

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

République du Mali  
*Un Peuple – Un But – Une Foi*

UNIVERSITE DES SCIENCES TECHNIQUES ET TECHNOLOGIES DE BAMAKO

FACULTE DE PHARMACIE

---

*Malaria Research & Training Center*

---

**Rapport**

Evaluation de la mise en œuvre de la Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier dans le district de Kita, Mali

*17 avril 2015*

Financé par

PMI- USAID à travers USAID/MCSP/Save the Children International

## Composition de l'Equipe

### Principal Investigateur

Alassane Dicko, MD, PhD  
*Malaria Research and Training Center (MRTC)*  
*Faculté de Pharmacie, Université de Sciences Techniques et Technologies de Bamako*  
*B.P. 1805; Bamako, Mali*  
*Tel: 2023-2022 7440*  
*Email: [adicko@icermali.org](mailto:adicko@icermali.org)*

### Co-Investigateurs

Issaka Sagara, MD, MSPH  
Fatou Diawara, MD, MPH  
Moctar Tounkara, MD, MPH  
Halimatou Diawara, MD, MPH  
Almahmoudou Mahamar, PharmD  
Mouctar Diallo, PhD  
Abdoulaye Djimde, Pharm PhD  
Ogobara Doumbo, MD, PhD  
*Malaria Research and Training Center*  
*Faculté de Médecine et d'Odonto-*  
*Stomatologie et Faculté de Pharmacie*  
*Université de Sciences Techniques et Technologies de Bamako*  
Jules Mihigo, MD, MPH  
*President's Malaria Initiative, Center for Disease Control and Prevention, Bamako, Mali*  
Aboubacar Sadou, MD, DTM&H  
*President's Malaria Initiative, United States Agency for International Development, Bamako, Mali*  
Erin Eckert, PhD, MPH  
*President's Malaria Initiative, United States Agency for International Development, Washington, DC*  
Laura Steinhardt, PhD, MPH  
*Malaria Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA*  
Beh Kamaté, MD, DIU épidémiologie, *Malaria Technical Advisor*  
Diakalia Kone, MD, MSc. Ph  
Barasson Diarra, MD  
*Programme National de Lutte contre le Paludisme;*  
*Bamako; Mali*

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

<b>AL</b>	Artéméther -lumefantrine
<b>ASC</b>	Agent de santé communautaire
<b>CPS</b>	Chimioprévention du paludisme saisonnier
<b>CSCOM</b>	Centre de Santé Communautaire
<b>EDS</b>	Enquête Démographique et de Santé
<b>FENASCOM</b>	Fédération Nationale des Associations de Santé Communautaire
<b>Hb</b>	Hémoglobine
<b>IC</b>	Intervalle de confiance
<b>MCHIP</b>	Maternal and Child Health Integrated Program (Programme Intégré de la Santé de la Mère et de l'Enfant)
<b>MRTC</b>	Malaria Research & Training Center (Centre de Formation et de Recherche sur le Paludisme)
<b>MSHP</b>	Ministère de la santé et de l'Hygiène Publique
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PCR</b>	Polymerase chain reaction (reaction de polymerase en chaine)
<b>PNLP</b>	Programme national de lutte contre le paludisme
<b>PMI</b>	US President's Malaria Initiative (Initiative du Président Américain pour la lutte contre le paludisme)
<b>SLIS</b>	System Local d'Information Sanitaire
<b>SP-AQ</b>	Sulfadoxine-pyrimethamine + Amodiaquine
<b>TDR</b>	Test de Diagnostic Rapide

# TABLE DES MATIERES

RESUME .....	5
INTRODUCTION.....	7
Justification de l'étude.....	8
OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	8
Objectifs principaux.....	8
Objectifs secondaires.....	9
METHODES .....	9
Cadre de l'étude .....	9
Schéma de l'étude .....	9
Intervention .....	10
Evaluation.....	10
Tests de laboratoire.....	11
Taille de l'échantillon .....	11
Gestion et analyse des données.....	12
Aspects éthiques .....	12
RESULTATS.....	12
Couverture de la CPS .....	12
Adhésion et tolérance de la CPS .....	13
Enquêtes pré et post intervention .....	14
Evaluation de la morbidité palustre sur la base des données de routine.....	16
Analyse des coûts de la mise en œuvre de CPS .....	16
DISCUSSIONS ET CONCLUSIONS .....	17
RECOMMANDATIONS.....	18
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	37

## RESUME

La chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) est une nouvelle stratégie de lutte contre le paludisme recommandée par l'OMS en Mars 2012 pour les pays de la zone du sahel, comme le Mali. Les essais cliniques ont montré qu'elle réduit de façon substantielle le risque de paludisme infection et maladie ainsi que l'anémie. Le programme national de lutte contre le paludisme au Mali a adopté la CPS comme politique nationale en 2012 avec des plans d'intensification pour une couverture nationale d'ici 2015. L'Initiative du Président Américain de lutte contre le paludisme (PMI) soutient la mise en œuvre de la CPS notamment dans le district de Kita en 2014. Une évaluation a été effectuée par le MRTC pour investiguer l'acceptabilité et l'efficacité de la CPS dans des conditions pragmatiques de programmation de routine pour laquelle il n'existe actuellement peu de données disponibles.

La CPS a été mise en œuvre dans le district de Kita, et le district de Bafoulabé contiguë au district de Kita dans la région de Kayes a servi de district contrôle. Elle a consisté à l'administration de la SP +AQ à un mois d'intervalle aux enfants de 3-59 mois dans le district de Kita en Août, Septembre, Octobre, et Novembre 2014. La mise en œuvre de la CPS a été réalisée par les structures de santé avec l'appui de USAID/MCSP / Save the Children International sur financement de PMI/ USAID. La détermination de la couverture de la CPS, l'adhésion aux traitements, l'évaluation de la fréquence des effets secondaires, l'impact sur l'infection palustre et l'anémie ont été effectués.

L'enquête sur la couverture de la CPS a porté sur 1141 enfants. Sur la base de l'interview des parents, la proportion des enfants ayant reçu au moins la dose du premier jour par l'agent de santé était de 84%, mais le taux a diminué progressivement aux passages suivant et était de 67% au quatrième passage. Les doses de médicaments pour les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> jours ont été remises aux parents dans plus de 99% des cas. Les raisons principales des non administration de la CPS étaient le voyage ou le déplacement (43%) suivies de la non-information des parents (38%).

Les enquêtes concernant l'adhésion et les effets secondaires de la CPS ont porté au total sur 911 enfants au cours des quatre passages de la CPS. En moyenne, 91% des enfants au total ont été vu par l'agent de santé au cours du passage CPS. A chaque passage 95% ou plus des enfants vus ont reçu la carte CPS. La prise des médicaments de la CPS a été notée sur la carte CPS dans 97% ou plus. En moyenne selon les parents, 97,5% des enfants ont reçu la dose d'amodiaquine du 2<sup>ème</sup> jour et 95% ont reçu celle du 3<sup>ème</sup> jour. La raison principale de n'avoir pas donné le médicament au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> jours était l'oubli (86% et 74% respectivement). La dose de médicaments de la CPS du premier jour a été vomie/rejetée en moyenne dans 21% des cas, celle du 2<sup>ème</sup> jour dans 6% des cas et celle du 3<sup>ème</sup> jour dans 6,5% des cas. La CPS était bien tolérée. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont la diarrhée et les vomissements dans 8% et 5% des cas respectivement. Au total, 99,9% des parents des enfants enquêtés considéraient que la CPS est bonne ou très bonne et 99% ont rapporté que la CPS doit continuer. La proportion des enfants utilisant les moustiquaires imprégnées d'insecticide était restée supérieure ou égale à 96% au cours de la période d'intervention de la CPS.

Les prévalences de l'infection palustre étaient comparables dans les deux zones avant l'intervention (24,1% à Kita versus 30, 5% à Bafoulabé,  $p = 0,32$ ). Les prévalences de l'infection palustre ont été comparables dans les deux districts avant la CPS, mais à la fin de

la période d'intervention, la prévalence de l'infection palustre était de 46% dans la zone de contrôle contre 18% dans la zone d'intervention, soit une réduction de 66% de l'odds de l'infection palustre dans la zone d'intervention (OR de l'écart des différences = 0,34 ; IC à 95% 0,20- 0,62). Les prévalences de l'anémie définie comme un taux d'hémoglobine < 11 g/dL étaient comparables dans les deux zones avant le début de l'intervention (61% versus 62,7%, p = 0,73). A la fin de la période d'intervention, la prévalence de l'anémie était de 68,9% dans la zone de contrôle contre 49,3% dans la zone d'intervention, soit une réduction de 53% de l'odds de l'anémie dans la zone d'intervention (OR de l'écart des différences = 0,47, IC à 95% 0,26- 0,87, p=0,019). Les mêmes tendances sont observées pour l'anémie modérée définie comme un taux d'hémoglobine < 8 g/dL avec une réduction de 74% de l'odds dans la zone d'intervention (OR de l'écart des différences = 0,26, IC à 95% 0,11- 0,65, p=0,005). Les prévalences du paludisme maladie défini comme la température axillaire  $\geq$  37,5°C et la présence de formes asexuées de parasites du paludisme à la goutte épaisse étaient comparables dans les deux districts avant le début de la période d'intervention (2,4% versus 1,9%, p = 0,75). A la fin de la période d'intervention, la prévalence du paludisme maladie était significativement plus basse dans la zone d'intervention que dans la zone contrôle (0,5% versus 2,1%) correspondant à une réduction de l'odds du paludisme maladie de 75% (OR de l'écart des différences = 0,25 ; IC à 95% 0,07-0,82, p = 0,02).

Les fréquences de des mutations individuelles (dhfr51, dhfr59 et dhfr108, dhps437 et dhps540, pfcr176, pfmdr1-86) et mutations groupées (triple mutations dhfr (dhfr 51 + dhfr59 + dhfr108) et quintuple mutations (triple mutation dhfr + mutations dhps437 et dhps540) étaient comparables entre les districts avant et après la mise en œuvre de la CPS. Les fréquences de la mutation dhps540 (largement inférieur à 50%), celle de Pfmdr1-86Y et de quintuples mutants observées dans cette population restaient en faveur à l'utilisation SP+AQ en traitement préventif contre le palustre à *P. falciparum* dans ces zones.

