

LISTE DES ABREVIATIONS

ASAQ	Artésunate-amodiaquine
ARLU	Artémether-lumefantrine
SP-AQ	Sulfadoxine-pyriméthamine+ amodiaquine
SP-AS	Sulfadoxine-pyriméthamine+ artésunate
ATCD	Antécédents
CIH	Conférence internationale d'harmonisation
BPC	Bonnes pratiques cliniques
BPLC	Bonnes pratiques appliquées au laboratoire clinique
CO	Cahier d'observation
CRF	Case report form / Cahier d'observation des cas
CTA	Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine
DEAP	Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires
DP	Densité parasitaire
ECT	Echec clinique tardif
EI	Evènements indésirables
EIG	Evènements indésirables graves
EPT	Echec parasitologique tardif
ETP	Echec thérapeutique précoce
FM	Frottis mince
FMPOS	Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie
GE	Goutte épaisse
IC	Intervalle de confiance
IP	Indice plasmodique
IG	Indice gamétocytaire
ITT	<i>Intention to treat</i> / intention de traiter
MEDRU	<i>Molecular Epidemiology and Drug Resistance Unit</i> / Unité d'Epidémiologie Moléculaire et de Chimiorésistance
MII	Moustiquaires Imprégnées d'Insecticide
MRTC	Malaria Research and Training Center

Efficacité de l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana, Mali

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> / Réaction de Polymérisation en chaîne
PNLP	Programme National de Lutte contre le Paludisme
PP	per protocole
RCPA	Réponse clinique et Parasitologique adéquate
SMC/CPS	Seasonal Malaria Chemoprevention (Chimio -prévention du Paludisme Saisonnier)
CPSe	Chimio -prévention du Paludisme Saisonnier chez les enfants
HRP-2	Histidine riche protéine 2
pLDH	Lactate déshydrogénase
DHPS	Dihydroptéroate synthétase
DHFR	Dihydrofolate réductase
MSF-F	Médecin sans frontière- France
TNF	Tumornecrosis factor
TCF	Temps de Clairance de la Fièvre
TCG	Temps de Clairance des Gamétocytes
TCP	Temps de clairance Parasitaire
ASACO	Association de santé communautaire
CSCOM	Centre de santé communautaire
<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. malariae</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
<i>P. ovale</i>	<i>Plasmodium ovale</i>
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
<i>P. knowlesi</i>	<i>Plasmodium knowlesi</i>
<i>P.cynomolgi</i>	<i>Plasmodium cynomolgi</i>
An.	<i>Anopheles</i>
°C	Degré Celsius
%	Pourcentage
‰	Pourmille
CIVD	Coagulation Intra vasculaire Disséminée
Kg	Kilogramme

Efficacité de l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana, Mali

mmHg	Millimètre de mercure
mg	Milligramme
g	Gramme
dl	Décilitre
ml	Millilitre
mmol	Millimole
pH	Potentiel d'hydrogène
J0	jour 0
J1	jour1
J2	jour2

TABLES DES MATIERES

1-Introduction.....	1
2-Objectifs.....	4
2.1- Objectif général.....	4
2.2- Objectifs spécifiques.....	4
3- Généralités.....	6
3.1-Epidémiologie du paludisme.....	6
3.1.1- Agents pathogènes.....	6
3.1.2Vecteurs.....	7
3.2. Cycle biologique du <i>Plasmodium</i>	7
3.2.1. Cycle chez l'Anophèle.....	7
3.2.2-Cycle chez l'homme.....	8
3.3-Les niveaux d'endémicité du paludisme.....	10
3.4 -Les personnes à risque	11
3.5- Physiopathologie du paludisme.....	12
3.5.1- Paludisme non compliqué	12
3.5.2- Le paludisme grave et compliqué.....	12
3.6- Formes cliniques du paludisme.....	14
3.6-Les Antipaludiques	16
3.6.1- Définition.....	16
3.6.2- Classification	16
3.6.3- Combinaisons thérapeutiques antipaludiques.....	20
3.6.4- Vaccin antipaludique	22
3.7- Le paludisme au Mali.....	23
3.7.1- Faciès épidémiologique.....	23
3.7.2- Vecteurs du paludisme au Mali	24
3.7.3- Les stratégies de lutte contre le paludisme au Mali.....	24
4-Méthodologie.....	28
4.1- Site de l'étude	29
4.2- Période d'étude	29

Efficacité de l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana, Mali

4.3-Typed'étude	29
4.4-Population d'étude	30
4.5-Critères d'inclusion et de non inclusion.....	30
4.5.1-Critères d'inclusion	30
4.5.1-Critères de non inclusion	30
4.6- Echantillonnage et calcul de la taille d'échantillon.....	31
4.7- Techniques d'étude et variables mesurées	31
4.7.1- Etude clinique.....	31
4.7.3- Etude biologique	33
4.8- Variables sociodémographiques et autres variables.....	35
4.9 -Administration d'ASAQ en CPS et suivi des participants	36
4.10-Collecte, saisie, validation et analyse des données.....	37
4.11- Définitions opérationnelles	38
4.12-Considérations éthiques	38
5-Résultats.....	40
5.1-Caractéristiques sociodémographiques et biologiques.....	40
5.2-Efficacité de l'ASAQ sur le paludisme et l'anémie.....	48
5.3-Tolérance de l'ASAQ.....	49

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : comparaison de la moyenne géométrique de la densité parasitaire à l'inclusion selon le groupe de traitement.....	42
Tableau II : Comparaison de la moyenne géométrique du taux d'hémoglobine à l'inclusion selon le groupe de traitement	43
Tableau III : Répartition des participants selon l'instruction des parents	43
Tableau IV : Répartition des participants selon qu'ils vivent avec les parents ou non.....	43
Tableau V : Répartition des participants selon l'électrification de la maison.....	44
Tableau VI : Répartition des participants selon l'utilisation de moustiquaires.....	44
Tableau VII : Répartition des participants selon l'utilisation de moustiquaires Imprégnées d'insecticide (MII).....	44
Tableau VIII : Distribution des participants par tranche d'âge et par groupe de traitement.....	45
Tableau IX :Distribution des participants par sexe et par groupe de traitement.....	45
Tableau X : distribution des participants par groupe de traitement et selon le niveau d'instruction des parents.....	45
Tableau XI : distribution des participants par groupe de traitement et selon qu'ils vivent avec les parents.....	46
Tableau XII : Distribution des participants par groupe de traitement et selon l'électrification de la maison.....	46
Tableau XIII : Distribution des participants par groupe de traitement et l'utilisation de moustiquaires.....	47
Tableau XIV : Distribution des participants par groupe de traitement et l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII).....	47
Tableau XV : Répartition des cas de paludisme clinique selon l'administration de l'ASAQ.....	48
Tableau XVI : Répartition des cas de paludisme infection selon l'administration de l'ASAQ.....	48
Tableau XVII : Répartition des anémies selon l'administration de l'ASAQ.....	49
Tableau XVIII : Répartition des EIs/EIGs dans le bras ASAQ+.....	49
Tableau XIX : Evénements indésirables non sollicités dans le bras ASAQ (+).....	50

LISTE DES FIGURES

Figure1: Cycle du développement de <i>Plasmodium falciparum</i>	10
Figure2: Carte de Bamako avec Sirakoro-Meguetana.....	29
Figure3 : Classification de la splénomégalie selon Hackett.....	32
Figure4 : profil de l'étude.....	41
Figure5: Répartition par sexe et par groupe d'âge.....	42
Figure6: Répartition des participants par classe scolaire.....	43

I- INTRODUCTION

1-INTRODUCTION

Le paludisme reste encore de nos jours un problème majeur de santé publique dans le monde. La transmission du paludisme est active dans les six régions de l'OMS. Au niveau mondial, la population susceptible d'être infectée par le parasite et de développer la maladie s'élève à 3,2 milliards, et le risque est élevé (plus d'une chance sur 1 000 de contracter le paludisme au cours d'une année) pour 1,2 milliard de personnes. Selon l'OMS en 2013, 198 millions de cas de paludisme (marge d'incertitude : 124 et 283million) et 584000 décès (marge d'incertitude : 367000 et 755000) ont été enregistrés. La plupart des décès (90 %) ont lieu en Afrique subsaharienne chez les enfants de moins de cinq ans qui représentent 78% des décès [1]

Le paludisme est responsable d'une morbidité et d'une mortalité élevée, et a un impact négatif sur la performance scolaire. Les publications récentes montrent que le paludisme maladie est une cause fréquente d'absentéisme scolaire [3]. Par contre le paludisme infection a un impact négatif sur la réussite scolaire et la performance cognitive [3,4]. Le paludisme et ses effets collatéraux négatifs sur la performance scolaire peuvent être prévenus en adoptant une stratégie CPS en milieu scolaire.

Au Mali en 2012, on a enregistré dans les établissements de santé 2 111 434 cas de paludisme (1 465 046 de cas simples et 646 388 cas graves) avec 1833 décès, soit un taux de létalité de 0,87%. Le paludisme représente 42% des consultations dans les services de santé au Mali, quel que soit l'âge, la tranche de moins de 5 ans était la plus vulnérable [2]. Les enfants de 5 à 15 ans sont beaucoup plus exposés avec une probabilité d'utiliser une MII plus faible de 55,9 % comparativement aux groupes les plus jeunes 72,7% ou les plus âgés 66,7% [2].

Les principales mesures de lutte contre le paludisme sont: le dépistage des cas suspects de paludisme, un traitement rapide et efficace par les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA), l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action (MILDA) et la pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticide (PID), le traitement préventif intermittent (TPIp) à Sulfadoxine-pyriméthamine (SP) des femmes enceintes, la chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS) chez les enfants de moins de 5 ans.

La chimio prévention du paludisme saisonnier se définit comme « l'administration de médicaments antipaludiques (sulfadoxine-pyriméthamine et amodiaquine) à un mois d'intervalle



aux enfants de 3 mois à 5 ans pendant la saison de haute transmission du paludisme [1].

La CPS est recommandée dans les zones de forte transmission saisonnière, dans toute la sous-région du sahel. Un cycle de traitement complet par la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) et l'amodiaquine (AQ) doit être administré à des enfants âgés de 3 à 59 mois à intervalles d'un mois, à partir du début de la saison de transmission jusqu'à un maximum de quatre cycles pendant la saison de haute transmission du paludisme (à condition que les deux médicaments conservent une efficacité antipaludique suffisante) [5].

Une étude récente au Kenya a montré que l'administration de la sulfadoxine-pyriméthamine+Amodiaquine chez les enfants en primaire améliore leur performance cognitive [6]. Une étude réalisée en Gambie avec la distribution communautaire de la combinaison sulfadoxine-pyriméthamine et Amodiaquine en TPI chez les enfants de 6 ans et moins a donné une efficacité de 87% contre le paludisme [7]. Selon une revue par Greenwood, chez les enfants plus jeunes (âge inférieur à 5 ans) le traitement intermittent préventif réduit la mortalité infantile liée au paludisme de 40% [8].

Ces différentes études ont permis à l'OMS de recommander la stratégie de la chimioprévention du paludisme saisonnier avec la sulfadoxine-pyriméthamine et l'amodiaquine pour les régions :

- où plus de 60 % de l'incidence annuelle du paludisme sont enregistrés sur quatre mois;
- où la morbidité palustre représente la majeure partie de la morbidité chez l'enfant
- (incidence > 10 cas de paludisme pour 100 enfants au cours de la saison de transmission) ;
- où l'efficacité antipaludique de la SP et de l'AQ est conservée.

Le déploiement de la CPS avec SP + AQ risque d'accroître la pression médicamenteuse sur le parasite du paludisme, entraînant une résistance à cette association médicamenteuse.

Une résistance à SP ou AQ réduira l'efficacité de la CPS pour la protection des enfants contre le paludisme clinique, bien que la relation entre le degré de résistance et l'efficacité de la CPS n'ait pas encore été clairement définie.

Efficacité de l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana, Mali

L'utilisation de l'Artésunate associé à l'amodiaquine (ASAQ) pour la CPS pourrait être une alternative efficace à la combinaison SP+AQ si un problème de résistance, ou de tolérance se posait.

L'ASAQ a été utilisée en CPS à l'échelle communautaire au Ghana chez les enfants âgés de 6-60 mois et a montré une réduction du portage de parasite, de l'anémie et de la fièvre avec respectivement des taux de 90,0%, de 43,1% et de 85,0% [9]. Une étude au Kenya a aussi montré que l'AS-AQ est aussi efficace que la SP-AS en CPS chez les enfants de moins 5ans avec une durée de protection significative allant de 5-8 semaines [10].

Tel que recommandé par l'OMS la stratégie CPS s'applique aux enfants de moins de 5 ans. Cela exclut les enfants âgés de plus de 5 ans (inférieur ou égal à 15 ans) qui sont aussi plus susceptibles au paludisme et modifie l'âge auquel on rencontre les cas de paludisme [11] d'où l'importance d'évaluer le rôle potentiel de l'AS-AQ et son impact sur la morbidité palustre et le rendement scolaire dans ce groupe d'âge de 6-15 ans en milieu scolaire.

QUESTIONS DE RECHERCHE :

La Combinaison Thérapeutique à Base d'Artémisinine ASAQ est-elle efficace en CPS chez les enfants d'âge scolaire dans une zone de transmission saisonnière du paludisme au Mali ?

HYPOTHESE DE RECHERCHE :

L'utilisation de l'ASAQ en CPS en milieu scolaire permet de réduire le nombre d'accès de paludisme simple chez les enfants. Cela pourrait constituer une modalité efficiente de mise en œuvre de la stratégie CPS chez les enfants d'âge scolaire.

2-OBJECTIFS DE L'ETUDE

2-1 Objectif Général:

Evaluer l'efficacité de la combinaison ASAQ dans la chimio-prévention du paludisme saisonnier chez des enfants d'âge scolaire (6 à 15 ans) dans la zone périurbaine de Sirakoro-Meguetana d'octobre 2013 à avril 2014

2-2 Objectifs spécifiques:

- Mesurer l'impact de quatre doses d'ASAQ administrées à 4 semaines d'intervalles aux enfants de 6-15 ans en milieu scolaire sur l'incidence du paludisme clinique d'octobre 2013 à avril 2014 à Sirakoro-Meguetana;
- Mesurer l'impact de quatre doses d'ASAQ administrées à 4 semaines d'intervalles aux enfants de 6-15 ans en milieu scolaire sur l'incidence du paludisme infection d'octobre 2013 à avril 2014 à Sirakoro-Meguetana;
- Mesurer l'efficacité de l'ASAQ contre l'anémie d'octobre 2013 à avril 2014 à Sirakoro-Meguetana;

III- GENERALITES

3- GENERALITES

3-1- Définition :

Le paludisme est l'ensemble des manifestations cliniques causées par la présence dans le sang d'un protozoaire de genre *Plasmodium* transmis à l'homme par la piqûre infectante de la femelle du moustique du genre *Anophèles*.

3.2. Epidémiologie du paludisme :

3.2.1 Agents pathogènes :

Les plasmodies sont des protozoaires appartenant à l'embranchement des Apicomplexa (sporozoaires), de la classe des *Haemosporidae*, de l'ordre des *Haemosporida* et de la famille des *Plasmodidae*.

Cinq espèces plasmodiales sont inféodées à l'homme :

Plasmodium falciparum est responsable de fièvre tierce maligne

Plasmodium malariae est responsable de fièvre quarte bénigne

Plasmodium ovale est responsable de fièvre tierce bénigne

Plasmodium vivax est responsable de fièvre tierce et peut occasionner les formes cliniques graves surtout chez la femme enceinte.

Plasmodium knowlesi description récente, est responsable de fièvre quotidienne, il s'agit d'une espèce simienne, les singes macaques *M. fascicularis* et *M. nemestrina* sont les réservoirs de parasites, le parasite est transmis par le groupe *Anopheles leucosphyrus* (*Anopheles balabacensis* et *Anopheles dirus*) [12, 13]. *P. knowlesi* est adaptée à l'homme en Asie du Sud Est.

Plasmodium cynomolgia été récemment décrit comme pouvant naturellement infecter l'homme en Asie du Sud Est, il est responsable de fièvre quotidienne, les singes macaques sont les réservoirs de parasites et *Anopheles freeborni* est responsable de la transmission [14,15].

Plasmodium falciparum est l'espèce la plus redoutable et malheureusement la plus répandue en Afrique tropicale. Il est répandu sur l'ensemble de la zone intertropicale.

Plasmodium vivax possède également une large répartition en Asie mais rare en Afrique noire.

Le *Plasmodium malariae* présente une répartition plus clairsemée grossièrement superposable à celle de *P. falciparum*. *P. ovale* est essentiellement retrouvé en Afrique intertropicale.

3.2.3 Vecteurs :

Les vecteurs du paludisme humain appartiennent tous au genre *Anopheles*. Les anophèles appartiennent au phylum des Arthropodes, à la classe des Insectes, à l'ordre des Diptères, au sous-ordre des Nématocères, à la famille des Culicidae à la sous famille des Anophelinae et au genre *Anopheles*.

On compte environ 400 espèces d'anophèles anthropophiles et zoophiles dans le monde. Mais seules 60 d'entre elles sont des vecteurs du paludisme dans les conditions naturelles. Les mâles se nourrissent uniquement de jus sucré, ils ne piquent pas. Les femelles ont besoin de protéines pour assurer le développement de leurs ovaires ; elles le puisent dans le sang des vertébrés, dont l'homme. Seules les femelles sont donc capables de transmettre l'agent pathogène du paludisme.

En Afrique tropicale les vecteurs majeurs sont :

- *Anopheles gambiaes.l.* qui est un complexe d'espèces comprenant, *An. arabiensis*, *An. melas*, *An. gambiaes.s.*
- *An. funestus*
- *An. moucheti*
- *An. nili*.

3.2.4. Réservoirs de Parasites :

Le réservoir principal des parasites du paludisme est l'homme sauf dans le cas de *P. knowlesi* et de *P. cynomolgi*. Mais pour certaines espèces, il y a aussi les primates (genre *Aotus*) comme pour de *P. vivax*. Les singes Macaque sont les principaux réservoirs de *P. knowlesi*.

