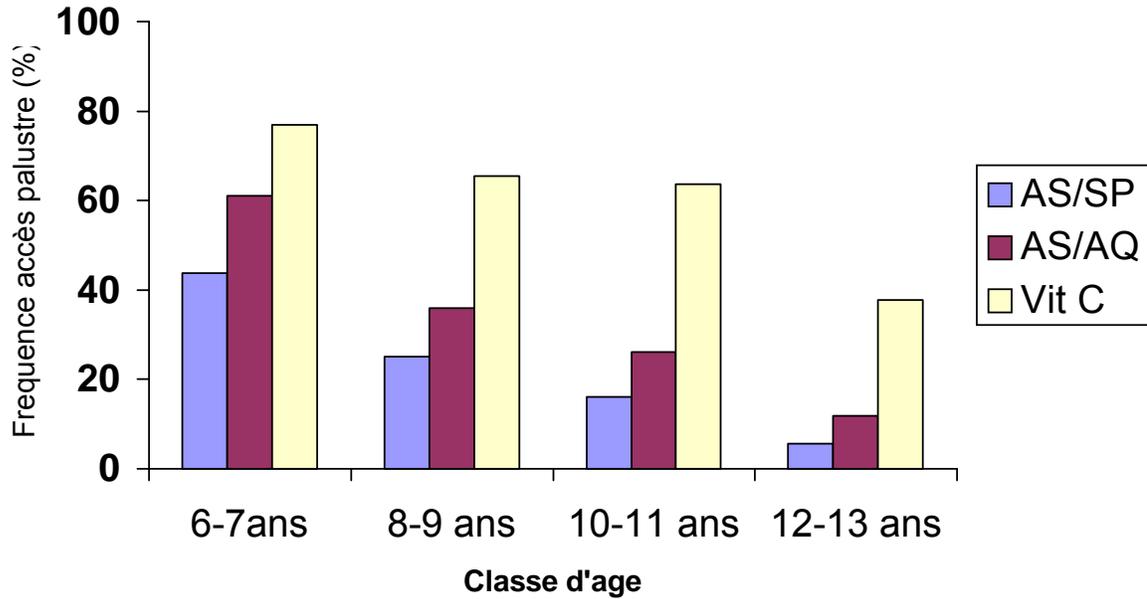


Figure 3: La fréquence des accès palustres selon la classe d'âge.

La fréquence des accès palustres était plus élevée chez les élèves de (6 -7 ans) et diminuait au fur et à mesure que l'âge augmentait. Elle était plus faible pour (AS/SP, AS/AQ) comparé à la Vitamine C.

5.3.3. Incidence des accès palustres par bras de traitement:**Tableau 7: Incidence des accès palustres survenus dans les trois bras.**

Bras	Nombre de cas	Temps suivis (Mois)	Densité d'incidence/ Personne/Mois	RR (IC=95%)	P
Vit C	46	81,11	0,57	--	--
AS/SP	17	83,72	0,20	0,36 (0,21 ; 0,62)	<0,001
AS/AQ	29	85,55	0,34	0,60 (0,38 ; 0,95)	0,03

Nous avons trouvé une différence statistiquement significative de la densité d'incidence du paludisme avec **0,20** épisode/pers/mois pour **AS/SP** et **0,34** épisode/pers/mois pour **AS/AQ** contre **0,57** épisode/pers/mois pour la **Vit C** **p< 0,05**.

L'efficacité protectrice contre le paludisme était de 64,20% [37,55 ; 79,47] pour **AS/SP** et de 40,23% [4,87 ; 62,45] pour **AS/AQ** comparé respectivement à la **Vit C**.

5.4. Evolution mensuelle du taux de portage du *P. falciparum* au cours du suivi.

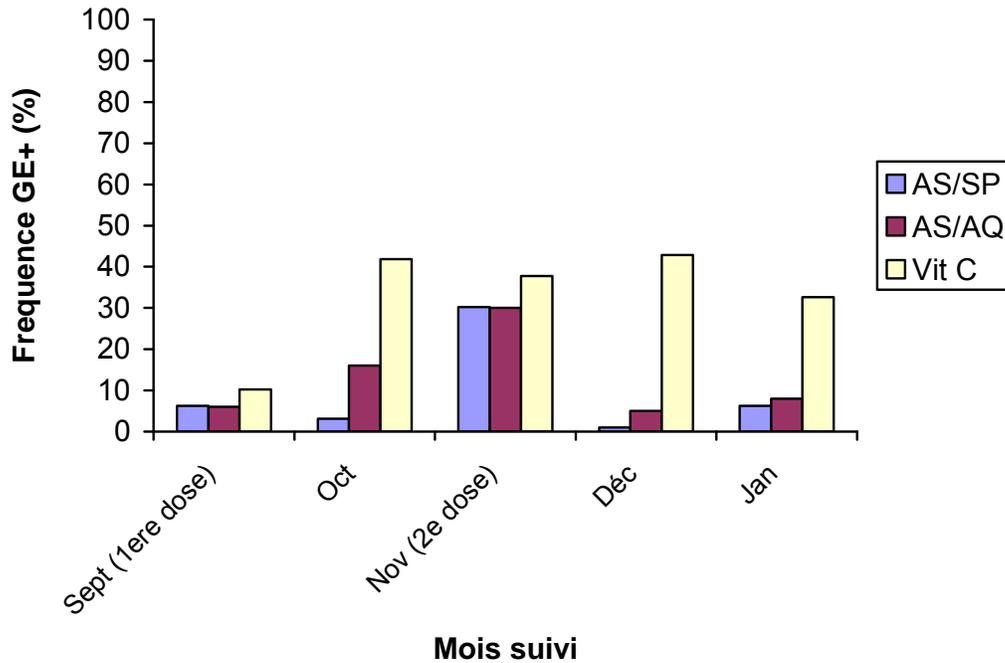


Figure 4: Le taux de portage mensuel du *P. falciparum* durant toute la durée de l'étude.

