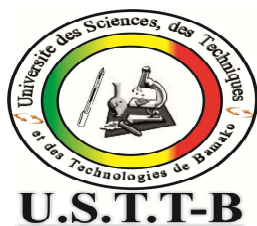


Ministère de l'Enseignement

République du Mali

Supérieur et de la Recherche Scientifique **Un Peuple-Un But-Une Foi**



## **FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE**

**ANNEE UNIVERSITAIRE : 2012-2013**

**N°...../**

### **Thèse**

**Comparaison du traitement préventif intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine et du dépistage intermittent suivi du traitement des cas, dans la prévention de l'infection maternelle et placentaire à San Kita et Yirimadio, Mali**

*Présentée et soutenue publiquement le 31/10 /2013 devant*

*La Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie*

**Par Mme DIARRA JEANNETTE C. COULIBALY**

**Pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MÉDECINE (DIPLÔME D'ÉTAT)**

#### **JURY**

**PRÉSIDENT** : Pr Abdoulaye DABO

**MEMBRE DE JURY 1** : Dr Diakalia KONE

**MEMBRE DE JURY 2** : Dr Tioukani A. THERA

**CO-DIRECTEUR** : Dr Kassoum KAYENTAO

**DIRECTEUR DE THÈSE**: Pr Mahamadou A. THERA

## **DEDICACES**

### **Je dédie ce modeste travail**

#### **A Dieu le Tout Puissant**

Mon père, Mon Roi, je te rends grâce et te loue de ce que tu as permis pour que ce travail arrive à son terme.

Chaque lettre, chaque mot, chaque ligne, chaque paragraphe a été dirigé par ta précieuse main bienveillante, bénissante et protectrice. Seule ta volonté, ta patience et ta miséricorde m'ont gardé en santé. Que toute la gloire de ce travail te revienne Dieu d'amour, de bonté et de paix.

**Merci Seigneur pour l'amour porté sur moi, merci d'avoir guidé ma vocation, que soit glorifié ton nom à travers mes bons actes. Je me confie à ta divine protection. Amen !!!**

Soit loué au siècle des siècles dans le nom précieux et merveilleux de ton fils Jésus Christ, notre sauveur.

#### **A mon père Toutigui Benoit**

**Père**, ce travail est aussi le fruit de tes sacrifices. Dieu seul sait que tu as toujours répondu présent quand nous avons eu besoin de toi. Tes conseils, emplis de lucidité et de bon sens ont été et restent encore pour moi la lanterne qui éclaire mon chemin. Tu as toujours voulu que tes enfants ne manquent de rien et tu nous as inculqué le sens de l'honnêteté, de l'humilité, de rigueur surtout de l'amour fraternel. Ta sympathie, ton sens à l'écoute et d'humour n'ont jamais fait défaut. Puisse Dieu te donner longue vie et surtout pleine de santé

#### **A ma mère Clémentine DEMBELE**

**Maman**, femme docile, forte, courageuse, volontaire et aimante. Tu n'as ménagé aucun effort, aucun sacrifice, pour que tes enfants bénéficient de la meilleure éducation que tu puisses leur offrir. Ce travail est le fruit de tes efforts constants pour nous aider, nous accompagner dans la vie de tous les

jours. Tu nous protèges, ne voulant qu'aucun mal ne nous arrive. Que Dieu te donne longue vie faite de santé.

### **A mon charmant mari Mamadou DIARRA**

Sans ta patience, ta compréhension, ton soutiens surtout moral je ne serais pas là aujourd'hui. Puisse Dieu nous donne longue vie pleine d'attente, d'amour, de santé et surtout beaucoup d'enfants.

### **A mon papa Mamadou Silsy Coulibaly**

Qui malgré ses nombreuses occupations a eu toujours du temps pour moi. Vos conseils, Votre soutien matériel et moral m'ont été d'une valeur inestimable. Je tiens à vous adresser, à travers ces quelques mots, l'expression de ma profonde gratitude.

Je vous remercie infiniment et je prie Dieu de vous récompenser au centuple et vous accorder longue vie aux côtés de vos chers enfants.

