

Ministère de l'Éducation Nationale  
Direction Nationale de l'Enseignement  
Supérieure et de la Recherche Scientifique

République du Mali  
*Un Peuple - Un but - Une Foi*

Université du MALI

Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Année universitaire 2000-2001 NO 29 /

**Efficacité de la chloroquine et de la sulfadoxine pyriméthamine  
dans la prévention du paludisme au cours de la grossesse en  
zone péri-urbaine de Bamako (Mali).**

**THESE**

présentée et soutenue publiquement le..... 2001 à .....heures devant la  
Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie,

**Par Fatoumata NIANGALY (épouse Timbiné),**

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

*Examineurs*

*Jury:*

*Président:* Professeur Dapa DIALLO

*Membres:* Dr. Abdramane Sideye MAIGA

Dr. Mme DIAKITE Sira Mama

*Directeur:* Professeur Ogobara K. DOUMBO

*Co-Directeur:* Dr. Abdoulaye DABO

**FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE**  
**ANNEE UNIVERSITAIRE 2000 - 2001**

**ADMINISTRATION**

DOYEN : **MOUSSA TRAORE** - PROFESSEUR

1<sup>ER</sup> ASSESSEUR : **AROUNA KEITA** - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

2<sup>EME</sup> ASSESSEUR : **ALHOUSSEYNI AG MOHAMED** - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

SECRETAIRE PRINCIPAL **YENIMEGUE ALBERT DEMBELE** - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

AGENT COMPTABLE : **YEHIHA HIMINE MAIGA** - CONTROLEUR DE TRESOR

**LES PROFESSEURS HONORAIRES**

Mr Aliou BA	Ophthalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie - Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phtisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Mohamed TOURE	Pédiatrie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Entérologie

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE**

**D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES**

**1. PROFESSEURS**

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie - Traumatologie, <b>Chef de D.E.R.</b>
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie

**2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES**

Mr Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L.
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale

**3. MAITRES DE CONFERENCES**

Mme SY Aïssata SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique

**4. MAITRES ASSISTANTS**

Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr. Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Sadio YENA	Chirurgie Générale

## 5. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

Mr Abdoulaye DIALLO  
Mr Mamadou L. DIOMBANA  
Mr Sékou SIDIBE  
Mr Abdoulaye DIALLO  
Mr Filifing SISSOKO  
Mr Tiéman COULIBALY  
Mme TRAORE J. THOMAS  
Mr Nouhoum ONGOIBA  
Mr Zanafon OUATTARA  
Mr Zimogo Zié SANOGO  
Mr Adama SANGARE  
Mr Youssouf COULIBALY  
Mr Samba Karim TIMBO  
Mme Konipo Fanta TOGOLA  
Mr Sanoussi BAMANI  
Mr Doulaye SACKO  
Mr Issa DIARRA  
Mr Ibrahim ALWATA

Ophtalmologie  
Stomatologie  
Orthopédie. Traumatologie  
Anesthésie - Réanimation  
Chirurgie Générale  
Orthopédie Traumatologie  
Ophtalmologie  
Anatomie & Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Orthopédie - Traumatologie  
Anesthésie - Réanimation  
ORL  
ORL  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Gynéco-Obstétrique  
Orthopédie - Traumatologie

## D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

### 1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO  
Mr Bréhima KOUMARE  
Mr Siné BAYO  
Mr Gaoussou KANOUTE  
Mr Yéya T. TOURE  
Mr Amadou DIALLO  
Mr Moussa HARAMA  
Mr Ogobara DOUMBO

Chimie Générale & Minérale  
Bactériologie-Virologie  
Anatomie-Pathologie-Histoembryologie  
Chimie analytique  
Biologie  
Biologie **Chef de D.E.R.**  
Chimie Organique  
Parasitologie - Mycologie

### 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Yénimégué Albert DEMBELE  
Mr Anatole TOUNKARA  
Mr Flabou BOUGOUDOOGO  
Mr Amadou TOURE

Chimie Organique  
Immunologie  
Bactériologie - Virologie  
Histoembryologie

### 3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Massa SANOGO  
Mr Bakary M. CISSE  
Mr Abdrahamane S. MAIGA  
Mr Adama DIARRA  
Mr Mamadou KONE

Chimie Analytique  
Biochimie  
Parasitologie  
Physiologie  
Physiologie

### 4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE  
Mr Sékou F.M. TRAORE  
Mr Abdoulaye DABO  
Mr Abdrahamane TOUNKARA  
Mr Ibrahim I. MAIGA  
Mr Benoît KOUMARE  
Mr Moussa Issa DIARRA  
Mr Amagana DOLO  
Mr Kaourou DOUCOURE

Biologie  
Entomologie médicale  
Malacologie, Biologie Animale  
Biochimie  
Bactériologie - Virologie  
Chimie Analytique  
Biophysique  
Parasitologie  
Biologie

### 5. ASSISTANTS

Mr Mounirou BABY  
Mr Mahamadou A. THERA

Hématologie  
Parasitologie

## D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

### 1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY  
Mr Mamadou K. TOURE  
Mr Mahamane MAIGA  
Mr Baba KOUMARE  
Mr Moussa TRAORE  
Mr Issa TRAORE  
Mr Mamadou M. KEITA  
Mr Hamar A. TRAORE

Médecine Interne  
Cardiologie  
Néphrologie  
Psychiatrie, **Chef de DER**  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Médecine Interne

### 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE  
Mr Bah KEITA  
Mr Boubacar DIALLO  
Mr Dapa Aly DIALLO  
Mr Somita KEITA  
Mr Moussa Y. MAIGA  
Mr Abdel Kader TRAORE

Pédiatrie  
Pneumo-Phtisiologie  
Cardiologie  
Hématologie  
Dermato-Leprologie  
Gastro-entérologie  
Médecine Interne

### 3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mamadou DEMBELE  
Mr Mamady KANE  
Mme Tatiana KEITA  
Mr Diankiné KAYENTAO  
Mme TRAORE Mariam SYLLA  
Mr Siaka SIDIBE  
Mr Adama D. KEITA

Médecine Interne  
Radiologie  
Pédiatrie  
Pneumo-Phtisiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Radiologie

### 4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Bou DIAKITE  
Mr Bougouzié SANOGO  
Mr Saharé FONGORO  
Mr Bakoroba COULIBALY  
Mr Kassoum SANOGO  
Mr Seydou DIAKITE  
Mme Habibatou DIAWARA  
Mr Mamadou B. CISSE  
Mr Arouna TOGORA  
Mme SIDIBE Assa TRAORE

Psychiatrie  
Gastro-entérologie  
Néphrologie  
Psychiatrie  
Cardiologie  
Cardiologie  
Dermatologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Endocrinologie

### 5. ASSISTANT

Mr Cheick Oumar GUINTO

Neurologie

## D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

### 1. PROFESSEUR

Mr Boubacar Sidiki CISSE Toxicologie

### 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Arouna KEITA Matière Médicale  
Mr Ousmane DOUMBIA Pharmacie Chimique

### 3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Boukassoum HAIDARA Législation  
Mr Elimane MARIKO Pharmacologie, Chef de D.E.R.

### 4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Drissa DIALLO Matières Médicales  
Mr Alou KEITA Galénique  
Mr Ababacar I. MAIGA Toxicologie  
Mr Yaya KANE Galénique

## D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

### 1. PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA Santé Publique, Chef de D.E.R.

### 2. MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

Mr Moussa A. MAIGA Santé Publique

### 3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Yanick JAFFRE Anthropologie  
Mr Sanoussi KONATE Santé Publique

### 4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bocar G. TOURE Santé Publique  
Mr Adama DIAWARA Santé Publique  
Mr Hamadoun SANGHO Santé Publique  
Mr Massambou SACKO Santé Publique

## CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	Physique
Mr Bokary Y. SACKO	Biochimie
Mr Sidiki DIABATE	Bibliographie
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souleymane GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Arouna COULIBALY	Mathématiques
Mr Mamadou Bocary DIARRA	Cardiologie
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie Médicale

## ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. A.E. YAPO	BIOCHIMIE
Pr. M.L. SOW	MED. LEGALE
Pr. Doudou BA	BROMATOLOGIE
Pr. M. BADIANE	PHARMACIE CHIMIQUE
Pr. Babacar FAYE	PHARMACODYNAMIE
Pr. Eric PICHARD	PATHOLOGIE INFECTIEUSE
Pr. Mounirou CISSE	HYDROLOGIE
Dr. G. FARNARIER	PHYSIOLOGIE

DEDICACE

ET

REMECIEMENTS

***<<Nous avons,  
certes, créé l'homme  
pour une vie de  
lutte>>***

**Coran: S90V4.**

## DEDICACE ET REMERCIEMENTS

Je dédie ce travail:

**Au Tout Puissant Allah Soubanah wa tallah, le Clément, le Miséricordieux,**

A Toi la louange, à la lumière des cieux, de la terre et de ceux qu'ils renferment. Gloire à Toi de nous avoir assisté de Ta lumière et en toute circonstance matin et Soir. << Nous n'avons de savoir que ce que Tu nous as appris. Certes, c'est Toi l'Omniscient, le Sage>> **Coran S2 Verset 32.**

Le mérite Vous revient pour nous avoir confié le souffle jusqu'à ce jour ci et de mener à bien ce modeste travail. Seigneur, nous Vous prions de guider nos pas pour que ce travail serve les peuples exposés au paludisme et cela à travers l'humanité toute entière. Amin !

**Au Prophète Mouhammad.**

Que les bénédictions et la Paix de Dieu soient sur Toi. Nous Te témoignons nos respects et notre gratitude pour tout ce que Tu as fait pour le bien de l'humanité.

**Aux Orphelins du monde entier.** Confiez-vous à Dieu et travaillez. Ne faites pas de votre situation un cas social et ne vous prosternez devant qui que se soit pour ses avoirs. Demandez juste ce qu'on vous doit. Ce travail est le vôtre.

**Aux victimes du paludisme,** aux enfants et femmes enceintes qui constituent sa population cible.

A la mémoire de ma petite soeur **Madina Niangaly.** Arrachée très tôt à notre grande affection en 1995 à l'âge de 11 ans par suite du *paludisme*. Ainsi en a décidé le Grand Dieu. Tu n'es pas présente physiquement ce jour solennel pour assister ta soeur mais je suis certaine que dans ton paradis tu penses à

moi. Rassures toi que tu es et demeureras toujours présente dans nos pensées. Je te suis très reconnaissante.

Puisse ce travail te faire plaisir dans ta dernière demeure.

Dors en paix ma soeur, qu'Allah te pardonne. Amin !

**A ma patrie le Mali.**

Puisse ce modeste ouvrage contribuer à la construction nationale.

**A mes grands parents**

Votre affection et vos sages conseils m'ont permis de surmonter plusieurs obstacles dans la vie quotidienne. Ce modeste travail est l'occasion pour moi de vous témoigner toute ma reconnaissance et mon attachement profond.

Que le bon Dieu vous accorde longue vie et une bonne santé, amin !

A la mémoire des défunts de ma famille,

Je regrette beaucoup votre absence parmi nous. Qu'allah vous pardonne, dormez en paix, que la terre vous soit légère. Amin!

**A mes parents:** il m'est incapable de traduire ici tous les liens qui unissent un enfant à ses parents. Je vous dois tous: sans vos conseils, vos sacrifices, vos prières, vos encouragements, et vos bénédictions ce travail n'aurait jamais pu être réalisé !

Puisse ce modeste travail vous donner une légitime fierté.

**A mon Père Adama (dit Jimmy), In Memorium.**

J'ai l'intime souvenir de ta présence et de tes mots.

Toute ta vie durant, tu as été fidèle à tes principes de bonté, de rigueur, de Serviteur, d'humilité, de subtilité dans tes rapports avec tes semblables.

Que de fois il me fut difficile de croiser l'expression de tes yeux suggestifs, interpellateurs, puissants qui accompagnaient tes mots jusqu'à mon coeur

qu'ils éveillaient, troublaient ou éblouissaient. Tu appelais à l'essentiel, sans détours ; avec coeur, toujours; et tellement d'intelligence.

De Tes attitudes, nous Tes enfants retenons que nous devons sur terre, nous engager uniquement à une oeuvre positive et constructive.

Pour nous, Ton rôle a été de montrer des objectifs valables et nous insuffler l'enthousiasme et la devotion nécessaire pour les atteindre.

Tu as agi pour que se repande l'amour et que s'instaurent l'unité, l'entente et la coopération mutuelles entre les différents membres de Ta famille, étendus à la famille humaine.

Tous, nous prions Dieu afin que nous soyons pour nos enfants ce que Tu fus pour nous. Cette vie n'est que passagère . Que Dieu T'accueille dans Sa Miséricorde, pardonne Tes péchés et T'ouvre les portes de la paix en compagnie des prophètes, des pieux et des justes. Amin !

#### **A ma mère Yatimé Togo (dite N'do)**

Les mots me manquent pour Te gratifier, tout ce que j'aurai à dire ne saurait exprimer à fond tout le sacrifice et l'endurance que Tu as dû subir pour nous élever après la disparition de notre père.

Mère ! Pour nous Tu as agi en mère exemplaire, Tu es celle qui m'a le plus prodigué d'amour et de bonté. Tu as tout consacré pour moi, agissant ainsi en éclaireur face aux rigueurs et embûches de la vie terrestre.

Toi qui T'es toujours privée de tout pour que nous n'envions personne;

Toi qui as toujours su répondre à notre appel dans les moments difficiles;

Toi qui as toujours su nous inculquer les règles de bonne conduite, de dignité, de respect et de sagesse qui ont permis de nous forger un chemin dans la vie; je ne saurai jamais Te remercier assez.

Ce travail est véritablement le fruit de l'assistance nécessaire que Tu nous as apportée sur le difficile chemin de sa réalisation.

Ta dévotion constante pour notre cause ne nous autorise plus le repos.

Je T'aime Mère comme ma vie. Qu'Allah le tout puissant T'aime et T'accorde beaucoup de degrés de foi, de santé de longévité et plein de bonheur à nos

côtés. Prie pour nous Mère, pour que nous ayons les moyens nécessaires de combat dans la vie pour toi. Amin !

**A tous les amis de mes parents,** mes profonds respects.

**A mon Oncle Kimbassa et famille à Abidjan**

Tu as été un grand-père, et un père pour moi. Après la disparition de notre père (ton unique frère), tu t'es investi de toutes tes forces pour nous rendre la vie agréable parmi nos camarades. Ce travail est le fruit de ta bravoure, de ton courage et de ta rigueur. Rassures-toi papa que tes attentes soient comblées. inchallah.

**A tous mes tontons et tantis,**

Vous m'avez constamment soutenu aussi bien moralement que matériellement.

Sachez que je vous appartiens et je ne suis que le produit de l'éducation que vous aviez donnée. Veuillez accepter mes chaleureux remerciements.

**A mes frères et souers**

Retrouvez ici toute ma dévotion et mon appel à la dévotion pour la cause familiale.

A cause de l'oeuvre de notre père et de ses attentes, nous sommes membres d'une famille qui a viscéralement besoin de l'Union et de la bonne entente.

Ce travail est le témoignage de tant d'années d'absence en dehors du cercle familiale, merci pour le sens de la fraternité et de la sympathie que vous nous avez toujours réservé.

**A mes cousins et cousines,** trouvez ici l'expression de ma fidèle fraternité.

**A mes neveux et nièces:** Vous pouvez compter sur les conseils, soutiens et amitiés de votre chère Tanti.

**A mon mari Dr Lassina Timbiné:**

Votre patience est non seulement exemplaire, mais aussi salutaire. Peu d'homme pourrait endurer de telles situations. Vos remarques pertinentes m'ont toujours servies dans mes actes quotidiens. Vos conseils, vos participations morale et matérielle ont assurément conduit l'élaboration de ce présent travail.

J'ai retrouvé dans votre foyer, bonheur, espoir et tranquillité.

Soyez rassurer de ma profonde reconnaissance. Que Dieu bénisse notre foyer.

Amin!

**A ma fille Bintou Timbiné:**

L'élaboration de ce travail t'a souvent privé de mon affection, garante de ton développement physique et moral. Ton sourire sera la source de ma joie, tu es tout mon espoir, le bonheur de mon futur. Je te souhaite longue vie, bonne santé couronnée de succès. Sois rassurée de mon amour profond.

**A tous les amis de mon mari,** merci pour votre colaboration.

**A mes beau-parents,** merci de m'avoir accepté chez vous.

**A mon tuteur Oumar Bamadio et famille à Sévaré**

Tu m'as pris comme ta propre fille, toujours à mes côtés, ton affection, tes sages conseils, tes dévouements à la cause de mes études, ont été pour moi des motifs de satisfaction et courage. Puisse ce travail répondre à tes attentes.

**A Morrisse, Isidor Guindo et famille à Sévaré In Memorium,** je regrète beaucoup votre absence. Le fait de Dieu est toujours bon, dormez en paix. Qu'Allah ait pitié de vous. Trouvez ici ma reconnaissance gratitude et ma devotion totale.

A Mme Haïdara Aïssata Barry, sa fille Adam et toute leur famille  
votre affection et votre amitié constante mon jamais fait défaut.  
Que ce travail qui est aussi le votre vous témoigne ma reconnaissance et mon  
affection

Au Dr Djimé Atimé . Vos aides intellectuelle et matérielle m'ont permis  
de mener à bien ce travail. Cher cousin merci pour tout.

A Mr Malik Togo (à travers lui tout le personnel de la DAF), son épouse  
Aminata Togo et toute leur famille, malgré vos multiples occupations vous  
avez contribué sans faille à la réalisation de ce travail. Pour votre gentillesse et  
sollicitude, trouvez ici mes remerciements les plus sincères et ma profonde  
gratitude.

A Mr Amadingué Guindo (au centre téléphonique), son épouse Hawa Togo,  
sa fille Fatim Guindo et toute la famille: vous avez accepté de m'aider dans la  
réalisation de ce travail qui est aussi le vôtre, ma profonde gratitude et mes  
respectueuses reconnaissances.

⇒ A tous mes parents de loin et de près:

Seule une union forte et inaltérable nous fera surmonter tous les obstacles.  
Que le goût de l'effort, et la volonté nous guident toujours. Ce travail est le  
votre.

A ma copine Mme DOUMBO Delphine Dara et son gentil mari  
Votre aide matérielle et morale nous a permis de mener à bien ce travail.  
Puisse ce modeste travail témoigner d'une grande affection qui demeurera  
longtemps. Mes sincères remerciements.

A toutes les familles DOUMBO , DOLO, GUINDO, YALCOUYE, KODIO,  
NIANGALY

Sirakoro, Banakabougou, Faladie, Missira, Badalabougou, merci sincèrement

A tous les dogons, et tous ceux qui de loin ou prêt ont contribué à la  
réalisation de ce travail.

⇒ A tous mes amis, toute ma reconnaissante gratitude et mon attachement  
profond

A toutes mes amies: Pour toute l'affection et la tendresse dont vous avez  
manifesté à mon égard, recevez à travers ce travail qui est aussi le vôtre, mon  
profond attachement et toute ma reconnaissance.

A tous mes camarades d'étude, et de promotion, de peur d'en oublier, je  
préfère ne pas vous citer. A cause de l'atmosphère de joie, d'entente et de  
bonne coopération liée à votre collaboration, nous avons acqui l'équilibre  
moral indispensable à un tel couronnement. Nous vous en remercions.

A tous les enseignants dans mon parcours scolaire et étudiantin

Toutes nos actions scientifiques reposent et sont construites sur la rigueur  
dont vous nous avez encadrés, nous vous devons tout. Nous sommes très  
fiers d'être votre élève. Trouvez dans ce travail cher maître, le témoignage de  
notre profonde gratitude pour la qualité de l'enseignement dont nous avons  
bénéficié. Merci très sincèrement.

⇒ Aux docteurs B. Poudiougou, K. H. Dembélé, Moussa Konaré, S.  
Diawara . Votre disponibilité et vos conseils ne m'ont jamais fait défaut. Votre  
contribution pour la réalisation de ce travail a été considérable, elle restera  
affichée dans mon esprit. Ce humble ouvrage est le vôtre. Mes sincères  
remerciements.

⇒ Aux docteurs A. Dolo, D. Minta, M. Diakité, M. Théra, S. Doumbia, A. Djimé: Votre disponibilité, votre compétence votre sens humain m'ont accompagné tout le long de ce travail. Mes vifs remerciements et totale reconnaissance car ce travail est le vôtre.

Au docteur I. Sagara, qui fût mon medecin traitant depuis que j'étais au lycée, merci pour tout.

A tous mes aînés du DEAP: aux Docteurs Mme Kamissogo F. Traoré , A. Dicko , K. Kayentao, A. Ouatara , H. Guindo, M. Kodio, A. Ongoïba, A. Guindo, B. Maïga, O. Koïta, O. Traoré, M. Sogoba, M. Sissoko, M. Niambélé et H. Beya... mes sincères remerciements. Ce travail n'est que le fruit de votre disponibilité.

A messieurs M. Diallo, M. Bâ, M. Wellé, L. Sangaré M<sup>me</sup> Coulibaly, O. Touré, S. Soumaré, A. Arama, C. O. Coulibaly, D. Coulibaly, M<sup>me</sup> Sissoko, O. Thiéro, S. Diarra et tous ceux dont le nom ne figure pas ici à vous tous mes sincères remerciements pour votre secours si remarquable.

A tous mes collègues thésards du DEAP. Ce travail n'est que le fruit d'un effort collectif auquel vous avez tous contribué de loin ou de près; mes vifs remerciements et ma totale reconnaissance, courage et succès.

A mes cadets du DEAP, courage et beaucoup de patience

⇒ A tout le personnel du CSCOM de Sabalibougou, pour leur franche collaboration.

A toutes les femmes enceintes qui se sont portées volontaires pour la collecte des données de base de cette thèse malgré leurs multiples préoccupations. Profonde reconnaissance, courage et bonne santé.

A tous les bébés de notre étude je vous souhaite bonne santé et longue vie.

⇒ Aux Docteurs, internes, majors de l'unité gynécologique, de l'unité de césarienne, de la maternité et du bloc chirurgical avec tout leur personnel. Mes sincères remerciements pour toute l'attention particulière portée à ma personne durant ma maladie.

A ma tante M<sup>me</sup> Diané, sage-femme maîtresse à la maternité du point G, et toutes les autres sages-femmes, merci infiniment pour vos conseils tout le long de ma grossesse.

Au Dr Maïga (à travers lui tout le personnel du Labotatoire du point G), en reconnaissance pour vos encouragements, vos conseils, nous ont émerveillé durant ces mois de stages dans votre service, merci pour tout ce que vous m'aviez fait.

**A la Ligue islamique des Elèves et Etudiants du Mali (LIEEMA)**

Toute notre reconnaissance gratitude pour avoir mis la lumière en notre Coeur et tracé le chemin de notre engagement. Par toi nous avons trouvé dans la foi, la foi intense et ardente, la source de la force, de l'action et de la dévotion.

**A mes Frères et soeurs de la LIEEMA.**

Je ne saurai jamais trouver les termes appropriés pour vous témoigner toute ma reconnaissance et mon émotion. En réalité vous avez changé ma vie en celui d'un Homme. Pour l'attachement que chacun de vous me porte, je suis profondément sensible et je vous aime en Dieu.

A tous mes frère-sœurs de l'association GINNA DOGON, merci pour tout ce que vous m'aviez fait. **Que vive la culture DOGON.**

A tous les membres et sympatisants de l'association **AMNESTIE  
INTERNATIONAL** je vous remercie de m'avoir fait confiance, merci pour  
votre sympathie

A M<sup>me</sup> Traoré Bi Diallo, merci pour tout tante

**AUX MEMBRES DU JURY :**

**A nos maîtres et juges:**

« chaque homme réunit en lui un certain nombre d'ignorances aux quelles il lui appartient de remédier s'il le désire,

Et le simple alors est de recourir aux bons offices d'un maître compétent. »

(GERORES GUSDORF)

A notre Maître et Président du jury le Professeur Dapa Aly  
DIALLO,

Professeur agrégé d'hématologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali,

Chef du Laboratoire d'hématologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali,

Chargé de cours d'hématologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali.

Cela témoigne de votre constante disponibilité, de votre grande simplicité et de l'intérêt que vous portez toujours à la formation de vos étudiants.

Au cours de nos études, nous avons été profondément affectés par les qualités exceptionnelles que recouvrent votre personnalité.

C'est un grand privilège et une faveur immense pour nous de vous avoir rencontré sur notre chemin en quête de la science.

Votre soutien moral, matériel, votre altruisme et surtout votre haute culture scientifique nous ont armé sur un chemin défoncé par l'incertitude.

Nous prendrons en exemple votre attitude de donner de tout ce que vous possédez en science, en culture, en biens ... aux autres.

C'est pour nous un grand plaisir en acceptant de présider notre jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

Que Dieu vous donne une récompense parfaite.

A notre Maître et juge, Docteur Diakité Sira Mama DIALLO,

Spécialiste en santé publique,

Coordinatrice du Programme National de Lutte contre le Paludisme au Mali.

Cher Maître, nous nous réjouissons de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail malgré vos multiples occupations.

Votre dévouement, votre combativité, votre dynamisme sont désormais choses connues de tous dans la lutte contre le paludisme.

Vous êtes une des personnes qu'il faut pour juger ce travail, car c'est du paludisme qu'il s'agit.

Permettez nous de vous exprimer toute notre gratitude et notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et juge, Docteur Abderrmane Sideye MAIGA

Maître de Conférences en parasitologie, mycologie

Chargé de cours de Parasitologie et Mycologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali (FMPOS).

Homme de culture, nous avons beaucoup apprécié l'atmosphère et les qualités avec lesquelles vous nous aviez transmis une partie de vos connaissances en parasitologie et en mycologie.

**Cher cousin**, c'est un honneur pour nous de vous compter parmi les juges de ce travail.

A notre Maître et Co-Directeur de thèse, Docteur Abdoulaye  
DABO,

Maître Assistant de Biologie (Malacologie) au DEAP/FMPOS,  
Associé à l'enseignement de la parasitologie à la Faculté de Médecine de  
Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali,  
Chercheur au DEAP/FMPOS.

Vous nous aviez inspiré le goût du travail bien fait en dirigeant cette thèse  
avec une rigueur scientifique et les qualités d'un maître dévoué. Vous aviez  
été toujours disponible, malgré vos nombreuses charges pour nous prodiguer  
conseils et suggestions.

Vos qualités d'endurance et de rigueur ont marqué notre formation. Nous  
gardons en vous l'idée du maître aux qualités humaines inestimables, qui  
tient à la formation complète de ses élèves.

Veillez trouver ici l'expression de notre estime constant, de notre profonde  
gratitude ainsi que de notre profond et respectueux attachement.

A notre Maître et Directeur de thèse Professeur Ogobara K.  
DOUMBO,

Professeur Titulaire de Parasitologie-mycologie,  
Directeur du Cours d'Epidémiologie pour cadres Supérieurs de la Santé pour  
l'Afrique  
Médecin chef du DEAP

Dieu vous a donné une large mesure de sa Grâce, la science. Votre dimension intellectuelle jamais contestée a fait de vous le Professeur envié par tous vos élèves.

Votre façon particulière d'établir un rapport fondamentalement basé sur l'humanité entre le professeur et son élève, faite et remplie d'affection, d'écoute, de rigueur et d'exigence scientifiques, a orienté toute notre action vers le chemin de la science.

Vos complexes responsabilités n'ont pas résisté devant votre inébranlable constance et détermination dans l'action scientifique.

En fait, Cher Maître, la direction de cette thèse laisse en nous une impression inéffaçable.

Que Dieu par la vérité, maintienne votre bannière dressée et vous accorde une récompense parfaite, car Il est celui qui détient la faveur de Sa miséricorde.  
Amin!

C'est à atteindre un tel résultat (celui de nos Maîtres) que doivent tendre les efforts des gens qui oeuvrent.