Les données de routine du SLIS se sont révélées très incomplètes avec des données manquantes pour plusieurs semaines. Nous avons utilisé les données collectées par nos équipes dans les aires de santé sélectionnées au hasard à Kita et à Bafoulabé. Au total dans les localités enquêtées à Kita, par rapport à 2013, le nombre de cas de paludisme simples confirmés pendant la saison de transmission de 2014 a diminué de 61% alors qu'à Bafoulabé on a observé une augmentation de 23%. Le nombre de cas paludisme grave a également diminué de 72% à Kita pendant la saison de transmission de 2014 par rapport à 2013, alors qu'à Bafoulabé elle a augmenté de plus 123%.

Le coût financier total de la mise en œuvre de CPS dans le district de Kita était 148 438 648 FCFA. L'essentiel des coûts était lié à la distribution et au coût des médicaments de la CPS, représentant respectivement 40% et 38% du coût financier total. Le coût économique d'un enfant complètement couvert (qui a reçu les 4 passages de l'année) est estimé à 1 507 FCFA. En moyenne, cela représente 377 F CFA par enfant et par passage.

En conclusion, au total, la mise en œuvre de la CPS est associée à une réduction substantielle des infections palustres, des cas de paludisme simples et graves et de l'anémie dans le district d'intervention. Les taux de couverture sur la base de l'interview variaient de 67% à 84% en fonction des passages. La CPS étaient bien tolérée avec un coût moyen par enfant et par passage de 377 FCFA. Le niveau des marqueurs moléculaires de résistance restaient basse et en faveur favorable à l'utilisation de la SP ou de la SP+AQ dans les zones, au moins après la première année de CPS.

## INTRODUCTION

La chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) est une nouvelle stratégie de lutte contre le paludisme recommandée par l'OMS en Mars 2012 pour les pays de la zone du sahel. Elle consiste à l'administration de doses thérapeutiques de médicaments antipaludiques (SP + Amodiaquine) à un mois d'intervalle pendant la saison de haute transmission du paludisme. Spécifiquement la politique de l'OMS recommande la CPS pour les enfants âgés de 3 et 59 mois vivant dans les zones de haute transmission saisonnière, dans les régions du Sahel [1]. Le schéma thérapeutique approuvé est la SP + AQ donné à un mois d'intervalle jusqu'à 4 mois par saison.

Le programme national de lutte contre le paludisme au Mali a adopté la CPS comme politique nationale en 2012 avec des plans d'intensification pour une couverture nationale d'ici 2015. Au Mali le paludisme est la première cause de mortalité et de morbidité, chez les enfants de moins de 5 ans. Selon l'enquête démographique et de santé (EDS) de 2012 [2], la prévalence de la parasitémie chez les enfants de moins de 5 ans est de 52%.

Les essais cliniques au Mali et au Burkina Faso, ont montré un fort effet protecteur de la CPS [3,4]. En effet les accès palustres, l'infection palustre et les épisodes de paludisme grave et compliqués ont été réduits de plus de 80% au Mali [3]. Prises ensemble, ces essais cliniques effectués au Mali, Sénégal et au Burkina ont montré que la CPS était à 78% (95% IC: [69 ; 84],  $p < 0.001$ ) efficace contre le paludisme clinique et 61% (95% IC: [15 ; 82],  $p = 0.02$ ) contre le paludisme sévère même dans les zones avec une couverture élevée en moustiquaires [5]. Ces effets sur la morbidité et la mortalité ont incité l'OMS à publier une nouvelle directive de politique recommandant l'utilisation de la chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS : le nouveau nom pour cette stratégie) comme une stratégie de contrôle efficace du paludisme pour les zones de forte transmission saisonnière. Spécifiquement la politique de l'OMS recommande la CPS pour les enfants âgés de 3 et 59 mois vivant dans les zones de haute transmission saisonnière, dans les régions du Sahel en Afrique de l'Ouest où une résistance élevée à l'AQ ou la SP n'a pas été enregistrée [1]. Le schéma thérapeutique approuvé est la SP + AQ donné à un mois d'intervalle pour pas plus de 4 mois par saison. L'OMS ne spécifie pas les aspects de programmation (pragmatique) de l'intervention excepté qu'il doit être délivré avec la plateforme communautaire existante. L'OMS fait des recommandations pour la conduite d'une recherche additionnelle pour répondre aux questions concernant les stratégies de dose optimale et d'impact sur la transmission du paludisme, l'immunité acquise et le développement de résistance à un ou tous les médicaments. Des inquiétudes à propos de la mise en œuvre à grande échelle de la CPS conduisant à la sélection de marqueurs de résistance aux anti-folates ont été soulevées [6]. Plusieurs études antérieures ont montré une augmentation à court terme de la résistance des marqueurs anti-folates après la mise en œuvre de la CPS [3,7]. L'OMS recommande que dans les zones où la CPS a été mise en œuvre, une surveillance de résistance aux médicaments doit être appuyée ou instaurée [1].

### ***Justification de l'étude***

La CPS est une intervention relativement nouvelle supportée par PMI. Aussi bien au Mali qu'au Sénégal l'équipe de PMI a été approchée pour soutenir dans le déploiement de l'intervention dans les districts sélectionnés. Pour informer les décisions concernant de futurs soutiens de PMI pour la CPS, l'équipe de PMI du Mali propose d'entreprendre une évaluation rigoureuse de son programme de CPS, mise en œuvre à travers les systèmes de santé de routine, dans un district pilote. L'intérêt de cette évaluation est de mesurer si la couverture et l'adhésion pendant toute la période de mise en œuvre peuvent être maintenues à des niveaux suffisants pour réduire la morbidité et la mortalité des enfants comme les essais cliniques l'ont suggéré. En outre, l'évaluation de PMI inclura aussi une composante pour examiner les coûts supplémentaires de la CPS comparés à ceux de la mise en œuvre normale du programme.

Les résultats de cette évaluation fourniront des informations précieuses au PNLP et au MSHP pour les bases de la prise de décisions autour de la mise à échelle. Cette évaluation contribuera aussi à la compréhension de la CPS comme intervention efficace pouvant être ajoutée comme une composante au programme national sans être un poids supplémentaire indu au système de santé existant.

Cette étude avait pour objectif d'investiguer l'acceptabilité et l'efficacité de la CPS dans des conditions pragmatiques de programmation de routine pour laquelle il n'existe actuellement peu de données disponibles.

## **OBJECTIFS**

### **Objectifs de l'étude**

#### ***Objectifs principaux***

- Evaluer si la CPS atteint les niveaux nécessaires d'efficacité quant à la couverture et à l'adhésion dans les conditions pragmatiques de programmation habituelle de routine.
- Evaluer si l'effet de la CPS réduit l'infection palustre et l'anémie dans les conditions pragmatiques de programmation habituelle de routine.

Ces objectifs étaient à mesurer à travers :

- la couverture de la CPS dans le district visé ;
- l'adhésion à la CPS des agents de santé quant à l'administration du médicament pour chacun des quatre tours (passages) de la CPS ;

- la réduction de la parasitémie et de l'anémie dans le district pilote par rapport au district contrôle ;

### ***Objectifs secondaires***

1. Déterminer l'apport de la CPS sur la réduction de la morbidité liée au paludisme dans le district de Kita par rapport au district contrôle de Bafoulabe ;
2. Déterminer l'apport de la CPS dans la réduction du paludisme sévère ;
3. Déterminer l'apport de la CPS sur la réduction des décès hospitaliers ;
4. Evaluer l'évolution de la fréquence des marqueurs moléculaires de résistance aux médicaments comme conséquence de la CPS ;
5. Analyser le coût de la CPS sur le système de santé par rapport à la gestion des cas en routine à partir des documents financiers existants.

## **METHODES**

### ***Cadre de l'étude***

La CPS a été mise en œuvre dans le district de Kita, à l'ouest de la région de Kayes au Mali en 2014. Le district de Bafoulabe contiguë au district de Kita dans la région de Kayes a servi de contrôle. Kita est situé à peu près à 180 kilomètres au nord de la capitale Bamako. Kita a un hôpital de district, 47 centres de santé communautaire (CSCOM) et 72 agents de santé communautaire (ASC). La population de Kita est estimée à 516 649 habitants environ en 2014 avec environ 77 497 enfants âgés de 3 à 59 mois. Le choix de Kita a été fait par le Programme National de Lutte contre le Paludisme. Comme Kita, Bafoulabé est une zone de forte transmission du paludisme. Le choix de Bafoulabé a été motivé par le fait qu'il est frontalier de Kita avec approximativement les mêmes caractéristiques géographiques, populationnelles et de mode de vie que ce dernier. En plus la CPS n'a pas été mise en œuvre en 2014 et ne le sera probablement pas en 2015 à cause des contraintes de financement. Bafoulabé a un hôpital de district, 24 centres de santé communautaire. La population était estimée à 152 976 habitants en 2014 avec 22 946 enfants âgés de 3 à 59.

### ***Schéma de l'étude***

Pour cette recherche opérationnelle un schéma pré et post non randomisé avec un district d'intervention et un district de contrôle a été utilisé. Le district d'intervention de la CPS était Kita, le district contrôle était Bafoulabe. L'évaluation de la CPS décrite ici va comparer les données collectées à Kita à des données similaires collectées à Bafoulabé, un district avoisinant de Kita dans la région de Kayes où le PNLP n'a pas soutenu la CPS.

### ***Intervention***

La CPS à Kita a consisté à l'administration de la SP+AQ à un mois d'intervalle aux enfants de 3-59 mois en Août, Septembre, Octobre, Novembre 2014. La mise en œuvre de la CPS a été réalisée par les structures de santé avec l'appui de MCSP / Save the Children sur financement de PMI/ USAID en utilisant la stratégie de distribution à Point Fixe par les agents de santé communautaires. La supervision était assurée par les chefs de postes médicaux, l'équipe cadre du district, le niveau régional et le niveau national (constitué par le PNLP, FENASCOM, MSCP). Le district de Bafoulabe où la CPS n'a pas été mise en œuvre a servi de contrôle.

### ***Evaluation***

#### *Couverture de la CPS*

La couverture de la CPS a été évaluée par enquête transversale au mois de Décembre 2014 dans le district d'intervention par interview et collecte de l'information sur la carte CPS. Pour cette enquête d'évaluation de la couverture de la CPS, 15 localités supplémentaires ont été sélectionnées en plus des 15 déjà sélectionnées pour les enquêtes pré-post intervention soit un total de 30 localités à Kita.