### **A mes tontons N'Dji Lambert Coulibaly, Moussa FANE**

Plus que des tontons, vous êtes des pères pour moi. Vos sens de l'honneur et de la responsabilité, votre amour du travail, de la justice et de l'unité font de vous des personnes très respectées.

Je vous remercie de tout mon cœur et puisse Dieu vous accorde longue vie pleine de bonheur.

### **A mes frères et sœurs**

Je déplore le manque de mots adéquats pour vous témoigner mon amour et mon attachement. Sachez que nous partageons les peines et les joies et que rien au monde ne pourra nous séparer. Ensemble, œuvrons dans l'esprit de fraternité et de solidarité afin de pérenniser l'unité de la famille.

### **A ma grand-mère mon homonyme Jeannette**

Grand-mère irréprochable, ton humanisme fait que tu es tout le temps entourée de petits-fils et de petites-filles. Brave femme, je te vois encore entrain d'effectuer un travail de fourmi. Tes gestes me comblent beaucoup

d'amour, tes conseils me servent énormément et tes bénédictions m'ont toujours accompagné.

**A ma grand-mère Feue N'Binnèkoura SANGARE**

Femme forte, courageuse, volontaire et aimante. Tes gestes me comblaient beaucoup d'amour, tes conseils me servaient énormément et tes bénédictions m'accompagnent toujours.

**A mes tontons Samba Charles SANGARE, Yacouba BAGAYOGO, Zoumana KANE, Youssouf ONGOÏBA**

Vous avez été d'un soutien inconditionnel et vous m'avez assisté en toute circonstance. Votre esprit de discernement n'a guère altéré votre grande sensibilité. Vous méritez respect et considération.

## REMERCIEMENTS

**A tout le personnel du DEAP/MRTC** de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de Bamako.

**A Mr Sory DIAWARA, Maître Bah, Dr Issa, Dr Etienne GUIROU, Dr Sidiki KONATE** : vos conseils et vos encouragements m'ont énormément servi. Soyez en remerciés.

**A mes co-équipiers, Mohamed SAMAKE et Yolissa COULIBALY** : nous avons passé de merveilleux moments ensemble et des liens très forts se sont créés entre nous.

**A mes camarades internes du DEAP/MRTC** : ce travail est le fruit d'efforts collectifs auxquels vous avez participé. Aussi s'est créée entre nous une véritable complicité dans le cadre du travail.

**A mes camarades d'étude** : tout au long de mon parcours scolaire, je garde de vous de nombreux souvenirs inoubliables.

**A mes amis** : malgré les différences culturelles et religieuses, nous avons vécu dans la courtoisie, la sympathie et la complicité. Votre compagnie m'a apporté énormément de joie et de bonheur. Je n'oublierai jamais votre soutien surtout moral et vos encouragements en tout genre.

**Aux personnels du CSCOM de Yirimadio, aux populations de la dite localité** :

Merci pour l'accueil que vous nous avez réservé et pour la confiance que vous nous avez témoigné. De par votre collaboration et votre disponibilité, vous avez rendu ce travail possible.

**A toutes les femmes de notre protocole :** votre participation volontaire à cette étude (malgré vos multiples occupations) contribue énormément à l'amélioration des connaissances scientifiques.

## **Hommage aux membres de jury**

***A notre Maître et Président de jury Pr Abdoulaye DABO***

***Chef de DER de science biologique et clinique de la faculté de pharmacie.***

***Professeur titulaire en parasitologie et en malacologie***

Cher Maître, c'est un immense honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de ce jury. Veuillez accepter honorable Maître, l'expression de toute notre estime et de notre grand respect.

**Anotre Membre de jury : Dr Diakalia KONE**

**Spécialiste en santé publique**

**Directeur du programme national de lutte contre le paludisme au Mali**

Cher maître, malgré vos multiples occupations vous avez accepté de siéger dans ce jury. Veuillez trouver ici, l'expression de notre estime constante, de notre profond et respectueux attachement



**A notre Membre de jury : Dr Tioukani A.THERA.**

***Maître assistant à la FMOS***

***Praticien hospitalier au CHU du P G***

***Ancien chef de service de gynécologie obstétrique al  
hôpital Nianankoro Fomba de Ségou***

Cher Maître, nous sommes très honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury malgré vos multiples occupations.