A l'inclusion nous avons observé une prévalence <10% dans les trois bras, un mois après la 1ere dose nous avons observé une nette différence entre AS/SP, AS/AQ et la Vitamine C. Au 2eme mois nous avons observé une augmentation de la prévalence dans les 3 bras. Après les deux doses cette différence persistait.

5.5. Evolution de la gametocytémie selon les bras :

Tableau 8: Evolution de la gametocytémie en fonction du bras durant tout le suivi.

Gametocytémie	AS/SP n=96 (%)	AS/AQ n=100 (%)	Vit C n=98 (%)	P
Septembre	4 (4,08)	2 (2,00)	5 (5,10)	0,498
Octobre	0 (0,00)	0 (0,00)	5 (5,10)	0,006
Novembre	5 (5,20)	4 (4,00)	8 (8,10)	0,436
Décembre	0 (0,00)	0 (0,00)	8 (8,10)	<0,001
Janvier	4 (4,16)	4 (4,00)	3 (3,06)	0,908

Seul pendant les deux mois (**Octobre / Décembre**) qui ont suivi l'administration des deux doses de TPI que nous avons noté une différence statistiquement significative de la gametocytémie entre **AS/SP**, **AS/AQ** comparé respectivement à la **Vitamine C** **p < 0,05**.

5.6. Evolution du taux d'hémoglobine en fonction du bras :

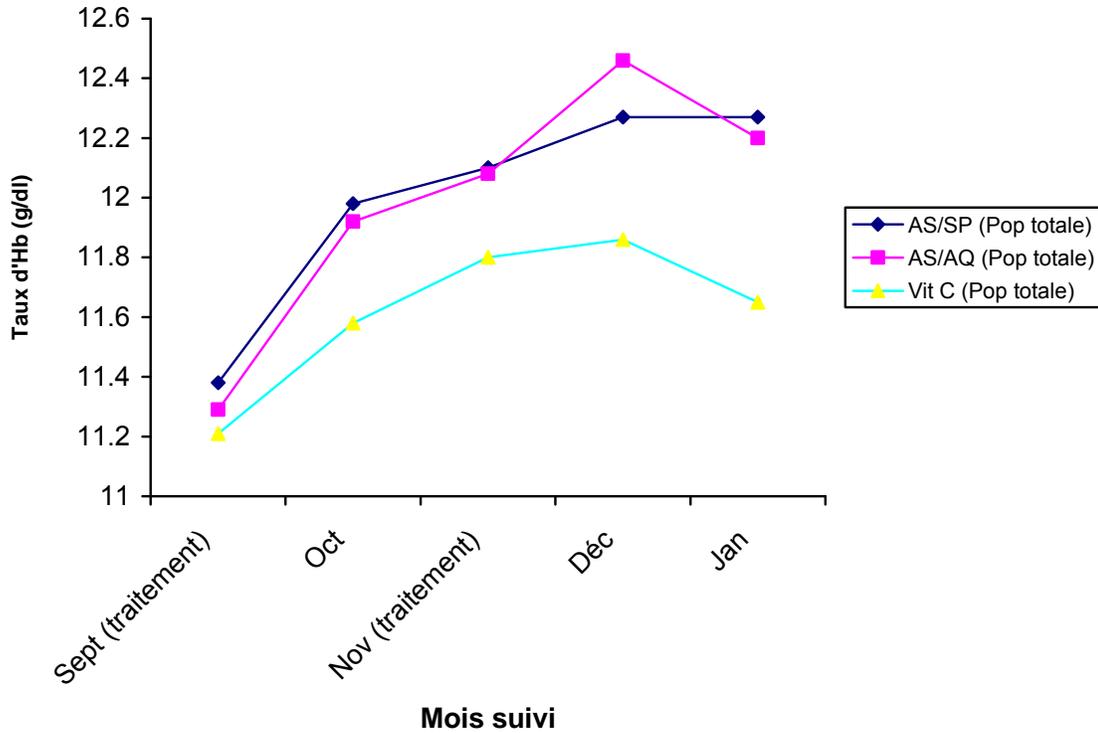


Figure 5: Suivi mensuel du taux d'hémoglobine en fonction du bras de traitement et de la population.

Le taux d'hémoglobine était significativement plus élevé dans les bras **AS/SP**, **AS/AQ** comparé respectivement à la **Vit C** avec $p < 0,05$.

5.7. Suivi mensuel de la splénomégalie par bras de traitement.

Tableau 9: Répartition de la splénomégalie par mois en fonction du bras.

Mois	Bras			P
	AS/SP n=96 (%)	AS/AQ n=100 (%)	Vit C n=98 (%)	
Septembre	21 (21,88)	15 (15,00)	19 (19,39)	0,46
Octobre	4 (4,17)	5 (5,00)	16 (16,33)	0,003
Novembre	10 (10,42)	9 (9,00)	14 (14,29)	0,48
Décembre	4 (4,17)	4 (4,00)	7 (7,14)	0,57
Janvier	2 (2,08)	2 (2,00)	6 (6,12)	0,27

Nous avons trouvé une différence statistiquement significative quant à la présence de la splénomégalie seulement en octobre avec **4,17%** pour **AS/SP**, **5%** pour **AS/AQ** contre **16,33%** pour la **Vit C** **p= 0,003**.