# SOMMAIRE

## SOMMAIRE

### CHAPITRE I

A. INTRODUCTION.....	1
----------------------	---

### CHAPITRE II

B. JUSTIFICATION DE L'ETUDE.....	6
----------------------------------	---

### CHAPITRE III

C. HYPOTHESES DE RECHERCHE .....	7
----------------------------------	---

### CHAPITRE IV

D. OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	7
-------------------------------	---

### CHAPITRE V

E. GENERALITES SUR LE PALUDISME, LA GROSSESSE, L'ANEMIE.	8
--	---

1. RAPPELS SUR LE PALUDISME .....	8
-----------------------------------	---

1.1. Historique.....	8
----------------------	---

1.2. Agents pathogènes .....	9
------------------------------	---

1.3. Cycle évolutif des plasmodies.....	9
---	---

1.3.1. Schizogonie hépatique .....	10
------------------------------------	----

1.3.2. Schizogonie intra-érythrocytaire .....	10
---	----

1.3.3. Formation des gamètes: cycle sexué ou sporogonie.....	11
--	----

1.4. Immunologie du paludisme.....	12
------------------------------------	----

1.5. Répartition géographique de la maladie.....	15
--	----

2. LES ANTIPALUDIQUES .....	17
-----------------------------	----

2.1. Définition d'un antipaludique.....	17
---	----

2.2. Classification des antipaludiques.....	17
---	----

<b>3. STRUCTURE ET PROPRIETES DES ANTIPALUDIQUES .....</b>	<b>18</b>
3.1. Les amino-4-quinoléines .....	18
CHLOROQUINE.....	18
3.2. Les Amino-alcools.....	21
A. QUININE.....	21
B. MEFLOQUINE.....	23
3.3. Les Diaminopyrimidines.....	25
A. PYRIMETHAMINE.....	25
B. SULFADOXINE .....	26
C. MECANISME D'ACTION DES ANTIFOLATES .....	27
3.4. Les Amino-8-quinoléines .....	28
PRIMAQUINE .....	29
3.5. les Biguanides .....	30
PROGUANIL .....	30
3.6. Les dérivés du quinghaosu ou de l'artémisinine .....	32
<b>4. LA CHIMIO-RESISTANCE.....</b>	<b>32</b>
4.1. Définition .....	32
4.2. Mécanisme de la résistance.....	32
4.2.1. Mécanisme de résistance aux Amino-4-quinoléines et Amino-alcools .....	32
4.2.2. Mécanisme de résistance aux antifolates .....	33
4.3. Antipaludiques contre-indiqués au cours de la grossesse .....	34
<b>5. STRATEGIES NATIONALE DE PRISE EN CHARGE DES CAS DE PALUDISME.....</b>	<b>35</b>
<b>6. RELATION PALUDISME - GROSSESSE.....</b>	<b>36</b>

6.1. Grossesse, un état physiologique particulier, une hospitalité d'exception.....	38
6.1.1. Modifications et réactions physiologiques de la mere....	40
6.1.2. Immunologie du placenta .....	42
6.1.3. Utilisation du fer pour l'érythropoïèse .....	43
6.2. Anémie et grossesse.....	44
6.2.1. Anémie physiologique .....	44
6.2.2. Anémies variées de la grossesse .....	44
6.2.3. Anémies carencielles .....	45
6.2.4. Anémies inflammatoires .....	46
6.2.5. Anémies constitutionnelles (anémies congénitales).....	46
6.2.6. Anémies par agression du globule rouge .....	46
6.3. Paludisme chez la femme enceinte.....	49
6.3.1. Clinique.....	50
6.3.2. Diagnostic biologique .....	52
6.3.3. Traitement.....	53
6.3.4. Prévention et attitudes prophylactiques antipaludiques recommandées .....	57
 7. PALUDISME CONGENITAL.....	 60
 8. FAIBLE POIDS DE NAISSANCE ET PALUDISME.....	 61

## CHAPITRE VI

F. MALADES ET METHODES .....	62
1. LIEU D'ETUDE.....	62
2. PERIODE D'ETUDE.....	64
3. TYPE D'ETUDE.....	64
4. POPULATION D'ETUDE .....	65
5. TAILLE DE L'ECHNATILLON.....	65
6. VARIABLES MESUREES.....	66
7. DEFINITION DES TERMES .....	67
8. TECHNIQUES DE MESURE .....	67
8.1. Variables cliniques .....	67
8.2. variables biologiques .....	67
8.1.1. Goutte épaisse chez la mère.....	67
8.1.2. Dosage de l'hématocrite .....	70
8.1.3. Apposition placentaire .....	71
8.1.4. Prélèvement au niveau du cordon ombilical .....	71
8.1.5. Goutte épaisse chez le nouveau-né .....	71
9. PERSONNEL .....	71

<b>10. DEROULEMENT PRATIQUE DE L'ETUDE</b> .....	72
10.1. Préalables .....	72
10.2. Réalisation pratique .....	73
10.3. Suivi des femmes de l'échantillon .....	75
10.4. Suivi de l'observance du traitement par la chloroquine .....	75
10.5. Provenance des médicaments administrés aux femmes .....	76
<b>11. INNOCUITE DES MEDICAMENTS UTILISES PENDANT LA GROSSESSE</b> .....	76
<b>12. CRITERES DE JUGEMENT DE L'EFFICACITE DES SCHEMAS DE TRAITEMENT</b> .....	77
<b>13. ANALYSE DES DONNEES</b> .....	78
13.1. Contrôle de qualité des données .....	78
13.2. Traitement et analyse des données .....	78
<b>14. SERVICES ASSOCIES</b> .....	78
<b>15. CONTRAINTES</b> .....	79
<b>16. CONSIDERATIONS ETHIQUES</b> .....	79

## CHAPITRE VII

G. RESULTATS .....	81
1. RESULTATS DESCRIPTIFS .....	81
1.1. caractéristiques des femmes à l'inclusion .....	81
1.2. Comparabilité des groupes à l'inclusion.....	81
1.2.1. Age.....	86
1.2.2. Parité.....	87
1.2.3. Niveau socio-économique des femmes à l'inclusion dans les groupes.....	87
1.2.4. Age de la grossesse dans les deux groupes à l'inclusion.	91
1.2.5. Usage de moustiquaire.....	92
1.2.6. Chimio prophylaxie antipaludique antérieure à l'inclusion et médicaments utilisés.....	93
1.2.7. Etat vaccinal des femmes contre l'anatoxine tétanique.....	94
1.2.8. Antécédents d'épisodes de fièvre.....	94
1.2.9. Indice plasmodique.....	95
1.2.10. Taux d'anémie .....	96
1.2.11. Accès fébriles.....	97
2. RESULTATS ANALYTIQUES.....	98
2.1. Etude comparative d'efficacité des schémas.....	98
2.1.1. Taux de pertues de vue.....	98
2.1.2. Efficacité des schémas au cours de la grossesse.....	99
2.1.2.1. Evaluation de l'assiduité des femmes aux consultations prénatales dans les deux groupes.....	99
2.1.2.2. Evolution de l'indice plasmodique.....	99
2.1.2.3. Evolution de la charge parasitaire.....	101
2.1.2.4. Incidence des accès fébriles.....	102
2.1.2.5. Evolution du taux d'anémie.....	104

2.1.2.6. Evolution du taux d'hématocrite.....	107
<b>2.1.3. Impact des schemas à l'accouchement.....</b>	<b>110</b>
2.1.3.1. Poids des nouveaux-nés à la naissance.....	110
2.1.3.2. Poids du Placenta .....	110
2.1.3.3. Parasitémie.....	111
2.1.3.4. Anémie chez la mère à l'accouchement.....	111
2.1.3.5. Petits poids à la naissance .....	113
<b>2.1.4. Coût des schemas de traitement appliqués.....</b>	<b>115</b>

## CHAPITRE VIII

<b>H. DISCUSSION.....</b>	<b>116</b>
1. Comparabilité des deux groupes de traitement à l'inclusion	118
2. Efficacité des deux schemas de traitement .....	121
2.1. Efficacité au cours de la grossesse .....	122
2.2. Impact des schémas de traitement intermittent à l'accouchement .....	124

## CHAPITRE IX

<b>I. CONCLUSION .....</b>	<b>126</b>
----------------------------	------------

## CHAPITRE X

<b>J. RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>127</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>129</b>

## CHAPITRE XI

<b>K. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>133</b>
--	------------

## CHAPITRE XI

<b>L. ANNEXES.....</b>	<b>142</b>
------------------------	------------

# CHAPITRE I

## A. INTRODUCTION

## A. INTRODUCTION

### *- Définition du paludisme*

Le paludisme est une érythrocytopathie souvent fébrile et hémolysante due à un hématozoaire du genre *Plasmodium* transmis à l'homme par la piqure infestante d'un moustique: l'anophèle femelle. Parmi les quatre espèces plasmodiales (*Plasmodium falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*) inféodées à l'homme, *P. falciparum* reste encore le plus dangereux (GENTILINI et al., 1986). Le paludisme demeure un grand problème de santé publique dans les pays tropicaux qui tue à lui seul 1-2 millions de personnes chaque année en Afrique. Il affecte gravement l'état de santé des populations

### *- Le paludisme, un problème de santé publique*

L'Organisation Mondiale de la Santé identifie deux groupes cibles à risque en zone d'endémie qui payent un lourd tribut à cette pathologie: les enfants de 1-4 ans, plus susceptibles de contracter le paludisme et d'en mourir à cause du manque de prémunition, et les femmes enceintes (particulièrement les primipares) suite aux modifications immunologiques causées par la grossesse (LE BRAS et al., 1993).

De nombreuses études ont mis en évidence la modification du système immunitaire au cours de la grossesse rendant la femme vulnérable aux formes graves et compliquées du paludisme [BOUREF et al., 1986]. Les complications apparaissent aussi bien pendant la grossesse que dans la période du post-partum. En effet, tout traumatisme, tout choc, toute

perturbation neurovégétative est susceptible de réveiller ou d'aggraver un paludisme latent chez la femme enceinte (BAH, 1976). Le paludisme constitue l'un des principaux obstacles au développement socio-économique des zones concernées. En effet, le paludisme est un mal et un fardeau économique pour des centaines de millions d'africains (O.M.S., 1997).

Les données de l'OMS (1997) reprises dans la Déclaration d'Abuja (2000), résument à juste titre l'importance et les conséquences du paludisme sur la santé des populations:

- ✓ chaque année, le paludisme cause environ un million de décès en Afrique;
- ✓ neuf sur dix cas de paludisme dans le monde surviennent en Afrique subsaharienne;
- ✓ le paludisme a coûté plus de 2 milliards de dollars US à l'Afrique en 1997 et qu'une petite fraction de ce montant suffit pour lutter contre la maladie;
- ✓ les personnes les plus touchées sont celles les plus démunies du continent et que le paludisme continue à maintenir dans la pauvreté;
- ✓ une famille vivant dans une zone endémique peut dépenser jusqu'à 25% de son revenu annuel pour la prévention ou des traitements antipaludiques;
- ✓ le paludisme retarde le taux annuel de croissance économique des pays africains de 13% par an, entraînant ainsi une baisse de 37% du PNB en deçà du niveau probable en cas d'absence du paludisme.

Il apparaît dans la même déclaration qu'en zone de forte transmission saisonnière palustre, les services hospitaliers démunis en personnel et en équipements adaptés sont confrontés à l'afflux de jeunes patients en état grave. Dans certaines zones, ils ne peuvent souvent ni bien assurer une surveillance correcte ni même un traitement biquotidien. Ces constats justifient la promotion de la prise en charge précoce des enfants susceptibles de développer une forme grave sans attendre un transfert parfois aléatoire vers l'hôpital (BARENNE, 1998).

Chaque année, on compte entre 300 et 500 millions de cas cliniques et entre 1,5 et 2,7 millions de décès dans le monde. Plus de 90% des cas et la plupart des décès dûs au paludisme sont enregistrés dans les pays d'Afrique tropicale (O.M.S, 1997).

En **Afrique subsaharienne**, la mortalité attribuable au paludisme, basée sur les études menées en milieu rural africain (Gambie, Kenya, Zaïre, Burkina) serait de dix pour mille chez les moins d'un an et de six pour mille chez les enfants âgés de 1 à 4 ans (GREEN WOOD, 1987; GAZIN DE RAUCOURT, 1990). Le neuropaludisme qui prédomine en zone de transmission saisonnière et l'anémie grave en zone de transmission continue constituent la majeure partie des formes de paludisme grave de l'enfant (BRUCE-CHWATT, 1952; WARREL et *al.*, 1990; MOLYNEUX, 1995). En milieu rural, la plupart des enfants atteints de neuropaludisme décèdent avant l'admission à l'hôpital (WHRITE, et *al.*, 1989). Parmi les enfants admis à l'hôpital, 50 à 75% décèdent lors des premières heures qui suivent l'admission quelque soit le traitement entrepris (WHRITE et *al.* 1995).

**Au Mali**, le paludisme pose un problème grave de sante publique pour les femmes enceintes et les enfants de moins de 5 ans. En effet, il représente la première cause de morbidité (15,6%) et de mortalité (13%) dans la population générale. Cette affection serait responsable de près du quart des décès des enfants de moins de 5 ans (DIANI, 1985). Elle est la première cause (49%) des convulsions fébriles chez les enfants et les nourrissons dans le service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré (DEMBELE, 1990). Le paludisme est la deuxième cause de syndrome fébrile (12%) dans le service de médecine interne de l'hôpital du point "G" (HAIDARA, 1989). Selon les études effectuées dans la région de Sikasso, la proportion de l'anémie d'origine palustre chez les femmes enceintes est de 42% (DEMBELE, 1995).

Si l'on considère par ailleurs le nombre considérable de journées de travail perdues à cause de cette maladie, c'est l'ensemble du développement socio-économique de notre pays qui est entravé par cette affection [REGARDS SUR LE PALUDISME, 2000].

Selon différentes études, l'espèce plasmodiale dominante est le *Plasmodium falciparum*, la plus dangereuse et responsable de toutes les complications (90%). Les autres espèces sont représentées par *P. malariae* (10%) (DOUMBO et al 1989) et *P. vivax* récemment décrite dans le Nord du Mali en transmission autochtone dans nos populations leucodermes (KOITA, 1985).

On note une recrudescence des accès à *P. falciparum* pendant l'hivernage (juin-octobre) et surtout en période post-hivernale (octobre-décembre) (DEMBELE, 1995).

Les principaux vecteurs rencontrés au Mali sont *Anophèles gambiae* sl., suivi d'*Anopheles funestus*. *Anophèles gambiae* sl. est composé d'*Anophèles gambiae* ss. (95% des espèces vectrices avec ses 3 formes chromosomiques: Savana, Mopti et Bamako), et *Anophèles Arabiensis* (TOURE, 1979).

#### - La spécificité du paludisme chez la femme enceinte

Le couplage "Femme/paludisme" constitue une relation particulière entre la femme et le paludisme. En effet, la femme et le paludisme ont une interface spéciale et pour au moins trois raisons:

1) en dépit des profondes mutations sociales que l'humanité a connues au cours des 50 dernières années, la femme reste à travers le monde entier la principale responsable du foyer, c'est donc elle qui s'occupe de chacun quand la crise de paludisme éclate: le mari, les enfants, les parents trop âgés, sans oublier sa propre personne.

*ii*) son rôle est fondamental dans la lutte anti-vectorielle (par son action d'assainissement, l'entretien des moustiquaires etc.).

*iii*) elle est un sujet à haut risque vis-à-vis du paludisme à cause des variations majeures que son état physique peut enregistrer (lors de la grossesse notamment).

De nos jours, de nombreuses études ont rapporté qu'il pourrait exister un rapport de cause à effet entre le paludisme et la femme enceinte. Ces études ont mis en évidence la dépression du système immunitaire au cours de la grossesse rendant la femme et l'enfant plus vulnérables aux formes graves et compliquées du paludisme (BOUREE, 1986). Au Mali très peu d'études épidémiologiques ont été menées sur la relation entre le paludisme et l'anémie de la grossesse; l'une des plus importantes est celle réalisée à Bougoula-Hameau (DEMBELE, 1995). Le but de notre travail était d'évaluer l'efficacité de la chloroquine et de la sulfadoxine-pyriméthamine sur l'anémie de la grossesse chez les femmes enceintes et le petit poids de la naissance.

## CHAPITRE II

### **B. JUSTIFICATION DE L'ETUDE**

## B. JUSTIFICATION DE L'ETUDE

L'importance et la gravité de l'infection palustre chez la femme enceinte sont une réalité en zone d'endémie palustre. Le faciès épidémiologique du paludisme en milieu péri-urbain dans les grandes villes africaines démontre que la gravité du paludisme augmente au fur et à mesure que l'on s'éloigne du centre ville (DOUMBO, 1989). L'observance des femmes à la chimioprophylaxie hebdomadaire à la chloroquine n'a pas fait l'objet de beaucoup d'études au Mali. Cependant l'observance systématique du traitement n'est pas prouvée. La chloroquino-résistance de *Plasmodium falciparum* croît au Mali (KOURIBA, 1993). Le taux de prévalence *in vitro* varie de 5 à 30%, mais celui de la résistance *in vivo* est inférieur à 10%. L'association du proguanil à la chloroquine est efficace, mais son coût est élevé pour être proposée en prophylaxie de masse. La prévention de l'anémie liée au paludisme à un coût moindre au Mali où le niveau de fécondité reste élevé s'avère une action d'avenir.

Une étude comparative sur la chimioprophylaxie du paludisme chez les femmes enceintes à la chloroquine et à la méfloquine menée au Malawi a montré que la méfloquine est plus efficace sur *Plasmodium falciparum* (VERHOEFF *et al.*, 1997).

La présente étude se propose de contribuer à la prévention du paludisme chez les femmes enceintes au Mali par l'utilisation de la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine en chimioprophylaxie. C'est une voie de recherche d'une alternative moins contraignante et moins onéreuse par rapport au schéma actuel appliqué au Mali. Cette voie permettra notamment de réduire la prévalence de l'anémie de la grossesse et les petits poids de naissance due au paludisme, et ce partant la mortalité périnatale et maternelle.

# CHAPITRE III - IV

## **C. HYPOTHESES DE RECHERCHE**

## **D. OBJECTIFS**

## C. HYPOTHESE DE RECHERCHE

En administrant à deux groupes de femmes enceintes vivant dans un même écosystème (même faciès épidémiologique), deux doses curatives de chloroquine et deux doses curatives de sulfadoxine-pyriméthamine à visée prophylactique aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse, on peut agir efficacement et à un coût moindre sur les paramètres cliniques, hématologiques et parasitologiques du paludisme.

## D. OBJECTIFS DE L'ETUDE

### - Objectif général

- Etudier l'efficacité chez les femmes enceintes et les nouveau-nés de deux schémas de prophylaxie antipaludique appliqués pendant les deux derniers trimestres de la grossesse.

### - Objectifs spécifiques

- Evaluer l'assiduité des femmes aux consultations prénatales (CPN) dans les deux groupes de traitement;
- déterminer l'indice plasmodique des femmes enceintes, des nouveau-nés et la densité parasitaire moyenne au niveau placentaire dans chaque groupe;
- déterminer la prévalence et le degré de l'anémie chez les femmes enceintes de chaque groupe avant et après l'application des schémas;
- déterminer la prévalence des petits poids à la naissance chez les nouveau-nés dans chaque groupe.

# CHAPITRE V

## **E. GENERALITES SUR LE PALUDISME, LA GROSSESSE, L'ANEMIE.**

## E. GENERALITES SUR LA PALUDISME, LA GROSSE, L'ANEMIE.

### 1. RAPPEL SUR LE PALUDISME

#### 1.1. Historique

Le paludisme est une affection parasitaire connue de très longue date. Ces manifestations cliniques sont décrites avec précision depuis des millénaires avant Jésus Christ par des praticiens chinois. Ainsi les principaux signes ont été attribués à trois démons:

- le premier tient un marteau (céphalée)
- le deuxième tient un four chaud (hyper pyrexie)
- le troisième tient un sceau d'eau (sueur froide) (THOMAS *et al.*, 1984), cité par HAIDARA, (2000).

Le premier médicament antipaludique actif provient d'un pays tropical et plus précisément du continent sud-américain. Depuis 1660, l'écorce de quinquina est connue des Indiens d'Amérique par ses qualités fébrifuges. Les fièvres furent ainsi classées en deux groupes:

- fièvres sensibles à la quinine
- fièvres résistantes à la quinine

La première espèce de plasmodie (*Plasmodium falciparum*) fut découverte par ALFONSE LAVERAN en 1880 et la plus récente (*Plasmodium ovale*) par STEPHEN en 1922 (GENTILLINI *et al.*, 1986).

Le rôle du moustique du genre Anopheles dans la transmission du paludisme fut démontré par ROSSI et GRASSI en 1898.

## 1.2. Agents pathogènes et Vecteurs

Quatre espèces plasmodiales sont inféodées à l'homme. Il s'agit de:

\* *Plasmodium falciparum*, responsable de la quasi-totalité des décès dûs au paludisme. Il représente 85 - 90% de la formule parasitaire au Mali;

\* *Plasmodium malariae* représentant 10 - 14%;

\* *Plasmodium ovale* avec moins de 1% (KOITA, 1985)

\* Quant au *Plasmodium vivax*, sa présence a été confirmée au Nord du Mali dans nos populations leucodermes en 1988 sous la forme de foyers autochtones.

Le *Plasmodium* est un sporozoaire ayant deux types de multiplications:

- une multiplication sexée (sporogonie) chez le moustique;
- une multiplication asexuée (schizogonie) chez l'homme.

La transmission du paludisme se fait par la pique infectante de l'anophèle femelle. Au Mali, ce sont les membres du complexe *Anopheles gambiae* sl et *Anopheles funestus* qui transmettent le paludisme entre 18H et 6 H (TOURE, 1979). Leur durée de vie moyenne est d'un mois.

## 1.3. Cycle biologique du *Plasmodium*

Le cycle évolutif des espèces plasmodiales humains se déroule chez le moustique et l'homme. La multiplication sexuée ou *sporogonique* s'effectue chez l'anophèle femelle, vectrice et hôte définitif. La multiplication asexuée ou *schizogonique* se déroule chez l'homme. La phase asexuée se déroule schématiquement en deux étapes: une hépatique ou tissulaire, et l'autre sanguine ou intra-érythrocytaire.

### 1.3.1. La schizogonie hépatique

Lors d'un repas sanguin, l'anophèle femelle sonde le revêtement cutané à l'aide de son proboscis, à la recherche des capillaires sanguins. Les sporozoïtes ou formes infestantes sont localisés dans les glandes salivaires de l'anophèle femelle et sont injectés dans le courant circulatoire de l'homme. Selon l'abondance de ces sporozoïtes, ceux-ci peuvent être soit immédiatement phagocytés ou, pour une bonne partie d'entre eux atteindre, en 30 à 60 mn, le parenchyme hépatique où ils vont subir soit une maturation, soit resté quiescents. Cette maturation hépatique aboutit en un temps variable selon les espèces plasmodiales, à la production de mérozoïtes qui infesteront les hématies.

Une forme dormante, quiescente, a été décrite sous le nom d'hypnozoïtes pour *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*. Cette présence des hypnozoïtes hépatiques explique les rechutes tardives des infestations paludéennes à *P.vivax* et *P. ovale*.

### 1.3.2. La schizogonie intra-érythrocytaire

Après une schizogonie intra-hépatique qui dure 7-21 jours (en fonction des espèces plasmodiales) des milliers de mérozoïtes sont libérés dans le courant sanguin. Après un très court passage dans le plasma, les mérozoïtes vont rapidement "coloniser" les érythrocyte, en moins de 20 secondes. L'invasion de l'érythrocyte semble se faire selon un processus d'endocytose, très complexe. A l'intérieur de l'érythrocyte, le merozoïte se développe et devient un trophozoïte. Le trophozoïte mononucléé se multiplie par un processus de division binaire asexuée (schizogonie) en 48-72 heures.

Le noyau subit 3 à 5 divisions mitotiques pour donner 8 à 24 nouveaux fils selon les espèces, donnant des schizontes intra-érythrocytaires. Ces schizontes par condensation du cytoplasme péri-nucléaire, produisent de nouveaux

mérozoïtes. La rupture de la membrane érythrocytaire libère les mérozoïtes dans la circulation sanguine où ils récolonisent de nouvelles hématies. Cette phase asexuée sanguine peut être, soit évolutive du fait d'un inoculum parasitaire abondant, soit résolutive par intervention de mécanismes immuns, redevenant ainsi latente cliniquement.

L'apparition de la symptomatologie est variable d'un sujet à l'autre, mais pour un individu donné, elle est fonction du nombre d'hématies parasitées. Cette lyse périodique des globules rouges et la libération simultanée des mérozoïtes et des déchets toxiques, avec phénomènes immunologiques; sont à l'origine de la fièvre et des frissons caractéristiques de la symptomatologie du paludisme. La période d'incubation est ainsi plus ou moins longue selon le nombre de sporozoïtes infestants et de l'espèce plasmodiale. Il semble donc nécessaire, si l'infestation est faible, que plusieurs générations intra-érythrocytaires se déroulent avant l'apparition d'une symptomatologie polymorphe.

### 1.3.3. Formation des gamétocytes: cycle sexué ou sporogonie

Une étape importante dans le développement du *Plasmodium*, et la formation de gamétocytes qui va permettre le cycle sexué sporogonique chez le moustique et la pérennité de l'espèce plasmodiale. Plusieurs cycles intra-érythrocytaires semblent nécessaires avant l'apparition des gamétocytes dans le sang périphérique.

La production de gamétocytes semble sous la dépendance de l'immunité de l'hôte, de la pression médicamenteuse et du métabolisme du parasite et de facteurs génétiques du parasite. Pour *Plasmodium falciparum*, les gamétocytes, vont se développer dans les organes profonds (rate, moelle osseuse) et apparaissent dans la circulation périphérique lorsqu'ils sont pratiquement matures. Il semble que pour les autres espèces plasmodiales parasitant l'homme, la gamétocyto-génèse prend naissance dans la circulation

périphérique. Lors d'un repas sanguin, l'anophèle femelle absorbe les gamétocytes mâles et femelles. Cette étape va être le point de départ du cycle sporogonique.

La formation des gamètes, puis la fécondation des gamètes femelles, donnent naissance à un oeuf mobile= ookinète. Cet oeuf mobile, atteint l'épithélium digestif du moustique en 15 à 72 heures et se transforme en oocyste. La maturation de l'oocyste donnant naissance à des sporozoïtes en moyenne en deux semaines. Les sporozoïtes gagnent les glandes salivaires de l'anophèle où ils deviennent infectants. A l'intérieur des glandes salivaires, les sporozoïtes peuvent séjourner soit dans une vacuole, soit plus fréquemment à l'état libre dans le cytoplasme des cellules sécrétoires de l'acinus. Environ 50 à 70000 sporozoïtes peuvent être présents dans les glandes salivaires de l'anophèle. Après avoir franchi les cellules des glandes salivaires, le sporozoïte reste dans le canal extérieur d'où il sera injecté dans l'homme lors d'une piqûre infestante.

### 1.3. Immunologie

Il existe une *immunité passive materno-transmissible* (mère donnant ses IgG à l'enfant) qui dure de 4 - 6 mois. Il y a aussi une *immunité acquise antimalarique* qui est labile et donne un état de prémunition. Pour entretenir cet état de prémunition, il faut vivre en zone d'endémie pour avoir des apports continuels de parasites: c'est l'immunité "sergent: la sollicitation antigénique suite à l'inoculation de sporozoïtes. Il y a quelques situations particulières protégeant contre le paludisme: cas des hémoglobinoopathies (drépanocytose, thalassémie, déficit en G6PD) ou il y a inhibition du développement plasmodial; cas du groupe Duffy empêchant la pénétration intra-érythrocytaire du *Plasmodium creux*.

L'*immunité humorale* joue un rôle important, faisant intervenir essentiellement les IgM (pendant la primo-infection), les IgG (pouvant

traverser la barrière placentaire et passer chez le fœtus) et les IgA. Les stades érythrocytaires et intrahépatiques sont tous immunogènes et cette notion a une grande importance dans le paludisme à *Plasmodium falciparum* pour lequel l'absence de réinfestation, ou par traitement suppressif, à la perte de cette prémunition. Mais en zones hyperendémiques, les réinfestations régulières permettent le développement de mécanisme immunitaire actif contre le stade exo-érythrocytaire comme le prouve l'existence d'infiltrats hépatiques présents chez les sujets immuns. Avec les *Plasmodium vivax* et *ovale*, le cycle exo-érythrocytaire peut se prolonger durant de nombreux mois.

Bien que les anticorps soient capables de bloquer la pénétration des mérozoïtes en empêchant leur adhésion aux récepteurs des érythrocytes, ils ne semblent pas impliqués ni quantitativement, ni qualitativement dans la prémunition. Ces anticorps sont spécifiques d'un variant ou croisent avec plusieurs variants. En effet la preuve de l'existence de souches géographiques différentes pour *Plasmodium* est apportée par de nombreux faits: apparition de résistance aux antipaludéens de synthèse de certaines souches de *Plasmodium falciparum*; différences immunologiques; différence de virulence entre les différents types de rechute avec *Plasmodium vivax*. Le polymorphisme des souches de *Plasmodium falciparum* est important; il est spécifiques des stades d'espèce ou de souches. Leur recensement a fait l'objet d'études récentes. Ont ainsi été caractérisés au moins sept antigènes différents situés à la surface des mérozoïtes en particulier le MSP1 ("mérozoïte surface protien 1"); ces antigènes sont polymorphes et présents à la surface des mérozoïtes et dans le plasma (antigène sécrété).

Les nombreux anticorps fabriqués par l'organisme au fur et à mesure du développement du parasite sont actifs vis à vis des sporozoïtes y compris lorsque ceux-ci ont pénétrés. Ils interviennent aussi en favorisant la sécrétion des divers lymphocytes ou de cytokines.

Mécanisme d'échappement: les hématozoaires se développent et se multiplient dans les organes hématopoétiques, donc au contact direct avec le système immunitaire, élaborent des mécanismes complexes de survie leur permettant de circuler dans le sang, de se multiplier dans les hépatocytes (hypnozoïtes du *Plasmodium ovale* et du *Plasmodium vivax*) et dans les hématies des vaisseaux des organes profonds (formes latentes des *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium malariae*) et d'y survivre plusieurs mois, voire des années. Parmi les mécanismes de défense de l'organisme, les anticorps produits en abondance n'empêchent pas la multiplication des plasmodies. De plus, la mise en oeuvre médiée par les cytokines, les mécanismes de cytotoxicité (interféron, interleukine, TNF $\alpha$  ...) n'ont qu'une efficacité limitée.

Les moyens mis en oeuvre par les plasmodies pour échapper à la destruction sont multiples et complémentaires, mais d'apparition progressive et aboutissent à un équilibre précaire entre le parasite et son hôte humain:

- le polymorphisme et la variation antigénique exprimée à la surface du parasite et/ou de l'hématie parasitée;
- la production d'antigène parasitaire ayant une structure répétitive ou une homologie avec les protéines humaines;
- la production d'antigène facilitant la pénétration du parasite dans la cellule (cas de la CS: protéine favorisant la pénétration du sporozoïte dans l'hépatocyte);
- l'expression de certains antigènes à la surface de l'érythrocyte facilitant son adhésion à l'endothélium vasculaire en évitant ainsi sa destruction intrasplénique;
- la libération en abondance d'antigènes dans le plasma, a au moins deux conséquences bénéfiques pour le parasite: le blocage des anticorps circulants avec formation des complexes immuns; la stimulation polyclonale de la production d'Ig (stimulation des lymphocytes B) dont une partie est drainée contre les antigènes (HAIDARA, 2000).

## 1.4. Répartition géographique

Le paludisme est endémique dans le monde intertropical. L'Afrique compte 5 faciès épidémiologiques (CARNAVALE et *al.*, 1990):

\* *strate équatoriale*, constituée par les zones de forêt et de savanes humides post-forestières, elle est caractérisée par un énorme volume et une bonne répartition des précipitations permettant une transmission pérenne;

\* *strate tropicale*, intéresse les savanes humides et semi-humides où les précipitations vont de 800 à 1500 mm (et plus) et réparties en une seule saison de 4 à 8 mois pendant laquelle se produit l'essentiel de la transmission.

\* *strate désertique et semi-désertique* encore appelée strate sahéenne ou sahélo-saharienne. La pluviométrie est inférieure ou égale à 700 mm d'eau par année. Il s'agit du Nord africain et du désert du Kalahari (Niger, Nord du Mali,.....).

\* *strate montagnarde*, intéresse surtout l'Afrique de l'Ouest. C'est la zone des vallées et des hautes terres.

\* *strate australe* avec les plateaux d'altitude au Sud du bloc forestier centrafricain, c'est la strate lagunaire (la Centrafrique).

Les îles du Comores et de Madagascar réunissent sur leur territoire la plupart des différents faciès africains.

Certains faciès peuvent être sujets à des modifications naturelles (par des fleuves, des rivières, des lacs) ou anthropiques (barrages, déforestation, désertification, urbanisation).

Au Mali, on distingue 5 faciès épidémiologiques décrits par DOUMBO *et al.*, (1989):

@ *zone de transmission saisonnière longue*: (>6 mois: Mai-novembre avec 1500 mm d'eau/an; un portage parasitaire chez les enfants de moins de 5 ans avec un indice plasmodique à 80-85% et une prémuniton. L'anémie chez les femmes enceintes peut atteindre 41,2%. C'est le domaine de la zone soudano-guinéenne. Le paludisme y est holoendémique).

@ *zone de transmission saisonnière courte*: (3 mois: sahel avec 200-800 mm d'eau/an atteignant surtout les enfants de 6 mois-9 ans). Le paludisme y est hyperndémique avec un indice plasmodique variant entre 50 et 75%.

@ *zone sub saharienne*: hypoendémique: 200 mm d'eau/an; le paludisme peut se manifester de façon épidémique, l'indice plasmodique est inférieur à 5%.

@ *zone urbaine* (pollution des gîtes, médicalisation): hypoendémique, l'indice plasmodique est inférieur à 10%.

@ *zone de transmission bimodale ou plurimodale en début de pluie*: c'est le delta intérieur du fleuve Niger et les zones de retenues d'eau et de riziculture (barrages), l'indice plasmodique est inférieur à 40%.

## 2. LES ANTIPALUDIQUES

### 2.1. Définition d'un antipaludique

Un antipaludique est un produit de synthèse ou naturel, qui administré par voie orale ou parentérale ou encore rectale à dose respectée permet de détruire le parasite du paludisme ou bloquer sa croissance dans le but de prévenir ou de guérir la maladie palustre.

### 2.2. Classification

#### \*selon leur activité

*Schizontocides* : (chloroquine, amodiaquine, quinine, méfloquine, sulfadoxine-pyriméthamine, proguanil).

*Gamétocytocides* : (Primaquine, Plamachine, Rhodoquine).

#### \*Selon la structure chimique (famille chimique)

- *Les amino-4-quinoléines*: chloroquine, Oxychloroquine, Hydroxychloroquine, Amodiaquine, Amopyrine, cycloquine, Sontoquine, Debaquine.

- *Les méthanol quinoléines*: Quinine, Méfloquine, Cinchonidine, Halofantrine.

- *Les amino-8-quinoléines*: Primaquine, Pamaquine, Pentaquine, Plasmoquine.

- *Les biguanides*: Proguanil.

- *Les diaminopyrimidines*: Pyriméthamine, Triméthoprime.

- *Les sulfamides*: Sulfadoxine, Sulfaméthopyridazine.

- *Les molécules dérivées du quinghaosu*: Artémether, Artémisinine, Artésunate, Artéether.

- *Les antibiotiques*: Doxycycline, Clindamicine, Erythromicine.