Permettez-nous de vous exprimer notre profonde reconnaissance

***A notre maître et Co-Directeur Dr KassoumKayentao***

***MD, MSC, PhD en Biostatistique,***

***Chercheur au MRTC (Malaria Research and Training Center) ,***

***Responsable adjoint de l'unité Paludisme et grossesse du MRTC au (DEAP).***

Nous avons beaucoup apprécié votre disponibilité et vos qualités humaines. Nous avons été marqués par la simplicité avec laquelle vous avez accepté de diriger ce travail. Vos qualités d'homme de science, votre gentillesse, votre modestie envers vos collègues et vos étudiants ont forcé l'admiration de tous. Nous vous prions cher maître, de recevoir l'expression de notre profonde reconnaissance.

***A notre Maître et Directeur de thèse Pr Mahamadou A. THERA***

***Maître conférence agrégé en Parasitologie et en Mycologie***

Cher Maître, c'est un grand honneur et un réel plaisir que vous nous faites en acceptant la responsabilité de la direction de ce travail.

Recevez ici cher Maître, notre reconnaissance et notre plus grand respect.

## **LISTE DES ABREVIATIONS.**

**%** : Pourcentage

**°C** : Degré Celsius

**°F** : Faranight

**ADN** :AcideDésoxyribonucléique

**AE** : Adverse Event

**ARN** : Acide ribonucléique

**cm** : centimètre

**Coll** : Collaborateur

**CPN** : Consultation prénatale

**CSA** : Chondroïtine sulfate A

**CTA** : Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine

**DDT** :Dichloro diphényle trichloroéthane

**DEAP** : Département d'Épidémiologie des Affections Parasitaire

**dl** : décilitre

**DTDR** : Dépistage avec le test de diagnostic rapide

**EAs** :Evènement Adverse sérieux.

**EDTA** : Ethylène diamine tétra acétate

**Ex** : Exemple

**FPN** : Faible poids de naissance

**FRP** : Faire reculer le paludisme

**FS** : Frottis sanguin

**GE** : Goute épaisse

**G-6PD** : Glucose-6 phosphate déshydrogénase

**Hb** : Hémoglobine

**HLA-G** : Human leucocyte antigen-G

**HRP** : Histidine Rich Protein

**IP** : Indice plasmodique

**IS** : Indice splénique

**IST** : Intermittent Screening Treatment

**IV** : Intraveineuse

**Km** : Kilomètre

**LDH** : Lactate-déshydrogénase

**mg** : milligramme

**ml** : millilitre

**MII** : Moustiquaire imprégné d'insecticide

**MILDA** : Moustiquaire imprégnée d'insecticide à longue durée d'action

**MRTC**: Malaria Research and Training Center

**NB** : Nota Bene

**NK** : Natural killer

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**PI** :Principal Investigateur

**PID** : Pulvérisation Intra Domiciliaire.

**PNLP** : Programme national de lutte contre le paludisme

**PPN** : Petit poids de naissance

***P. falciparum*** : *Plasmodium falciparum*

***P. vivax***: *Plasmodium vivax*

***P. malariae*** : *Plasmodium malariae*

***P. ovale*** : *Plasmodium ovale*

***P. knowlesi***: *Plasmodium knowlesi*

**QBC** : Quantitative Buffy Coat

**RBM** : Roll Back Malaria

**S.A** : Semaine d'aménorrhée

**SIDA** : Syndrome immunodéficience acquise

**SOP** : Standard Operating Procedure

**SP** :Sulfadoxine-pyriméthamine

**SPSS**: Statistical Package for Social Science

**Sl** : Sens large

**SLIS** : Système local d'information sanitaire

**TIE** : Taux d'inoculation entomologique

**TPIg** : Traitement préventif intermittent au cours de la grossesse

**TPI** : Traitement préventif intermittent

**TDR** : Test de diagnostic rapide

**VIH** : Virus Immunodéficience Humaine

**vs** : Versus

## **LISTE DES FIGURES**

<b>Figure1</b> : Cycle biologique du paludisme.....	<b>12</b>
<b>Figure2</b> : localisation des différents sites d'études sur la carte du Mali.....	<b>34</b>
<b>Figure2</b> :localisation de la Commune urbaine de San dans le cercle de San.....	<b>36</b>
<b>Figure3</b> :localisation de la Commune urbaine de Kita dans le cercle de Kita.....	<b>38</b>
<b>Figure4</b> : Cartes sanitaire de la commune VI de Bamako.....	<b>41</b>
<b>Figure5</b> : Schéma des participantes de l'étude.....	<b>56</b>