3.3. Cycle biologique du *Plasmodium* :

Les plasmodies sont des protozoaires intracellulaires dixènes. Leur cycle biologique est complexe et se déroule chez deux hôtes : l'Homme (chez qui se déroule le cycle schizogonique asexué) et l'Anophèle femelle (vecteur chez lequel se déroule le cycle sporogonique sexué et qui est l'hôte définitif stricto sensu).

3.3.1. Cycle chez l'homme:

- **Cycle exo érythrocytaire:**

Au cours de la piqûre, l'Anophèle femelle infectée injecte dans un capillaire des sporozoïtes. Il est à noter que moins de 20% des piqûres de moustiques contenant des sporozoïtes dans leurs glandes salivaires sont responsables d'infections en zone d'endémie. Les sporozoïtes transitent dans la circulation générale et, en quelques minutes, ils envahissent les hépatocytes grâce à une interaction spécifique entre la protéine majeure de surface du sporozoïte et un récepteur spécifique situé sur la membrane plasmique de l'hépatocyte.

Le sporozoïte entre alors dans une phase de réplication, au sein de la vacuole parasitophore, et de prolifération intracellulaire qui repousse en périphérie le noyau de la cellule et finit par constituer une masse multi-nucléée appelée schizonte. Cela entraîne la lyse de l'hépatocyte infecté qui libère plusieurs dizaines de milliers de mérozoïtes dans la circulation. Cette phase de multiplication est asymptomatique et dure de 8 à 15 jours, selon les espèces. *P. vivax* possède des formes dormantes de persistance hépatique appelées hypnozoïtes. Dans le cas de *P. ovale*, la présence d'hypnozoïtes n'a pas fait l'objet d'une confirmation sans équivoques. *P. falciparum* et *P. malariae* ne possèdent pas de formes dormantes.

- **Cycle intra-érythrocytaire:**

Seule cette phase sanguine est responsable des symptômes qui peuvent être d'intensité variable. Les mérozoïtes libérés lors de la rupture de l'hépatocyte vont débiter le cycle sanguin asexué de prolifération de *P. falciparum* infectant les érythrocytes. Le mérozoïte pénètre grâce à un processus actif et se différencie au sein d'une vacuole parasitophore en anneau, puis en trophozoïte, stade à partir duquel une intense phase répliative commence. Il donne alors naissance au schizonte, celui-ci après segmentation montre une forme caractéristique de rosace, puis libère 8 à 32 mérozoïtes qui, selon l'espèce, réinfectent rapidement des érythrocytes sains. L'ensemble de ce cycle dure 48 heures chez *P. falciparum*.

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

3.3.2. Cycle chez l'Anophèle:

Efficacité de l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana, Mali

Lors d'un repas sanguin sur un individu infecté, l'Anophèle femelle ingère des gamétocytes, à potentiel sexuel mâle ou femelle. Ceux-ci parviennent dans l'estomac du moustique et se transforment en gamètes. Le gamète mâle subit un processus d'exflagellation à la suite duquel les gamètes femelles sont fécondés. Il en résulte un zygote appelé ookynète ; celui-ci s'implante sous la paroi stomacale en formant l'oocyste. Cette brève phase diploïde s'achève par une division méiotique et est suivie par plusieurs milliers de mitoses qui conduisent au développement de sporozoïtes. L'éclatement de l'oocyste libère ces éléments mobiles et haploïdes dans l'hémolymphe. Les sporozoïtes gagnent préférentiellement les glandes salivaires du moustique d'où ils pourront être injectés avec la salive lors d'une piqûre infectante. Chez le moustique, l'ensemble de ce cycle se déroule en 10 à 40 jours, suivant la température extérieure et les espèces en cause. La durée de vie de l'anophèle est d'environ 30 jours [16].

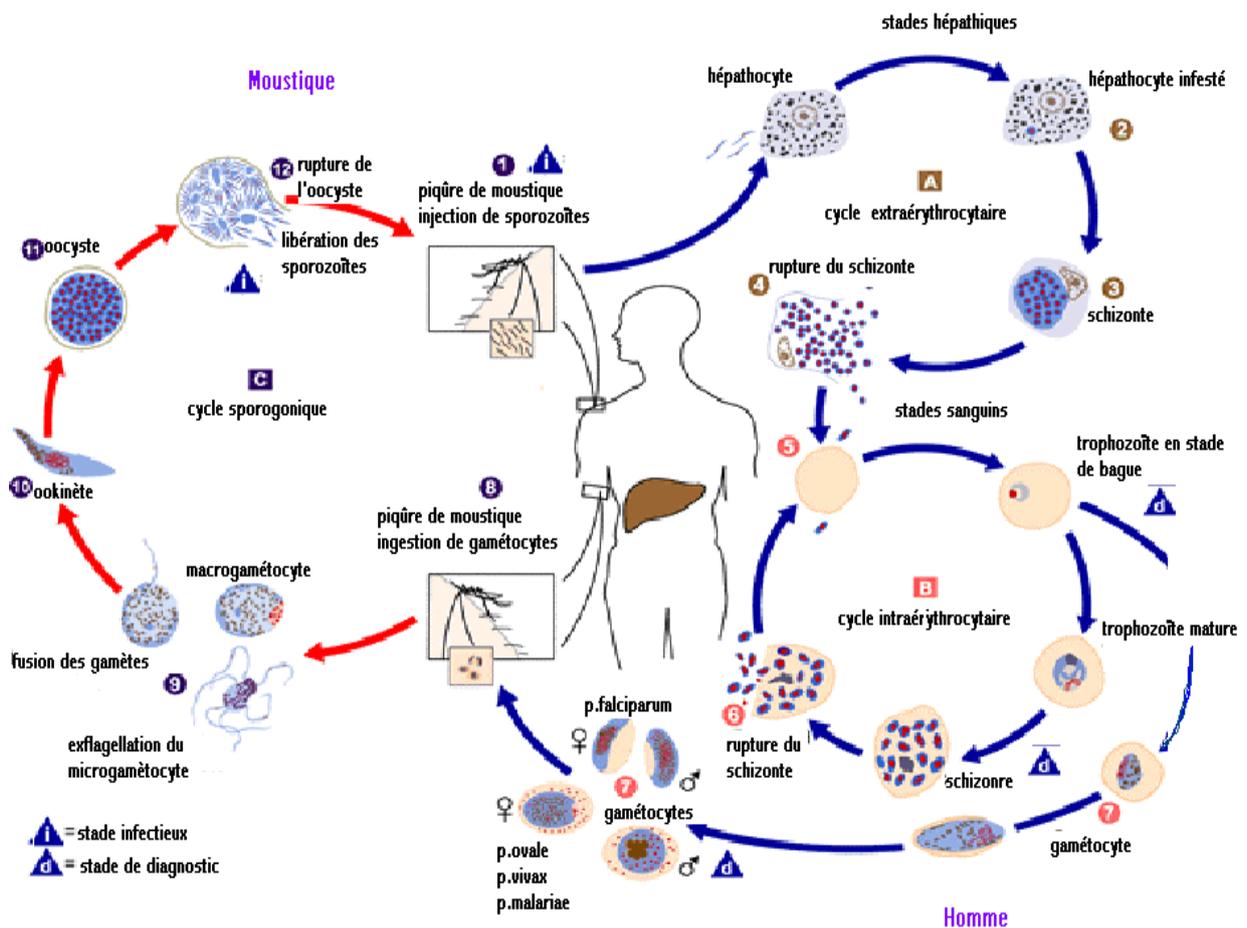


Figure 1: Cycle du développement de *Plasmodium falciparum* (Source: http://www.phac-aspc.gc.ca/publcat/ccdrmtc/04vol130/30s1/page9_f.html)

3.4. Les niveaux d'endémicité du paludisme :

L'étude de l'indice splénique et celle de l'indice plasmodique permettent de classer le paludisme selon les niveaux de transmission : il existe la classification de Kampala (indice splénique) (Novembre 1950) et la classification de Yaoundé (juillet 1962) (Indice plasmodique)

Une zone est dite :

- **Hypoendémiques** IS : 0-10 %, IP ≤ 25 %.

Dans cette zone l'état de prémunition de la population est faible. Il existe un risque d'épidémie grave selon les conditions climatiques. Le paludisme touche tant les enfants que les adultes.

-
- **Mésoendémiques** IS : 11-50 %, IP : 26-50 %.

Dans cette zone, l'état de prémunition de la population est moyen, le risque épidémique existe. Des cas d'accès perniciose sont observés chez l'adulte jeune.

- **Hyperendémiques** IS : 51-75 %, IP : 51-75 %.

L'état de prémunition est correct. Il n'existe pas de risque épidémique (sauf en milieu urbain). Le risque est important pour le nouvel arrivant. La forte mortalité infantile dans cette zone est liée au paludisme. Le paludisme viscéral évolutif est présent.

- **Holoendémiques** IS : >75 %, IP > 75%.

La transmission du paludisme est holoendémique dans les zones de barrages aussi.

L'état de prémunition est correct. Il y a une forte mortalité infantile liée au paludisme ; existence de splénomégalie palustre de l'adulte ; une morbidité importante.

3.5. Les personnes à risque :

Les enfants vivants dans les régions de forte endémicité ; en particulier ceux âgés de 1 an à 5 ans.

Les personnes de tout âge dans les régions de faible endémicité. Les voyageurs venant de régions où il n'existe pas de transmission de paludisme à *P. falciparum* qui se rendent dans une région impaludée ; le séjour peut porter sur un voyage dans un seul pays ou entre plusieurs pays.

Les personnes qui retournent dans des régions fortement endémiques après quelques années d'absence.

Les femmes enceintes non immunes (à risque pour toutes les complications).

Les femmes enceintes semi-immunes, particulièrement les primigestes (à risque de développer une anémie sévère).

La femme enceinte et l'enfant à naître sont particulièrement vulnérables face au paludisme, cause majeure de mortalité périnatale, de faible poids de naissance et d'anémie maternelle [17]. L'infection palustre pendant la grossesse est un problème majeur de santé publique survenant dans toutes les régions tropicales et subtropicales. Dans la plupart des zones d'endémie, les femmes enceintes représentent le principal groupe d'adultes exposé à la maladie. Le phénomène a surtout été étudié en Afrique subsaharienne qui totalise 90 % de la charge mondiale de morbidité et de mortalité liée au paludisme. Pendant la grossesse, cette charge est essentiellement imputable à *Plasmodium falciparum*, qui est l'espèce la plus courante en Afrique. Chaque année, on recense 30 millions au moins de grossesses chez des femmes vivant dans des



régions impaludées d'Afrique, dont la plupart résident dans des zones de transmission relativement stables [18].

3.5- Physiopathologie du paludisme :

3.5.1- Paludisme non compliqué [19] :

La période d'incubation de la maladie est en moyenne de 10 à 15 jours et varie selon le mode de contamination. Après la pénétration des sporozoïtes (forme infectante du *Plasmodium*) dans l'organisme humain, ils s'installent dans le foie, envahissent les globules rouges entraînant ainsi leur destruction massive. Cette destruction s'accompagne d'une libération de substances pyrogènes. Par la suite il va se produire un éclatement synchrone des globules rouges infectés. En l'absence de traitement, ce phénomène se répète toutes les 48 heures (fièvre tierce) pour le *Plasmodium falciparum*, *P.ovale* et *P.vivax*, ou toutes les 72 heures (fièvre quarte) pour *Plasmodium malariae* ou toutes les 24 heures (fièvre quotidienne) pour *Plasmodium knowlesi*. La libération du pigment malarique (substance pyrogène issue de la dégradation de l'hémoglobine en hémozoïne) dans la circulation sanguine est responsable de la fièvre.

La destruction des globules rouges entraîne l'anémie et la libération de l'hémoglobine transformée en bilirubine libre par le foie va faire apparaître le subictère.

3.5.2- Le paludisme grave et compliqué [19] :

Les manifestations du paludisme vont de l'infection totalement asymptomatique à la maladie grave mortelle et plusieurs facteurs influencent la gravité de l'affection, notamment:

- **Cytokines:** l'une des cytokines produites par l'individu en réaction à l'infection palustre est le Tumor Necrosis Factor (TNF). En cas de paludisme grave, surtout dans les cas mortels, on constate une circulation d'importantes quantités de TNF, responsables de nombreux symptômes signes et complications caractéristiques de l'accès fébrile grave, ce sont :

- Coma,
- Hypoglycémie,
- Acidose,
- Anémie,
- Syndrome de détresse respiratoire.

- **Séquestration :**

En cas de paludisme à *P. falciparum*, une caractéristique pathologique fréquente est la séquestration des globules rouges contenant des parasites en voie de maturation (schizontes ; trophozoites âgés) au plus profond des capillaires et des veinules. Ce phénomène se présente dans de nombreux organes et tissus différents :

- Le cerveau
- Les poumons
- Le cœur
- La moelle épinière
- Les intestins
- Le placenta

Il semble que le mécanisme par lequel la séquestration provoque l'accès grave ne soit pas essentiellement mécanique, car si cela était le cas, des lésions neurologiques persistantes devraient se manifester. On peut donc penser que les parasites séquestrés, connus pour être métaboliquement actifs, consomment des substances vitales telles que le glucose et l'oxygène, qui ne sont alors plus disponibles pour les cellules hôtes, notamment du cerveau.

Les parasites peuvent également produire des déchets, tels que du lactate ou des radicaux libres toxiques qui endommagent directement les tissus locaux hôtes.

Une autre théorie est que la séquestration favorise la concentration des schizontes dans les tissus vitaux. La rupture de ces schizontes pourrait alors stimuler la diffusion locale de grandes quantités de cytokines, ce qui pourrait avoir une incidence considérable si le taux de cytokines dans la circulation générale n'est pas particulièrement élevé.

- Pression intracrânienne élevée

Les enfants atteints du paludisme cérébral manifestent généralement une pression élevée du liquide céphalorachidien aux orifices, ce qui indique une augmentation de la pression au niveau du cerveau et de la colonne vertébrale. Cette pression est parfois due à un accroissement du volume des hématies séquestrées dans le cerveau ou à une dilatation des vaisseaux dans le cerveau en réaction aux cytokines générés localement. Elle peut toutefois intervenir dans la pathogénie ou l'évolution de la maladie, d'une manière que l'on comprend encore mal.

3.6- Formes cliniques du paludisme [19] :

Les manifestations cliniques du paludisme sont très diverses dans leur expression et dans leur gravité. Elles dépendent à la fois du parasite (espèce plasmodiale et densité parasitaire) et de son hôte (réceptivité génétique et état immunitaire). Nous allons nous concentrer sur la clinique du paludisme à *P. falciparum*. Elle va de l'accès de primo invasion en passant par des tableaux d'accès palustres à fièvre périodique, de paludisme viscéral évolutif à la forme de paludisme grave et compliqué.

L'accès de primo invasion :

Il apparaît chez un sujet neuf, non immun, ou chez l'enfant de 4 mois à 4 ans autochtone d'une zone d'endémie, mais aussi à tout âge, y compris chez l'adulte (voyageur d'un pays exempt de paludisme vers une zone d'endémie en dehors de toutes mesures préventives).

-Phase d'incubation: elle est cliniquement muette et dure habituellement 7 à 21 jours.

-Phase d'invasion: elle est marquée par une fièvre progressivement croissante qui devient continue avec plusieurs pics par jour atteignant 39°C à 40°C. Elle s'accompagne d'un malaise général avec myalgies, céphalées et douleurs abdominales. Des nausées ou vomissements et parfois une diarrhée s'y ajoute. Un bouquet d'herpès labial et une diminution de la diurèse avec urines foncées sont souvent notés.

L'évolution d'une primo-infection correctement traitée est favorable en quelques heures.

Le paludisme non compliqué :

Il peut s'observer à tout moment dans l'année, même en dehors de la saison de transmission, et chez le voyageur après séjour en zone tropicale. Il débute brutalement, en fin de journée ou la nuit et, dure une dizaine d'heures. Il se caractérise par:

-Le stade de frissons: le malade se plaint de sensation de froid intense quelque soit la température extérieure; la température s'élève à 39°C; la pression artérielle baisse; la rate devient palpable; ce stade dure environ une heure ;

-Le stade de chaleur: les frissons cessent, la température s'élève jusqu' à 40°C-41°C. La rate est toujours palpable; ce stade dure 3-4 heures;

-Le stade des sueurs: des sueurs abondantes baignent le malade; la température s'effondre brusquement, avec une phase d'hypothermie; la pression artérielle remonte; ce stade dure 2 à 4

heures. Il est parfois suivi d'une sensation de bien-être. L'évolution est favorable sous traitement. Mais en l'absence de traitement, les accès se répètent toutes les 48 heures. L'accès pernicieux peut survenir à tout moment au décours d'un paludisme non compliqué.

Paludisme viscéral évolutif :

Il survient en zone d'endémie chez les sujets soumis à des infestations palustres massives et répétées, ne se soumettant pas à une prophylaxie ou à un traitement efficace et qui se situent en début de la période d'acquisition de l'immunité. Ce sont des enfants des régions rurales d'endémie, entre 2 et 5 ans, parfois plus âgés dans les zones de savane à transmission saisonnière.

La symptomatologie est subaiguë ou chronique: elle associe une anémie avec pâleur, asthénie, anorexie, parfois dyspnée, œdèmes des membres inférieurs, souffle systolique anorganique. La splénomégalie, constante chez l'enfant, est volumineuse et sensible. La température est variable. Ce tableau d'évolution prolongée entraîne chez l'enfant un retard staturo-pondéral.

Chez l'adulte l'anorexie est très marquée avec des nausées, diarrhées entraînant un amaigrissement rapide.

En l'absence d'un traitement, l'évolution est variable. Pour *P. falciparum*, des accès palustres surviennent à répétition. Cependant sous traitement adéquat la guérison est rapide, avec une régression spectaculaire de la splénomégalie.

Des complications sont possibles à type de rupture traumatique de la rate hypertrophiée, et / ou d'infarctus splénique.

