



FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

Année Universitaire 2010-2011

Thèse N°/___/M

Efficacité du traitement préventif intermittent sur le paludisme chez les enfants dormants sous moustiquaires imprégnées d'insecticide à Ouelessebouougou, dans le cercle de Kati, Mali

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 30 / 07/2011 devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Par

M. Djibril TRAORE

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

Président :

M Seydou DOUMBIA

Membres :

Dr Abdoul Baki DIALLO

:

Dr Abdoulaye M.

TRAORE

Directeur de thèse : Pr Alassane DICKO

**Effacité du traitement préventif intermittent sur le
paludisme chez les enfants dormants sous
moustiquaires imprégnées d'insecticide à
Ouelessebougu, dans le cercle de Kati, Mali**

Sommaire

Sommaire.....	2
Je dédie ce travail	9
Professeur Seydou Doumbia.....	13
I.INTRODUCTION.....	17
II.OBJECTIF.....	20
Objectif général :	20
Objectifs spécifiques :	20
III.GENERALITES.....	21
1.Définitions :	21
2.Profils épidémiologiques du paludisme :.....	21
3.La chaîne épidémiologique :.....	22
a)Le vecteur :	22
b)Le parasite :.....	22
4.Cycle des plasmodies :.....	22
a)Cycle asexué : Le cycle asexué chez l’homme comprend deux phases	23
b)Le cycle sexué se passe chez l’anophèle : En prenant son repas sanguin sur un paludéen, l’anophèle femelle absorbe des gamétocytes qui assurent l’évolution du cycle. Dans l’estomac du moustique les gamétocytes se transforment en gamètes femelles et mâles.....	23
5.Phytopathologie du paludisme :.....	25
a)Accès palustre simple : Lors de l’éclatement des hématies parasitées, les pigments malariques appelés hémozoïnes sont libérés, ils agissent sur le centre bulbaire de la thermorégulation provoquant ainsi la fièvre quand la parasitémie atteint un certain seuil. Lorsque chez le malade les cycles endoérythrocytaires de plasmodium se synchronisent	

progressivement, la libération des pigments malariques est régulièrement répétée qui confère ainsi à l'accès palustre sa périodicité. L'hépatomégalie et la splénomégalie surviennent suite à une hyperactivité du système monocyte, macrophage chargé de débarrasser l'organisme aussi bien des pigments malariques que des débris érythrocytaires. L'anémie est causée par l'hémolyse des globules rouges parasités [16].25

b)Neuropaludisme :

Les schizontes endoérythrocytaires séquestrés au niveau des capillaires cérébraux avec des protubérances à la surface des hématies seraient en cause. Ces protubérances (ou knobs) provoqueraient une cyto-adhérence entre les hématies parasitées et l'endothélium vasculaire. Cependant d'autres hypothèses ont été évoquées :.....25

6.Clinique [15] :

Elle revêt plusieurs formes.....26

a)Accès de primo invasion :.....26

b)Accès palustre simple :.....26

c)Accès palustre grave et compliqué :.....26

d)Fièvre bilieuse hémoglobinurique :.....27

e)Paludisme viscéral évolutif :.....27

METHODOLOGIE.....28

1. Lieu d'étude : Notre étude s'est déroulée dans le village de Ouélessébougou qui est une sous-préfecture de la préfecture de Kati dans la région de Koulikoro au Mali.....28

1.1 Situation : Chef lieu de sous-préfecture et de commune, le village de Ouelessebougu est situé à 80 km au sud de Bamako, la capitale du Mali sur la route nationale N°7 allant de Bamako à Sikasso.28

a)Relief : est constitué de petites élévations de faible altitude ne dépassant pas 100 m et de plateaux.29

b)Végétation : c'est une végétation de type savane herbeuse et quelques arbres très utiles pour l'homme. Parmi ces arbres nous pouvons retenir : le karité, le néré, le baobab, le caïcedrat et le tamarinier.....29

1.4Aspects socio-économiques :.....29

1.Population :	29
2.Activités économiques: L'activité économique est basée sur l'agriculture, l'élevage, le tourisme et le commerce. Les ressources économiques portent sur les produits de l'agriculture, de l'élevage, du tourisme et surtout du commerce.....	29
1.Type d'étude :	30
2.Période d'étude :	30
3.Population d'étude :	30
4.Critères d'inclusion et d'exclusion :	30
Critères d'exclusion sont définis comme suit :	31
5.Schéma d'étude :	31
6.1Recrutement et Randomisation :	31
6.2 Organisation du travail :	31
a.Poste d'identification :	32
b.Poste clinique :	32
c.Poste d'administration des médicaments :	32
d.Poste de labo:	32
e. Poste de distribution de MII :	33
Caractéristiques des enfants à l'inclusion :	44
Utilisation des MII et leurs efficacités sur la prévalence de la maladie.....	48
4. Enfants vus pendant l'enquête transversale à la fin de la période d'intervention.....	51
COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	54
1. Sur le plan méthodologique :	54

2. Résultats principaux :.....	56
VII.CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	58
1.CONCLUSION :.....	58
2.RECOMMANDATIONS :.....	58
IX.ANNEXES.....	62

ABRÉVIATION

μmol/l : micromole par litre

AS + AQ : Artesunate+Amodiaquine

Chi² : Chi Carré de Pearson

Coll. : Collaborateurs

CSCOM : Centre de Santé Communautaire

DEAP : Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires

FMPOS : Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

g/dl : gramme par décilitre

GE : Goutte Epaisse

Hb : Hémoglobine

mg/dl : milligramme par décilitre

MI : Moustiquaire Imprégnée d'Insecticide

mmol/l : millimole par litre

MRTC: Malaria Recherche and Training Center

n : Effectif

OMS: organisation mondiale de la santé

ONG : Organisation Non Gouvernementale

P. falciparum : *Plasmodium falciparum*

P. malariae : *Plasmodium malariae*

P. ovale : *Plasmodium ovale*

P. vivax : *Plasmodium vivax*

PH : Potentiel d'hydrogène

RII: Rideau Imprégnée d'Insecticide

SMAC: Severe Malaria in African Children

SP + AQ : Sulfadoxine –Pyriméthamine + Amodiaquine

TDR : Test de Diagnostic rapide

TPI : traitement préventif intermittent

VIH : *Virus d'immunodéficience humaine*

DEDICACES

Je dédie ce travail

A toutes les victimes du paludisme, de souffrances mentales et physiques, de famine, de guerre, et des autres catastrophes naturelles.

REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail, je tiens à exprimer mes vifs remerciements aux personnes dont la collaboration et la générosité ont contribué de près ou de loin à sa réalisation. Je formule les vœux pour qu'Allah me donne la force et le courage de faire autant à ceux qui auront besoin de moi.

J'adresse mes remerciements :

A mes grands-parents *in memoriam*, en souvenir de votre affection et de votre disponibilité qui n'ont jamais fait défaut pour le bien de notre famille.

Puisse Dieu vous accordez dans sa paix éternelle.

A mon père

PAPA, Vous avez toujours été une miséricorde de Dieu sur nous. Tu nous conseilles toujours l'amour du prophète Mohamed (Paix et salut sur lui) et la soumission à ALLAH. Tes conseils continuent de nous éclairer la route de la vie et ton soutien permanent nous donne l'espoir. Qu'ALLAH te donne une longue vie, qu'IL te pardonne dans ce monde ici bas et à l'au-delà, Qu'IL soit satisfait de toi le jour des comptes ! Amen. Nous, tes enfants prions Dieu le Repentant le Sage de nous donner la force d'avancer et ne jamais te décevoir. Puisse Dieu te garder longtemps pour que tu continue à nous éclairer.

A ma mère

MAMAN, tu es toujours prête à te sacrifier pour que nous, tes enfants devenions meilleurs dans la vie. Tu a toujours répondu oui quant nous avons besoin de toi. Ton amour et ton soutien ne nous ont jamais manqués. Ce travail est le fruit de ton effort sans cesse renouvelé. Puisse Dieu le compatissant fasse que nous tous savourons les fruits de tes sacrifices. Amen

A mes oncles et tantes.

Merci pour votre soutien moral et matériel. Ce travail pour encourager mes cousins et cousines à suivre les traces de leur frère aîné.

A mes freres et sœurs

Unis depuis la naissance, nous le demeurerons Incha Allah car notre fraternité est à l'abri de toutes les intempéries. Unis pour le meilleur et le pire nous sommes condamné à œuvrer main dans la main pour soulever haut et fort le flambeau de la famille TRAORE. Ce travail est le fruit de notre fraternité. Que Dieu nous bénisse et nous guide vers le droit chemin ; Amen !

A ma tendre épouse Dr Traore Kadia Coulibaly.