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b><u>Tableau I</u></b> : Classification définissant le niveau d'endémicité.....	<b>15</b>
<b><u>Tableau II</u></b> : Présentation du personnel de Yirimadio : nombre, qualification, sexe, fonction.....	<b>40</b>
<b><u>Tableau III</u></b> : Programme des procédures à la visite prénatale de suivi.....	<b>52</b>
<b><u>Tableau IV</u></b> : Caractéristiques sociodémographique des gestantes en fonction du bras de traitement à l'inclusion.....	<b>57</b>
<b><u>Tableau V</u></b> : Caractéristiques biologiques et clinique des gestantes en fonction du bras de traitement.....	<b>58</b>
<b><u>Tableau VI</u></b> : Comparaison des groupes de traitement par rapport à la survenue de L'infection maternelle périphérique.....	<b>59</b>
<b><u>Tableau VII</u></b> : Comparaison des groupes de traitement par rapport à la survenue d'infection placentaire à l'accouchement.....	<b>59</b>
<b><u>Tableau VIII</u></b> : Comparaison des groupes de traitement par rapport à la survenue de l'infection placentaire à l'accouchement selon la classe d'âge.....	<b>60</b>
<b><u>Tableau IX</u></b> : Comparaison des groupes de traitement par rapport à la survenue de l'infection placentaire à l'accouchement selon la parasitémie a l'inclusion.....	<b>60</b>
<b><u>Tableau X</u></b> : Comparaison des groupes de traitement par rapport à la survenue de l'infection placentaire à l'accouchement selon l'anémie à l'inclusion.....	<b>61</b>
<b><u>Tableau XI</u></b> : Comparaison des groupes de traitement par rapport à la survenue de l'infection placentaire à l'accouchement selon la gestité.....	<b>6</b>
<b>1</b>	
<b><u>Tableau XII</u></b> : Comparaison des groupes de traitement par rapport à la survenue de l'infection placentaire à l'accouchement selon la prématurité.....	<b>62</b>
<b><u>Tableau XIII</u></b> : Comparaison des groupes de traitement par rapport à la survenue de l'infection périphérique maternelle selon la classe d'âge.....	<b>62</b>
<b><u>Tableau XIV</u></b> : Comparaison des groupes de traitement par rapport à la survenue de l'infection périphérique maternelle à l'accouchement selon la gestité.....	<b>63</b>
<b><u>Tableau XV</u></b> : Comparaison des groupes de traitement par rapport à la survenue de l'infection placentaire à l'accouchement selon l'utilisation des moustiquaires imprégnés d'insecticides (MII).....	<b>63</b>



**Tableau XVI :** Comparaison des groupes de traitement par rapport à la survenue de l'infection périphérique à l'accouchement selon l'utilisation des moustiquaires imprégnés d'insecticides (MII) .....**64**

## **SOMMAIRE**

<b>I-INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>II-OBJECTIFS.....</b>	<b>4</b>
<b>1-Objectif général .....</b>	<b>4</b>
<b>2-Objectifs spécifiques.....</b>	<b>4</b>
<b>III-GENERALITES.....</b>	<b>5</b>
<b>Historique .....</b>	<b>5</b>
<b>2-Epidémiologie.....</b>	<b>7</b>
<b>IV-METHODOLOGIE.....</b>	<b>34</b>
<b>V-RESULTATS.....</b>	<b>56</b>
<b>VI- DISCUSSION.....</b>	<b>65</b>
<b>VII-CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>69</b>
<b>VIII-REFERENCES .....</b>	<b>71</b>
<b>IX-RESUME.....</b>	<b>83</b>
<b>X-ANNEXES.....</b>	<b>85</b>

# I-Introduction

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence et au développement dans le foie puis dans les hématies d'un hématozoaire du genre plasmodium. Il est transmis par la piqûre infestante d'un moustique femelle du genre Anophèle [1]. Cinq espèces plasmodiales sont inféodées à l'homme : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* [2] et le *Plasmodium knowlesi* la dernière espèce découverte en Malaisie [3].