Paludisme grave et compliqué :

Selon l'OMS ; le paludisme grave est défini comme étant la présence d'hématozoaires au stade asexué associé à un ou plusieurs des signes décrits ci-dessous :

- **Le neuropaludisme:** avec coma stade II ou plus (Score de Blantyre ≤ 2).
- **L'anémie sévère:** l'anémie est considérée comme sévère à un taux d'hémoglobine inférieur ou égale à 5g/dl,
- **L'insuffisance rénale:** Excrétion urinaire < 2 ml/kg/24 Heures chez l'enfant et une créatinine sérique > 265 $\mu\text{mol/l}$ (ou 3 mg/100 ml)

- **L'œdème pulmonaire**
- **Le syndrome de détresse respiratoire aiguë**
- **L'hypoglycémie:** Avec une glycémie $< 2,2$ mmol/l (ou 0,4 g/l).
- Le collapsus circulatoire :** Avec une tension artérielle systolique < 50 mm Hg chez l'enfant de 1 à 5 ans ou < 70 mm Hg chez l'enfant de plus de 5 ans associée à une peau froide et moite ou à une différence de température centrale et périphérique de plus de 10 degrés Celsius.
- Des hémorragies spontanées diffuses ou CIVD.**
- Des convulsions généralisées répétées :** Plus de 2 fois/24 Heures malgré les mesures de refroidissement.
- L'acidose :** Avec un pH artériel $< 7,25$ et / ou un taux plasmatique de bicarbonate < 15 mmol/l.
- Hémoglobinurie macroscopique.**
- L'obnubilation ou coma stade I.**
- Hyperparasitémie :** une parasitémie > 5 % des globules rouges infectés
- L'ictère clinique** avec bilirubine > 50 μ mol.
- L'hyperthermie :** une fièvre $\geq 41^{\circ}\text{C}$.
- La prostration ou faiblesse sans autre cause neurologique.**

Evolution: Le paludisme grave est toujours mortel en l'absence de traitement. En cas de traitement précoce et correct, la guérison est rapide et sans séquelles le plus souvent.

3.7 Les Antipaludiques :

3.7.1 Définition :

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

3.7.2 Classification :

Les seuls antipaludiques naturels sont la quinine et les dérivés du Quinghaosu:artémisinine, tous les autres sont des antipaludiques de synthèse.

Ces antipaludiques ont été divisés en deux groupes selon leur rapidité d'action:

- Groupe 1: La quinine et les amino-4-quinoléines comme antipaludiques d'action rapide, les dérivés d'artémisinine.

-Groupe2:Les antifoliques (sulfones et sulfamides) et les antifoliniques (biguanides et diaminopyridines) comme antipaludiques d'action lente.

Selon le point d'action des médicaments, on distingue des schizonticides (chloroquine,amodiaquine, quinine,méfloquine,halofantrine,proguanil, pyriméthamine,artémisinine) et des gamétocytocides (amino-8-quinoléine:Primaquine).

Les amino-4-quinoléines :

Les molécules principales sont la chloroquine et l'amodiaquine.

La large diffusion de la résistance de *P.falciparum* à la chloroquine est devenue un facteur limitant leur emploi. Elles sont toutes des schizontocides.

Chloroquine :

La chloroquine est une base faible lysosomotrope, elle est capable de traverser la membrane de l'érythrocyte parasité ; s'accumule dans la vacuole digestive du parasite suivant le gradient de pH [20]. A l'intérieur de cette vacuole, l'hémoglobine est dégradée par les protéases et fournit les acides aminés nécessaire au parasite ; mais aussi produit des groupements d'hème toxiques comme dérivés (hématine). Le parasite normalement détoxifie l'hématine en polymérisant le dérivé en hémozoïne [20]. La chloroquine exerce son activité antimalarique en formant un complexe avec l'hématine toxique pour le parasite, lequel inhibe sa séquestration en hémozoïne. L'hème libre est lytique pour la cellule.

La chloroquine empêcherait l'utilisation des acides aminés indispensables au parasite provoquant ainsi sa lyse.

En tant que base faible, elle agirait en bloquant l'activité des lysosomes. La chloroquine inhibe également l'ADN polymérase des hématozoaires, et les protéases acides parasitaires.

La chloroquine est bien absorbée par voie orale, avec une biodisponibilité de 80 à 90%. Elle est éliminée pour moitié sous forme inchangée dans les urines, et pour l'autre moitié par métabolisme hépatique, le principal métabolite étant un dérivé monodéséthylé, également actif sur le parasite. La demi-vie d'élimination, comprise entre 1 et 2 mois.

Amodiaquine :

Elle a une structure et une action antipaludique semblable à celle de la chloroquine. Elle possède des propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires.

Elle est absorbée dans le tractus gastro-intestinal, transformée en un métabolite actif : la deséthylamodiaquine. Des effets secondaires hépatiques et une grande incidence d'agranulocytose ont été rapportés [21 ,22]

Dans l'évaluation de la stratégie CPSe, l'amodiaquine en combinaison avec la SP a été administrée à plus de 10380 enfants au Mali, au Burkina Faso, en Gambie, au Ghana et au Sénégal avec une très bonne tolérance [23, 24, 25, 26, 27]. Toutefois une surveillance clinique accrue de la survenue de potentiels effets secondaires a été instituée.

L'amodiaquine est rapidement absorbée et métabolisée au niveau hépatique par le cytochrome P450 2C8 en un métabolite actif, la déséthylamodiaquine. L'amodiaquine et la déséthylamodiaquine sont toutes deux fortement fixées aux protéines plasmatiques (> 90%). Sa demi-vie d'élimination beaucoup plus courte que celle de son métabolite (3 à 8heures versus 8jours) [28].

Les amino-alcools :

Nous avons la quinine, la méfloquine, l'halofantrine, la luméfantrine ; ces molécules interfèrent avec l'utilisation de l'hémoglobine dans la vacuole digestive en inhibant la formation de l'hémozoïne.

Quinine :

Elle agit essentiellement sur les formes asexuées de toutes les espèces de Plasmodium.

La quinine se fixe sur l'ADN parasitaire et inhibe la formation de l'hémozoïne par fixation sur la protoporphyrine IX.

Chez le volontaire sain, la quinine est rapidement absorbée, avec une biodisponibilité d'environ 76% et une concentration maximale atteinte entre 1 et 3heures après l'administration. Elle est fixée aux protéines plasmatiques, plus particulièrement à l'alpha-1 glycoprotéine acide, de façon concentration-dépendante, avec une fraction libre qui passe de 6 à 19% quand la concentration plasmatique augmente de 0,5 à 10 mg/l(1). Le volume de distribution moyen de la quinine est de 1,8l/kg et son élimination est principalement hépatique, via les cytochromes P450 3A4 et l'uridinediphosphateglucuronyltransférase (UGT), avec une demi-vie d'élimination moyenne de 12 heures environ [28].

Les antimétabolites :

Tous ces produits agissent sur la synthèse des acides nucléiques des plasmodies. Ce groupe comprend les antifolates, les naphthoquinones, et les antibiotiques.

Les antifolates :

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

Les antifoliques :

Les sulfamides, sulfones, tous inhibent la dihydroptéroate synthétase (DHPS) qui est une enzyme intervenant dans la synthèse d'acide folique.

Les antifoliniques :

Il s'agit essentiellement du proguanil et de la pyriméthamine, inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (DHFR). Une enzyme réduisant la dihydrofolate en tetrahydrofolate.

Les antibiotiques

Il s'agit essentiellement des cyclines (doxycycline), de la clindamycine.

Les dérivés de l'artémisinine :

Cette nouvelle classe d'antipaludiques de type endopéroxyde interfère aussi avec l'utilisation de l'hémoglobine, par libération de radicaux libres, toxiques pour le parasite.

L'artémisinine a été originellement isolé en 1972 en Chine à partir de la plante *Artemisia annua* ou « armoise de Chine ». L'artémisinine est une lactone sesquiterpénique comportant un groupement peroxyde et, à la différence de la plupart des autres antipaludiques, il manque à cette molécule un hétérocycle contenant un groupement nitrogène (formule empirique C₁₅H₂₂O₅).

Les chimistes chinois ont isolé la substance responsable de son action antipaludique à partir des feuilles de la plante *Artemisia annua* en 1972 [29]. Ils ont nommé ce composé « Qinghaosu ». En occident, ce composé a été appelé « artémisinine » [30]. La plante existe à l'état sauvage en Chine, mais a aussi été rencontrée dans d'autres parties du monde, bien que les espèces puissent différer.

Les dérivés de l'artémisinine sont : la dihydroartémisinine, l'artéméther, l'artéether, l'artésunate et l'arténilate, dérivés obtenus par modification chimique du carbone situé en dixième position de la molécule d'artémisinine. Leur élimination très rapide impose cependant des traitements répétés [31,32], ou associations [33] sous peine d'observer un taux de rechute important. Le mécanisme d'action de l'artémisinine et de ses dérivés n'est pas bien connu actuellement [34]. Le pont endopéroxyde paraît essentiel pour l'activité de l'artémisinine et de

ses dérivés, les analogues n'en possédant pas étant inactifs [35,36]. Les endopéroxydes peuvent se décomposer en radicaux libres en présence de fer augmentant ainsi l'activité antipaludique [37] alors que les piègeurs des radicaux l'inhibent.

L'artésunate et l'artéméther sont 2 molécules différentes, mais dont le métabolisme aboutit à la formation du même composé actif, la dihydroartémisinine. Toutes 2 sont rapidement absorbées par voie orale, une concentration maximale survenant moins d'une heure après l'administration pour l'artésunate, et environ 2heures après l'administration pour l'artéméther. la demi-vie d'élimination de l'artésunate après administration i.v. est inférieure à 15minutes, mais elle est en général comprise entre 20 et 72minutes après administration orale.

La demi-vie d'élimination de l'artéméther est de 2 à 3 heures, celle de la dihydroartémisinine est généralement comprise entre 30 et 60 minutes.

Sur le plan pharmacodynamique, ces composés permettent une diminution rapide et très importante du nombre de parasites présents dans l'organisme. Cependant, du fait de leur élimination très rapide, il est obligatoire, dans le cas du paludisme non compliqué (courte durée de traitement), de leur associer un autre antipaludique à longue demi-vie d'élimination qui permettra d'éradiquer les parasites restants et de prévenir la sélection de parasites résistants. Les molécules généralement combinées à l'artésunate, à l'artéméther, voire directement à la dihydroartémisinine, sont l'amodiaquine, la méfloquine, la luméfántrine, la sulfadoxine-pyriméthamine et la pipéraquline [28].

3.7.3 Combinaisons thérapeutiques antipaludiques:[38]

Définition :

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

Il y a deux sortes de combinaisons:

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

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

Combinaisons à base d'artémisinine :

Au Mali les principales combinaisons à base d'artémisinine ayant fait l'objet de test sont: l'Artesunate + chloroquine, l'Artesunate + amodiaquine, l'Artesunate + sulfadoxine-pyriméthamine, l'Artesunate + méfloquine, l'Artesunate + sulfaméthoxy-pyriméthamine, et l'Artéméther + luméfántrine.

Combinaisons sans artémisinine

Chloroquine+ Sulfadoxine-Pyriméthamine

Cette association n'est guère plus utile que la monothérapie par la Sulfadoxine-Pyriméthamine due à la chloroquine-résistance.

Amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine

Cette association est très efficace et s'avère être une alternative aux CTA. Une étude menée par le MRTC a démontré son efficacité[39].

Sulfadoxine-Pyriméthamine + Méfloquine :

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

Atovaquone + proguanil

Son efficacité a été prouvée par des études menées en Asie du Sud Est. Cependant, son coût élevé et sa disponibilité limitent son accessibilité. Elle est utilisée en prophylaxie et en traitement curatif pour les sujets non immuns [40,41].

3.7.4- Antipaludiques issus de la médecine traditionnelle au Mali :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la médecine traditionnelle est définie comme un ensemble comprenant diverses pratiques, approches, connaissances et croyances sanitaires intégrant des médicaments à base de plantes, d'animaux et/ou de minéraux, des traitements spirituels, des techniques manuelles et exercices, appliqués seuls ou en association afin de maintenir le bien-être, traiter, diagnostiquer ou prévenir une maladie.

- *Argemonemexicana*

La décoction d'*Argemonemexicana* pourra représenter un complément aux médicaments standards pour le traitement à domicile du paludisme présumé dans les zones de haute



transmission. La mise en œuvre de cette nouvelle stratégie, progressivement à plus large échelle, a été intégrée dans le Plan stratégique de lutte contre le paludisme au Mali [24].

- *Malaria15*

Des études beaucoup plus approfondies ont été réalisées par le département de la Médecine Traditionnelle pour améliorer l'efficacité de ce produit. Elles ont permis de montrer des effets bénéfiques dans le traitement du paludisme et de prouver que l'activité antiparasitaire est essentiellement due au spilanthol extrait de *Spilanthesoleracea* [24].

3.7.5 Vaccin antipaludique :

Il n'existe actuellement aucun vaccin autorisé sur le marché contre le paludisme ou aucun autre parasite de l'homme. Un vaccin expérimental contre *P.falciparum*, connu sous le nom de RTS, S/AS01 du groupe GSK (GlaxoSmithKline) destiné aux enfants d'Afrique sub-saharienne, est un vaccin cliniquement avancé à ce jour. Pendant la période de suivi de 18 mois, RTS,S/AS01A a réduit le nombre de cas de paludisme clinique de 46% chez les jeunes enfants âgés de 5 -17 mois, et de 27% les cas de paludisme chez les nourrissons de 6-12 semaines [42]. Des données complémentaires ont été publiées par le Lancet en Avril 2015 en particulier sur une période de suivi de 32 mois ainsi que l'impact de la quatrième dose ou dose de rappel dispensé 18 mois après les trois premières doses montrant ainsi une efficacité de 36,3% contre le paludisme, soit une baisse de 50.4% des cas de paludisme et 32,2 % contre le paludisme grave mesuré le 14^{ème} mois après la dose de rappel chez les 5- 17 mois.

Une efficacité plus faible et non significative pour le groupe plus jeune 6- 12 mois [43].

Actuellement un vaccin basé sur les sporozoïtes (mis au point par l'entreprise Sanaria Inc.) est en cours d'évaluation au Mali. Il s'agit d'un candidat vaccin à administrer par voie intraveineuse, composé de sporozoïtes vivants atténués de l'espèce *Plasmodium falciparum*. Le vaccin vient d'être testé par les chercheurs du NIH / NIAID sur des volontaires adultes en bonne santé. Les doses élevées de vaccins étaient associées à une véritable protection contre le paludisme. Les résultats de cette étude montrent une protection de 90-94% chez les adultes ayant reçu 5 doses intraveineuses avant d'être exposés au parasite [44].

Ce candidat vaccin *PfSPZest* en cours d'évaluation chez les adultes maliens vivant dans les zones hyperendémiques par l'équipe MRTC.

D'autres vaccins antipaludiques en sont à des stades de recherche moins avancés [45].

3.8-Le paludisme au Mali

3.8.1-Faciès épidémiologique

Au Mali, cinq faciès épidémiologiques de transmission du paludisme ont été décrits par Doumbo O [40].

La zone de transmission saisonnière longue de quatre à six mois au sud. Elle correspond à la région soudano-guinéenne. Le paludisme y est holo-endémique avec un indice plasmodique supérieur à 75% de juin à novembre.

La zone de transmission saisonnière courte à quatre mois dans les régions de la savane nord soudanienne et sahel. Le paludisme y est hyper endémique avec un indice plasmodique variant entre 50 et 75%.

La zone subsaharienne au Nord, où la transmission est sporadique voire épidémique, l'indice plasmodique est inférieur à 5%.

La zone du delta intérieur du fleuve Niger et les zones de retenue d'eau et de riziculture (barrage) où la transmission est bimodale voire plurimodale. En début de pluie, la période de décrue et de mise en eau des casiers rizicoles. Le paludisme est de type méso endémique avec un indice plasmodique inférieur à 40%.

Le milieu urbain en particulier celui de Bamako est impropre à l'impaludation (pollution des gîtes, médicalisation etc.). Le paludisme y est hypo endémique avec un indice plasmodique inférieur à 10% cette hypo endémicité du milieu urbain expose les enfants citadins aux formes graves et compliquées du paludisme, souvent à un âge avancé par rapport aux enfants des zones rurales [41].

Au Mali, *Plasmodium falciparum* qui contribue pour 85 à 90% de la formule parasitaire est responsable des formes létales, graves et compliquées du paludisme au Mali, *Plasmodium malariae*, contribue pour 10-14% de la formule parasitaire, *Plasmodium ovale*, contribue pour 1% de la formule parasitaire [46].

En 2011, une étude menée par le MRTC a confirmé la présence de *Plasmodium vivax* dans les régions du Nord (Gao, Tombouctou et Kidal) [47,48].

3.8.2-Vecteurs du paludisme au Mali :

Les principaux vecteurs du paludisme au Mali sont les complexes *Anophelesgambiae*(*An. gambiaes.l.*) et *Anophelesfunestus*(*An. funestuss.l.*). Le complexe *An. gambiae* se compose d'*An. arabiensis* et d'*An. gambiae sensu stricto*. Ce dernier est composé de trois formes chromosomiques (Bamako, Mopti et Savane). Le complexe *An. funestus* n'a pas fait l'objet d'études approfondies [49, 50, 51].

