

**Impact du Traitement Préventif Intermittent  
sur le paludisme chez les enfants dormant  
sous Moustiquaires Imprégnées d’Insecticide  
à Djoliba, Cercle de Kati, Mali**

**SOMMAIRE**

1. INTRODUCTION ..... 5

2. OBJECTIFS ..... 11

2.1. Objectif général : ..... 11

2.2. Objectifs spécifiques : ..... 11

3. GENERALITES..... Erreur ! Signet non défini.

3.1. Définitions : ..... Erreur ! Signet non défini.

3.2. Profil épidémiologiques du paludisme : ..... Erreur ! Signet non défini.

3.3. La chaîne épidémiologique : ..... Erreur ! Signet non défini.

3.3.1. Le vecteur : ..... Erreur ! Signet non défini.

3.3.2. Le parasite : ..... Erreur ! Signet non défini.

3.4. Cycle des plasmodies : ..... Erreur ! Signet non défini.

3.4.1. Cycle asexué : ..... Erreur ! Signet non défini.

3.4.2. Le cycle sexué : ..... Erreur ! Signet non défini.

3.5. Physiopathologie du paludisme..... Erreur ! Signet non défini.

3.5.1. Accès palustre simple..... Erreur ! Signet non défini.

3.5.2. Paludisme viscéral évolutif ..... Erreur ! Signet non défini.

3.5.3. Fièvre bilieuse hémoglobinurique (FBH) ..... Erreur ! Signet non défini.7

3.5.4. Paludisme grave et compliqué : ..... Erreur ! Signet non défini.

3.5.5. Autres formes cliniques particulières ..... Erreur ! Signet non défini.

4. METHODOLOGIE..... Erreur ! Signet non défini.

4.1. Lieu d'étude ..... Erreur ! Signet non défini.

4.2. Type d'étude ..... 20

4.3. Période d'étude ..... 20

4.4. Population d'étude ..... 20

4.5. Critères d'inclusion et de non inclusion..... 21

4.5.1. Critères d'inclusion : ..... 21

4.5.2. Critères de non inclusion : ..... 21

4.6. Organisation de l'étude ..... 21

4.6.1.Recrutement et Randomisation .....	21
4.6.2.Déroulement du travail.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.6.2.1.Poste d'identification : .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.6.2.2.Poste clinique .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.6.2.3.Poste d'administration du TPI.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.6.2.4.Poste de distribution de MII.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.6.3.Administration du TPI.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.6.4.Suivi des participants .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.6.4.1.Surveillance passive : .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.6.4.2.Enquêtes transversales .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.6.4.2.1.Enquête transversale hebdomadaire : .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.6.4.2.2.Enquête transversale de fin de saison : .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.7.Variables mesurées .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.7.1.Variables démographiques : .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.7.2.Variables cliniques : .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.7.3.Variables biologiques : .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.8.Définitions opérationnelles : .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.8.1.Paludisme maladie : .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.8.2.Le paludisme grave .....	30
4.8.3.Anémie : .....	30
4.8.4.Paludisme infection .....	30
4.9.Critères de jugement .....	31
4.10.Taille de l'échantillon .....	31
4.11.Gestions et analyses des données : .....	31
4.12.Considérations éthiques .....	31
5.RESULTATS .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
5.1.Caractéristiques des enfants à l'inclusion : .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
5.2.Taux d'incidence du paludisme et impact du TPI sur les épisodes d'accès palustres. ....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

5.3.Prévalence du paludisme infection et utilisation des MII au cours de la période d'intervention. **Erreur ! Signet non défini.**

5.4.Prévalence de l'anémie à la fin de la période d'intervention..... **Erreur ! Signet non défini.**

6.COMMENTAIRES et DISCUSSION: ..... **Erreur ! Signet non défini.**

6.1.Sur le plan méthodologique : ..... **Erreur ! Signet non défini.**

6.2.Résultats principaux : ..... **Erreur ! Signet non défini.**

7.CONCLUSION:..... **Erreur ! Signet non défini.**

8.RECOMMANDATIONS:..... **Erreur ! Signet non défini.**

9.REFERENCES ..... **Erreur ! Signet non défini.**

## 1. INTRODUCTION

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence et au développement dans le foie puis dans les hématies d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*. Il est transmis à l'homme par la piqûre infestante du moustique femelle du genre *Anophèles*. Parmi les quatre espèces plasmodiales (*Plasmodium falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*) qui étaient jusque là inféodées à l'homme, *P. falciparum* reste encore le plus dangereux [1]. Il existe une cinquième espèce plasmodiale qui a été décrite chez l'homme en Malaisie: *Plasmodium knowlesi* [2].

Dans le monde, 3,3 milliards d'êtres humains sont à risque de contracter le paludisme. Pour 1,2 milliard d'entre eux, vivant principalement en Afrique ou en Asie du Sud- Est ; ce risque est considéré comme élevé. Parmi les 109 pays et territoires concernés, 45 pays sont situés dans la région africaine [3]. Le paludisme est une endémie parasitaire majeure, il touche particulièrement les zones tropicales défavorisées d'Afrique, d'Asie, et d'Amérique latine.

Selon l'OMS, sur les 247 Millions de cas de paludisme enregistrés dans le monde en 2006 86% se proviennent en Afrique, et sur les 881000 décès dû au paludisme, 91% ont lieu dans ce même continent et 85% chez les enfants de moins de cinq ans [3]. En plus de leurs mortalités élevées, les formes graves du paludisme peuvent être responsables de séquelles invalidantes chez l'enfant (troubles psychiques, retard mental, ataxie cérébelleuse, cécité corticale) [4].

Les conséquences économiques du paludisme touchent surtout l'Afrique subsaharienne où la maladie frappe les bras valides en période de travaux champêtres. Elles entravent le développement économique de l'Afrique, où les pertes socio-économiques qu'elles provoquent sont énormes : décès, absentéisme scolaire et professionnel, diminution de la production alimentaire, etc. [5]. La réduction de la productivité par l'arrêt de travail occasionné par le paludisme est estimée à 1,3% de croissance économique avec une perte annuelle de 12 milliards de dollars du produit intérieur brut pour la seule Afrique [6].

Au Mali, le paludisme est responsable de 37,5% des motifs de consultation pour la population générale et 46,9% chez les enfants de 1 à 4 ans. Il représente la première cause de décès des enfants de 0 à 5 ans, et est la première cause de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans et de morbidité dans la population générale [7]. Il est la cause la plus fréquente des admissions dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré représentant 44,9% des admissions, suivi par les infections respiratoires aiguës (26,4%) et les diarrhées (11,2%)[8].

Le nombre de cas de paludisme recensé dans les formations sanitaires publiques a été estimé à 1 291 853 en 2007 dont 238 324 cas de paludisme grave (soit 18% des cas de paludisme). Cette situation ne reflète pas la réalité car la couverture sanitaire n'est que de 58% dans un rayon de 5 km et 79% dans un rayon de 15 km en 2007 [7]. La prévalence de l'infection palustre varie largement en fonction des zones et dans le temps. Elle peut aller jusqu'au delà de 80% chez les enfants de moins de cinq ans dans certaines zones [9]. Elle était de 78,5% à Bancoumana en octobre 1994 chez les enfants de 1 à 4 ans [10]. La transmission du paludisme au Mali est fortement saisonnière et survient essentiellement pendant la saison des pluies qui varie de 3 à 6 mois en fonction des différents faciès épidémiologiques qui sont au nombre de cinq [11]. Le pays est touché par la résistance aux antipaludiques. Elle est plus importante pour la chloroquine [12] qui est déconseillée par l'OMS et les autorités sanitaires depuis 2007 dans le traitement des accès palustres. Pour la sulfadoxine-pyriméthamine elle varie entre moins de 1% et 5,6% dans notre pays [13]

Parmi les cinq espèces plasmodiales, *Plasmodium falciparum* représente environ 90% de la formule parasitaire [14]. Les principaux vecteurs du paludisme rencontrés au Mali sont: *Anopheles gambiae* et *Anopheles funestus* [15], [16].

La politique nationale du pays est gérée par le programme national de lutte contre le paludisme (PNLP). Les stratégies actuelles pour lutter contre le paludisme au Mali reposent sur :

- le diagnostic et la prise en charge rapide et correcte des cas de paludisme par les CTA pour les formes non compliquées et la quinine ou les dérivés de l'artémisinine (Artémether injectable) pour les formes graves.
- le traitement préventif intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine chez les femmes enceintes.
- l'utilisation des matériels imprégnés d'insecticide y compris les moustiquaires.
- la pulvérisation intra domiciliaire avec des insecticides.

**Pour la prise en charge des cas :**

- **Paludisme simple :** La combinaison Artésunate + Amodiaquine (AS + AQ) et la combinaison Artémether + Luméfantrine (AT + LU) sont retenues pour le traitement du paludisme simple, sur la base des résultats de recherches effectuées par le MRTC/DEAP sur les monothérapies et les combinaisons thérapeutiques.

- **Paludisme grave et compliqué :** La quinine et l'Artéméther injectables sont retenus pour traiter les cas de paludisme grave et compliqué. Ces cas sont pris en charge après confirmation par le personnel de santé.

La prise en charge des cas de paludisme grave et compliqué chez les enfants de moins de 5 ans et la femme enceinte est gratuite.

Le diagnostic du paludisme se fait par la Goutte épaisse/Frottis mince ou les tests de diagnostic rapide. Il faut reconnaître que le diagnostic n'est pas disponible partout et que la plupart des cas de paludisme sont traités sur la présomption clinique.

### **Le traitement préventif intermittent (TPI) comme stratégie de lutte :**

Le traitement intermittent préventif consiste à l'administration de doses curatives complètes d'un antipaludéen efficace à intervalles de temps réguliers. Elle a un double avantage. Elle est à la fois préventive et curative, et constitue une méthode simple et maniable et donc très adaptée à notre contexte où les populations sont en majorité analphabètes. Elle pourrait donc être très utile au moment où les méthodes de luttés actuelles commencent à montrer leurs limites.

Des études effectuées chez les femmes enceintes ont montré que le traitement intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine a entraîné une réduction sensible de l'anémie maternelle, de l'infection placentaire, du faible poids de naissance et des épisodes cliniques du paludisme [19, 20, 21].

Au Mali, le programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) préconise l'utilisation de la SP entre le 4<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> mois avec un mois d'intervalle de la grossesse chez la femme enceinte dans le cadre du traitement préventif intermittent chez la femme enceinte.

### **Justification du traitement intermittent ciblé sur la saison de transmission :**

Le paludisme demeure la cause principale de morbidité et de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans en Afrique et, il y a très peu de moyens de prévention efficaces contre le fléau [20]. Les mesures de lutte anti vectorielle telles que l'utilisation des MII ou des rideaux imprégnés d'insecticide (RII) ou encore la pulvérisation intra-domiciliaire peuvent considérablement réduire la morbidité et la mortalité du paludisme [21]. Cependant, dans la plupart des faciès épidémiologiques, ces interventions offrent une protection partielle, d'où la nécessité de nouvelles stratégies complémentaires de lutte contre le paludisme.

Le traitement préventif intermittent a été ensuite évalué quand il est administré au moment des vaccinations de PEV chez les nourrissons. L'administration de la Sulfadoxine-Pyriméthamine à des nourrissons au moment de la prise de la deuxième et la troisième dose de DTC polio et du vaccin contre la rougeole a conduit à 50% de réduction de l'incidence du paludisme et de l'anémie [22], avec une persistance inattendue de la protection pendant la seconde année de vie [23].

D'autres études ont été suivies dans plusieurs pays et ont montré aujourd'hui que la stratégie réduit l'incidence des épisodes palustres de 30% et celle de l'anémie de 20% [24].



La stratégie est bien tolérée et acceptée par la communauté et les agents de santé.