5.8. Répartition du nombre de visites imprévues pendant toute la durée l'étude:

Tableau 10: Le nombre de visites imprévues (VI) par bras de traitement au cours du suivi.

Bras	Nombre de VI	Temps suivi (mois)	Nbre de VI/ Personne/ mois	RR (IC= 95%)	P value
Vit C	67	81,11	0,83	--	--
AS/SP	31	83,72	0,37	0,45 [0,29; 0,69]	<0,001
AS/AQ	48	85,55	0,56	0,68 [0,47; 0,98]	0,024

Nous avons trouvé une différence statistiquement significative du nombre de visite imprévue avec **0,37** VI/pers/mois pour **AS/SP**, **0,56** VI/pers/mois pour **AS/AQ** contre **0,83** VI/pers/mois pour **Vitamine C** **p<0,05**.

L'efficacité protectrice contre les VI était de 55,17% [31,38 ; 70,72] pour **AS/SP** et de 32,08% [1,60 ; 53,11] pour **AS/AQ** comparé respectivement à la **Vit C**.

6. Discussion:

Notre étude était prospective, ouverte et randomisée réalisée chez les enfants scolarisés de 6 à 13 ans à Kollé (Mali) comparant l'impact de deux combinaisons à base d'artémisinine (AS/SP ou AS/AQ) par rapport à un témoin (vitamine C) sur les accès palustres, la densité d'incidence/personne/saison du paludisme, l'anémie, les visites imprévues et les parasitémies asymptomatiques.

Notre étude est la première réalisée au Mali ayant utilisé les CTAs dans le cadre du TPI. Les CTAs constituent les médicaments de première intention dans le traitement de paludisme clinique.

Au jour 0 la parasitémie était inférieure à 10%, après les deux doses nous avons trouvé entre les bras qui ont reçus les CTAs et le bras témoin une différence statistiquement significative des accès palustres, ainsi 3,1% pour AS/SP et 16,0% pour AS/AQ contre 41,8% pour Vit C; ($p < 0,001$).

La densité d'incidence du paludisme était de 0,20 épisode/personne/mois pour AS/SP avec un RR= 0,36 [0,21 ; 0,62] ($p < 0,001$) et de 0,34 épisode/personne/mois pour AS/AQ avec RR= 0,60 [0,38 ; 0,95] ($p=0,02$) contre 0,57épisode/personne/mois pour la Vit C.

L'efficacité protectrice contre les accès palustres était de 64,20% [37,55 ; 79,47] et de 40,23% [4,87 ; 62,45] pour AS/SP et AS/AQ respectivement comparé au témoin avec IC= 95%.

Le nombre de visites imprévues par personne par mois de suivi était de 0,37 pour AS/SP avec RR= 0,45 [0,29 ; 0,69] ($p < 0,001$) ; 0,56 pour AS/AQ avec RR= 0,68 [0,47 ; 0,98] ($p=0,024$) contre 0,83 pour la Vitamine C.

L'efficacité protectrice contre les visites imprévues était de 55,17% [31,38 ; 70,72] (IC=95%) pour AS/SP et 32,08% [1,60 ; 53,11] (IC=95%) pour AS/AQ comparé au témoin (Vit C).

Ces résultats vont dans le même sens que ceux de Dicko et al. (2008) [64] au cours d'un TPI réalisé en 2002 chez les enfants Maliens (6 mois à 10 ans) avec la SP en 2 doses a intervalle de 8 semaines pendant la saison de transmission et suivi pendant 12 mois ; et de Clarke et al. (2008) [65] au cours d'un TPI randomisé à double aveugle réalisé dans 30 écoles primaires dans l'ouest Kenya avec SP+ AS vs. placebo; ils ont trouvé une diminution de l'incidence du paludisme, de l'anémie et un rendement scolaire.

Nos résultats ne nous ont pas permis de mesurer le rendement scolaire, ni l'absentéisme scolaire ce qui constitue une des limites de notre étude.

La prévalence de l'anémie dans le bras ayant reçu les CTAs, est plus élevée bien que statistiquement différente de celle du témoin avec 17,7% pour AS/SP et 16,0% pour AS/AQ contre 29,6% pour Vit C ($p=0,039$) ; que celle trouvée par Clarke et al (2008) [65] (6,3%) et Cairns et al (2008) [66] (6,2%) dans une étude de TPI (traitement préventif intermittent chez les de moins de 1an) chez les enfants Ghanéens de (3, 4, 9, 12 mois) avec SP vs. placebo.

Pour les cas de parasitémie asymptomatique, l'effet protecteur semble disparaître 2 mois après le traitement, nous avons estimé qu'il protège entre 4-8 semaines, ce résultat est comparable à celui de Cairns et al. (2008) [66] qui avait trouvé (5-6 semaines). Il existe ainsi un petit intervalle d'efficacité générée par le TPI qui peut être d'autre part optimal mais cet intérêt rapporté peut varier par son impact négatif sur le développement de l'immunité naturelle selon Ross et al. (2008) [67] dans un essai (TPI) utilisant la SP.