Ton savoir-vivre, ta patience, ta compréhension, ton affection et ton amour pour le travail bien fait ont été déterminants pour la réalisation de ce modeste travail. Cette thèse est la tienne. Trouves ici toute ma fidélité, mon amour, ma sincérité et mon attention.

A ma belle-famille.

Pour tous les efforts consentis dans la réalisation de cette thèse. C'est le lieu de vous exprimer ma profonde reconnaissance.

Au Docteur Souleymane Diarra.

Votre soutien dans la réalisation de cette thèse a été constant et efficace. Soyez en remercié. Veuillez trouver ici, l'expression de ma profonde reconnaissance.

A mes amis(es) à la faculté

Vous avez été ma deuxième famille, vous m'avez supporté, aimé et aidé dans des moments décisifs de ma formation. Qu'ALLAH renforce notre lien, qu'IL nous fasse vivre et mourir sur son chemin qui est le droit chemin ! Amen.

Ce travail est le vôtre.

A toutes les équipes de MRTC/IPTc Ouelessebouyou, Djoliba et Siby.

Dr Amadou Barry, Dr Yeha Dicko, Dr Mohammed Dicko, Dr Youssoufa Sidibé ,M. Bakary Samaké , M. Sarebou Koné , Dr Alpha Mahamar, M. Bouran Sidibé , Dr Mouhamed Lamine. Vous avez participé de façon active à la réalisation de ce travail. Votre disponibilité dans la réalisation de ce travail ne m'a jamais fait défaut. Sincères remerciements pour tout ce que j'ai pu apprendre avec vous. Ce travail est le vôtre.

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

A toutes les équipes du DEAP.

Mes remerciements sincères pour tous.

A tous mes collègues internes du DEAP.

Ce travail est le fruit d'un effort collectif auquel vous avez tous contribué de loin ou de près. Nous vous souhaitons beaucoup de courage et surtout de la patience.

A tous mes cadets internes du DEAP.

Courage et succès.

A tous les chauffeurs du DEAP.

Mes vifs remerciements.

A la population de Ouelessebouyou.

Sincères remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à cette étude et le temps que vous y ayez consacré. Sincères remerciements. A toutes les mères des enfants de l'étude qui se sont portées volontaires pour la collecte des données de base de ce travail malgré leurs multiples occupations, et à tous les enfants de l'étude. Je vous souhaite bonne santé et longue vie.

A tout le personnel socio-sanitaire de Ouelessebouyou.

Ce modeste travail est le vôtre. Votre affection et votre esprit de compréhension ne nous a jamais manqué. Profonde reconnaissance.

A tous mes camarades de promotion 2000-2008.

La grande affection qui nous a tous liée a été un stimulant efficace tout au long de ce parcours. Courage, la délivrance est toute proche, le succès est au bout.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre maître et président du jury :

Professeur Seydou Doumbia

Spécialiste en épidémiologie,

Maitre de conférences à la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie

Directeur général adjoint à la Malaria Recherche Training Center (MRTC)

Cher maître,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de ce modeste travail. Nous avons admiré vos qualités scientifiques et pédagogiques. La clarté de votre enseignement et votre entière disponibilité font de vous un maître respecté et un modèle à suivre.

Soyez assuré de notre profond respect et de notre extrême gratitude.

Puisse Allah le tout puissant vous accorde santé et longévité.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur ALASSANE A DICKO

Maître de conférences en santé publique

Chef de l'Unité d'épidémiologie, Bio statistique et gestion des données au Malaria research and training Center, Département d'Epidémiologie des affections Parasitaires, Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto- Stomatologie.

Cher maitre,

Vous m'avez fait honneur en m'acceptant dans votre équipe. Au cours de l'élaboration de ce travail nous avons apprécié vos hautes qualités scientifiques et surtout humaines. Vous nous avez encre l'esprit d'équipe, de l'endurance, de la persévérance, du travail bien fait et surtout de la patience. Permettez-moi cher maître de vous adresser l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect. Nous sommes très honorés d'être parmi vos élèves.

Recevez par ce travail l'expression de notre admiration et de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Abdoulaye Mamadou Traore

- **Certificat d'Etudes Spécialises de Maladie infectieuses**
- **Diplômé de Santé Publique**
- **DU de lutte antipaludique**
- **Chef Clinique dans le service de Maladie Infectieuses du CHU-Point-G**

Cher Maître,

L'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger à ce jury de thèse, est pour nous une source de joie indescriptible. Trouver ici nos plus vifs remerciements et l'expression de nos sentiments respectueux.

Puisse le tout puissant vous aide à aller jusqu'au bout de vos ambitions.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Abdoul Baki Diallo

Médecin chercheur à la FMPOS

Cher Maître,

Vos conseils m'ont été très utiles pour la réalisation de ce travail. Nous avons apprécié la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de faire partie des juges de cette thèse. Vous êtes un exemple de modestie et de courage.

Soyez assuré de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

I. 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*) jusque la inféodées à l'homme, *P. falciparum* reste encore le plus dangereux [1]. Récemment une cinquième espèce, *Plasmodium Knowlesi* a été détecté chez l'homme en Malaisie [2]. Dans le monde 3,3 milliards d'êtres humains sont à risque de contracter le paludisme, dont 1,2 milliard en Afrique ou en Asie du Sud- Est, et 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 l'Afrique subsaharienne. Selon l'OMS sur les 247 Millions de cas décès enregistrés dans le monde 86% se produisent en Afrique. Aussi 91% des 881 000 cas décès lié au paludisme ont lieu chez les enfants africains de moins de cinq ans[3]. Les conséquences économiques du paludisme touchent surtout l'Afrique subsaharienne où la maladie frappe les bras valides en période de travaux champêtres. Ces conséquences sont entre autres : décès, absentéisme scolaire et professionnel, diminution de la production alimentaire, séquelles intellectuelles, retard mental, [4]. 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 [5].

Au Mali, il représente la première cause de morbidité avec 37,5% des motifs de consultation dans la population générale et 46,9% chez les enfants de 1 à 4 ans. C'est aussi la première cause de décès chez les enfants de 0 à 5 ans et d'admission dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré où il représente 44,9% des admissions [6, 7].

Les principaux vecteurs du paludisme rencontrés au Mali sont : *Anophèles gambiae* et *Anophèles funestus* [8]

- **Justification de l'étude :**

Le paludisme demeure la principale cause 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

paludisme [9]. Les mesures de lutte anti vectorielle telles que l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides ou des rideaux imprégnés d'insecticide (RII) ou encore la pulvérisation intra-domiciliaire peuvent considérablement réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme [10]. 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 est une stratégie qui consiste à l'administration de dose curative d'antipaludique efficace à intervalle régulier définie à l'avance. En effet, chez les nourrissons l'administration de la Sulfadoxine-Pyriméthamine en Tanzanie au moment de la prise de la deuxième et troisième dose de DPT polio et du vaccin contre la rougeole a conduit à une réduction de 30% de l'incidence du paludisme et 30% de l'incidence de l'anémie [11]. Si les résultats des études du TPI chez les nourrissons sont très encourageants, et que la stratégie est aujourd'hui acceptée comme politique par l'OMS, cependant, il faut remarquer que dans les pays où la transmission est saisonnière comme le Mali, le fardeau du paludisme est beaucoup plus important chez les enfants plus âgés, que les nourrissons comme l'illustre le profil de l'incidence du paludisme parmi environ 20000 cas de paludisme grave observés dans 5 localités en Afrique dans le cadre du réseau « paludisme grave chez les enfants Africains » (SMAC) [12]. 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 [13]. Cependant cette étude était conduite dans les contextes de très faible utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide (<5%).

Ces dernières années, des efforts considérables sont entrain d'être fourni pour augmenter le taux de couverture des MII dans les pays d'endémies palustres à travers le programme élargi de vaccination, les campagnes de vaccination de masse et le marketing social [14]. Pourvu que le soutien international soit maintenu, beaucoup de pays vont probablement atteindre l'objectif cible de 80% de couverture en MII chez les enfants de moins de 5 ans.

Il était donc important d'étudier si le TPI apportera une protection substantielle à la protection partielle de 50% de réduction de l'incidence du paludisme associée à l'utilisation des MII. C'est dans ce cadre que s'inscrit cette étude d'évaluation de l'efficacité du traitement préventif intermittent à la Sulfadoxine-Pyriméthamine et à l'Amodiaquine associés aux moustiquaires imprégnées d'insecticide pendant la période de transmission du paludisme.

II. *OBJECTIF*

Objectif général :

- 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.