Si les résultats des études du TPI chez les nourrissons sont très encourageants, il faut remarquer que dans beaucoup de régions d'Afrique, le fardeau du paludisme est moins important chez les nourrissons que chez les enfants plus âgés comme l'illustre le profil de l'incidence du paludisme parmi près de 20000 cas de paludisme grave observés dans 5 localités en Afrique dans le cadre du réseau « paludisme grave chez les enfants Africains » (SMAC) [28]. Environ 25% seulement des enfants étaient âgés de moins d'un an. Dans certaines localités, comme dans la majorité du Sahel où la transmission du paludisme est très saisonnière, le pic de l'incidence du paludisme grave est observé chez les enfants de 2-3 ans [29].

Tenant compte de ce contexte, des essais sur le TPI ont été menés dans des zones où la transmission du paludisme est saisonnière afin de déterminer si le TPI pouvait être une stratégie efficace contre le paludisme aussi bien chez les nourrissons que chez les enfants plus âgés. A cet effet, une réduction de 69% de l'incidence du paludisme a été observée au Mali après administration de 2 doses de SP en 8 semaines d'intervalle pendant la saison de forte transmission du paludisme chez les enfants de moins de cinq ans [30]. Les résultats enregistrés au Sénégal suite à l'administration mensuelle de la SP plus une seule dose d'Artesunate (AS) en 3 occasions pendant la saison de haute transmission sont encore plus impressionnants avec 86% de réduction de l'incidence du paludisme [31].

Une étude sur les différents types de médicaments a montré que le TPI à la SP plus amodiaquine (AQ) était encore plus efficace que SP plus AS avec une protection de 95% contre le paludisme [32]. Une autre étude effectuée au Ghana dans une zone de transmission plus longue, a montré que l'association SP + AQ était plus efficace que l'association SP + AS ou SP seulement donné tous les deux mois, suggérant qu'avec des médicaments comme SP et AQ, qu'on a besoin de traitement mensuel pour un TPI efficace [33]. Dans ces localités l'utilisation des MII était très faible.

Les MII sont présentement une stratégie de choix pour le contrôle du paludisme dans la majorité des pays endémiques si bien que des efforts considérables sont mis en œuvre pour leur vulgarisation à travers le programme élargi de vaccination, les campagnes de vaccination de masse et le marketing social [34] avec des couvertures en MII allant au delà de 60% dans beaucoup de pays d'endémie

Il était donc urgent d'étudier l'hypothèse que le TPI apportera une protection substantielle additionnée à la protection partielle de 50% de réduction de l'incidence du paludisme associée à l'utilisation des MII. Notre étude s'inscrit dans ce cadre.

## 2. OBJECTIFS

### 2.1 Objectif général :

- Etudier l'impact du TPI à la SP+AQ sur le paludisme chez les enfants dormant sous MII à Djoliba, cercle de Kati.

### 2.2 Objectifs spécifiques :

- Déterminer l'impact du TPI sur l'incidence du paludisme maladie chez des enfants dormant sous des MII
- Déterminer l'impact du TPI sur la prévalence du paludisme infection chez les enfants dormant sous des MII
- Déterminer l'impact du TPI sur la prévalence de l'anémie chez des enfants dormant sous des MII

### 3. GENERALITES

#### 3.1 Définitions :

Endémie parasitaire majeure, le paludisme (palus = marais) ou malaria (mauvais air) est une érythrocytopathie hémolysante souvent fébrile due à un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par un moustique du genre *Anophele* femelle.

#### 3.2 Profil épidémiologiques du paludisme :

Le paludisme est présent dans la majeure partie du monde intertropical ; mais l'impact de la maladie varie considérablement d'une région à une autre. Cette diversité repose sur trois paramètres :

- les modalités de transmission liées à la présence de biotopes favorables aux anophèles et la qualité vectrices des espèces présentes.
- les espèces plasmodiales impliquées.
- les réactions de défense des êtres humains face à la maladie.

Sur le plan épidémiologique, la situation du paludisme dans une communauté peut être décrite en termes d'endémicité, celle-ci donne des indications sur l'importance de la transmission, la circulation du parasite dans la communauté et l'intensité de la maladie. Elle permet aussi de décrire le problème du paludisme dans l'espace (zone à risque) et dans le temps (saison de transmission). L'indice de stabilité du paludisme fut déterminé par Mc Donald en 1957, caractérise l'enracinement du paludisme. Il permet de distinguer :

- les zones de paludisme stables où la forte transmission entraîne une prémunition. Celle-ci n'empêche pas les habitants d'être parasités mais limite les manifestations pathologiques aux classes d'âge les plus jeunes alors que les adultes sont peu touchés.
- les zones de paludisme instables où le caractère épisodique de la transmission ne permet pas le développement de la prémunition. La maladie sévit sous formes d'épidémie meurtrière touchant toutes les classes d'âge.
- entre ces deux extrêmes , existe toute une diversité de situations intermédiaires, modulées par différents facteurs comprenant le type de transmission, le type de vecteur, l'espèce plasmodiale en cause, le niveau d'immunité dans les populations ainsi que les caractéristiques environnementales.

### 3.3 La chaîne épidémiologique :

#### 3.3.1 Le vecteur :

Plus de 50 espèces d'anophèles assurent la transmission des plasmodies de manière plus ou moins efficace suivant leur anthropophilie et leur longévité. Chaque espèce a une aire de distribution bien délimitée dans l'ensemble biogéographique mondial. A l'intérieur de cette aire de distribution les facteurs climatiques, édaphiques, et humains conditionnent la présence des gîtes larvaires, donc de la densité et de la dynamique des populations d'anophèles vecteurs. Les vecteurs du paludisme humain appartiennent tous au genre *Anopheles*, à la famille des *Culicidae* et à l'ordre des diptères. Les *Culicidae* comprennent les *Anopheles*, les *Aedes*, et les *Culex*.

#### 3.3.2 Le parasite :

On distingue actuellement cinq espèces de *Plasmodium* qui parasitent l'homme : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium Knowlesi*.

-*Plasmodium falciparum* : est l'espèce la plus redoutable, et la plus répandue ; celle qui tue et parasite toutes les hématies quel que soit leur âge. C'est lui qui est responsable du neuropaludisme, son incubation dure 7 à 15 jours.

-*Plasmodium malariae* : responsable de la fièvre quarte à recrudescence tardive. Son incubation dure entre 18 et 40 jours.

-*Plasmodium vivax* : responsable d'un paludisme bénin avec rechute, il est exceptionnel dans la race noire, moins exigeant en température, son incubation dure 10 à 20 jours.

-*Plasmodium ovale*: très proche de *Plasmodium vivax* avec lequel il a longtemps été confondu

-*Plasmodium knowlesi* a été découverte récemment en Malaisie et qui est responsable du paludisme chez le singe et rencontré chez des humains dans certaines zones de forêts d'Asie du Sud-est [35].

### 3.4 Cycle des plasmodies :

On distingue deux parties dans ce cycle : une multiplication asexuée qui se déroule chez l'homme et une multiplication sexuée qui se déroule chez l'anophèle femelle.

#### 3.4.1 Cycle asexué : Il comprend deux phases :

**-La phase hépatique :** l'homme est contaminé par la piqûre de l'anophèle femelle qui injecte avec sa salive dans le tissu sous-cutané des milliers de parasites sous forme de sporozoïte. Ces sporozoïtes gagnent le foie en moins de 45 minutes. Au niveau du foie s'effectue une schizogonie hépatocytaire. Des sporozoïtes de *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* pénètrent dans les hépatocytes et peuvent se cacher sous le nom de cryptozoïte. Les schizontes hépatiques grossissent leurs noyaux, se divisent et en une semaine environ, évoluent en schizontes matures contenant quelques milliers de noyaux (corps bleus). L'éclatement du schizonte hépatique libère de nombreux mérozoïtes qui pour la plupart s'embolisent dans les capillaires sinusoides et passent dans la circulation sanguine amorçant les premières schizogonies sanguines. Cette phase dure en moyenne 6 jours pour *P. falciparum*, 8 jours pour *P. vivax*, 9 jours pour *P. ovale*, et 13 jours pour *P. malariae*.

**-La phase sanguine :** Dans le sang s'effectue le cycle érythrocytaire. Les mérozoïtes libérés après l'éclatement des schizontes hépatiques pénètrent dans les hématies hôtes et s'y transforment en trophozoïte. La multiplication des noyaux dont chacun s'entoure d'une plage cytoplasmique forme un schizonte mûre ou corps en rosace qui en s'éclatant libère de nouveaux mérozoïtes qui vont infecter de nouvelles hématies et le cycle recommence. Après une semaine environ, certains mérozoïtes vont se distinguer en commençant le cycle sexué du parasite ; les gamétocytes.

#### 3.4.2 Le cycle sexué : se passe chez l'anophèle

En prenant son repas sanguin sur une personne infectée, l'anophèle femelle absorbe des gamétocytes qui assurent la poursuite du cycle. Dans l'estomac du moustique les gamétocytes se transforment en gamètes femelles et mâles. La fécondation du gamète femelle par le gamète mâle donne un œuf mobile (ookinète) qui traverse la paroi de l'estomac de l'anophèle et se fixe au niveau de sa face externe formant l'oocyste dans lequel s'individualisent les sporozoïtes. Libérés par l'éclatement de l'oocyste, ces derniers gagnent avec prédilection les glandes salivaires de l'anophèle qui les réinjecte à l'homme.

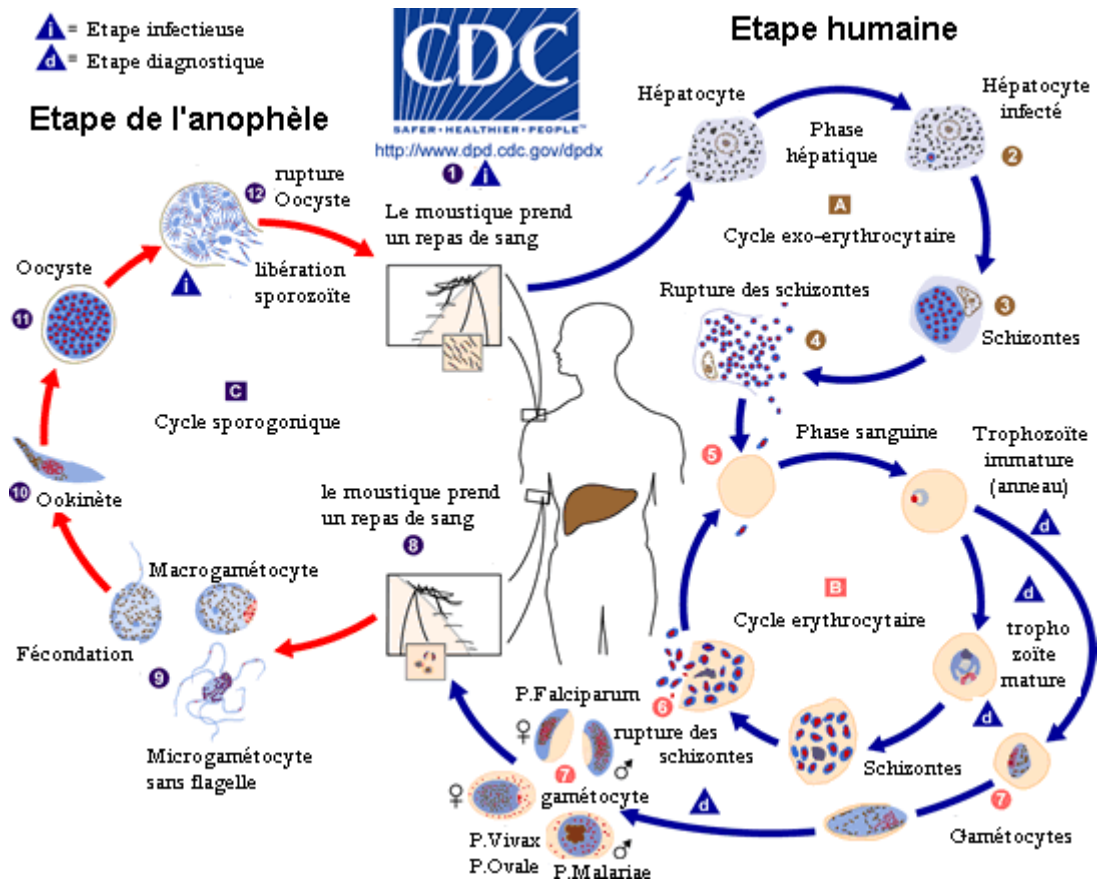


Fig. 1 : Cycle de développement du *Plasmodium*

Source : [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/47/Malarima\\_LifeCycle%28French version%29.GIF](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/47/Malarima_LifeCycle%28French%20version%29.GIF)

### 3.5 Physiopathologie du paludisme.

#### 3.5.1 Accès palustre simple

**Définition :** L'accès simple se définit par la présence dans le sang du Plasmodium, associé aux signes suivants : fièvre, céphalée, vomissement, diarrhée, triade frisson, chaleur, sueur. Cette description classique est en réalité rarement retrouvée, la symptomatologie étant le plus souvent atypique [36].