En effet, trouver un équilibre en réduisant l'infection du paludisme et en essayant de maintenir le développement de l'immunité naturelle doit être l'objectif de toute intervention dans le cadre d'un TPI. Bien qu'il existe peu de données sur le retard de l'immunité lié à l'utilisation du TPI. Les résultats d'un essai Kenyan après l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) ont montré que beaucoup de nourrissons dormant sous MII franchissent leur deuxième année de vie, sans risque d'infection à *P. falciparum* que le groupe témoin selon Snow et al. (1996) [68].

Cependant, lorsque les avantages d'une réduction de la morbidité et de la mortalité dues au paludisme ont été pesés contre le prolongement de l'exposition de l'immunité, la recherche a toujours appuyé l'utilisation de MII selon Snow et al. (2002) [69].

A la date d'aujourd'hui il n'y a pas d'évidence que l'utilisation du TPI entraîne un retard dans le développement de l'immunité naturelle.

Les études futures prendront en compte ces aspects et d'autres questions restées sans réponse au regard de l'utilisation du TPI comme une intervention clinique publique dans les écoles primaires, comme suggéré par Clarke et al. (2008) [65] qui peut être une stratégie efficace pour les grands enfants en opposition à ceux chez

qui le TPI a été introduit dans la visite d'immunisation reportée, Chandramohan et al. (2007) [70] dans un essai de (TPI couplé au PEV) au Ghana.

Il n'est pas aussi claire (avec) quelle molécule nous obtenons la meilleur forme de TPI. La majorité des études ont utilisés la SP seule, qui permet un traitement à dose simple et assure la protection jusqu'à 6 semaines (Dicko et al. 2008 et Cairns et al. 2008) [64, 66].

Les CTAs seraient plus efficaces pour le TPI que la SP utilisée seule mais cela n'a pas été étudié dans notre étude. La résistance à la SP s'accroît très rapidement dans beaucoup de pays Africain Laufer et al (2007) [71] et Talisuma et al. (2007) [72] qui peut réduire son efficacité pour utilisation du TPI. D'autant plus qu'il y a une certaine évidence que le TPI avec la SP peut encourager le développement de la résistance selon Sokhna et al. (2008) [73], au cours d'un TPI randomisé réalisé chez les enfants sénégalais de (6 à 59 mois) avec 4 régimes de traitement (AS1/SP1 ; AS3/SP1 ; SP1/AQ3 ; AS3/AQ3) pendant la saison de transmission ; bien que les données sont contradictoires avec celles de Greenwood (2007) [74] dans un essai randomisé en double aveugle chez les enfants ghanéens de (3, 9, 15 mois) avec la SP vs Placebo pendant 21 mois.

La sélection de souche résistante à l'artémisinine n'a pas été signalée selon Wongsrichanalai & Meshnick (2008) [75], il reste à déterminer si l'utilisation des CTAs par le TPI va affecter le développement de la résistance aux dérivés de l'artémisinine.

L'une des limites de notre étude a été aussi son caractère ouvert dans sa conception et l'utilisation de la Vitamine C plutôt que le placebo. Même si nous ne connaissons aucune propriété de la Vit C pouvant interagir avec le cycle de vie du *Plasmodium*, bien qu'elle ait été notée qu'elle réduisait à minima les résultats cliniques dans le domaine du paludisme selon Wintergerst et al. (2006) [76], nous ne pensons pas que cela ait influencé les résultats observés.

Nous ne pouvons pas exclure la possibilité que la connaissance du bras de traitement puisse influencer les visites cliniques, avoir une incidence sur l'évaluation des épisodes de paludisme clinique. Toutefois, nous avons l'impression après la réalisation d'interviews des participants et de leurs familles que les enfants de tous les bras ont effectué des visites à la clinique pour des symptômes de la maladie. Les

différences observées dans la parasitémie, les visites imprévues et l'anémie sont moins soumises aux préjugés.

7. Conclusion:

L'analyse des résultats indique que l'utilisation des CTAs dans le TPI a eu un impact significatif sur l'incidence du paludisme avec 64,20% de réduction pour AS/SP et 40,23% pour AS/AQ comparé respectivement au groupe témoin ; sur l'anémie avec 12,2g/dl pour AS/SP et AS/AQ contre 11,6 g/dl pour la Vitamine C ($p=0,01$). Les médicaments (AS/SP et AS/AQ) étaient très bien tolérés et avaient la potentialité de réduire les visites imprévues.

La combinaison Artesunate plus Sulfadoxine/pyriméthamine s'est comportée mieux que l'Artesunate plus Amodiaquine sur l'incidence des accès palustres et sur le nombre de visites imprévues. Ces combinaisons ont entraîné une réduction importante du portage des gamétocytes et cela réduirait la transmission du paludisme. L'AS/SP en TPI pourra être une bonne stratégie dans la lutte contre le paludisme en milieu scolaire et aider les programmes nationaux de lutte contre le paludisme.