#### \* Les associations

- Sulfadoxine (500mg) +Pyriméthamine (25mg): Fansidar®, Maloxine® pour la forme comprimée;

- Sulfadoxine (500mg)+Pyriméthamine (25mg)+Méfloquine (25mg): Fansimef®;

- Chloroquine (100mg) + Proguanil (200mg): Savarine®
- Dapsone (100mg) + Pyriméthamine (12,5mg): Maloprim®

Notons qu'en plus de toutes ces molécules, le *Malarial*®: (association de trois plantes de la Pharmacopée malienne: *Cacia occidentalis*, *Lippia chevaleri* et *Spilanthes olieraceae*) est utilisé comme fébrifuge.

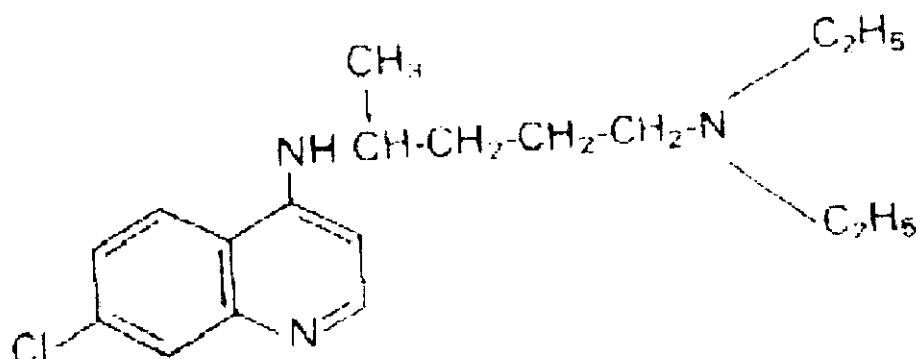
### 3. STRUCTURE ET PROPRIETES DES ANTIPALUDIQUES

Deux produits sont couramment utilisés au Mali. Il s'agit de la chloroquine (Nivaquine®, Aralen®) et de l'amodiaquine (Flavoquine®, Camoquin®).

#### 3.1. Les amino-4-quinoléines

##### LA CHLOROQUINE

##### - Structure chimique



(Diéthylamino-4-méthyl-1-butylamino)-4-chloro-7-quinoléine

### - Relation structure - activité

Ce sont des dérivés de la chloro-7 quinoléine substituée en position 4 par une chaîne aminée de type dialkylamino. Les composés les plus actifs possèdent 4 à 5 atomes de carbone entre les deux atomes d'azote de la chaîne latérale. La chaîne latérale qui donne une meilleure activité thérapeutique est celle de la chloroquine. La présence d'un hydroxyl sur l'amine tertiaire (Hydroxychloroquine) donne une meilleure tolérance gastrique et une moindre toxicité (PETERS et *al.*, 1984).

### - Mécanisme d'action

Plusieurs hypothèses ont été émises depuis la découverte de ces molécules pour expliquer leur mécanisme d'action. Parmi ces hypothèses nous avons:

- ⌋ Les schizontocides de la phase érythrocytaire sont sans action sur les formes tissulaires et hépatiques et sur les gamétocytes de *Plasmodium falciparum*.
- ⌋ Il y a un gradient de pH de l'espace extracellulaire à l'espace intracellulaire des hématies. Ce gradient s'accroît lorsque le globule rouge est parasité car il y a production d'acide lactique par hydrolyse. Ceci entraîne un pH très acide à l'intérieur de la vacuole nutritive du *Plasmodium* (KROGSTAD et *al.*, 1987).
- ⌋ Le parasite se nourrit en digérant l'hémoglobine de l'hématie. L'oxydation de l'hème donne de la ferriprotoporphyrine IX qui est toxique pour le parasite. Ce produit d'oxydation est aussi détourné par les protéines plasmodiales ainsi le parasite continue son développement.
- ⌋ La chloroquine étant lipophile, peut traverser les membranes cellulaires. Elle a aussi les caractéristiques de pouvoir se lier à un proton H<sup>+</sup>: c'est la protonation. Le complexe chloroquine-H<sup>+</sup> devient insoluble dans les lipides et se concentre dans les vacuoles parasitophores. Cette concentration est de

200 fois dans l'hématie parasitée et de 20 fois dans le globule rouge sain. De plus, la chloroquine se lie de façon préférentielle à la férriprotoporphyrine IX, le complexe chloroquine-FPIX ainsi formée est plus toxique pour la membrane plasmodiale érythrocytaire. Il provoque la fuite de potassium et la destruction du parasite (FITCH et *al.*, 1984).

↳ Selon LE BRAS et *al.*, (1993), ces antimalariques agissent par blocage de la dégradation enzymatique de l'hémoglobine, source principale d'acide aminé du parasite intra-érythrocytaire. La cible moléculaire serait l'hème-polymérase, enzyme qui détoxifierait l'hème par la formation de l'hémozoiné insoluble ou pigment malarique. Chez certains parasites tous ces mécanismes peuvent ne pas être efficaces, donc ils deviennent résistants: d'où la notion de chimio-résistance aux amino-4-quinoléines.

#### **- Propriétés physico-chimiques**

Ce sont des bases faibles, se présentant sous forme de poudre blanche, amère, cristalline, facilement soluble dans l'eau et peu soluble dans l'alcool.

L'identification se fait par spectre UV, la réaction se fait en milieu sulfurique donnant une coloration rouge en présence de dichromate de potassium.

Le dosage se fait en milieu non acide par l'acide perchlorique en présence du violet cristallisé.

#### **- Élément de pharmacologie**

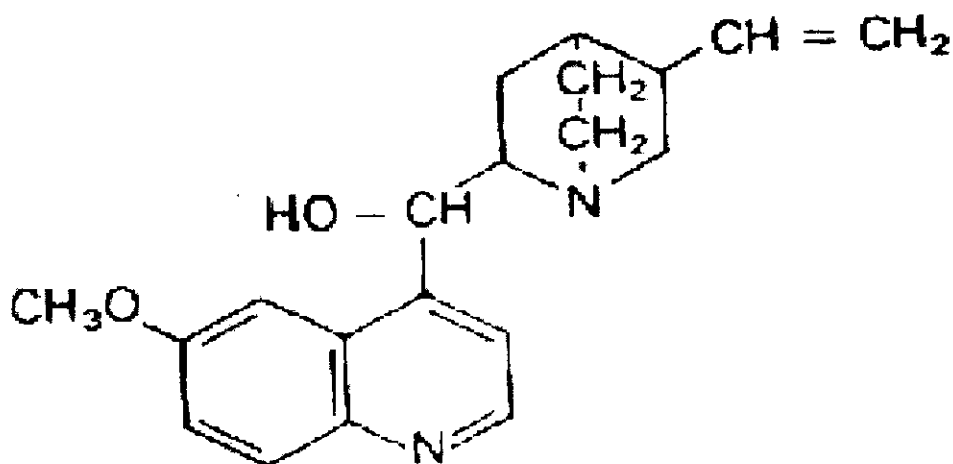
La résorption est digestive, rapide et importante (80%). Le transport se fait par liaison aux protéines plasmatiques. La fixation est réversible au niveau de différents tissus (foie, cœur, rein, cerveau...). La demi-vie d'élimination varie de 10 à 30 jours d'où son élimination et son action prolongée.

L'élimination se fait à la fois par voies urinaire (60%) et fécale.

## 3.2. Les amino-alcools

### 3.2.1. LA QUININE

#### - Structure chimique



(Méthoxy-6 quinolyl-4 [vinyl-5' quinuclidinyl-2'  
 -(2S,4S, 5R)] méthanol-R)

C'est un amino-alcool, hétérocyclique dont la structure se caractérise par:

- un noyau quinoléine substitué en position 6 par un groupement méthoxy.
- un noyau quinuclidine porteur d'un groupement vinyl en position 5.
- un groupement hydroxy-méthoxyl reliant les deux noyaux. Notons la présence de 4 centres de "chiralité".

#### - Relation structure-activité

La juxtaposition de l'hydroxyl alcoolique et l'atome d'azote quinuclidique est nécessaire à l'activité antipaludique. Seuls les produits présentant la configuration érythro pour les carbones correspondants sont actifs. L'activité antipaludique serait liée à la distance entre l'atome d'oxygène de l'hydroxyl et l'atome d'azote (<3 Å); ceci permettrait la formation de liaisons hydrogènes.

La réduction de la fonction alcool supprime l'activité antipaludique.

Le groupement méthoxy en position 6 n'est pas indispensable à l'activité. L'introduction d'un halogène en position 6 ou 8 se traduit par une augmentation de l'activité en particulier le chlore.

#### **- Propriétés physico-chimiques**

La quinine se présente sous forme de poudre blanche de saveur fortement amère, très peu soluble dans l'eau, très soluble dans les solvants organiques. Son pouvoir rotatoire est compris entre 169° et 172°.

En solution dans l'acide sulfurique dilué, elle présente une fluorescence par addition de l'acide chlorhydrique. Elle donne une réaction colorée caractéristique utilisée pour son identification: c'est la réaction de la thalléoquine (coloration vert-émeraude en solution sulfurique après addition d'eau de brome puis l'ammoniac).

La quinine est une base faible bivalente, donc pouvant fournir deux séries de sels: les sels basiques et les sels neutres étant plus solubles que les premiers.

Le dosage se fait en milieu non aqueux par titrage avec l'acide perchlorique et par détermination du point d'équivalence par potentiométrie.

#### **- Élément de pharmacologie**

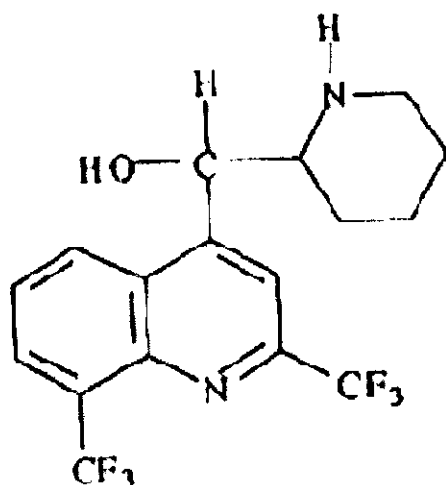
La quinine est un alcaloïde naturel utilisé depuis le 17ème siècle. De nos jours, elle est l'antipaludique le plus utilisé dans le traitement des formes graves et compliquées du paludisme.

La résorption de la quinine par la voie orale est très rapide et presque totale jusqu'à 90%. Par voie digestive, sa concentration sanguine maximale est atteinte en 1-3 heures. Le transport se fait par fixation aux protéines plasmatiques (70%). La quinine traverse la barrière placentaire, de petites

doses passent dans le liquide céphalo-rachidien. La demi-vie est de 8 à 10 heures, le métabolisme est hépatique. L'élimination est essentiellement urinaire, une petite partie des métabolites peut se trouver dans la bile et les fecès. Dans notre pays, le quinimax® (gluconate de quinine, quinidine, cinchonine, cinchonidine), la sumaquine®, quiniforme® (formiate de quinine), paluject® (dichlorhydrate de quinine) et la quinine résorchine sont les plus utilisés en période de transmission sous différentes formes galéniques (injectables, comprimés, suppositoires).

### 3.2.2. LA MEFLOQUINE

#### - Structure chimique



**Méfloquine**

*Racémique érythro -  $\alpha$  - (2' - pipéridyl) - 2,8 - bis (trifluorométhyl) - 4 - quinoléine méthanol*

C'est un dérivé de la quinoléine - 4 - méthanol, caractérisé par la présence d'un noyau quinoléine substitué par un groupement trifluoro - méthyl en 2 et 8. Il existe un noyau pipéridine, un groupement hydroxy - méthylène et du carbone asymétrique.

### - Relation structure-activité

C'est le dérivé racémique qui est utilisé en thérapeutique. Le groupement trifluoro-méthyl en position 8 permet d'obtenir une activité antimalarique maximale, celui en position 2 permet d'éviter l'oxydation biologique et prolonge la durée d'action de la drogue.

### - Mécanisme d'action des amino-alcools

Ce sont des schizontocides sanguins, actifs sur les souches chloroquinorésistantes de *Plasmodium falciparum*. Les hypothèses émises pour les amino-4-quinoléines sont valables pour les amino-alcools en ce qui concerne leur mécanisme d'action. La méfloquine est un schizontocide dont le mode d'action semble très proche de celle de la quinine.

### - Élément de pharmacologie

La résorption par la voie orale est rapide et importante (90%). La concentration plasmatique maximale est atteinte au bout de 4-6 heures. La demi-vie d'élimination varie entre 15-33 jours. Le métabolisme est hépatique et l'élimination est essentiellement biliaire et fécale. Elle est utilisée dans le traitement des accès palustres simples à *Plasmodium falciparum* chimiorésistants et en prophylaxie.

La prophylaxie est 25mg/kg en traitement curatif chez les adultes et 15mg pour les enfants en dose unique (poids>15kg). Elle est utilisée chez les adultes neufs ou des expatriés en raison de 250mg/semaine.

### - Contre indications

La méfloquine est contre-indiquée:

- chez les femmes enceintes. En cas de traitement ou en cas de prophylaxie, procéder à une contraception pendant le traitement et deux mois après le traitement à la méfloquine;
- chez les enfants de moins de 15 kg de poids corporel.

- chez les sujets sous traitement avec des médicaments à action cardiaque ( $\beta$  - bloquants, les inhibiteurs calciques);
- chez les épileptiques et les sujets présentant des troubles psychiques;

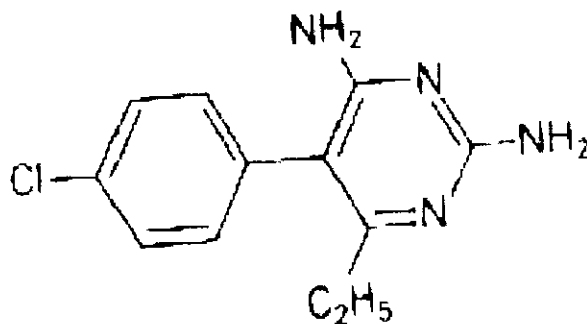
La méfloquine a des effets indésirables qui sont plus ou moins graves: nausées, vomissements, troubles de l'équilibre, diarrhée, douleurs abdominales, perte de l'appétit, céphalées, bradycardie, éruptions cutanées, prurit, sensation de faiblesse, et de manifestations neuro-psychiatriques (délires, hallucinations, dépression).

La méfloquine se présente sous forme de comprimé dosé à 250 mg (Lariam®) et en association avec la sulfadoxine-pyriméthamine (Fansimet®).

### 3.3. Les Diaminopyrimidines

#### 3.3.1. LA PYRIMETHAMINE

- Structure chimique



*Diamino-2,4 (chloro-4'phényl)-5 éthyl-6 pyrimidine*

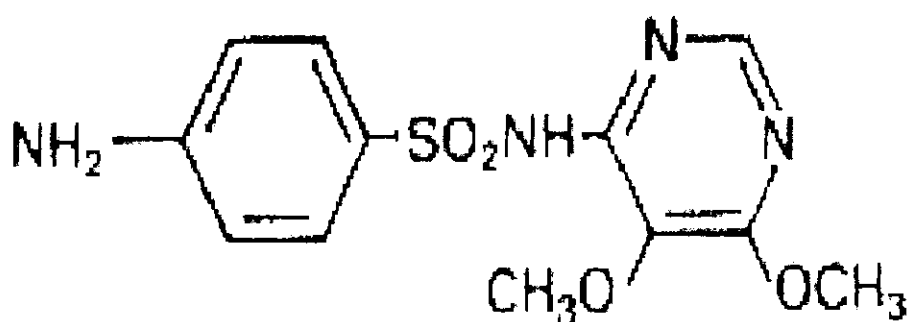
C'est un schizontocide sanguine, et a un mode d'action antimétabolique. Il peut agir sur la maturation des oocystes chez les moustiques.

### - Élément de pharmacologie

L'absorption est lente mais presque totale. Une prise de 100 mg donne un taux plasmatique 0,6 ng/ml à la 24<sup>ème</sup> heure et des traces 30 jours après, le taux plasmatique efficace est de 10µg/ml. Cette concentration se maintient dans le sérum pendant 15 jours. L'élimination est urinaire et fécale.

### 3.3.2. LA SULFADOXINE

#### - Structure chimique



*Amino-4 N-(diméthoxy-5',6' pyrimidinyl-4') benzènesulfonamide*

#### - Élément de pharmacologie

L'absorption est lente mais presque complète. Le transport est assuré par la fixation aux protéines plasmatiques. La demi-vie est de 120 à 180 heures. La sulfadoxine diffuse dans le placenta et dans le liquide céphalo-rachidien. Son métabolisme est hépatique. L'élimination se fait par voie urinaire dont 80% sous forme libre et le reste sous de métabolites acétylés ou glucuro-conjugués.

L'association sulfadoxine-pyriméthamine est utilisée dans notre pays comme médicament de deuxième intention:

- elle se présente sous forme de comprimés dosés à 500 mg de sulfadoxine + 25mg de pyriméthamine (Fansidar®, Maloxine®).
- la forme injectable se présente en ampoules de 2,5 ml dosées à 500 mg de sulfadoxine + 25 mg de pyriméthamine (Fansidar®) et en ampoules de 2 ml

dosées à 400 mg de sulfadoxine + 20 mg de pyriméthamine (Maloxine®). Notons que cette association a beaucoup de contre-indications, parmi lesquelles celles des sulfamides (anémies, thrombopénies, néphropathies, déficit en G6PD, réactions de Stevens-Johnson, nécrose épidermique bulleuse ou syndrome de Lyell, premier trimestre de la grossesse).

La pyriméthamine est contre-indiquée pendant le premier trimestre de la grossesse pour les risques tératogènes chez l'enfant et la sulfadoxine est contre-indiquée en fin de troisième trimestre à cause du risque de survenue d'ictère nucléaire.

Les effets indésirables sont constitués par les nausées, les vomissements, anorexies, fièvres, tremblements.

### 3.3.3. MECANISME D'ACTION DES ANTIFOLATES

Le *Plasmodium* est incapable d'utiliser l'acide folique de l'hôte. IL doit assurer la synthèse de novo à partir de l'acide para-amino-benzoïque (PABA). Ainsi, le parasite pour survivre doit:

- d'une part, modifier la perméabilité membranaire des érythrocytes infectés, ce qui augmente l'influx des purines;
- d'autre part, fabriquer des enzymes pour le cycle de la récupération des purines et la biosynthèse des bases pyrimidiques indispensables pour la synthèse des acides nucléiques (AND, ARN).

La spécificité d'action des antimétaboliques contre les plasmodies est basée sur la haute affinité de ces antipaludiques pour les enzymes du parasite par rapport à celle de la cellule hôte.

Les sulfamidines et les sulfones sont plus concentrées dans les hématies parasitées que dans les hématies saines. Ils inhibent par compétition avec le PABA l'action de la dihydroptérorate-synthétase (DHPS) qui catalyse la

synthèse de l'acide dihydrofolique à partir du PABA. La DHPS est absente chez les mammifères.

Les biguanides et les diaminopyridines ont pour cible la dihydrofolate réductase (DHFR), qui chez les plasmodies a la particularité d'être bifonctionnelle; en ce sens qu'elle est couplée dans la même protéine avec la thymidilate synthétase (TS) (BZIK et *al.*, 1987). Elle est de 607 acides aminés et a 71 kilodaltons de poids moléculaire (SNEWIN et *coll.*, 1990).

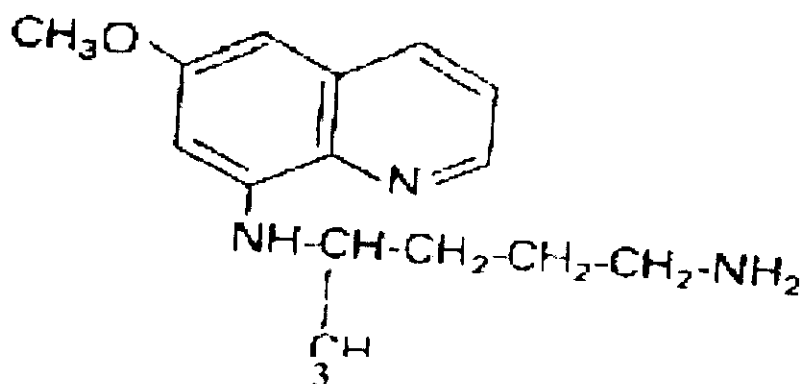
La DHFR réduit la dihydrofolate en tétrahydrofolate. Dans l'étape suivante la TS condant le tétrahydrofolate avec l'acide désoxyuridique pour fournir un désoxythymidilate, précurseur des bases puriques. L'acide folique (THF) sert de coenzyme dans de nombreuses réactions biochimiques: synthèse des bases puriques des bases pyrimidiques, métabolisme de la méthionine et la sérine. Ainsi, ces médicaments bloquent la synthèse des acides nucléiques d'où l'arrêt de la croissance du parasite.

### 3.4. Les amino - 8 - quinoleines

Ce sont des molécules à activité essentiellement gamétocytocide.

#### LA PRIMAQUINE

##### - Structure chimique



*(Amino-4' méthyl-1' butylamino)-8 méthoxy-6 quinoléine*

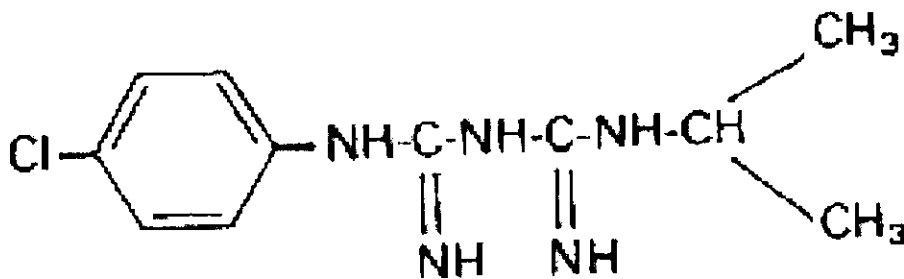
L'absorption orale est rapide, en effet l'administration de 45 mg de primaquine donne un pic plasmatique de 153,3 ng après 2-3 heures avec une biodisponibilité de 72-76%. Le métabolisme est hépatique et la demi-vie est 5-6 heures. La primaquine agirait par réduction de l'ubiquine, substance impliquée dans le transport des électrons au niveau des mitochondries. Selon PETERS *et al* (1984), ces métabolites entraîneraient une inhibition compétitive de l'enzyme *dihydroptéorate déshydrogénase*, qui est très important dans la synthèse pyrimidique.

### 3.5. Les biganides

#### LE PROGUANIL

C'est un analogue structural de la para-aminobenzène, plus précisément un antifolinique.

#### - Structure chimique



*(Chloro-4' phényl)-1 isopropyl-5 biguanide*

#### - Élément de pharmacologie

Il inhibe la synthèse de l'acide folique. Le proguanil est une prodrogue qui agit après sa biotransformation en cycloguanil. Après 1 à 3 Heures, 70-90% de la dose administrée passe dans le sang. Son transport dans l'organisme est assuré par fixation aux protéines plasmatiques (75%). Sa demi-vie d'élimination varie de 12-16 Heures. Son excrétion est essentiellement urinaire sous forme inchangée de 60% et 30% de dérivés de triazines actifs (Cycloguanil)

Il est actif sur les schizontes, les formes pré-érythrocytaires et sur les oocystes chez l'anophèle.

### 3.6. Les dérivés du Quinghaosu ou de l'Artemisinin

Ce sont des molécules de la série des sesquiterpènes, elles se distinguent des autres antipaludiques par l'absence de la molécule d'azote et la présence de groupement lactose comportant un groupement indopéroxyde.

Le dérivé Arthémeter a une forte activité schizontocide, il agirait sur les souches chloroquinoresistantes. La molécule est commercialisée au Mali sous le nom de Paluther® qui se présente sous la forme suspension dans l'huile d'arachide à la concentration de 80 mg/ml.

*Adulte*: une injection IM/jour pendant 5 jours (ampoule de 80 mg)

*Enfant*: une injection IM/jour; 3, 20 mg/kg le jour 0 et 1,6mg/kg les 4 autres jours.

A côté de toutes ces molécules, au Mali nous avons des médicaments traditionnels améliorés. Le Malarial® est une préparation galénique en poudre de trois plantes de la pharmacopée malienne (*Cucurbit occidentalis*, *Lippia* et *Spilanthes oleraceae*). Il est actuellement conditionné en sachet de 5 g utilisé en décoction dans le traitement symptomatique des syndromes grippaux et pseudo-palustres.

## 4. LA CHIMIO-RESISTANCE

### 4.1. Définition

En matière de paludisme, la pharmaco-résistance a été définie comme l'aptitude d'un hématozoaire à survivre ou à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament efficace employé aux doses recommandées dans la limite de la tolérance du sujet (BRUCE CHWATT et *al.*, 1984).

### 4.2. Mécanisme de la résistance aux antipaludiques

Dans une population de parasites du paludisme existent naturellement des mutants résistants. Ainsi dans une zone d'endémie palustre, ces mutants existent avant même l'utilisation d'antipaludiques (BRUCE CHWATT et *al.*, 1984). Beaucoup d'hypothèses ont été émises pour tenter d'expliquer les mécanismes par lesquels les parasites développent la résistance face aux antipaludiques. C'est à partir des mécanismes d'action des médicaments que partent ces mécanismes de résistance.

#### 4.2.1. Mécanisme de résistance aux amino - 4 quinoléines et amino-alcools

\* Hypothèse de la diminution de la ferriprotoporphyrine IX (FITCH, 1984)

Selon FITCH (1984), l'efficacité sélective des amino - 4 quinoléines et amino-alcools est due à la concentration très élevée atteinte dans les érythrocytes parasités par rapport aux érythrocytes non parasités. La résistance est étroitement liée à la diminution de leur accumulation à l'intérieur des érythrocytes parasités par des plasmodies résistantes (BASCO et *al.*, 1994). Selon ces mêmes auteurs, la chloroquinorésistance de *Plasmodium berghei* aux antipaludiques résulte de l'absence ou de la diminution de la production de la ferriprotoporphyrine IX. Ces hypothèses ont été mises en cause par d'autres auteurs.

\* Hypothèses du gradient de pH

Pour KROGSTAD et *al.*, (1987), la résistance serait due à la diminution ou à l'élimination de l'effet non base faible. Ici l'auteur ne tient pas compte des modifications dans la vacuole (changement de pH optimal d'activité des enzymes ou activité de la pompe à protons suggérés par certains auteurs.

\* Hypothèse de l'efflux (KROGSTAD et *al.*, 1987).

Il s'agit de l'efflux de la chloroquine (BASCO et *al.*, 1994). Cette hypothèse est fondée sur la cinétique du passage de la chloroquine radiomarquée dans deux directions: l'influx et l'efflux chez *Plasmodium falciparum* sensible et résistant, en les exposant à une même concentration de la chloroquine qui n'altère pas le pH vacuolaire.

\* Sur le plan de la génétique

De nos jours, avec l'avènement de la biologie moléculaire, la mutation au niveau de certains gènes serait incriminée pour expliquer le mécanisme de la chloroquino-résistance (*pfmdr*, *CG2*, *pfprt*) (TRAORE, 1999). Cette hypothèse vient d'être confirmée par la description de deux marqueurs associés au développement de la résistance à la chloroquine durant le traitement du paludisme au Mali (DJIMDE et *al.*, 2001): la *pfprt* T76 qui résulte de la substitution de la thréonine par la lysine en position 76) et la *pfmdr* 1Y86 qui résulte de la substitution de la tyrosine par l'asparagine en position 86.

#### 4.2.2. Mécanisme de résistance aux antifolates

La pyriméthamine et le proguanil sont les seuls antipaludiques dont le mode de résistance est relativement bien connu (BASCO, et *coll.*, 1994). Jusqu'à la fin des années 1980, leur mécanisme de résistance était soutenu par trois hypothèses:

- la diminution de l'accumulation de la drogue;
- une augmentation de la synthèse de l'enzyme DHFR-TS par une amplification génomique ou une transcriptase stimulée;

- la diminution de l'affinité de l'enzyme DHFR-TS pour la pyriméthamine (ASH, 1989).

La biologie moléculaire a permis de bien élucider ce mécanisme en excluant la première hypothèse. En dépit des données *in vitro* en faveur du rôle de DHFR, DHPS dans la résistance de la pyriméthamine et la sulfadoxine respectivement, le rôle de ces mutations dans la résistance *in vivo* n'est pas encore établi avec certitude (DJOURTE, et al., 1999).

Au Mali, le niveau de résistance *in vivo* à la chloroquine varie de 0-20%, en fonction des conditions de son utilisation. La prévalence des prurits liés à la consommation du produit était de 5% à Mopti et 14% à Bandiagara (DICKO, 1998). Quant à la sulfadoxine-pyriméthamine, le niveau de résistance est de 1% à Bamako (DJOURTE, et al., 1999), 5,3% à Koro (KODIO, 2000) avec une absence d'effets secondaires. La sensibilité aux sels de quinine est de 100% ((DJOURTE, et al., 1999).

#### 4.3. Antimalariques contre-indiqués au cours de la grossesse.

Au cours de la grossesse, certains antimalariques sont fortement déconseillés chez la femme enceinte:

**La Méfloquine**, commercialisée sous le nom de Lariam®

**L'Halofantrine**, commercialisée sous le nom de Halfan®

**La Sulfadoxine + pyriméthamine + méfloquine**, commercialisée sous le nom de Fansimel®

**L'Artéméter**, commercialisée sous le nom de Paluther®

**La Tétracycline**, commercialisée sous le nom de Vibramycine®

**L'Amodiaquine**, commercialisée sous le nom de Flavoquine®

**La Pyriméthamine** seule en prophylaxie ou en traitement

## 5. LES STRATEGIES NATIONALES DE PRISE EN CHARGE DES CAS DE PALUDISME

Parmi les moyens de prévention collective et individuelle, l'utilisation de supports imprégnés de perméthrine et de deltaméthrine (rideaux et moustiquaires) a révolutionné la lutte antipaludique. A cela il faut ajouter de mesures telles que:

- l'assèchement des points d'eau inutiles, élimination des petits gîtes larvaires: boîtes de conserve, noix de coco ouvertes, vieux pneus, etc;
- la destruction des larves par des méthodes biologiques et physiques par l'assainissement du milieu;
- l'application des insecticides dans les habitations (serpentins, spray), la pulvérisation (vapeur ou aérosol) sur les murs intérieurs et les plafonds.
- les habitations doivent être à au moins 2 km des gîtes larvaires;
- parquer le bétail entre les gîtes et les habitations pour dévier les anophèles;
- porter des pantalons, robes et manches longues, surtout dès le crépuscule;
- Munir l'ouvertures des portes et fenêtres de grillage fin;

Les objectifs du Programme National de Lutte contre le Paludisme au Mali portent sur

### i) Objectifs Généraux

- réduire la mortalité et la morbidité dues au paludisme;
- renforcer la lutte antipaludique dans le cadre des soins de santé primaires;
- surveiller l'évolution de l'épidémiologie de la maladie et de la chimiosensibilité des souches de *Plasmodium falciparum*;
- évaluer l'impact socioéconomique de la maladie chez les adultes.

## ii) Objectifs spécifiques

- réduire de 50% les cas sévères et les complications du paludisme dans les formations sanitaires;
- instaurer la chimioprophylaxie chez 80% des femmes enceintes;
- rendre possible le diagnostic ou la reconnaissance au niveau le plus périphérique;
- réduire de 75% le taux de létalité hospitalière;
- réduire le contact homme-vecteur par des mesures de protection individuelle et collective;
- effectuer une enquête d'évaluation épidémiologique et de surveillance de la chimiosensibilité palustre par faciès écologique et par an;
- déterminer la part réelle du paludisme dans l'absentéisme des adultes.

La chloroquine est le médicament antipaludique le plus utilisé en chimioprophylaxie et proposé par le programme à la dose de 300 mg par semaine en prophylaxie chez la femme enceinte. Elle est plus accessible, moins coûteuse et bien tolérée.