#### *Adhérence*

Des enquêtes transversales ont été réalisées 4 - 7 jours après chacun des quatre passages pour évaluer l'adhésion quant à l'administration des médicaments de la CPS et déterminer la fréquence des effets secondaires dans le district d'intervention par interview. Les enquêtes d'adhésion ont été réalisées dans 10 localités tirées au sort parmi les 15 déjà sélectionnées pour les enquêtes pré-post intervention avec la sélection des ménages selon la méthode d'Henderson [8].

#### *Impact de la CPS sur l'anémie et de la parasitémie*

Des enquêtes transversales pré- post interventions ont été réalisées dans le district d'intervention et le district contrôle pour l'évaluation de l'impact de la CPS sur l'anémie et la parasitémie dans le district pilote par rapport au district contrôle. L'enquête pré-intervention a été réalisée en Juillet 2014 et l'enquête post-intervention en Décembre 2014, environ quatre semaines après le quatrième passage de la CPS en Novembre 2014. Au total 15 grappes (localités/ section d'énumération) ont été sélectionnées au hasard en utilisant la méthode probabilité proportionnelle à la taille de la population dans chacun des deux districts (30 au total dans deux districts). La méthode d'Henderson [8] a été utilisée pour la sélection des ménages avec environ 38 enfants âgés de 3-59 mois enquêtés dans les ménages sélectionnés dans chacune des localités.

Chaque enfant a fait l'objet d'un interrogatoire pour signes ou symptômes de maladies, un examen physique au besoin un prélèvement de sang par ponction capillaire pour une goutte épaisse/ frottis mince, le dosage du taux d'hémoglobine et sur le papier filtre pour les tests par PCR des marqueurs moléculaires de la résistance à la SP et AQ.

### *Impact sur la morbidité palustre et la mortalité*

L'impact sur la morbidité palustre et la mortalité a été évalué en utilisant les données de routine sur la morbidité palustre et la mortalité du système d'information sanitaire de routine dans le district d'intervention et dans le district contrôle. En vue d'évaluer la qualité des données de routine une enquête de contrôle de qualité a été effectuée en Février 2015. Au cours de cette enquête 9 localités ont été enquêtées à Kita et 7 à Bafoulabé.

### *Coûts*

Les rapports et budgets des partenaires et des structures de mise en œuvre de la CPS et des enquêtes dans les structures de santé ont été utilisés pour évaluer les coûts de la mise en œuvre de la CPS à Kita et la gestion de routine des cas.

### **Tests de laboratoire**

L'appareil Hemocue (Angelholm, Sweden) a été utilisé pour le dosage du taux d'hémoglobine.

La goutte épaisse et le frottis mince ont été réalisés pour les enfants qui ont participé à l'étude. Les lames ont été étiquetées par numéro d'identification unique de l'enfant avec la date. Les lames de goutte épaisse / frottis mince ont été colorées en utilisant du Giemsa, transportées et lues au MRTC à un grossissement de x1 000 pour identifier l'espèce et le stade de parasite et la densité parasitaire. La quantification de la parasitémie a été effectuée sur 200/leucocytes sur la base de 8000 leucocytes par  $\mu\text{L}$  de sang.

Les prélèvements de sang sur papiers filtres des sujets avec une goutte épaisse positive ont été analysés par PCR selon les méthodes pour détecter les marqueurs de résistance à la SP et AQ, notamment les mutations au niveau des codons 51, 59 et 108 du gène de la dhfr, 437 et 540 du gène de la dhps, 76 de gène Pfcr, et 86 du gène Pfm1, selon les méthodes déjà publiées [10, 11, 12]

### **Taille de l'échantillon**

#### *Enquêtes pré-post intervention*

Une revue Cochrane récente sur la CPS [9] a estimé que la CPS peut réduire la prévalence de parasitémie de 65%. Pour cette étude où une réduction de 40% de la parasitémie sera attendue (15% et 25% pendant le suivi) dans des conditions pragmatiques entre les districts CPS et non CPS avec un risque  $\alpha=0,05$ , une puissance de 80%, avec un effet de grappes = 2,0 et 10% de non-réponse, il y avait besoin de 556 enfants par district à enquêter.

### *Enquêtes d'adhésion*

En prévoyant un effet de grappe de 2,0 et 10% de non-réponse, un taux d'adhésion de 80%, avec un intervalle de confiance à 95% entre +/- 10%, on aura besoin d'enquêter 156 enfants. Pour atteindre cette taille de l'échantillon, 10 grappes ont été sélectionnées à Kita, et 20 ménages par grappe ont été enquêtés après chaque tour de la CPS.

### *Enquête de couverture*

En prévoyant un effet de grappe de 2,0 et 10% de non-réponse, un taux de couverture de 50%, avec un intervalle de confiance à 95%, une précision de 5%, on aura besoin d'enquêter d'au moins 840 enfants. Pour obtenir cette taille de l'échantillon, 30 grappes (localités /section d'énumération) ont été sélectionnées et 38 enfants ont été enquêtés dans chacune des grappes.

### ***Gestion et analyse des données***

Les données des enquêtes ont été collectées sur des questionnaires standardisés. Elles ont été saisies sur une base de données de MS Access et analysées sur Stata (version 12.1). Les données du système d'information de routine, la composante de surveillance passive ont été extraites électroniquement de la base de données du SLIS pour les districts d'intervention et de contrôle. Les comparaisons des proportions ont été ajustées pour l'échantillonnage en grappe, et pour les enquêtes pré-post intervention, les odds ratios ont été calculés en utilisant la méthode de l'écart des différences (difference-in-differences approach). Le niveau de signification était fixé à 5%.

### ***Aspects éthiques***

Le protocole de cette étude a été examiné et approuvé par le comité d'éthique de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie de l'Université de Bamako. Le consentement éclairé écrits des parents/tuteurs a été obtenu pour tous les participants.

## **RESULTS**

### **Couverture de la CPS**

Les proportions des enfants ayant reçu au moins la dose du premier jour par passage, en fonction des informations sur la carte CPS et/ou sur la base de l'interview des parents, sont résumées dans le Tableau I. L'enquête sur la couverture de la CPS a porté sur 1141 enfants en Kita âgés de 4 à 63 mois au moment de l'enquête en Décembre 2014. La carte CPS a été vue chez 70,5% des enfants. Sur la base de l'interview des parents, la proportion des enfants ayant reçu au moins la dose du premier jour par l'agent de santé était de 84%, mais le taux a diminué progressivement aux passages suivants et était de 67% au quatrième passage. La même tendance a été observée si on considère seulement les informations collectées sur la

base de la carte CPS associée ou non aux informations collectées sur la base de l'interview. Les doses de médicaments pour les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> jours ont été remises aux parents et administrés dans plus de 99% des cas (Tableau II), résultant à des taux de couverture en termes de proportions des enfants ayant reçu les trois jours de traitements par passage (Tableau III) similaires à celles de ceux qui avaient reçu le traitement du premier jour. Au total plus de 50% des enfants ont reçu les traitements des trois jours pendant les quatre passages de la CPS (Tableau IV). Les raisons principales des non administration de la CPS étaient le voyage ou le déplacement (43%) suivie de la non-information des parents (38%) (Tableau V).

### **Adhésion et tolérance de la CPS.**

Les enquêtés concernant l'adhésion et les effets secondaires de la CPS ont porté au total sur 911 enfants au cours des quatre passages de la CPS.

Les informations ont été collectées au près des mères dans plus de 85% des cas à chaque passage et dans 91% cas au total (Tableau VI). En moyenne, 91% des enfants au total ont été vu par l'agent de santé au cours du passage CPS (Tableau VII). Les raisons pour lesquelles les enfants n'ont pas été vus par l'agent de santé au cours du passage CPS ont été résumées dans le Tableau VIII. Les principales raisons étaient le voyage (19%), la non-disponibilité des parents (16%) suivi de la non disponibilité/parent trop occupé (17%) et l'oubli (13%). 95% ou plus des enfants vus ont reçu la carte CPS (Tableau IX). La prise de médicaments de la CPS a été notée sur la carte CPS dans 97% des cas ou plus (Tableau X). En moyenne selon les parents, 97,5% des enfants pour qui l'agent de santé a remis les médicaments du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> jour ont reçu la dose d'amodiaquine du 2<sup>ème</sup> jour et 95% ont reçu celle du 3<sup>ème</sup> jour (Tableau XI). La raison principale de n'avoir pas donné le médicament au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> jours était l'oubli avec 86% et 74% respectivement (Tableau XII). Il faut noter un cas (2,3%) où la dose du 3<sup>ème</sup> jour a été donnée à un autre enfant et un autre cas (2,3%) où elle a été gardée pour une autre maladie.

La dose de médicaments de la CPS du premier jour a été vomie/rejetée en moyenne dans 21% des cas, celle du 2<sup>ème</sup> jour dans 6% des cas et celle du 3<sup>ème</sup> jour dans 6,5% des cas (Tableau XIII).

#### *Tolérance de la CPS.*

Les fréquences des signes et symptômes après de la prise de CPS sont présentées en Tableau XIV. Au total les médicaments de la CPS étaient bien tolérés. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés ont été la diarrhée et les vomissements dans 8% et 5% des cas respectivement. A noter que les démangeaisons ont été rapportées dans 1,7% des cas.

Dans environ trois quarts des cas (74%), les parents considéraient que les signes et symptômes rapportés étaient liés à la prise des médicaments de la CPS (Tableau XV).

#### *Opinions des parents des enfants concernant la CPS.*

Au total, 99,9% des parents des enfants enquêtés considéraient que la CPS est bonne ou très bonne (Tableau XVI). Cette dernière modalité était l'avis des deux tiers des parents des enfants enquêtés. Les principales raisons de ces opinions favorables étaient: i) la CPS prévient, lutte ou protège contre le paludisme selon 60% des parents des enfants enquêtés; ii) améliore la santé selon 34% des parents des enfants enquêtés (Tableau XVII). Au total 99% des parents pensaient que la CPS devrait continuer (Tableau XVIII).

#### *Utilisation des moustiquaires.*

Les proportions des enfants utilisant les moustiquaires imprégnées d'insecticide au cours des quatre enquêtes transversales sont présentées en Figure 1. La proportion des enfants utilisant les moustiquaires imprégnées d'insecticide était restée supérieure ou égale à 96% au cours de la période d'intervention de la CPS.