**Physiopathologie:** La symptomatologie dépend de plusieurs facteurs liés soit au malade (niveau d'immunité) soit surtout au parasite (espèce plasmodiale, intensité de l'infection, mode d'inoculation, phase de développement parasitaire). Pour toutes les espèces plasmodiales, le cycle exo érythrocytaire hépatique est asymptomatique, et les seules manifestations cliniques s'observent au cours de la multiplication endo-érythrocytaire.

**La fièvre :** le facteur déclenchant est la libération, au moment de l'éclatement des hématies parasitées, de pigment malarique (hémozoïne) qui se comporte comme une véritable substance pyrogène agissant sur les centres bulbaires de la thermorégulation. Au niveau de chaque hématie parasitée, la quantité d'hémozoïne est évidemment négligeable ; mais lorsque la parasitémie atteint un certain seuil, le nombre d'hématies parasitées qui éclatent en libérant du pigment pyrogène est suffisant pour entraîner les crises fébriles.

**L'anémie :** est en relation avec la destruction des globules rouges parasités et avec l'opsonisation d'hématies normales et la présence d'auto anticorps anti-érythrocytaires. De plus, les globules rouges parasités présentent, à leur surface, des antigènes du mérozoïte permettant l'action des anticorps et l'hémolyse.

**L'hépatomégalie** et surtout **la splénomégalie** sont la conséquence de l'hyperactivité du système monocyte macrophage chargé de débarrasser l'organisme aussi bien du pigment malarique que des débris érythrocytaires.

#### 3.5.2 Paludisme viscéral évolutif

Il survient chez les enfants de 2 à 5 ans non encore prémunis vivant en zones d'endémie soumis à des infections palustres répétées, Européens dans des zones où existent des souches chloroquino-résistantes. La symptomatologie est subaiguë ou chronique. Elle associe une anémie, avec pâleur, asthénie, anorexie. La splénomégalie constante, modérée. On note une fièvre modérée. La recherche d'hématozoaires est positive par intermittence avec



parasitémie faible, la sérologie anti-palustre montre du taux élevé des anticorps (IgG). La réponse au traitement est assez rapide.

### 3.5.3 Fièvre bilieuse hémoglobinurique (FBH)

Elle est due à une hémolyse intravasculaire aiguë en rapport avec des prises de quinine dans une zone d'endémie à *P. falciparum*, mais aussi méfloquine et halofantrine. Elle se manifeste par: une fièvre élevée, hémoglobinurie macroscopique (urines couleur porto), un choc, une anémie aiguë, une insuffisance rénale aiguë. Le pronostic est sévère avec 30% de décès. L'emploi des amino-alcools tels que la quinine est une contre indication: [37].

### 3.5.4 Paludisme grave et compliqué :

**Définition :** Le paludisme grave se définit comme étant la présence d'hématozoaires au stade asexué, associé à un ou plusieurs des signes cités : neuropaludisme avec coma stade II, Anémie sévère ( $ht \leq 15\%$ ), Insuffisance rénale : avec excrétion urinaire inférieure à 2 ml/Kg/j, Œdème pulmonaire aigu, Hypoglycémie ( $< 2,2$  mmol/L), Collapsus cardio-pulmonaire, Hémorragie spontanée diffuse, Hémoglobinurie macroscopique, Acidose métabolique avec un taux de bicarbonates plasmatiques  $< 15$  mmol/L [38].

**Physiopathologie :** Seul le *Plasmodium falciparum* est responsable de paludisme grave et compliqué par sa schizogonie dans les viscères profonds (cerveau). Sa multiplication dans les capillaires des organes (cerveau, rein, foie) entraîne une anoxie tissulaire par anémie hémolytique, des troubles de la microcirculation et des phénomènes cytotoxiques. Il existe à la surface des hématies parasitées des protubérances particulières appelées <<knobs>> qui provoqueraient une adhérence des cellules parasitées à l'endothélium vasculaire et le ralentissement du flux capillaire. La Physiopathologie du paludisme grave peut être expliquée par quatre hypothèses :

- augmentation de la perméabilité de la barrière hemo-méningée entraînant une fuite du liquide céphalorachidien et un œdème cérébrale ;
- phénomène immuno-pathologique avec dépôt de complexe immun ;
- mécanismes toxiques dans lesquels des cytokines telles que le TNF (tumor necrosis factor) seraient impliquées ;

- la cytoadhérence des hématies parasitées et leur séquestration dans les vaisseaux. Des cytokines telles que le TNF alpha augmentent l'expression des molécules d'adhésion et favorisent la cytoadhérence et l'obstruction de la microcirculation.

### 3.5.5 Autres formes cliniques particulières :

**-Paludisme congénital :** La réalité de l'infection transplacentaire du nouveau-né est admise, liée au passage de globules rouges parasités du placenta. Le paludisme congénital maladie est rare. Il apparaît après un délai variable de 5 à 60 jours après l'accouchement et le signe clinique constant est la fièvre [37].

**-Paludisme de la femme enceinte:** La prophylaxie pendant la grossesse dans les zones d'endémie devrait être systématique. Des complications aiguës et graves sont notées : mortalité foeto-maternelle, accès pernicieux dans les régions d'endémie instable où les cas sont peu fréquents en dehors des épisodes épidémiques. En zone de paludisme stable, problèmes d'anémie chez la mère et retard de croissance foetale responsable d'un déficit pondéral à la naissance, principalement marqué chez les primigestes [39].

**-Paludisme transfusionnel:** Il survient 2 à 3 semaines après une transfusion. Le dépistage des anticorps antipaludiques se fait par la technique d'immunofluorescence indirecte. Il s'applique aux donneurs de sang ayant séjourné en zone d'endémie palustre depuis plus de 4 mois et jusqu'à la 3ème année après leur retour, un séjour remontant à moins de quatre mois en zone d'endémie est une contre-indication absolue à un don homologue [37].

## 4. METHODOLOGIE

### 4.1 Lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée dans le village de Djoliba dans le cercle de Kati, Mali. Le village de Djoliba se situe à environ 35km de la ville de Bamako (capitale du Mali). Il est traversé par la route Bamako-Kangaba. Djoliba est limité au Nord par Samayana, au Sud par Krina, à l'Ouest par Dalakana et Nafadji et à l'Est par le fleuve Niger.

Le relief est simple et dominé par les plateaux de Kamalé à l'Ouest, prolongement du mont mandingue jusqu'à Koulikoro et les plaines rizicoles sur la berge du fleuve Niger. Le village de Djoliba se situe dans la zone préguinéenne, essentiellement dominé par le climat Soudanien caractérisé par deux saisons : une saison pluvieuse (hivernage) de juin en octobre avec des hauteurs de pluies atteignant 1500mm/an. Le vent dominant est la Mousson qui souffle d'Ouest en Est. La végétation est la savane arborée ; une saison sèche plus longue avec un vent dominant : harmattan chaud et sec qui souffle d'Est en Ouest.

La végétation est de type savane arborée, dominée par le karité ( espèce dominante protégée), le néré, le baobab, le caïcedrat. et autres espèces utilisées en médecine traditionnelle. Le village est arrosé par le fleuve Niger. Le mandé en général et Badougou en particulier possèdent une faune qui se dégrade de jour en jour. Cependant, quelques espèces existent : les biches, gazelles, lions, lapins, singes, oiseaux et autres rongeurs. La zone de Badougou-Djoliba est suffisamment riche en eau, sable et gravier, en ressources forestières (le bois de chauffe, mangue, karité, néré liane...).

Les ressources économiques portent sur les produits de l'agriculture, de l'élevage, de la pêche, du commerce et surtout de l'exploitation du sable et des graviers. La communauté de Djoliba est suffisamment organisée et hiérarchisée. A sa tête se trouve les Keïta détenteurs du pouvoir (chefferie). Le conseil du village est composé de l'ensemble des représentants des clans. La sécurité est maintenue par des groupes de jeunes, les « kari ».

Les activités artistiques et culturelles occupent une grande place dans le quotidien des populations. La population composée de malinké (ethnie majoritaire), de peulh, de bambara, de sonhaï, de bozo et de somono. Les activités portent sur la fabrication des objets d'art (masques), la poterie, les représentations folkloriques (danses et chants) au cours des grands événements. Quelques artistes de renommée internationale viennent du village parmi lesquels

on peut citer Salif Keïta et Ami Koïta. L'islam est la religion la plus pratiquée. Cependant la religion traditionnelle l'animisme y est aussi pratiquée.

Plusieurs autels pour les sacrifices existent malgré l'ampleur de l'islam : Kôlen, Guètou, Moribala, Lenké, Maribayassa. Les sacrifices sont faits à Kôlen avec un bélier blanc. Les maitres de cérémonies sont les forgerons et autres. De nos jours, douze (12) ménages forment douze grandes familles (Kandassi) d'où vient toujours le chef de village. La transmission de la chefferie se fait selon la ligné patriacat soit le plus âgé des pères. Le conseil du village coopère toujours avec l'instance de décision.

Les groupes de jeunes assurent la sécurité, exécutent les décisions prises par le conseil du village. Ils sont identifiés sous le nom de « Tomboloma ». Les hommes de castes ont pour mission d'attenuer les tensions sociales. Ils sont les maitres des alliances entre les familles et même temps dépositaires de la mémoire collective.

La population est estimée à 3278habitants selon le resencement générale de la population et de l'habitat (cf.RGPH.2009). Elle est composée d'ethnie en majorité malinké vivant d'agriculture, de pêche, d'élevage et de commerce. Au fil des ans, le village s'est developpé et on assista à la creation de l'école fondamentale et du dispensaire en 1952 et la maternité en 1965 (érigés en Cskom : centre de santé communautaire) en 2004

#### **4.2 Type d'étude**

Il s'agissait d'un essai clinique à randomisation individuelle, contrôlé avec placebo du traitement préventif intermittent par la Sulfadoxine-Pyriméthamine plus l'Amodiaquine chez les enfants dormant sous des moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII).

#### **4.3 Période d'étude**

Notre période d'étude allait d'août 2008 à décembre 2008.

#### **4.4 Population d'étude**

Notre étude portait sur les enfants de 3 à 59 mois résidants dans le village de Djoliba.

## **4.5 Critères d'inclusion et de non inclusion**

### **4.5.1 Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus les enfants :

- âgé de 3 à 59 mois.
- résident de la zone d'étude et ne pas avoir de projet de voyage pendant la période de l'étude
- Dont le consentement libre éclairé a été signé par les parents/tuteurs de l'enfant.

### **4.5.2 Critères de non inclusion :**

Nous n'avons pas inclus les enfants ayant présentés :

- de maladies graves ou chroniques qui pourrait affecter les résultats de l'essai (malnutrition grave ou VIH par exemple)
- des antécédents d'effets indésirables graves liés à un des médicaments de l'étude

## **4.6 Organisation de l'étude**

Des rencontres ont été organisées avec les communautés afin d'expliquer les objectifs de l'étude et d'obtenir la permission communautaire puis un recensement de tous les enfants de moins de cinq ans vivants à Djoliba a été effectué. A chaque enfant, un numéro d'identification a été attribué comprenant le numéro de la famille et le rang de l'enfant dans la famille.

### **4.6.1 Recrutement et Randomisation**

Sur la base de la liste établie après le recensement, tous les enfants de 3 à 59 mois ont été invités pour prendre part à l'étude. Un consentement éclairé individuel pour chaque enfant a été obtenu avant screening pour les critères d'inclusion et d'exclusion.