Objectifs spécifiques :

- Déterminer l'efficacité du TPI sur l'incidence du paludisme maladie chez des enfants dormants sous MII à Ouelessebouyou.
- *Déterminer l'efficacité du TPI sur la prévalence du paludisme infection chez les enfants dormant sous MII à Ouelessebouyou.*
- *Déterminer l'efficacité du TPI sur la prévalence de l'anémie chez des enfants dormant sous MII à Ouelessebouyou.*

III. GENERALITES

1. Définitions :

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 : l'Anophèle femelle [1].

2. Profils 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 vectrice des espèces présentes ;
- Les espèces plasmodiales impliquées ;
- Les réactions de défense des êtres humains face à l'agression.

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 limiter le problème palustre dans l'espace (zone à risque) et dans le temps (saison de transmission). L'indice de stabilité fut déterminé par Mc Donald en 1957 et caractérise l'enracinement du paludisme, il permet de distinguer :

- *Les zones de paludisme stable 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 forme 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. La chaîne épidémiologique :

a) 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*. [15].

b) Le parasite :

On distingue actuellement 4 espèces qui parasitent l'homme exclusivement : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium Malariae*, *Plasmodium Vivax* et *Plasmodium Ovale*.

-*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* : Une 5^{ème} espèce récemment décrit chez l'homme en Malaisie.

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.

a) Cycle asexué : *Le cycle asexué chez l'homme comprend deux phases*

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.

- **La phase hépatique :** *Au niveau du foie s'effectue une schizogonie hépatocytaire. Des sporozoïte 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 mature 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 8 jours pour *P. vivax*, 6 jours pour *P. falciparum*, 13 jours pour *P. malariae* et 9 jours pour *P. ovale*.*
- **La phase sanguine :** *Dans le sang s'effectue le cycle érythrocytaire. Les mérozoïtes pénètrent dans les hématies hôtes et s'y transforment en trophozoïte. La multiplication des noyaux dont chacun s'entoure d'une plage cytoplasmique et forme un schizonte mûr ou corps en rosace qui en s'éclatant libère de nouveaux mérozoïtes. Après une semaine environ, certains mérozoïtes vont se distinguer en commençant le cycle sexué du parasite ; les gamétocytes.*

b) Le cycle sexué se passe chez l'anophèle : *En prenant son repas sanguin sur un paludéen, l'anophèle femelle absorbe des gamétocytes qui assurent l'évolution 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 (ookinete) 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 sporozoïte. Libérés par l'éclatement de l'oocyste, ces derniers gagnent avec prédilection les glandes salivaires de l'anophèle qui les réinjecte à l'homme.

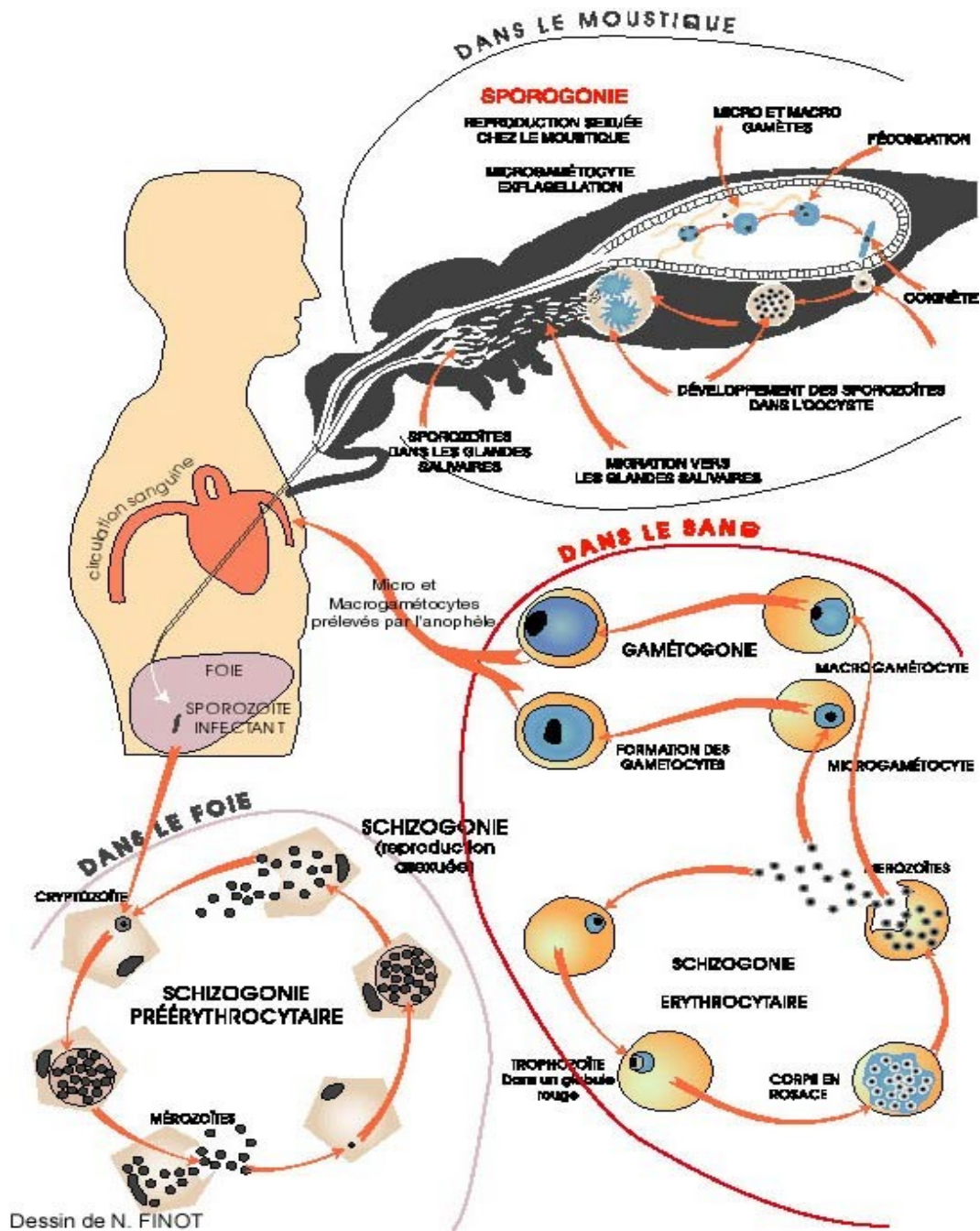


Fig. 1 Cycle biologique du paludisme:

Source : <http://www.members.lyos.fr//lfinot/maladie/palu3.html>.

5. Physiopathologie *du paludisme* :

a) **Accès palustre simple** : Lors de l'éclatement des hématies parasitées, les pigments malariques appelés hémozoïnes sont libérés, ils agissent sur le centre bulbaire de la thermorégulation provoquant ainsi la fièvre quand la parasitémie atteint un certain seuil. Lorsque chez le malade les cycles endoérythrocytaires de *plasmodium* se synchronisent progressivement, la libération des pigments malariques est régulièrement répétée qui confère ainsi à l'accès palustre sa périodicité. L'hépatomégalie et la splénomégalie surviennent suite à une hyperactivité du système monocyte, macrophage chargé de débarrasser l'organisme aussi bien des pigments malariques que des débris érythrocytaires. L'anémie est causée par l'hémolyse des globules rouges parasités [16].

b) *Neuropaludisme* :

Les schizontes endoérythrocytaires séquestrés au niveau des capillaires cérébraux avec des protubérances à la surface des hématies seraient en cause. Ces protubérances (ou knobs) provoqueraient une cyto-adhérence entre les hématies parasitées et l'endothélium vasculaire. Cependant d'autres hypothèses ont été évoquées :

- une augmentation de la perméabilité de la barrière méningée entraînant une fuite du liquide céphalorachidien et un œdème cérébral.
- la coagulation intra vasculaire disséminée.
- le phénomène immuno-pathologique avec dépôt de complexes immuns

Quelque soit le mécanisme, le ralentissement du flux capillaire intracérébral provoque l'anoxie, voire tardivement une ischémie responsable d'une hémorragie péri vasculaire et de lésions de la substance *blanche* [17].

6. Clinique [15] :

Elle revêt plusieurs formes

a) Accès de primo invasion :

Classiquement l'incubation est de 7 à 21 jours, il est cliniquement muet. 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 endo-érythrocytaire du parasite.

b) 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 fièvre ($>38^{\circ}5$),
- 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*.

c) 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 $40^{\circ}C$), 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.*

d) 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 tensionnelle. 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.

e) 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.