8. Recommandations:

Au terme de cette étude nous pensons que le TPI est une stratégie efficace et qui administrée pendant la saison de haute transmission, n'a pas été suivi d'une augmentation de l'incidence du paludisme maladie, de l'anémie, de parasitemie asymptomatique ou de visites imprévues. Cependant avant une large diffusion nous recommandons :

- d'évaluer l'effet du TPI sur une longue durée (plus d'une année) sur l'immunité antipalustre et la résistance y compris moléculaire ;
- d'évaluer l'impact du TPI sur la résistance in vivo de *P. falciparum* aux autres antipaludiques notamment les CTAs ;
- d'évaluer l'impact du TPI sur le rendement et l'absentéisme scolaire ;
- de renforcer les méthodes de collecte de données scolaires (Absentéisme scolaire; Examen standardisé; Contrôle mensuel);

Fiche signalétique :

Nom : DIARRA

Prénom : Modibo

Nationalité : Malienne

Année de soutenance : 2009

Ville de soutenance : Bamako

Titre : *Impact du traitement préventif intermittent de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine sur la morbidité palustre chez les enfants scolarisés à Kollé (Mali).*

Lieu de dépôt : *Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomalogie, Bamako, Mali.*

Secteur d'intérêt : *Parasitologie, Epidémiologie*

Résumé :

Le fardeau imposé par le paludisme a aussi pour effet de réduire la qualité du capital humain en compromettant la santé des enfants, leur fréquentation scolaire, leur réussite scolaire et leur développement cognitif. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'impact du traitement préventif intermittent avec les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine sur la morbidité palustre chez les enfants scolarisés à Kollé (Mali). L'étude s'est déroulée de Septembre 2007 à Janvier 2008.

Il s'agissait d'une étude prospective randomisée ouverte entre trois groupes d'enfants scolarisés, âgés de 6 à 13 ans. Les traitements étaient 2 doses de combinaison d'AS/SP vs. AS/AQ contre un groupe témoin qui recevait de la vitamine C. Nous avons randomisé 301 élèves avec un taux de perdu de vue de 0,7%. Les trois groupes étaient comparables sur l'ensemble des paramètres sociodémographique, parasito-clinique et biologique à l'inclusion. Au cours du suivi nous avons observé une diminution de l'incidence du paludisme de 64,20% [37,55 ; 79,47] et 40,23% [4,87 ; 62,45] (AS/SP et AS/AQ) respectivement comparé à la vit C. Le groupe témoin avait 5 fois plus de cas de parasitémie asymptomatique que les groupes AS/SP et AS/AQ ($p < 0.001$). Au 4^{ème} mois de l'étude, AS/SP et AS/AQ avaient des taux d'hémoglobine significativement plus élevés que le groupe contrôle (moyennes 12,2 g/dl et 12,2 g/dl contre 11,6 g/dl, $p = 0,010$). Nous avons observé une réduction du nombre de visites imprévues dans les groupes AS/SP (0,37 VI/pers/mois) et AQ/AS (0,56 VI/pers/mois) contre (0,83 VI/pers/mois) pour la

vitamine C. Cette étude démontre que les CTAs en TPI chez les enfants scolarisés réduisaient l'incidence du paludisme et le portage asymptomatique des parasites, ont un impact positif sur l'anémie et pourraient diminuer l'absentéisme scolaire.

Mots clés : *Paludisme, TPI, CTAs, absentéisme scolaire, Kollé, Mali.*

Name: DIARRA

First Name: Modibo

Nationality: Malian

Year of defense: 2009

Defense City: Bamako

Title: Impact of intermittent preventive treatment with therapeutic combinations based on artemisinin malaria morbidity among school children in Kollé (Mali).

Place of deposit: Library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Odontostomologie, Bamako, Mali.

Sector Interests: Parasitology, Epidemiology

Abstract:

The burden of malaria has also reduced the quality of human capital to the health of children, their school attendance, academic achievement and their cognitive development. The objective of this study was to assess the impact of intermittent preventive treatment with combination therapy based on artemisinin malaria morbidity among school children in Kollé (Mali). The study took place (Kollé) in September 2007 in January 2008. This was a prospective randomized open study between three groups of schoolchildren aged 6 to 13 years. The treatments were 2 doses of AS/SP vs. AQ/AS against a control group that received vitamin C. We have randomized 301 students with a rate of lost to followup 0.7%. The three groups were comparable on all sociodemographic parameters, parasito-clinical and biological. During the follow-up we observed a reduction in malaria incidence of 64.20% [37.55; 79.47] and 40.23% [4.87; 62.45] (SP / AS and AQ / AS) respectively, compared to vitamin C. The control group were 5 times more cases of asymptomatic parasitemia than groups SP / AS and AQ / AS ($p < 0.001$). In the 4th month of the study, SP / AS and AQ / AS had hemoglobin significantly higher than the control group (mean 12.2 mg / dl and 12.2 mg / dl against 11.6 mg / dl, $p = 0.010$).

We observed a reduction in the number of unscheduled visits in groups SP / AS (0.37 VI / person / months) and AQ / AS (0.56 VI / person / months) compared with the vitamin C (0.83 VI / person / months). This study demonstrates that the CTAs in IPT among school children reduced the incidence of malaria and asymptomatic carriers of parasites, have a positive impact on anemia and may reduce truancy.

Keywords: Malaria, IPT, ACTs, Kollé, Mali.