Un programme informatique a été utilisé pour une randomisation individuelle en bloc avec des chiffres variables. Une liste de randomisation a été générée en fonction des catégories de poids de chaque enfant. Les enfants étaient classés en trois catégories en fonction du poids :

Catégorie A Poids de : 5 à 9Kg

Catégorie B Poids de: 10 à 18Kg

Catégorie C Poids  $\geq$  19Kg

#### **4.6.2 Déroulement du travail**

Le travail était organisé autour de quatre postes :

##### **4.6.2.1 Poste d'identification :**

Il était composé essentiellement de deux guides et un clinicien de l'étude chargés d'identifier les sujets. Chaque enfant était identifié par son numéro d'identification sur les listes de recensement avant d'être conduit au poste clinique.

##### **4.6.2.2 Poste clinique**

Des médecins et des étudiants en médecine en année de thèse formaient l'équipe clinique. Leur tâche consistait à faire un examen clinique complet de tous les sujets avec la prise de la température axillaire, du poids corporel, de la taille ainsi que la prescription médicamenteuse s'il y a lieu. Du poste clinique, les sujets répondants aux critères d'éligibilités étaient envoyés au poste d'administration du TPI pour leur inclusion à l'étude.

##### **4.6.2.3 Poste d'administration du TPI**

Il était composé par des médecins, des pharmaciens, des étudiants en médecine et en pharmacie en année de thèse et des infirmières. Ils attribuaient un numéro de randomisation par ordre d'arrivée et en fonction des catégories de poids de chaque enfant. Ils administraient aussi le traitement après la randomisation et sur chaque enveloppe était marqué l'ID (identification), le numéro de randomisation et l'initial du participant.

Les sujets fébriles ayant une goutte épaisse/frottis mince ou TDR positifs étaient randomisés mais étaient traités avec le Coartem® pendant 3 jours. Ils ne recevaient le TPI à la SP+AQ si le traitement était survenu dans les 7 jours précédents.

##### **4.6.2.4 Poste de distribution de MII**

A ce poste, on procédait à la distribution des MII aux enfants screennés et la photographie des enfants inclus dans l'étude. Le poste était assuré par un informaticien et 2 infirmières.

### 4.6.3 Administration du TPI

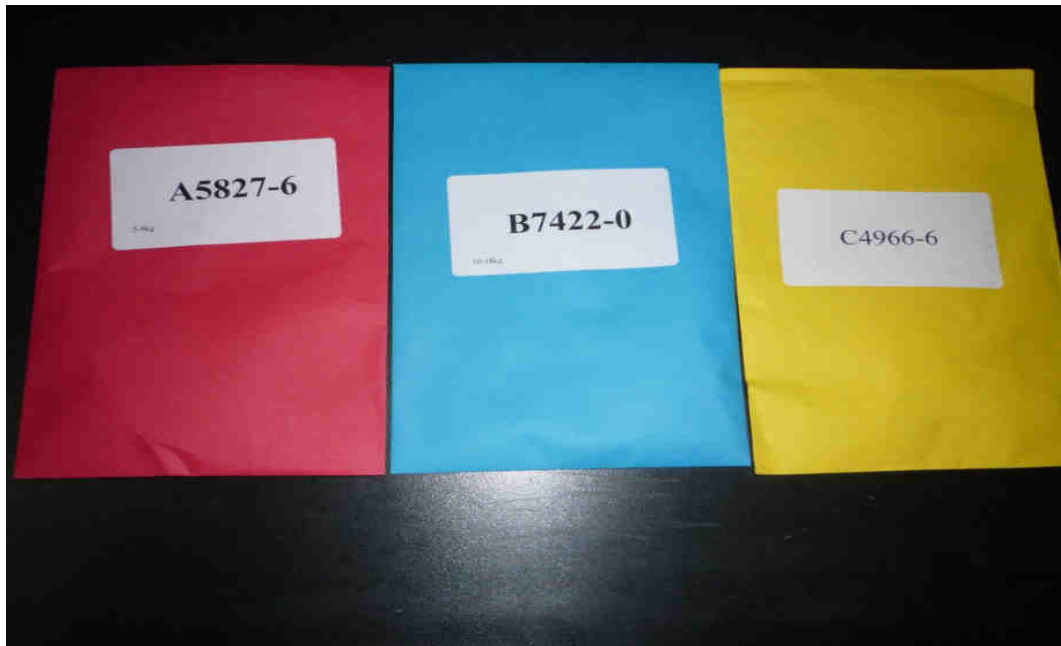
Les enfants enrôlés avaient reçu l'association de SP+AQ ou leur placebo à 3 reprises en août, septembre et octobre 2008. L'AQ ou placebo était administré à la dose de 10mg/kg de poids par jour pendant 3 jours à chaque round. La SP ou placebo était administré en dose unique de 25mg/kg de Sulfadoxine + 1,25mg/kg de Pyriméthamine à chaque round. Les médicaments étaient pré-conditionnés afin de faciliter l'administration et préserver l'insu. Les médicaments étaient fabriqués sous forme de comprimés contenant la dose exacte requise pour chaque catégorie de poids comme décrit dans le tableau I ci-dessous afin d'éviter d'avoir à briser les comprimés pour obtenir la dose correspondante car cela pourrait entraîner un dosage inadéquat des médicaments. Il n'était pas possible de différencier les produits expérimentaux des placebos.

**Tableau I** : Dosage journalière des médicaments en fonction des catégories de poids

<i>Categories de Poids</i>	<i>Amodiaquine*</i>	<i>Sulfadoxine Pyriméthamine**</i>	
		<i>Sulfadoxine</i>	<i>Pyriméthamine</i>
5-9 kg	70 mg	175 mg	8, 75 mg
10-18 kg	140 mg	350 mg	17, 5 mg
19 kg+	220 mg	550 mg	26, 25 mg

Remarque: \* médicament administré en une prise pendant 3 jours;

\*\* médicament administré en une prise pendant 1 jour;



**Fig2 : Les enveloppes des médicaments de l'étude**

Enveloppe rouge: 5-9kg

Enveloppe bleue: 10-18kg

Enveloppe jaune: 19 kg+

Après administration du médicament par voie orale, les sujets étaient observés pendant au moins 30 minutes pour le suivi des réactions adverses et pour s'assurer que le médicament n'avait pas été vomi. En cas de vomissement, le médicament était ré-administré. Si l'enfant vomis une seconde fois cela était enregistré, mais une troisième dose n'était pas administrée.

#### **4.6.4 Suivi des participants**

Il y a eu deux systèmes de suivi:

- Un suivi passif pendant toute la durée de l'étude au cours duquel les accès de paludisme diagnostiqués sont traités et notés.
- Deux enquêtes transversales : une enquête transversale hebdomadaire pour évaluer la prévalence du paludisme infection et l'utilisation des MII et une enquête transversale à la fin de la période d'intervention pour évaluer la prévalence de l'anémie en fin de saison de transmission et l'utilisation des MII.



#### **4.6.4.1 Surveillance passive :**

La surveillance passive des sujets de l'étude était assurée à travers la disponibilité permanente des médecins et étudiants en médecine ou en pharmacie en fin de cycle au centre de l'étude pour l'évaluation des cas symptomatiques. Cette surveillance passive a été instaurée au moment de l'administration de la première dose du TPI en août 2008 et s'est poursuivie jusqu'à la fin de la période d'intervention en novembre / décembre 2008. Les parents ont été encouragés à amener leurs enfants au centre de l'étude en cas de maladie à tout moment. Dès qu'un enfant se présentait au centre, on vérifiait s'il était enrôlé ou non dans l'étude grâce aux numéros de randomisation et les photos. Un examen complet était réalisé et on recherchait systématiquement les signes et symptômes du paludisme. En cas de fièvre (température axillaire  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ) ou un antécédent de fièvre dans les dernières vingt quatre heures, un prélèvement était effectué par piqûre à la pulpe du doigt pour préparer une goutte épaisse/frottis mince et pour mesurer le taux d'hémoglobine. Un test de diagnostic rapide du paludisme était également réalisé. En cas de test de diagnostic rapide positif, un traitement antipaludique était immédiatement administré conformément à la politique nationale de traitement du paludisme simple (Arthéméter-Luméfántrine) et du paludisme grave (sels de quinine ou Arthéméter injectable). Les cas d'anémie étaient aussi pris en charge conformément aux recommandations nationales. Les cas de maladie grave étaient hospitalisés au centre de l'étude ou référés au service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré. Les données étaient recueillies dans les cahiers d'observation établis.

#### **4.6.4.2 Enquêtes transversales**

##### **4.6.4.2.1 Enquête transversale hebdomadaire :**

Un échantillon aléatoire de 34 enfants était visité à domicile chaque semaine. Chaque enfant n'était vu qu'une seule fois pendant toute la durée de l'étude. A chaque visite, la température était mesurée, une goutte épaisse et un frottis étaient préparés, que l'enfant présentait une fièvre ou pas. En cas de fièvre ou d'antécédent de fièvre dans les dernière vingt quatre heures, l'enfant était envoyé au centre pour un examen clinique complet. Un test de diagnostic rapide du paludisme était réalisé et un traitement antipaludique était administré selon les recommandations nationales de notre pays si le test de diagnostic rapide était positif. Au cours de ces visites à domicile, l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue

durée d'action a été évaluée en demandant si l'enfant avait dormi sous MII la nuit précédente et la présence du filet a été vérifiée par l'agent de terrain.

#### **4.6.4.2.2 Enquête transversale de fin de saison :**

A la fin de la saison de haute transmission du paludisme (6 semaines après le 3ème round), une enquête transversale a été réalisée. Un examen clinique a été effectué chez chaque enfant. Le poids et la taille ont été mesurés ainsi qu'un bref interrogatoire à la recherche de notion de fièvre dans les dernières 24 heures et l'utilisation de la MII. L'échantillon de sang obtenu après piqûre à la pulpe du doigt de chaque enfant servait à la détermination du taux d'hémoglobine et à la préparation d'une goutte épaisse/frottis mince.

### **4.7 Variables mesurées**

#### **4.7.1 Variables démographiques :**

Les principales variables démographiques sont : le sexe et l'âge. Ces variables ont été déterminées à l'inclusion sur la base des données du recensement et confirmées par l'interrogatoire et l'examen clinique.

#### **4.7.2 Variables cliniques :**

**La température :** la température était prise à l'aide d'un thermomètre électronique placé dans le creux axillaire. L'audition d'un signal sonore émis par le thermomètre indique la fin de la prise de température. La fièvre a été définie comme une température axillaire non corrigée supérieur ou égale à 37°5c.

**Le poids :** était pris à l'aide d'un pèse-personne convenablement étalonné.

**La taille :** a été mesurée à l'aide d'une toise et exprimée en centimètre (cm)

**Les signes et symptômes du paludisme :** tels que la fièvre ou notion de fièvre, les vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, la pâleur et l'anorexie etc. Les techniques utilisées sont l'interrogatoire et l'examen clinique

#### **4.7.3 Variables biologiques :**

Ces variables sont la parasitémie et le taux d'hémoglobine.

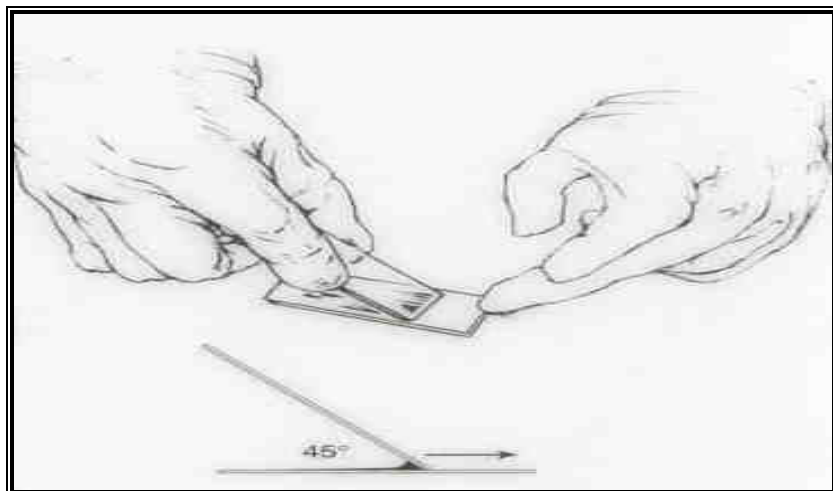
**La parasitémie** (Goutte épaisse/frottis mince). Ils permettaient de déterminer la charge parasitaire, le stade de développement du parasite et l'espèce plasmodiale.