METHODOLOGIE

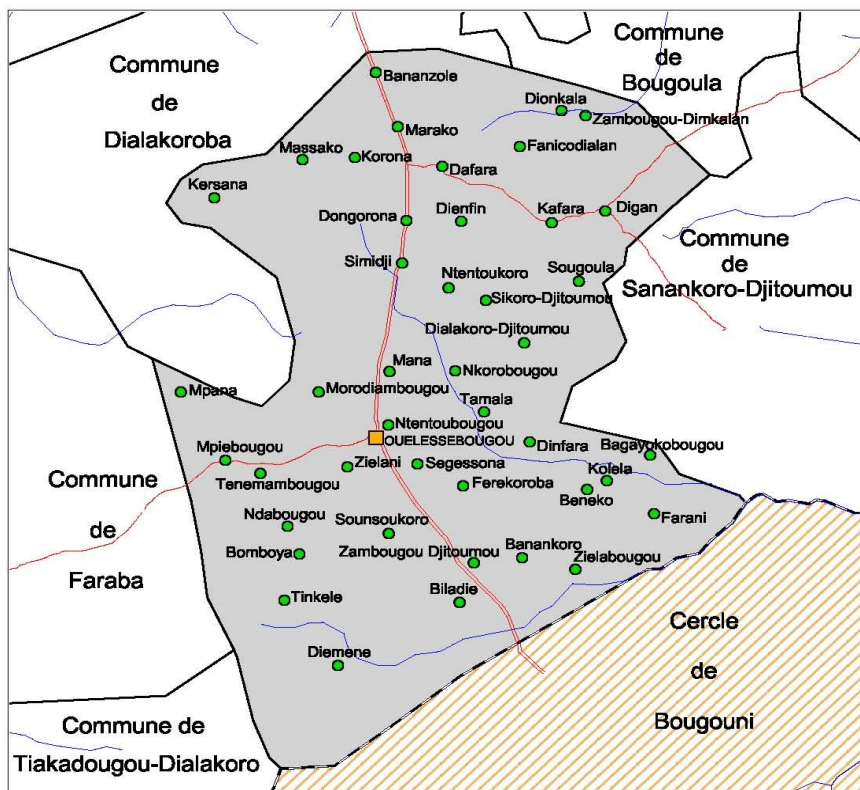
1. Lieu d'étude : Notre étude s'est déroulée dans le village de Ouelessebougu qui est une sous-préfecture de la préfecture de Kati dans la région de Koulikoro au Mali.

1.1 Situation : Chef lieu de sous-préfecture et de commune, le village de Ouelessebougu est situé à 80 km au sud de Bamako, la capitale du Mali sur la route nationale N°7 allant de Bamako à Sikasso.

République du Mali
Région de Koulikoro
Cercle de Kati

Commune de Ouelessebougu

Carte de base



LEGENDE

- Chef lieu de commune
- Villages
- Route permanente
- Route goudronnée
- Cours d'eau
- Limites des communes

Cartographie:

Amim Fischer et Bakary Samaké
Programme d'Appui aux Collectivités
Territoriales PACT, Bamako

Contact: 223 52 56
B.P. 100 Bamako

Sources: Cartographie Base OISE
(DNCT/CCN, 2004)



Juillet 2005

Fig.2 Carte montrant la commune de Ouelessebougu et les localités environantes.

1.2 Aspects climatiques et géographiques :

a) Relief : *est constitué de petites élévations de faible altitude ne dépassant pas 100 m et de plateaux.*

• **Climat :** *Il est de type Soudano-sahélien avec deux grandes saisons :*

- Une saison pluvieuse allant de Juin à Octobre, la pluviométrie annuelle varie de 800 à 1200 mm d'eau.
- Une saison sèche allant de Novembre à Mai. Celle-ci se subdivise en deux périodes. Une période froide (Novembre-Février) et une période chaude (Mars-Mai).

b) Végétation : *c'est une végétation de type savane herbeuse et quelques arbres très utiles pour l'homme. Parmi ces arbres nous pouvons retenir : le karité, le néré, le baobab, le caïcedrat et le tamarinier*

1.4 Aspects socio-économiques :

1. Population :

La population est estimée à 10795 habitants en 2004. Elle est composée de Bamanans (ethnie majoritaire), de Peulh, de Sarakolé, de Dogon, Malinké. La chefferie traditionnelle est détenue par les Bamanans. La langue de communication est le bambara. Les principales religions pratiquées sont : l'islam qui est la principale religion avec 90%, le christianisme avec 9%, et l'animisme à 1%.

Habitat : *L'architecture des habitations est composée des maisons carrées en banco couvertes en banco ou de tôles ondulées ou en ciment couvertes de béton ou en tôles ondulées.*

2. Activités économiques: *L'activité économique est basée sur l'agriculture, l'élevage, le tourisme et le commerce. Les ressources économiques portent sur les produits de l'agriculture, de l'élevage, du tourisme et surtout du commerce.*

1.5 Infrastructures:

- **Santé** : le village possède un centre de santé de référence et un centre de santé communautaire.
- **Education** : Elle compte aujourd'hui deux écoles publiques, deux écoles privées et trois medersas, quatre établissements secondaires : deux Lycées privés ; et deux Centres de formations.
- **Autres** :
 - L'existence d'une usine d'égrenage de coton (CMDT);
 - Les caisses de micro crédits (Kafo jiginè, Soro yirwaso, Kondo Jigima et le CVECA) et une banque BNDA.

Notre étude s'est déroulée dans un local offert par la communauté situé dans la cour du centre de santé communautaire.

1. Type d'étude :

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

2. Période d'étude :

Notre étude s'est déroulée d'Aout 2008 à Décembre 2008.

3. Population d'étude :

Notre étude a porté sur les enfants de 3 à 59 mois au moment du début de l'étude et résidant à Ouelessebouyou.

4. Critères d'inclusion et d'exclusion :

5.1 Critères d'inclusion :

- Etre âgé de 3 à 59 mois au moment.
- Etre résident permanent de la zone d'étude et sans projet de voyage pendant la durée de l'étude.

- *Consentement éclairé signé par les parents/tuteurs de l'enfant.*

Critères d'exclusion sont définis comme suit :

- Etre résident temporaire de la zone d'étude,
- Refus de consentement des parents/tuteurs de l'enfant,
- Présence de maladie grave ou chronique qui pourrait affecter les résultats de l'essai (malnutrition grave ou VIH)
- Antécédents d'effets indésirables graves *liés à un des médicaments de l'essai.*

5. Schéma d'étude :

Des rencontres ont été organisées avec les communautés afin d'expliquer les objectifs de l'étude, *suivi d'un recensement de tous les enfants de moins de cinq ans vivants dans la localité.*

6.1 Recrutement et Randomisation :

Sur la base de la liste établie après le recensement, environ 1597 enfants de 3-59 mois ont été inclus pour prendre part à l'essai. Pour les parents qui souhaitaient que leurs enfants soient enrôlés, leur consentement éclairé signé était obtenu en présence d'un témoin indépendant (si le parent ne savait ni lire ni écrire). Un examen clinique était effectué pour déterminer si les enfants remplissaient les critères d'inclusion de l'étude. Les informations sur le poids, la taille, les antécédents de maladies et autres données résultant de l'examen clinique ont été recueillies dans les cahiers d'observation conçus à cet effet.

Un programme informatique a été utilisé pour une randomisation individuelle en bloc avec des chiffres variables. Une liste de randomisation a été générée pour chaque site afin de minimiser la chance que les investigateurs puissent identifier les médicaments actifs des placebos.

6.2 Organisation du travail :

Les travaux de dépistage, enrôlement et suivi ont été organisés autour de quatre postes :

a. 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.

b. Poste clinique :

Des médecins et des étudiants en médecine en année de thèse formaient l'équipe de ce poste. 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 étaient transférés au poste d'administration.

c. Poste d'administration des médicaments :

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 traitement par ordre d'arrivée et par poids des participants. Leurs médicaments étaient administrés et sur chaque enveloppe était marqué le numéro d'identification du sujet, le numéro de randomisation et l'initial du participant.

d. Poste de labo:

Pour les sujets fébriles on procédait aux examens complémentaires suivants : confections de lames pour goutte épaisse/frottis mince, mesure du taux d'hémoglobine par HemoCue® et le TDR. Les sujets positifs au TDR ont été randomisés mais traités par le Coartem® pendant 3 jours et n'ont pas reçu le médicament de l'étude.

e. 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.

6.3 Administration du TPI :

Les enfants enrôlés avaient reçus l'association de médicament SP+AQ ou placebo à 3 reprises en Août, Septembre et Octobre 2008. L'AQ était administrée sur la base de 10mg/kg de poids corporel par jour pendant 3 jours à chaque round et la SP était administrée 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 préservé *l'insu*. Les médicaments étaient fabriqués sous forme de comprimés contenant la dose exacte requise pour la tranche de poids correspondant, afin éviter d'avoir à briser les comprimés pour obtenir la dose exacte car cela pourrait entraîner un dosage inadéquat des médicaments.

Les enfants étaient classés en trois catégories en fonction du poids *comme indiqué dans le tableau ci-dessous*.