## **Enquête pré et post intervention**

#### *Caractéristiques démographiques*

L'enquête de base sur le paludisme et l'anémie dans les deux districts avant la mise en œuvre de la CPS a porté sur 589 enfants de 3 à 59 mois à Kita et sur 573 à Bafoulabé. Celle après la mise en œuvre de la CPS (post-intervention) a porté sur 573 enfants à Kita et 576 à Bafoulabé. La répartition par sexe des enfants enquêtés était comparable dans les deux districts avec une proportion d'enfants de sexe masculin de 52% à Kita contre 54% à Bafoulabe,  $p = 0,46$  à l'enquête de base ; et de 48% à Kita contre 52% à Bafoulabe;  $p = 0,11$  au cours de l'enquête post-intervention. Les moyennes d'âge étaient comparables entre les deux districts aussi bien à l'enquête de base (26,7 mois à Kita contre 27,4 mois à Bafoulabé  $p = 0,64$ ) ; qu'à l'enquête après la fin de la période d'administration de la CPS (29,4 mois à Kita contre 28,6 mois à Bafoulabe  $p = 0,47$ ).

#### *Infection palustre*

Les prévalences de l'infection palustre avant et après les quatre passages de la CPS sont présentées dans le Tableau XIX. Les prévalences de l'infection palustre étaient comparables dans les deux zones avant l'intervention (24,1% à Kita versus 30,5% à Bafoulabé,  $p = 0,32$ ). A la fin de la période d'intervention, la prévalence de l'infection palustre était de 46% dans la zone de contrôle contre 18% dans la zone d'intervention, soit une réduction de 65% de l'odds de l'infection palustre dans la zone d'intervention (OR de l'écart des différences = 0,35 ; IC à 95% 0,19- 0,66).

### *Anémie*

Les prévalences de l'anémie définie comme un taux d'hémoglobine < 11g/dL et celles de l'anémie modérée définie comme un taux d'hémoglobine < 8g/dL avant et après les quatre passages de la CPS sont présentées dans le Tableau XX. Les prévalences de l'anémie étaient comparables dans les deux zones avant le début de l'intervention (61% versus 62,7%,  $p = 0,73$ ). A la fin de la période d'intervention, la prévalence de l'anémie était de 68,9% dans la zone de contrôle contre 49,3% dans la zone d'intervention, soit une réduction de 53% de l'odds de l'anémie dans la zone d'intervention (OR de l'écart des différences = 0,47, IC à 95% 0,26- 0,87,  $p = 0,019$ ). Les mêmes tendances ont été observées pour l'anémie modérée avec une réduction de 74% de l'odds dans la zone d'intervention (OR de l'écart des différences = 0,26, IC à 95% 0,11- 0,65,  $p = 0,005$ ). Il n'y avait pas de cas d'anémie sévère (définie comme un taux d'hémoglobine < 5 g/dL).

### *Fièvre et paludisme maladie*

Les prévalences de la fièvre (définie comme une température axillaire  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ) étaient comparables dans les deux districts (Figure 2) avant le début de la période d'intervention (6,4% versus 8,7% ;  $p = 0,37$ ). A la fin de la période d'intervention la prévalence de la fièvre, était deux fois plus élevée dans la zone contrôle mais la différence n'était pas statistiquement significative (2,8% versus 1,4%) ;  $p = 0,11$ ).

Les prévalences du paludisme maladie défini comme la température axillaire  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  et la présence de formes asexuées de parasites du paludisme à la goutte épaisse dans les deux districts avant et après l'intervention sont présentées en Figure 3. Elles étaient comparables dans les deux districts avant le début de la période d'intervention (2,4% versus 1,9%,  $p = 0,75$ ). A la fin de la période d'intervention, la prévalence du paludisme maladie était significativement plus basse dans la zone d'intervention que dans la zone contrôle (0,5% versus 2,1%) correspondant à une réduction de l'odds du paludisme maladie de 80% (OR de l'écart des différences = 0,20 ; IC à 95% 0,04-0,94 ;  $p = 0,04$ ).

### *Marqueurs moléculaires de la résistance à la SP et AQ*

Les fréquences des mutations ponctuelles individuelles : dhfr 51, dhfr 59, dhfr 108, dhps 437, dhps 540, Pfcr76 et Pfmdr1 et des mutations groupées (triple mutation à la dihydrofolate reductase (dhfr 51, 59 & 108) et quintuple mutation à la Dihydrofolate reductase (dhfr 51, 59 & 108) et à la dihydropteroate synthase (dhps 437 & 540) sont présentées en Tableau XXI. Les fréquences de ces mutations individuelles et groupées sont comparables entre les deux districts avant et après la mise en œuvre de la CPS. Le niveau de résistance moléculaire sur la base de la fréquence de la mutation dhps540 était largement inférieur à la limite de 50% recommandée par l'OMS pour la non-utilisation de la SP en traitement préventif intermittent. Les proportions de parasites avec les mutations dhps 540 et Pfmdr1-86 ainsi que des quintuples mutants observées dans cette population restaient

favorable à l'utilisation de la SP ou de la SP+AQ en traitement préventif contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* dans ces zones.

#### *Utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide.*

L'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide au cours des deux enquêtes restait élevée, supérieure ou égale à 97% et comparable dans les deux districts avant et après l'intervention (Tableau XXII).

### **Evaluation de la morbidité palustre sur la base des données de routine**

Comme attendu, il y a un problème avec la qualité des données de routine du SLIS. Ces données étaient incomplètes avec des données pour plusieurs semaines. Nous avons donc utilisé les données collectées par nos équipes dans 9 des 48 aires de santé à Kita et 7 des 18 aires de santé à Bafoulabe sélectionnées au hasard parmi les 15 aires de santé des enquêtes pré-post –intervention dans chacun des deux districts. La distribution des cas de paludisme confirmés chez les enfants de moins de 5 ans dans les deux districts en 2013 et 2014 est présentée en Figure 4 et celles des cas graves de paludisme confirmée en Figure 5. Au total dans les localités enquêtées à Kita, par rapport à 2013, le nombre de cas de paludisme simples confirmés pendant la saison de transmission de 2014 a diminué de 61% alors qu'à Bafoulabé on a observé une augmentation de 23%. Le nombre de cas paludisme grave a également diminué de 72% à Kita pendant la saison de transmission de 2014 par rapport à 2013, alors qu'à Bafoulabé elle a augmenté de plus 123%.

### **Analyse des coûts de la mise en œuvre de CPS**

#### *Coût total financier et économique de la mise en œuvre de CPS*

Le coût financier total de la mise en œuvre de CPS dans le district de Kita est représenté dans le Tableau XXIII. L'essentiel des coûts est lié à la distribution et au coût des médicaments de la CPS, représentant respectivement 40% et 38 % du coût financier total. Le Tableau XXIV montre les coûts totaux économique et financier. La différence entre ces coûts apparait dans les volets planning, formation et distribution où les coûts d'opportunité ont été pris en compte.

#### *Coût économique de CPS par enfant*

Le coût économique pour chaque passage est représenté dans le Tableau XXV. Ce coût était similaire pour tous les passages sauf pour le passage 1. Cela s'expliquerait par l'absence de communication de proximité lors de ce passage.

Les coûts par passage et par enfants sont présentés dans le tableau XXVI. Le coût économique d'un enfant complètement couvert était de **1 507 F CFA**. En moyenne, cela représentait **377 F CFA** par passage et par enfant.

#### *Coût de la prise en charge des cas de paludisme*

La prise en charge d'un cas de paludisme simple est illustrée dans le Tableau XXVII et le coût variait entre **1 176 F CFA** et **3 135 F CFA** à Kita et **7520 F CFA** à **34 270 F CFA** à Bafoulabé selon la structure d'accueil. Ces variations s'expliquaient par les coûts de la consultation qui différaient, mais surtout le coût des médicaments qui augmente avec la tranche d'âge de l'enfant. Le traitement d'un cas de paludisme compliqué présenté en Tableau XXVIII était entre **8 020 F CFA** et **27 270 F CFA** à Kita et **1096 F CFA** à **2885 F CFA** à Bafoulabé.

## **DISCUSSIONS ET CONCLUSIONS**

Au total, la mise en œuvre de la CPS a été associée à une réduction substantielle des infections palustres, des cas de paludisme simples et graves et de l'anémie dans le district d'intervention. En effet des réductions de 80% des accès palustre, 65% des infections palustres, 53% de l'anémie (hb <11g/dL) ont été observées le district d'intervention de Kita par rapport au district contrôle de Bafoulabé au cours des enquêtes pré-post intervention. Ces réductions sont des mêmes ordres que celles des essais cliniques effectués au Mali et Burkina Faso [3,4] malgré l'utilisation d'un schéma, pré-post intervention avec un district d'intervention (Kita) et un district contrôle (Bafoulabé). En effet le choix du district contrôle a été judicieux puisque ces indicateurs étaient comparables dans les deux districts avant l'intervention. Néanmoins, les biais de sélection étaient toujours possibles et pour les minimiser nous avons i) utilisé un échantillonnage aléatoire en grappe dans les deux districts, ii) corrigé l'estimation de la taille de l'échantillon et iii) ajusté les analyses statistiques pour l'échantillonnage en grappe.

L'analyse des données de routines dans neuf aires de santé à Kita et sept aires de santé à Bafoulabe indique une réduction substantielle des accès palustres simples et graves. Les données du SLIS pour les deux districts au cours des années 2013 et 2014 se sont révélées extrêmement incomplètes pour être analysées et leur report et qualité méritent une attention particulière a cours de la deuxième année.

Les taux de couverture était bonne avec plus 80% des enfants qui ont reçu au moins les médicaments de la CPS au premier jour. Mais cette proportion diminuait avec les passages et n'était que 67% au quatrième passage selon l'interview et 58% selon les informations sur la carte CPS. Il est important de suivre le taux de couverture la CPS au cours de la deuxième année de mise en œuvre et s'assurer qu'il est maintenu à un niveau un niveau suffisant.

La CPS était bien tolérée avec des fréquences effets secondaires similaires ou inférieures à celles reportées dans les essais cliniques antérieures au Mali [3]. Nous avons trouvé une proportion de rejet/vomissements moyenne de 21% au premier jour justifiant la prévision de doses de remplacement au cours de la mise en œuvre de cette stratégie. La proportion des rejets des doses de remplacement était plus faible 8% en moyenne et comparable avec celles des rejets/vomissements des doses du 2ème et 3ème jour administrées par les parents à la maison (6,2% et 6,5% respectivement). Comme attendu l'opinion des parents est favorable avec 99,9% des parents qui considéraient que la stratégie est bonne ou très bonne et 99% qui estimaient que la stratégie doit continuer. Cette forte adhésion et opinion favorable à la mise en œuvre la CPS constituent des atouts majeurs pour continuité et l'extension de la stratégie CPS et se reflétaient dans l'administration des médicaments du 2ème et du 3ème jour par les parents à la maison dans 95% des cas ou plus.