## 6. RELATION ENTRE PALUDISME ET GROSSESSE

### - Impact de la grossesse sur le paludisme

Il semble que la grossesse en tant que phénomène physiologique diminue les défenses immunitaires de la femme et favorise les rechutes de paludisme, même en dehors de réinfections (BAH, 1976).

### - Impact du paludisme sur la grossesse

Le paludisme à son tour favorise l'apparition de nombreuses complications au cours de la grossesse, dont l'avortement, la mortinatalité accrue, la prématurité, les nouveau-nés de faible poids de naissance, etc... (BAH, 1976).

Durant la grossesse, 44,5% des femmes enceintes font le paludisme, dont 67% des nullipares (primigestes) avec 20-30% d'infection placentaire. A la période, la proportion des petits poids de naissance serait de 16,6% dont 28% chez les enfants des primipares (SANGARE, 1992).

Durant les six premiers mois de la grossesse, la survenue d'accès palustre peut entraîner une accentuation des troubles sympathiques de la grossesse, un avortement, une rétention d'œuf mort et un décollement prématuré du placenta (SANGARE, 1992).

Dans les trois derniers mois de la grossesse, l'infection placentaire par le *Plasmodium* peut entraîner un hématome rétro placentaire et une rupture prématurée des membranes, un faible poids de naissance. Des suites de couches sont observées: une hémorragie du post-partum, une diminution des lochies, une diminution de la sécrétion lactée (SANGARE, 1992).

Le *Plasmodium* reste l'une des principales causes de l'anémie de la femme durant la grossesse en zone d'endémie. Chez la femme enceinte, la crise du paludisme peut revêtir une allure plus sévère. Il faut rappeler qu'au moins trois des dix critères de gravité du paludisme selon l'OMS (les convulsions, l'anémie, les hémorragies) peuvent se retrouver facilement chez la femme enceinte. Il faut ajouter à cela la diminution des défenses immunitaires de la femme enceinte.

Une étude faite sur 143 cas de grossesses infectées par *Plasmodium falciparum* rapporte que le taux de prématurité, d'hypotrophie et de mortalité prénatale sont trois fois plus élevés dans la population des gestantes impaludées; les conséquences fœtales sont d'autant plus graves que l'infection est importante (GAZIN et al., 1994). Selon les mêmes sources, la parasitémie et les modifications placentaires sont plus fréquentes lors de la première ou de la

deuxième grossesse et qu'elles sont liées à une diminution, en fin de grossesse, des anticorps inhibant la pénétration des mérozoïtes.

Le placenta est un site préférentiel de séquestration et de développement parasitaire. La multiplication du parasite dans le placenta peut entraîner une insuffisance placentaire avec le transfert transplacentaire de nutriments vers le fœtus. Comme dans d'autres parties de l'appareil circulatoire, une obstruction de la micro-circulation et une compétition pour les substrats métaboliques peuvent contribuer à cette situation. Une insuffisance placentaire aiguë peut en résulter entraînant une mortalité fœtale, chez la mère, un oedème pulmonaire aiguë et une hypoglycémie. D'autres complications graves du paludisme mettant en jeu le pronostic vital de la mère et du fœtus: une albuminurie et hyperazotémie pouvant évoluer vers la néphrite chronique, une myocardite, rupture de la rate paludéenne, insuffisance rénale aiguë ont été signalées au cours de la grossesse (BOURDAIS *et al* 1978).

### 6.1. La grossesse, un état physiologique particulier, une hospitalité d'exception.

En dépit de toutes les règles habituelles de l'immunité, qu'un **organisme puisse tolérer pendant neuf mois** la présence en son sein d'un organisme étranger qui fonctionne à la fois comme une greffe, une tumeur et un parasite, voilà quelque chose qui relève à proprement parlé, de l'explicable. C'est pourtant bien ce qui se passe. Cette exception nous instruit d'un amour unique en son genre, un amour biologique de l'autre, dicté, qui plus est, par l'intrus. On a d'ailleurs comparé l'embryon, le fœtus et ses annexes à une allogreffe, à une tumeur ou à un parasite.

- **De l'allogreffe**, il est extrêmement proche puisqu'il possède des antigènes étrangers à la mère, hérités du père. Mais cette allogreffe n'est pas rejetée comme le sont les autres allogreffes expérimentales et chirurgicales. Ainsi se trouve posé un problème immunologique majeur.

- **De la tumeur**, le conceptus possède la capacité de croissance cellulaire considérable, par son placenta, la capacité d'invasion des tissus maternels, d'érosion des vaisseaux et même, par ses cellules trophoblastiques, une capacité de migrer comme des métastases, d'essaimer à distance, en particulier dans le poumon, par les vaisseaux sanguins. Mais contrairement à ce qui se passe dans le cancer, cette croissance reconnaît des limites très précises, cette invasion s'arrête à temps, ces métastases ne se poursuivent qu'un temps. Il se pose donc un problème de contrôle de la croissance, de la prolifération et de l'invasion cellulaire.

- **Du parasite**, le parasite partage la nécessité absolue de vivre, jusqu'à la délivrance, dans un organisme hôte où il peut puiser tous les éléments de sa nourriture, de sa respiration et de son développement; il y rejette ses produits de dégradation. Comme beaucoup de parasites, il est entouré d'une véritable coque protectrice à laquelle participent ses propres éléments entourés d'éléments élaborés par l'hôte. Cependant, dans le cas de la grossesse, l'hôte parasité ne présente pas les signes d'affaiblissement et d'intoxication habituels dans les parasitoses. Il y a donc là un problème d'adaptation métabolique.

De l'histoire de cette allogreffe, de cette tumeur, de ce parasite, que faut-il savoir pour comprendre l'extraordinaire complaisance maternelle qui revêt bien des apparences d'un véritable amour biologique mais où, en réalité, l'embryon, le foetus, va pratiquement dicter ses conditions à sa mère sur laquelle il règne déjà en maître, avant rapidement assez à faire avec son

propre développement. Il confiera cette tâche à son intendant tout dévoué, le placenta.

### 6.1.1. Modifications et réactions physiologiques de la mère

Tous les éléments nutritifs proviennent de la mère. Le placenta ne fait que les transformer pour les rendre directement assimilables au fœtus. C'est dire l'importance des adaptations auxquelles la mère va faire face. Les modifications affectent en particulier le métabolisme, la circulation sanguine, la respiration, la fonction rénale et les fonctions endocriniennes.

Le métabolisme de la mère est extrêmement modifié, en témoignent la prise de poids pouvant atteindre 20 kg et plus, l'augmentation de tous les lipides sanguins, les perturbations des protéines sanguins, les unes diminuant, les autres augmentant, d'autres apparaissant. De nombreuses enzymes augmentent ou apparaissent. Le métabolisme des sucres est perturbé, l'insuline augmente, une cétonurie n'est pas rare: c'est le phénomène du jeûne accéléré car le fœtus "mange entre les repas";

La circulation sanguine est profondément perturbée. La masse sanguine est en effet augmentée, atteignant 150% pour mieux assurer les besoins métaboliques et en oxygène du fœtus. Cette augmentation de masse sanguine, qui porte plus sur la masse plasmatique que sur la masse globulaire, a plusieurs conséquences:

*\* au niveau de la composition du sang lui-même* On observe évidemment une baisse de l'hématocrite et une concentration en globules rouges abaissée, cause de l'anémie physiologique de la grossesse qui n'est qu'apparente. Les globules blancs réagissent entre eux en augmentant, il faut noter également que le sang devient plus coagulable, rendant plus facile l'arrêt d'une hémorragie.

\* *au niveau de la mécanique circulatoire.* Le coeur est obligé d'augmenter son débit. Il le fait d'abord en augmentant le volume de sang éjecté à chaque contraction, en suite en accélérant son rythme. La tension artérielle est abaissée, surtout la minima, avec une baisse des résistances périphériques et une augmentation de la pression veineuse dans les membres inférieurs, ce qui prédispose aux oedèmes;

\* *la respiration est modifiée* car la mère doit également respirer pour le fœtus. Là encore, elle le fait surtout en augmentant l'efficacité des échanges gazeux et en modifiant peu son rythme respiratoire. La ventilation est de 60% supérieure à la normale, alors que la consommation d'oxygène n'augmente que de 20%. Il y a baisse de la pression en gaz carbonique dans le sang. Ces modifications sont en grande partie dues à l'action de la progestérone sur les centres respiratoires:

\* *les fonctions rénales sont également modifiées.* Il s'agit en particulier d'éliminer les déchets transmis par le placenta. Le " flux " rénal sanguin est augmenté (d'un quart à un tiers); la filtration du plasma par les glomérules rénaux maternels est augmentée et les fonctions des tubes rénaux sont modifiées;

\* *les fonctions endocriniennes,* enfin sont elles-mêmes très modifiées. Toutes les glandes endocrines, qui sécrètent des hormones, vont s'adapter et réagir pour aider au développement du fœtus. L'hypophyse antérieure, chef d'orchestre habituel du concert endocrinien, se voit en grande partie supplantée par le placenta et obligée de s'adapter aux circonstances. Elle double ou triple de volume. Sa production d'hormones en direction des ovaires baisse à l'exception de la prolactine qui augmente progressivement. L'hormone stimulant la thyroïde (TSH) augmente, la T4 également, la T3 diminue. Cette double modification de la T3 et T4 constitue une adaptation du fonctionnement de la grossesse.

### 6.1.2. Immunologie du placenta

Le placenta, directement ou indirectement, est à l'origine des substances immunosuppressives. En effet le placenta, par certaines de ses substances, est responsable de la déviation de la réaction immunitaire maternelle. Au niveau local de l'interface fœto-maternel, le rôle du placenta est formidable. IL inhibe l'induction d'une réaction immunitaire maternelle anti-fœtale, aussi bien que l'action d'agents immuns d'une réaction de projet anti conceptus. Il y réussit en agissant de trois manières:

*\* il élève des barrières circulatoires, cellulaires, moléculaires:* diverses substances revêtent ou doublent le trophoblaste et inhibent l'approche des lymphocytes maternels.

*\* il modifie la présentation des antigènes* de transplantation du conceptus à l'interface fœto-maternel, les rendant peu reconnaissables par le système de défense immunitaire maternel. Le fœtus et l'intérieur des villosités placentaires ont des antigènes, mais ils ne sont pas en contact avec le sang de la mère ou les tissus de la mère. La reconnaissance de ces antigènes par la mère est peut être nécessaire à l'établissement d'une réaction immunitaire favorable.

*\*Enfin, toujours au niveau local, le placenta inhibe les agents effecteurs de la réaction immunitaire anti-fœtale.*

Le système immunitaire de la mère élabore normalement des anticorps contre les antigènes étrangers, microbiens ou viraux. La mère possède en outre tout un échantillonnage d'anticorps élaborés lors d'infections antérieures, connues ou non.

Les immunoglobulines G (IgG) ont pouvoir traverser le placenta. Il existe même un système de transport spécialisé permettant leur passage à travers les cellules trophoblastiques. Ainsi va pouvoir être assurée la défense

antimicrobienne du fœtus et même du nouveau-né, jusqu'à ce que ce dernier assure sa propre production d'anticorps. Le fœtus capte les anticorps élaborés par la mère contre les antigènes correspondants.

Lorsqu'une souris gestante est immunisée contre des cellules de lignée paternelle, elle devient capable de rejeter de manière accélérée une greffe d'origine paternelle, mais l'évolution du fœtus n'est pas affectée pour autant. Le rôle inhibiteur local du placenta est obtenu par des procédés immunologiquement spécifiques.

### 6.1.3. Utilisation du fer pour l'érythropoïèse

Les mouvements du fer dans l'organisme sont représentatifs de la fourniture pour la synthèse d'hémoglobine; *celle-ci* en effet contient la plus grande partie du fer chez l'homme et le renouvellement de cette protéine et du métal est beaucoup plus rapide que celui du fer. Tout le fer nécessaire à l'appareil érythropoïétique est fourni par le plasma et la cellule rouge immature; ne fixe et ne l'incorpore à la globine que s'il est apporté et lié à la transferrine. Ainsi toute épreuve qui marque le fer du plasma permet d'étudier la cinétique globale du fer.

Cependant sur le plan conceptuel, l'étude du métabolisme du fer est très complexe. Les mouvements du métal dépendent en effet, non seulement de l'utilisation pour la synthèse hémique, mais aussi des échanges avec les réserves, de la cinétique de compartiments échangeables avec le plasma, de la libération et de la vitesse de recyclage du fer des hématies détruites (BERNARD *et al* 1976).

## 6.2. Anémie et grossesse

Selon l'OMS (1972), une anémie au cours de la grossesse se définit par une valeur d'hémoglobine inférieure à 110 g/l (ou un hématoците de moins de 33%). Chez la femme non enceinte le seuil serait de 120 g/l (ou un hématoците inférieur à 36%). Il faut cependant distinguer l'anémie dite physiologique survenant à la fin de la grossesse et les anémies observées, soit au début, soit en fin de grossesse, mais avec des taux d'hémoglobine plus bas que les chiffres considérés comme physiologiques.

### 6.2.1. L'anémie physiologique

Elle commence à partir de la 8<sup>ème</sup> semaine de la grossesse par une baisse du taux d'hémoglobine chez la femme enceinte. Elle se poursuit jusqu'à la 32<sup>ème</sup> semaine de la grossesse ou se stabilise autour de 11 g d'hémoglobine/dl, après la 32<sup>ème</sup> semaine, elle peut s'accroître jusqu'à 10,5 g d'hémoglobine/dl lors de l'accouchement. Le myélogramme reste normal. La masse sanguine augmente de 40% de la valeur normale; la masse globulaire est souvent aussi augmentée, toujours inférieure à 20%. L'anémie physiologique est due au phénomène de l'hémodilution. *Cette anémie disparaît rapidement après l'accouchement.* Le caractère physiologique de cette anémie par hémodilution a été contesté par certains auteurs qui ont obtenu une correction du taux de l'hémoglobine ou de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine par un traitement martial systématique seul ou associé à un traitement par l'acide folique dans l'hypothèse d'une carence mixte (DREYFUS et coll 1986).

### 6.2.2. Les anémies vraies de la grossesse

Ce sont des anémies définies par:

- \* un taux d'hémoglobine < 10g/dl chez la femme enceinte;
- \* des anomalies des lignes granuleuses ou plaquettaires

Ces anémies sont retrouvées chez 10 à 20% des femmes enceintes des pays développés. Elles sont beaucoup plus fréquentes chez les femmes enceintes

des pays en développement à cause de régimes alimentaires particuliers, car ce sont surtout des anémies carencielles (DREYFUS et coll 1986).

### 6.2.3. Les anémies carencielles

Elles sont très fréquentes, et sont le fait d'une carence en fer et/ou en folates.

#### *- Les anémies par carences en fer.*

Elles sont dues à une augmentation des besoins en fer au cours de la grossesse. Ce sont des anémies hypochromes microcytaires hyposidérémiques. La ferritine est effondrée. Ces anémies sont favorisées par des apports alimentaires insuffisants, les grossesses répétées et /ou rapprochées.

#### *- Les anémies par carence en folates.*

L'anémie par carence en folates est favorisée par une augmentation des besoins en folates et une diminution des apports alimentaires liée aux vomissements et aux conditions socio-économiques ou aux variations saisonnières de l'alimentation.

Les anémies mégalo-blastiques sont retrouvées dans 0,01 à 5% des grossesses dans les pays développés. Elles semblent surtout fréquentes quand les conditions socio-économiques sont médiocres.

La carence en folates engendrerait une fréquence élevée d'avortements spontanés, alors que la supplémentation systématique augmente la durée de la gestation (SIDIBE, 1992).

#### *- Anémies par carence mixte*

Les anémies par carence en fer et en folates sont très fréquentes, le traitement isolé de l'une démasquant parfois les signes biologiques de l'autre.

#### 6.2.4. Les anémies inflammatoires

Elles sont en général secondaires à des infections urinaires. Ce sont des anémies microcytaires ou normocytaires avec ferritinémie normale ou augmentée, une transferrinémie basse (SIDIBE, 1992).

#### 6.2.5. Les anémies constitutionnelles (anémies congénitales).

Ce sont des anémies par anomalie de l'hémoglobine dont la plus fréquente est la drépanocytose. Ces anémies sont aggravées par la grossesse. La grossesse influence en général l'anémie par un déficit enzymatique. C'est le cas du déficit en Pyruvate-kinase.

#### 6.2.6. Les anémies par agression du globule rouge.

On distingue:

*\*les anémies d'origine immunologique* par autoanticorps dirigés contre le globule rouge ou anémies hémolytiques extracorporelles acquises en cours de grossesse. Elles sont rares. Elles apparaissent le plus souvent au cours du premier trimestre, parfois au deuxième trimestre de la grossesse. Il s'agit parfois d'anémies hémolytiques à auto-anticorps décelables. *Elles disparaissent après l'accouchement et peuvent se répéter au cours des grossesses suivantes.*

*\* les anémies par aplasie médullaire.* Elles sont exceptionnelles. Leur relation avec la grossesse est très incertaine. Fleming distingue 3 stades cliniques de progression de l'anémie:

- stade compensé avec essoufflement à l'effort Hb > 70g/L.
- stade de décompensation avec dyspnée de repos et Hb < a 70 g/L.
- stade d'insuffisance cardiaque. avec Hb < 30 g/L.

Avant l'introduction d'un système efficace de transfusion à Ibadan, le taux de mortalité associé à cet état dépassait 50%. (FLEMING, 1989)

*L'anémie de la grossesse est une entité très fréquente dans le monde entier. Sa prévalence en Afrique de l'Ouest se situe entre 24 et 99% chez les femmes enceintes (ROYSTON, 1982). Beaucoup d'auteurs ont décrit les effets néfastes de l'anémie de la grossesse et ses conséquences sur la santé de la mère et de l'enfant.*

Au Pakistan, une étude portant sur 2500 femmes enceintes souffrant d'une anémie pendant la grossesse, menées à Karachi entre 1957 et 1960, a révélé une nette différence de mortalité et de morbidité maternelles entre celles qui avaient été soignées pour une anémie pendant la grossesse et celles qui ne s'étaient jamais rendues au centre de soins prénataux (MADJID, 1960).

A Kuala Lumpur (Malaisie), entre 1953 et 1962, le taux de mortalité maternelle chez les femmes enceintes qui souffraient d'une anémie sévère était de 15,5 pour 1000 par rapport à 3,5 pour 1000 chez les femmes non anémiques (ROYSTON, 1982).

Au Mali, la prévalence de l'anémie chez les femmes enceintes définie selon les normes de l'OMS, est chez la mère de 58,4 % et chez le nouveau-né de 53,7% (SIDIBE, 1992)

Au cours de la grossesse survient une baisse du taux de l'hémoglobine, d'environ 20g/l, due à une hémodilution. Cette pseudo-anémie est associée à une diminution de l'hématocrite, mais n'est pas accompagnée par une hypochromie (JELLIFFE, 1989)

Une anémie au cours de la grossesse est due à plusieurs causes. Au cours de la grossesse, les besoins accrus en fer, en acide folique et en vitamine B12 contribuent au développement de l'anémie. Dans la plupart des régions du monde, les pertes de sang menstruelles et la carence en fer sont considérées comme étant la cause principale d'anémie de la grossesse (ROYSTON, 1982).

Dans une étude concernant 120 femmes enceintes anémiques, 25% de cas étaient dus à une carence en fer, avec déplétion totale de réserves de fer, avec déplétion totale des réserves de fer (OBI GO et *coll.*, 1981).

Auparavant on attribuait au trait drépanocytaire, une cause fréquente d'anémie de la grossesse, mais maintenant de nombreuses études ont montré qu'il n'existe pas de rapport entre le trait drépanocytaire, l'anémie et le paludisme de la grossesse. Selon des études faites en Zambie (WALTER et *coll.*, 1981); en Côte d'Ivoire (REINHARDT, 1978); au Mozambique (LIJESTRAND et *al.*, 1986) et au Bénin (CHIPPAUX et *al.*, 1980), l'hétérozygotie pour l'hémoglobine S ne semblait pas jouer de rôle dans le développement de l'anémie maternelle, ni dans la fréquence de la goutte épaisse positive.

En Afrique, la majorité des anémies de la grossesse est d'origine multiple, les différentes causes amplifiant leurs effets par des interactions réciproques. Selon FLEMING (1989), les principales causes sont le paludisme, la carence en fer, auxquelles s'ajoutent la drépanocytose et, depuis quelques années, le SIDA.

### 6.3. Paludisme chez la femme enceinte

De nombreuses études en zone d'endémie ont mis en évidence le rôle étiologique du paludisme sur l'anémie de la grossesse en Afrique tropicale. Il arrive que 70 - 80% des femmes enceintes des régions impaludées soient anémiques (ROUGEMONT *et al.*, 1977).

Au Mali pendant la saison des pluies, 63% des femmes enceintes âgées de 15 - 20 ans sont anémiées contre 25% des femmes âgées de plus de 35 ans (DEMBELE, 1995).

Le paludisme peut contribuer à causer une anémie pendant la grossesse suivant des mécanismes différents:

#### \* *Destruction des érythrocytes parasites*

L'explication habituelle de l'anémie du paludisme est la destruction directe des érythrocytes par les plasmodies.

Pour Mc Gregor, l'hémolyse palustre est la cause principale de l'anémie.

#### \* *Dyséthropoïèse*

Le deuxième mécanisme à l'origine de l'anémie palustre paraît être un trouble de l'érythropoïèse, secondaire à cette lyse érythrocytaire massive.

#### \* *Hémolyse auto-immune*

Outre ces mécanismes ci-dessus cités, des phénomènes d'auto-immunité joueraient un rôle important dans la genèse de l'anémie du paludisme.

#### \* *Splénomégalie palustre hyper-réactive*

Ce syndrome, également connu sous le nom de splénomégalie tropicale, peut survenir à tout âge, une fois qu'une immunité anti-malarique est constituée. Il s'agit d'une augmentation du volume de la rate avec une

anémie régressant favorablement au traitement anti-malarique. Il faut signaler que les hématozoaires sont rarement détectés dans le sang périphérique de ces patients. Ce syndrome se complique souvent d'une anémie hémolytique aiguë, avec un ictère et des urines foncées.

*\* Augmentation des besoins en acide folique*

L'infection palustre entraîne une augmentation des besoins en acide folique, par réaction médullaire à la lyse érythrocytaire. Cette augmentation de la demande en acide folique s'ajoute à celle causée par la grossesse elle-même.

### 6.3.1. Clinique du paludisme durant la grossesse

La gravité du paludisme au cours de la grossesse varie selon l'immunité préalable de la femme enceinte

i) La femme vivant en zone d'endémie est soumise de façon continue aux stimulations antigéniques. Elle acquiert ainsi avec le temps un certain taux d'immunité qui lui confère une protection relative contre les accès palustres. Cette immunité acquise régresse au cours de la grossesse, ce qui peut entraîner une crise fébrile. Le risque est plus important lors d'une première grossesse que lors des grossesses ultérieures. De même, la densité parasitaire diminue avec l'âge de la future mère. Une femme en zone d'endémie fait généralement un paludisme asymptomatique. Il arrive souvent que lors des premières et deuxième grossesses cette femme puisse faire un accès palustre simple rarement un accès grave voir pernicieux

#### Accès simple:

- frissons (1 heure): intenses, avec sensation de froid, claquement de dents et elevation de la temperature.
- chaleur (3 heures): les frissons disparaissent, mais la peau devient brûlante et sèche, avec une temperature de 40-41°C.

- sueurs (3 heures): la fièvre disparaît rapidement et le malade est couvert de sueurs abondantes. La pression artérielle remonte. La crise est suivie d'une sensation de soulagement et de fatigue.

L'évolution est rapidement favorable sous traitement. Ces accès peuvent se renouveler périodiquement en absence de thérapeutique:

\* fièvre tierce: 1 jour sur 2 pour *P. falciparum*, *P. ovale*.

\* fièvre quarte: 1 jour sur 3 pour *P. malaruae*.

Sans traitement, il peut évoluer vers un accès pernicieux avec *P. falciparum* ou bien régresser.

ii) La femme non immunisée (touriste ou émigrée de retour) séjournant en zone d'endémie est assimilable à tout sujet neuf. Elle peut donc faire toutes les formes de paludisme, de la simple céphalée fébrile à l'accès pernicieux.

### Accès grave

Le début est brutal ou progressif en quelques heures avec des symptômes, une primo-invasion, des fortes céphalées voir une certaine prostration. L'accès pernicieux peut aussi compliquer un accès simple non traité.

La phase d'état est marquée par une fièvre à 40-41°C avec tachycardie. Les **troubles neurologiques** sont très marqués: troubles de la conscience allant de la confusion au **coma profond**, calme, hypotonique avec parfois des crises hypertoniques et attitude de decérébration. Les **convulsions** généralisées peuvent se répéter jusqu'au stade d'état de mal convulsif.

Les éléments diagnostiques

~ une **anémie importante** (cg. dh) s'installe, responsable d'une **dyspnée** et d'une **tachycardie** avec bruit de galop à l'auscultation cardiaque

~ un **ictère** est souvent constaté et on retrouve une **hépatomégalie** sensible.

- ~ une **splénomégalie** apparaît au cours de l'accès.
- ~ une **oligurie fonctionnelle** est fréquente, alors que l'oedème pulmonaire et le collapsus cardio-vasculaire sont rares.
- ~ un **syndrome hémorragique** peut être constaté: épistaxis, pétéchies, hémorragies sous conjonctivales, hémoglobinurie, coagulation intravasculaire disséminée.

L'évolution spontanée est mortelle. Sous traitement rapide, les troubles régressent et disparaissent sans séquelles. Mais le pronostic fœtal est réservé.

Les 10 critères de gravité du paludisme définis par l'OMS sont:

- coma
- convulsion généralisée
- anémie grave (<6 g / dl)
- oligurie (<400 ml / j)
- oedème pulmonaire
- hypoglycémie < 2,2 mmol / l
- collapsus cardio-vasculaire
- syndrome hémorragique
- hémoglobinurie
- acidose sanguine (pH < 7, 25).

### 6.3.2. Diagnostic biologique du paludisme chez la femme enceinte

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence du parasite dans le sang de la femme et du nouveau-né.

Le frottis mince et la goutte épaisse sont les deux techniques les plus couramment utilisées. Le diagnostic de certitude est apporté par l'observation du *Plasmodium* dans le sang prélevé pendant la grossesse et au moment de l'accouchement chez la mère, dans le cordon ombilical, dans le placenta et chez le nouveau-né. Ces deux techniques complémentaires simples

demandent un minimum de matériel et de temps pour assurer une bonne qualité d'observation microscopique nécessaire à la reconnaissance et à l'identification des espèces plasmodiales. On peut aussi procéder à une analyse anatomo-pathologie du placenta pour déterminer les lésions placentaires causées par le *Plasmodium*.

### 6.3.3. Traitement du paludisme pendant la grossesse

La prise en charge de la maladie par un diagnostic précoce et un traitement prompt est capitale en matière de lutte antipaludique. Cette prise en charge est un droit fondamental des populations touchées. Les services devraient être disponibles partout où le paludisme existe. Les enfants de moins de 4 ans et les femmes enceintes doivent faire l'objet de mesure particulière. En effet, ils constituent des groupes à risque dans la plupart des régions du monde où le paludisme a des effets graves.

Par le passé la lutte antipaludique reposait en premier lieu sur la pulvérisation d'insecticides; l'approche actuelle, fondée sur un emploi sélectif des méthodes de protection (y compris la lutte contre les vecteurs) permet de mener une action plus efficace, économique et plus durable. La pulvérisation des habitations est limitée à des zones à haut risque d'épidémie; mais l'usage de moustiquaires imprégnés d'insecticides prend de l'ampleur

La conduite à tenir devant un paludisme et grossesse repose sur deux notions fondamentales:

- 1- le repos est primordial.
- 2- tout accès palustre survenant chez une femme enceinte exige un traitement précoce et correct

Le traitement spécifique du paludisme fait appel à la chloroquine (accès simples) et aux sels de quinine (formes graves et compliquées). De nombreuses études menées en Afrique de l'Est, utilisent actuellement l'Association sulfadoxine-pyriméthamine dans les zones de résistance élevée à la chloroquine.

**a) en cas d'accès simple sans vomissement**, les antipaludéens oraux sont indiqués chez la femme enceinte:

**a.1. la chloroquine**, commercialisée sous le nom de **Nivaquine®** 100 mg.

Posologie: 25mg /kg par traitement répartis en trois (3) jours:

10mg /kg le premier jour,

10mg /kg le deuxième jour,

5 mg /kg le troisième jour.

Elle ne présente pas de contre indications majeures, coûte moins cher que les autres antipaludiques et présente peu d'effets secondaires dont les prurits souvent observés chez certaines femmes enceintes.

**a.2. Sulfadoxine-pyriméthamine**, commercialisée sous le nom de **Fansidar®**.

Posologie 3 comprimés (en une seule prise) soit 1 comprimé pour 20 kg. Les contre-indications sont: insuffisance rénale, allergie connue à la sulfadoxine. L'adjonction d'acide folique au traitement est nécessaire (présence de la pyriméthamine).

**a.3. Quinine comprimée**, à la dose de 25mg /kg/jour en trois prises durant 7 jours;

b) en cas d'accès avec vomissements: on peut s'aider du **Fansidar injectable** en raison de 2 ampoules en une injection;

c) en cas d'accès grave, les sels de quinine seront utilisés correctement

c.1. La quinine est le chef de fil, commercialisée sous le nom **quinimax** ou **quinoforme**.

Posologie: 25 mg/kg/j pendant 5 - 7 jours.

Elle doit être utilisée dans un sérum glucosé hypertonique 10% pour **corriger l'hypoglycémie** (souvent associée au paludisme) par voie intraveineuse, en perfusion toutes les 8 heures.

8,5 mg /kg à 8 H

8,5 mg/kg à 16 H

8 mg/kg à minuit.

Contre indications: troubles de la conduction intravasculaire.

Effets secondaires: atteinte cochléo-vestibulaire avec bourdonnements, hypoglycémie, vertiges, hypoacousie. Ces effets indésirables sont réversibles dès l'arrêt du traitement. Puis le relais est pris par un traitement oral dès que l'état le permet.

**NB**: L'utilisation systématique des sels de quinine en IM n'est pas à conseiller à cause des complications sciatiques, dystrophiques et septiques (abcès, tétanos). La voie rectale est en essai chez les enfants dans tous les pays du monde (BARENNEs *et al.*, 1998)

### **c.2. Fansidar injectable**

Posologie: 2 ampoules en une seule injection en association avec l'acide folique.

Dans tous les cas, le traitement curatif doit être suivi d'une prophylaxie régulière au cours de la grossesse et deux mois après l'accouchement.

**d) Le traitement obstétrical** est lié à l'âge de la grossesse et à l'état de santé du fœtus:

#### **d.1. pendant les 6 premiers mois**

Le souci est de prévenir l'interruption prématurée de la grossesse, car le paludisme provoque généralement des contractions utérines. Une tocolyse qui est une action visant à retarder l'accouchement (traitement progesterone, antispasmodiques, bêtamimétiques, alpha frénateurs).

#### **d.2. pendant les 3 derniers mois**

Deux situations sont possibles:

@ la femme est en travail, on surveille le rythme cardiaque du fœtus. lorsque apparaissent les signes d'une souffrance fœtale, on procédera à une césarienne.

@ la femme n'est pas en travail, il est classique de dire que le travail est rapide chez une femme impaludée. L'accouchement par voie basse est la règle, mais l'apparition de souffrance fœtale nécessite le recours à la césarienne.

#### 6.3.4. Prévention et attitudes prophylactiques antipaludiques recommandées

La prévention du paludisme consiste en différentes mesures qui peuvent protéger soit contre l'infection soit contre le développement de la maladie chez les individus infectés.

Les mesures qui protègent contre l'infection visent le vecteur de la maladie, à savoir le moustique. Celles-ci peuvent être des mesures de protections personnelles (individuelle ou familiale): vêtements de protection, insectifuges, moustiquaires; ou des mesures de protection de la collectivité ou population: utilisation d'insecticides ou gestion environnementale en vue de limiter la transmission.