Tableau 1. *Dosage des médicaments (dose journalière).*

Poids	Amodiaquine*	Sulfadoxine -Pyriméthamine**	
		Sulfadoxine	Pyriméthamine
5-9 kg	70 mg	175 mg	8, 75 mg
10-18kg	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 prise *unique et à dose unique pendant 1 jour*;



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 vomé. En cas de vomissement le médicament était ré-administré. Si l'enfant vomit une seconde fois cela était enregistré, mais une troisième dose n'était pas administrée.

Tous les participants ont bénéficié d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide à longue durée d'action à l'enrôlement.

6.4 Suivi :

Les sujets ont été suivis de façon active et passive durant toute la période de l'étude.

6.4.1 Surveillance passive :

La surveillance passive des sujets de l'étude était assurée à travers la disponibilité permanente des investigateurs sur le site. Si un enfant malade se présentait au centre, les investigateurs vérifiaient s'ils étaient inclus ou pas dans l'étude à travers son numéro et sa photo d'identification.

Après identification, un interrogatoire et l'examen physique, était effectué par piqûre à la pulpe du doigt, en cas de fièvre (température axillaire $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$) ou un antécédent de fièvre dans les

dernières 24 heures pour préparer une goutte épaisse/frottis mince, pour mesurer le taux d'hémoglobine et pour procéder à un test de diagnostic rapide du paludisme.

Lorsque le test de diagnostic rapide s'avérait positif, un traitement antipaludique était immédiatement administré conformément à la politique nationale de traitement du paludisme simple (artemeter-lumefantrine) et du paludisme grave (quinine). Les cas d'anémie et autres complications étaient aussi pris en charge conformément aux recommandations nationales [18].

Toutes les informations recueillies sur un participant étaient enregistrées dans un cahier d'observation établi pour cette étude. Cette surveillance instaurée dès le début de l'étude a été maintenue jusqu'à la fin de l'étude.

6.4.2 Surveillance active :

- Pendant la période de haute transmission du paludisme, 5% des enfants étaient visités à domicile une fois par semaine au cours de l'étude (Visites hebdomadaires).

La répartition des participants pour les visites hebdomadaires était faite de façon aléatoire, chaque enfant était visité une seule fois. A chaque visite la température était mesurée, une goutte épaisse et un frottis mince étaient préparés quelque soit l'état thermique de l'enfant. En cas de fièvre ou d'antécédent de fièvre dans les dernières vingt quatre heures un test de diagnostic rapide du paludisme était réalisé. Un traitement antipaludique était administré selon les recommandations nationales de notre pays si le test de diagnostic rapide s'avérait positif.

- A la fin de la saison de haute transmission du paludisme, une enquête transversale a été réalisée. Elle comportait un examen clinique systématique complet avec prise de la température, du poids, de la taille et un bilan biologique avec dosage du taux d'hémoglobine, confection de la goutte épaisse/frottis mince. Un spot de sang a été déposé sur un papier buvard pour la détermination des marqueurs génétiques de résistance à la SP et à l'AQ.

7. Etude des variables :

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 de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

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 par une température axillaire non corrigée supérieure ou égale à 37,5° c.
- **Le poids :** Le poids était pris à l'aide d'un pèse-personne convenablement étalonné. Il était exprimé en kilogramme de poids (kg).
- **La taille :** Elle était mesurée à l'aide d'une toise verticale, une toise ruban pour les enfants qui ne peuvent pas se tenir debout. Elle est exprimée en centimètre (cm).

7.3 Variables biologiques :

Ces variables sont la Goutte épaisse/frottis mince et le taux d'hémoglobine.

7.3.1 Goutte épaisse/frottis mince :

Elle permet de déterminer la charge parasitaire, le stade de développement du parasite et l'espèce plasmodiale. Chaque lame était 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

La lame portait les informations suivantes:

- Le numéro de randomisation de l'enfant
- 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 :

Choisir le 3ème ou le 4ème 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%* , *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 le 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 sec 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 :

La goutte épaisse et le frottis étaient réalisés sur une même lame. Elle consiste à :

- *Déposer une goutte de sang sur une surface ferme et plate d'une lame.*
- *Placer le bout d'une autre lame (lame d'étalement) juste après la goutte de sang déposé pour le frottis. Permettre un léger contact de la lame d'étalement 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 et pousser doucement et régulièrement vers le bout de la lame de GE/frottis jusqu'à ce que le sang soit entièrement reparti sur la surface de la lame pour former le frottis mince.*
- *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.*

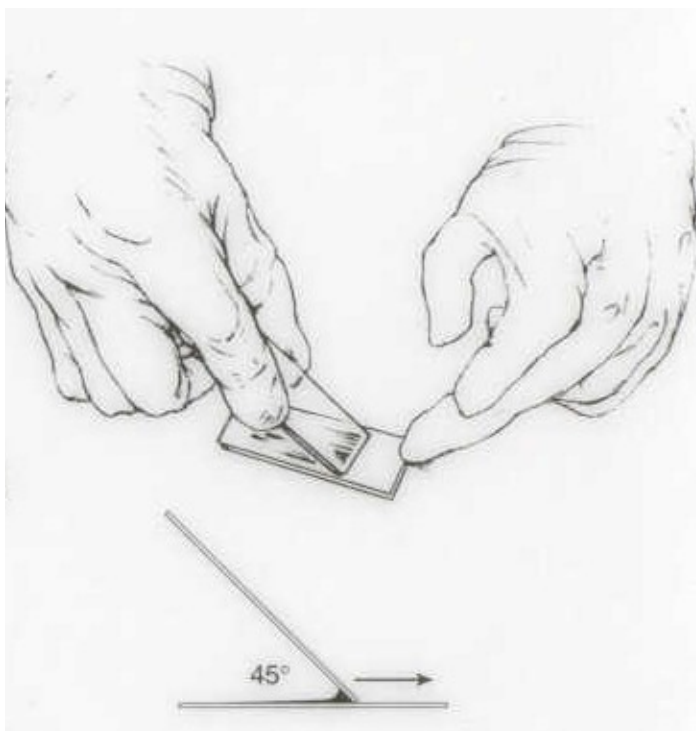


Fig.3 : Préparation de la GE et du frottis mince sur une lame.

- 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 trop fins. Après confection de GE/FM déposer la lame de goutte épaisse/frottis mince dans la boîte de collection de type OMS pour séchage.

Coloration des lames :

La coloration de goutte épaisse/frottis était effectuée au Giemsa 5% dilué dans l'eau distillée après fixation du frottis au méthanol et séchage à l'air libre. 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 techniciens 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 μl de sang sur la base de 8000 leucocytes comme moyenne du nombre leucocytaire par μl de sang. Après la lecture double 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 le ratio (plus forte densité parasitaire/faible densité parasitaire) est supérieur à 1,3 une troisième lecture était réalisée par un autre technicien de laboratoire. La médiane des 2 ou 3 lectures était considérée dans l'analyse.

- Matériels utilisés pour la préparation, coloration et lecture de la GE/frottis :

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

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

7.3.2 Taux d'hémoglobine :

Matériels utilisés : 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, vaccinostyle stérile.

Technique : La détermination du taux d'hémoglobine était obtenue en utilisant un hémoglobinomètre (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'hémoglobinomètre qui affichait automatiquement le taux d'hémoglobine sur l'écran.

- **Matériels utilisés :**

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

8. Définitions opérationnelles :

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

8.1 Paludisme *maladie*: défini comme paludisme simple et paludisme grave.

▪ **Paludisme simple** : La définition primaire était la suivante :

-Présence de fièvre (température axillaire $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$) ou antécédent de fièvre dans les dernières vingt quatre heures.

-Absence de toute autre cause évidente de fièvre.

-Présence des formes asexuées de *P. falciparum* avec une parasitémie ≥ 5000 parasites par μl de sang (des études précédentes ont montré que ce seuil permet une bonne discrimination du paludisme clinique par rapport à d'autres maladies en cas de co-infection).

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

▪ **Paludisme grave** :

Ensemble de manifestations cliniques et biologiques liées à l'infestation par *P.falciparum* et susceptibles d'engager le pronostic vital à brève échéance. La présence d'une ou plusieurs des caractéristiques cliniques ou biologiques suivantes indique qu'il souffre de paludisme grave :

• **Manifestation clinique**

– Prostration

– Troubles de la conscience

– Détresse respiratoire (respiration acidotique)

– Convulsions multiples

– Collapsus cardiovasculaire

– Œdème pulmonaire (radiologique)

– Saignement anormal

– Ictère

– Hémoglobinurie

• **Manifestation biologique**

– Anémie sévère (Hb < 5 g/dl)

– Hypoglycémie (glycémie < 2,2 mmol/l or < 40 mg/dl)

– Acidose

– Insuffisance rénale (créatinine sanguine > 265 µmol/l).