**Étiquetage de la goutte épaisse et du frottis mince :** Chaque lame est étiquetée de façon correcte et lisible avant la collecte de sang sur la lame. L'étiquetage est fait sur la partie rugueuse de la lame. Les lames ont porté les informations suivantes:

- le numéro de randomisation de l'enfant
- la date de visite
- le code de l'enquête :
  - B= Surveillance passive de la morbidité palustre
  - W=Enquête transversale hebdomadaire pour la prévalence de l'infection
  - E= Enquête transversale en fin de saison de haute transmission du paludisme.

**Prélèvement de sang capillaire pour la goutte épaisse/frottis mince :** Choisir le 3<sup>ème</sup> ou le 4<sup>ème</sup> doigt de la main gauche. Eviter les doigts enflés ou tuméfiés ainsi que les doigts présentant une éruption cutanée ou les doigts très froids. Réchauffer le doigt si nécessaire en le frottant entre vos mains. Nettoyer le doigt avec un tampon d'alcool (70% c/v). Laisser sécher ou nettoyer avec du coton sec pour ôter le reste de l'alcool avant la piqûre. Retirer un vaccinostyle de son emballage en évitant de toucher au bout pointu. Ne pas piquer près de l'ongle et éviter les cotés du doigt. Piquer fermement d'un coup au centre de la pulpe du doigt. Le bout du vaccinostyle doit bien pénétrer le doigt pour un écoulement adéquat de sang. Nettoyer la première goutte de sang avec du coton sec. Recueillir assez de goutte de sang pour la GE pour la confection du frottis. Presser le doigt vers l'extrémité si nécessaire pour recueillir suffisamment de gouttes de sang. Disposer deux gouttes de sang sur la lame comme ci-dessous. Placer un tampon d'alcool sur la zone de la piqûre et demander à l'enfant ou à son parent/tuteur de le tenir environ 2-3 minutes jusqu'à l'arrêt de l'écoulement de sang.

**Préparation de la GE et du frottis mince:** Déposer une lame sur une surface ferme et plate. Utiliser une lame d'étalement pour préparer la GE et le frottis mince. Placer un bout de la lame d'étalement juste après la goutte de sang déposé pour le frottis. Permettre un léger contact de la lame avec la goutte de sang et laisser le sang se répandre sur les bords de la lame d'étalement. En tenant la lame d'étalement, former un angle de 45 degré avec la lame de GE/frottis mince et pousser doucement et régulièrement vers l'avant vers le bout de la lame de GE/frottis mince jusqu'à ce que le sang soit entièrement reparti sur la surface de la lame pour former le frottis mince comme indiqué sur la figure ci-dessous.



**Fig.3 :** Préparation de la GE et du frottis mince sur une lame

S'assurer que la lame d'étalement est bien en contact avec la surface de la lame de GE/frottis au moment de la confection du frottis. En utilisant un coin de la lame d'étalement joindre les gouttes de sang recueilli pour la GE en formant un cercle de 1 à 1.5 cm de diamètre. Ne pas triturer excessivement le sang. Toutes ces tâches doivent être exécutées rapidement afin d'éviter la coagulation du sang. Eviter des GE trop épaisses ou des frottis minces trop fins. Déposer la lame de goutte épaisse/frottis dans la boîte de collection de type OMS pour séchage.

**Coloration des lames :** La coloration de goutte épaisse/frottis mince était effectuée après fixation du frottis au méthanol et séchage au Giemsa à 5% avec de l'eau distillée. Les lames étaient placées sur le côté dans un portoir et trempé dans un bassin contenant le colorant de Giemsa fraîchement préparé pour 40 minutes. Au terme du temps de coloration, les lames étaient rincées et séchées sur le râtelier à l'air libre.

**Lecture des lames :** La procédure de double lecture systématique par 2 Lecteurs indépendants était adoptée. La lecture des lames était faite à l'aide d'un microscope optique binoculaire à immersion (objectif 100). La charge était établie en comptant les formes asexuées (trophozoïtes) et les formes sexuées (gamétocytes) de chaque espèce plasmodiale observée contre 200 leucocytes et les résultats exprimés en nombre de parasites par  $\mu\text{l}$  de sang sur la base de 8000 leucocytes par  $\mu\text{l}$  de sang.

Après la double lecture, un programme informatique était utilisé pour comparer les résultats afin de déterminer s'il y a une différence de plus de 30% entre les 2 lectures.

Si cette différence était supérieure à 30% une troisième lecture était réalisée. La parasitémie médiane des 2 ou 3 lecteurs était utilisée.

**Matériel utilisé pour la préparation, coloration et lecture de la GE/frottis mince:**

Microscope optique avec objectif à immersion (x100), Lames porte-objets, Vaccinostyles stériles, Gants, Coton hydrophile, Alcool à 70°C, Méthanol, Colorant Giemsa, Détergent (Ajax), Bac à coloration avec portoir à lames, Papier absorbant, Tissu doux et non pelucheux, Marqueur indélébile, Crayon, Stylo, Séchoir, Chronomètre, Eau distillée, Eau de javel, Pot d'étalement, Bassine, Eau de robinet, Eau distillée à PH=7.2, Huile à immersion, Poubelles, Registre + cahiers de paillasse, Fiches de report des résultats, Boîtes de rangement des lames type OMS.

**Taux d'hémoglobine :**

La détermination du taux d'hémoglobine était obtenue en utilisant un hemoglobinomètre (HemoCue). Il consistait à désinfecter le bout du troisième ou du quatrième doigt avec l'alcool et de faire une ponction capillaire avec un vaccinostyle stérile. La première était enlevée avec un coton sec. Après une goutte de sang est mise dans une micro cuvette et on place la micro cuvette dans l'hemoglobinomètre qui affichait automatiquement le taux d'hémoglobine sur l'écran.

**Matériel utilisé :** HemoCue (Hb301), Cuvette de calibration, Micro cuvette pour dosage de l'hémoglobine (à conserver entre 15 et 30°C), Adaptateur secteur ou 4 piles de type AA, Tampon d'alcool, Tissu ou papier kleenex et Vaccinostyle stérile.

**4.8 Définitions opérationnelles :**

Les définitions suivantes ont été utilisées dans le cadre de cette étude.

**4.8.1 Paludisme maladie :** La définition primaire est la suivante :

- Présence de fièvre (température axillaire  $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ) ou antécédent de fièvre dans les dernières 24h avec l'absence de toute autre cause évidente de fièvre.
- Présence des formes asexuées de *P.falciparum* avec une parasitémie  $\geq 5000$  parasites par  $\mu\text{l}$  de sang

Une définition secondaire était basée seulement sur la présence de *P.falciparum* quelle que soit la densité parasitaire.

**4.8.2 Le paludisme grave** était défini selon les critères de l'organisation mondiale de la santé (OMS 2000) [40].

Tout malade présentant une parasitémie positive avec des formes asexuées de *P.falciparum*, la présence d'une ou plusieurs des caractéristiques cliniques ou biologiques suivantes indique qu'il souffre de paludisme grave :

- Prostration
- Troubles de la conscience
- Détresse respiratoire (respiration acidotique)
- Convulsions multiples
- Collapsus cardiovasculaire
- Œdème pulmonaire (radiologique)
- Saignement anormal
- Ictère
- Hémoglobinurie
- Anémie sévère (Hb < 5 g/dl) ou Hématocrite < 15%
- Hypoglycémie (glycémie < 2.2 mmol/l or < 40 mg/dl)
- Acidose
- Insuffisance rénale (créatinine sanguine > 265 µmol/l)
- Hyperlactatémie (lactate > 5 mmol/l)
- Hyperparasitémie

**4.8.3 Anémie :** L'anémie était définie par un taux d'hémoglobine (Hb) < 11 g/dL, l'anémie modérée par un taux d'Hb < 8 g/dL et l'anémie sévère par un taux d'Hb < 5 g/dL.

**4.8.4 Paludisme infection :** Présence de formes asexuées de parasite à la goutte épaisse /frottis mince.

#### **4.9 Critères de jugement :**

Le critère primaire de jugement principal de l'étude était l'incidence du paludisme maladie, détectée au cours de la surveillance passive.

Les critères secondaires de jugement sont les suivants : la prévalence de l'infection palustre pendant la période d'intervention, la prévalence de l'anémie à la fin de la période d'intervention.

#### **4.10 Taille de l'échantillon**

En utilisant l'approximation de la formule de Poisson, sur la base d'un taux d'incidence des accès palustres une surveillance passive chez les enfants de 3-59 mois exposés à des conditions naturelles de transmission l'ordre de 1,5 épisode par enfant par an, en assumant que les MII réduisent l'incidence de moitié soit 0,75 épisode par enfant par an; pour détecter une réduction d'un tiers, avec une puissance de 90%, un seuil de signification de 5%, nous avons besoin de 520 enfants. Nous avons inclus environ 600 enfants pour tenir compte des perdus de vue et permettre une analyse des données combinées de plusieurs sites pour une évaluation de l'impact de la stratégie sur les formes graves de paludisme.

#### **4.11 Gestions et analyses des données :**

Les données cliniques et biologiques de chaque jour étaient reportées dans les dossiers de collecte de données (cahiers d'observation) standardisées des sujets et les registres de laboratoire et gardées dans des armoires fermées à clé. A la fin du jour, le personnel clinique et de laboratoire recherchait les erreurs qui ont pu se glisser dans la collecte des données et les corrigeait au besoin. Le monitoring de l'étude était fait au début de l'étude, pendant la collecte des données et à la fin de l'étude par un moniteur clinique. Les données étaient saisies en double au logiciel MS ACCESS, puis réconciliées par Epi Info et exportées sur STATA pour analyse.

#### **4.12 Considérations éthiques**

Le protocole d'étude finalisé avait été examiné et approuvé par le comité d'éthique de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie de l'Université de Bamako. Les consentements libres et éclairés individuels ont été obtenus avant le screening des enfants pour leur inclusion dans l'étude.

## 5. RESULTATS

### 5.1 Caractéristiques des enfants à l'inclusion :

Au cours de cette étude, nous avons inclus 607 enfants âgés de 3 à 59 mois dont 303 dans le groupe traitement (TPI) et 304 dans le groupe contrôle (Placebo). Parmi les 607 enfants inclus, 269 (44,3%) ont été tirés au sort pour les visites à domicile hebdomadaire pour la détermination de l'utilisation des MII et la prévalence du paludisme infection au cours de la période d'intervention. Au total, 582 enfants ont complété le suivi et ont été vus à l'enquête transversale en fin de période d'intervention, soit une proportion de 95,9%.