En 2012, dans la population générale, le paludisme a constitué 44% des motifs de consultation curative. Il a été enregistré dans les établissements de santé 2 171 739 cas cliniques de paludisme (1 508 672 cas simples et 663 067 cas graves) dont 1894 décès, soit un taux de létalité de 0,9‰ contre 1,08 ‰ en 2011 [2]. Toutefois, ces données ne représentent que la partie visible de l'iceberg, d'autant plus que de nombreux cas sont détectés et traités dans la communauté sans être référés à une structure sanitaire. Les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes sont les couches les plus affectées par cette maladie. Selon les résultats de l'Enquête Démographique et de Santé [2], 8,6% des enfants de moins de 5 ans avaient eu de la fièvre au cours des deux semaines ayant précédé l'enquête. Par ailleurs, des études menées au Mali ont montré que le faible poids de naissance associé au paludisme est de 18%, la prévalence de l'infection placentaire de 30% et la parasitémie périphérique de 28% [52]. Au niveau de l'ensemble des cinq régions du Mali, 82 % des enfants de 6-59 mois sont anémiés : 21 % souffrent d'anémie légère, 52 % souffrent d'anémie modérée, et 9 % d'anémie sévère. En ce qui concerne les femmes, 51 % des femmes souffrent d'anémie : 37 % souffrent d'anémie légère, 13 % d'anémie modérée et 1 % d'anémie sévère. Chez les enfants âgés de deux ans et plus, la prévalence varie de 51 % pour les âges de 24-35 mois à 58 % pour les âges de 48-59 mois [2].

3.8.3-Les stratégies de lutte contre le paludisme au Mali [53] :

La prise en charge des cas de paludisme :

La prise en charge des cas de paludisme se fait au niveau des formations sanitaires. Un certain nombre de projets partenaires du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP)

assure la prise en charge des cas de paludisme simple à domicile sous forme de projet d'implémentation. Ces activités ne couvrent qu'une petite portion de la population (Exemple : Expérience de l'ONG Médecin Sans Frontière dans 11 aires de santé du district de Kangaba dans la région de Koulikoro). La quinine, l'artéméther et l'artésunate sont les molécules de choix pour le traitement des cas de paludisme grave.

Les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine sont recommandées pour le traitement du paludisme simple (Artésunate-Amodiaquine et Artéméther-Luméfantrine) chaque fois que la voie orale reste possible.

L'Artéméther, l'Artésunate suppositoire et la quinine sont recommandés pour le traitement pré-transfert des cas de paludisme grave et compliqué. Le gouvernement du Mali s'est engagé à assurer gratuitement le traitement du paludisme simple et grave (CTA et TDR) chez les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes. Le diagnostic du paludisme doit être confirmé biologiquement chaque fois que le plateau technique permet (Microscopie ou TDR) avant de traiter conformément à la recommandation de l'OMS.

Les Mesures préventives :

Les mesures préventives, utilisées dans le cadre de la lutte contre le paludisme au Mali, sont focalisées sur quelques axes que sont : la prévention du paludisme pendant la grossesse, la chimio-prévention du paludisme saisonnier chez les enfants de 3-59 mois et la lutte anti-vectorielle (LAV) dans le but de réduire voire supprimer la transmission du paludisme.

La prévention du paludisme pendant la grossesse :

Le Traitement Préventif Intermittent (TPI) avec la Sulfadoxine-Pyriméthamine est recommandé pour prévenir le paludisme pendant la grossesse. Ce traitement est donné gratuitement à raison de 2 cures de 3 comprimés de Sulfadoxine 500mg et Pyriméthamine 25mg en deux prises supervisées et espacées d'au moins un mois entre le 4ème et le 8ème mois de la grossesse.

La lutte anti-vectorielle :

Le Mali a adopté les méthodes de lutte anti vectorielle pouvant être utilisées au niveau individuel et communautaire pour protéger contre les piqûres de moustiques. Il s'agit de :

- La promotion des moustiquaires imprégnées d'insecticide par la distribution gratuite à travers :
 - la consultation prénatale pour la protection des femmes enceintes (CPN+).

- le programme élargi de vaccination pour la protection des enfants de moins d'un an (PEV+).

- La promotion des moustiquaires imprégnées d'insecticide à travers le circuit commercial pour la population générale.
- Le traitement ciblé des gîtes larvaires.
- La pulvérisation intra-domiciliaire avec son objectif de réduire la population de moustiques vectrice.
- La promotion de l'hygiène et de l'assainissement.

Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier chez les enfants (CPSe) :

Suite aux résultats des études effectuées au Mali et dans d'autres pays, l'OMS a approuvé, une nouvelle stratégie de lutte contre le paludisme, la Chimio Prévention Saisonnière de l'enfant (CPS). Au Mali la CPS avec SP+AQ en 3 doses à un mois d'intervalle (Aout-Septembre-Octobre) s'est avérée très efficace même si associée à l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) avec une réduction de plus de 80% des indicateurs palustres (infection, accès palustres et paludisme grave) plus de 40% de réduction de l'anémie [23]. Vu ces résultats de la CPS, et les recommandations de l'OMS depuis Mars 2012, le Ministère de la Santé du Mali en collaboration avec Médecins sans Frontières s'est engagé à mettre en œuvre cette stratégie très rapidement dans le district de Koutiala et d'évaluer son impact, afin de préparer pour une mise à échelle sur la base des leçons de cette phase pilote. Fort des résultats encourageant, en 2013 le ministère de la santé à travers le PNLP et les partenaires ont étendu cette stratégie à cinq districts sanitaires dont quatre ont été pilotés par le PNLP et un par MSF-F.

La CPS consiste à donner aux enfants de 3 à 59 mois une combinaison de SP+AQ à dose thérapeutique pour une prévention pendant la période de haut transmission du paludisme. Les médicaments sont donnés une fois par mois (SP+AQ à J1, AQ à J2 et J3) pendant 3 à 4 mois; après chaque administration, l'enfant est protégé pendant 4 semaines.

VI- MATERIELS ET METHODE

4-METHODOLOGIE :

4.1 Site de l'étude :

Notre étude s'est déroulée à Sirakoro-Meguètana dans l'arrondissement de Kalabankoro, cercle de Kati. C'est un village situé au Sud-Est de la commune VI de Bamako entre la cité des 1008 logements et la route nationale sept menant vers Sikasso (RN 7). IL est situé à 363 mètres d'altitude, 12°33'57'' de latitude et 7°55'2'' de longitude. Il compte plus de 15000 habitants. C'est une zone de transmission saisonnière courte à quatre mois de septembre à décembre, le climat est de type savane nord soudanienne dont la pluviométrie est comprise entre 700mm et 1300 par an. Le paludisme y est hyper endémique avec un indice plasmodique variant entre 50 et 75%.

Le village compte aussi un groupe scolaire fondamental public composé de 5 écoles dont 3 premiers cycles et deux seconds cycles avec un effectif de plus de 4000 élèves. A ceux-ci s'ajoutent une quinzaine d'écoles privées dont trois medersas.

L'offre de soins à la population est assurée par un centre de santé communautaire (CSCOM) dirigé par un directeur technique (médecin), il est accompagné par d'autres agents personnels de la santé.

Le CSCOM est doté d'un dépôt de médicaments et d'un laboratoire d'analyses.

Le CSCOM est géré par une association de santé communautaire (ASACO) qui elle-même est sous la tutelle de la mairie. Par ailleurs, il existe 3 cliniques et deux pharmacies privées.

Le village est traversé par un cours d'eau qui peut constituer un gîte larvaire durant toute l'année. Le choix du site est lié à la volonté des autorités scolaires locales de soutenir la lutte contre le paludisme eu égard du nombre d'enfants dans la tranche d'âge 6-15ans encore vulnérables à cette maladie et aussi de la proximité du site du laboratoire principal de Bamako.

Efficacité de l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Mequetana, Mali

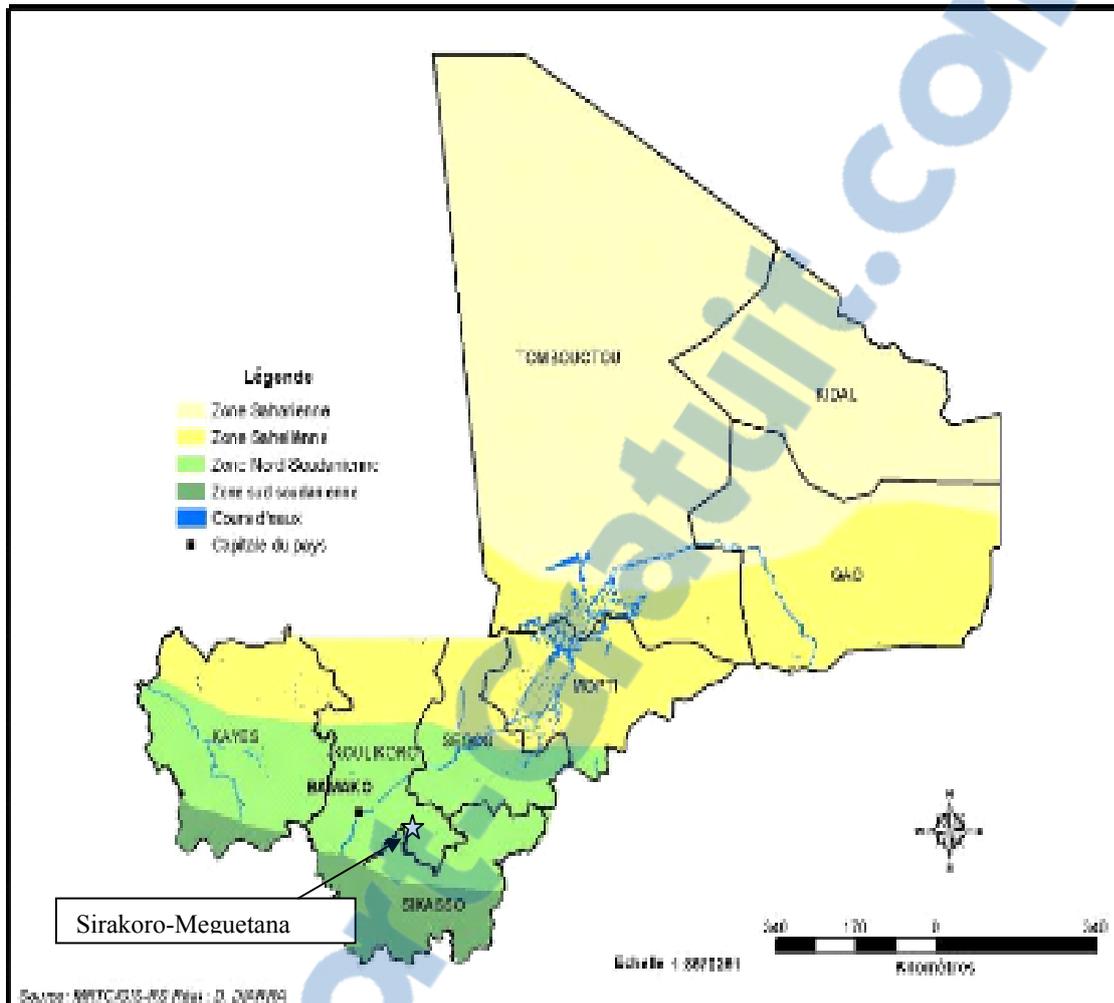


Figure 2 : Une carte du Mali avec le site de Sirakoro-Mèquetana [MRTC]

4.2 Période d'étude :

L'étude s'est déroulée d'octobre 2013 à Avril 2014

4.3 Type d'étude :

Il s'agissait d'une étude randomisée, ouverte, qui compare l'ASAQ en CPS à la prise en charge standard seule. Deux bras d'étude (le bras ASAQ+ et ASAQ-) ont été constitués à partir des enfants éligibles. Les enfants appartenant au bras test ont en plus de la prise en charge standard reçu quatre doses d'ASAQ à 4 semaines d'intervalle tandis que ceux du bras témoin ont

bénéficié de la prise en charge standard du paludisme uniquement. Tous les participants ont été suivis jusqu'à la fin de la saison de transmission (soit 24 semaines).

Une liste de randomisation a été générée par l'ordinateur et chaque enfant a été assigné à un groupe de traitement. Chaque enfant avait un numéro séquentiel unique d'identification.

4.4 Population d'étude :

Notre étude a porté sur une population d'enfants âgés de 6 à 15 ans et inscrits à l'école fondamentale de Sirakoro-Méguétana.

4.5 Critères d'inclusion et de non inclusion :

4.5.1 Critères d'inclusion :

- Enfants âgés de 6 à 15 ans ;
- Inscrits à l'école fondamentale de SirakoroMeguetana ;
- Disponibles et aptes à faire les visites de suivi ;
- Ne pas présenter de signes généraux de danger (inaptitude de boire, vomissements incoercibles, antécédent de convulsion, léthargie, impossibilité de s'asseoir sans aide) ou d'autres signes de paludisme sévère et compliqué à *P. falciparum* selon les critères de l'OMS [19] ;
- Obtention du consentement éclairé des parents ou tuteur de l'enfant ;
- Absence d'antécédent déclaré de réactions d'hypersensibilité aux médicaments utilisés

4.5.1 Critères de non inclusion :

- Présence d'anomalies biologiques mises en évidence pendant l'inclusion
- Présence d'une maladie aigue quelconque
- Présence de maladies chroniques (Diabète, hypertension artérielle etc.) ;
- Prise d'antipaludiques (CTA ou autres) dans les 15 jours qui précèdent l'enrôlement.
- Absence de consentement éclairé des parents.

4.6 Echantillonnage et calcul de la taille d'échantillon :

Pour le calcul de la taille de l'échantillon, nous avons considéré une efficacité de 50% de l'ASAQ contre l'incidence du paludisme simple dans le groupe test (ASAQ+) en comparaison avec le groupe témoin (ASAQ-), en assumant une incidence de 0,75 épisodes par enfant et par

saison de transmission du paludisme dans le groupe témoin et une puissance de 90%, un risque alpha de 5% et un taux de perdu de vue de 10%. Ainsi la taille de notre échantillon était de 200 enfants à raison de 100 enfants par bras d'étude.

4.7 Techniques d'étude et variables mesurées :

4.7.1 Etude clinique :

Elle consistait à l'examen clinique et à la prise en charge médicale des participants à l'étude. Au cours de l'examen clinique un interrogatoire suivi d'un examen physique était pratiqué chez les participants.

Matériels :

Il était constitué de : thermomètres électroniques, stéthoscopes, tensiomètre, pèse-personne, alcool à 70°, coton hydrophile, seringues (5 ml et 10 ml), un stock de médicaments (antipaludiques, antipyrétiques, antiémétiques, antibiotiques etc.).

Variables cliniques :

Les participants étaient interrogés pour la recherche d'antécédents médicaux et les signes en faveur du paludisme comme : la fièvre, les frissons, la céphalée, la douleur abdominale, la diarrhée, la courbature, la nausée, signes respiratoires, les vomissements et l'absentéisme scolaire.

L'examen physique comprenait: la prise de la température axillaire à l'aide d'un thermomètre électronique pour l'identification des cas fébriles, la prise du poids corporel à l'aide d'un pèse-personne, la mesure de la tension artérielle, l'examen de la peau et des phanères à la recherche d'une pâleur d'une déshydratation ou d'un ictère, la mesure de la fréquence respiratoire le pouls, à l'auscultation cardiaque et pulmonaire, au dépistage des cas de splénomégalie par la palpation de la rate à la recherche de splénomégalie.

La splénomégalie a été évaluée selon la classification de Hackett qui est la suivante :

0 = rate non palpable même appréciée en inspiration profonde

1 = rate palpable en inspiration profonde

2 = rate palpable en respiration normale sur la ligne mammelonnaire gauche ne dépassant pas une ligne horizontale passant à égale distance entre le rebord costal et l'ombilic.

3 = rate descendant au-dessous de cette ligne, sans dépasser la ligne horizontale passant par l'ombilic.



4 = rate dépassant cette dernière ligne mais ne franchissant pas l'horizontal passant à égale distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne.

5 = rate descendant en dessous de cette ligne.

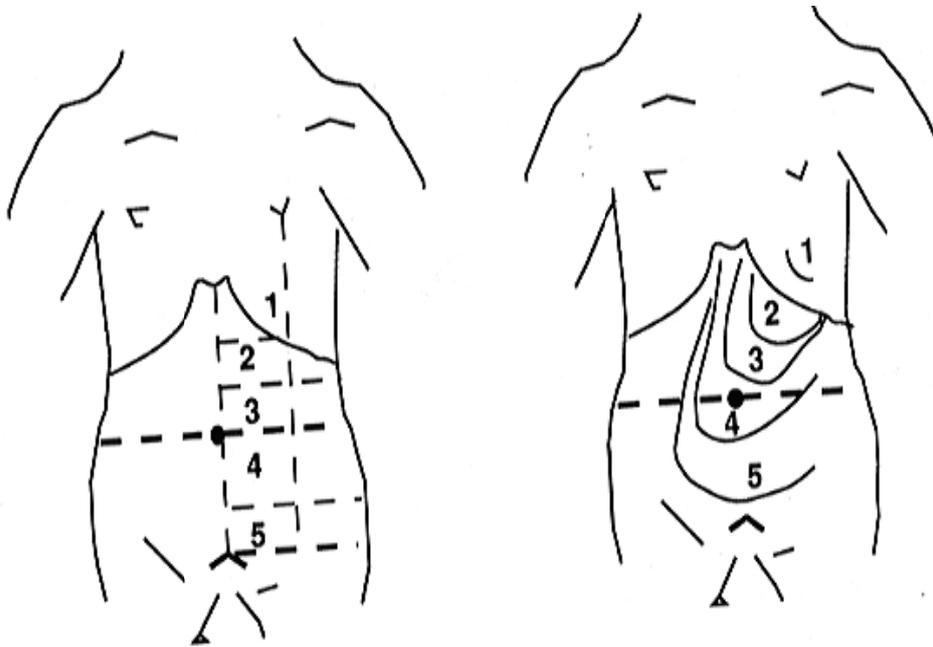


Figure3 : Classification de la splénomégalie selon Hackett.

Prise en charge des malades :

Les cas de paludisme simple ont été traités conformément à la politique nationale en la matière avec les combinaisons thérapeutiques à base [53]. La combinaison de première intention était l'association Artémether-Luméfántrine avec 4mg/kg d'artémether et 24mg/kg de luméfántrine en deux prises par jour pendant 3 jours consécutifs. A défaut de celui-ci, était utilisée l'association Artésunate/Amodiaquine avec une prise par jour pendant 3 jours. La posologie utilisée était de 4 mg/kg d'artésunate + 10 mg/kg d'Amodiaquine base.