– Hyperlactatémie (lactate > 5 mmol/l)

– Hyperparasitémie

Anémie : L'anémie sera 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.

9. Critères de jugement :

Le critère primaire de jugement principal de l'étude était l'incidence du paludisme clinique, détectée au cours de la période d'étude.

Les critères de jugement secondaires sont les suivants :

- L'incidence du paludisme selon une définition qui ne requiert pas un seuil de parasitémie ;
- La prévalence de la parasitémie pendant la période d'intervention et à la fin de la saison de haute transmission du paludisme selon les données des enquêtes transversales ;
- La prévalence de l'anémie à la fin de la saison de haute transmission du paludisme selon les données de l'enquête transversale.

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 de l'ordre de 1,5 épisode par enfant par an, en assumant que les MII réduisent l'incidence de moitié soit 0,75 épisode/ personne/an; pour détecter une réduction de 20%, avec une puissance de 90%, un seuil de signification de 5% , une proportion de non compliance de 3% et un taux de perdue de vue de 15%, nous avons besoin de 1576 enfants.

11. Gestions et analyses des données :

Les données cliniques et biologiques de chaque jour étaient reportées dans les *cahiers d'observation de collecte de données standardisées des sujets et dans le registre de consultation et gardées dans des armoires fermées à clé. A la fin de la journée le personnel clinique et de laboratoire recherchait les erreurs qui ont pu se glisser dans la collecte des données et les corrigeait au besoin. Un monitoring de l'étude avait été faite par un moniteur externe. Nous avons fait une double saisie des données, par des agents de saisie différents et une réconciliation des données au logiciel MS ACCES ; puis exportées sur Stata pour analyse.*

12. Considérations éthiques :

Le protocole d'étude finalisé avait été soumis *et approuvé par le comité d'éthique de la faculté de médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie de l'Université de Bamako et a obtenu son approbation. Nous avons procédé ensuite à un recensement de tous les enfants de moins de cinq ans. Un consentement éclairé écrit a été obtenu avant inclusion dans l'étude.*

V. RESULTATS

Caractéristiques des enfants à l'inclusion :

Au cours de cette étude, nous avons inclus **1597 participants** âgés de 3 à 59 mois à Ouelessebouougou ; dont 801 dans le groupe expérimental, groupe qui a reçu le traitement préventif intermittent (TPI) et 796 dans le groupe témoin (placebo). Parmi les 1597 sujets inclus, 714 soit 44,7% ont été tirés au sort pour les visites à domicile hebdomadaires, la détermination de l'utilisation des MII et la prévalence du paludisme infection au cours de la période d'intervention. Au total 1481 soit 92,7%.ont complété le suivi et ont été vus à l'enquête transversale en fin de période d'intervention.

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

Classes d'âge	Placebo		TPI		Total	
	n	%	n	%	n	%
3-23 mois	305	33,3	4	3	8	38,8
24-59 mois	491	61,3	7	60,8	978	61,2
Total	796	100	801	100	1597	100

Nous avons enregistré un pourcentage élevé dans la tranche d'âge de 24-59 mois des enfants inclus soit 61,2% au total. Ils constituaient 60,8% dans le groupe TPI et 61,3% dans le groupe placebo. La comparaison des proportions en fonction des classes d'âges montre qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement ; $\chi^2 = 0,13$, et $p = 0,72$.

Tableau II : Répartition des enfants par sexe et par groupe de traitement

	Placebo		TPI		Total	
	n	%	n	%	n	%
Sexe						
Masculin	386	48,5	371	46,3	757	47,4
Féminin	410	51,5	430	53,7	840	52,6
Total	796	100	801	100	1597	100

La proportion des enfants de *sexe féminin* au total était de **52,6%** dans notre échantillon. Cette proportion est de 51,5% dans le groupe placebo et 53,7% dans le groupe TPI. On ne notait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement quant à la répartition par sexe ; $\chi^2 = 0,75$ et $p = 0,384$.

Tableau III : Répartition des enfants par poids et par groupe de traitement

Poids	Placebo		TPI		Total	
	n	%	n	%	n	%
5-9 Kg	240	30,1	236	29,5	476	29,8
10-18 Kg	537	67,5	547	68,3	1084	67,9
>19 Kg	19	2,4	18	2,3	37	2,3
Total	796	100	801	100	1597	100

Dans notre population d'étude, les enfants de 10-18kg étaient les plus représentés avec **67,9%**. La proportion des enfants dans cette catégorie de poids était comparable dans les deux groupes avec 68,3% dans le groupe TPI et 67,5% dans le groupe placebo. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes quand à la répartition en fonction des poids ; $\chi^2 = 0,14$, $p = 0,94$. Les moyennes de poids étaient également comparable dans les deux groupes de traitement, 11,68kg dans le groupe TPI contre 11,75kg dans le groupe placebo ; $t = 0,41$ $p = 0,68$.

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

Accès palustres définis comme fièvre ou notion de fièvre associée à une parasitemie asexuée > 0

Tableau IV : Efficacité du TPI sur les épisodes du paludisme maladie (défini comme fièvre ou notion de fièvre associée à une parasitemie > 0) par classe d'âge et par groupe de traitement.

Classes d'âge	Placebo			TPI			EP en%
	Accès palustre	Personne/an	Taux d'incidence	Accès palustre	Personne/an	Taux d'incidence	[IC à 95%]
3-23mois	96	71,6	1,3	8	77,9	0,1	92[84-96]
24-59mois	217	112,2	2,4	46	119,9	0,4	84[79-89]
Total	313	183,8	1,7	54	197,9	0,3	86[82-90]

* EP efficacité protectrice

Au total le taux d'incidence dans le groupe placebo était 1,7 épisode par personne par an contre 0,3 épisode par enfant par an dans le groupe TPI soit une réduction de 86%. Cette efficacité était de 92% chez les enfants de 3-23 mois contre 84% chez ceux de la classe d'âge de 25-59 mois. $p < 0.001$

Accès palustres définis comme fièvre ou notion de fièvre associée à une parasitémie >5000 formes asexuées/ μ l

Tableau V : Efficacité du TPI sur les épisodes d'accès palustres (défini comme fièvre ou notion de fièvre avec parasitémie >5000 formes asexuées/ μ l) par classe d'âge et par groupe de traitement.

Classes d'âge	Placebo			TPI			EP en%
	Accès palustre	Personne/an	Taux d'incidence	Accès palustre	Personne/an	Taux d'incidence	[IC à 95%]
3-23mois	77	71,8	1,1	6	78,6	0,1	93[84-97]
24-59mois	212	116,2	1,8	39	122,4	0,3	83[76-88]
Total	289	188,0	1,5	45	201,0	0,2	86[80-89]

L'analyse de ce tableau montre que le taux d'incidence est plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe TPI quel qu'en soit la classe d'âge. Chez les enfants de 3 à 23 mois le taux d'incidence était 1,1 épisode par enfant par an dans le groupe placebo contre 0,1 épisode par enfant par an dans le groupe TPI. Il était de 1,8 dans le groupe placebo contre 0,3 dans le groupe TPI chez les enfants de 24 à 59 mois. L'efficacité protectrice du TPI était de 93% chez les enfants de 3-23 mois et 83% chez ceux de 24-59 mois. L'augmentation du risque du paludisme par personne et par an était statistiquement significative d'un groupe d'âge à l'autre ($p < 0.001$).

Utilisation des MII et leurs efficacités sur la prévalence de la maladie

Tableau VI: Proportion des enfants ayant dormi sous MII la nuit précédente pendant les visites hebdomadaires et par groupe de traitement

Dormi sous MII la	Placebo		TPI		Total	
	n	%	n	%	n	%

nuît précédente						
Non/ne sait pas	4	1,4	3	1,1	7	1,3
Oui	272	98,6	274	98,9	546	98,7
Total	276	100	277	100	553	100

La proportion des enfants ayant dormi sous MII pendant les visites hebdomadaires et par groupe de traitement était de 98,7%. Elle était de 98,9% dans le groupe TPI contre 98,6% du groupe placebo. Il n'y a pas de différence statistiquement significative, $Chi2 = 0,33$; $p = 0,8$.