En fin, il existe des mesures qui protègent contre la maladie mais non contre l'infection, c'est le cas de la chimioprophylaxie.

Malgré le problème de la résistance aux médicaments, le paludisme est une maladie guérissable et n'est pas un fléau inévitable. Lorsque les médicaments sont utilisés de façon appropriée et pour traiter ceux qui sont exposés au plus grand risque, il est possible de réduire la morbidité et la mortalité paludique comme on a pu le démontrer dans de nombreux pays.

La chimioprophylaxie pendant la grossesse est recommandée par l'OMS. Selon la sensibilité des souches dans les différents pays divers médicaments sont utilisés. Le Mali, conformément aux recommandations de l'OMS a proposé depuis 1988, un Programme National de Lutte contre le Paludisme. Mais auparavant, des tentatives de lutte avaient été initiées. Certaines méthodes comme la chimioprophylaxie des enfants scolarisés a perdu de son intensité depuis les indépendances. Le traitement annuel de la ville de Bamako par des insecticides a été abandonné avec l'extension de la ville (COULIBALY, 1996).

La Chloroquine reste le médicament le plus utilisé dans la prophylaxie anti-palustre chez la femme enceinte conformément à la stratégie du Programme National de Lutte Antipaludique (PNLAP) de notre pays à raison de 300 mg par semaine. Mais l'émergence et le développement de la chloroquino-résistance, 10% in-vivo au Mali (KOURIBA, 1993) et le prurit à la chloroquine nous incitent à l'évaluation annuelle d'une telle stratégie préventive. Cependant des études prophylactiques à la sulfadoxine - pyriméthamine effectuées au Malawi et en Tanzanie font état de résultats intéressants (VERHOEFF et *al.*, 1997). Mais l'embryotoxicité de la pyriméthamine associée au coût élevé du Fansidar® nous incite à une meilleure évaluation au Mali. A Sikasso une prophylaxie associant du Proguanil (Paludrine®) 200 mg en prise journalière et la chloroquine 300 mg par semaine entraîna une diminution de la prévalence de l'anémie de 41,2% dans la population des femmes enceintes à 16,2% (DEMBELE, 1995). De même on note une diminution hautement significative ( $p=0.0002$ ) de la parasitémie sous prophylaxie. La même étude trouvait un effet positif de prophylaxie sur les poids de naissance des enfants nés des primipares et des nullipares ayant suivi une chimioprophylaxie au moins 20 semaines durant la grossesse.

Les stratégies préventives varient suivant le statut des femmes. Dans les schémas prophylactiques des femmes enceintes il faut distinguer les femmes rurales, urbaines et les expatriées ou immigrées.

**\*Femme rurale/ urbaine, maliennes:**

- Zones chloroquino-sensibles

chloroquine 100 mg; une dose curative au premier jour de la consultation.

Posologie: 25 mg / kg traitement repart en 3 jours:

10 mg / kg le premier jour

10 mg / kg le deuxième jour

5 mg / kg le troisième jour

Cette dose curative doit être suivie d'une dose préventive de 300 mg par semaine, durant toute la grossesse et deux mois après l'accouchement. En cas d'allergie elle peut être remplacée par le Fansidar®, 3 comprimés en prise unique à chaque consultation mensuelle. Cette dernière méthode sert à la fois de traitement curatif et préventif.

*- Zones de chloroquino-résistance*

chloroquine 300 mg par semaine plus 200 mg de paludrine® par jour ou du fansidar® en raioasn de 3 comprimés en une seule prise chaque mois.

**\* chez les " sujets neufs"/ expatriés:**

*- Zones chloroquino-sensibles*

chloroquine 100 mg: 100 mg par jour, 6 jours sur 7 jours.

*- Zones chloroquino-résistance*

chloroquine 100 mg: 100mg par jour, 6 jours sur 7 plus paludrine® 200 mg/jour.

La prévention doit se poursuivre 2 mois apres l'accouchement.

La chimioprophylaxie antipaludique doit être complétée par une supplémentation en fer. La prévention est primordiale dans la lutte contre le paludisme. Cette prévention chimique doit être complétée par les moyens de prévention individuelle et collective.

## 7. LE PALUDISME CONGENITAL

Le paludisme congénital est caractérisé par la transmission in utéro du *Plasmodium* de la mère à son enfant. Il est rare en zone d'endémie environ 1% car les anticorps transmis par la mère confèrent à l'enfant une certaine protection. Le nouveau-né est protégé par les anticorps maternels jusqu'à 3 - 4 mois. Toutes les espèces peuvent être incriminées mais *P. falciparum* est le plus fréquemment retrouvé.

Pour affirmer un paludisme congénital, il faut:

- éliminer toute possibilité de contamination par l'anophèle;
- identifier le *Plasmodium* dès la naissance;
- retrouver la même espèce plasmodiale chez l'enfant et la mère ou dans le placenta.

Pour le paludisme congénital 3 cas peuvent se présenter:

- i) *le paludisme congénital infestation*: simple transmission du *Plasmodium*, c'est le cas des enfants naissant de mères infestées en zone d'endémie. Il se traduit par la mise en évidence d'une parasitémie régressive chez l'enfant sans traitement.
- ii) *le paludisme congénital*: c'est le cas des enfants naissant de mères immuns infestées en zone d'endémie. Il se traduit par des manifestations comme: fièvre, souffrance fœtale et hépatomégalie, l'ictère et la pâleur. L'évolution spontanée est très fréquemment mortelle. On observe une mauvaise ossification, un faible poids de naissance et un retard de croissance. Cette forme nécessite une prise en charge rapide
- iii) *le Paludisme perinatal*: dû a la contamination de l'enfant au moment de l'accouchement. Il ne se manifeste qu'à l'âge de plusieurs semaines. Parfois en cas de jumeaux, un seul enfant peut être infesté

## 8. FAIBLE POIDS DE NAISSANCE ET PALUDISME

En Afrique beaucoup d'auteurs attribuent le faible poids à la naissance au paludisme et à la malnutrition de la mère.

En République Centrafricaine, une diminution significative du poids moyen de naissance des nouveau-nés issus de mères présentant un placenta parasité a été observée (TESTA et *al.*, 1990). Cependant le mécanisme par lequel le paludisme entraîne un petit poids de naissance n'est pas totalement élucidé. L'hypotrophie du nouveau-né d'une mère impaludée à la naissance est fréquente.

A Dakar une étude a montré que 23% des souffrances fœtales observées surviennent chez les mères paludéennes à goutte épaisse positive et que 17% des enfants dont les mères avaient une infection placentaire présentaient un poids à la naissance inférieur à 2500 g (BAH, 1976).

A Banfora, au Burkina Faso, il a été établi une relation entre l'infection du paludisme et le petit poids à la naissance: La moyenne de la différence de poids entre des placentas infectés et non infectés était de 113 g et la proportion de petit poids de naissance était de 26% dans le groupe des placentas infectés contre 14,8% dans le groupe non infecté (GUIGEMDE et *al.*, 1994).

Au Zaïre, ANAGNOS et *coll.* (1986) ont observé une légère diminution du poids moyen à la naissance (100g) des nouveau-nés dont le placenta était impaludé.

Pour BRABIN, (1983), le lien entre le poids à la naissance et le paludisme est tellement important qu'il propose de faire de la prévalence des faibles poids à la naissance un indicateur de succès des programmes de contrôle du paludisme.

Selon les résultats d'une étude réalisée à Bougoula dans la région de Sikasso au Mali, les femmes enceintes de faible parité et jeunes sont plus touchées par le paludisme: celles-ci donnaient à cet effet des bébés de faible poids de naissance. Mais le mécanisme pourrait également s'expliquer par une insuffisance placentaire.

# CHAPITRE VI

## **F. MALADES ET METHODES**

## F. MALADES ET METHODES

### 1. LIEU D'ETUDE

Notre étude a été réalisée dans le quartier de Sabalibougou en commune V du district de Bamako. Bamako est la capitale économique, politique et administrative du Mali. Elle est divisée administrativement en 6 communes. Chaque commune est composée de quartiers dotés chacun d'un centre de santé de commune qui est la référence pour les centres de santé communautaires (CSCOM). Le centre de santé communautaire est le premier niveau de soins suivant la Politique Sectorielle de santé et de Population adoptée par le pays depuis 1990.

La commune V est située sur la rive droite du fleuve Niger qui traverse la ville. Elle a une superficie de 41 km<sup>2</sup> avec une densité de 4309 habitants/km<sup>2</sup>.

Sabalibougou est un quartier spontané, périphérique, péri-urbain et non urbanisé en commune V. Le quartier a été créé en 1966 et nommé Sabalibougou le 2 Juin 1974 sur initiative de populations venues essentiellement de l'intérieur du pays et confrontées aux problèmes de logement dans le centre ville. Le quartier est dirigé par un chef de village élu en 1974 par l'assemblée du quartier.

Le quartier est aujourd'hui peuplé d'environ 49 518 habitants selon le recensement effectué en 1996. Les femmes en âge de procréer (15 à 49 ans) sont au nombre de 12486.

Les principales activités de la population sont l'agriculture exercée par 50% des habitants, l'artisanat et le commerce.

La morbidité infantile y est dominée par le paludisme, les maladies diarrhéiques et les infections respiratoires aiguës (ANONYME, SMI/PF, 1993). La couverture sanitaire est assurée par trois centres de santé communautaire dirigés chacun par un médecin généraliste qui réfère au service socio-sanitaire de la commune V, centre de santé de référence de commune dirigé par un gynéco-obstétricien et comportant un bloc opératoire.

Le quartier ne dispose pas d'adduction d'eau courante ni d'électricité. Les puits sont rares, posant un problème de salubrité dans le quartier. Les populations sont constituées majoritairement de ruraux sans emploi fixe, au niveau d'instruction faible et sans revenu fixe.

#### **Présentation du centre de santé communautaire (CSCOM) de Sabalibougou**

La présente étude s'est déroulée au CSCOM de Sabalibougou dénommé ASACOSAB I (Association de Santé Communautaire de Sabalibougou N°1). Il est situé au centre du dit quartier à proximité du marché et reçoit ainsi principalement les habitants du quartier adhérant ou non à l'association de santé communautaire (structure d'usagers qui gèrent le centre). Il se compose d'un dispensaire, d'une maternité et d'un dépôt de médicaments essentiels en DCI.

Les consultations y sont menées conformément au paquet minimum d'activités exigé par l'Etat et qui comprend des activités curatives, préventives et promotionnelles. Les consultations prénatales sont offertes deux fois dans la semaine par une équipe du CSCOM dirigée par une sage-femme diplômée d'Etat. Le centre ne dispose pas de laboratoire d'analyses. Des panneaux solaires installés assurent uniquement l'éclairage du centre la nuit.

## 2. PERIODE D'ETUDE

Nous avons réalisé notre enquête de juin 1998 à décembre 1999.

## 3. TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude de cohorte, randomisée comparative ouverte de deux groupes de femmes enceintes soumises chacun à l'un des deux schémas thérapeutiques suivants jusqu'à leur accouchement:

*Schéma 1:* deux doses curatives de chloroquine aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse. La dose est composée de 25 mg de chloroquine répartis en 3 prises:

- 10 mg le premier jour
- 10 mg le deuxième jour
- 5 mg le troisième jour

La dose de 10 mg/kg de poids est absorbée sur place le premier jour; les doses pour les deuxième et troisième jours ont été remises aux femmes et étaient à prendre à domicile sous supervision d'un guide.

*Schéma 2:* deux doses curatives de sulfadoxine-pyriméthamine aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse en évitant le 9<sup>ème</sup> mois. Le traitement consistait à administrer une dose unique de trois comprimés doses chacun a 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine sur place sous la supervision des enquêteurs.

#### 4. POPULATION D'ETUDE

Elle est composée de femmes enceintes habitant le quartier de Sabalibougou depuis au moins deux ans, reçues au niveau du CSCOM et répondant aux critères d'inclusion de l'étude.

##### *Critères d'inclusion de l'échantillon*

- femme enceinte suivie au niveau du CSCOM, au 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse (de la 16<sup>ème</sup> à la 26<sup>ème</sup> semaine incluses);
- habiter le quartier de Sabalibougou depuis au moins 2 ans;
- accepter de participer à l'enquête.

##### *Critères d'exclusion*

- grossesse gémellaire;
- grossesse au troisième trimestre ou au premier trimestre (moins de 16 semaines et plus de 26 semaines);
- femmes allergiques à l'un des médicaments;
- femmes n'habitant pas le quartier, donc assez éloignées du CSCOM; celles-ci étaient exclues à cause des difficultés liées aux visites à domicile et l'exposition différentielle au temps d'inoculation entomologique. Les visites à domicile étaient effectuées par des guides locaux recrutés pour l'enquête.

#### 5. TAILLE DE L'ECHANTILLON

Elle est calculée sur la base des données suivantes:

$\alpha = 5\%$ ,  $\beta = 80\%$ , la prévalence de l'anémie étant de 40% dans la population générale des femmes enceintes, nous avons supposé la prévalence de 10% chez les femmes enceintes sous sulfadoxine-pyriméthamine, 20% chez les femmes sous chloroquine. Ceci donne une taille de 438 femmes pour les deux groupes, soit 219 femmes par groupe. Nous prévoyons 10% de pertes de vue. La taille pour les deux groupes sera donc d'un total d'environ 500 femmes.

## 6. VARIABLES MESUREES

La *hauteur utérine* a été mesurée pour estimer l'âge de la grossesse;

Le *poids* chez le nouveau-né: le faible poids à la naissance a été défini comme un poids à la naissance inférieur à 2500g;

La *température* chez la femme enceinte (température axillaire corrigée) et le nouveau-né (température rectale): la fièvre a été définie comme une température axillaire corrigée ou rectale supérieure ou égale à 37°5;

La *parasitémie* a été définie comme une goutte épaisse positive avec au moins un parasite de *Plasmodium falciparum*. Elle a été recherchée au niveau du sang périphérique chez la femme enceinte, chez l'accouchée au niveau du placenta et sur le sang du cordon ombilical chez le nouveau-né.

L'*indice plasmodique* (IP) chez les femmes enceintes a été défini comme la prévalence de femmes enceintes ayant une goutte épaisse positive avec au moins un parasite de *Plasmodium falciparum*.

La *charge parasitaire* a été définie comme le nombre de parasites de *Plasmodium falciparum* présents dans une goutte épaisse positive par mm<sup>3</sup> de sang. Elle a été recherchée chez la femme enceinte et chez l'accouchée au niveau du sang périphérique, de l'apposition placentaire et du cordon ombilical chez le nouveau-né.

La *charge parasitaire moyenne* est le nombre moyen de parasites de *Plasmodium falciparum* présents dans les gouttes épaisses positives aux différents niveaux (chez les femmes enceintes, les accouchées, au niveau du placenta, sur le sang du cordon et chez le nouveau-né).

Le *taux d'hématocrite* est mesuré pour rechercher l'anémie chez la femme enceinte et chez l'accouchée. L'anémie a été définie comme une valeur d'hématocrite inférieure à 33% (correspondant à un taux d'hémoglobine Hb de 11g/dl) (OMS (1972) chez les femmes.

Toutefois, dans les anémies vraies de la grossesse, certains auteurs proposent un taux d'hématocrite  $\leq 10g/dl$  (ou une valeur inférieure à 30%) (DREYFUS et coll., 1986). C'est cette dernière définition de l'anémie que nous avons utilisée dans notre étude. Une anémie modérée a été définie comme un

taux d'hématocrite compris entre 28-30%, une anémie sévère comme un taux d'hématocrite inférieur à 28%.

## 7. DEFINITIONS DE TERMES

- Un nullipare est une femme n'ayant eu aucun enfant;
- un primipare est une femme ayant eu un enfant;
- un paucipare est une femme ayant 1 à 3 enfants
- une multipare est une femme ayant eu 4 à 6 enfants;
- une grande multipare est une femme ayant 7 à 9 enfants;
- les grossesses à risque liées à l'âge comprennent les grossesses contractées à un âge inférieur à 19 ans pour les adolescentes et un âge compris entre 30 - 40 pour les primipares âgées;
- le niveau primaire regroupe les classes de la première à la sixième année fondamentale;
- le niveau fondamental regroupe les classes de 7ème à la 9ème année fondamentale;
- le niveau secondaire regroupe les classes de la 10ème à la 12ème année.

## 8. TECHNIQUE DE MESURE DES VARIABLES

### 8.1. Variables cliniques

La hauteur utérine, le poids et la température sont mesurés par l'équipe du CSCOM conformément aux procédures des services de santé de la reproduction élaborées par le Ministère de la Santé du Mali.

#### 8.1.1. Goutte épaisse

##### - *Matériel et réactifs*

Ils comprennent

- lames porte-objets, neuves ou dégraissées dans une solution d'alcool acide,
- Vaccinostyles (lancettes) stériles,
- alcool à 90°,
- coton sec,

- marqueurs indélébiles,
- boites OMS de conservation de lames,
- bac de coloration,
- éprouvettes graduées de 100 cc à 500 cc et d'un litre,
- râtelier,
- chronomètre,
- huile paraffine,
- crayon de papier,
- microscope,
- fiches d'identification,
- solution de Giemsa,
- eau tamponnée (pH=7,2),
- comprimés tampons (un comprimé tampon pour un litre d'eau distillée).

#### ***- Réalisation***

Les gouttes épaisses ont été réalisées sur place par l'équipe de recherche de la façon suivante:

- désinfecter la pulpe du doigt avec un tampon d'alcool (le majeur ou l'annulaire);
- essuyer l'excès d'alcool avec un coton sec,
- piquer d'un coup sec à l'aide d'un vaccinostyle la partie désinfectée de la pulpe digitale;
  - essuyer la première goutte de sang au coton sec;
  - recueillir les gouttes suivantes pour la confection de la goutte épaisse et les prélèvements sur tubes capillaires;
- marquer sur chaque lame le numéro d'identification de la femme avec l'initiale de son groupe de traitement et le numéro de consultation.

Exemple:

**IS1** correspond à la première femme incluse dans le groupe sulfadoxine-pyriméthamine à la première visite de consultation correspondant au jour d'inclusion dans l'étude;

**IS2** correspond à la même femme observée au cours de la deuxième visite de consultations prénatales.

- laisser sécher les gouttes dans les boîtes OMS à l'abri des mouches et de la poussière.

**- Coloration**

Les gouttes épaisses étaient colorées 24 heures après leur confection dans une solution de Giemsa à 3% pendant 45 minutes.

**- Lecture des lames et estimation de la parasitémie**

Les lames colorées, séchées sont examinées au microscope à l'objectif 100 (objectif d'immersion 100 X). Nous avons évalué la parasitémie par comptage (compteur manuel) des parasites rapportés à 300 leucocytes. Le comptage commençait dès l'observation du premier parasite dans le champ visionné et finissait quand on atteignait 300 leucocytes. La charge était exprimée en nombre de parasites par mm<sup>3</sup> de sang sur la base de 7500 leucocytes comme moyenne leucocytaire par mm<sup>3</sup> ou par  $\mu$ l (OMS, 1992).

En exemple: soit **N** la parasitémie par mm<sup>3</sup> de sang, **A**, le nombre de parasites comptés et **B** le nombre de leucocytes correspondant à **A**. La parasitémie **N** est déterminée par la formule suivante:  $N = A \times 7500 / B$  (c'est à dire 300).

### 8.1.2. Dosage de l'hématocrite

#### - Matériel

- alcool à 90°,
- vaccinostyle stérile,
- coton sec,
- centrifugeuse pour micro-hématocrite,
- abaque de lecture,
- tubes capillaires héparinés,
- pâte à modeler (cire),

#### - Réalisation

A la suite de la seule ponction capillaire pour la confection de la goutte épaisse, nous avons fait en même temps les prélèvements pour l'hématocrite dans deux tubes héparinés. Il s'agissait de:

- placer l'extrémité du tube dans la goutte de sang;
- incliner le tube par rapport au doigt, le sang pénètre par capillarité dans le tube;
- remplir les tubes au  $\frac{3}{4}$ ;
- boucher l'une des extrémités avec la pâte à modeler en la tournant lentement;
- placer les tubes faces à face dans la centrifugeuse de façon à l'équilibrer et placer l'extrémité bouchée à la cire sur le pourtour extérieur du plateau
- mettre la centrifugeuse en marche à grande vitesse pendant 5 minutes.

Après la centrifugation les tubes contiennent 3 couches:

- + une couche supérieure de plasma,
  - + une couche centrale de globules blancs,
  - + une couche inférieure de globules rouges.
- lire à la limite de cette couche de globules rouges le taux d'hématocrite avec l'abaque de lecture.

### 8.1.3. Apposition placentaire

#### - *Matériel*

Il ne diffère pas fondamentalement du matériel nécessaire pour la confection de la goutte épaisse.

#### - *Technique*

A l'aide de ciseaux, couper un morceau de cotylédon placentaire sur les 2 faces (maternelle et fœtale) du placenta et le déposer sur la lame. Avec une autre lame, triturer le morceau de cotylédon puis colorer. La coloration et la lecture sont identiques à la goutte épaisse.

### 8.1.4. Prélèvement au niveau du cordon ombilical

Avec une seringue, aspirer du sang au niveau du cordon et déposer une goutte sur la lame. La goutte épaisse est ensuite confectionnée.

### 8.1.5. Goutte épaisse chez le nouveau-né

La goutte épaisse est réalisée au niveau du gros orteil de l'enfant.

## 9. PERSONNEL

Il était composé du personnel du CSCOM et de l'équipe de recherche. Au niveau du CSCOM le personnel assurant les consultations prénatales et les accouchements est impliqué dans l'étude. Il assure la sélection des femmes au moment des consultations pour les référer ensuite à l'équipe de recherche.

L'équipe de recherche était composée:

- . 1 chercheur principal (le médecin chef du DEAP);
- . 1 médecin du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires qui a une large expérience de la recherche et des enquêtes du même genre;
- . 1 thésard en pharmacie.
- . 2 guides issus de la communauté sont recrutés sur la base de leur profil (un jeune diplômé de niveau supérieur originaire et habitant le quartier;

. 1 infirmier travaillant au niveau du CSCOM connu et intégré dans le quartier.

Les visites étaient assurées à domicile pour la distribution des doses de chloroquine aux femmes qui les prenaient devant le guide local. Celui-ci procédait en outre à la recherche active des femmes perdues de vue pour le suivi.

Le contrôle de qualité des données récoltées était assuré par:

- la relecture de 10% des lames par un paludologue du DEAP,
- le contrôle des fiches par toute l'équipe.

## **10. DEROULEMENT PRATIQUE DE L'ETUDE**

### **10.1. Les préalables**

Aspect Ethique: Le protocole de recherche finalisé a été présenté au Comité d'Ethique de la FMPOS de l'Université du Mali pour approbation.

L'équipe de recherche a procédé au test du questionnaire d'enquête au niveau du CSCOM avant correction et finalisation.

La Direction Régionale de la santé Publique du District de Bamako a été informée par courrier par le Département d'épidémiologie des affections Parasitaires sur les objectifs du travail afin d'obtenir l'autorisation de recherche.

Sous la direction du chercheur principal, l'équipe de recherche a rencontré le médecin chef du centre de santé de référence de la commune V. Après information sur le protocole de recherche, nous avons discuté du déroulement pratique du travail dans la commune. Une analyse statistique des centres de santé communautaire du quartier de Sabalibougou nous a permis de choisir ASACOSAB 1, compte tenu de son niveau de fréquentation pour les

consultations prénatales et accouchements. L'ensemble du personnel a ensuite été informé de la réalisation de l'enquête. A Sabalibougou le médecin chef du CSCOM, après une large information et une prise de connaissance parfaite du protocole de travail nous a introduit chez le secrétaire Général du comité de gestion de l'Association de Santé Communautaire. Nous avons organisé une réunion de travail avec le personnel du CSCOM pour l'information, la répartition des tâches et les modalités pratiques de l'enquête. Avant le début de l'enquête le médecin et le personnel du CSCOM ont reçu une formation sur place par l'équipe de recherche sur les différents prélèvements à effectuer.

## 10.2. Réalisation pratique

Toutes les femmes se présentant en consultations prénatales au niveau du CSCOM étaient reçues par la sage - femme du CSCOM. Les femmes répondant aux critères d'inclusion étaient ensuite adressées à l'équipe de recherche après la consultation classique. Le consentement verbal de la femme était exigé après information sur l'étude par l'équipe de l'enquête avant inclusion. Après consentement, les femmes ont été réparties de façon aléatoire entre les deux groupes par tirage au sort. Chaque femme retenue a procédé au tirage au sort d'un bout de papier portant la lettre **S** ou **N** correspondant aux 2 schémas de traitement et en nombre égal. La lettre **S** correspondait au groupe sulfadoxine-pyriméthamine et la lettre **N** le groupe chloroquine.

Une fiche d'enquête était établie pour chaque femme enceinte inscrite dans l'enquête (cf. Annexes). Celle-ci était remplie en présence des guides qui notaient ensuite l'adresse complète de la femme. Les prélèvements pour goutte épaisse et hémocrite étaient réalisés après inclusion dans l'étude.

Les doses de traitement ont été fournies gratuitement aux patientes.

Le traitement à la sulfadoxine-pyriméthamine a consisté à l'administration d'une dose unique de trois comprimés dosés chacun à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine sur place sous la supervision des enquêteurs pour le groupe sulfadoxine.

Le traitement à la chloroquine consistait à administrer 25 mg du produit répartis en trois jours. La dose de 10 mg/kg de poids est absorbée sur place le premier jour; les doses pour les deuxième et troisième jours ont été remises aux femmes et étaient à prendre à domicile sous supervision d'un guide.

Nous avons demandé aux guides d'observer la prise à domicile pendant trente minutes pour surveiller la survenue d'éventuels vomissements. En cas de vomissements dans les trente minutes suivant la prise, la dose était renouvelée.

La distribution des doses de médicaments a été suivie d'une distribution gratuitement du fer à toutes les femmes de l'étude conformément aux normes de supplémentation en fer retenues par la Division Santé Familiale et Communautaire du Ministère de la santé du Mali à la dose de 120 mg de fer et 500 micro grammes d'acide folique par jour jusqu'à l'accouchement. Des conseils étaient donnés aux femmes incluses pour éviter la prise d'autres médicaments anti-paludiques.

Les femmes sous chloroquine qui faisaient une allergie au produit étaient mises sous sulfadoxine-pyriméthamine. Elles étaient remplacées après appariement sur l'âge, la parité, le niveau de scolarisation, la chimioprophylaxie antérieure, et l'utilisation de moustiquaire. Le CSCOM ne disposant pas de laboratoire d'analyses biologiques, les prélèvements étaient acheminés en fin de consultation au Département d'Épidémiologie des Affections Parasitaires de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-

Stomatologie pour coloration et lecture des lames (goutte épaisse, mesure du taux d'hématocrite).

### 10.3. Suivi des femmes de l'échantillon

Les femmes suivies au niveau du CSCOM revenaient en consultation une fois par mois. Au cours de chaque visite mensuelle, les femmes incluses étaient suivies par notre équipe. Une goutte épaisse et le prélèvement pour hématocrite étaient faits ainsi mensuellement jusqu'à l'accouchement.

La deuxième dose curative était administrée aux femmes au cours d'une visite de suivi prénatale à partir du **septième mois** de grossesse. Elle était administrée **avant le neuvième mois** pour la sulfadoxine-pyriméthamine. L'intervalle entre l'administration des doses a varié d'un mois à trois en fonction de l'âge de la grossesse à l'inclusion. Les femmes qui ne se présentaient pas pour le suivi étaient activement recherchées par les guides à domicile. Chaque consultation mensuelle était mise à profit pour contrôler la qualité de remplissage des fiches d'enquête.

Le personnel du CSCOM impliqué dans l'étude assurait la permanence pour la surveillance des prescriptions d'antipaludiques chez les femmes enceintes de l'échantillon entre deux consultations mensuelles et en dehors des jours programmés de consultations prénatales.

### 10.4. Suivi de l'observance du traitement par la chloroquine

Une fois par semaine, l'équipe d'enquête effectuait une visite impromptue chez deux femmes sous chloroquine pour vérifier si les guides s'exécutaient correctement. En plus, à chaque visite mensuelle de consultation prénatale les femmes étaient interrogées sur le passage effectif des guides et le déroulement de l'entrevue.

Stomatologie pour coloration et lecture des lames (goutte épaisse, mesure du taux d'hématocrite).

### 10.3. Suivi des femmes de l'échantillon

Les femmes suivies au niveau du CSCOM revenaient en consultation une fois par mois. Au cours de chaque visite mensuelle, les femmes incluses étaient suivies par notre équipe. Une goutte épaisse et le prélèvement pour hématocrite étaient faits ainsi mensuellement jusqu'à l'accouchement.

La deuxième dose curative était administrée aux femmes au cours d'une visite de suivi prénatale à partir du **septième mois** de grossesse. Elle était administrée **avant le neuvième mois** pour la sulfadoxine-pyriméthamine. L'intervalle entre l'administration des doses a varié d'un mois à trois en fonction de l'âge de la grossesse à l'inclusion. Les femmes qui ne se présentaient pas pour le suivi étaient activement recherchées par les guides à domicile. Chaque consultation mensuelle était mise à profit pour contrôler la qualité de remplissage des fiches d'enquête.

Le personnel du CSCOM impliqué dans l'étude assurait la permanence pour la surveillance des prescriptions d'antipaludiques chez les femmes enceintes de l'échantillon entre deux consultations mensuelles et en dehors des jours programmes de consultations prénatales.

### 10.4. Suivi de l'observance du traitement par la chloroquine

Une fois par semaine, l'équipe d'enquête effectuait une visite impromptue chez deux femmes sous chloroquine pour vérifier si les guides s'exécutaient correctement. En plus, à chaque visite mensuelle de consultation prénatale les femmes étaient interrogées sur le passage effectif des guides et le déroulement de l'entrevue.

## 10.5. Provenance des médicaments administrés aux femmes

Les médicaments ont été achetés grâce au concours financier de l'UNICEF au niveau du GIE (Groupement d'Intérêt Economique "Santé pour tous"). Ce groupement est une structure privée à but non lucratif créé en 1992 sur l'initiative des responsables des formations sanitaires communautaires. Nous avons reçu la sulfadoxine-pyriméthamine, la chloroquine et le paracétamol en DCI du CFRMS (Centre de Formation et de Recherche en Médecine et Santé Tropicales de Marseille).

## 11. INNOCUITE DES MEDICAMENTS UTILISES DANS L'ETUDE PENDANT LA GROSSESSE.

### 11.1. La chloroquine

La chloroquine est un antipaludique du groupe des amino - 4 - quinoléines. En clinique humaine, elle est atoxique durant la grossesse, utilisée aux doses habituelles. De nombreuses publications démontrent son innocuité chez l'homme. En prophylaxie notamment, cette absence de toxicité est démontrée. La chloroquine est recommandée par l'OMS en prophylaxie chez la femme enceinte dans les zones où il n'y a pas de chloroquino-résistance. Elle est de ce fait proposée dans de nombreux pays en Afrique par les programmes nationaux de lutte contre le paludisme à la dose prophylactique de 300 mg/semaine et curative de 25 mg/kg de poids en 3 jours.

### 11.2. La sulfadoxine-pyriméthamine

C'est une association faisant partie du groupe des antitolate-antifoliniques. Chez l'homme l'innocuité de cette association pendant les deux derniers trimestres de la grossesse est démontrée.

- *La pyriméthamine*: la plupart des auteurs notent une bonne tolérance de cette substance durant la grossesse. Son utilisation est toutefois déconseillée au début de la grossesse (1er trimestre) à cause de ces effets tératogènes chez l'enfant.

- *La sulfadoxine*: chez l'homme, il n'a pas été mis en évidence d'action tératogène de la sulfadoxine. L'utilisation des sulfamides, pour traiter notamment les infections urinaires lors de la grossesse, n'a pas entraîné, d'anomalies et a même réduit les risques pour le fœtus. Toutefois, elle serait contre-indiquée en fin de troisième trimestre à cause du risque de survenue d'ictère nucléaire chez l'enfant.