9. Référence:

-
- 1 **WHO**, World Malaria Report, 2008
 - 2 Anonym, the Abuja Declaration Roll Back Malaria Africa 2005.
 - 3 **BROOKER S, GUYATT H, OMUMBO J, SHRETTA R, DRAKE L.** Situation analysis of malaria in school-aged children in Kenya: *Parasitology Today*, 2000– Elsevier Copyright © 2000 Elsevier Science Ltd. 6(5)183-6.
 - 4 Rapport de la politique nationale de lutte contre le paludisme (SLIS 2007).
 - 5 **RANQUE S, POUADIOUGOU B, TRAORE A, KEITA M, OUMAR AA, SAFEUKUI I et al.** Life-threatening malaria in African children: a prospective study in a mesoendemic urban setting. *Pediatric Infect Dis J* 2008; 27(2):130-5.
 - 6 **DOUMBO O, SANGARE O, TOURE Y.** Paludisme dans le Sahel, exemple du Mali : *Mal Trop Transm, Paris : Ed. AUPELF- UREF. John Libbey Eurotext, 1989. pp.11-39.*
 - 7 **TEKETE M** sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine dans deux villages de la savane malienne: Kollé & Bancoumana. *Thèse, pharm, Bamako, 2001 ; 02P9.*

-
- 8 KATILE A.** Dynamique de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine dans un village à transmission saisonnière intense. *Thèse, Méd, Bamako, 2003 ; 03M90.*
- 9 DJIMDE A, DOUMBO O, TRAORE O, GUINDO A, KAYENTAO K, DIOURTE Y et al:** clearance of drug-resistant parasites as a model for protective immunity in *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg ; 69(5), 2003. pp.558-563 Copyright © 2003 by.*
- 10 RADIGUÈS X, DIALLO KI, DIALLO M, NGWAKUM PA, MAIGA H, DJIMDÉ A, SACKO M, DOUMBO O, GUTHMANN JP.** Efficacy of chloroquine and sulfadoxine/pyrimethamine for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria in Koumantou, Mali. *Trans R Soc Trop Med Hyg, 2006; 100(11):1013-8.*
- 11 SOGOBA M.** Paludisme : Epidémiologie, chloroquinorésistance, et Etude de la réinfection après traitement au FANSIDAR dans deux zones d'endémicité différente au Mali. *Thèse, Méd, Bamako, 1999 ; 99M67.*
- 12 DAOU M.** Susceptibilité au paludisme dans des groupes ethniques vivant en symbiose au Mali : immunité humorale et types d'hémoglobinopathie. *Thèse, pharm, Bamako, 2001; 01P47.*
- 13 PLOWE CV, DJIMDE A, WELLEMS TE:** Community pyrimethamine-sulfadoxine use and prevalence of resistant *Plasmodium falciparum* genotypes in Mali: a model for detecting resistance *Am J Med Hug 1996; 55:467- 471.*

-
- 14** **DIOURTÉ Y, DJIMDE A, DOUMBO O, SAGARA I, COULIBALY Y, DICKO A et al:** C.V. Pyrimethamine Sulfadoxine efficacy and selection for mutations in *Plasmodium falciparum* Dihydrofolate Reductase and Dihydropteroate synthase in Mali. *Am J Trop Med Hyg*, 1999 ; 60(3):475-8.
- 15** **TEKETE M, DJIMDE AA, BEAVOGUI AH, MAIGA H, SAGARA I, FOFANA B et al:** Efficacy of chloroquine, amodiaquine and sulphadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria: revisiting molecular markers in an area of emerging AQ and SP resistance in Mali. *Malar J*. 2009 ; 26(8):34.
- 16** **TDR/OMS**, nov. 2000, av. 2001 et juin. 2002.
- 17** **WHO.** Meeting on goal of malaria treatment policy in the Africa region, 2003, Harare, Zimbabwe.
- 18** **SOWUNMI A, FEHINTOLA FA, ADEDEJI AA, GBOTOSHO GO, TAMBO E, FATEYE BA et al:** Open randomized study of artesunate-amodiaquine vs. chloroquine-pyrimethamine-sulfadoxine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Nigerian children. *Trop Med Int Health* 2005; 10(11):1161-70.
- 19** **AGNAMEY P, BRASSEUR P, CISSE M, GAYE O, DUMOULIN J, RIGAL J et al:** Economic evaluation of a policy change from single-agent treatment for suspected malaria to artesunate-amodiaquine for microscopically confirmed uncomplicated falciparum malaria in the Oussouye District of south-western Senegal. *Trop Med Int Health*, 2005; 10(9):926-33.

-
- 20 **FOFANA M.** Efficacité comparée de la chloroquine et des combinaisons thérapeutiques Artésunate + Chloroquine, Amodiaquine + Artésunate et Artésunate + Sulfadoxine-pyriméthamine dans le traitement du paludisme simple en zone d'endémie au Mali. *Thèse, Pharm, Bamako, 2003 ; 45.*
- 21 **SAGARA I, DICKO A, DIALLO A I, COULIBALY M, DJIMDE A, KONE M et al:** Randomized Controlled Trial Comparing Artesunate/Mefloquine versus Artemether/Lumefantrine in treatment of uncomplicated Falciparum Malaria in Mali. *Am J Trop Med Hyg Suppl 2005; 73(6).*
- 22 **SAGARA I, DICKO A, DJIMDE A, GUINDO O, KONE M, TOLO Y et al:** A randomized trial of artesunate-sulfamethoxypyrazine pyrimethamine versus artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Mali. *Am J Trop Med Hyg, 2006; 75(4):630-6.*
- 23 **DIALLO A.** Evaluation d'une stratégie basée sur le TPI à la SP comparée à la prise en charge rapide des cas de paludisme à Kambila cercle de Kati, Mali. *Thèse, Med, Bamako, 2005; 75.*
- 24 **SINGH B, KIM SUNG L, MATUSOP A, RADHAKRISHNAN A, SHAMSUL SS, COX-SINGH J et al:** A large focus of naturally acquired Plasmodium Knowlesi infections in human beings. *Lancet, 2004 ; 363 (9414) :1017-24.*
- 25 **MARTIN DANIS, JEAN MOUCHET.** Paludisme, UREF: Edition Marketing Ellipses/AUPELF, Paris © 1991. pp. 60-65.
- 26 **AMBROISE THOMAS P :** Traitement du paludisme : prévenir les résistances par les associations d'antipaludiques. *Med Trop, 2000 ; 60 : 219-222.*