**Tableau II:** Répartition des enfants par classe d'âge et par groupe de traitement

Classes d'âge	Placebo		TPI		Total	
	N	%	n	%	n	%
3-23 mois	119	39,4	130	43,0	249	41,2
24-59 mois	183	<b>60,6</b>	172	<b>57,0</b>	355	<b>58,8</b>
<b>Total</b>	<b>302</b>	<b>100</b>	<b>302</b>	<b>100</b>	<b>604</b>	<b>100</b>

Les enfants de 24 à 59 mois représentaient 58,8% des enfants inclus. Ils constituaient 57,0% dans le groupe TPI contre 60,6% dans le groupe Placebo. La comparaison des proportions en fonction des classes d'âges montre qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement;  $\text{Chi}^2 = 2,93$  et  $p=0,56$



**Tableau III** : Répartition des enfants par sexe et par groupe de traitement

Sexe	Placebo		TPI		Total	
	N	%	n	%	n	%
Masculin	157	51,6	147	48,5	304	54,1
Féminin	147	48,4	156	51,5	303	49,9
<b>Total</b>	<b>304</b>	<b>100</b>	<b>303</b>	<b>100</b>	<b>607</b>	<b>100</b>

La proportion des enfants de sexe masculin était de 51,6% dans le groupe Placebo contre 48,5% dans le groupe TPI. La différence entre les deux groupes de traitement n'était pas statistiquement significative;  $\chi^2=0,59$  ;  $p=0,44$

**Tableau IV** : Répartition des enfants par catégories de poids et par groupe de traitement

Catégories de poids	Placebo		TPI		Total	
	N	%	n	%	n	%
5-9 Kg	92	30,3	107	35,3	199	32,8
10-18 Kg	209	68,7	189	62,4	398	<b>65,6</b>
≥19 Kg	3	1,0	7	2,3	10	1,6
<b>Total</b>	<b>304</b>	<b>100</b>	<b>303</b>	<b>100</b>	<b>607</b>	<b>100</b>

Au total, 65,6% des enfants avaient un poids compris entre 10 et 18kg. La proportion des enfants dans cette catégorie de poids était comparable dans les deux groupes de traitement avec 68,7% dans le groupe placebo contre 62,4% dans le groupe TPI.  $\chi^2=3,73$  et  $p=0,16$

Les moyennes de poids étaient de 11,3kg dans le groupe TPI contre 11,5kg dans le groupe placebo. La comparaison par le test de Student montre que les deux groupes de traitement étaient comparables quant à la moyenne des poids ;  $t=0,50$  et  $p=0,62$

## 5.2 Taux d'incidence du paludisme et impact du TPI sur les épisodes d'accès palustres.

**Tableau V** : Impact du TPI sur les épisodes d'accès palustre (définis comme fièvre ou notion de fièvre associée à une parasitémie asexuée > 0) par classe d'âge et par groupe de traitement.

Classes d'âge	Placebo			TPI			EP* en % (IC à 95%)
	Accès palustre	Personne-années	Taux incidence	Accès palustre	Personne-années	Taux incidence	
3-23 mois	21	29,5	0,7	2	31,3	0,1	91(62-98)
24-59 mois	69	43,4	1,6	10	40,5	0,3	85(70-92)
<b>Total</b>	<b>90</b>	<b>72,9</b>	<b>1,2</b>	<b>12</b>	<b>71,8</b>	<b>0,2</b>	<b>86(75-93)</b>

\* EP efficacité protectrice

Au total chez les enfants de 3-23 mois, il y a eu 21 épisodes d'accès palustre dans le groupe Placebo (taux d'incidence 0,7 épisodes par personne par an) contre 2 épisodes (taux d'incidence 0,1 épisodes par personne par an) dans le groupe TPI soit une réduction de 91%,  $p < 0,001$ . Chez les enfants de 24 à 59 mois, il y a eu 69 épisodes d'accès palustre (taux d'incidence 1,6 épisodes par personne par an) le groupe Placebo contre 10 épisodes (taux d'incidence 0,3 épisodes par personne par an) dans le groupe TPI soit une réduction de 85%  $p < 0,001$ .

Dans les deux groupes, les taux d'incidence étaient significativement plus élevés chez les enfants de 24-59 mois que ceux de 3-23 mois.

**Tableau VI :** Impact du TPI sur les épisodes d'accès palustre (définis comme fièvre ou notion de fièvre associée à une parasitémie asexuée > 0 ) par sexe et par groupe de traitement.

Sexe	Placebo			TPI			EP* en % (IC à 95%)
	Accès palustres	Personne-année	Taux incidence	Accès palustres	Personne-année	Taux incidence	
Masculin	53	37,5	1,4	8	35,1	0,2	84(66-93)
Féminin	37	35,9	1,0	4	37,0	0,1	80(71-97)
<b>Total</b>	<b>90</b>	<b>73,4</b>	<b>1,2</b>	<b>12</b>	<b>72,1</b>	<b>0,2</b>	<b>86(75-93)</b>

\* EP efficacité protectrice

Les taux d'incidence du paludisme maladie étaient comparables chez les deux sexes dans chacun des groupes de traitement. Il en était de même pour les efficacités protectrices. Au total, les enfants du groupe Placebo étaient plus touchés par le paludisme avec un taux d'incidence de 1,2 épisode par personne par an contre 0,2 épisodes par personne par an chez les enfants du groupe TPI soit une réduction de 86%,  $p < 0,001$ .

**Tableau VII :** Impact du TPI sur les épisodes d'accès palustres (défini comme fièvre ou notion de fièvre avec parasitémie >5000 formes asexuées/ $\mu$ l) par classe d'âge et par groupe de traitement.

Classes d'âge	Placebo			TPI			EP* en % (IC à 95%)
	Accès palustres	Personne -année	Taux incidence	Accès palustres	Personne -année	Taux incidence	
3-23 mois	19	29,6	0,6	2	31,5	0,1	90(57-98)
24-59 mois	55	43,3	1,3	9	42,0	0,2	83(66-92)
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>72,9</b>	<b>1,0</b>	<b>11</b>	<b>73,5</b>	<b>0,1</b>	<b>85(72-93)</b>

Les enfants de 24 à 59 mois sont les plus touchés par les accès palustre avec un taux d'incidence de 1,3 épisode par personne par an dans le groupe Placebo contre 0,2 épisodes par personne par an dans le groupe TPI. La différence entre les deux groupes de traitement était statistiquement significative avec une efficacité protectrice du TPI de 90% chez 3-23 mois et 83% chez ceux de 24-59 mois.

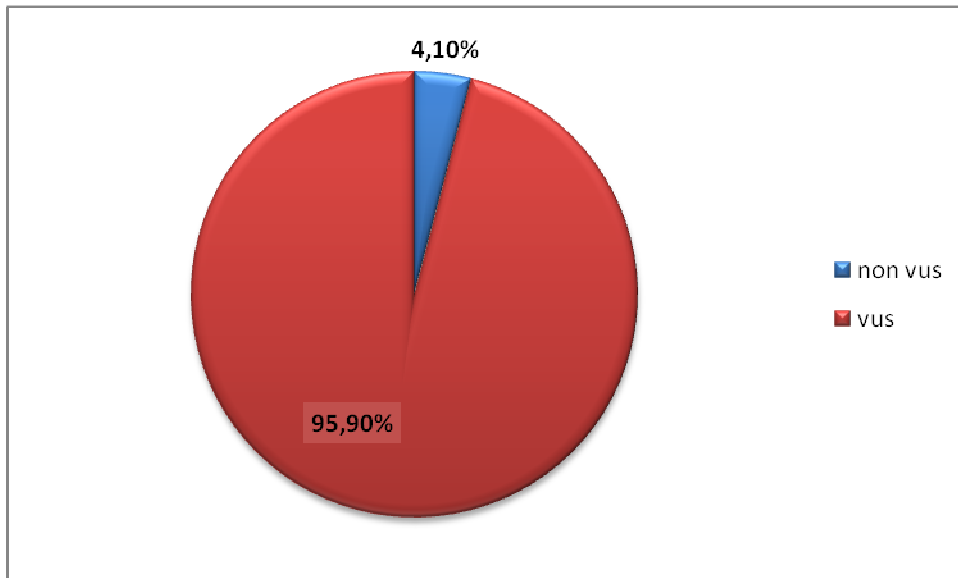
**Tableau VIII :** Impact du TPI sur les épisodes d'accès palustres (défini comme fièvre ou notion de fièvre avec parasitémie >5000 formes asexuées/ $\mu$ l) par sexe et par groupe de traitement.

Sexe	Placebo			TPI			EP* en % (IC à 95%)
	Accès palustres	Personne -année	Taux incidence	Accès palustres	Personne -année	Taux incidence	
Masculin	45	37,4	1,2	8	35,9	0,2	81(60-92)
Féminin	29	36,1	0,8	3	37,9	0,1	89(65-98)
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>73,5</b>	<b>1,0</b>	<b>11</b>	<b>73,8</b>	<b>0,1</b>	<b>85(72-93)</b>

\* EP efficacité protectrice

Les taux d'incidence du paludisme maladie étaient comparables chez les deux sexes dans chacun des deux groupes de traitement. Chez les enfants de sexe masculin, le taux d'incidence était de 1,2 épisode par personne par an dans le groupe placebo contre 0,2 épisode dans le groupe TPI soit une réduction de 85%. Cette réduction était de 89% chez les enfants de sexe féminin.

### 5.3 Prévalence du paludisme infection et utilisation des MII au cours de la période d'intervention.



**Figure 4 :** Proportion des enfants vus pendant les enquêtes transversales hebdomadaires

Au total, 95,9% des enfants programmés pour les enquêtes transversales hebdomadaires ont été vus. Cette proportion était de 95,3% dans le groupe Placebo et 96,4% dans le groupe TPI. La comparaison de la proportion des enfants vus montre que la différence n'était pas statistiquement significative,  $\chi^2=0,20$  et  $p=0,66$ .

Au cours de ces visites hebdomadaires, 11 enfants n'étaient pas vus qui représentent 4,1% des sujets programmés. Les raisons pour lesquelles ils n'étaient pas vus sont les suivantes : 10 enfants en voyage hors de la zone d'étude et 1 enfant pour retrait de consentement.

**Utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide.****Tableau IX :** Utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide au cours de la période d'intervention par groupe de traitement.

Dormi sous MII la nuit précédente	Placebo		TPI		Total	
	N	%	N	%	n	%
Non	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Oui	118	100	126	100	244	100
<b>Total</b>	<b>118</b>	<b>100</b>	<b>126</b>	<b>100</b>	<b>244</b>	<b>100</b>

Au cours la période d'intervention, 100% des enfants enquêtés avaient dormis sous MII la nuit qui précédait l'enquête dans chacun des groupes de traitement.

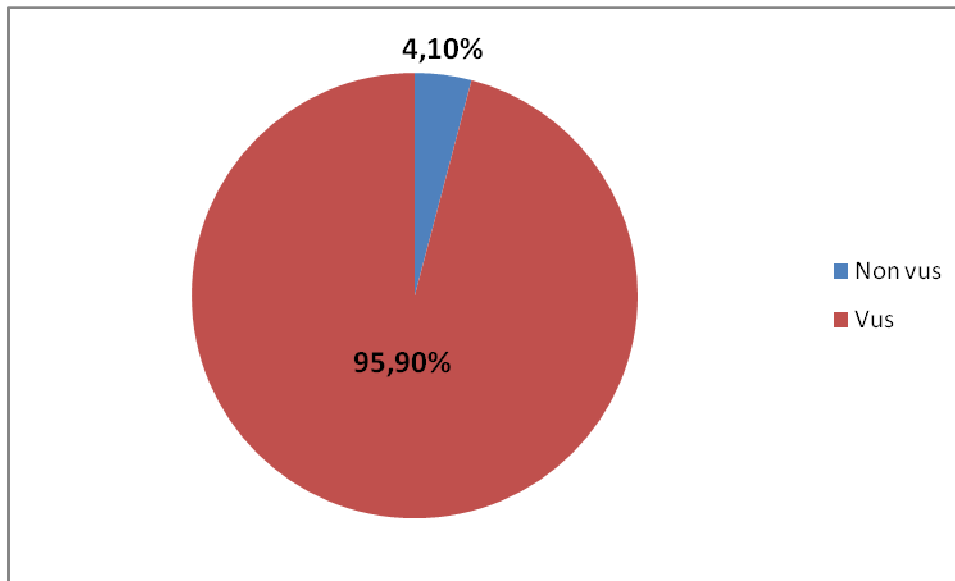


**Tableau X:** Prévalence du paludisme infection au cours la période d'intervention par groupe de traitement.

Présence de paludisme infection	Placebo		TPI		Total	
	n	%	N	%	n	%
Non	106	93,0	125	99,2	231	96,3
Oui	8	<b>7,0</b>	1	<b>0,8</b>	9	3,7
<b>Total</b>	<b>114</b>	<b>100</b>	<b>126</b>	<b>100</b>	<b>240</b>	<b>100</b>

La prévalence du paludisme infection au cours de la période d'intervention était significativement plus basse dans le groupe TPI avec 0,8% que le groupe Placebo avec 7,0%  $\chi^2=6,42$  et  $p=0,011$ . Le TPI a donc réduit la prévalence du paludisme infection de 88,6% au cours de la période d'intervention.