*Plasmodium falciparum* est l'espèce la plus redoutable, celle qui tue et malheureusement la plus répandue en Afrique [1].

Le paludisme est la première endémie parasitaire mondiale et constitue un problème de santé publique. C'est l'une des maladies qui cause une menace majeure pour la santé des individus et un obstacle au développement économique des communautés et des nations [4].

L'organisation mondiale de la santé (OMS) estimait qu'en 2011, 216 millions de cas de paludisme sont survenus dont 81% de ces cas en Afrique subsaharienne [5]. Le nombre de décès dû au paludisme était estimé à 655 000 décès dont 91% en Afrique subsaharienne et 86 % de ces victimes étaient des enfants de moins de cinq ans [5].

En Afrique, 74% de la population vit en zone stable endémique, 18% en zone à paludisme instable et seulement 7% en zone indemne de paludisme ou avec un très faible risque de paludisme [6].

Au Mali, le paludisme est la première cause de morbidité (4.317.000 cas) et de mortalité (24.000) dans la population générale [7].

Selon l'annuaire statistique 2011, il a été enregistré 1 961 070 cas cliniques dans les formations sanitaires publiques suite au paludisme soit 41, 11% du total des motifs de consultations [8].

En Afrique Sub-saharienne, approximativement 30 millions de femmes sont à risque de l'infection à *Plasmodium falciparum* pendant la grossesse. Dans les pays endémiques en Afrique, l'infection palustre pendant la grossesse est associée à l'anémie maternelle sévère, au faible poids de naissance (FPN) et à une mortalité périnatale accrue chez les primi et secondigestes [9]. Approximativement 20% de FPN en Afrique sont attribués au paludisme [9].

Sur 85,3 millions de grossesses dans les régions de transmission du paludisme à *P. falciparum*, 54,7 millions surviennent dans les régions de transmission stable et 30,6 millions dans les régions de transmission instable [9]. Le nombre de grossesses survenant dans les régions où existe la transmission de *P. vivax* est de 92,9 millions, 53 millions dans les régions où *P. falciparum* et *P. vivax* coexistent et 39,9 millions dans les régions tempérées où existe seulement *P. vivax* [10].

L'anémie est une complication fréquente du paludisme au cours de la grossesse ; près de 60% des femmes enceintes présentant une infection palustre sont anémiques et l'anémie peut être un signe majeur de la maladie [11].

Au Mali dans une récente étude chez les femmes enceintes, l'anémie, la prématurité et le petit poids de naissance étaient prédominants parmi les facteurs de risque du paludisme, avec un taux respectif de 47,7% ; 14,5% et 18,7% [12].

Face aux conséquences du paludisme pendant la grossesse, l'OMS a recommandé en 2001 l'utilisation chez les femmes enceintes des matériels imprégnés d'insecticides et le traitement curatif à but préventif (TPIg) à base de sulfadoxine-pyriméthamine [13]. En effet les essais cliniques sur le TPI à la SP ont montré une baisse de l'anémie, de l'infection maternelle périphérique et placentaire [14-17].

Cependant, à cause du phénomène de résistance à la SP observé dans les des études conduites récemment en Afrique de l'Est, l'efficacité du TPI à la

SP est de plus en plus compromise dans la prévention du paludisme pendant la grossesse **[18-20]**.

Face à cette résistance croissante des parasites à la seule molécule utilisée chez les femmes enceintes dans le cadre du TPI, il importe de chercher d'autres molécules de remplacement ou de tester d'autres stratégies de prévention du paludisme gestationnel.

## **CONTEXTE ET JUSTIFICATION**

Il y a une évidence que le traitement préventif intermittent (TPI) à la SP assure une protection contre l'anémie maternelle et le petit poids de naissance (PPN) chez les primigestes et les secondigestes lorsqu'il est utilisé comme seul moyen de protection contre le paludisme pendant la grossesse **[21]**.