Il n'y a pas de travaux prouvant la toxicité de l'association sulfadoxine-pyriméthamine durant la grossesse. Le produit est contre-indiqué durant le premier trimestre et les deux dernières semaines de la grossesse conformément aux restrictions émises par le fabricant et l'OMS. La dose curative est de 3 comprimés dosés chacun à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine en prise unique. Elle n'est pas couramment utilisée en prophylaxie au Mali.

## 12. CRITERES DE JUGEMENT DE L'EFFICACITE DES SCHEMAS DE TRAITEMENT.

### \* Au cours de grossesse:

- l'indice plasmodique,
- la charge parasitaire moyenne,
- le taux d'indice des accès fébriles,
- le taux d'anémie,
- le taux moyen d'hématocrite.

**\* A l'accouchement:**

- le poids moyen de naissance des enfants à terme,
- le poids moyen du placenta,
- la charge parasitaire moyenne chez les mères, au niveau du placenta, et celle du sang du cordon ombilical chez le nouveau-né;
- le taux d'anémie chez les mères.

### **13. ANALYSE DES DONNEES**

#### **13.1. Contrôle de qualité des données**

La qualité du remplissage des fiches était vérifiée une fois par semaine. Les prélèvements de sang étaient acheminés et traités au Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP), où 10% des lames étaient systématiquement contrôlées (deux lecteurs différents).

#### **13.2. Traitement et analyse des données**

Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel "Epi-info" version 6. Les tests statistiques de comparaison ont été calculés pour les résultats analytiques. Ce travail a été réalisé au niveau du service informatique du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires. La vérification systématique des données saisies a été faite par l'informaticien du DEAP. Les tests statistiques du Chi<sup>2</sup>, t,  $\epsilon$  ont été utilisés pour les comparaisons. La correction de Yates a été faite au besoin en fonction des effectifs.

### **14. SERVICES ASSOCIES**

- le Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires DEAP (EMPOS, Bamako Mali);
- la Direction Régionale de la Santé Publique du District à travers le centre de santé de référence de la commune V et le CSCOM de Sabalibougou;
- l'UNICEF;

- le Centre de Formation et de Recherche en Médecine et Santé Tropicales de Marseille (France);
- les structures administratives et de gestion de la commune V et de Sabalibougou.

## 15. LES CONTRAINTES

La réalisation d'une enquête de ce genre nécessite des moyens humains, matériels, techniques et financiers importants. L'implication effective et active de l'ensemble du personnel du site de l'enquête est déterminante pour la conduite du travail. Il est bénéfique que le site choisi réponde à certaines obligations pour faciliter la réalisation de l'enquête. Un laboratoire d'analyses médicales disponible au lieu de l'enquête permettrait la réalisation sur place de certains examens, et la conservation dans les normes requises de certains prélèvements. L'adhésion des communautés à l'étude est une condition d'atteinte des objectifs eu égard à la durée de l'étude. Pour maintenir l'enthousiasme et le suivi des activités, le crieur public du quartier était mobilisé une fois par mois par l'équipe de recherche pour assurer l'information continue auprès des populations.

## 16. CONSIDERATIONS ETHIQUES

Avant son application sur le terrain, le protocole a été examiné, étudié et validé d'une part, par le Comité d'Ethique de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de l'Université du Mali et d'autre part, par celui du Centre de Formation et de Recherche en Médecine et Santé Tropicale de Marseille (France). Une fois sur le terrain, nous avons organisé des réunions d'information au niveau de la population sous la direction des autorités sanitaires de la commune et du CSCOM de Sabalibougou. Successivement, nous avons rencontré les notables du quartier, les structures administratives et de gestion de la commune V et de Sabalibougou et les représentantes des femmes. La participation était volontaire et l'approbation du protocole était accompagnée de la signature d'une fiche de consentement

éclairé. Le diagnostic, le traitement (après la consultation prénatale) étaient gratuits, pour toutes les femmes enceintes.

La collaboration était franche avec le CSCOM et le centre de santé de référence.

# CHAPITRE VII

## G. RESULTATS

## G. RESULTATS

Notre étude qui s'est déroulée de juin 1998 à décembre 1999 a porté sur 473 femmes enceintes parmi lesquelles 226 ont été traitées à la chloroquine et 247 à la sulfadoxine-pyriméthamine. Au total, 438 femmes ont accouché durant la période de l'étude alors que 35 femmes ont été perdues de vue.

### 1. RESULTATS DESCRIPTIFS

#### 1.1. Caracteristiques des femmes enceintes à l'inclusion

**Tableau I:** Répartition des femmes enceintes à l'inclusion selon l'âge à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Groupes d'âge (années)	Effectifs	Proportion
13-19	135	32,3
20-35	304	64,3
>=36	16	3,4
Total	473	100

Les femmes enceintes âgées de 20- 35 ans étaient plus représentées (64,3%) dans l'échantillon que les autres. Celles dont l'âge était supérieur ou égal à 36 ans ne représentaient que 3,4% de l'échantillon.

L'âge moyen des femmes était de 23,3 ans avec un écart-type (ET) de 5,91 ans et une médiane de 22 ans. L'âge minimum des femmes enquêtées était de 13 ans, alors que l'âge maximum était de 41 ans.

**Tableau II** : Répartition des femmes enceintes à l'inclusion selon leur parité à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Parité	Effectifs	Proportion
Nullipare	138	29,2
Primipare	96	20,3
Multipares	170	35,9
Grandes multipares	69	14,6
Total	473	100

Notre échantillon était dominé par les multipares ayant 2 à 4 enfants (35,9%). Le groupe le moins représenté était celui des grandes multipares ayant plus 5 enfants avec 14,6% .

La parité moyenne des femmes enceintes était 2 enfants (ET=1,05).

**Tableau III**: Répartition des femmes enceintes à l'inclusion en fonction de leur niveau de scolarisation à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Niveau de scolarisation	Effectifs	Proportion
Non alphabétisées	364	77
Niveau primaire	78	16,5
Niveau secondaire	31	6,5
Total	473	100

La grande majorité des femmes (77%) de l'échantillon n'étaient pas alphabétisées en français. Parmi celles qui étaient instruites, 31 soit 6,5% ont fait des études secondaires.

**Tableau IV:** Répartition des femmes enceintes à l'inclusion suivant leur statut matrimonial à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Statut	Effectifs	Proportion
Mariées	421	89
Célibataires	52	11
Total	473	100

L'observation du tableau montre que notre échantillon était dominé par les femmes mariées (89%).

**Tableau V:** Répartition des femmes enceintes mariées de l'échantillon suivant la profession des conjoints, Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Professions des conjoints	Effectifs	Proportion
Ouvriers	257	56,8
Commerçants	138	27,6
Transporteurs	50	10
Fonctionnaires	28	5,6
Total	473	100

Les femmes dont les conjoints étaient ouvriers étaient plus fréquents dans l'échantillon (56,8%); les conjoints fonctionnaires ne représentaient que 5,6%.

**Tableau VI:** Répartition des femmes enceintes à l'inclusion selon leur profession, Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Profession des femmes	Effectif	Proportion
Ménagères	415	87,6
Vendeuses	44	9,5
Élèves/Étudiantes	14	2,9
Total	473	100

L'observation du tableau montre que 87,6% des femmes de l'échantillon étaient ménagères contre 2,9% d'élèves et d'étudiantes. Par rapport à la nature de l'habitat, 87,9% (416/473) des femmes enceintes de l'échantillon habitaient dans

des maisons en banco au moment de leur inclusion, 11,6% (55/473) dans des maisons en ciment et seulement 0,5% (2/473) dans des maisons en terrasse.

**Tableau VII:** Répartition des femmes enceintes selon l'âge de la grossesse à l'inclusion à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Age de la grossesse (mois)	Effectif	Proportion
3	91	19,2
4	138	29,2
5	166	35,1
6	78	16,5
Total	473	100

L'analyse du tableau montre que les femmes étaient essentiellement incluses dans l'étude au cours du deuxième trimestre de la grossesse. Le grand nombre des femmes (35,1%) a été inclus au 5<sup>ème</sup> mois de la grossesse et le plus faible à la fin du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse (16,5%).

Par rapport à l'usage des moustiquaires, 22,4% (106/473) des femmes enceintes de l'échantillon affirmaient avoir possédé et utilisé couramment une moustiquaire bien que celle-ci ne soit pas imprégnée.

Pour les antécédents de chimioprophylaxie antipaludique, 33% (156/473) des femmes enceintes de l'échantillon affirmaient avoir pratiqué une chimioprophylaxie antipaludique avant leur inclusion dans l'étude. Mais pour la vaccination à l'anatoxine tétanique, seulement 25,8% (122/473) des femmes en avaient déjà bénéficié. A la même période, 44,2% (209/473) des femmes enceintes avaient eu au moins un épisode de fièvre. La quinine injectable était le principal médicament utilisé par 18% (85/473) des femmes enceintes. La chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine avaient aussi été utilisées mais par respectivement 15% (71/473) et 1,1% (5/473) des femmes enceintes.

**Tableau VIII:** Distribution de l'indice Plasmodique des femmes enceintes à l'inclusion, sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Goutte Epaisse	Effectifs	Proportion
Positive	48	10,1
Négative	425	89,9
Total	473	100

L'observation du tableau montre que l'indice plasmodique (IP) des femmes enceintes à l'inclusion était de 10,1%. La densité parasitaire moyenne était de 4433 tf/mm<sup>3</sup> de sang (ET=7820). La parasitémie minimale était de 75 tf/mm<sup>3</sup> alors que la maximale en était de 46200 tf/mm<sup>3</sup> dans le sang périphérique.

A l'inclusion, l'analyse du taux d'anémie montre que 13,7% (65/473) des femmes enceintes présentaient une anémie sévère, 9,7% (46/473) une anémie modérée alors que 76,6% (362/473) ne présentaient aucune stigmata biologique d'anémie.

La distribution des accès fébriles à l'inclusion montre que 21,8% (103/473) des femmes enceintes étaient fébriles à l'inclusion.

## 1-2. Comparabilité des groupes à l'inclusion

### 1.2.1. Age :

**Tableau IX:** Distribution de l'âge moyen des femmes enceintes dans les deux groupes de traitement antipaludique à l'inclusion, Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Groupes	Effectifs	Age moyen des femmes	Variance
Chloroquine	226	23,49	34,50
Sulfadoxine-pyriméthamine	247	23,13	35,41
Total	473	-	-

Dans le groupe des femmes traitées à la chloroquine, l'âge moyen des femmes était de 23 ans. L'âge minimum était de 13 ans et l'âge maximum 40 ans. Dans le groupe sulfadoxine-pyriméthamine, l'âge moyen était également de 23 ans. L'âge maximum était 41 ans et l'âge minimum 13 ans. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement quant à l'âge des femmes enceintes à l'inclusion ( $t= 2,78$  et  $p=0,24$ ).

### 1.2.2. Parité

**Tableau X:** Répartition de la parité moyenne des femmes enceintes à l'inclusion, à Sabalibougou, 1998-1999.

Groupes	Effectifs	Age moyen de la parité	Variance
Chloroquine	226	2,04	4,29
Sulfadoxine-pyriméthamine	247	2,04	4,34
Total	473	-	-

L'observation du tableau montre qu' à l'inclusion, l'âge moyen de la parité des femmes enceintes était comparable dans les deux groupes de traitement ( $t = 0,70$ ;  $p = 0,87$ ).

### 1.2.3. Niveau socio-économique

**Tableau XI:** Fréquence (%) des femmes enceintes suivant leur niveau de scolarisation dans les deux groupes de traitement à l'inclusion de juin 1998 à décembre 1999.

Niveau Scolarisation /	Non Alphabétisées	Niveau primaire	Niveau secondaire	Total
<b>Groupes</b>				
Chloroquine	186	30	10	226
		51,1	38,5	47,8
Sulfadoxine-pyriméthamine	178	48	21	247
		48,9	61,5	52,2
Total	364	78	31	473
		100	100	100

Les femmes enceintes non alphabétisées en français 50,9% (364/473). Il existe une différence statistiquement entre les femmes selon le niveau de

scolarisation dans les deux groupes de traitement à l'inclusion ( $X^2 = 7,31 ; p=0,02$ ).

**Tableau XII:** Fréquence (%) des femmes enceintes selon le statut matrimonial dans les deux groupes de traitement à l'inclusion, Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Statut/ Groupes	Mariées	Célibataires	Total
Chloroquine	211	15	226
	50,1	28,8	47,8
Sulfadoxine- pyriméthamine	210	37	247
	49,9	71,2	52,2
Total	421	52	473
	100	100	100

L'observation du tableau montre qu'à l'inclusion, les femmes mariées étaient plus représentées dans les deux groupes de traitement ( $X^2 = 7,56 ; p=0,005$ ).

**Tableau XIII:** Nature de la profession des conjoint des femmes enceintes dans les deux groupes de traitement à l'inclusion, Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Groupes Professions des conjoints	Chloroquine	Sulfadoxine-pyriméthamine	Total
Ouvriers	120	225	345
	53,10	91,10	56,8
Commerçants	69	13	82
	30,53	5,26	27,6
Transporteurs	21	1	22
	9,29	0,40	10
Fonctionnaires	16	8	24
	7,08	3,24	5,6
Total	226	247	473
	100	100	100

L'analyse du tableau montre que les femmes enceintes dont les conjoints étaient ouvriers dominaient dans les deux groupes de traitement. Leur proportion était significativement plus élevée dans le groupe sulfadoxine pyriméthamine (91,10%) que dans le groupe chloroquine (53,10%). Mais la proportion des conjoints pour les autres catégories professionnelles était significativement plus élevée dans le groupe chloroquine ( $X^2=90,20$ ;  $p<10^{-6}$ ).

**Tableau IX:** Répartition des femmes enceintes selon leur profession dans les deux groupes à l'inclusion à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Groupes/ Professions des femmes	Chloroquine	Sulfadoxine- pyriméthamine	Total
Ménagères	201 88.93	214 86.63	415 87.6
Vendeuses	22 9.73	22 8.91	44 9.5
Elèves et étudiantes	3 1.32	11 4.45	14 2.9
Total	226 100	247 100	473 100

Les femmes enceintes ménagères étaient plus fréquentes dans les deux groupes avec 88,93% dans le groupe chloroquine contre 86,63% dans le groupe sulfadoxine pyriméthamine. Pour chaque catégorie professionnelle, la proportion des femmes enceintes était comparable dans les deux groupes ( $\chi^2 = 4,05$   $p=0,13$ ).

**Tableau X:** Distribution des femmes enceintes selon le type d'habitat dans les deux groupes à l'inclusion à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Groupes/ Types d'habitat	Chloroquine	Sulfadoxine- pyriméthamine	Total
Banco	199	217	416
Ciment	27	30	57
Total	226	247	473
	88,1	87,9	88,0
	11,9	12,1	12,0
	100	100	100

L'observation du tableau montre que la proportion de femmes enceintes vivant dans les types d'habitat à l'inclusion était comparable dans les deux groupes de traitement ( $\chi^2 = 0,01$ ;  $P = 0,94$ ).

#### 1.2.4. Age de la grossesse

**Tableau XI:** Répartition de l'âge moyen de la grossesse dans les deux groupes de traitement à l'inclusion à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Groupes	Effectifs	Age moyen de la grossesse	Variance
Chloroquine	226	4,39	0,98
Sulfadoxine- pyriméthamine	247	4,57	0,93
Total	473	-	-

À l'inclusion, l'âge moyen de la grossesse des femmes enceintes était comparable dans les deux groupes de traitement ( $t = 4,19$ ;  $p = 0,24$ ).

### 1.2.5. Usage des moustiquaires par les femmes.

**Tableau XII:** Taux (%) d'utilisation des moustiquaires dans les deux groupes de traitement à l'inclusion, Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Groupes/ Utilisation de moustiquaires	Chloroquine	Sulfadoxine- pyriméthamine	Total
Oui	48 21,2	58 23,5	106 22,4
non	178 78,8	189 76,5	367 77,6
Total	226 100	247 100	473 100

La proportion de femmes affirmant utiliser des moustiquaires était comparable dans les deux groupes de traitement ( $\chi^2 = 0,22$ ;  $p = 0,63$ ).

**Tableau X:** Distribution des femmes enceintes selon le type d'habitat dans les deux groupes à l'inclusion à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Groupes/ Types d'habitat	Chloroquine	Sulfadoxine- pyriméthamine	Total
Banco	199	217	416
	88,1	87,9	88,0
Ciment	27	30	57
	11,9	12,1	12,0
Total	226	247	473
	100	100	100

L'observation du tableau montre que la proportion de femmes enceintes vivant dans les types d'habitat à l'inclusion était comparable dans les deux groupes de traitement ( $X^2= 0,01$ ;  $P= 0,94$ ).

#### 1.2.4. Age de la grossesse

**Tableau XI:** Répartition de l'âge moyen de la grossesse dans les deux groupes de traitement à l'inclusion à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Groupes	Effectifs	Age moyen de la grossesse	Variance
Chloroquine	226	4,39	0,98
Sulfadoxine- pyriméthamine	247	4,57	0,93
Total	473	-	-

A l'inclusion, l'âge moyen de la grossesse des femmes enceintes était comparable dans les deux groupes de traitement ( $t=4,19$ ;  $p=0,24$ ).

### 1.2.5. Usage des moustiquaires par les femmes.

**Tableau XII:** Taux (%) d'utilisation des moustiquaires dans les deux groupes de traitement à l'inclusion, Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Groupes / Utilisation de moustiquaires	Chloroquine	Sulfadoxine- pyriméthamine	Total
Oui	48 21,2	58 23,5	106 22,4
non	178 78,8	189 76,5	367 77,6
Total	226 100	247 100	473 100

La proportion de femmes affirmant utiliser des moustiquaires était comparable dans les deux groupes de traitement ( $\chi^2 = 0,22$ ;  $p = 0,63$ ).

### 1.2.6. Chimio prophylaxie antipaludique antérieure à l'inclusion et médicaments utilisés:

**Tableau XIII:** Répartition des femmes enceintes dans les deux groupes de traitement selon la pratique de chimio prophylaxie antipaludique antérieure, Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Groupes / Atécédents de chimio prophylaxie	Chloroquine	Sulfadoxine- pyriméthamine	Total
Oui	83	73	156
non	143	174	317
Total	226	247	473
	36,7	29,6	33
	63,3	74,4	67
	100	100	100

La pratique de la chimio prophylaxie antipaludique ne diffère pas significativement entre les deux groupes de traitement à l'inclusion ( $X^2 = 2,43$  ;  $p = 0,11$ ).

Dans le groupe soumis à la chloroquine, 98,86% (87/88) des femmes enceintes utilisaient déjà de la chloroquine contre 91,78% (67/73) dans le groupe sulfadoxine-pyriméthamine. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement pour la consommation antérieure de chloroquine par les femmes enceintes avant leur inclusion ( $X^2 = 0,05$  ;  $p = 0,83$ ).

### 1.2.7. Etat vaccinal des femmes enceintes contre l'anatoxine tétanique

**Tableau XIV:** Fréquence (%) des femmes enceintes suivant leur état vaccinal à l'anatoxine tétanique dans les deux groupes de traitement à l'inclusion, Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Groupes / Vaccination antitétanique	Chloroquine	Sulfadoxine- pyriméthamine	Total
Vaccinées	49 21,7	73 29,6	122 25,8
Non vaccinées	177 78,3	174 70,4	351 74,2
Total	226 100	247 100	473 100

La fréquence totale des femmes enceintes vaccinées était de 25,8% (122/473). Celle-ci ne variait pas de façon significative dans les deux groupes de traitement à l'inclusion ( $\chi^2= 3,42$  et  $p= 0,06$ ).

### 1.2.8. Antécédents d'épisodes de fièvre

Dans le groupe soumis à la chloroquine, 93 femmes enceintes ont dit avoir fait au moins un épisode de fièvre durant leur grossesse et avant leur inclusion dans l'étude. Dans le groupe sulfadoxinepyriméthamine par contre, 116 femmes enceintes affirmaient en avoir fait. Toutefois, les antécédents d'épisodes fébriles étaient comparables entre les deux groupes de traitement ( $\bar{X}= 1,39$  et  $p= 0,23$ ).

### 1.2.9. Indice plasmodique

**Tableau XV:** Distribution de l'indice plasmodique (%) dans les deux groupes à l'inclusion à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Groupes/ Goutte Epaisse	Chloroquine	Sulfadoxine- pyriméthamine	Total
Positive	26 11,5	22 8,9	48 10,1
Négative	200 88,5	225 91,1	425 89,9
Total	226 100	247 100	473 100

La fréquence totale de l'indice plasmodique était de 10,1% (48/473) à l'inclusion. Il n'existe par ailleurs aucune différence statistiquement significative de cet indice entre les deux groupes de traitement à l'inclusion ( $X^2=0,61$  ;  $p= 0,43$ ).

**Tableau XVI:** Distribution de la charge parasitaire moyenne (logarithme) des femmes enceintes dans les deux groupes de traitement à l'inclusion à Sabalibougou de juin 1998 à 1999.

Groupes	Effectifs	Charge parasitaire moyenne	Variance
Chloroquine	26	0,892	6,341
Sulfadoxine- pyriméthamine	22	0,660	4,591
Total	48	-	-

L'analyse du tableau montre que la moyenne logarithmique de la charge parasitaire des femmes enceintes était comparable dans les deux groupes de traitement à l'inclusion ( $t=1,03$ ;  $p=0,30$ ).

### 1.2.10. Taux d'anémie

**Tableau XVII:** Taux d'anémie (%) chez les femmes enceintes dans les deux groupes de traitement à l'inclusion, Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Groupes/ Anémie	Chloroquine	Sulfadoxine- pyriméthamine	Total
Sevère	24 10,6	41 16,7	65 13,7
Modérée	25 11,1	21 8,5	46 9,7
Non anémie	177 78,3	185 74,8	362 76,6
Total	226 100	247 100	473 100

le taux global de l'anémie était de 23,5% (111/473). L'anémie sévère a été observée chez 13,7% des femmes dans les deux groupes contre 9,7% pour l'anémie modérée. Le taux était en outre comparable dans les deux groupes de traitement à l'inclusion quelque soit le type d'anémie ( $X = 0,80$  ;  $p = 0,84$ ).

**Tableau XVIII:** Taux moyen d'hématocrite chez les femmes enceintes dans les deux groupes à l'inclusion, à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Groupes	Effectifs	Taux moyen d'hématocrite	Variance
Chloroquine	226	33,128	29,846
Sulfadoxine- pyriméthamine	247	32,251	24,286
Total	473	-	-

Le taux moyen d'hématocrite était comparable dans les groupes de traitement ( $t = 3,37$  ;  $p = 0,06$ ).

### 1.2.11. Accès Fébriles

**Tableau XIX:** Fréquence (%) des accès fébriles survenus chez les femmes enceintes dans les deux groupes de traitement à l'inclusion, Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Groupes / Accès fébriles	Chloroquine	Sulfadoxine-pyriméthamine	Total
Fébriles	45 19,9	58 23,5	103 21,8
Non fébriles	181 80,1	189 76,5	370 78,2
Total	226 100	247 100	473 100

L'analyse du tableau montre que l'incidence des accès fébriles était de 21,8% dans les deux groupes de traitement. Leur taux était comparable chez les femmes enceintes dans les deux groupes de traitement à l'inclusion ( $X^2=0,69$  ;  $p= 0,40$ ).

## 2. RESULTATS ANALYTIQUES

### 2.1. Etude comparative de l'efficacité des deux schémas de traitement utilisés.

#### 2.1.1. Taux de pertues de vue

En cours de suivi, nous avons perdu 7,4% (35/473) des femmes enceintes pour diverses raisons. Parmi ces femmes 15 femmes étaient du groupe chloroquine et 20 du groupe sulfadoxinepyriméthamine.

L'âge moyen des femmes perdues de vue était de 22,91 (ET= 6,326). La parité moyenne de celles-ci était de 2,11 avec un écart-type de 2,272 alors que l'âge moyen de la grossesse à l'inclusion était de 4,657 (ET=1,056). Une forte proportion de ces femmes, 77,1% (27/35) n'étaient pas alphabétisées en français. La proportion de femmes ayant atteint le niveau primaire était de 17,1% (6/35) et celles du niveau secondaire 5,8% (2/35). Ces femmes habitaient en majorité, 68,6% (24/35) dans des concessions en banco alors que 31,4% (11/35) vivaient dans des concessions en ciment. Les résultats parasitologiques ont montré que 3 femmes sur les 35 (8,6%) avaient une goutte épaisse positive avec une parasitémie moyenne de 5266,667  $\text{tf/mm}^3$  de sang périphérique. Il y'avait 6 femmes anémiées dont 3 sévèrement atteintes et 3 de façon modérée. Les femmes enceintes perdues de vue des deux groupes étaient comparables pour l'ensemble des caractéristiques ainsi décrites.

## 2.1.2. Efficacité des schémas au cours de la grossesse

### 2.1.2.1. Evaluation de l'assiduité des femmes aux consultations prénatales dans les deux groupes:

**Tableau XX** : Fréquentations moyennes des consultations prénatales (CPN) dans les deux groupes à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Groupes	Moyennes	Variances	Effectifs
Chloroquine	2,491	1,380	226
Sulfadoxine-pyriméthamine	2,425	1,067	247
Total	-	-	473

L'analyse du tableau montre que le nombre moyen de consultations prénatales des femmes enceintes ne variait pas de façon statistiquement significative dans les deux groupes de traitement ( $t=0,46$  ;  $p=0,49$ ).

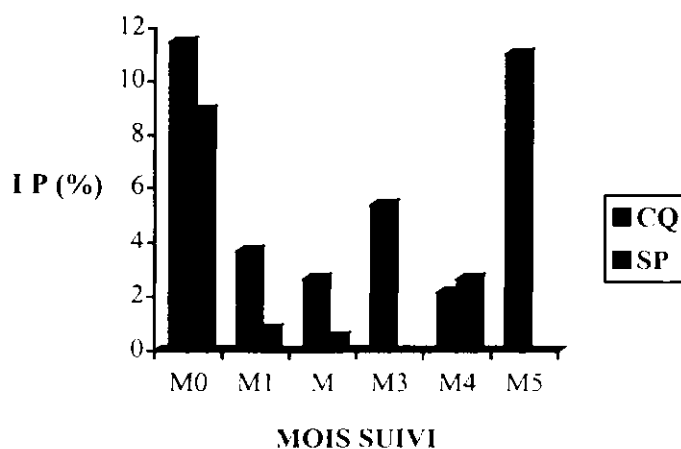
### 2.1.2.2. Evolution de l'indice plasmodique au cours de la grossesse.

**Tableau XXI** Evolution de l'indice plasmodique (%) sous traitement dans les deux groupes à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Répartition des GE positives	Date Inclusion	Mois1	Mois2	Mois3	Mois4	Mois5
<b>Groupes</b>						
Chloroquine	11,5	3,7	2,7	5,4	2,2	11,1
	n=226	n=216	n=182	n=111	n=46	n=9
Sulfadoxine-Pyméthamine	8,9	0,8	0,5	0	2,7	0
	n=247	n=241	n=204	n=112	n=37	n=5
Valeur p	0,35	0,028	0,16	-	-	-

Dans les deux groupes de traitement, il y'a une réduction progressive significative du nombre de porteurs de trophozoites de l'inclusion au 5<sup>ème</sup> mois du suivi. Dans le groupe traité par la sulfadoxine, il y'a une négativation de la parasitémie dès le 3<sup>ème</sup> mois de suivi. Mais nous avons observé un nouveau cas au 4<sup>ème</sup> mois de suivi. Au premier de suivi, l'indice plasmodique était significativement plus élevé dans le groupe chloroquine ( $p=0,028$ ).

**Graphique 1:** Evolution de l'indice plasmodique au cours de la grossesse dans les deux groupes, Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.



### 2.1.2.3. Evolution de la charge parasitaire

**Tableau XXII:** Evolution de la charge parasitaire moyenne (logarithme) sous traitement dans les deux groupes de traitement au cours de la grossesse, Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Charge parasitaire moyenne	Date Inclusion	Mois1	Mois2	Mois3	Mois4	Mois5
<b>Groupes</b>						
Chloroquine	0,892	0,254	0,229	0,303	0,133	0,556
	n=226	n=216	n=182	n=111	n=46	n=9
Sulfadoxine-pyriméthamine	0,660	0,075	0,039	0	0,270	0
	n=247	n=241	n=204	n=112	n=37	n=5
Valeur de p	0,30	0,08	0,06	<b>0,01</b>	0,87	0,45

De l'inclusion au 2<sup>ème</sup> mois de suivi, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes. Au 3<sup>ème</sup> mois de suivi, la charge parasitaire moyenne des femmes du groupe chloroquine était significativement plus élevée que celle du groupe sulfadoxine (p=0,01). Au 5<sup>ème</sup> mois, en dépit de la charge nulle du groupe sulfadoxine-pyriméthamine, il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes de traitement (p=0,45).

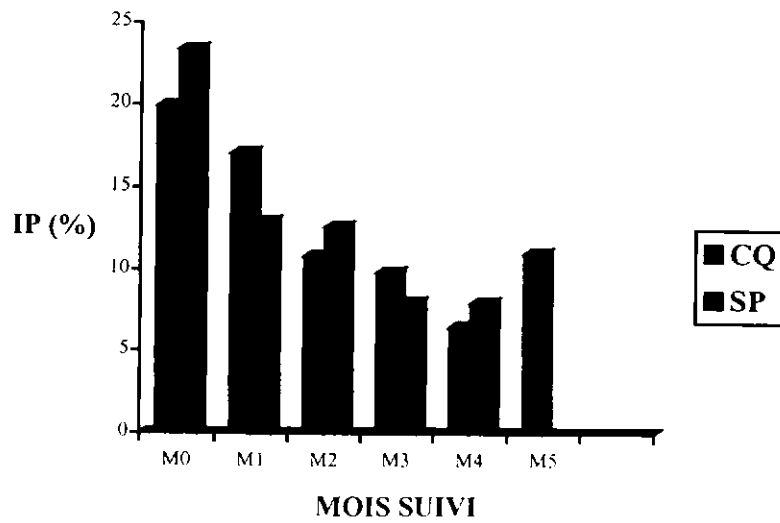
#### 2.1.2.4. Incidence des accès fébriles

**Tableau XXIII :** Evolution du taux (%) d'incidence des accès fébriles sous traitement dans les deux groupes en cours de suivi de la grossesse à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Accès fébriles	Date Inclusion	Mois1	Mois2	Mois3	Mois4	Mois5
Groupes						
Chloroquine	19,9	17,1	10,9	9,9	6,5	11,1
Sulfadoxine-pyriméthamine	n=226 23,4	n=216 15,3	n=182 12,7	n=111 8,0	n=46 8,1	n=9 0
	n=247	n=241	n=204	n=112	n=37	n=5
Valeur de P	0,34	0,69	0,70	0,78	0,55	0,64

L'incidence des accès fébriles a regressé progressivement de l'inclusion au 1<sup>er</sup> mois de suivi passant de 19,9% à 6,5% dans le groupe chloroquine, puis de 23,4% à 0% dans le groupe sulfadoxine au mois 5. Toutefois, il n'existe aucune différence significative entre la fréquence des accès fébriles observés dans les deux groupes durant l'étude.

**Graphique 2:** Evolution de l'incidence des accès fébriles au cours de la grossesse dans les deux groupes à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.