#### 5.4 Prévalence de l'anémie à la fin de la période d'intervention.



**Figure 5:** Proportion des enfants vus pendant l'enquête transversale de la fin de la période d'intervention.

Au total, 95,9% des enfants ont été vus. Les proportions des enfants vus au cours de l'enquête transversale au moment de la fin de la période d'intervention étaient comparables dans les deux groupes, 96,0% dans le groupe Placebo et 95,7% dans le groupe TPI. ;  $\chi^2=0,05$  et  $p=0,83$ . Au cours de cette enquête, 25 enfants étaient perdus de vue dont 22 étaient en voyage hors de la zone d'étude et 3 enfants pour retrait de consentement.

**Tableau XI:** Impact du TPI sur la prévalence de l'anémie modérée définie comme un taux d'hémoglobine <8g/dl par groupe de traitement pendant l'enquête de fin de haute transmission du paludisme.

Taux d'hémoglobine	Placebo		TPI		Total	
	N	%	N	%	N	%
Hb >8g/dl	211	95,9	215	98,2	426	97,0
Hb <8g/dl	9	<b>4,1</b>	4	<b>1,8</b>	13	3,0
<b>Total</b>	<b>220</b>	<b>100</b>	<b>219</b>	<b>100</b>	<b>439</b>	<b>100</b>

L'analyse de ce tableau nous montre que 3,0% des enfants avaient l'anémie modérée (Taux d'Hb<8g/dl) pendant l'enquête transversale de fin de saison de haute transmission du paludisme. La prévalence de l'anémie modérée est plus élevée dans le groupe Placebo avec 4,1% que le groupe TPI avec 1,8% soit une réduction de 56%.

## 6. COMMENTAIRES et DISCUSSION:

### 6.1 Sur le plan méthodologique :

Nous avons mené cette étude à Djoliba, un village rural situé dans la zone géographique du Mandé à environ 55km de la ville de Kangaba et environ 35km de la ville de Bamako (capitale du Mali).

Notre objectif principal était de déterminer le degré de protection contre le paludisme, associé à l'administration d'un antipaludique en TPI pendant la saison de haute transmission du paludisme chez des enfants dormant sous des MII.

Pour atteindre ces objectifs, nous avons inclus 607 enfants âgés de 3-59 mois.

L'ensemble des enfants était reparti de façon aléatoire entre deux groupes : 303 dans le bras TPI contre 304 dans le bras placebo. Tous ces enfants ont reçu en trois occasions avec un mois d'intervalle soit de la SP en dose unique plus de l'Amodiaquine en trois doses ; soit du placebo.

Les évaluations cliniques qui étaient faites au moment de l'administration du TPI (jours 0, 1 et 2) et un jour après la dernière dose du traitement (Jour 3) à chaque round étaient indispensables pour suivre l'évolution du traitement et la tolérabilité de SP-AQ.

Ces enfants étaient soumis à une surveillance active et une surveillance passive instaurée dès le début de l'étude. Cette surveillance a permis une prise en charge rapide des cas de paludisme empêchant leurs évolutions vers les formes graves .

Le choix du village était justifié par l'intérêt que la communauté a manifesté à l'égard de tels essais mais aussi par son accessibilité en toute saison et qu'il représente une zone de forte transmission du paludisme.

C'était un essai clinique à randomisation individuelle, double aveugle et contrôlé avec placebo chez les enfants dormant sous MII. L'étude s'est déroulée sur la période d'aout à décembre 2008 pendant la période de forte transmission du paludisme.

Le fait de mener une étude randomisée avec un groupe de contrôle a permis une meilleure estimation de l'efficacité du TPI sur l'incidence du paludisme maladie, sur la prévalence du paludisme infection et sur la prévalence de l'anémie. La randomisation a permis d'avoir des groupes comparables et réduire les chances de bras de sélection.

Le choix des enfants de 3-59 mois se justifiait par le fait que cette tranche d'âge est la plus touchée par le paludisme.

Les variables démographiques que nous avons mesurées au cours de notre étude étaient le sexe, l'âge et le poids des sujets. La proportion des enfants de la classe d'âge de 24 à 59 mois était plus représentée avec 58,8%.

Nous avons observé 4,1% (11/269) de perdus de vue pendant les enquêtes transversales hebdomadaires, des chiffres qui ne mettent pas en cause la validité de nos résultats. La proportion des enfants qui dormaient sous moustiquaires imprégnées d'insecticide pendant les enquêtes transversales hebdomadaires était de 100%.

Le choix de l'association SP + AQ se justifiait par son efficacité par rapport aux autres associations. En effet, une étude sur les différents types de médicaments a montré que le TPI à la SP plus Amodiaquine (AQ) était plus efficace que l'association SP plus AS avec une protection de 95% contre le paludisme [29]. Une autre étude effectuée au Ghana dans une zone de transmission plus longue, a montré que l'association SP + AQ était plus efficace que l'association SP + AS ou SP seulement donné tous les deux mois, suggérant qu'avec des médicaments comme la SP et l'AQ, qu'on a besoin de traitement mensuel pour un TPI efficace [30].

## 6.2 Résultats principaux :

Nous pouvons dire que 95,9% des enfants ont été vus pendant les enquêtes transversales hebdomadaires, 95,3% dans le groupe Placebo et 96,4% dans le groupe TPI. La comparaison des proportions des enfants vus montre qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement.

### Taux d'incidence par personne par an

Au cours de notre étude, nous avons enregistré 321 épisodes de fièvre ou notion de fièvre dont 185 épisodes dans le groupe Placebo et 136 épisodes dans le groupe TPI. Parmi les 321 épisodes de fièvre ou notion de fièvre 102 épisodes de fièvre ou notion de fièvre avaient une parasitémie positive avec 90 épisodes dans le groupe Placebo contre 12 épisodes dans le groupe TPI. Et sur les 102 épisodes de fièvre ou notion de fièvre avec parasitémie positive, nous avons enregistré 85 épisodes des cas de parasitémie positive à 5000 parasites avec 74 épisodes dans le groupe Placebo contre 11 épisodes dans le groupe TPI.

Le taux d'incidence du paludisme défini comme fièvre ou notion de fièvre avec parasitémie positive était inférieur dans le groupe TPI qu'à celui du groupe placebo dans toutes les classes d'âge. Il était de 1,2 épisode par enfant dans le groupe Placebo contre 0,2 épisode par enfant dans le groupe TPI pendant la période de haute transmission du paludisme. Le paludisme défini comme fièvre avec parasitémie >5000 avait un taux d'incidence de 1,0 épisode par enfant dans le groupe Placebo contre 0,1 épisode par enfant dans le groupe TPI pendant la période de haute transmission du paludisme.

Le nombre moyen d'épisodes par personne par an des enfants de 24-59 mois était de 0,3 épisode par personne par an dans le groupe TPI contre 1,6 épisode par personne par an dans le groupe Placebo. En moyenne, les enfants de 3-23 mois avaient fait 0,1 épisode par personne et par an dans le groupe TPI contre 0,7 épisode par personne par an dans le groupe Placebo.

Nous pouvons dire que les enfants de 24-59 mois étaient plus touchés par les accès palustres que ceux de 3 à 23 mois et que le nombre moyen d'épisodes par enfant et par an était largement plus élevé dans le groupe Placebo que le groupe TPI quelle que soit la définition du paludisme. Barry [29] avait trouvé une incidence de paludisme plus élevée chez les enfants de 2-4 ans à Nossombougou et Didiéni. Diallo [41] avait trouvé une incidence du paludisme chez les enfants de 6 à 59 mois à Kambila en 2002 avec 2,13 épisodes par enfant par an dans le groupe TPI- et 1,25 épisode par enfant et par an dans le groupe TPI+.

### **Impact du TPI sur l'incidence du paludisme maladie :**

Le Traitement Préventif Intermittent (TPI) à l'Amodiaquine plus Sulfadoxine-pyriméthamine chez les enfants dormant sous des moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII) a réduit l'incidence du paludisme maladie défini comme fièvre plus parasitemie positive de 86% et l'incidence du paludisme défini comme fièvre plus parasitémie  $>5000/\mu\text{l}$  de sang de 85%. Ces résultats sont comparables à ceux de Cisse et coll en 2006 au Sénégal qui avaient trouvé une réduction de l'incidence de paludisme maladie de 86% [42] avec une dose de Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) et une dose d'Artesunate en trois occasions pendant la saison de haute transmission chez les enfants de moins de cinq ans. Des réductions moins importantes ont été rapportées en utilisant des schémas différents. Dicko et coll en 2008 au Mali avaient trouvé une réduction de l'incidence de paludisme maladie de 69% [30] avec une dose de Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) en deux occasions avec 8 semaines d'intervalle pendant la saison de haute transmission du paludisme chez les enfants de 6 mois à 5 ans. Kweku et coll au Ghana en 2008 avaient trouvé une réduction de 69% de l'incidence du paludisme [43] avec une dose d'Artesunate plus Amodiaquine (AQ) en six occasions avec un mois d'intervalle.

### **Impact du TPI sur la prévalence du paludisme infection**

La prévalence du paludisme infection au cours des enquêtes transversales hebdomadaires était de 3,7%. La proportion était de 7,0% dans le groupe Placebo contre 0,8% dans le groupe TPI. Le TPI a réduit la prévalence du paludisme infection de 88 % au cours des enquêtes transversales hebdomadaires. Nos résultats sont comparables à celui de Cissé et coll en 2006 qui avait trouvé une réduction de la prévalence de l'infection palustre de 62,2% dans un contexte de faibles utilisation de MII ( $<1\%$ ) [42]

### **Impact du TPI sur la prévalence de l'anémie**

La prévalence de l'anémie au cours de l'enquête transversale de la fin de la saison de haute transmission du paludisme était de 58,8% avec 64,5% dans le groupe placebo contre 53,0% dans le groupe TPI. Le TPI a réduit la prévalence de l'anémie de 18,0%. La prévalence de l'anémie modérée (Taux d'Hb $<8\text{g/dl}$ ) est plus élevée dans le bras placebo avec 4,1% contre 1,8% dans le bras TPI. Nous avons une réduction de la prévalence de l'anémie modérée de 56%. Ces résultats sont comparables à celui de Kweku et coll au Ghana en 2008 qui avait trouvé une réduction de la prévalence de l'anémie de 45% [43]. Ces résultats sont également

comparables à celui de Chandramohan et coll toujours au Ghana en 2005 qui avait trouvé une réduction de la prévalence de l'anémie de 35% chez les nourrissons [26].



## **7. CONCLUSION:**

Nous avons mené à Djoliba un essai clinique à randomisation individuelle contrôlé avec placebo du traitement préventif intermittent par la Sulfadoxine-Pyriméthamine plus l'Amodiaquine chez les enfants dormant sous des moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII) d'aout à décembre 2008. L'administration du TPI a été faite au début de l'étude en trois occasions avec un mois d'intervalle soit de la SP en dose unique plus de l'Amodiaquine en trois doses ; soit du placebo pendant la saison de haute transmission du paludisme. Au regard des résultats de cette étude, nous pouvons conclure que le paludisme continu à peser lourdement sur la santé des populations. L'impact du TPI sur l'incidence du paludisme à Djoliba s'est traduit par une réduction de plus de 85% de l'incidence des accès palustres et du paludisme infection. Le TPI a réduit la prévalence de l'anémie modérée de 56%.

## **8. RECOMMANDATIONS:**

Au terme de cette étude et vu nos résultats, nous formulons les recommandations suivantes :

- Mise en œuvre de cette stratégie afin d'alléger le fardeau des maladies dans les pays à transmission saisonnière.
- Evaluer l'impact de la stratégie sur la résistance aux médicaments utilisés.
- Promouvoir la recherche opérationnelle afin d'ajuster en fin de la période du paludisme

**Fiche signalétique**

**Nom :** Sidibé

**Prénom :** Bouran

**Nationalité :** Malienne

**Année de soutenance :** 2011

**Ville de soutenance :** Bamako

**Titre de thèse :** Impact du Traitement Préventif Intermittent sur le Paludisme chez les enfants dormants sous Moustiquaires Imprégnées d’Insecticide à Djoliba, Cercle de Kati, Mali

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d’Odontostomatologie.