Le niveau de résistance moléculaire sur la base de la fréquence de la mutation dhps540 était resté faible (<5%) et similaire avant et après l'intervention dans les deux districts. Il était largement inférieur au seuil de 50% recommandé par l'OMS pour la non-utilisation de la SP en traitement préventif intermittent. Les proportions de parasites avec les mutations dhps 540 et Pfmdr1-86 n'avaient pas augmenté après la mise en œuvre de la stratégie et étaient comparables dans les deux zones avant et après l'intervention. Ceci est attendu puisque les essais cliniques n'avaient pas montré d'augmentation importante la fréquence de ces marqueurs après une année de mise en œuvre. C'est pourquoi l'OMS recommande le suivi du niveau de résistance de *P. falciparum* aux médicaments de la CPS après deux ou trois années de mise en œuvre. Il serait donc important de continuer à monitorer le niveau de ces marqueurs de résistance de *P. falciparum* à la SP et l'AQ au cours de la 2ème et 3ème année de mise en œuvre de la stratégie.

Le coût économique d'un enfant complètement couvert c'est-à-dire qui a reçu les quatre passages de la CPS était bon 1 507 F CFA, soit 377 F CFA par passage et par enfant. L'essentiel des coûts était lié à la distribution (40%) et au coût des médicaments de la CPS (38 %). L'absence de données complètes sur les incidences des cas de paludisme simples et graves n'a pas permis une estimation directe des coûts par cas évité. Des discussions sont en cours avec le Prof L. Conteh de Imperial College en Angleterre (qui avait fait ou supervisé la plus part des études coûts –efficacité de la CPS) pour déterminer si cet indicateur peut être sur les données de prévalence et les données partielles d'incidence disponibles ou s'il est préférable calculer cet indicateur sur les données à venir.

## RECOMMANDATIONS

- 1) Renforcer le système de collecte et report des données sur la morbidité et la mortalité palustre dans les deux districts pour permettre une évaluation de l'impact de la stratégie et permettre une analyse des coûts des cas évités.

- 2) Monitorer les taux de couverture de la CPS au cours de la deuxième année de mise en œuvre et s'assurer qu'ils sont maintenus à des niveaux suffisants.
- 3) Continuer à monitorer la fréquence des marqueurs moléculaires de la résistance de *P. falciparum* à la SP et AQ après deux ou trois ans de mise en œuvre de la CPS conformément aux recommandations de l'OMS
- 4) Continuer à monitorer l'impact de la stratégie sur la morbidité et la mortalité y compris en utilisant le schéma d'études cas –témoins.

**Tableau I:** Taux de couverture de la CPS définie comme proportion des enfants ayant reçu au moins la dose du premier jour de la CPS en fonction des passages et selon les informations sur la carte CPS et/ou l'interview des parents dans le cercle de Kita au cours de l'enquête de couverture.

	Carte CPS <sup>§</sup>		Interview <sup>£</sup>		Carte CPS et Interview <sup>¥</sup>	
	n	%	n	%	n	%
Passage 1	766	86,7	1170	83,7	1072	80,4
Passage 2	790	77,2	1101	82,0	1107	74,6
Passage 3	797	65,6	1116	75,7	1121	64,6
Passage 4	796	58,2	1118	67,3	1126	57,5

<sup>§</sup> sur la base des informations sur la carte CPS; <sup>£</sup> sur la base des informations de l'interview seulement ; <sup>¥</sup> sur la base des informations sur la carte CPS d'abord et l'interview pour les enfants pour lesquels la carte CPS n'était pas disponible

**Tableau II:** Proportions des enfants dont les médicaments des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> jours de la CPS ont été remis aux parents et proportion des enfants ayant reçu les médicaments des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> jours de la CPS au cours de l'enquête de couverture.

	Passage 1		Passage 2		Passage 3		Passage 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Médicaments 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> jour remis aux parents	894	99,9	900	99,8	844	100,0	750	100,0
Administration par les parents du médicament du :								
2 <sup>ème</sup> jour	872	100,0	900	100,0	900	100,0	750	99,6
3 <sup>ème</sup> jour	891	100,0	900	100,0	900	100,0	747	99,6

**Tableau III :** Taux de couverture de la CPS définie comme proportion des enfants ayant reçu les trois jours de traitements de la CPS en fonction des passages selon l'interview des parents dans le cercle de Kita au cours de l'enquête de couverture.

Mois de passage	Couverture de la CPS	
	n	%
Passage 1	1068	75,9
Passage 2	1101	81,7
Passage 3	1116	75,4
Passage 4	1118	66,8

**Tableau IV :** Proportion des enfants ayant reçu les trois jours de traitement au cours des quatre passages sur la base de l'interview dans le cercle de Kita au cours de l'enquête de couverture.

Passage	Couverture de la CPS	
	n	%
1 <sup>er</sup> au 4 <sup>ème</sup> passage	1046	53,4

**Tableau V** : Raisons de la non administration des médicaments de la CPS au cours des 4 passages sur la base de l'interview dans le cercle de Kita.

Raisons	Passage 1 (n=174)		Passage 2 (n=197)		Passage 3 (n=271)		Passage 4 (n=365)		Total (n =1007)	
Non informer	88	50,6	75	38,1	97	35,8	122	33,4	382	37,9
Déplacement	29	16,7	41	20,8	61	22,5	105	28,8	236	23,4
Voyage	29	16,7	38	19,3	53	19,6	78	21,4	198	19,7
Refus	9	5,2	21	10,7	29	10,7	25	6,8	84	8,3
Oubli	3	1,7	5	2,5	15	5,5	17	4,7	40	4,0
Ne sait pas	0	0,0	6	3,0	4	1,5	5	1,4	15	1,5
Mère malade	2	1,1	3	1,5	5	1,8	3	0,8	13	1,3
Age < 3 mois	5	2,9	2	1,0	2	0,7	1	0,3	10	1,0
Enfant malade	1	0,6	1	0,5	1	0,4	4	1,1	7	0,7
Paludisme	1	0,6	2	1,0	3	1,1	1	0,3	7	0,7
Oubli de cocher	5	2,9	1	0,5	0	0,0	0	0,0	6	0,6
Carte oubliée	0	0,0	0	0,0	1	0,4	1	0,3	2	0,2
Autres*	2	1,2	2	0,1	0	0,0	3	0,9	7	0,7

\* Autres: Retard de la mère, Traitement anti paludique, Carte non disponible, N'a pas vu l'agent de santé, Empêchement de la mère, Mère absente, et Refus d'administrer pour carte oubliée

**Tableau VI :** Personne interrogée dans les ménages au cours des enquêtes d'adhésion et de tolérance de la CPS dans le cercle de Kita.

Personne interrogée	Passage 1 (n=230)	Passage 2 (n= 231)	Passage 3 (n= 225)	Passage 4 (n= 225)	Total (n= 911)
Père (%)	2,6	2,2	1,3	2,2	2,1
Mère (%)	87,4	91,8	94,7	90,2	91,0
Tuteur (%)	4,3	4,3	1,7	2,2	3,2
Autre* (%)	5,6	1,7	2,2	5,3	3,7

\*Grand père, grand mère, belle mère, frère, grande sœur, oncle, tante

**Tableau VII :** Proportion des enfants ayant été vu par l'agent de santé pour la CPS dans les 7 jours précédents l'enquête, dans le cercle de Kita au cours des enquêtes d'adhésion et de tolérance de la CPS.

	Passage 1 (n=230)	Passage 2 (n=23)	Passage 3 (n=225)	Passage 4 (n=225)	Total (n=911)
Visite de l'agent de santé (%)	91,7	89,2	89,8	94,7	91,3

**Tableau VIII :** Raisons pour lesquelles les enfants n'ont pas été vus par l'agent de santé dans les 7 jours précédents l'enquête dans le cercle de Kita selon les enquêtes d'adhésion et de tolérance de la CPS.

Raisons	Passage 1 (n =19) %	Passage 2 (n =25) %	Passage 3 (n =23) %	Passage 4 (n =12) %	Total (n =79) %
Voyage (%)	26,3	8,0	17,4	33,3	19,0
Trop occupé/non disponible (%)	5,3	20,0	13,0	33,3	16,5
Oubli du jour de la campagne (%)	0,0	16,0	26,1	0,0	12,7
Ne savait pas où aller (%)	10,5	16,0	0,0	0,0	7,6
Non visite de l'agent de santé (%)	0,0	16,0	13,0	0,0	8,7
Enfant malade (%)	5,3	0,0	8,7	0,0	3,8
Autre (%)	52,6	24,0	21,7	33,3	31,6

**Tableau IX:** Proportion des enfants vus par l'agent de santé et ayant reçu la carte CPS dans le cercle de Kita au cours des enquêtes d'adhésion et de tolérance de la CPS.

	<b>Passage 1 (n=211)</b>	<b>Passage 2 (n=206)</b>	<b>Passage 3 (n=202)</b>	<b>Passage 4 (n=213)</b>	<b>Total (n=832)</b>
Carte CPS reçue (%)	96,2	96,6	97,5	94,8	96,3

**Tableau X:** Proportion des enfants éligible pour recevoir les médicaments de la CPS dont la prise des médicaments de la CPS a été notée sur la carte CPS dans le cercle de Kita au cours des enquêtes d'adhésion et de tolérance de la CPS.

	<b>Passage 1 (n=95)</b>	<b>Passage 2 (n=182)</b>	<b>Passage 3 (n=184)</b>	<b>Passage 4 (n=191)</b>	<b>Total (n=752)</b>
SP+AQ reçus (%)	97,4	100,0	99,5	97,9	98,7

**Tableau XI:** Proportion des enfants ayant reçu le médicament du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> jour administré par les parents à la maison dans le cercle de Kita au cours des enquêtes d'adhésion et de tolérance de la CPS.

	<b>Passage 1</b>		<b>Passage 2</b>		<b>Passage 3</b>		<b>Passage 4</b>		<b>Total</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
2 <sup>ème</sup> jour	211	99,0	206	95,6	202	97,5	213	97,6	832	97,5
3 <sup>ème</sup> jour	211	97,2	206	92,7	202	92,8	213	97,2	832	94,8

**Tableau XII:** Raisons de la non-prise des médicaments du 2<sup>ème</sup> jour et du 3<sup>ème</sup> jour par passage dans le cercle de Kita au cours des enquêtes d'adhésion et de tolérance de la CPS.