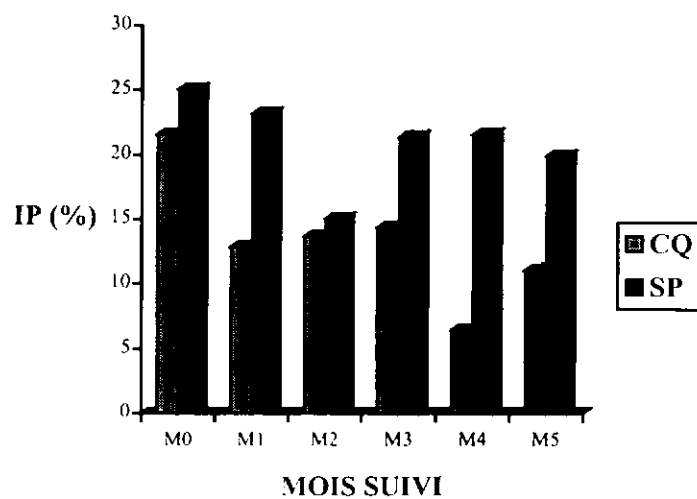
### 2.1.2.5. Evolution du taux d'anémie

**Tableau XXIV:** Evolution du taux (%) d'anémie sous traitement chez les femmes enceintes dans les deux groupes en cours de suivi de la grossesse à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Taux Anémie	Date Inclusion	Mois1	Mois2	Mois 3	Mois4	Mois5
<b>Groupes</b>						
Chloroquine	21,6	12,9	13,7	14,4	6,5	11,1
	n=226	n=216	n=182	n=111	n=46	n=9
Sulfadoxine-pyriméthamine	25,1	23,2	15,1	21,4	21,6	20
	n=247	n=241	n=204	n=112	n=37	n=5
Valeur de P	0,34	<b>0,006</b>	0,79	0,24	<b>0,04</b>	0,72

L'analyse du tableau montre une évolution en dents de scie du taux d'anémie de l'inclusion au 5<sup>ème</sup> mois. Le taux variait de 21,5% à l'inclusion à 6,5% au 4<sup>ème</sup> mois de suivi dans le groupe chloroquine, puis de 25,1% à 15,1% au 2<sup>ème</sup> mois de suivi dans le groupe sulfadoxine-pyriméthamine. La comparaison du taux d'anémie dans les 2 groupes montre que la proportion de femmes anémiées était significativement plus élevée dans le groupe sulfadoxinepyriméthamine aux 1<sup>er</sup> et 4<sup>ème</sup> mois de suivi (respectivement  $p=0,006$  et  $0,04$ ).

**Graphique 3:** Evolution de l'incidence du taux d'anémie au cours de la grossesse dans les deux groupes.



**Tableau XXV** : Relation entre l'anémie et le paludisme chez les femmes enceintes dans les deux groupes en cours de suivi de la grossesse à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Goutte épaisse Anémie	Positive	Négative	Total
OUI	25 22,5	86 77,5	111 23,5
NON	23 6,4	339 93,6	362 76,5
Total	48 10,1	425 89,9	473 100

L'observation du tableau montre que sur les 111 cas d'anémie observés, le paludisme interviendrait dans 22,5% des cas. Autrement dit, l'anémie observée au cours de notre enquête était davantage liée à d'autres causes (77,5%) (carences nutritionnelles, Nématodoses etc...) qu'au paludisme ( $p < 10$ ).

### 2.1.2.6. Evolution du taux d'hématocrite

**Tableau XXVI:** Evolution du taux moyen d'hématocrite sous traitement chez les femmes enceintes dans les deux groupes en cours de suivi de la grossesse à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Taux moyen d'hématocrite	Date Inclusion	Mois1	Mois2	Mois3	Mois4	Mois5
<b>Groupes</b>						
Chloroquine	33,128	33,125	33,170	33,514	33,696	33,111
	n=226	n=216	n=182	n=111	n=46	n=9
Sulfadoxine-pyriméthamine	32,251	32,658	32,824	32,646	32,703	32,600
	n=247	n=241	n=204	n=112	n=37	n=5
Valeur de P	0,12	0,27	0,45	0,22	0,21	0,78

L'observation du tableau montre que d'un groupe de traitement à l'autre, le taux moyen d'hématocrite n'a pas varié de façon significative au cours de l'étude.

**Tableau XXVII:** Récapitulatif général des résultats comparatifs de l'impact des schémas thérapeutiques appliqués en cours de grossesse à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Groupes		Chloroquine	Sulfadoxine	Valeur de P
GE positives	Inclusion	26 (n=226)	22 (n=247)	
	Mois 1	8 (n=216)	2 (n=241)	
	Mois 2	5 (n=182)	1 (n=204)	
	Mois 3	6 (n=111)	0	
	Mois 4	1 (n=46)	1 (n=37)	
	Mois 5	1 (n=9)	0	
Charge paras. moyenne.	Inclusion	0,892	0,660	0,30
	Mois 1	0,254	0,075	0,08
	Mois 2	0,229	0,039	0,06
	Mois 3	0,303	0	<b>0,01</b>
	Mois 4	0,133	0,270	0,87
	Mois 5	0,556	0	0,45
Accès fébriles	Inclusion	45 (n=226)	58 (n=247)	
	Mois 1	37 (n=216)	37 (n=241)	0,69
	Mois 2	20 (n=182)	26 (n=204)	0,70
	Mois 3	11 (n=111)	9 (n=113)	0,78
	Mois 4	3 (n=46)	3 (n=37)	0,55
	Mois 5	1 (n=9)	0	0,64
Anémie	Inclusion	49 (n=226)	62 (n=247)	0,34
	Mois 1	28 (n=216)	56 (n=240)	<b>0,006</b>
	Mois 2	25 (n=182)	31 (n=204)	0,79
	Mois 3	16 (n=111)	24 (n=113)	0,24
	Mois 4	3 (n=46)	3 (n=37)	<b>0,04</b>
	Mois 5	2 (n=9)	1 (n=5)	0,72
Taux moyen d'hématocrite	Inclusion	32,2	33,1	
	Mois 1	33,1	32,6	0,27
	Mois 2	33,2	32,8	0,45
	Mois 3	33,5	32,6	0,22
	Mois 4	33,7	32,7	0,21
	Mois 5	33,1	32,6	0,78

- L'indice plasmodique était nul aux 3<sup>me</sup> et 5<sup>me</sup> mois du suivi chez les femmes du groupe traité par la sulfadoxine. La prévalence des femmes infectées a en outre été réduite progressivement de l'inclusion au 5<sup>me</sup> mois.
- La moyenne de la charge parasitaire était comparable dans les deux groupes sauf au 3<sup>me</sup> mois où elle était significativement plus élevée chez les femmes du groupe chloroquine ( $p=0,01$ ).
- L'incidence des accès fébriles était comparable dans les deux groupes durant l'étude. Elle a été progressivement réduite de l'inclusion à la fin du suivi.
- La fréquence des femmes anémiées a diminué progressivement au cours du suivi. Au premier mois et au quatrième mois de suivi, la proportion de femmes anémiées était statistiquement plus importante dans le groupe sulfadoxine.
- Le taux moyen d'hématocrite n'a pas varié significativement à l'intérieur des groupes de traitement encore moins d'un groupe à l'autre.

### 2.1.3. Impact des schémas de traitement à l'accouchement

#### 2.1.3.1. Poids des nouveau-nés à la naissance

**Tableau XXVIII:** Comparaison du poids des nouveau-nés à la naissance dans les deux groupes de traitement à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Groupes	Poids moyen à la naissance	variances	Poids minimum	Poids maximum	effectifs
Chloroquine	3110g	335228,5	270g	4580g	206
Sulfadoxine-pyriméthamine	3209g	339733,6	2000g	5200g	229
Total	-	-	-	-	435

$$t=1,10 ; p=0,29$$

Le poids moyen des nouveau-nés était supérieur à 2500g dans les deux groupes. Nous avons enregistré 2 cas d'avortement dont 1 cas dans chacun des groupes et un cas de mort-né recensé dans le groupe sulfadoxine. Le poids moyen à la naissance était comparable dans les deux groupes ( $t=1,10 ; p=0,29$ ).

#### 2.1.3.2. Poids du placenta

**Tableau XXIX:** Comparaison du poids moyen du placenta dans les deux groupes de traitement à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Groupes	Poids moyen du placenta	Variations	Effectifs
Chloroquine	598,5g	9837,0	207
Sulfadoxine-pyriméthamine	625,4g	10741,6	229
Total	-	-	436

$$t=6,850 ; p=0,005$$

Le poids moyen du placenta était significativement plus élevé chez les femmes du groupe sulfadoxine ( $t=6,850 ; p=0,005$ ).

### 2.1.3.3. La parasitémie

A l'accouchement, les résultats des gouttes épaisses réalisées ont montré la présence de parasites chez une mère du groupe sulfadoxine-pyriméthamine à partir de la ponction du doigt d'une part, et dans son placenta d'autre part. En revanche, nous n'avons observé aucun parasite ni chez les nouveau-nés ni dans le sang du cordon des mères dans les deux groupes.

### 2.1.3.4. Anémie chez la mère à l'accouchement

**Tableau XXX:** Taux moyen d'hématocrite chez les mères à l'accouchement dans les deux groupes à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Groupes	Taux moyen d'hématocrite	variances	effectifs
Chloroquine	33,4	14,7	208
Sulfadoxine-pyriméthamine	33,0	21,2	230
Total	-	-	438

Le taux moyen d'hématocrite chez les mères ne diffère pas statistiquement dans les deux groupes ( $t=0,15$  ;  $p=0,69$ ).

**Tableau XXXI:** Fréquence (%) du taux d'anémie à l'accouchement dans les deux groupes à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Groupes Anémie	CQ	SP	Total
Sévère	8 3,8	22 9,5	30 6,8
Modérée	16 7,7	19 8,3	35 8
Non anémiées	184 88,5	189 82,2	373 85,2
Total	208 100	230 100	438 100

$\chi^2 = 5,77$   $p = 0,05$  (différence inter-groupes).

Le taux global de l'anémie était de 11,5% (24/208) dans le groupe CQ et 17,8% (41/230) dans le groupe SP. Il n'existe pas de différence statistique significative entre l'anémie chez les femmes enceintes dans les deux groupes à l'accouchement ( $p = 0,05$ ). En revanche, le taux d'anémie sévère était significativement plus élevé dans le groupe SP ( $p = 0,04$ ), alors que celui de l'anémie modéré était comparable dans les deux groupes ( $p = 0,9$ ).

### 2.1.3.5. Evolution des petits poids à la naissance

**Tableau XXXII :** Fréquence (%) des petits poids à la naissance (PPN) chez les femmes enceintes dans les deux groupes à l'accouchement à Sabalibougou de juin 1998 à décembre 1999.

Groupes / PPN	Chloroquine	Sulfadoxine-pyriméthamine	Total
Oui	45 19,9	43 17,4	88 18,6
Non	181 80,1	204 82,6	385 81,4
Total	226 100	247 100	473 81,4

$$X^2=0,34 ; p=0,56$$

L'analyse du tableau montre que la proportion des petits poids à la naissance était de 18,6% (88/473). Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre la distribution des PPN dans les deux groupes ( $X^2=0,34 ; p=0,56$ ).

**Tableau XXXIII** : Récapitulatif de l'efficacité des schémas thérapeutiques appliqués à l'accouchement.

Variables Groupes	IP	Anémie		Poids Moyen Naissance	Fréquence Petit Poids Naissance	Poids Moyen Placenta
		Sévère	Modérée			
<b>CQ</b>						
Inclusion	11,5	10,6	11,1	-	-	-
Accouchement	0	3,8	7,7	3110	19,9	598
<b>SP</b>						
Inclusion	8,9	16,7	8,5	-	-	-
Accouchement	0,4	9,5	8,3	3209	17,4	625

Sur 438 femmes accouchées, aucune n'était parasitée dans le groupe chloroquine. Dans le groupe SP, nous avons enregistré 95,5% de réduction de la parasitémie. Les anémies sévères et modérées ont réduites respectivement de 64,1% et 30,6% dans le groupe CQ, contre 43,1% et 2,3% dans le groupe SP.

#### 2.1.4. Coût des schémas de traitement appliqués

Les prix sont ceux appliqués dans les centres d'achats autorisés au Mali et utilisés couramment par les patientes. Il s'agit des dépôts de médicaments des CSCOM et des centres de santé de commune et les pharmacies privées.

Il nous a fallu en moyenne 15 comprimés de chloroquine dosés à 100 mg par dose, soit 30 comprimés par femme suivie. Cela a coûté 330 FCFA.

La dose de sulfadoxine-pyriméthamine a coûté 510 F CFA. Les deux doses par femme ont coûté 1020 F CFA. La sulfadoxine-pyriméthamine a coûté trois fois plus chère que la chloroquine.

# CHAPITRE VIII:

## H. DISCUSSION

## H. DISCUSSION

Notre étude s'inscrivait dans l'optique d'une contribution à la réflexion sur le problème de la prise en charge efficace et efficiente du paludisme chez la femme enceinte au Mali. Elle visait à proposer un schéma à la fois efficace et moins onéreux pouvant servir d'alternative au schéma actuel en raison de l'émergence de la chloroquino-résistance de *Plasmodium falciparum*. L'étude avait pour objectif principal de comparer deux schémas de traitement antipaludique (chloroquine et sulfadoxine-pyriméthamine) à visée prophylactique chez la femme enceinte au Mali. Elle a été menée en milieu péri-urbain de Bamako (quartier de Sabalibougou) sur une période de deux ans, juin 1998 à décembre 1999. L'efficacité des deux schémas en phase II avait été déjà prouvée dans de nombreuses études antérieures dont celle réalisée par KASSAMBARA, (1998) dans le même quartier un an plutôt. Il s'agissait maintenant de les tester sur une taille de population plus importante pour mesurer leur impact en santé publique.

A l'inclusion, la comparaison des deux groupes de traitement a porté sur 13 paramètres de jugement:

- l'âge des femmes enceintes;
- la parité;
- le niveau socio-économique comprenant le niveau de scolarisation, le statut matrimonial des femmes, la profession des conjoints, la profession des femmes enceintes, la nature des maisons d'habitation;
- l'âge de la grossesse;
- l'utilisation de moustiquaires;
- les antécédents de chimioprophylaxie et les médicaments utilisés;
- l'état vaccinal des femmes enceintes contre l'anatoxine tétanique
- les antécédents de fièvre;
- l'indice plasmodique;
- la charge parasitaire moyenne;

- le taux d'anémie;
- les accès fébriles objectivés;
- les petits poids à la naissance.

Il n'existe aucune variation statistiquement significative entre ces critères de jugement en fonction des groupes de traitement.

La taille de notre échantillon était de 473 femmes enceintes parmi lesquelles 226 ont été traitées à la chloroquine et 247 à la sulfadoxinepyriméthamine. L'âge moyen des femmes enceintes était de 23 ans (ET=5,91). L'âge minimum était de 13 ans et l'âge maximum 41 ans. Les femmes âgées de 20 - 35 ans étaient plus fréquentes (64,3%) dans notre échantillon. A Bougoula-Hameau dans la région de Sikasso, l'âge moyen des femmes enceintes était de 26 - 27 ans avec un âge minimum de 16 - 17 ans et un âge maximum de 40 - 44 ans (DEMBELE, 1995).

Au cours du suivi, 7,4% (35/473) des femmes enceintes ont quitté l'étude pour diverses raisons. Parmi celles-ci, 27 s'y étaient retirées sans donner de raisons, 5 avaient déménagé du quartier, 2 ont été exclues de l'étude par les enquêteurs pour avoir reçu un traitement antipaludique en plus de la dose administrée, et enfin 1 femme en a quitté par un manque de coopération (problème de compliance). Le taux de femmes perdues de vue observées (7,4%) était inférieur au taux de 10% initialement prévue pour l'étude. Ce taux qui était comparable dans les deux groupes (15 pour le groupe chloroquine et 20 pour le groupe sulfadoxine-pyriméthamine) n'a donc pas affecté la qualité des résultats observés.

## 1. Comparabilité des deux groupes de traitement à l'inclusion.

### - Caractéristiques socio-démographiques

Notre échantillon était dominé par les multipares ayant eu 2 à 4 enfants. La parité moyenne des femmes enceintes à l'inclusion, soit 2 enfants par femme (ET=1,05), était comparable dans les deux groupes ( $p=0,87$ ). Une étude réalisée au service de gynéco-obstétrique de l'hôpital du Gabriel Touré a montré que 61,94% (114/184) des gestantes étaient nullipares et primipares (HAIDARA, 2000).

Par rapport au niveau de scolarisation, la quasi-totalité des femmes enceintes des deux groupes n'étaient pas alphabétisées en français soit 76,95% (364/473). La fréquence des femmes non alphabétisées était donc statistiquement plus élevée que les femmes instruites ( $p=0,02$ ). Toutefois le niveau de scolarisation des femmes était comparable dans les deux groupes de traitement. La prédominance des femmes non scolarisées dans notre échantillon est un phénomène relativement fréquent au Mali (HAIDARA, 2000; SAGARA, 1999; DEMBELE, 1995). La distribution des femmes enceintes en fonction du statut matrimonial a montré que l'échantillon était dominé par les femmes mariées, 89% (421/473) ( $p=0,005$ ). Cette tendance ne variait pas de façon significative dans les deux groupes de traitement. Ce résultat était comparable à celui observé à l'Hôpital Gabriel Touré (HAIDARA, 2000). La grande majorité des femmes (88,93% dans le groupe chloroquine et 86,63% dans le groupe sulfadoxine) étaient des ménagères. Il n'existe pas de différence statistique significative entre les deux groupes dans la répartition des femmes en fonction de leurs profession, ni de celles de leurs conjoints ( $p>0,05$ ). Par rapport au type d'habitat, 88% des femmes du groupe chloroquine et 91,56% des femmes du groupe sulfadoxine vivaient dans des maisons en banco. Il n'existe pas de différence statistique significative entre les

deux groupes ( $p=0,94$ ). Au total 32,98% (156/473) des femmes enceintes affirmaient avoir utilisé des moustiquaires dans les deux groupes. Ce taux était inférieur à celui observé à l'Office du Niger où 44,29% des femmes en zone irriguée et 61,9% en zone non irriguée affirmaient l'utiliser comme moyen de prévention contre le paludisme (SAGARA, 1999). L'importance de la densité anophélienne en zone de riziculture irriguée pourrait expliquer la fréquence élevée de l'usage des moustiquaires à l'Office du Niger. Toutefois, le taux d'utilisation des moustiquaires était comparable dans les deux groupes ( $p=0,63$ ). La pratique de la chimioprophylaxie antipaludique ne variait pas non plus de façon significative au moment de l'inclusion des femmes enceintes ( $p=0,11$ ). La quasi-totalité des femmes soit 98,86% dans le groupe chloroquine et 91,78% dans le groupe sulfadoxine-pyriméthamine utilisaient déjà la chloroquine. Toutefois, ces allégations devraient être interprétées avec prudence et ne confirmeraient pas l'utilisation effective et correcte de la moustiquaire ou une chimioprophylaxie régulière recommandée. Par ailleurs, l'évaluation de l'assiduité des femmes enceintes aux consultations prénatales ne variait pas de façon statistiquement significative dans les deux groupes ( $p>0,05$ ).

#### - Parasitémie initiale

L'indice plasmodique des femmes enceintes à l'inclusion était de 11,50% dans le groupe chloroquine contre 8,90% dans le groupe sulfadoxine pyriméthamine. La répartition de cet indice n'était pas différente entre les femmes disant avoir utilisé une chimioprophylaxie et celles qui n'en pratiquaient pas ( $X^2=2,48$  ;  $p= 0,08$ ). Par contre, les femmes ne dormant pas habituellement sous moustiquaires avaient un indice plasmodique plus élevé dans notre étude ( $X^2=7,02$  et  $p=0,008$ ). L'utilisation des moustiquaires semblait donc avoir un effet protecteur contre l'impaludation. L'indice plasmodique chez les femmes enceintes toutes parités confondues était de 10,1% à l'inclusion. La seule espèce plasmodiale isolée était *Plasmodium falciparum* dans un quartier périurbain de

Bamako en pleine expansion démographique et en saison des pluies. Cet indice était proche des taux observés (9,5%) chez les femmes enceintes en 1995 avant toute action chimioprophylactique au niveau de trois quartiers péri-urbains de Bamako au Mali (ANONYME, DEAP, 1995). Par contre, il était différent de ceux enregistrés en 1977 (48%) chez les femmes enceintes dans deux villages ruraux du district de Bamako (ROUGEMONT *et al.*, 1977) et en 1992 (40,6%) en milieu péri-urbain à Sikasso au Mali en saison des pluies (DEMBELE, 1992).

A Bangui en 1985, l'indice plasmodique était de 35,6% chez les femmes enceintes n'ayant reçu aucune chimioprophylaxie ou traitement antipalustre au cours du mois précédant l'examen (TESTA *et al.*, 1987). Une étude expérimentale menée au Malawi de 1987 à 1990 a permis d'enregistrer un indice plasmodique de 44,5% chez les femmes enceintes avant l'inclusion (VERHOEFF, *et al.*, 1997).

#### - Fièvre et anémie

La prévalence de la fièvre était de 21,8% chez les femmes enceintes de notre échantillon à l'inclusion. Nous n'avons pas observé de relation statistique significative entre la fièvre et la parasitemie chez les femmes enceintes. La fièvre, surtout en milieu tropical peut avoir des causes diverses. Les infections urinaires hautes et ou gynécologiques assez fréquentes chez la femme enceinte peuvent en être la cause.

Le taux de prévalence de l'anémie des femmes enceintes de notre échantillon était de 23,4% à l'inclusion. Ce taux était inférieur au taux de 41,2% observé en saison des pluies en milieu péri-urbain de Sikasso au Mali (DEMBELE, 1992), mais il est supérieur à celui des femmes enceintes (15,4%) de trois quartiers péri-urbains de Bamako (ANONYME, DEAP, 1995). Il est apparu dans notre étude que l'anémie chez les femmes enceintes soit davantage due à d'autres causes (77,5%) qu'à autre paludisme (25,5%) ( $p < 10^{-6}$ ). Ce résultat concorde avec ceux

observés à Sikasso, et pourrait s'expliquer par le caractère fugace de la parasitémie, alors que l'anémie qui en résulterait peut persister après la disparition des parasites dans le sang périphérique. L'absence de liaison s'expliquerait par l'association du paludisme à d'autres affections telles que la carence martiale liée à la grossesse ou aux parasitoses intestinales notamment l'ankylostomose. Par ailleurs la fréquence élevée de l'anémie dans le groupe sulfadoxine s'explique par l'inhibition de l'activité de ce médicament sur le parasite en présence de l'acide folique que l'on donne en même temps aux femmes enceintes. Si cette hypothèse s'avérait, sa suppression dans le traitement antipaludique des femmes enceintes devra alors être envisagée.

#### **- Petits poids à la naissance**

La proportion des petits poids à la naissance était de 18,6% dans les 2 groupes de traitement. Il n'existe pas de différence statistique significative dans leur répartition en fonction des groupes ( $p=0,56$ ). A Sikasso, la prévalence des petits poids était de 14,52% en mai et 28,17% en octobre (DEMBELE, 1995)

## **2. Efficacité des deux schémas thérapeutiques**

Les études d'efficacité comparative entre la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine ne sont pas nombreuses à travers le monde (KASSAMBARA, 1998; KODIO, 2000). La plupart des études réalisées ont concerné des schémas plutôt différents.

A Bangui, une étude comparative réalisée sur des femmes enceintes a porté sur un essai comparatif entre trois groupes: un groupe contrôle sans aucune chimioprophylaxie, un autre sous moustiquaires imprégnées et un troisième sous chimioprophylaxie à la dose de 300 mg/semaine (CHADAPAUD, 1996).

Dans trois villages environnants de Bamako au Mali, il s'agissait d'une étude d'impact des moustiquaires et rideaux imprégnés d'insecticides pour un

groupe de femmes enceintes comparé à un groupe témoin sous chimioprophylaxie à la chloroquine (ANONYME, DEAP, 1995).

Au Burkina Faso, une étude a porté sur les facteurs de risque du paludisme chez la femme enceinte et les effets sur le poids de naissance (COT et coll., 1992).

En Centrafrique le schéma adopté a porté sur l'effet de l'infection placentaire sur le poids de naissance (TESTA et al., 1990).

L'étude conduite au Malawi de 1987 à 1990 était particulièrement intéressante en raison de la discussion sur l'efficacité de quatre régimes différents de chimioprophylaxie antipaludique comprenant la méfloquine en dose unique de 750 mg suivie d'une dose hebdomadaire de 250 mg, et la chloroquine dans les trois autres groupes selon des régimes différents (VERHOEFF, et al 1997).

## 2.1. Efficacité au cours de la grossesse

### - L'indice plasmodique

Dans le groupe ayant reçu la chloroquine, l'indice plasmodique a subi une réduction progressive de l'inclusion au cinquième mois. Mais dans le groupe sulfadoxine-pyriméthamine, nous avons observé une clairance de la parasitémie dès le 3<sup>ème</sup> mois, puis au 5<sup>ème</sup> mois de suivi. La même tendance a été observée avec la charge parasitaire. Toutefois, la réapparition d'un nouveau cas au 4<sup>ème</sup> mois pourrait s'expliquer par le phénomène de réinfestation. Ces résultats concordent avec ceux déjà observés au cours de l'étude menée sur la sulfadoxine-pyriméthamine au Mali en 1995 (DJIMDE et al, 1995) et dont la conclusion principale était l'efficacité de la sulfadoxinepyriméthamine sur les souches de ce parasite au Mali. En dépit de la clairance observée dans le groupe sulfadoxine-pyriméthamine aux 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> mois de suivi, notre étude a montré une efficacité comparable des deux schémas thérapeutiques appliqués sur *Plasmodium falciparum* à Sabalibougou.

### - Les accès fébriles

L'incidence des accès fébriles était comparable dans les deux groupes pendant toute la durée de l'étude ( $p > 0,05$ ). Celle-ci a été réduite de façon significative de l'inclusion au 5ème mois de suivi. Dans la région de Sikasso, une étude menée en 1983 chez les enfants de 1 à 12 ans a montré que même une forte parasitémie ne provoquait pas directement la fièvre, mais que celle-ci devait être considérée comme un indicateur qui augmenterait la probabilité de survenue de la fièvre au cours du paludisme (BOUVIER, 1997). L'hyperthermie chez la femme enceinte peut avoir diverses causes. De l'avis du personnel du CSCOM de Sabalibougou, les infections urinaires fréquentes seraient la principale cause des fièvres chez les femmes enceintes suivies au niveau de ce centre de santé. Nous avons pu vérifier cette hypothèse du personnel par la réalisation de gouttes épaisses chez des femmes enceintes ayant consulté pour fièvre et dont les résultats étaient négatifs. La quasi-totalité de ces cas de fièvre ont cédé au traitement antibiotique avec un diagnostic présomptif d'infection urinaire.

### - L'anémie

L'incidence de l'anémie était comparable dans les deux groupes de traitement pendant toute la durée de l'étude sauf au cours des mois 1 et 4 du suivi. D'une manière générale, l'évolution de l'anémie chez les femmes enceintes a été marquée par une variation en dents de scie de l'inclusion au 5ème mois de suivi. Selon certains auteurs, l'infection palustre est un facteur important responsable de l'anémie chez la femme enceinte en zone d'endémie palustre sans en être le seul (BRABIN, 1991).

## 2.2. Impact des schémas de traitements intermittents à l'accouchement

### - La parasitémie

La parasitémie était nulle au niveau des prélèvements effectués à partir du sang du cordon ombilical et chez les nouveau-nés dans les deux groupes. Mais nous avons retrouvé une goutte-épaisse positive à *Plasmodium falciparum* au niveau des prélèvements effectués chez une mère et son appositaire placentaire dans le groupe sulfadoxine-pyriméthamine. Pour un schéma de traitement identique au nôtre, MONICA et al., (1996) ont enregistré 11,5% de parasitémie au niveau du placenta et 2,%% dans le cordon ombilical au Malawi. Dans le même pays, VERHOEFF et al., 1997) ont montré que les femmes sous chloroquine avaient une parasitémie périphérique, une parasitémie placentaire, une parasitémie au niveau du sang du cordon ombilical et une densité parasitaire plus élevées en comparaison avec les femmes sous méfloquine.

### - Poids des nouveau-nés à la naissance

Le poids moyen des nouveau-nés à la naissance était de 3110g chez les femmes sous CQ et 3209g chez les femmes sous SP. supérieur à 2500g et comparable dans les deux groupes. Par ailleurs, la prévalence des petits poids à la naissance était de 18,1%. Ce taux était largement supérieur à celui observé au Malawi (8,3%) (MONICA et al., 1996).

### - Poids du placenta

Le poids moyen du placenta variait de façon statistiquement significative dans les deux groupes. Il était plus élevé dans le groupe sulfadoxine-pyriméthamine (625,371 g) que dans le groupe chloroquine (598,485 g) ( $p=0,008$ ). Nous avons en outre enregistré deux cas d'avortement l'un dans le groupe chloroquine et l'autre dans le groupe sulfadoxinepyriméthamine.

En rapport avec l'impact des schémas thérapeutiques appliqués à l'accouchement et compte tenu de la taille de notre échantillon, il apparaît que ces deux schémas soient tous efficaces sur *Plasmodium falciparum*. Il est vrai que pour vérifier l'observance des femmes enceintes à la chloroquine, il existe des tests d'objectivation notamment le test de Dill Glasko. Toutefois, la limitation de nos moyens logistiques ne nous a pas permis de réaliser ce test. Nous avons cependant compensé cette lacune par un système de suivi et de supervision qui nous a permis d'identifier et d'exclure quatre femmes enceintes non régulières au traitement.

L'évaluation du coût des deux schémas thérapeutiques appliqués a pu être faite. Les deux doses de chloroquine administrées en traitement curatif à visée prophylactique du 4<sup>me</sup> au 7<sup>me</sup> mois de la grossesse ont coûté en moyenne 330 Fcfa et celles de la sulfadoxine-pyriméthamine 1020 Fcfa. Il existe une différence de coût de 790 Fcfa entre les schémas. La chloroquine a coûté trois fois moins chère que la sulfadoxine-pyriméthamine. Mais si l'on sait seulement que le mouton qui est traditionnellement tué pour célébrer le baptême de chaque nouveau-né coûte environ 20 000 Fcfa sur le marché soit 60 fois le coût de la prise en charge par la chloroquine, et 19 fois le coût de la prise en charge par la sulfadoxine-pyriméthamine, alors aucun nouveau-né ne devra être sacrifié pour n'avoir pas suivi l'un ou l'autre schéma.

# CHAPITRE IX

## I. CONCLUSION

## I. CONCLUSION

A partir des résultats de notre étude, l'administration de la chloroquine et de la sulfadoxine-pyriméthamine à dose curative et à visée prophylactique aux femmes enceintes s'était révélée efficace sur *Plasmodium falciparum* à Sabalibougou. Il existe des arguments en faveur de chacun des deux schémas. Avec une efficacité comparable, le traitement à la chloroquine revient beaucoup moins cher que celui de la sulfadoxinepyriméthamine. Mais en cas de chloroquino-résistance, le choix sera plutôt porté sur la sulfadoxine pyriméthamine tout en prohibant sa prescription aux 1<sup>er</sup> et 9<sup>ème</sup> mois de la grossesse. Les deux schémas pourront être proposés à des fins de prophylaxie en raison de leur efficacité. Toutefois, avant de généraliser leur utilisation, ces résultats devront être confortés par des études similaires dans d'autres zones du pays présentant des faciès épidémiologiques différents. Le Programme national de lutte contre le paludisme en collaboration avec le Programme national de périnatalité et le Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires pourront soutenir une telle approche avec des études sur l'observance des femmes enceintes à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine.