-
- 27 **TOUZE JE, FOURCADE L, PRADINES B, HOVETTE P, PAULE P, HENO PH et al** Les modes d'action des antipaludiques. Intérêt de l'association atovaquone-proguanil. *Med Trop*, 2002 ; 62 : 219-224.
- 28 **PRADINES B, VIAL H, OLLIARO P.** Prophylaxie et traitement du paludisme : problèmes, récents développements et perspectives. *Med Trop*, 2003 ; 63 : 79-98.
- 29 **DANIS M.** Avancées thérapeutiques contre le paludisme en 2003. *Med Trop*, 2003 ; 63 : 267-270.
- 30 **WHO** Informal Consultation on the neurological investigations required for patients treated with artemisinin compounds and derivatives. Geneva, World Health Organisation, 1998.
- 31 **BRASSEUR P, GUIGUEMDE R, DIALLO S, GUIYEDI V, KOMBILA M, RINGWALD P.** Amodiaquine remains effective for treating uncomplicated malaria in west and central Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1999; 93(6):645-50.
- 32 **PHILIPS HOWARDS PA, WEST LJ.** Serious adverse drug reactions to pyrimethamine-sulfadoxine, pyrimethamine-dapsone and to amodiaquine in Britain. *Journal of the royal society of medicine* 1990; 83: 82-85.
- 33 **OLLIARO P, NEVILL C, LEBRAS J, RINGWALD P, MUSSANO P, GARNER P et al.** Systematic review of amodiaquine treatment in uncomplicated malaria. *Lancet*, 1996; 348 (9036):1196-201.

-
- 34 **ROVIEUX B.** Amodiaquine induced agranulocytosis. *British Journal of haematology* 1989; 71:7-11.
- 35 **NEFTEL KA.** Amodiaquine induced agranulocytosis and liver damage. *Brit Med J* 1986; 292: 721-723.
- 36 **O. KANTE.** Etude Comparée de l'efficacité et de la tolérance de l'association Sulfalene/pyriméthamine/amodiquine versus artemether/lumefantrine dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* au MALI en 2005-2006 à Kambila et Sotuba .Thèse, pharm, Bamako 2006 ; 07P12.
- 37 **LOOAREESUWAN S.** Clinical studies of atovaqone, alone or in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. *Am J Trop Med and Hyg* 1996; 54: 62-66.
- 38 **LOOAREESUWAN S.** Efficacy and safety of atovaquone/proguanil compared with mefloquine treatment of acute Plasmodium falciparum malaria in Thailand. *Am J Trop Med and Hyg* 1999; 60: 526-532.
- 39 **PLOWE CV, KUBLIN JG, DZINJALAMALA FK.** Sustained clinical efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine for uncomplicated falciparum malaria in Malawi after 10 years as first line treatment: *five year prospective study*. *BMJ* 2004; 328:545.
- 40 **ROUJEAU JC, GUILLAUME JC, FABRE JP, PENSO D, FLECHET ML AND GIRRE JP.** Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Archives of Dermatology* 1990; 126:37-42.

- 41 **CHAN HL, STERN RS, ARNDT KA.** The incidence of erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. A population based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. *Archives of Dermatology* 1990; 126:43-47.
- 42 **STURCHLER D, MITTELHOLZER ML, KERR L.** How frequent are notified severe cutaneous adverse reactions to Fansidar? *Drug Safety* 1993; 8:160-8.
- 43 **HATTON CSR, PETO TEA, BUNCH C.** Frequency of severe neutropenia associated with amodiaquine prophylaxis against malaria. *Lancet* 1986; 1(8478):411-414.
- 44 **LARREY D, CASTOT A, PESSAYRE D.** Amodiaquine-induced hepatitis. A report of seven cases. *Annals of Internal Medicine* 1986; 104:801-803.
- 45 **BERNUAU J, LARREY D, CAMPILLO B.** Amodiaquine-induced fulminate hepatitis. *Journal of Hepatology* 1988; 6:109-112.
- 46 **STURCHLER D, SCHAR M, GYR N.** Leucopenia and abnormal liver function in travellers on malaria chemoprophylaxis. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1987; 90:239-243.
- 47 **GUÉVART E, AGUÉMON A.** Two cases of fulminant hepatitis during a curative treatment with an artesunate-Amodiaquine combination. *Med Mal Infect* 2009; 39(1): 57-60.
- 48 **OLLIARO P, MUSSANO P.** Amodiaquine for treating malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000:CD000016.