Raisons	Passage 1	Passage 2	Passage 3	Passage 4	Total
<b>Médicament du 2<sup>ème</sup> jour</b>	(n=2)	(n=9)	(n=5)	(n=5)	(n=21)
Oubli de donner	100,0	77,8	80,0	100,0	85,7
Dose non retrouvée	0,0	11,1	20,0	0,0	9,5
Autre	0,0	11,1	0,0	0,0	4,8
<b>Médicament du 3<sup>ème</sup> jour</b>	(n=6)	(n= 15)	(n= 16)	(n= 6)	(n= 43)
Oubli de donner	50,0	60,0	87,5	100,0	74,4
Dose non retrouvée	16,7	0,0	6,25	0,0	4,6
Dose donnée à un autre enfant	0,0	6,7	0,0	0,0	2,3
Veut garder pour une autre maladie	16,7	0,0	0,0	0,0	2,3
Autre	16,7	33,3	6,2	0,0	16,3

**Tableau XIII:** Proportion des enfants ayant vomit/rejeté les médicaments de la CPS au premier deuxième et troisième jour de traitement par passage dans le cercle de Kita au cours des enquêtes d'adhésion et de tolérance de la CPS.

Dose	Passage 1		Passage 2		Passage 3		Passage 4		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1 <sup>er</sup> jour/vomie ou rejetée	210	27,1	204	16,7	202	15,8	213	25,3	829	21,3
Dose de remplacement vomie	11	18,2	18	0,0	14	0,0	32	12,5	75	8,0
2 <sup>ème</sup> jour/vomie ou rejetée	208	10,1	196	4,6	197	4,1	207	5,8	808	6,2
Dose de remplacement vomie	21	4,8	9	22,2	8	0,0	12	8,3	50	8,0
3 <sup>ème</sup> jour/vomie ou rejetée	211	8,1	191	4,7	186	6,4	207	6,8	795	6,5
Dose de remplacement vomie	17	0,0	9	0,0	12	0,0	14	7,1	52	1,9

**Tableau XIV :** Fréquence des symptômes/signes rapportés chez l'enfant après l'administration des médicaments de la CPS dans le district de Kita au cours des enquêtes d'adhésion et de tolérance de la CPS.

Signes/Symptômes*	Passage 1 (n=213)	Passage 2 (n= 207)	Passage 3 (n= 205)	Passage 4 (n= 213)	Total (n= 838)
Diarrhées (%)	7,0	6,8	9,3	8,0	7,8
Vomissements (%)	7,0	2,4	5,4	4,7	4,9
Fatigue/faiblesse (%)	0,9	1,0	3,0	1,4	1,5
Douleur abdominale (%)	0,5	1,0	0,5	0,5	0,6
Démangeaisons (%)	0,5	2,4	3,0	1,0	1,7
Ictère/Jaunisse (%)	0,5	1,0	2,0	0,0	0,8
Céphalées (%)	0,0	0,0	0,0	0,5	0,1
Décoloration de l'urine (%)	0,0	0,5	0,0	0,0	0,1

\*un enfant peut avoir plus d'un symptôme ou signe.

**Tableau XV:** Proportion des cas de symptômes observés chez l'enfant, liés à l'administration des médicaments de la CPS selon les parents au cours des enquêtes d'adhésion et de tolérance de la CPS.

	Passage 1 (n=35)	Passage 2 (n= 31)	Passage 3 (n= 40)	Passage 4 (n= 34)	Total (n= 140)
Symptômes liés à la prise de médicaments de la CPS (%)	71,4	74,2	80,0	70,6	74,3

**Tableau XVI:** Opinion des parents d'enfants sur la CPS dans le district de Kita au cours des enquêtes d'adhésion et de tolérance de la CPS.

Opinion sur la CPS	Passage 1 (n =231)	Passage 2 (n =228)	Passage 3 (n =227)	Passage 4 (n =219)	Total (n =905)
Très bonne (%)	66,7	68,4	69,6	68,5	68,3
Bonne (%)	32,9	31,6	30,4	31,5	31,6
Mauvaise (%)	0,4	0,0	0,0	0,0	0,1

**Tableau XVII:** Raisons des opinions des parents d'enfants sur la CPS dans le district de Kita au cours des enquêtes d'adhésion et de tolérance de la CPS.

Opinion sur la CPS	Passage 1 (n=230) %	Passage 2 (n=231) %	Passage 3 (n=225) %	Passage 4 (n=225) %	Total (n=911) %
Améliore la santé	24,8	34,2	33,9	45,8	34,4
Protège contre le paludisme	37,0	24,7	25,8	18,2	26,4
Lutte contre le paludisme	24,8	27,6	21,8	21,3	23,9
Prévient le paludisme	12,6	6,5	13,3	4,9	9,3
Permet d'économiser	0,0	3,0	3,6	3,6	2,5
Assure une bonne santé	0,0	2,6	1,8	3,1	1,9
Ne sait pas	0,0	0,0	0,4	3,1	1,0
Sans opinion	0,4	1,3	0,0	0,0	0,4
N'a pas d'effets néfastes	0,0	0,0	0,4	0,0	0,1
Tranquillise les mères	0,4	0,0	0,0	0,0	0,1

**Tableau XVIII :** Opinion des parents d'enfants sur la poursuite de la CPS dans le district de Kita au cours des enquêtes d'adhésion et de tolérance de la CPS.

<b>Opinion</b>	<b>Passage 1</b> (n=230)	<b>Passage 2</b> (n=231)	<b>Passage 3</b> (n=225)	<b>Passage 4</b> (n=225)	<b>Total</b> (n=911)
<b>Poursuite de la CPS</b>					
Oui (%)	99,1	98,7	100,0	97,3	98,8
Non (%)	0,4	0,0	0,0	0,0	0,1
Ne sait pas (%)	0,4	1,3	0,0	2,7	1,1

**Tableau XIX :** Prévalence d'infection palustre chez les enfants dans les districts de Kita et de Bafoulabé au cours des enquêtes pré-et post intervention.

	<b>Kita</b>		<b>Bafoulabé</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Pré intervention (Juil. 2014)	589	24,1	573	30,5	0,32
Post intervention (Déc. 2014)	573	18,0	576	46,0	<0,001

**Tableau XX:** Prévalences de l'anémie et de l'anémie modérée chez les enfants dans les districts de Kita et de Bafoulabé au cours des enquêtes pré-et post intervention.

	<b>Kita</b>		<b>Bafoulabé</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Pré intervention</b>					
Anémie (hb <11 g/dL)	589	61,0	(573)	62,7	0,73
Anémie modérée (hb <8 g/dL)	589	7,1	(573)	5,2	0,44
<b>Post intervention</b>					
Anémie (hb <11 g/dL)	578	49,3	(578)	68,9	<0,001
Anémie modérée (hb <8 g/dL)	578	4,1	(578)	10,5	<0,001

**Tableau XIII** : Fréquence des marqueurs moléculaires de la résistance de *P. falciparum* à la SP et AQ dans les districts de Kita et de Bafoulabé au cours des enquêtes pré-et post intervention.

	Kita		Bafoulabé		P
	n	%	n	%	
<b>Pré intervention (Juillet 2014)</b>					
dhfr51	48	79,2	58	86,2	0,42
dhfr59	48	81,2	58	93,1	0,07
dhfr108	48	87,5	58	91,4	0,59
Triple dhfr	48	77,1	58	84,8	0,45
dhps 437	48	41,8	56	42,0	0,95
dhps 540	48	12,5	58	3,4	0,11
Quintiple	48	4,2	56	1,8	0,41
Pfmdr1-86	42	19,0	54	24,1	0,60
Pfcrt76	48	91,7	57	89,5	0,25
<b>Post intervention (Décembre 2014)</b>					
dhfr51	38	100	79	100	>0,90
dhfr59	38	100	79	97,5	>0,90
dhfr108	38	97,4	79	87,2	0,10
Triple dhfr (51, 59, 108)	38	97,4	79	87,2	0,10
dhps 437	38	65,8	79	44,3	0,01
dhps 540	38	2,6	79	6,3	0,47
Quintiple (triple dhfr+ dhps437 et 540)	38	2,6	79	1,8	>0,90
Pfmdr1-86	38	18,4	79	10,1	0,60
Pfcrt76	38	73,7	79	75,6	>0,90

**Tableau XXIV:** Proportion des enfants dormant sous moustiquaire imprégnée d'insecticide dans les districts de Kita et de Bafoulabé au cours des enquêtes pré-et post intervention.

	Kita		Bafoulabé		p
	n	%	n	%	
Pré intervention (Juil. 2014)	589	99,7	573	99,1	0,28
Post intervention (Déc. 2014)	578	98,8	578	97,1	0,13

**Tableau XXV :** Coût total financier de CPS à Kita en 2014.

Coût	Coût Financier/CFA	%
<b>Planification-Ateliers</b>	<b>2 305 217</b>	<b>2%</b>
Personnel	549 000	24%
Transport	1 280 217	56%
Hébergement	435 000	19%
Autres	41 000	2%
<b>Médicaments CPS</b>	<b>59 495 789</b>	<b>40%</b>
SP-AQ	48 235 205	81%
Emballage	2 800 000	5%
Frais de gestion PPM	8 460 584	
<b>Formations</b>	<b>6 674 267</b>	<b>4%</b>
Personnel	3 346 500	50%
Restauration	1 510 000	23%
Transport	1 396 492	21%
Fournitures	247 775	4%
Hébergement	140 000	2%
Autres	33 500	1%
<b>Equipements</b>	<b>17 251 396</b>	<b>12%</b>
<b>Livraison aux points de distribution</b>	<b>374 863</b>	<b>0,3%</b>
Personnel	45 000	
Transport	329 863	
<b>Distribution- Supervision</b>	<b>56 822 590</b>	<b>38%</b>
Personnel	39 162 879	69%
Transport	14 633 711	26%
Hébergement	2 345 000	4%
Coordination	435 000	1%
Autres (+ communication)	246 000	0,4%
<b>Information- Communication</b>	<b>3 209 310</b>	<b>2%</b>
<b>Total</b>	<b>148 438 648</b>	<b>100%</b>