Tableau VII: *Prévalence du paludisme infection chez les enfants dormant sous des moustiquaires imprégnées d'insecticides la nuit précédente lors des visites hebdomadaires et par groupe de traitement.*

	Placebo		TPI		Total	
	n	%	n	%	n	%
Parasitemie						
Négatifs	252	93,3	272	100	524	96,7
Positifs	18	6,7	0	0,0	18	3,3
Total	270	100	272	100	542	100

La prévalence du paludisme infection était nulle dans le groupe TPI contre 6,7% dans le groupe placebo chez les enfants dormant sous MII par semaine. Il y a une différence statistiquement significative entre les deux groupes, $\text{Chi}^2 = 18,75$ $P < 0,001$

4. Enfants vus pendant l'enquête transversale à la fin de la période d'intervention.

Tableau VIII: Proportion des enfants vus ou non pendant l'enquête de fin de haute transmission du paludisme par groupe de traitement

Enfants	Placebo		TPI		Total	
	n	%	n	%	n	%
Vus	743	93,3	738	92,1	1481	92,7
Non vus	53	6,7	63	7,9	116	7,3
Total	796	100	801	100	1597	100

Au total, **92,6%** de nos enfants inclus ont pu être suivis au cours de la saison de haute transmission du paludisme. Les proportions des enfants vus au cours de l'enquête transversale étaient comparables entre les deux groupes : 93,3% dans le groupe placebo et 92,1% dans le groupe TPI. Il n'y a pas de différence statistiquement significative. $Chi^2=0,86$ $p = 0,35$

116 enfants n'étaient pas vus au cours de l'enquête de fin de haute transmission du paludisme ce qui représente 7,3% de taux de perdus de vue.

Les perdus de vue étaient dues à plusieurs raisons :

- Voyage : **44** sujets soient 37,9% des perdus de vue.
- Retrait de consentement : **19** sujets pour soient 16,4% des perdus de vue.
- Emigré : **18** sujets du village soient 15,5%.
- Décédé : **3** sujets soit 2,6% des perdus de vue.
- Autres raisons : **32** sujets non vu soit **27,6%** des perdus de vue

Tableau IX: *Prévalence du paludisme infection chez les enfants dormant sous des moustiquaires imprégnées d'insecticides en fin de saison de haute transmission du paludisme.*

	Placebo		TPI		Total	
	n	%	n	%	n	%
Présence Parasitemie						
Non	659	90,4	681	95,1	1340	92,7
Oui	70	9,6	35	4,9	105	7,3
Total	729	100	716	100	1445	100

La prévalence du paludisme infection est plus élevée dans le groupe placebo avec 9,6% contre 4,9% dans le groupe TPI. Il y a une différence statistiquement significative entre les deux groupes, $\text{Chi}^2 = 11,91$ $p < 0,001$. Il y a une réduction de la prévalence du paludisme infection de 48,9% au cours de la période d'intervention.

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

Tableau X: Fréquence de l'anémie définie comme un taux d'hémoglobine <11g/dl par groupe de traitement chez les enfants dormant sous MII pendant l'enquête de fin de haute transmission du paludisme.

	Placebo		TPI		Total	
	n	%	n	%	n	%
Taux d'Hb>11g/dl	307	41,8	345	47,5	652	44,6
Taux d'Hb<11g/dl	428	58,2	381	52,5	809	55,4
Total	735	100	726	100	1461	100

L'analyse de ce tableau montre que **55,4%** des enfants avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dl. La proportion de l'anémie était de 58,2% dans le groupe placebo et 52,5% dans le groupe TPI. Il y a une différence statistiquement significative entre les deux groupes quant à la fréquence de l'anémie, $\text{Chi}^2 = 4,89$ $p = 0,02$.

Tableau XI: Fréquence de l'anémie modérée définie comme un taux d'hémoglobine entre 5-8g/dl par groupe de traitement pendant l'enquête de fin de haute transmission du paludisme

	Placebo		TPI		Total	
	n	%	n	%	n	%
Taux d'Hb >8 g/dl	717	97,6	714	98,4	1431	97,9
Taux d'Hb <8g/dl	18	2,5	12	1,7	30	2,0
Total	735	100	726	100	1461	100

L'analyse de ce tableau montre que 2,0% des enfants avaient une anémie modérée pendant l'enquête transversale de fin de la saison de haute transmission du paludisme. Ils étaient 2,5% dans le groupe placebo et 1,7% dans le groupe TPI ; soit une réduction de 32%. Aucune différence statistiquement significative. $\chi^2 = 1,15$ $p = 0,28$.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

1. Sur le plan méthodologique :

Nous avons mené cette étude à Ouelessebouyou, un village rural où le paludisme était hyper endémique. L'étude avait pour objectif principal 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. En objectifs spécifiques, on voulait déterminer l'efficacité du TPI sur l'incidence du paludisme maladie, des formes graves du paludisme, également de la prévalence du paludisme infection, et de l'anémie. Pour atteindre ces objectifs, nous avons inclus dans notre étude 1597 enfants âgés de 3-59 mois repartis de façon aléatoire en deux groupes de : 801 dans le groupe expérimental et 796 dans le groupe témoin. Le TPI a été administré en trois occasions avec un mois d'intervalle. Les enfants du groupe TPI ont reçu la SP en dose unique plus l'Amodiaquine en trois doses pendant trois jours et ceux du groupe contrôle ont reçu de placebo de SP et de AQ.

Les participants étaient ensuite soumis à une surveillance active et une surveillance passive pendant toute la durée de l'étude. Cette surveillance a permis une prise en charge rapide des cas de paludisme empêchant leurs évolutions vers les formes graves du paludisme. Chaque fois qu'un enfant présentait des signes de maladie, ils étaient conviés à se rendre au centre (visite irrégulière) pour se faire consulter. Chez les enfants qui présentaient des signes/symptômes du paludisme un TDR avait été réalisé. En cas de TDR positif, ils étaient traités immédiatement avec le Coartem[®] conformément aux directives nationales. Les sujets étaient ensuite observés pendant 30 min après l'administration du médicament par voie orale dans le but d'une bonne observance. En cas de vomissements dans les 30 mn une autre dose était administrée. La sécurité et la tolérabilité de SP et AQ ont été suivis passivement au cours de la période d'étude chez tous les enfants et activement dans un sous-ensemble au moment de l'administration du TPI (jours 0, 1 et 2) et un jour après la dernière dose de traitement (jour 3) à chaque tour.

L'étude s'est déroulée d'août 2008 à décembre 2008. 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 et la chimio sensibilité de *P. Falciparum* au médicament. L'un des buts principaux de la randomisation est la réduction des biais de sélection et d'avoir des groupes comparables. Après la randomisation, la répartition de l'échantillon par sexe, par âge et la proportion des perdus de vue étaient comparables dans les deux bras de l'étude. Le choix des enfants de 3-59 mois se justifiait par le fait que cette tranche d'âge fait parti des couches les plus vulnérables du paludisme.

Près de 99,5% des enfants dormaient sous moustiquaires imprégnées d'insecticide et il n'y avait pas de différence entre le groupe TPI et le groupe placebo quant à leur utilisation des MII. Le taux d'utilisation de MII était largement supérieur à celui rapporté au Mali en 2006 [19] qui était de 41%.

2. Résultats principaux :

Taux d'incidence par personne par an

Au cours de notre *étude*, nous avons enregistré 367 épisodes de paludisme défini comme fièvre ou antécédent de fièvre avec parasitemie >0 dont 313 épisodes dans le groupe Placebo et 54 épisodes dans le groupe TPI. Parmi ces 367 épisodes de paludisme avec parasitemie positive 334 avaient une parasitémie supérieure à 5000 parasites dont 289 épisodes dans le groupe Placebo et 45 épisodes dans le groupe TPI.

Le taux d'incidence du paludisme défini comme fièvre ou antécédent de fièvre avec parasitemie positive était plus bas dans le groupe TPI avec 0,3 épisode par enfant et par an que dans le groupe placebo avec 1,8 par enfant et par an.

Lorsque le paludisme maladie est défini comme fièvre ou antécédent de fièvre plus parasitemie > 5000 , le taux d'incidence étaient de 0,2 épisode par enfant et par an dans le groupe TPI contre 1,5 épisode par enfant et par an dans le groupe Placebo.

Le taux d'incidence du paludisme maladie quelque soit la définition étaient significativement plus élevé chez les enfants de 24-59 mois que ceux de 3-23 mois.

Nos résultats concordent avec ceux trouvés par Coulibaly et al (2004) à Bandiagara qui a montré que l'incidence du paludisme était plus élevée chez les enfants de 2-4 ans que chez de moins de 2 ans.