- 49 **SCHELLENBERG D, KAHIGWA E, DRAKELEY C.** The safety and efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine, and their combination in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2002; 67:17-23.
- 50 **MOLTA NB, OGUCHE S, PAM SD.** Amodiaquine treatment of uncomplicated malaria in children, in an area of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* in north-central Nigeria. *Ann Trop Med Parasitol* 2003; 97:663-9.
- 51 WWW.dafra.be/fr/products.php?id=68.
- 52 **JUDY HUANG, DAVID B, AGUS, CHRISTOPHER J, WINFREE, SZILARD et al:** "Dehydroascorbic acid, a blood–brain barrier transportable form of vitamin C, mediates potent cerebroprotection in experimental stroke." [archive], *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. 98(20): 11720–11724.
- 53 **HARWOOD H, GREENE Y, STACPOOLE P,** « Inhibition of human leukocyte 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity by ascorbic acid. An effect mediated by the free radical monodehydroascorbate » *J Biol Chem*, vol. 261, n° 16, 1986. p 71:27-35
- 54 **CURHAN GC, WILLETT WC, SPEIZER FE, STAMPFER MJ, J AM SOC NEPHROL et al.** Intake of vitamins B6 and C and the risk of kidney stones in women, 1999; 10(4):840-5.
- 55 **GERSTER H.** No contribution of ascorbic acid to renal calcium oxalate stones. *Ann Nutr Metab*, 1997; 41(5):269-82.

-
- 56 **CURHAN GC, WILLETT WC, RIMM EB, STAMPFER MJ, J UROL.** A prospective study of the intake of vitamins C and B6, and the risk of kidney stones in men, 1996; 155(6):1847-51.
- 57 **HOFFER A, CAN MED ASSOC J** Ascorbic acid and kidney stones, 1985; 132(4):320.
- 58 **VOJDANI A, BAZARGAN M, VOJDANI E, WRIGHT J.** New evidence for antioxidant properties of vitamin C. *Cancer Detect Prev.* 2000; 24(6):508-23.
- 59 The effects of iron and vitamin C co-supplementation on oxidative damage to DNA in healthy volunteers. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998; 246(1):293-8.
- 60 **BAXTER, PETER** (2002). *Vitamin Responsive Conditions in Pediatric Neurology*. MacKeith Press, p. 24. | 53Robert F. Cathcart, III, "Vitamin C, Titrating To Bowel Tolerance, Anascorbemia, And Acute Induced Scurvy" [archive], *Medical Hypotheses*, 1981; 7:1359-1376, SBNX.
- 61 Apports nutritionnels conseillés en vitamine C pour la population française (WWW.afssa.fr).
- 62 Registre de recensement du MRTC /DEAP 2006 à Kollé.
- 63 **GENTILLINI M, DUFLO B.** *Med Trop, Paris : Flammarion Médecine Science*, 4è éd, 1986 ; 6-INRSP : 839p.

- 64 DICKO A, SAGARA I, SISSOKO MS.** Impact of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine targeting the transmission season on the incidence of clinical malaria in children in Mali. *Malar*, 2008; 7: 123.
- 65 CLARKE SE, JUKES MCH, KIAMBO NJAGI H, et al.** Effect of intermittent preventive treatment of malaria on health and education in schoolchildren: a cluster-randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 127-138.
- 66 CAIRNS M, CARNEIRO I, MILLIGAN P, et al.** Duration of protection against malaria and anaemia provided by intermittent preventive treatment in infants in Navrongo, Ghana. *PLoS ONE*, 2008 May 21; 3(5):e2227.
- 67 ROSS A, PENNY M, MAIRE N, et al.** (2008) Modeling the epidemiological impact of intermittent preventive treatment against malaria in infants. *PLoS One*, 2008 Jul 16;3(7):e2661.
- 68 SNOW RW, MOLYNEUX CS, WARN PA, et al.** Infant parasite rates and immunoglobulin M seroprevalence as a measure of exposure to *Plasmodium falciparum* during a randomized controlled trial of insecticide-treated bed nets on the Kenyan coast. *Am J Trop Med Hyg*, 1996; 55: 144-149.
- 69 SNOW RW, MARSH K.** The consequences of reducing transmission of *Plasmodium falciparum* in Africa. *Adv Parasitol*, 2002; 52:235-64. Review
- 70 CHANDRAMOHAN D, WEBSTER J, SMITH L, TIMOTHY AWINE, SETH OWUSU-AGYEI, AND ILONA CARNEIRO.** Is the Expanded Programme on Immunisation the most appropriate delivery system for intermittent preventive treatment of malaria in West Africa? *Trop Med Int Health*, 2007; 12: 743-750.

- 71 **LAUFER MK, DJIMDÉ AA, PLOWE CV.** Monitoring and deterring drug-resistant malaria in the era of combination therapy. *Am J Trop Med Hyg*, 2007; 77: (6 Suppl), 160-169.
- 72 **TALISUNA AO, OKELLO PE, ERHART A.** Intensity of malaria transmission and the spread of *Plasmodium falciparum* resistant malaria: a review of epidemiologic field evidence *Am J Trop Med Hyg*, 2007; 77(6 Suppl): 170-180.
- 73 **SOKHNA C, CISSE B, BA EL H.** A trial of the efficacy, safety and impact on drug resistance of four drug regimens for seasonal intermittent preventive treatment for malaria in Senegalese children. *PLoS ONE*, 2008; 23, e1471.
- 74 **GREENWOOD B.** Intermittent preventive antimalarial treatment in infants. *Clin Infect Dis*, 2007; 45:26-28.
- 75 **WONGSRICHANALAI C, MESHNICK SR.** Declining artesunate-mefloquine efficacy against *falciparum* malaria on the Cambodia-Thailand border. *Emerg Infect Dis*, 2008; 14: 716-719.
- 76 **WINTERGERST ES, MAGGINI S, HORNIG DH.** Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab*, 2006; 50: 85-94.