**Tableau XXVI : Coût total économique et financier de CPS à Kita en 2014.**

<b>Coût</b>	<b>Coût Financier</b>	<b>Coût Economique</b>
Ateliers de preparation	2 305 217	2 887 971
Médicaments CPS	59 495 789	59 495 789
Formation	6 674 267	8 093 772
Equipements	17 251 396	17 251 396
Distribution aux structures	374 863	382 512
Administration de la CPS et Supervision	56 822 590	65 682 107
Information- Communication	3 209 310	3 209 310
<b>Total</b>	<b>148 438 648</b>	<b>157 002 857</b>

**Tableau XXVII : Coût économique par passage à Kita.**

<b>Coût</b>	<b>Coût set up</b>	<b>Passage 1</b>	<b>Passage 2</b>	<b>Passage 3</b>	<b>Passage 4</b>	<b>Total</b>
	88 111 439					88 111 439
Distribution		17 437 401	15 865 909	16 307 145	16 071 652	65 682 107
Information- Communication	1 388 810	0	508 500	613 500	698 500	3 209 310
<b>Total économique/FCFA</b>	<b>89 500 249</b>	<b>17 437 401</b>	<b>16 374 409</b>	<b>16 920 645</b>	<b>16 770 152</b>	<b>157 002 857</b>

**Tableau XXVIII : Coût par enfant et par passage de la CPS à Kita.**

<b>Coût</b>	<b>Coût de set - up (preparation)</b>	<b>Passage 1</b>	<b>Passage 2</b>	<b>Passage 3</b>	<b>Passage 4</b>	<b>Total/ CFA</b>
Coût de distribution par passage	89 500 249	17 437 401	16 374 409	16 920 645	16 770 152	157 002 857
Nombre d'enfants traités		98790	104477	108659	105093	417019
Coût par enfant	215	177	157	156	160	-
<b>Coût total par passage</b>		<b>391</b>	<b>371</b>	<b>370</b>	<b>374</b>	<b>1 507</b>

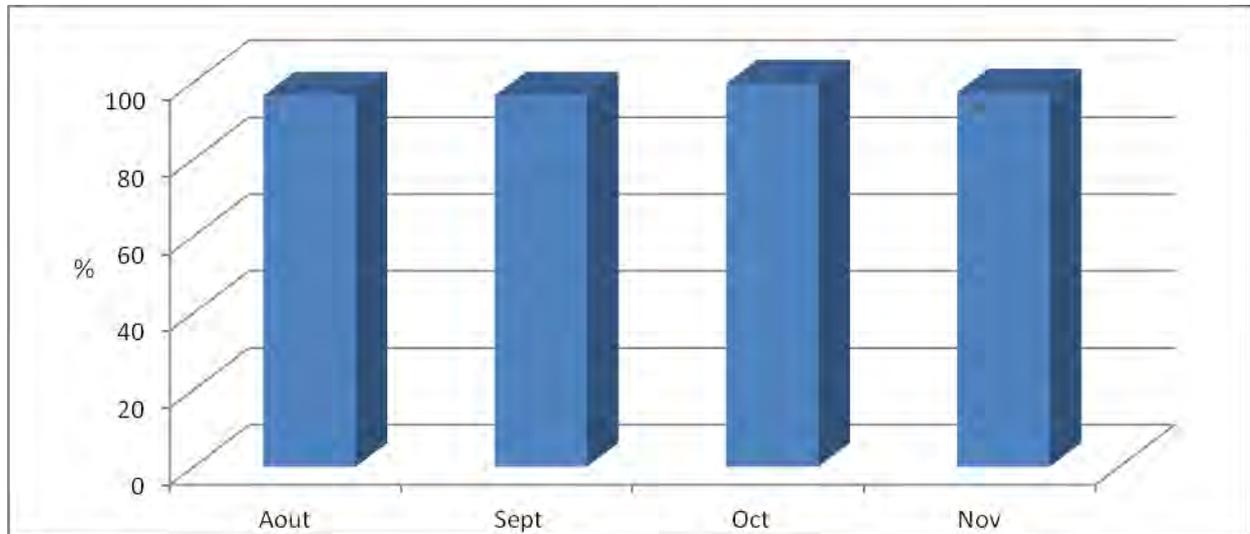
**Tableau XXIX :** Coût du traitement d'un cas de paludisme simple selon le type de structures de santé à Kita et à Bafoulabé.

	Kita						Bafoulabé					
	CSCOM		CSRef		ASC		CSCOM		CSRef		ASC	
	996	1670	996	1 670	896	1 076	996	1 670	996	1 670	896	1076
Coût consultation	500		750		100		500		500		200	
Personnel 1	237		237		0		478		237		0	
Personnel 2	478		478		0				478		0	
<b>Total/CFA</b>	<b>2 211</b>	<b>2 885</b>	<b>2 461</b>	<b>3 137</b>	<b>996</b>	<b>1 176</b>	<b>1 974</b>	<b>2 648</b>	<b>2 211</b>	<b>2 885</b>	<b>1 096</b>	<b>1 276</b>

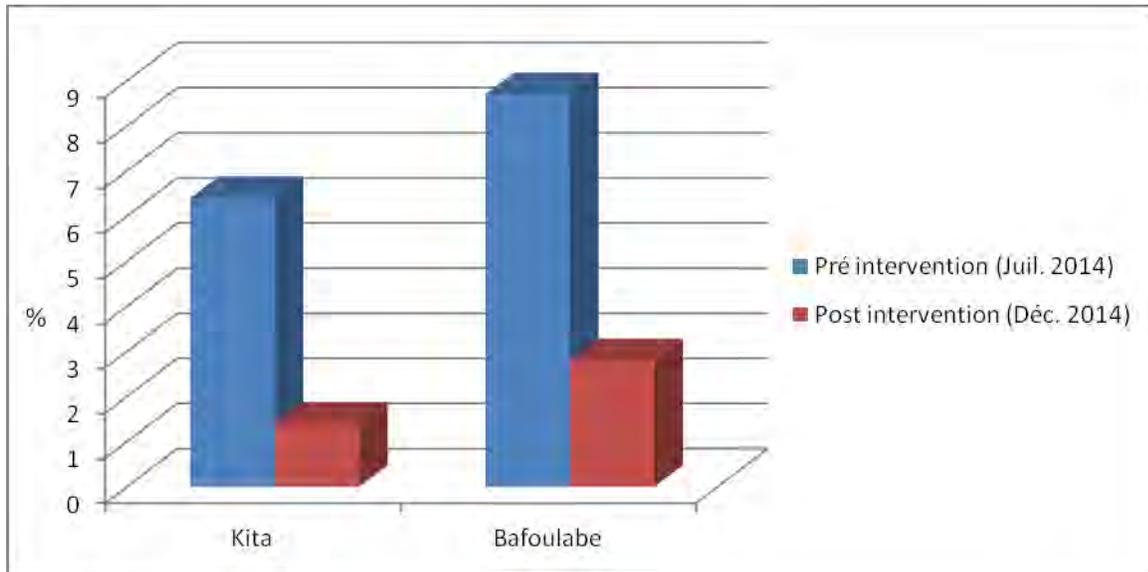
**Tableau XXX :** Coût du traitement d'un cas de paludisme grave dans différentes structures de santé à Kita et à Bafoulabé.

Eléments du coût	Kita		Bafoulabé	
	CSCOM	CSRef	CSCOM	CSRef
Médicament	4 805	4 805	4 805	4 805
Consultation	500	750	500	500
Examens complémentaires	1 000	4 000	-	3 250
Hospitalisation/soins	1 000	9 000	1 500	15 000
Transfusion	-	8 000	-	10 000
Personnel 1	237	237	237	237
Personnel 2	478	478	478	478
<b>Total</b>	<b>8 020</b>	<b>27 270</b>	<b>7 520</b>	<b>34 270</b>

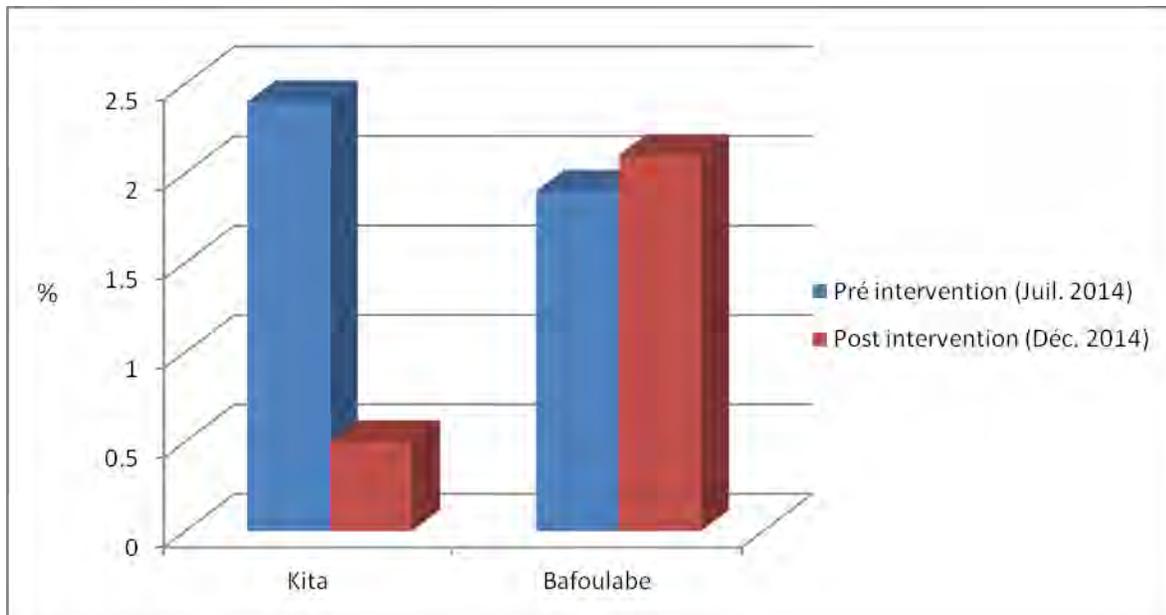
**Figure 1** : Proportion des enfants dormant sous moustiquaires imprégnées d'insecticides au cours des enquêtes d'adhésion et de tolérance de la CPS en 2014 .



**Figure 2 :** Prévalences de la fièvre (température axillaire  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  chez les enfants dans les districts de Kita et de Bafoulabé au cours des enquêtes pré-et post intervention .