Les formes graves de paludisme étaient traitées préférentiellement avec l'Artésunate par voie injectable, à défaut avec de l'Artemether IM ou avec la quinine en perfusion.

4.7.3 Etude biologique :

Elle a consisté à détecter les porteurs de *Plasmodium* par la technique de la goutte épaisse ou par les tests de diagnostic rapide et à détecter les cas d'anémie à l'aide d'un hémoglobinomètre.

Goutte épaisse et frottis mince (selon la technique standard OMS 1982):

Elle a permis la détermination de l'espèce plasmodiale et de la densité parasitaire.

Matériel :

Lames porte-objets, vaccinostyles, gants stériles, bac de coloration, solution de Giemsa 10%; eau distillée; râtelier, séchoir, boîte de collection type OMS, minuterie, alcool, coton hydrophile, microscopes, huile d'immersion.

Mode opératoire :

La désinfection d'un des doigts d'une main, de préférence un doigt de la main gauche avec un tampon d'alcool. A l'aide d'un vaccinostyle stérile, on fait une ponction capillaire d'un coup sec. La première goutte de sang est éliminée à l'aide d'un coton sec, ensuite une goutte de sang est déposée au centre d'une lame étiquetée (portant la date, le numéro et le jour de suivi), à l'aide de l'extrémité d'une autre lame faire des mouvements circulaires et centrifuges jusqu'à atteindre un cercle d'environ 1 cm de diamètre. Après les lames étaient déposées dans la boîte de collection type OMS pour le séchage.

La coloration des lames a été effectuée avec le Giemsa dilué à 10 % dans l'eau tamponnée pH=7,2 pendant 15 mn.

Examen microscopique :

La lecture des lames était faite après séchage à l'aide d'un microscope optique binoculaire (marque Olympus CX 31) à l'objectif 100 avec l'huile d'immersion. La méthode leucocytaire quantitative (sur la base de 7500 leucocytes par mm³ de sang) a été utilisée pour la détermination de la parasitémie. Le nombre de parasites était compté sur 300 leucocytes et la parasitémie exprimée selon la formule suivante : $P=N \times GB/L$

P est le nombre de parasites par mm³ de sang

N est le nombre de parasites comptés sur L leucocytes

L est le nombre de leucocytes comptés (300).

GB est le nombre de leucocytes (globules blancs) dans la formule sanguine du sujet

Le nombre exact de leucocytes n'ayant pas été déterminé chez les participants au cours des évaluations biologique, nous avons estimé le nombre moyen de leucocytes à 7500 / mm³ de sang. Pour le calcul de la parasitémie par mm³ de sang nous avons utilisé la formule ci-dessous :

$$P=N \times 7500/(300)= N \times (25)$$

Le taux d'hémoglobine a été déterminé à l'aide d'un hémoglobinomètre

Tests de Diagnostic Rapide :

Elle consistait à la recherche d'antigène parasitaire (HRP-2 et pLDH) circulant dans le sang par la technique d'immunochromatographie en utilisant un test de diagnostic rapide (TDR).

-Matériel :

- La cassette dans son sachet fermé
- La solution tampon
- Le minuteur
- Lancette
- Tampon imbibé d'alcool
- Gants jetables
- Le tube capillaire

- La boîte de sécurité

-Alcool à 90° et coton sec

Technique :

- Après avoir vérifié (enlève z) la date de péremption du test, le nom du participant et la date étaient écrits sur la cassette
- Une nouvelle paire de gants était portée pour chaque participant
- La goutte de sang recueillie du doigt désinfecté à l'aide du tube capillaire est déposée dans l'alvéole carrée marquée « A » du test.
- Quatre gouttes de la solution tampon sont ensuite ajoutées dans l'alvéole ronde marquée « B »
- La lecture est faite après 15minutes.

Test positif : une ligne rouge dans la fenêtre « C » et une ligne rouge dans la fenêtre « pf » et/ou la fenêtre « Pan » étaient considérées comme positives

Test négatif : une ligne rouge dans la fenêtre « C » seule était considérée comme négative

Résultat invalide : Absence de ligne de ligne dans la fenêtre « C », était considérée comme un test invalide

Mesure du taux d'hémoglobine

L'hémoglobinomètre de type « HEMOCUE » (référence) a été utilisé pour mesurer le taux d'hémoglobine des participants.

Technique : une goutte de sang capillaire obtenue sur un doigt du participant est mise dans une cuvette placée dans l'appareil. Celui-ci affichait automatiquement le taux d'hémoglobine sur un écran.

4.8 Variables socio-démographiques et autres variables :

Ils'agit de l'âge, le sexe, la résidence, le niveau d'instruction des parents, l'utilisation d'électricité en famille, la vie de l'enfant avec les parents, l'utilisation de moustiquaire, le type de moustiquaire imprégnée ou non et utilisation d'autres moyens de protection, le niveau d'instruction des parents, la présence d'une source d'électricité.

4.9 Administration d'ASAQ en CPS et suivi des participants :

Enrôlement des participants:

Une équipe de recherche était basée au niveau à l'école fondamentale de Sirakoro-Meguetana et, au besoin, au centre de santé communautaire de Sirakoro-Meguetana. Les enfants âgés de 6 à 15 ans scolarisés à l'école fondamentale dudit village ont été examinés par les investigateurs de l'étude jusqu'à l'obtention de 200 enfants remplissant les critères d'inclusion de l'étude. Les parents des enfants ont donné leur consentement éclairé écrit et signé après une explication claire et détaillée de l'étude dans une langue que les parents comprennent. Les enfants éligibles ont été randomisés en deux groupes de 100, un groupe a reçu l'ASAQ à la dose thérapeutique en CPS et l'autre groupe n'a pas reçu de traitement particulier, les deux groupes ont été suivi de la même manière. Les enfants non inclus du fait de la présence d'affections aiguës ont bénéficié de l'offre de soins conformément aux normes nationales en vigueur au Mali. Les cas de paludisme ont été documentés dans les deux groupes jusqu'à la fin de l'étude.

Les enseignants ont été impliqués dans le suivi des enfants et dans l'organisation des visites cliniques mensuelles (une fois toutes les quatre semaines).

Administration de l'ASAQ en CPS :

L'amodiaquine et l'artésunate, ont été administrés par voie orale en trois doses par mois pendant quatre mois à quatre semaines d'intervalle: une première dose a été administrée à tous les enfants inclus randomisée pour recevoir l'ASAQ en Octobre 2013. La seconde dose est donnée en novembre, la troisième dose en décembre et la quatrième dose en janvier 2014. Les enfants ont été suivis jusqu'en avril 2014 soit 6 mois.

Les médicaments étaient administrés sous supervision des cliniciens de l'étude à l'école aux jours 0, 1 et 2. Les effets secondaires ainsi que les médications concomitantes étaient renseignés après chaque administration d'ASAQ.

A chacune des trois administrations du médicament, en cas de vomissements dans les 30 mn suivant la prise médicamenteuse, une dose complète a été ré-administrée. Les enfants qui ont vomi entre 30 mn et une heure après l'administration, la demi-dose fut ré-administrée. Ceux ayant vomi à plusieurs reprises (3 ou 4 fois) ont été retirés de l'étude mais ont continué à bénéficier des soins gratuits conformément aux normes thérapeutiques en vigueur au Mali. Le

suivi était à la fois actif et passif. Le suivi passif consistait à assurer la disponibilité permanente de l'équipe de recherche pendant la période d'étude pour la prise en charge des visites imprévues. Toutes affections aiguës ou chroniques qui nécessitaient une référence vers un centre spécialisé étaient référées pour une prise en charge adaptée.

Le suivi actif a consisté à effectuer une visite programmée pour tous les enfants inclus une fois toutes les 4 semaines. Au cours des visites, les données cliniques et biologiques étaient collectées.

La prise en charge des cas de paludisme était faite selon les recommandations du PNLP.

Evaluation des événements indésirables et événements indésirables graves :

Nous avons noté les événements indésirables survenus dans les deux bras, évalué le lien de causalité, les dates de début et de fins, et la sévérité des événements indésirables (EI) et des événements indésirables graves (EIG) survenus au cours de l'étude.

La prise en charge des événements indésirables et événements indésirables graves était faite systématiquement sur place, si nécessaire, une référence est faite dans les minutes qui suivent vers l'hôpital le plus proche.

L'échelle de notation des événements indésirables était la suivante:

- 1 = Légère : Présence de signes ou symptômes mais facilement tolérés
- 2 = Modérée : désagrément suffisant pour perturber les activités habituelles
- 3 = Sévère : invalidant avec incapacité de travailler ou de mener des activités habituelles
- 4 = Mise en danger de la vie du malade.

4.10 Collecte, saisie, validation et analyse des données :

Les données ont été collectées sur des cahiers d'observation individuels. Les paramètres cliniques ont été directement notés dans les cahiers tandis que les données biologiques ont d'abord été collectées sur des documents sources puis transcrites dans les cahiers d'observation. Les données ont été saisies sur le logiciel Microsoft Access 2007 et analysées à l'aide du logiciel SPSS (version 12). Nous avons utilisé les tests statistiques du χ^2 , le risque relatif pour rechercher une association entre les variables. L'analyse de variance (ANOVA) a été faite pour comparer les moyennes géométriques des parasitémiés et des taux d'hémoglobines après

transformation logarithmique. Un seuil de probabilité p inférieure ou égale à 0,05 a été considéré comme statistiquement significatif.

Pour assurer un contrôle de qualité des données, un monitoring interne des données a été fait et les requêtes ont été générées et ensuite corrigées.

4.11. Définitions opérationnelles :

Paludisme maladie: Existence de signes d'appel du paludisme (fièvre, céphalées, douleur abdominale, diarrhée, vomissements, courbature etc.) en présence de formes asexuées du parasite.

Paludisme infection : portage asymptomatique du Plasmodium

Incidence : Nombre de nouveau cas dans une période de temps donnée

Anémie modérée : Taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl

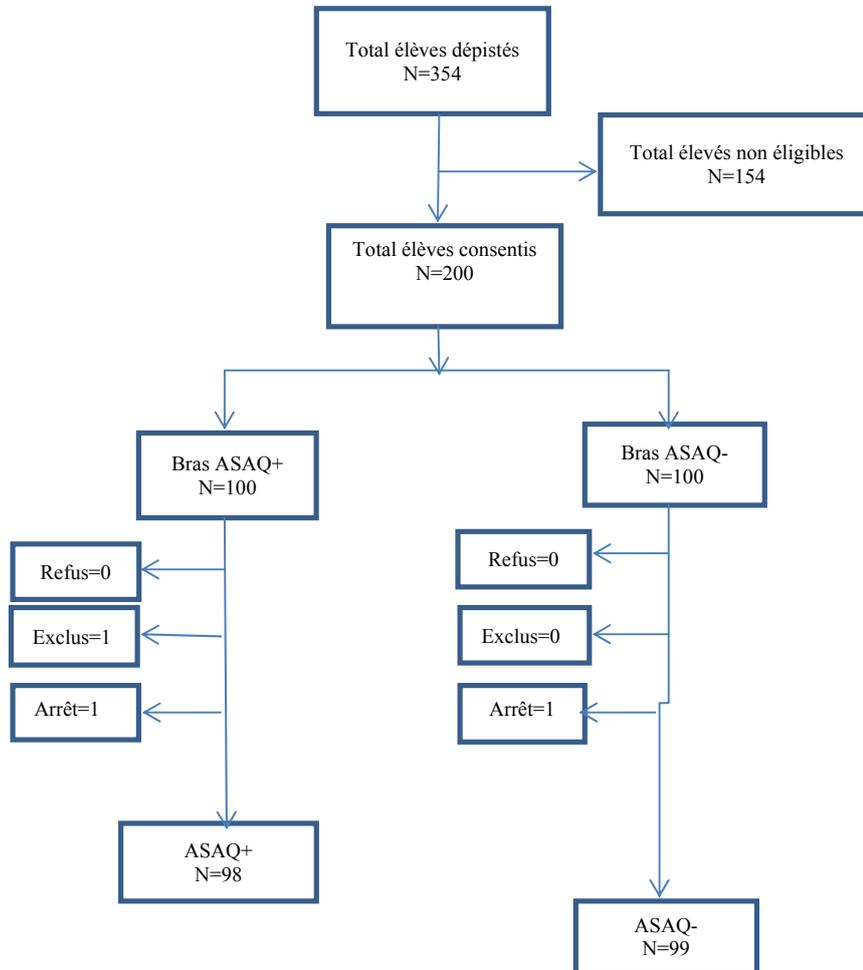
Anémie sévère : Taux d'hémoglobine inférieur \leq 05 g/dl.

4.12 Considérations éthiques

L'étude a été conduite en conformité avec les Bonnes Pratiques Cliniques selon la Conférence Internationale d'Harmonisation (CIH/BPC), la Déclaration d'Helsinki et la réglementation applicable au Mali. Le protocole d'étude a été approuvé par le comité d'éthique institutionnel de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS). Nous avons obtenu la permission communautaire des autorités locales (autorités administratives, coutumières, scolaires, les notables). Nous avons obtenu le consentement éclairé des parents de tous les participants à l'étude. Nous avons veillé au respect de la confidentialité des participants en attribuant à chacun un numéro d'identification unique, lequel était porté sur les dossiers. Les documents de l'étude étaient gardés dans des cantines fermées à clé et étaient accessibles seulement à des personnes autorisées. Les participants ont bénéficiés de la gratuité des traitements pour d'autres maladies. L'essai clinique a été au PACTR sous le numéro PACTR201409000782309.

V- RESULTATS

5. Résultats



5.1 Figure 4 : Profil de l'étude

Nous avons eu deux cas d'exclusions pour le bras ASAQ+, un pour raison des événements indésirables du médicament selon le père de l'enfant et un pour non-respect des jours de visite. Il y a eu aussi une exclusion dans le bras ASAQ témoins pour non-respect des jours de visite.

5.2 Caractéristique sociodémographiques et biologique

Nous avons inclus 200 élèves âgés de 6-14 ans résidant à Sirakoro réparti entre les classes de la 1ère à la neuvième année scolaire.

Efficacité de l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana, Mali

Age moyen était de $9,8 \pm 0,160$ ans CI 95% [8,92- 9,55]. L'âge minimal était de 6 ans et l'âge maximal de 14 ans. Le sex-ratio était de 0,83(91/109) en faveur des filles.

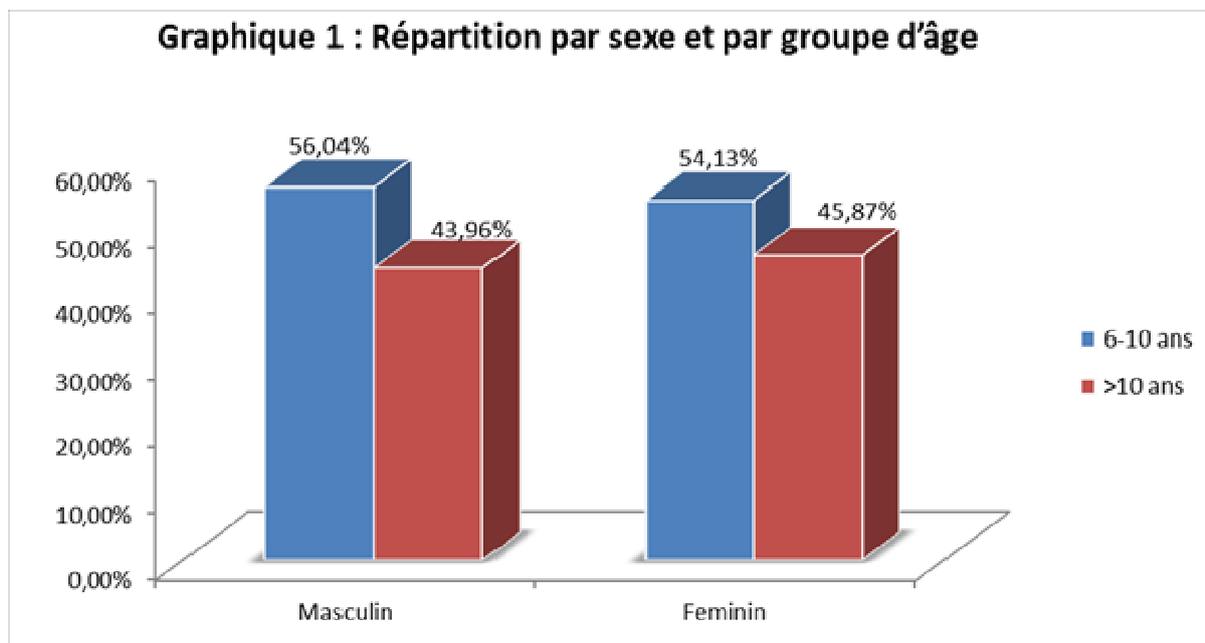


Figure5 : Répartition par sexe et par groupe d'âge

Nous constatons que la tranche d'âge de 6-10 ans était plus représentée avec 56,04% pour les garçons et 54,13% pour les filles.