**Secteur d’intérêt :** Santé publique, Épidémiologie, Parasitologie

**Origine de la thèse :** Mali

**Résumé :**

Le paludisme est un problème majeur de santé publique en Afrique subsaharienne. Les enfants et les femmes enceintes y payent le plus lourd tribut. L’impact de la maladie est surtout visible dans les zones rurales où vivent la majorité de la population en Afrique. Nous avons mené un essai clinique à randomisation individuelle, contrôlé avec placebo du TPI chez les enfants dormant sous des moustiquaires imprégnées d’insecticides (MII).

Notre objectif était de déterminer le degré de protection contre le paludisme associé à l’administration d’un antipaludique en TPI pendant la saison de haute transmission du paludisme chez des enfants dormant sous des MII. Six cent sept enfants de 3 à 59 mois ont été pour dans l’étude.

Le TPI a réduit les épisodes d’accès palustres et de la prévalence de l’infection palustre de plus 85%. Il a réduit la prévalence de l’anémie modérée de 56%.

**Mots clés :** paludisme, traitement préventif intermittent, Amodiaquine, Sulfadoxine-Pyriméthamine, saison de transmission, Moustiquaire imprégnée d’insecticide, Mali.

**Name:** Sidibé

**Surname:** Bouran

**Nationality:** Malian

**Year of viva:** 2011

**Town of defense:** Bamako

**Title:** Impact of the Intermittent Preventive Treatment on the Malaria at the sleeping children under Screens Impregnated of insecticide to Djoliba, in the Circle of Kati, Mali.

**Place of storage:** Library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Odonto-Stomatology.

**Interest area:** Public health, Epidemiology, Parasitology.

**Thesis origine:** Mali

#### **SUMMARY:**

Malaria is a major problem of public health in sub-Saharan Africa. Children and pregnant women pay there for the heaviest tribute. The impact of the illness is especially visible in the farming zones where the majority of the populations in Africa live. We conducted a clinic trial to individual randomization, controlled with placebo of the TPI children sleeping under bednets impregnated of insecticides (MII).

Our objective was to determine the level of protection against malaria associated with the administration of an antipaludique a TPI during malaria ilnesse children sleeping under the MIIS. 607 children aged 3 to 59 months were enrolled to take part to this test.

The TPI reduced episodes of access palustres and the prevalence of infection by over 85% . The prevalence of anemia was also reduced by 56%.

**Keywords:** malaria, intermittent preventive treatment, Amodiaquine, Sulfadoxine-Pyriméthamine, transmission season, bednets , Mali.

## 9. REFERENCES

1. Gentilini M, Duflo B ; Médecine tropicale, Flammarion, Médecine Sciences, 839 pp. (1986).
2. O.M.S : Aide mémoire n°94 révisé en 2010
3. OMS World Malaria Report 2008.10 septembre  
2008.<http://www.who.int/malaria/wmr2008/malaria2008.pdf>
4. Snow RW, Craig M, Deichmann V, Marsh K. Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non pregnant population. Bull World Health Org 1999; 77: 620 -40.
5. OMS. Comité d'expert du paludisme: vingtième rapport.2000.  
[www.who.int/whr/2000/fr/index.html](http://www.who.int/whr/2000/fr/index.html)
6. Anonyme. The Abuja Déclaration on Roll Back Malaria in Africa.2000.  
[http://www.rollbackmalaria.org/docs/abuja\\_declaration\\_fr.pdf](http://www.rollbackmalaria.org/docs/abuja_declaration_fr.pdf)
7. Anonyme : Annuaire Système Local d'Informations Sanitaires 2007.
8. Sidibe T, Sangho H, Traore M, Cissé M, Togo B, Sy O, Keita M : Morbidity and Mortality in the Pediatric Service at Gabriel Toure's University Hospital in Mali. Mali Med. 2008;23(4):34-37
9. Doumbo. O, Sangaré. O, Touré. Y. Paludisme dans le Sahel : exemple du Mali. Mal. Trop. Transm. , Ed. AUPELF- UREF.2002-2003 12
10. Dolo A, Camara F, Poudiougou B, Touré A, Kouriba B, Bagayoko M, Sangaré D, Diallo M, Bosman A, Modiano D, Touré YT & Doumbo O. Epidémiologie du paludisme dans un village de savane soudanienne du Mali (Bancoumana). Bull Soc Pathol Exot. 2003 Nov.; 96(4): 308-12.13]

11. Doumbo O, Dabo A, Doucoure B, Koita O, Diallo M, Kouriba B, Klinkert MQ, Doumbia S, Med  
Reinfection with *Schistosoma haematobium* and *mansoni* despite repeated praziquantel office treatment  
in Niger, *Mali Trop (Mars)*. 2000;60(4):351-5.
12. Tekete M. M. : Sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine dans deux  
villages de la savane malienne : Kollé & Bancoumana. *Thèse de pharmacie*, Bamako  
Mali 2001, 02-p-9.
13. Sogomba M. Paludisme : Epidémiologie, chloroquinorésistance, et étude de la  
réinfection après traitement au FANSIDAR® dans deux zones d'endémicité différente  
au Mali. *Thèse de médecine*, Bamako 1999, 64p, 99- M-67.
14. Duflo B, Balique H, Ranque P, Diallo AN, Brucker G, Alavi H, Prescott N. Estimation  
of the impact of the principal diseases in rural Mali. *Rev Epidemiol Sante Publique*.  
1986;34 (6):405-18.
15. Toure Y.T. génétique, écologie et capacité vectorielle des membres du complexe  
*anophèle gambiae sl* au Mali. *Thèse es-science Aix-Marseille III*, 1985.
16. Escudje A. Hamon J. Le paludisme en Afrique occidentale d'expression française.
17. Thera MA, D'alessandro U, Thiero M, Ouedrago A, Packou J, Deida OAS, Fané  
M, Ade G, Alvez F and Doumbo O : Child malaria treatment practices among  
mothers in the district of Yanfolila, Sikasso Region, Mali.
18. Mémento thérapeutique du paludisme en Afrique 2008 1<sup>ère</sup> édition
19. Kayentao K, Kodio M, Newman RD, Maiga H, Doumbo D, Ongoiba A, Coulibaly  
D, Keita AS, Maiga B, Mungai M, Parise ME, Doumbo O. Comparison of intermittent  
preventive treatment with chemoprophylaxis for the prevention of malaria during  
pregnancy in Mali. *J Infect Dis*. 2005 Jan 1;191(1):109-16. Epub 2004 Nov 29.
20. Greenwood BM et al. Malaria. *Lancet* 2005;365:1487-98.

21. Lengeler C. Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2004; CD000363.
22. Schellenberg D et al. Intermittent treatment for malaria and anaemia control at time of routine vaccination in Tanzanian infants; a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357:1471- 77.
23. Schellenberg D et al. Intermittent preventive antimalarial treatment for malaria in Tanzanian infants; follow-up to age to 2 years of a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365:1481.
24. Aponte JJ, Schellenberg D, Egan A, Breckenridge A, Carneiro I, Critchley J, Danquah I, Dadoo A, Kobbe R, Lell B, May J, Premji Z, Sanz S, Sevene E, Soulaymani-Becheikh R, Winstanley P, Adjei S, Anemana S, Chandramohan D, Issifou S, Mockenhaupt F, Owusu-Agyei S, Greenwood B, Grobusch MP, Kremsner PG, Macete E, Mshinda H, Newman RD, Slutsker L, Tanner M, Alonso P, Menendez C. Efficacy and safety of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for malaria in African infants: a pooled analysis of six randomised, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2009 Oct 31;374(9700):1533-42. Epub 2009 Sep 16.
25. Massaga et al. Effect of intermittent treatment with amodiaquine on anaemia and malaria fevers in infants in Tanzania: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1853-60.
26. Chandramohan D et al. Prevention of malaria in infants by intermittent preventive treatment In an area of high seasonal transmission in Ghana. *BMJ* 2005; 331:727-33.
27. Grobusch MP, Lell B, Schwarz NG, Gabor J, Dornemann J, Potschke M, Oyakhrome S, Kiessling GC, Necek M, Langin MU, Klein Klouwenberg P, Klopfer A, Naumann B, Altun H, Agnandji ST, Goesch J, Decker M, Salazar CL, Supan C, Kombila DU, Borchert L, Koster KB, Pongratz P, Adegnika AA, Glasenapp I, Issifou S, Kremsner PGJ Infect Dis. Intermittent preventive treatment against malaria in infants in Gabon-- a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 2007 Dec 1;196(11):1595-602. Epub 2007 Oct 25.

28. Taylor T, et al. Standardized data collection for multi-centre clinical studies of severe malaria in African children: establishing the SMAC network. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100:615-22.
29. A Barry. Morbidité palustre dans deux localités du cercle de Kolokani : Nossoumbougou et Didieni. Thèse de Médecine ; Bamako 2009, 09-M-431.
30. Dicko A, Sagara I, Sissoko MS, Guindo O, Diallo AI, Kone M, Toure OB, Sacko M, Doumbo OK. *Malar J.* 2008 Jul 8;7:123 .Impact of intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine targeting the transmission season on the incidence of clinical malaria in children in Mali.
31. Cisse B et al. Seasonal intermittent preventive treatment with artesunate and sulfadoxine-pyrimethamine prevents malaria in Senegalese children. *Lancet* 2006; 659-67.
32. Sokhna C, Cissé B, Bâ el H, Milligan P, Hallett R, Sutherland C, Gaye O, Boulanger D, Simondon K, Simondon F, Targett G, Lines J, Greenwood B, Trape JF 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 Jan 23;3(1):e1471.
33. Kweku M, Liu D, Adjuik M, Binka F, Seidu M, Greenwood B, Chandramohan D :Seasonal intermittent preventive treatment for the prevention of anaemia and malaria in Ghanaian children: a randomized, placebo controlled trial *PLoS One.* 2008;(12):e4000. Epub 2008 Dec 22.
34. Hill J, Lines J, Rowland M: Insecticide-treated nets. *Advances in Parasitology* 2006; 61:78-128.
35. Bronner U, Divis PC, Farnet A, Singh B. Swedish traveller with Plasmodium Knowlesi malaria after visiting Malaysian Borneo. *Malar J.* 2009 janv 16, 8:15)

36. ZOUGRANAPBE Etude de l'efficacité hématologique, clinique et parasitologique de la chloroquine et la sulfadoxine pyriméthamine dans le traitement de l'accès palustre simple de l'enfant dans la région de Bobo-Dioulasso de 1997 à 1999. *Thèse de pharmacie, Bamako 2001, N° 01-P-30*
37. Pierre A. Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien. Paludisme. Actualités 2004. Mise à jour le 21/09/2004.
38. MARTIN DANIS, JEAN MOUCHET. PALUDISME, UREF. Edition Marketing (Ellipses) 1991.
39. OMS. Paludisme et VIH : interaction et répercussions sur les politiques de santé publique. Rapport d'une consultation technique. Genève, Suisse 23-25 Juin 2004:17-20.
40. OMS : World Health Organization. Severe *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94 suppl 1: S1-S90.
41. Diallo A I. Evaluation d'une stratégie basée sur le traitement intermittent à la sulfadoxinepyriméthamine comparée à la prise en charge rapide des cas de paludisme à Kambila ; *Cercle de Kati, Mali. Thèse de Médecine. Bamako 2005, 05-M-74.*
42. Cisse B, Sokhna C, Boulanger D Millet J, Ba EH, et al. (2006) Seasonal intermittent preventive treatment with artesunate and sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of malaria in Senegalese children: a randomised, placebo controlled, double-blind trial. *The Lancet* 367: 659–667.
43. Kweku M, Liu D, Adjuik M, Binka F, Seidu M, et al. (2008) Seasonal intermittent preventive treatment for the prevention of anaemia and malaria in Ghanaian children: a randomized, placebo controlled trial. *PLoS One* 3: e4000.