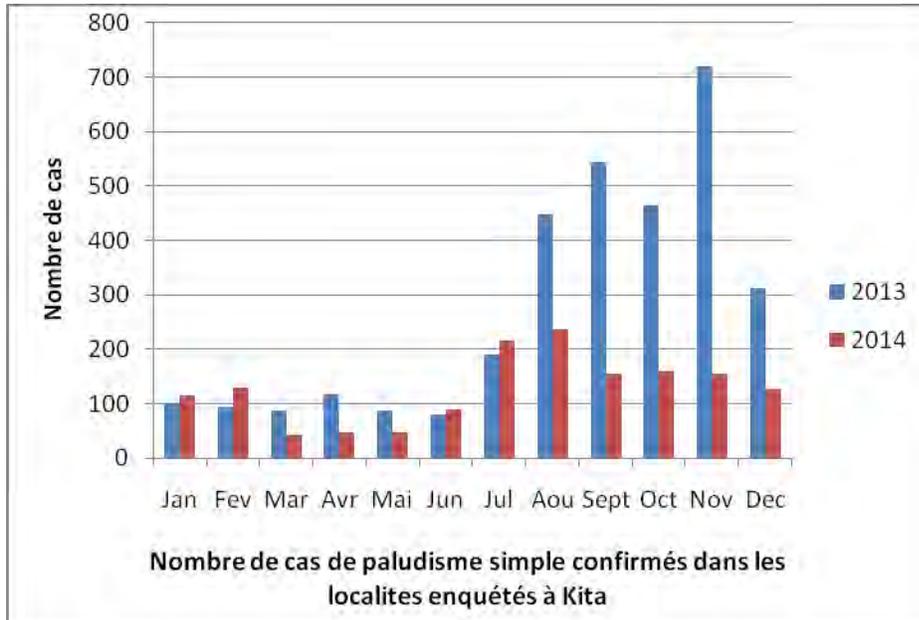


**Figure 3.** Prévalences du paludisme maladie (défini comme température axillaire  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  et présence de formes asexuées de parasites du paludisme à la goutte épaisse) dans les districts de Kita et de Bafoulabé au cours des enquêtes pré-et post intervention.

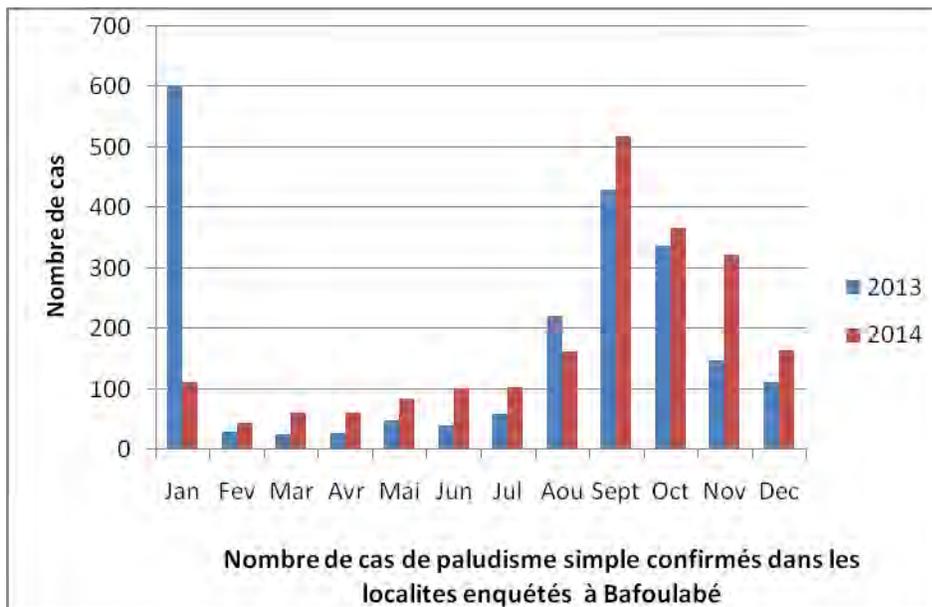


**Figure 4 :** Cas paludisme simple confirmés chez les enfants de moins de 5 ans dans les localités enquêtées à Kita (A) et Bafoulabe (B) en fonction des mois en 2013 et 2014.

**A**

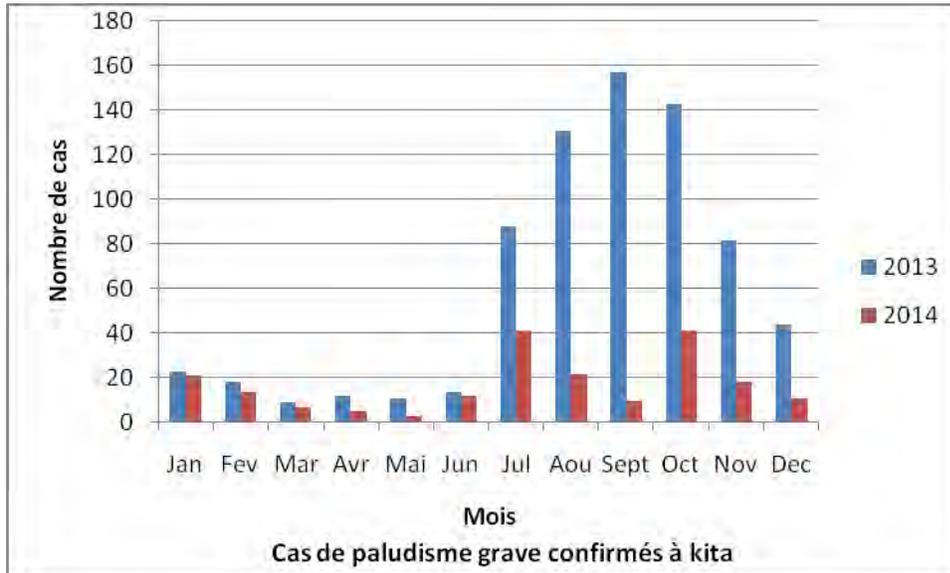


**B**

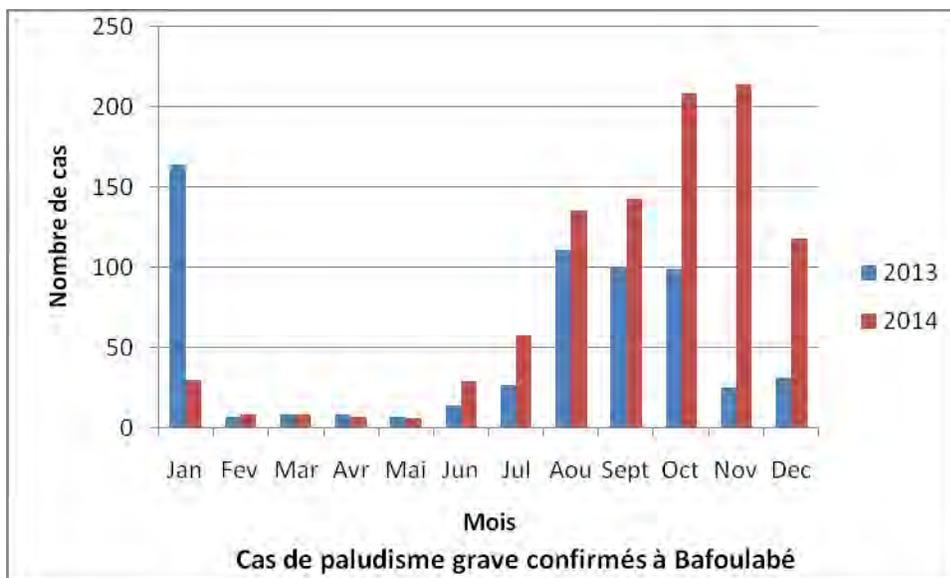


**Figure 5:** Cas paludisme grave confirmés chez les enfants de moins de 5 ans dans les localités enquêtées à Kita (A) et Bafoulabe (B) en fonction des mois en 2013 et 2014.

**A**



**B**



## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. World Health Organization: WHO Policy Recommendation: Seasonal Malaria Chemoprevention (SMC) for *Plasmodium falciparum* malaria control in highly seasonal transmission areas of the Sahel sub-region in Africa. Geneva 2012.
2. CPS-Santé/DNSI, Macro Inc. Enquête Démographique et de Santé du Mali (EDSM-V) 2012-2013, Cellule de Planification et de Statistique du Ministère de la Santé (CPS/MS), Institut Nationale de la Statistique et de l'Informatique du Ministère de l'Économie, de l'Industrie et du Commerce (DNSI/MEIC) et Macro International Inc, 2013, 577p
3. Dicko A, Diallo AI, Tembine I, Dicko Y, Dara N, Sidibe Y, Santara G, Diawara H, Conare T, Djimde A, et al: 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, 8:e1000407.
4. Konate AT, Yaro JB, Ouedraogo AZ, Diarra A, Gansane A, Soulama I, Kangoye DT, Kabore Y, Ouedraogo E, Ouedraogo A, et al: 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, 8:e1000408.
5. Wilson AL. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of intermittent preventive treatment in children (IPTc). *Plos One* 2011; 6: e16976.  
Venkatesan M, Alifrangis M, Roper C, Plowe CV: Monitoring antifolate resistance in intermittent preventive therapy for malaria. *Trends Parasitol* 2013, 29:497-504.
6. Cisse B, Sokhna C, Boulanger D, Milet J, Ba el H, Richardson K, Hallett R, Sutherland C, Simondon K, Simondon F, et al: Seasonal intermittent preventive treatment with artesunate and sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of malaria in Senegalese children: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2006, 367:659-667.
7. Henderson R. H. and Sundaresen T. Cluster sampling to assess immunization coverage: a review of experience with a simplified sampling method. *BUN. Wld Hlth Org.* 60, 253-260, 1982
8. Meremikwu MM, Donegan S, Sinclair D, Esu E, Oringanje C: Intermittent preventive treatment for malaria in children living in areas with seasonal transmission. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 2:CD003756.
9. Plowe CV, Djimde A, Bouare M, Doumbo O, Wellems TE (1995). Pyrimethamine and proguanil resistance-conferring mutations in *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase: polymerase chain reaction methods for surveillance in Africa. *Am J Trop Med Hyg* 52: 565–568.
10. Djimdé A, Doumbo OK, Cortese JF, Kayentao K, Doumbo S, et al. (2001) A molecular marker for chloroquine-resistant *falciparum* malaria. *N Engl J Med* 344: 257–263.
11. Dicko A, Sagara I, Djimde AA, Toure SO, Traore M, et al. (2010) Molecular markers of resistance to sulphadoxine-pyrimethamine one year after implementation of intermittent preventive treatment of malaria in infants in Mali. *Malar J* 9: 9