Efficacité du TPI sur l'incidence du paludisme maladie :

Le Traitement Préventif Intermittent (TPI) à l'Amodiaquine plus Sulfadoxine-pyriméthamine a réduit chez les enfants dormant sous des moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII) l'incidence du paludisme maladie de 86%. Ces résultats sont comparables à ceux rapportés par Cisse B et al en 2006 au Sénégal qui avait trouvé une réduction de l'incidence de paludisme maladie de 86% en utilisant la Sulfadoxine-Pyriméthamine plus une dose d'Artesunate en trois occasions pendant la saison de haute transmission chez les enfants de moins de cinq ans [20]. Au Mali, Alhouseini ML avait trouvé une efficacité de 79% [21] en utilisant la SP + AQ et la même méthodologie que nous à Siby. A Djoliba, Sidibé B avait trouvé une efficacité de 86% [21] en utilisant la SP et AQ avec une méthodologie similaire. Des réductions moins importantes ont été rapportées en utilisant des schémas différents. Dicko et al en 2008 à Kambila Mali avaient trouvé une réduction de l'incidence de paludisme maladie de 69% [13] 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 al au Ghana en 2008 avaient trouvé une réduction de 69% de l'incidence du

paludisme [22] avec une dose d'Artésunate plus Amodiaquine en six occasions avec un mois d'intervalle.

L'efficacité du TPI sur la prévalence de l'infection palustre :

La prévalence du paludisme infection au cours des *enquêtes transversales de la fin de la saison de haute transmission du paludisme* était de **9,6%** dans le groupe Placebo contre **4,9%** dans le groupe TPI. Le TPI a réduit la prévalence du paludisme infection de **49,1%** au cours de l'enquête transversale de la fin de la saison de haute transmission du paludisme. Ces résultats sont comparables à celui de Cissé B et al en 2006 qui avait rapporté 14% dans le bras TPI contre 37% dans le bras placebo soit une réduction de la prévalence de l'infection palustre de 62,2% dans un contexte de faible utilisation de MII [20]. Au cours de la période d'intervention, la prévalence du paludisme était de 6,7% dans le groupe placebo contre 0% dans le groupe TPI.

L'efficacité du TPI sur la prévalence de l'anémie

La prévalence de l'anémie modérée (Taux d'Hb<8g/dl) est plus élevée dans le groupe placebo avec 2,5% que dans le groupe TPI avec 1,7%. Nous avons eu une réduction de la prévalence de l'anémie modérée de 32,7%. Ces résultats sont comparables à celui de Kweku et al au Ghana en 2008 qui avait trouvé une réduction de la prévalence de l'anémie de 45% [22]. Ces résultats sont également comparables à celui de Chandramohan et al toujours au Ghana en 2005 qui avait trouvé une réduction de la prévalence de l'anémie de 35% [24] chez les nourrissons qui ont reçu le TPI à la SP au cours des vaccinations.

VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

1. CONCLUSION :

Le TPI associée à la SP+AQ donnée à un mois d'intervalle a réduit l'incidence du paludisme maladie de 86% et la prévalence de l'anémie de 32,7%. La stratégie est simple et très efficace pouvant jouer un rôle dans la réduction sur l'élimination du paludisme au Mali et dans la zone à transmission saisonnière du paludisme.

2. RECOMMANDATIONS :

Au terme de notre étude, et au regard des conclusions que nous venons de tirer, nous formulons les recommandations suivantes :

- Commencer des mises en œuvre pilote de la stratégie TPI chez les enfants au Mali et dans les zones à transmission saisonnière courte.
- Evaluer l'effet sur la résistance des parasites aux médicaments (SP et AQ).

VIII. *REFERENCES*

1. Gentilini M, Duflo B ; Médecine tropicale, Flammarion, Médecine Sciences, 839 pp. (1986).
2. 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.
3. OMS World Malaria Report 2008.10 Septembre 2008.
4. OMS. Comité d'expert du paludisme : vingtième rapport.2000.
5. Anonyme. The Abuja Déclaration on Roll Back Malaria in Africa.2000.
6. 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.
7. Diawara F. Contribution à l'étude des convulsions fébriles de l'enfant et du nourrisson à l'HGT. Thèse Med, Bamako ; 1995 : 71pp, 88-M-7.
8. Toure Y.T. *Génétique, écologie et capacité vectorielle des membres du complexe Anophèles gambiae* sl au Mali. Thèse es-science Aix-Marseille III, 1985.
9. Lengeler C. Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2004; CD000363.
10. Schellenberg D, Menendez C, Kahigwa E, Aponte J, Vidal J, Tanner M, Mshinda H, Alonso P. *Intermittent treatment for malaria and anaemia control at time of routine vaccinations in Tanzanian infants: a randomised, placebo-controlled trial. Lancet.* 2001 May 12; 357(9267):1471-7.
11. Schellenberg D, Menendez C, Aponte JJ, Kahigwa E, Tanner M, Mshinda H, Alonso P. *Intermittent preventive antimalarial treatment for Tanzanian infants: follow-up to age to 2*

- years of a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005 Apr 23-29; 365(9469):1481-3.
12. Taylor T, Olola C, Valim C, Agbenyega T, Kremsner P, Krishna S, Kwiatkowski D, Newton C, Missinou M, Pinder M, Wypij D. Standardized data collection for multi-centre clinical studies of severe malaria in African children: establishing the SMAC network. *Trans R Soc Trop Med and Hyg.* 2006 Jul; 100 (7):615-22. Epub 2006 Mar 23.
 13. Dicko A, Sagara I, Sissoko MS, Guindo O, Diallo AI, Kone M, Toure OB, Sacko M, Doumbo OK. Impact of intermittent preventive treatment with sulfadoxine pyrimethamine targeting the transmission season on the incidence of clinical malaria in children Mali. *Malaria J.* 2008 Jul 8 ; 7 :123.
 14. Martin Danis, Jean Mouchet. Paludisme.Paris : Ellipses, 1991.240p.
 15. Mouchet J, Carnavale P., 1991-Les vecteurs et la transmission du paludisme. *Etudes médicales*, 53,35-59.
 16. ZOUGRANAPBE Etude de l'efficacité hématologique, clinique et parasitologique de la chloroquine et la sulfadoxine pyrimethamine dans le traitement de l'accès palustre simple de l'enfant dans la région de Bobo-Dioulasso de 1997a 1999. *Thèse de pharmacie, Bamako 2001, N° 01-P-30*
 17. Martin D, Mouchet J. Paludisme, Uref. Edition Marketing (Ellipses) 1991.
 18. Politique Nationale de lutte contre le paludisme
<http://www.sante.gov.ml/docs/pdf/politiquepnlp.pdf>.
 19. Enquête Démographique et de Santé du Mali 2006.
 20. Cisse B, Sokhna C, Boulanger D ,Millet J, Bâ el H, Richardson K, Hallett R, Sutherland C, Simondon K, Simondon F, Alexander N, Gaye O, Targett G, Lines J, Greenwood B, Trape JF. Seasonal intermittent preventive treatment with artesunate and sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of malaria in Senegalese children: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet.* 2006 Feb 25 ; 367(9511) :659-67.

21. *Alhousseyni M-L*. Impact du traitement préventif intermittent sur le paludisme chez les enfants dormants sous des moustiquaires imprégnées d'insecticide à siby, Cercle de Kati, Mali. *Thèse de Médecine*. Bamako 2011.
22. *Sidibé B*. Impact du traitement préventif intermittent sur le paludisme chez les enfants dormants sous des moustiquaires imprégnées d'insecticide à Djoliba, Cercle de Kati, Mali *Thèse de Médecine*. Bamako 2011
23. *Kweku M, Liu D, Adjuik M, Binka F, Seidu M, Greenwood B, et Chandramohan D*. Seasonal intermittent preventive treatment for the prevention of anaemia and malaria in Ghanaian children: a randomized, placebo controlled trial. *PLoS One*. 2008; 3(12): e4000. Epub 2008 Dec 22.
24. *Chandramohan D, Owusu-Agyei S, Carneiro I, Awine T, Amponsa-Achiano K, Mensah N, Jaffar S, Baiden R, Hodgson A, Binka F, et Greenwood B*. Cluster randomised trial of intermittent preventive treatment for malaria in infants in area of high, seasonal transmission in Ghana. *BMJ*. 2005 Oct 1; 331(7519): 727-33.

IX. ANNEXES

Fiche signalétique

Nom : *Traore*

Prénom : *Djibril*

Nationalité : *Malienn*

Année de soutenance : *2011*

Ville de soutenance : *Bamako*

Titre de thèse : *Efficacités du Traitement Préventif Intermittent sur le Paludisme chez les Enfants dormants sous Moustiquaires Imprégnées d'Insecticide à Ouelessebougu, dans le 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) afin 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. Au terme de l'étude l'incidence du paludisme avec parasitemie supérieure à 5000 était réduite de 86% pendant la saison de haute transmission. Les produits ont été bien tolérés chez les enfants.*

Mots clés : *paludisme, traitement préventif intermittent, incidence, Prévalence, Amodiaquine, Sulfadoxine-Pyriméthamine, saison de haute transmission, Moustiquaire imprégnée d'insecticide, Ouelessebougu, Kati, Mali*