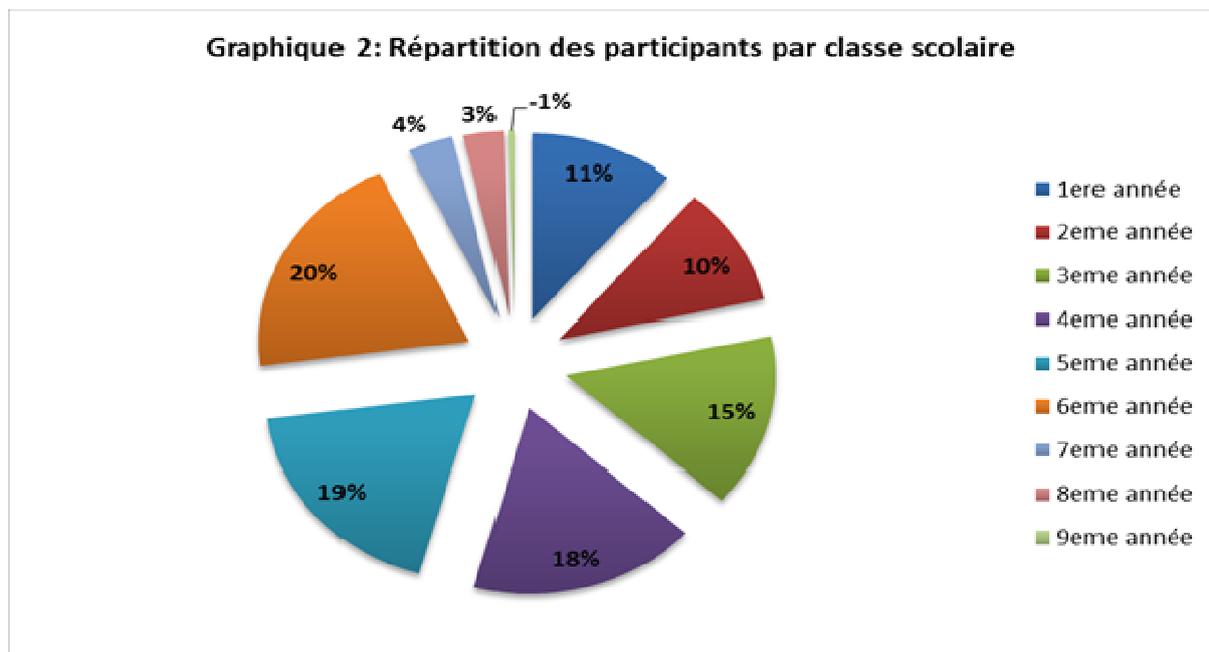


Figure 6 : Répartition des participants par classe scolaire:

Les classes de la 6^{ème}, 7^{ème} et 3^{ème} années étaient majoritairement représentées dans la population d'étude et la 9^{ème} année (0,5%) la moins représentée. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre elles, $Chi^2 = 7,131$ ($p = 0,523$).

Tableau I : comparaison de la moyenne géométrique de la densité parasitaire à l'inclusion selon le groupe de traitement.

Groupes	Nombre d'observation	Moyenne géométrique	I C à 95%
ASAQ+	5	1400,4	60,4 – 32481,9
ASAQ-	10	1372,6	384,3 – 4903,2
Total	15	1381,8	464,9 – 4106,4

Les moyennes parasitaires étaient comparable dans les deux groupes de traitement $p = 0,987$ (Anova après transformation logarithmique de la densité parasitaire).

Tableau II : Comparaison de la moyenne géométrique du taux d'hémoglobine à l'inclusion selon le groupe de traitement

Groupes	Nombre d'observation	Moyennes géométriques	I C à 95%
ASAQ (+)	99	12,0	11,8 – 12,2
ASAQ (-)	98	11,9	11,8 – 12,2
Total	197	12,0	11,9 – 12,2

Les moyennes de taux d'hémoglobine étaient comparables dans les deux groupes de traitement, $p=0,917$ (Anova après transformation logarithmique du taux d'hémoglobine).

Tableau III: Répartition des participants selon le niveau l'instruction des parents

Instruction	Effectif	Pourcentage
Instruit	101	52,1 %
Non instruit	93	47,9%
Total	194	100%

52,1% des parents ou tuteurs des participants à l'étude étaient instruits.

Tableau IV: Répartition des participants selon qu'ils vivent avec les parents ou non

Vivre avec les parents	Effectif	Pourcentage
Oui	182	91,9%
Non	16	8,1%
Total	198	100%

Environ 92% des participants à l'étude vivaient chez leurs parents.

Tableau V: Répartition des participants selon l'électrification des maisons

Maison électrifiée	Effectif	Pourcentage
Oui	129	65,1%
Non	69	34,9%
Total	198	100%

Nous constatons que 65,1% des participants vivaient dans les maisons électrifiées.

Tableau VI: Répartition des participants selon l'utilisation de moustiquaires

Utilisation de moustiquaires	Effectif	Pourcentage
Oui	129	66,1%
Non	66	33,9%
Total	195	100%

Les participants à l'étude ont déclarés utilisés des moustiquaires à 66,1%.

Tableau VII: Répartition des participants selon l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII)

MII	Effectif	Pourcentage
Oui	87	79,1%
Non	23	20,9%
Total	110	100%

Nous constatons que 79,1% des moustiquaires utilisées étaient imprégnées d'insecticide.

Tableau VIII : Distribution des participants par tranche d'âge et par groupe de traitement

Tranche d'âge	ASAQ+		ASAQ-	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
6-10 ans	56	56%	54	54%
>10 ans	44	44%	46	46%
Total	100	100 %	100	100%

Chi2=0,081, p=0,887

Tableau IX: Distribution des participants par sexe et par groupe de traitement

Sexe/bras	ASAQ-		ASAQ+	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Masculin	47	47,0%	44	44,0%
Féminin	53	53,0%	56	56,0%
Total	100	100 %	100	100%

Les 2 sexes étaient comparables par rapport à l'appartenance ou non à un bras de traitement, $Chi2= 0,181$ $p=0,670$.

Tableau X : distribution des participants par groupe de traitement et selon le niveau l'instruction des parents

Instruction des parents	ASAQ-		ASAQ+	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Non instruit	51	51,52%	42	44,21%
Instruit	48	48,48%	53	55,79%
Total	99	100%	95	100%

Nous avons trouvé que 57,7% des parents des enfants qui recevaient l'ASAQ étaient instruits. Cependant il n'existait pas de différence statistique entre les parents des participants quant à leur statut d'instruction, $Chi^2= 1,036$ $p= 0, 309$.

Tableau XI: distribution des participants par groupe de traitement et selon qu'ils vivent ou non avec les parents :

Vivre ou non avec les parents	ASAQ (-)		ASAQ (+)	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Non	9	9,09%	7	7,07%
Oui	90	90,91%	92	92,93%
Total	99	100 %	99	100%

Il n'existait pas de lien statistiquement significatif entre les bras de traitement et le fait que les participants vivaient ou non chez leur parent, $Chi^2=0,272$ $p= 0, 602$.

Tableau XII: Distribution des participants par groupe de traitement et selon l'électrification de la maison

Maison électrifiée	ASAQ (-)		ASAQ (+)	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Non	35	35,35%	34	34,34%
Oui	64	64,65%	65	65,66%
Total	99	100 %	99	100 %

Les maisons de 65,7% des participants étaient électrifiées, cependant, il n'existait pas de lien statistiquement significative entre l'électrification des maisons et l'appartenance à un bras de traitement, $Chi2=0,022$ $p= 0, 881$.

Tableau XIII: Distribution des participants par groupe de traitement et l'utilisation de moustiquaires

Utilisation de moustiquaire	ASAQ (-)		ASAQ (+)	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Non	30	30,93%	36	36,73%
Oui	67	69,07%	62	63,27%
Total	97	100,00%	98	100,00%

Il n'existait de lien statistiquement significative entre l'utilisation de moustiquaire et l'appartenance à une groupe de traitement, $Chi2= 0,734$ $p= 0, 392$.

Tableau XIV: Distribution des participants par groupe de traitement et l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) :

Utilisation de MII	ASAQ (-)		ASAQ (+)	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Non	12	21,05%	11	20,75%
Oui	45	78,95%	42	79,25%
Total	57	100 %	53	100 %

Il n'existait de lien statistiquement significative entre l'utilisation de MII et l'appartenance à un groupe de traitement $\chi^2 = 0,001$ $p = 0,969$.

5. 3. Efficacité de l'ASAQ sur le paludisme

Tableau XV: Répartition des cas de paludisme clinique selon l'administration de l'ASAQ

Paludisme clinique	ASAQ (+)		ASAQ (-)	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Paludisme (+)	3	3,0%	21	21,0%
Paludisme (-)	97	97,0%	79	79,0%
Total	100	100,0%	100	100%

Il existait une relation statistiquement significative entre l'administration de l'ASAQ et le paludisme maladie, **RR=7[5,6-8,8]**. Le taux de protection de l'ASAQ était de 86%.

Tableau XVI: Répartition des cas de paludisme infection selon l'administration de l'ASAQ :

GE	ASAQ (+)		ASAQ (-)	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Positive	12	12,0%	36	36,0%
Négative	88	88,0%	64	64,0%
Total	100	100,0%	100	100,0%

Il existait une relation statistiquement significative entre l'administration de l'ASAQ et le paludisme infection, **RR=3[2,3-3,9]**. Le taux de protection contre l'infection palustre était de 67%.

Tableau XVII: Répartition des anémies selon l'administration de l'ASAQ :

Anémie	ASAQ (+)		ASAQ (-)	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Anémie (+)	11	11,0%	19	19,0%
Anémie (-)	89	89,0%	81	81,0%
Total	100	100,0%	100	100,0%

Il n'existait pas de relation statistiquement significative entre l'administration de l'ASAQ et l'anémie $Chi2=2.510, p=0.113$.

5. 3. Tolérance de l'ASAQ

Tableau XVIII: Evénements indésirables sollicités (liés au traitement) dans le bras ASAQ(+)

Evénements indésirables sollicités	Nombre d'enfants (N=100) (Pourcentage)	Durée moyenne (jours)
Douleurs abdominales	64 (64,0)	2,84
Céphalées	44 (44,0)	3,30
Vertiges	22 (22,0)	3,87
Nausées	7 (7,0)	1,75
Vomissements	6 (6,0)	1,43
Prurit	3 (3,0)	4
Anorexie	3 (3,0)	7,5
Fièvre	2 (2,0)	3,40
Diarrhées	1 (1,0)	1,5
Courbatures	1 (1,0)	4

Céphalées et la douleur abdominale étaient les EIs les plus fréquemment rapportés. L'anorexie avait une durée moyenne plus longue (7,5 jours) que les autres événements sollicités.

Tableau XIX : Evénements indésirables non sollicités dans le bras ASAQ (+)

Efficacité de l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana, Mali

Evénements indésirables non sollicités	Nbre d'enfants (N=100) (Pourcentage)	Durée moyenne (jours)
IRA	39 (29,0)	7,4
Douleur dentaire	6 (6,0)	5,4
ORL	3 (3,0)	6,33
Oreillons	3 (3,0)	12,0
Plaie	2 (2,0)	5
Autres	15 (15,0)	5,5

Les infections respiratoires étaient les EIs non sollicités les plus fréquents.

Les Oreillons avaient une durée plus longue (12 jours) que les autres évènements non sollicités.



VI- DISCUSSION

6. DISCUSSION

Sur le plan méthodologie

Le choix du site d'étude s'explique par la bonne collaboration qui existait entre les autorités scolaires de l'école de Sirakoro-Meguetana et le MRTC, l'école de Sirakoro-Meguetana a abrité plusieurs études de recherche, les autorités scolaires ont montré un engagement et un grand intérêt pour les études de recherche antérieures conduites à l'école par le MRTC. D'autre part la proximité du village de Sirakoro-Meguetana situé en zone périurbaine de Bamako non loin du MRTC en faisait un bon site pour notre étude pour tester la stratégie CPS avec une bonne adhérence des élèves et des parents.

Classiquement la stratégie de la CPS vise à couvrir la période de transmission du paludisme qui démarre en principe au mois de juillet et prend fin en décembre à Sirakoro-Meguetana, notre étude a démarré au mois d'octobre qui correspond au pic de la transmission, Il aurait été préférable de pouvoir commencer l'étude en septembre, mais l'accès aux enfants en ce moment à cause des vacances était difficile. Ce retard dans le démarrage peut avoir un impact sur l'efficacité de la CPS dans la zone d'étude.

La plus part des études antérieures sur la CPS fut réalisée chez les enfants de moins de 5 ans et avec l'association SP-AQ ; l'OMS recommande la CPS chez les enfants de 3 à 59 mois qui constitue le groupe le plus vulnérable au paludisme [54]. Nous avons eu 12 % dans le bras ASAQ et 36 % dans le bras non ASAQ de portage de parasites dans notre population, plusieurs études en Afrique de l'Ouest ont montré que le paludisme est fréquent en milieu scolaire avec une fréquence qui varie de 5% à 50% selon le pays [55, 56].

Les enfants d'âge scolaire de 6 à 15 ans sont touchés par le paludisme avec des conséquences sur le développement cognitif [6] ; à travers l'école on pourrait atteindre facilement ce groupe cible si on veut implémenter la CPS.

L'évaluation de l'impact de la CPS sur le rendement scolaire qui était un objectif de l'étude n'a pu être déterminé, ce qui constitue une des limites de notre étude.

Choix de l'ASAQ :

Nous avons utilisé l'association ASAQ, qui a montré une efficacité similaire à l'association SP-AQ chez les enfants de moins de 5ans [9]. Elle pourrait servir d'alternative à la SP-AQ en cas d'intolérance, et / ou de baisse de sensibilité à celle-ci.

Discussion sur l'efficacité de la CPS :

Nous avons inclus 200 enfants soit 100 enfants par bras d'étude reparti au hasard entre les classes de la première année à la neuvième année dont l'âge était compris entre 6 et 15 ans. La moyenne d'âge était de 9,8 ans, le sexe ratio de 0,83 en faveur des filles.

Une moustiquaire imprégnée était utilisée par 45% des participants de l'étude, ce résultat est nettement inférieur à celui estimé par l'EDSV qui est de 55.9% pour la tranche d'âge. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que certains enfants ne savaient pas si leurs moustiquaires étaient imprégnées ou pas.

Nous avons eu 3% de cas de paludisme maladie pour le bras ASAQ contre 21% pour le bras contrôle soit une efficacité protectrice de 86% ($p < 10^{-3}$).

Bargeret al. avaient eu 66,6% d'efficacité protectrice contre le paludisme maladie chez les enfants âgés de 6 à 13 ans avec l'ASAQ en 2008 à Kollé[57].

Cette différence pourrait s'expliquer par le nombre de doses (2 administrations d'ASAQ vs. 4) et l'intervalle entre les doses (1 mois vs. 2 mois).

Dicko A et al. au Mali avait eu 82% d'efficacité protectrice contre le paludisme maladie 87% contre les cas sévères avec SP-AQ chez les moins de 5ans; [23] Tine RC et al. au Sénégal avait eu 85% d'efficacité protectrice contre les cas cliniques avec la molécule SP-AQ chez les moins de 10 ans [58]; Konate AT et al., [24] au Burkina Faso avait eu 70% d'efficacité protectrice pour les cas cliniques, 69% contre le paludisme grave avec la molécules SP-AQ en CPS chez les enfants âgés de 3 à 59 mois. Nos résultats sont similaires à ceux observés dans ces études malgré la différence d'âge et le niveau de transmission. Cette similarité pourrait s'expliquer par l'avantage de la rapidité de la clearance de la parasitémie malgré l'âge et le niveau de la transmission par l'ASAQ.

Pour le paludisme infection nous avons eu 12% des cas dans le bras ASAQ et 36% dans le bras non ASAQ soit un taux de protection de 67 % ($p < 10^{-3}$), s [57] tandis que Dicko et al.; [23] ;

Konate AT et al. [24] avaient eu respectivement 85%, 73% de protection contre le paludisme chez les enfants de 3 à 59 mois pour la molécule SP-AQ [24]. Cette différence pourrait s'expliquer par le niveau de transmission et la période de l'implémentation de l'étude à Sirakoro-Meguetana.

Nous n'avions pas eu de différence statistiquement significative pour la protection contre l'anémie dans les deux groupes ($p=0,113$) par contre Dicko et al.; avait eu 47% de protection au Mali (Zone de Kati) pour la molécule SP-AQ chez les moins de 5ans; Konate AT et al. avaient eu 56% de protection contre l'anémie modérée au Burkina Faso chez les enfants de moins de 5ans [24]. Barger et al. ont 16% d'anémie dans le groupe ayant reçu l'ASAQ chez les enfants de 6-13 ans.

Nos résultats sont similaires à ceux observés par Barger et al, à Kolé [57] chez les enfants d'âge scolaire mais différent de ceux observés par Dicko et al. et Konaté et al, [23, 24], ces différences peuvent s'expliquer par les molécules utilisées, la période de l'étude et le groupe d'âge cible qui étaient différents.

Evénements indésirables :

Les céphalées et les douleurs abdominales étaient les EIs les plus fréquents rencontrés chez les enfants qui ont reçus l'ASAQ durant les quatre mois de traitement, Diarra M a trouvé les résultats similaires à Kollé chez les scolaires qui ont reçu l'ASAQ en CPS [59].

VII- CONCLUSION

7- CONCLUSION :

Bourama TANGARA

Efficacité de l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana, Mali

Le but de notre étude était d'évaluer l'efficacité de l'ASAQ en CPS en milieu scolaire périurbain. Nos résultats montrent que l'ASAQ est efficace en CPS chez les enfants d'âge scolaire et protège contre le paludisme maladie et le paludisme infection, elle ne réduit pas significativement la survenue de l'anémie. Elle pourrait servir d'alternative à la molécule SP-AQ dans la chimio-prévention du paludisme saisonnier.

La stratégie CPS est applicable en milieu scolaire urbain et est une bonne approche pour couvrir les enfants de 6 à 15 ans.

VIII- RECOMMANDATIONS

8-RECOMMANDATIONS

Bourama TANGARA

Efficacité de l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana, Mali

A la fin de cette étude, à la lumière des résultats obtenus nous faisons les recommandations suivantes :

Aux autorités politiques :

- Intégrer la stratégie CPS en milieu scolaire pour une meilleure prévention à fin de réduire la mortalité et la morbidité liées au paludisme,
- Augmenter l'âge auquel la CPS est indiquée pour inclure les enfants âgées de 6 à 15 ans au Mali dans les zones où la stratégie CPS est en cours.

Aux Chercheurs :

- Répéter l'étude en prenant en compte l'implémentation précoce de la CPS au début de la saison de transmission et son impact sur la performance scolaire.
- Etudier l'impact de la CPS sur la baisse de la sensibilité in vivo de *P. falciparum* aux autres antipaludiques notamment les CTAs dans les zones où la CPS est déjà implémentée.