# CHAPITRE X

## J. RECOMMANDATIONS

## J. RECOMMANDATIONS

La fécondité reste élevée au Mali. La grossesse est un état physiologique particulier exposant un nombre important de femmes aux effets du paludisme. Nous proposons ainsi au vu de nos résultats les recommandations suivantes:

### -Aux responsables étatiques de décision:

@ appuyer les études de recherche d'alternatives au schéma actuel de 300 mg de chloroquine par semaine dans le contexte de la mauvaise observance et de chloroquino-résistance croissante en vue de garantir une prise en charge efficace du paludisme pendant la grossesse;

@ instaurer une surveillance de la chloroquino-résistance, et préconiser la prophylaxie à la sulfadoxine-pyriméthamine à dose curative dans les zones du pays où celle-ci dépasse 30%;

@ développer et maintenir dans le cadre de ces recherches un partenariat dynamique entre les différentes structures de gestion des activités de périnatalité et santé de la reproduction;

### - Aux responsables de la santé au niveau de la commune et du district de Bamako:

@ équiper un laboratoire d'analyses médicales au niveau du CSCOM de Sabalibougou afin d'assurer les prélèvements élémentaires tels que la goutte-épaisse et le taux d'hématocrite en urgence.

@ un approvisionnement régulier en matériels techniques médicaux notamment en thermomètre, ce qui faciliterait la gestion des affections en cours de grossesse.

**- Aux personnels de santé du CSCOM:**

@ organiser des séances intenses de sensibilisation auprès des populations du quartier pour inciter les femmes enceintes à se présenter aux consultations prénatales en début de grossesse;

@ initier des études au niveau du quartier pour évaluer la part des parasitoses intestinales dans l'anémie de la grossesse;

@ mener des recherches opérationnelles sur la fièvre chez les femmes enceintes au niveau du CSCOM.

## RESUME

Nous avons mené de juin 1998 à décembre 1999, une étude sur l'efficacité de deux schémas thérapeutiques sur *Plasmodium falciparum* en milieu péri-urbain de Bamako au Mali. L'objectif principal du travail était d'évaluer en phase III l'efficacité clinique, hématologique, parasitologique et le coût d'une dose curative de chloroquine et de sulfadoxine-pyriméthamine administrée du 4<sup>ème</sup> au 7<sup>ème</sup> mois de la grossesse à des fins prophylactiques. L'enquête a porté sur 473 femmes enceintes parmi lesquelles 226 ont été soumises à la chloroquine et 247 à la sulfadoxine pyriméthamine. Au nombre de ces femmes, 438 ont accouchés durant la période d'étude et 35 femmes ont été perdues de vue. A l'inclusion, les deux groupes de traitement étaient comparables pour l'ensemble des paramètres de jugement socio-démographiques et paludométriques utilisés. La comparaison des deux schémas thérapeutiques a été faite sur le triple plan de l'évaluation des différents paramètres paludométriques au cours de la grossesse, à l'accouchement et par rapport au coût du traitement.

Au cours de la grossesse, nous avons observé un nombre moyen de 2 consultations prénatales par femme dans les 2 groupes ( $p=0,49$ ). L'indice plasmodique était de 10,1% à l'inclusion. L'administration des schémas s'était traduite par une efficacité immédiate et totale de la sulfadoxinepyriméthamine sur *Plasmodium falciparum* et une disparition progressive mais plus lente de la parasitémie sous chloroquine. La fréquence des accès fébriles a été réduite de 44,22% au 5<sup>ème</sup> mois dans le groupe CQ, et de 100% dans le groupe SP.

A l'accouchement, les anémies sévères et modérées ont été réduites respectivement de 64,1% et 30,6% dans le groupe CQ et 43,1% et 2,3% dans le groupe SP. Le poids moyen des nouveaux-nés était de 3110g dans le groupe CQ contre 3209g dans le groupe SP ( $p>0,05$ ). La proportion des petits poids à la naissance était de 19,5% dans le groupe CQ et 17,5% dans le groupe SP ( $p>0,05$ ).

Excepté le cas d'une parasitémie observée chez une mère sous SP et dans son apposition, toutes les gouttes épaisses réalisées chez les mères, les nouveau-nés, au niveau du placenta et du sang du cordon étaient négatives dans les deux groupes.

L'évaluation du coût du traitement des deux schémas a montré que le traitement à la CQ était trois fois moins chère que celui de la SP (330 Fcfa contre 1020 Fcfa).

**Mots clés:** Paludisme, essai thérapeutique, femmes enceintes, chloroquine, sulfadoxine-pyriméthamine, coût, Mali.

**TITLE:** Efficacy of chloroquine and sulfadoxinepyrimethamine for prevention of malaria in pregnancy in an suburban area of Bamako (Mali).

### SUMMARY

Between June 1998 to December 1999, we conducted a study on two the efficacy of two therapeutic schemes on *Plasmodium falciparum* in an suburban area of Bamako (Mali). The principal objective was to assess in phase III the clinical, hematological, parasitological efficacy and the cost of a curative dose of chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine prophylaxis, both administrated from 4<sup>th</sup> to the 7<sup>th</sup> month of pregnancy. Au total of 473 pregnant women were surveyed, 226 of whom were taking chloroquine, and 247 were taking sulfadoxine-pyrimethamine. Of these women, 438 gave birth during the period of the study and 35 women dropped out of the study. In inclusion, the two treatment groups were comparable according to all socio-demographic and malarial parameters selected criteria. The comparison of these two treatment schemes was done on a triple plan of different malaria-related parameters during pregnancy, at birth and in terms of the costs of treatment.

During the pregnancy, we observed an average of two prenatal consultations per woman in the two groups ( $p=0.49$ ). The plasmodial index was at 10.1% at enrollment. After administering treatment schemes, the efficacy of sulfadoxine - pyrimethamine on *P. falciparum* was total and immediate, whereas, parasitemia decreased progressively and slowly under chloroquine treatment. The frequency of fever was reduced to 44.22% at the 5<sup>th</sup> month for CQ treatment group and to 100% in SP group.

At birth, severe and moderate anemia were reduced to 64.1% and 30.6% in CQ group, and from 43.1% to 2.3% in SP group respectively. The average weight of newborns was 3110g in CQ group and 3209g in SP group ( $p>0.05$ ). The

proportion of low birth weight was 19.5% and 17.4% in CQ and SP groups respectively ( $p>0.05$ ). With the exception of one case of parasitemia observed in a mother under SP and in her apposition, all of the thick smear blood from the mothers, newborns, placenta and umbilical cord were negative in the two groups.

The evaluation of the therapeutic cost of the two treatment schemes showed that the cost of CQ treatment was 3 times less expensive than SP treatment (300 Fcfa versus 1020 Fcfa, respectively)

**Keys words:** Malaria, Therapeutic trials, Pregnancy, Chloroquine, Sulfadoxine pyrimethamine, cost, Sabalibougou, Mali.

# CHAPITRE XI

## **K. REFERENCES**

## K. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ANAGNOS D., LANOIE L.O., PALMIERI J.R., ZIEFER A., CONNOR D.H., (1986) - Effects of placental malaria on mothers and neonates from Zaire, *Parasitenkd*, 72: 57 - 64.
2. ANONYME, (1995) - Impact des supports imprégnés de perméthrine sur les paramètres de morbidité palustre chez les enfants et les femmes enceintes en milieu-péri-urbain de Bamako, *document ronéo.*, 56pp.
3. ANONYME., (2000) - Déclaration d'Abuja sur la lutte contre le paludisme en Afrique-25 Avril 2000, abuja, Nigeria.
4. ANONYME., (2000) - Regards sur le paludisme, N0. novembre.
5. ASH C., (1989) - Point mutations may account for pyrimethamine resistance. *Trends Pharmacological Sciences*, 10 (8): 617-626.
6. BAH M.D., (1976) - Association paludisme et grossesse position actuelle de l'expérience Dakaroise. *Thèse*, Dakar, 265 pp.
7. BARENNE H, MAHMAN SANI A, CLAVIER F, SOUMANA M, SANDA A, VERDIER F., (1998) - Bilan des études et impact en santé publique de l'utilisation de la quinine injectable diluée, par voie intrarectale au Niger. Une solution face aux dangers des intramusculaires de quinine chez le jeune enfant. *Méd Afr Noire*, 45 (4): 251-256.
8. BASCO L.K., RUGGERI C., LE BRAS J., (1994) - Molécules antipaludiques: Mécanismes d'action, Mécanismes de résistances, Relation structure-activité des schizontocides sanguins. *Paris. Masson*. 364p

9. BERNARD J, LEVY JP, VARET B., (1976) - Hématologie tome 1 édit Flammarion Médecine-sciences, pp.
10. BOUREE P, PALIIES B., (1986) - Paludisme et grossesse. *Rev. Fr Gyn. Obst*,10: 559-562.
11. BOURDAIS A., MONNIER A., LARTISIEN D., DERRIER J.P., THOMAS J., (1978) - Insuffisance rénale aiguë provoquée par le paludisme à *Plasmodium falciparum* en fin de grossesse. *Méd. Trop.*, **1**: 35 - 42.
12. BOUVIER P., WANNER P., ROUGEMONT A., PICQUET M., (1993) - Indicateurs de santé infantile et familiale à Sikasso (Mali). Enquête SMI Sikasso, 1989-91. Institut de Médecine Sociale et Préventive. *Etudes et Recherches* 1/93, Geneve.
13. BRUCE CHWATT L.J., BLAK R.H; GRAIG-J. CANFIED., CLYDE D.F., PETERS W., WERNSDOREFER W.H. (1984) - Chimiothérapie du paludisme, OMS. Genève - Suisse.
14. CHADAPAUD S., (1996) - Enquête paludisme et grossesse à Bangui. Mémoire D.E.A., Santé publique en pays en voie de Développement, Paris, (France), 65pp.
15. CHIPPAUX J P, ZOHOUNT. T, SADELER B. C, MASSOUGHODJI A, AKOGBETO M, JOSSE R., (1990) - Evaluation de la chimiosensibilité de *P. Falciparum* à la Chloquine et à la Mefloquine au Benin entre 1980-1989. *Bull Soc. Path Ex*, **83**: 320-329.
16. COT M., ROISIN A., BARRO D., YADA A., VERHAVE J.P., CARNAVALE P., and BREART G., (1992) - Effect of chloroquine chemoprophylaxis during pregnancy on birth weight. Result of a randomized trial. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **46** (1): 21-27.

17. COULIBALY Y., (1996) - Epidémiologie du paludisme en milieu périurbain de Bamako et essai d'une stratégie de lutte basée sur l'utilisation des supports imprégnés de perméthrine et le traitement systématique des cas fébriles. Thèse, Médecine, E.N.M.P., Bamako, 113pp.
18. DEMBELE, G., (1990) - Place du paludisme dans les hospitalisations pédiatriques de l'hôpital Gabriel Touré de Bamako durant 12 mois, janvier-décembre. *Thèse, Médecine, Bamako, 95pp.*
19. DEMBELE, H., (1995) - Paludisme et grossesse, Saisonnalité et relations avec anémie et petit poids de naissance à Bougoula-Hameau (Sikasso, Mali). *Thèse, Médecine Bamako, 91pp.*
20. DIANI, F., (1985) - Evaluation de l'état sanitaire au Mali. *Thèse, Pharmacie, Bamako, 145pp.*
21. DIAWARA, F., (1991) - Contribution à l'étude des convulsions fébriles de l'enfant et du nourrisson à l'hôpital Gabriel Touré. *Thèse Médecine, Bamako, 121pp.*
22. DICKO A., (1995) - Epidémiologie du paludisme dans la région de Mopti en vue de l'élaboration d'un programme régional de lutte. *Thèse, Médecine, Bamako, 140pp.*
23. DIOURTE, Y., (1996) - Epidémiologie moléculaire de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux antifolates au Mali: Intérêt de la polymérase Chain Réaction ( PCR). *Thèse de Pharmacie ENMP, Bamako, 118pp.*

24. DIOURTE Y., DJIMDE A., DOUMBO O. K., SAGARA I., COULIBALY Y., DICKO A., DIALLO M., DIAKITE M., CORTESE J.F., PLOWE C.V., (1999) - Pyrimetamine-sulfadoxine efficacy and selection for mutations in *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase and dihydropteroate synthetase in Mali. *Am J Trop Med Hyg*, **60** (3): 475-478.
25. DJIMDE A., DOUMBO O.K., DIOURTE Y., SAGARA I., COULIBALY Y., DICKO A., and CHRISTOPHER P.V., (1995) - Mutations in *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase and dihydropteroate synthetase and in vivo resistance to pyrimethamine - sulfadoxine in Mali. *Doc. Ronéo.*, DEAP/Department of Medecine, University of Maryland School of Medecine, 86pp.
26. DJIMDÉ ABDOULAYE, OGOBARA K. DOUMBO, JOSEPH F. CORTESE, KASSOUM KAYENTAO, SAFI DOUMBO, YACOUBA DIOURTE, ALASSANE DICKO, XIN-ZHUAN SU, TAKASHI NOMURA, DAVID A. FIDOCK, THOMAS E. WELLEMS AND CHRISTOPHER V. PLOWE, (2001) - A molecular marker for chloroquine-resistant *Falciparum* malaria. *The new England Journal of Medecine*, **344**:257-263.
27. DOUMBO O., (1992) - Epidémiologie du paludisme au Mali: étude de la chloroquinorésistance, essai de stratégie de contrôle basée sur l'utilisation des rideaux imprégnés de perméthrine associée au traitement systématique des accès fébriles. *Thèse de Doctorat Sciences Biologiques (parasitologie, Pathologie, Ecologie)*, Montpellier, France.
28. DOUMBO O., OUATTARA N.I., KOITA O., MAHARAUX A., TOURE Y.T., TRAORE S.F., QUILICI M., (1989) - Approche éco-géographique du paludisme en milieu urbain. La ville de Bamako au Mali. *Ecol. Hum.*, **8**, (2, 3): 15.

29. DREYFUS B, BRETON-GORIUS J, ROCHANT H, REYES F, VERAT JP., (1986) - Hématologie, Flammarion, 2ème Edition, 654pp.
30. ENGLISH MC, WARUIU C, MURPLY EAS, CRAWLEY J, MWANGI I, PESHU N, MARSH K., (1996) - Deep breathing in children with severe malaria: indicator of metabolic acidosis and poor outcome. *Am J Trop Med Hyg.*, 55 (5): 521-524.
31. FITCH D D.C., (1984) - Mode of action of antimalarial drugs. in *Malarial and the red cell, Ciba Fondation Symposium London*, Pitman, 94: 222-232.
32. FLEMING A.F., (1987) - Anémie maternelle dans le nord du Nigeria, causes et solutions. *Forum mondial de la santé*, 8: 365-370
33. GAZIN DE RAUCOURT P., (1990) - Le paludisme au Burkina Faso. Etude épidémiologique de la transmission, des indices parasitologiques, de la morbidité, de la létalité. *Thèse de Sciences*, Montpellier, 247pp.
34. GENTILINI M, DUFLO B; (1986) - Médecine Tropicale, Flammarion, Médecine Sciences, 839pp.
35. GUIGEMDE T.R., AOUBA A., OUEDRAOGO J.B., LAMIZANA L., (1994) - Ten-years surveillance of drug-resistant malaria in Burkina Faso (1982-1992). *Am. J. Trop. Hyg.*, 50 (6): 699-704.
36. GREENWOOD BM, BRADLEY AK, GREENWOOD AM, BYASS P, JAMMEH K, TULLOCH S, OLDFIELD FSJ, HAYES R., (1987) - Morbidity from malaria among children in a rural area of the Gambia, West Africa. *Am. J. Trop. Med.*, 81: 478-486.

37. HAIDARA M., (2000) - Paludisme et grossesse dans le service de gynéco-obstétrique de l'hôpital Gabriel Touré. *Thèse Médecine*, Bamako, 68pp.
38. KODIO M., (200) - Efficacité *in vivo* de trois antipaludiques (chloroquine, sulfadoxine - pyriméthamine, méfloquine) dans le traitement de l'accès palustre simple à Koro (Mopti). *Thèse, Pharmacie*, Bamako, 98pp.
39. KOITA O., (1985) - Contribution à l'étude épidémiologique du paludisme le long du tronçon malien de la route transaharienne. *Thèse, Pharmacie*, Bamako, 156pp.
40. KOURIBA B., (1993) - Epidémiologie de la chloroquinorésistance: Intérêt du test rapide de la détection des souches chloroquinorésistantes de *Plasmodium falciparum* par l'utilisation de la chloroquine titrée (3H) et le vérapamil.. *Thèse de pharmacie, ENMP, Bamako (Mali)*, 146pp.
41. KROGSTAD J. D., SCHLESINGER H. P., (1987) - The basic of antimalarial action: Weak base effects of chloroquine on vesical pH. *Am J Trop Med Hyg.*, 36, 213-220.
42. LE BRAS J., CHARMOT., (1993) - Cahiers d'études et des recherches francophones - Avant propos, Vol. 3, N° juillet-Août.
43. LILJESTRAND J, BERGSTROM S, BIRGEGARD., (1986) - Anemia of pregnancy in Mozambique. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 80: 249-255.
44. MADJID I., (1960) - Public Health Problems connected with anemia associated with pregnancy and its control. A Survey of 2500 cases. *Medicus Karachi*, 21: 228

45. MOLYNEUX ME., (1995) - The clinical manifestations and diagnostic of malaria. *Baillière's Clin. Inf. Dis.*, 2(2): 271-292.
46. MOLYNEUX ME, TAYLOR TE, WIRIMA JJ, BORGSTEIN J. The clinical features and prognostic indicators in pediatric cerebral malaria, a study of 131 comatose Malawian children. *Quarterly J Med*, 1989; 71 (265): 441-59.
47. OBI G.O., CHUKUDEBELU W.O., (1981) - The iron status of anaemic pregnant Igbo women in Nigeria. *Trop Geogr Med.*, 33: 129-133
48. O.M.S., (1972) - Les Anémies nutritionnelles. Séries de rapports techniques, N0503, Geneve, Suisse.
49. O.M.S., (1992) - Principes directeurs pour le diagnostic et le traitement du paludisme en Afrique. *Cahiers techniques Afro*, 22:18.
50. O.M.S., (1997) - Relevé épidémiologique hebdomadaire de l'O.M.S., n0 36: 269-274; n0 37: 277-283, n0 38: 285-290.
51. PETERS W., RICHARDS W.H., (1984) - Antimalarial Drugs. *An of Trop. Med. And Parasitol.*, 78: 467-478.
52. ROYSTON E., (1982) - La prévalence de l'anémie chez les femmes des pays en développement: étude critique des données. *World health Stat Quart*, 35: 52-91.
53. REINHARDT MC., (1978) - Maternal anemia in Abidjan. *Helv. Pediat. Acta*, 33: 43-63.

54. SAGARA I., (1997) - Impact de la riziculture irriguée sur l'épidémiologie du paludisme dans la zone de l'office du Niger au Mali. *Thèse, Médecine, Bamako, 92pp.*
55. SANGARE M., (1992) - Paludisme et grossesse. *Vie et Santé, 10: 13-14.*
56. SNEWIN V.A., ENGLAND S.M., SIMS P.F.G., HYDE J.E., (1990) - Mefloquine therapy for *Plasmodium falciparum* malaria in children under 5 years old in Malawi: in vivo / in vitro efficacy and correlation of drug concentration with parasitological outcome. *Bull. WHO, 68 (1): 53 - 59.*
57. SEYAL NA., (1967) - Anemia in pregnancy. *Pakistan Journal of Medical Research, 6: 109*
58. SIDIBE H., (1980) - L'anémie du couple mère-nouveau-né à Bamako. Place de la carence en fer et en folates (A propos de 219 couples). *Thèse Médecine, Bamako, 110pp.*
59. THOMAS P., CARNAVAL P., FELIX A., MOUCHET J., (1984) - Le paludisme, encyclopédie médico-chirurgicale, Paris (France). *Maladies Infectieuses, 80-89 A (10) et A (30).*
60. TOURE Y.T., (1979) - Bioécologie des anophèles (Dipteria - Culicidae) dans une zone rurale de savane soudanienne au Mali (village de Banambani). Incidence sur la transmission du paludisme et de la filariose de Bancroft. *Thèse 3ème cycle. Centre Pédagogique Supérieur, Bamako (Mali), 210pp.*
61. TRAORE O., (1999) - Evaluation du niveau de la réponse clinique, parasitologique in vivo et des mutations du PFCRT de *Plasmodium falciparum* à Kollé ( Mali). *Thèse Pharmacie, Bamako, 86pp.*

62. WARRELL D.A., MOLYNEUX ME, BEALES PF., (1990) - Formes graves et compliquées du paludisme. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **84**: 1-73.
63. WHRITE NJ, KRISHNA S., (1989) - Treatment of malaria: some considerations and limitations of the current methods of assessment. *Trans R Soc Med Hyg.*, **83**: 767-777.
64. WHRITE NJ., (1995) - Controversies in the management of severe *falciparum* malaria. *Baillière's Clin Infet Dis*, **2** (2): 309-30.
65. WALTER P, GARIN JF, BLOT P, PHILIPPE E., (1981) - Placenta et paludisme. Etude morphologique, parasitologique et clinique. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, **10**: 535-542.

# CHAPITRE XII

## L. ANNEXES

## ANNEXES

## ENQUETE PALUDISME / GROSSESSE (Sabalibougou).

N° d'identification /\_\_\_/\_\_\_\_/  
 Date du jour: /\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/  
 Nom \_\_\_\_\_  
 Prenoms \_\_\_\_\_  
 Surnom \_\_\_\_\_  
 Age \_\_\_\_\_  
 Nom du chef de famille \_\_\_\_\_  
 Surnom \_\_\_\_\_  
 Quartier \_\_\_\_\_  
 Adresse de la femme \_\_\_\_\_

Age de la grossesse en semainee \_\_\_\_\_  
 Date des dernières règles \_\_\_\_\_  
 Hauteur utérine en cm \_\_\_\_\_  
 TA en mm de Hg \_\_\_\_\_  
 Poids en kg \_\_\_\_\_  
 Température \_\_\_\_\_

## Statut matrimonial

Mariée et vit avec son mari =1 \_\_\_\_\_  
 Mariée et ne vit pas avec son mari = 2 \_\_\_\_\_  
 Célibataire = 3 \_\_\_\_\_  
 Si marée; profession du mari \_\_\_\_\_

## Groupe de traitement

traitement curatif à la chloroquine = 1 \_\_\_\_\_  
 traitement curatif à la sulfadoxine-pyriméthamine =2 \_\_\_\_\_

Prurit à la chloroquine: oui = 1 \_\_\_\_\_ non = 2 \_\_\_\_\_

## Education

Nombre d'années de scolarité: \_\_\_\_\_  
 Indicateurs socio-économique: \_\_\_\_\_

## Quelle est la nature de la toiture de votre maison ?

térasse =1 \_\_\_\_\_  
 herbe paille =2 \_\_\_\_\_  
 tôle =3 \_\_\_\_\_  
 autres =4 \_\_\_\_\_ (à préciser) \_\_\_\_\_

Quelle est la nature de votre maison ?

banco =1 \_\_\_\_\_  
 ciment =2 \_\_\_\_\_  
 autres =3 \_\_\_\_\_ (à préciser) \_\_\_\_\_

Quels moyens de locomotion disposez-vous chez vous?

chariot = 1 / \_\_\_\_/  
 vélo = 2 / \_\_\_\_/  
 moto = 3 / \_\_\_\_/  
 voiture = 4 / \_\_\_\_/  
 autres =5 / \_\_\_\_/ (à préciser)  
 quel travail vous faites ? \_\_\_\_\_

Antécédents gynéco-obstétricaux

Parité / \_\_\_\_/  
 Nombre enfants vivants / \_\_\_\_/  
 Nombre d'avortements / \_\_\_\_/  
 Mort-nés / \_\_\_\_/

Date du dernier accouchement: / \_\_\_\_/ \_\_\_\_/ \_\_\_\_

Lieu du dernier accouchement: domicile =1 \_\_\_\_/  
 CSCOM =2 \_\_\_\_/  
 centre de reference C V =3 \_\_\_\_/  
 hopital =4 \_\_\_\_/  
 autres =5 \_\_\_\_/ (à préciser)

Devenir du dernier accouchement vivant =1 \_\_\_\_/  
 mort-né =2 \_\_\_\_/  
 décédé =3 \_\_\_\_/  
 autre =4 \_\_\_\_/

Chimioprophylaxie anti palu: oui \_\_\_\_ non \_\_\_\_

Si oui, médicament utilisé: chloroquine \_\_\_\_ dose \_\_\_\_  
 proguanil \_\_\_\_ dose \_\_\_\_  
 autres \_\_\_\_ dose \_\_\_\_

Usage de moustiquaire: oui \_\_\_\_/ non \_\_\_\_

Combien d'épisodes fébriles avez vous fait cette grossesse? \_\_\_\_

avez-vous pris des médicaments contre le paludisme?

Oui =1 / \_\_\_\_ non =2 / \_\_\_\_/ NSP =3 / \_\_\_\_/

Si oui, médicament consommé:

chloroquine =1 / \_\_\_\_/ sulfadoxine-pyriméthamine =2/ \_\_\_\_/ quinine =3 / \_\_\_\_ /  
 antipyrétiques =4 / \_\_\_\_/ autres =5/ \_\_\_\_ (à préciser)

Informations à rechercher dans le carnet:

VAT oui =1/ \_\_\_\_/ non = 2 / \_\_\_\_/

Si oui, nombre de doses: \_\_\_\_/

CPN: âge gestationnel à la premié visite

hématocrite en % / \_\_\_\_/

G.E. initiale: positive \_\_\_\_/ espèce plasmodiale \_\_\_\_/ négative \_\_\_\_/

Accouchement:

date: \_\_/ 199

A TERME / \_\_/ PREMATURE / \_\_\_\_/ AVORTEMENT/ \_\_\_\_/

G.E. de la mère: positive: \_\_\_\_/ négatif/ \_\_\_\_/

hématocrite en % / \_\_\_\_/

Placenta: poids en g / \_\_\_\_/

                  apposition placentaire: positive / \_\_\_\_/ négative / \_\_\_\_/

G.E. sur le sang du cordon, positive / \_\_\_\_/ négative / \_\_\_\_/

G.E. chez l'enfant: positive / \_\_\_\_/ négative / \_\_\_\_/

Apgar à la naissance / \_\_\_\_/

poids de naissance en g / \_\_\_\_/

Sexe de l'enfant: M / \_\_\_\_ F / \_\_\_\_/

Confetis: mère:

enfant

cordon

placenta

Numéro d'étude \_\_\_\_/

1. Résultats des patientes .....
2. Etude complétée- Délivrance à l'hôpital =1  
Cours de CPN complet- en dehors de la délivrance = 2  
Se retirer de l'étude =3  
Perdu de vue pour le suivi = 4  
Eliminer par les investigateurs de l'étude =5  
Autre =8 (à préciser \_\_\_\_\_)
2. Si Abandon (se retirer), perdu de vue ou élimination, donnez la date \_\_/\_\_/\_\_/
3. Si Abandon, évoquez les raisons .....
- Refusez les médicaments à cause des effets secondaires  
Autre =8  
(lister les autres raisons) \_\_\_\_\_
4. Si perdu de vue, évoquez les raisons.....
- N'est pas retourné à la clinique, Ne sait pas pourquoi (Pas retrouvé)  
Voyage =2  
Autre =8  
(à préciser) \_\_\_\_\_
5. Si Eliminer de l'étude par les investigateurs, évoquez les raisons:
- Effets secondaires des médicaments = 1  
Trouvez non éligible pour l'étude = 2  
Autre = 8  
(à préciser) \_\_\_\_\_

Numéro d'étude \_\_\_\_\_

Date	âge de la gest. en semaine	Effets adverses fièvre	Prise de Temp si elle raporte la fièvre	G.E si fièvre	Résultat de la GE en cas de fièvre	Ht	autres médicaments pris	Médicaments donnés (à encercler)
								SP Fe/ fol, autre _____ CQ jour1 10mg/kg= ____ (____) Jour2 10mg/kg= ____ (____) Jour3 5mg/kg= ____ (____) ou 300mg/sémaine ____ (____)
								SP Fe/ fol, autre _____ CQ jour1 10mg/kg= ____ (____) Jour2 10mg/kg= ____ (____) Jour3 5mg/kg= ____ (____) ou 300mg/sémaine ____ (____)
								SP Fe/ fol, autre _____ CQ jour1 10mg/kg= ____ (____) Jour2 10mg/kg= ____ (____) Jour3 5mg/kg= ____ (____) ou 300mg/sémaine ____ (____)
								SP Fe/ fol, autre _____ CQ jour1 10mg/kg= ____ (____) Jour2 10mg/kg= ____ (____) Jour3 5mg/kg= ____ (____) ou 300mg/sémaine ____ (____)
								SP Fe/ fol, autre _____ CQ jour1 10mg/kg= ____ (____) Jour2 10mg/kg= ____ (____) Jour3 5mg/kg= ____ (____) ou 300mg/sémaine ____ (____)
								SP Fe/ fol, autre _____ CQ jour1 10mg/kg= ____ (____) Jour2 10mg/kg= ____ (____) Jour3 5mg/kg= ____ (____) ou 300mg/sémaine ____ (____)
								SP Fe/ fol, autre _____ CQ jour1 10mg/kg= ____ (____) Jour2 10mg/kg= ____ (____) Jour3 5mg/kg= ____ (____) ou 300mg/sémaine ____ (____)

## SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de cette Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et des condisciples:

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement;

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. Je le jure !

## ABREVIATIONS

**ADN:** Acide désoxyribonucleique

**ARN:** Acide ribonucleique

**CAP:** Comportements Attitudes et Pratiques

**CSCOM:** centre de santé communautaire

**ASACOSAB:** Association de Santé Communautaire de Sabalibougou

**CFRMS:** Centre de Formation et de Recherche en Médecine Tropicale

**CPN:** Consultation prénatale

**CQ:** Chloroquine

**CS:** Circum sporozoite

**CC:** Centimètre cube

**CG2:** Candidate gene 2

**°C:** Degré celsius

**DEAP:** Département d'Epidemiologie des Affections Parasitaires

**DDT:** Dichloro Diphenyl Trichloroethane

**DHFR:** Dihydrofolate réductase

**DHPS:** Dihydropterate synthétase

**DHFR-TS:** Dihydrofolate réductase -Tymidilate synthetase

**DCI:** Dénomination Commune Internationale

**DMACNAC:** Diméthylamino-cinamaldéhyde

**dl :** décilitre

**ET:** Ecart-type

**FCFA:** Franc du Comptoir Français pour l'Afrique

**FMPOS:** Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie

**G:** Gamma

**GE:** Goutte-épaisse

**GIE:** Groupement d'Interêt Economique

**G6PD:** Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase

**Groupe N:** Groupe Chloroquine

**groupe S:** Groupe Sulfadoxine - pyriméthamine

**G/dl:** gramme/décilitre

**G/l:** gramme par litre

**Hb:** Hémoglobine

**H+:** proton H<sup>+</sup>

**IP:** Indice plasmodique

**IM:** Intra musculaire

**Kg:** kilogramme

**ml/j:** millilitre par jour

**µg/ml:** microgramme/millilitre

**MSPI:** Mérozoite - Surface protein 1

**M1:** mois1, **M2:** mois2, **M3:** mois3, **M4:** mois4, **M5:** mois5

**N:** nombre

**NB:** nota-bene

**Ng/ml:** nanogramme/millilitre

**OMS:** Organization Mondiale de la Santé

**%:** Pourcentage

**P:** Proportion

**PF:** Planning Familial

**Pfmdr:** *Plasmodium falciparum* multi drug resistance

**Pfcrt:** *Plasmodium falciparum* chloroquine receptor transportor

**PNB:** Produit National Brut

**PPN:** Petit Poids à la Naissance

**PNLAP:** Programme National de Lutte Antipalidique

**PABA:** Acide Para-amino-bengène

**tf/mm<sup>3</sup>:** throphozoite de *Plasmodium falciparum* par millimètre cube

**TNFα:** Tunor Necrosine-Factor α

**TS:** Thymidilate Synthétase

**TSH:** Thymidilate Synthétase Hormone

**SMI:** Santé Maternelle et Infantile

**SIDA:** Syndrome d'Immunodéficience Acquis

**SS:** Sensu stricto

**SL:** Sensu lato

**UNICEF:** Organisation Mondiale pour l'Enfance

**UV:** ultra-violet