X- REFERENCES

10- Références

Bourama TANGARA

Efficacité de l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana, Mali

1-World malaria report 2014:

www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/wmr13_resume_points_essentiels.pdf - 93k consulté le 15/12/2014

2-EDSV Mali. Consulté le 15/12/2014 le lien

3- Clarke SE, Jukes MC, Njagi JK, Khasakhala L, Cundill B, Otido J, Crudder C, Estambale BB, Brooker S. Effect of intermittent preventive treatment of malaria on health and education in schoolchildren: a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Jul 12;372(9633):127-38. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61034-X

4- Nankabirwa J, Wandera B, Kiwanuka N, Staedke SG, Kanya MR, Brooker SJ. Asymptomatic Plasmodium Infection and Cognition among Primary Schoolchildren in a High Malaria Transmission Setting in Uganda. *Am J Trop Med Hyg*. 2013 Jun;88(6):1102-1108.

5-OMS : Chimio-prévention du paludisme saisonnier par administration de sulfadoxinePyriméthamine et d'amodiaquine aux enfants. Guide de terrain: Consulté le 21 Dec 2015 disponible à travers le lien:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85727/1/9789242504736_fre.pdf?ua=1

6- Odhiambo FO, Hamel MJ, Williamson J, Lindblade K, ter Kuile FO, Peterson E, Otieno P, Kariuki S, Vulule J, Slutsker L, Newman RD. Intermittent preventive treatment in infants for the prevention of malaria in rural Western Kenya: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2010 Apr 2;5(4):e10016. doi: 10.1371/journal.pone.0010016.

7- Bojang KA, Akor F, Conteh L, Webb E, Bittaye O, Conway DJ, Jasseh M, Wiseman V, Milligan PJ, Greenwood B. Two strategies for the delivery of IPTc in an area of seasonal malaria transmission in the Gambia: a randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2011 Feb 1;8(2):e1000409

8- Brian G. Intermittent preventive treatment- a new approach to the preventive of malaria in children in areas with seasonal malaria transmission. 2006, 2: 983-991.

9- Ahorlu CK, Koram KA, Seake-Kwawu A, Weiss MG. Two-year evaluation of Intermittent Preventive Treatment for Children (IPTc) combined with timely home treatment for malaria control in Ghana. *Malar J*. 2011 May 15;10:127.

Bourama TANGARA



10- Odhiambo FO, Hamel MJ, Williamson J, Lindblade K, terKuile FO, Peterson E, Otieno P, Kariuki S, Vulule J, Slutsker L, Newman RD. Intermittentpreventivetreatment in infants for the prevention of malaria in rural Western kenya: a randomized, double-blind placebo-controlledtrial_PLoS One. 2010 Apr 2;5(4):e10016. doi: 10.1371/journal.pone.0010016

11-Nankabirwa J, Brooker SJ, Larke SE, Fernando D, Gitonga CW, Schellenberg D, Greenwood B. Malaria in school-age children in africa: an increasingly important challenge. Trop Med Int Health. 2014 nov;19(11):1294-309. Doi: 10.1111/tmi.12374. Epub 2014 aug 22.

12-Wharton RH, Eyles DE, McWarren W, Moorhouse DE. Anopheles leucosphyrus identified as a vector of monkey malaria in Malaya. Science(1962) 137 :758.doi:10.1126/science.137.3532.758 21.

13- Marchand RP, Culleton R, Maeno Y, Quang NT, Nakazawa S. Co-infections of Plasmodium knowles, P. falciparum, and P. vivax among humans and Anopheles dirus mosquitoes, southern Vietnam. Emerg Infect Dis (2011) 17 (7):1232–9.doi: 10.3201/eid1707.101551

14-Byles DE, Coatney GR, Getz ME. Vivax-type malaria parasite of macaques transmissible to man. Science (1960) 131 :1812–3. doi: 10.1126/science.131.3416.1812

15- Ta TH, Hisam S, Lanza M, Jiram AI, Ismail N, Rubio JM. First case of a naturally acquired human infection with Plasmodium cynomolgi.Malar J.2014 Feb 24;13:68. doi: 10.1186/1475-2875-13-68.

19- Aminata Camara. Incidence du paludisme et variation spéciale des indices paludométriques dans le district de Bamako, Thèse de médecine 2014.

- 20- Targett G, Drakeley C, Jawara M, et al. Artesunate reduces but does not prevent post treatment transmission of Plasmodium falciparum to Anophèlesgambiae. J Infect Dis 2001;183:1254-9.
- 21- Hatton C S R, Peto T E A, Bunch C, Pasvol G, Frequency of severe neutropenia associated with amodiaquine prophylaxis against malaria. Lancet 1 (1986) pp. 411-13].
- 22- Neftel K A, Woodtly W, Schmid M, Amodiaquine induced agranulocytosis and liver damage. Brit Med J 292 (1986) pp. 721-23).
- 23- Dicko A, Diallo AI, Tembine I, Dicko Y, Dara N, Sidibe Y, Santara G, Diawara H, Conaré T, Djimde A, Chandramohan D, Cousens S, Milligan PJ, Diallo DA, Doumbo OK, Greenwood B. Intermittent preventive treatment of malaria provides substantial protection against malaria in children already protected by an insecticide-treated bednet in Mali: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. PLoS Med. 2011 Feb 1;8(2):e1000407.
- 24- Konaté AT, Yaro JB, Ouédraogo AZ, Diarra A, Gansané A, Soulama I, Kangoyé DT, Kaboré Y, Ouédraogo E, Ouédraogo A, Tiono AB, Ouédraogo IN, Chandramohan D, Cousens S, Milligan PJ, Sirima SB, Greenwood B, Diallo DA. Intermittent preventive treatment of malaria provides substantial protection against malaria in children already protected by an insecticide-treated bednet in Burkina Faso: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. PLoS Med. 2011 Feb 1; 8(2):e1000408.
- 25- Bojang K, Akor F, Bittaye O, Conway D, Bottomley C, Milligan P, Greenwood B. A randomised trial to compare the safety, tolerability and efficacy of three drug combinations for intermittent preventive treatment in children. PLoS One. 2010 Jun 21;5(6):e11225.27
- 26- Sesay S, Milligan P, Touray E, Sowe M, Webb EL, Greenwood BM, Bojang KA. A trial of intermittent preventive treatment and home-based management of malaria in a rural area of The Gambia. Malar J. 2011 Jan 7;10:2.28

- 27- Tagbor H, Cairns M, Nakwa E, Browne E, Sarkodie B, Counihan H, Meek S, Chandramohan D. The clinical impact of combining intermittent preventive treatment with home management of malaria in children aged below 5 years: cluster randomised trial. *Trop Med Int Health*. 2011 Mar;16(3):280-9. doi: 10.1111/j.1365-3156.2010.02699.x. Epub 2010 Dec 16.
- 28- La lettre de l'infectiologue. Tome XXVII-n°6 novembre-décembre 2012
- 29-. China cooperative research group On Qinghaosu and its derivatives as antimalarials, Chemical studies on Qinghaosu (Artemisinin). *J Traditional Chin Med*. 2 (1982) pp. 3-8.)
- 30- Klayman DI, Qinghaosu (Artemisinin) an antimalarial drug from China, *.Science* 228 (1985) pp. 1049-55
- 31-De Vriez P J and Dien T k, clinical pharmacology and therapeutic potential of Artemisinin and its derivatives in the treatment of malaria. *Drugs* 52 (1996) pp. 818-36,
- 32- Mordi M N, Mansor S M, Navaratman V, et al. Single dose pharmacokinetics of oral Artémether in healthy Malaysian volunteers. *J Clin Pharmacol* 43 (1997) pp. 363-65
- 33- Hien TT and White N J. Qinghaosu. *Lancet* 341 (1993) pp. 603-08
- 34- Cumming J N, Ploypradith P, Posner Gh. Antimalarial activity of artemisinin (Qinghaosu) and related trioxanes: Mechanisms of action, *Adv .Pharmacol* 37 (1997) pp. 235-97
- 35- Brossi A and et al. Artémether, a new antimalarial drug: Synthesis and antimalarial properties. *J Med Chem* 31 (1998) pp. 645-50
- 36- Meshnick Sr. Artémisinine antimalarials: mechanisms of action and résistance. *Médecine Tropicale* 58 (1998) pp. 13-17

37- Krunghai Sr and Yuthavong Y. The Antimalarial action on *Plasmodium falciparum* of Qinghaosu and artésunate in combination with agents which modulate oxidant stress. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 81 (1987) pp. 710-14

38-Rapport d'une consultation informelle de l'OMS, Genève, 13–17 novembre 2000(WHO/CDS/RBM/2001.33)

39- Kayentao K, Maiga H, Newman RD, McMorrow ML, Hoppe A, Yattara O, Traore H, Kone Y, Guirou EA, Saye R, Traore B, Djimde A, Doumbo OK. Artemisinin-based combinations versus amodiaquine plus sulphadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated malaria in Faladje, Mali *Malar J.* 2009 Jan 7;8:5. doi: 10.1186/1475-2875-8-5.

40- Doumbo O, Ouatarra N I, Koïta O, Maharaux A, Touré Y, Traoré S F, Quilici M. Approche éco-géographique du paludisme en milieu urbain : ville de Bamako au Mali. *Ecol.Hum.*, 1989; 8(3):3-15.

41- Edershaw Y and Assefa D. Cerebral malaria. Factor affecting outcome of treatment in a suboptimal clinical setting. *J. Trop. Med. Hyg;* 1990; 93(1): 44-47.

42-RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of the RTS,S/AS01 malaria vaccine during 18 months after vaccination: a phase 3 randomized, controlled trial in children and young infants at 11 African sites. *PLoS Med.* 2014 Jul 29;11(7):e1001685. doi: 10.1371/journal.pmed.1001685. eCollection 2014 Jul.

43-RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet.* 2015 Apr 23.pii: S0140-6736(15)60721-8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60721-8.

44-Robert A. Seder, Lee-Jah Chang, Mary E. Enama, Kathryn L. Zephir, Stephen L. Hoffman et al, Protection Against Malaria by Intravenous Immunization with a Nonreplicating Sporozoite Vaccine, *Science* 20 September 2013: Vol. 341 no. 6152 pp. 1359-1365

45- Revue info : <http://www.larevue.info/index.php> le 03/03/2012

46- Doumbo O, Koita O, Traore SF, Sangare D, Coulibaly A, Robert V, Soula G, Quilici M, Toure YT (1991a). Les aspects parasitologiques de l'épidémiologie du paludisme dans le Sahara Malien. *Médecine d'Afrique Noire*, 38: 103-109.

47- Koita OA, Sangaré L, Sango HA, Dao S, Keita N, Maiga M, Mounkoro M, Fané Z, Maiga AS, Traoré K, Diallo A, Krogstad DJ. Effect of seasonality and ecological factors on the prevalence of the four malaria parasite species in northern mali. *J Trop Med*. 2012;2012:367160.

48- Bernabeu M, Gomez-Perez GP, Sissoko S, Niambélé MB, Haibala AA, Sanz A, Théra MA, Fernandez-Becerra C, Traoré K, Alonso PL, Bassat Q, Del Portillo HA, Doumbo O, *Plasmodium vivax* malaria in Mali: a study from three different regions. *Malar J*. 2012 Dec 5;11:405. doi: 10.1186/1475-2875-11-405.

49- Touré YT, Petrarca V, Coluzzi M: Répartition géographique et polymorphisme chromosomique des membres du complexe *Anopheles gambiae* au Mali.

50- 2^e Conf. Intern. Paludisme et Babésioses, 18- 22 Sept., 1983, Annecy, France, Communication 72, p.98.

51- Touré YT, Petrarca V, Traoré SF, Coulibaly A, Maïga HM, Sankaré O, Sow M., Di Deco MA et Coluzzi M. Ecological genetic studies of chromosomal form Mopti of *Anopheles gambiae* s.s. in Mali, West Africa. *Genetica*, 94, 1994, 213 -224

52- Kayentao K, Mungai M, Parise M, Kodio M, Keita AS, Coulibaly D, Maiga B, Traoré B, Doumbo OK. Assessing malaria burden during pregnancy in Mali. *Acta Trop*. 2007 May;102(2):106-12. Epub 2007 Apr 21.

53- PNLP. Feuille de route 2010 pour l'atteinte des couvertures universelles afin d'accélérer la réduction de la morbidité et de la mortalité liées au paludisme au Mali. *Document du Ministère de la Santé* : <http://www.sante.gov.ml/index.php> téléchargé le 01 Mars 2011).

54-World malaria report 2012. Consulté 27 mai 2015 accessible à : http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2012/en/.

55- Ouldabdallahi M, Ouldbezeid M, Dieye M et al. Study of the incidence of malaria in febrile patients and among schoolchildren in the region of Trarza, Islamic Republic of Mauritania. *Bulletin de la Societe Pathologie Exotique*. 2011 104, 288-290.

56- Oduro AR, Conway DJ, Schellenberg D et al. Seroepidemiological and parasitological evaluation of the heterogeneity of malaria infection in the Gambia. *Malaria Journal*. 2013. 12, 222.

57- Barger B, Maiga H, Traore O.B, Tekete M, Tembine I, Dara A, Traore Z.I, Gantt S., Doumbo O.Kand. Djimde A.A. Combination therapy reduces malaria morbidity among schoolagedchildren in Mali. *Trop Med Int Health*. Author manuscript; available in PMC 2011 February 14.

58- Tine RC, Ndour CT, Faye B, Cairns M, Sylla K, Ndiaye M, Ndiaye JL, Sow D, Cisse B, Magnussen P, Bygbjerg IC, Gaye O. Feasibility, safety and effectiveness of combining home based malaria management and seasonal malaria chemoprevention in children less than 10 years in Senegal: a cluster-randomised trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014 Jan;108(1):13-21. doi: 10.1093/trstmh/trt103. Epub 2013 Dec 1

59-Diarra M. Impact du traitement préventif intermittent de combinaisons à base d'artémisinine sur la morbidité palustre chez les enfants scolarisés à Kollé (Commune Bancoumana, cercle Kati) au Mali. *Thèse, Médecine, Bamako, 2009*.

Efficacité de l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana, Mali

IX- ANNEXES

9-Annexes (copie du CRF, Consentement)

Annexe 1 : Cas d'observation des cas

Efficacité de l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana, Mali

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

République du Mali
Un Peuple – Un But – Une Foi

Université des Sciences, des Techniques et
des Technologies de Bamako (USTTB)

Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE

Essai randomisé ouvert pour évaluer l'efficacité l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana, Mali.

(Numéro de Screening du Participant) Sc :

--	--	--

(Numéro d'identification du Participant) PID:

--	--	--

PID :

--	--	--

Sc :

--	--	--

FICHE INDIVIDUELLE D'IDENTIFICATION ET DE SUIVI DU PARTICIPANT

I IDENTIFICATION

Nom et Prénom :

Efficacité de l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana, Mali

Age:/ans

Sexe: /...../ 1=masculin 2=féminin

Date et lieu de naissance :...../...../.....

Ecole :

Classe :

Nom et Prénom du chef de famille :

Adresse :

.....
.....
.....

Conditions de vie socio-économiques

Parent/tuteur instruit : Oui /_ / Non /_ /

Participant vit avec ces parents : Oui /_ / Non /_ /

Présence d'électricité en famille : Oui /_ / Non /_ /

Utilisation de moustiquaire : Oui /_ / Non /_ /

Si oui est elle imprégnée d'insecticide : Oui /_ / Non /_ /

Utilisation d'autres mesures de protection : Oui /_ / Non /_ /

Si oui décrire :

Rempli par (initiales) :

Date :...../...../.....

Vérifié par (initiales) :

Date :...../...../.....



PID :

Sc :

II. CRITERES D'INCLUSION ET NON INCLUSION

Critères d'inclusion :

- | | | |
|--|----------|----------|
| 1. Enfant âgés de 6 à 15 ans ; | Oui /_ / | Non /_ / |
| 2. Inscrit à l'école fondamentale de Sirakoro-Mèguètana ; | Oui /_ / | Non /_ / |
| 3. Disponible et apte à faire les visites de suivi ; | Oui /_ / | Non /_ / |
| 4. Absence de signes généraux de danger (inaptitude de boire, vomissements incoercibles, antécédent de convulsion, léthargie, impossibilité de s'asseoir sans aide) ou d'autres signes de paludisme sévère et compliqué à <i>P. falciparum</i> selon les critères de l'OMS | Oui /_ / | Non /_ / |
| 5. Obtention du consentement éclairé des parents ou tuteur de l'enfant | Oui /_ / | Non /_ / |
| 6. Absence d'antécédent déclaré de réaction d'hypersensibilité aux médicaments utilisés ; | Oui /_ / | Non /_ / |

Critères de non inclusion :

- | | | |
|---|----------|----------|
| 1. Présence d'anomalies biologiques mises en évidence pendant le dépistage | Oui /_ / | Non /_ / |
| 2. Présence d'une maladie aiguë quelconque | Oui /_ / | Non /_ / |
| 3. Présence de maladies chroniques (diabète, hypertension artérielle etc.) ; | Oui /_ / | Non /_ / |
| 4. Présence d'une grossesse clinique ou révélée par un test biologique | Oui /_ / | Non /_ / |
| 5. Prise d'antipaludéens (CTA ou autres) dans les 15 jours qui précèdent l'enrôlement | Oui /_ / | Non /_ / |

Rempli par (initiales) :

Date :/...../.....

Vérifié par (initiales) :

Date :/...../.....

PID :

Sc :

Numéro de visite : /...../ 1=Screening 2=Inclusion 3=Visite régulière/prévue 4=Visite imprévue

Date de visite :/...../.....

III RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

EXAMEN CLINIQUE

1. Interrogatoire :

- | | | |
|-------------------------|------------------------------|--|
| a. Fièvre/frissons | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| b. Céphalées | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| c. Vomissements | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| d. Nausées | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| e. Myalgies/courbatures | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| f. Diarrhées | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| g. Douleur abdominale | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| h. Signes respiratoires | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| i. Absentéisme scolaire | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non si oui donnez les raisons : |
-
.....
.....

2. Examen physique

- a. Poids :...../kg b. Température axillaire :.....°C
- c. TA :...../.....mm Hg d. Pouls :...../mn e. Fréq respiratoire :...../mn
- f. Indice Splénique (Score de Hackett) :.....
- g. Ictère conjonctival oui non
- h. Pâleur oui non
- i. Déshydratation oui non

3. A l'auscultation :

- j. Signes Respiratoires.....
- k. Signes cardiaques :.....
- l. Autres (à préciser).....
.....

Rempli par (initiales) :.....

Date :...../...../.....

Vérifié par (initiales) :.....

Date :...../...../.....

PID :

Sc :

IV ADMINISTRATION D'AS-AQ : Si Administration mensuelle d'AS-AQ Préciser :

- | | |
|--|---|
| 1. Mois : /___/ # (1, 2, 3 et 4) | 2. Date de prise :/...../..... |
| 3. Jour de prise : /___/ # (0, 1 et 2) | 4. Dose d'AS-AQ :-...../mg |
| 5. Heure de prise : | 6. Nombre de cp : |
| 7. Heure éventuelle ré-administration : | |
| 8. Dose ré-administration (Eventuelle) :-..... mg | |

V. EFFETS SECONDAIRES CONSTATES APRES L'ADMINISTRATION DU MEDICAMENT :

1. Evénements indésirables

Vomissements	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade :	/___/
Nausées	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade :	/___/
Céphalée	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade :	/___/
Anorexie	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade :	/___/
Diarrhées	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade :	/___/
Courbatures	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade :	/___/
Myalgies	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade :	/___/
Somnolence	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade :	/___/
Vertiges	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade :	/___/
Prurit	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade :	/___/
Autres (à préciser)			Grade :	/___/

Grade : 1=léger (facilement toléré n'interfère pas avec l'activité quotidienne) 2= modéré (interfère avec l'activité quotidienne) 3= sévère (empêche l'activité quotidienne)

2. Signes particuliers constatés à l'examen physique du patient:

Hépatomégalie	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Index :
Ictère conjonctival	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade :	/___/
Pâleur	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade :	/___/
Lésions de grattage	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Grade :	/___/
Autres (à préciser)			Grade :	/___/

Grade : 1=léger 2= modéré 3= sévère (jugement du clinicien)

3. Evénement indésirable grave constaté après l'administration du médicament

Décrire:.....

Rempli par (initiales) :

Date :/...../.....

Vérifié par (initiales) :

Date :/...../.....

PID:

Sc :

Numéro de visite /...../ 1=Screening 2=Inclusion 3=Visite régulière/prévue Visite imprévue

Date de visite :...../...../.....

VI FICHE DE LABORATOIRE

1. Episode de Paludisme oui non
1. aSi épisode de paludisme préciser le nombre d'épisode /___/

Résultats des examens de laboratoire :

2. Goutte épaisse :...../mm³ Gamétocytes :...../mm³
3. Espèces de *Plasmodium*:
Pf..... *Pm* :.....
Po..... *Pv*.....
4. Tx d'Hb :/g/dl
5. Confettis : oui non
6. TDR positif oui non

7. Autres examens :

.....
.....
.....
.....
.....

Rempli par (initiales) :.....

Date :...../...../.....

Vérifié par (initiales) :.....

Date :...../...../.....

PID:

Sc :

VII ARRET DE PARTICIPATION A L'ETUDE DU PATIENT

1. Date de l'arrêt :.... /...../.....

2. Motifs de l'arrêt :

- 2.a Volontairement sans autres causes données par le consentant /.../
- 2.b Sur constatation d'effets secondaires liés au médicament /.../
- 2.c Non respect du protocole /.../
- 2.d Déménagement ou changement d'école hors de la zone de l'étude /.../
- 2.e Maladie grave survenue au cours de l'étude non liée au médicament /.../
- 2.f Inaptitude non liée au médicament survenue au cours de l'étude ne permettant pas le suivi du patient /.../

2.g Autres raisons à préciser :.....
.....
.....
.....

Signature de l'investigateur Principal

Annexe 2 : fiche de consentement

Annexe- 1 Note d'information pour les parents, la famille ou le tuteur des enfants

Titre : Essai randomisé ouvert pour évaluer de l'efficacité l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana, Mali.

Chercheur Principal : Mahamadou A Thera M.D. M.P.H, Tel : 223-20 22 81 09

Co-chercheur Principal : Abdoulaye K. Kone M.D. MSc, Tel : 223-2022 81 09

Version et date : 1.1 du 25 juillet 2013

Sponsor de l'étude USTTB, Pr Ouateni Diallo, Vice-Recteur,

Contact : ouateni@yahoo.fr

Tel : +223 6678 2941

Financement de l'étude (CNRST) Centre National de la Recherche Scientifique et Technologique

Ngolonina Niaréla, Bamako - Mali BP 3052 Mali

Tel : +223 2021 9085 ; <http://cnsrt.edu.gouv.ml>

Réseau Ouest Africain d'Excellence contre la Tuberculose, le Paludisme et le SIDA (WANETAM)

Site : Sirakoro-Meguetana, Bamako, Mali

Nous invitons votre enfant à participer à une étude sponsorisée par le Centre National de la Recherche Scientifique et Technologique (CNRST) de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB), Mali et le Réseau Ouest Africain d'Excellence contre la Tuberculose, le SIDA et le Paludisme. (WANETAM). C'est important que vous soyez informé sur l'étude si vous désirez que votre enfant y participe.

Efficacité de l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana, Mali

Le paludisme est une maladie causée par un petit parasite. Ce parasite peut pénétrer dans le corps lorsque le moustique vous pique. Il peut causer de la fièvre, des maux de tête, des courbatures, et des faiblesses. Si un traitement n'est pas entrepris la personne peut être gravement malade surtout si c'est un enfant. Si le paludisme est traité avec des médicaments adéquats, il peut être guéri complètement, mais certains microbes du paludisme peuvent devenir résistants à ces médicaments.

Buts : L'objectif de cette étude est de mesurer l'impact de l'administration mensuelle d'une dose de traitement d'un médicament antipaludique dans le but de prévenir la survenue du paludisme chez les élèves de l'école de Sirakoro-Meguetana.

Cette étude durera six mois. La durée de participation de votre enfant sera environ de 6 mois. Nous estimons inclure 200 enfants âgés de 6 à 15 ans inscrits à l'école pour cette étude.

Si vous acceptez que votre enfant participe à cette étude, nous l'examinerons et ferons des examens de laboratoire sur son sang. Cela durera environ 15 mn. Les groupes seront choisis au hasard. Ils sont au nombre de deux : le premier groupe recevra une fois par mois pendant quatre mois successifs, un médicament antipaludique dénommé artésunate-amodiaquine. Le deuxième groupe sera le bras témoin. Dans les deux groupes, il y aura une surveillance permettant d'identifier et de traiter tous les cas de paludisme maladie survenant pendant la période de l'étude. Nous espérons que le médicament artésunate-amodiaquine réduise le nombre de nouveaux cas de paludisme. Ce médicament est autorisé au Mali et recommandé par le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), dans le traitement du paludisme simple au Mali. Après la prise du médicament nous suivrons les enfants aux J0, J1, et J2, ensuite chaque mois l'enfant sera vu par les médecins jusqu'à la fin de la saison de transmission. A chaque visite, nous effectuerons des prélèvements de sang à la recherche de parasites et à la recherche de l'anémie. Nous poserons aussi quelques questions sur l'état de santé et sur les conditions sociodémographiques, et économiques de l'enfant. A l'école nous poserons des questions aux maîtres sur les résultats scolaires de l'enfant ainsi que sa présence aux cours. En cas de paludisme dans les deux bras de l'étude, les enfants seront traités par le médicament recommandé par le PNL, la combinaison Artemether-Luméfantine. Si l'Artemether-

Luméfántrine n'est pas efficace, alors nous utiliserons d'autres médicaments antipaludiques conformément aux recommandations du PNLN.

Au moment de la prise de sang pour la recherche des germes du paludisme, nous récupérerons quelques gouttes de sang sur du papier buvard. Nous stockerons en partie ces échantillons pour faire des évaluations éventuelles dans le futur. Vous avez le droit de demander à détruire les échantillons à tout moment si vous le voulez.

Risques : Les risques associés à cette étude : le médicament peut causer des troubles dont les plus courants avec l'amodiaquine et la luméfántrine sont les embarras gastriques, les vomissements ou la diarrhée. L'amodiaquine peut provoquer des vertiges pendant que l'artésunate a très peu d'effets secondaires parmi lesquels on peut citer les embarras gastriques. Habituellement ces effets secondaires ne sont que mineurs et disparaissent sans traitement. Très rarement on rencontre des effets adverses graves comme c'est le cas aussi avec la sulfadoxine-pyriméthamine. Ces effets concernent les douleurs abdominales et les réactions cutanées. L'apparition de ces effets conduira à l'arrêt du traitement et nous recommanderons de traiter l'enfant avec un médicament différent. Vous pouvez venir avec l'enfant à tout moment en cas de détérioration de son état de santé ou en cas de survenue d'effets secondaires à nos médicaments. Cela est valable même si vous n'êtes pas convoqué ce jour-là. Il y a toujours un médecin pour assurer la prise en charge de l'enfant. Le prélèvement de sang cause rarement de saignement, d'évanouissement ou d'infection. Nous nettoierons les doigts de l'enfant avec de l'alcool à 70° avant de le piquer pour la prise de sang, et nous utiliserons des aiguilles à usage unique.

Bénéfices :

Nous fournirons gratuitement le traitement complet pour le paludisme, l'anémie, les parasitoses digestives, la diarrhée, la pneumonie. Votre enfant sera suivi pendant 6 mois par l'équipe de recherche qui est présente tous les jours pour la circonstance. Chaque fois que l'enfant tombera malade, vous pourrez le conduire au centre, même la nuit ou pendant les week-ends. Vous pouvez ne pas accepter la participation de votre enfant à l'étude. Dans ce cas l'enfant sera vu par le personnel du centre de santé au niveau duquel il recevra la prise en charge conformément aux directives du Ministère de la santé et du PNLN



Alternative à la participation : La participation à l'étude est entièrement volontaire. Que votre enfant soit inclus ou non, l'offre des soins de santé est permanent au centre de santé de référence.

Mesure de confidentialité : Les informations relatives à la participation de votre enfant à cette étude sont confidentielles. Dans tous les rapports les participants seront référencés uniquement par le numéro d'identification. Les résultats pourront être publiés dans des revues médicales ou au cours de rencontres scientifiques mais le nom de votre enfant n'apparaîtra pas et les informations spécifiques obtenues sur votre enfant ne seront partagées qu'avec les chercheurs autorisés. L'accès aux dossiers de l'étude de votre enfant sera limité aux chercheurs autorisés de notre équipe et tous les dossiers contenant une information permettant d'identifier votre enfant seront gardés dans des cantines fermées à clé.

Vous recevrez une copie signée de ce formulaire de consentement. Le nom de chaque participant, son adresse et les dates de sa participation à cette étude seront conservés de façon spécifique et strictement confidentielle dans une salle sécurisée. Cette précaution permettra aux chercheurs de vous contacter au sujet de votre enfant à l'avenir en cas de besoin. Les promoteurs de l'étude pourraient également souhaiter voir le dossier de votre enfant.

Droit de retrait : Vous pouvez décider de l'arrêt de la participation de votre enfant à cette étude à tout moment.

Compensation: Vous ne recevrez pas de compensation du fait de la participation de votre enfant.

Avez-vous des questions au sujet de la participation à l'étude ?

Nous espérons vous avoir suffisamment expliqué les procédures de l'étude. Si vous avez cependant quelques interrogations, vous pouvez demander des explications au Président du Comité d'éthique de la FMPOS, le Pr Mamadou M. Keita (téléphone : 66.72.20.22), aux

Efficacité de l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana, Mali

médecins de l'équipe, ou au médecin investigateur principal de l'étude qui est le Pr Agrégé Mahamadou A. Thera (téléphone : 76.10.52.89) pour des questions relatives à cette recherche.

Coordonnateur de l'étude :

Pr Ogobara K.Doumbo. *DEAP-FMPOS de Bamako-Mali*

UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO
Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS)
BP : 1805, Tél. : (223) 20 -22 -52-77 – Fax : (223) 20-22-96-58 – Bamako, Mali

Le Comité d'Ethique Institutionnel de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Annexe-2 Consentement/Assentiment libre, éclairé et volontaire du participant, et du parent ou du tuteur de l'enfant

Participation à une étude clinique: déclaration écrite de consentement du patient

Patient No :

--	--	--

- *Veillez lire attentivement ce formulaire.*
- *Pour toute explication ou toute information complémentaire, n'hésitez pas à poser des questions.*

Titre de l'étude : Essai randomisé ouvert pour évaluer l'efficacité l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana, Mali.

Je soussigné,

Nom du parent/tuteur : _____

Prénoms

Nom

Relation avec le participant : _____

Nom du participant : _____

Prénoms

Nom

Age du participant : _____ / ans

Domicilié(e) :

.....
.....

Efficacité de l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana, Mali

J'ai pris part aux discussions sur cette étude et mes questions ont été répondues. J'atteste donner volontairement mon consentement pour ma participation (la participation de mon enfant) à cette étude intitulée : «Essai randomisé ouvert pour évaluer l'efficacité de l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana, Mali »

Efficacité de l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana, Mali

Assentiment : Participants âgés de 13 -17 ans.

J'accepte de participer à l'étude :

[] Oui [] Non

Empreinte digitale ou
Signature du participant

Date : ____/____/____
 jj *mm* *aa*

Consentement

J'accepte que mon enfant participe à l'étude :

[] Oui [] Non

Empreinte digitale ou
Signature du parent/tuteur

Date : ____/____/____
 jj *mm* *aa*

Signature du Chercheur

Date : ____/____/____
 jj *mm* *aa*

Prénoms et Nom du Chercheur

Efficacité de l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana, Mali

A compléter si le participant est illettré :

Témoignage de l'interview du consentement :

Je soussigné, déclare avoir été témoin de l'administration du consentement éclairé pour la participation à l'étude ci-dessus nommée dans ce document. J'atteste qu'à la date indiquée à côté de ma signature, le contenu du formulaire de consentement et le résumé écrit ont été expliqués au parent/tuteur du participant et que le parent/tuteur du participant a indiqué que ses questions et inquiétudes ont été répondues de façon appropriée. Je témoigne que le parent/tuteur de l'enfant a signé le formulaire de consentement ou a apposé son empreinte digitale en annexe de son nom.

Nom du témoin : _____

Signature du témoin : _____

Date: _____ / _____ / _____
jj mm aa

FICHE SIGNALÉTIQUE:

Nom : TANGARA **Prénom :** Bourama

Nationalité : Malienne

Année de soutenance : 2015 **Ville de soutenance :** Bamako

Titre : Efficacité de l'Artésunate-Amodiaquine en chimio-prévention du paludisme saisonnier en milieu scolaire périurbain de Bamako, à Sirakoro-Meguetana, Mali

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

Secteur d'intérêt : Parasitologie, Epidémiologie

Résumé

Le paludisme reste encore de nos jours un problème majeur de santé publique dans le monde. Le paludisme et ses effets collatéraux négatifs sur la performance scolaire peuvent être prévenus en adoptant une stratégie CPS en milieu scolaire. Le but de l'étude était d'évaluer l'efficacité de l'ASAQ administré en chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS) pendant une saison de transmission du paludisme, chez les enfants de 6-15 ans en milieu scolaire périurbain.

IL s'agissait d'une étude randomisée, ouverte, qui comparait l'ASAQ en CPS associé à la prise en charge standard et la prise en charge standard seule. Deux cent (200) élèves ont été inclus dans l'étude. Les enfants étaient répartis au hasard en deux bras de 100, un bras a reçu l'ASAQ en CPS et l'autre bras a fait l'objet de la prise en charge standard du paludisme recommandé par le PNLP (diagnostic prompt et traitement adéquat à l'aide de CTAs). L'ASAQ a été administré pendant 3 jours (J0, J1, J2) durant 4 mois successifs. L'étude a duré 6 mois, d'octobre 2013 à Avril 2014.

Au terme de notre étude, nous avons eu 21 cas de paludisme clinique pour le bras ASAQ - contre 3 cas de paludisme simple pour le bras ASAQ + soit une efficacité protectrice de 86% contre le paludisme clinique par l'ASAQ et 36 cas de paludisme infection dans le bras ASAQ- contre 12cas dans le bras ASAQ+. Soit une efficacité protectrice de 67% ($p < 10^{-3}$).

L'ASAQ est efficace en CPS chez les enfants d'âge scolaire et assure une protection contre le paludisme simple et infection. C'est une bonne alternative à la molécule SP-AQ dans la CPS.

Abstract

Malaria is still a major public health problem worldwide. Malaria and its negative collateral effects on school performance can be prevented by adopting a SMC Strategy in school. The aim of the study was to evaluate the efficacy of ASAQ administered for Seasonal Malaria Chemoprevention (SMC) during one malaria transmission season in children aged 6-15 years in suburban schools.

It was a randomized, open study comparing ASAQ associated with standard care in SMC to standard care alone. Two hundred (200) students were included in the study. The children were randomized into two arms of 100, one arm had received ASAQ in SMC and the other arm the standard care for malaria recommended by the PNL (prompt diagnosis and adequate treatment using CTAs). ASAQ was administered 3 days (D0, D1, D2) during 4 successive months. The study lasted six months, from October 2013 to April 2014.

At the end of our study, we had 21 cases of clinical malaria in the arm ASAQ (-), against three cases of uncomplicated malaria in the arm ASAQ (+), 86% protective efficacy against clinical malaria by ASAQ and 36 cases of malaria infection in the arm ASAQ (-) against 12 cases in the arm ASAQ (+). Its protective efficacy was 67% ($p < 10^{-3}$).

ASAQ is effective in SMC among school children and provides a protection against uncomplicated malaria and infection. It could be a good alternative to SP-AQ for SMC.