Les études récentes ont montré que deux doses ou plus de TPI avec la SP sont plus efficaces qu'une dose unique **[22]**. Le traitement préventif intermittent à la SP reste pertinent avec l'augmentation rapide de l'utilisation des MIIs et PID et une diminution associée à l'incidence du paludisme.

Dans une grande partie de l'Afrique sub-saharienne, la transmission du paludisme est surtout saisonnière où la plus part des nouvelles infections sont acquises pendant quelques mois de l'année. Ainsi, dans les situations où la transmission du paludisme est saisonnière, notamment quand l'incidence globale du paludisme est réduite, il est utile d'étudier d'autres approches que celle de l'administration systématique du TPI pendant toute l'année en vue de prévenir le paludisme au cours de la grossesse. C'est alors que le contrôle du paludisme par l'approche potentielle du dépistage lors de la consultation prénatale (CPN) de routine suivi du traitement des cas positifs détectés par les tests de diagnostic rapide (TDRs) a été initiée.

## ✓ **Hypothèse**

L'efficacité du dépistage du paludisme infection suivi du traitement des cas positifs (DTDR) serait comparable à celle du traitement préventif à la SP (TPIg) dans la prévention de l'infection maternelle et placentaire pendant la grossesse.

## II-Objectifs

### ❖ Objectif principal

Comparer l'efficacité des stratégies basées sur le dépistage du paludisme infection suivi du traitement des cas (DTDR) et le traitement préventif intermittent à la SP (TPI /SP) pendant la grossesse sur l'infection maternelle et placentaire.

### ❖ Objectifs spécifiques

- Comparer la prévalence de l'infection maternelle dans le sang périphérique et à l'accouchement dans les deux groupes de traitement (TPIg *vs* DTDR)
- Comparer la prévalence de l'infection placentaire à l'accouchement dans les deux groupes de traitement (TPIg *vs* DTDR) ;
- Déterminer l'impact des deux stratégies sur l'infection périphérique maternelle à l'accouchement.
- Déterminer les facteurs susceptibles d'influencer la survenue de l'infection périphérique et placentaire dans les deux groupes de traitement.

# III. Généralités

## 1. Rappel sur le paludisme

### 1.1. Historique

Le paludisme est parmi l'une des affections les plus vieilles de l'humanité dont les manifestations cliniques sont décrites par les premières civilisations. En effet au 5ème siècle avant Jésus Christ, Hippocrate décrit les fièvres tierces et quartes [23].

Le mot paludisme tire son origine du latin «palus ou paludis »qui veut dire «marais » [24] , le paludisme est appelé malaria par les auteurs anglo-saxons, terme qui dérive de l'italien «mal osia» qui signifie «mauvais air».

En 1630 les propriétés antipaludiques de l'écorce du quinquina ont été découvertes grâce aux missionnaires jésuites venus en Amérique du sud [25].

Pelletier et Caventou ont extrait la quinine du quinquina en 1820 [26].

En 1880 Charles-louis-Alphonse Laveran, médecin de l'armée française a mis en évidence des parasites microscopiques dans les globules rouges de personnes atteintes de paludisme [27].

L'hypothèse de la transmission de la maladie par un moustique a été émise pour la première fois en 1882.

En 1885 Marchiafava, Celli et Golgi distinguent trois espèces parasites de l'homme : *P. falciparum*, *P. malariae* et *P. vivax*.

En 1897 le Dr Sir Ronald Ross met en évidence le rôle de moustique du genre anophèle dans la transmission du paludisme chez l'oiseau. [28].

Cette découverte a été confirmée chez l'homme par Grassi et collaborateurs en 1898 [29].



Une quatrième espèce plasmodiale : *P. ovale* est isolée en 1922 par Stephens.

La chloroquine, antipaludique synthétique appartenant aux amino-4-quinoléines a été mise au point en 1934 par une firme pharmaceutique Allemande.

Les insecticides de contact (D.D.T), sont largement utilisés dès la fin de la deuxième guerre mondiale dans la lutte contre le vecteur.

La décision d'éradiquer le paludisme est prise par l'OMS en 1955 lors de sa 8ème assemblée.

En 1960, apparaît la première résistance aux amino-4-quinoléines en Colombie et en Asie du Sud-est.

De 1930 à 1945, des antipaludiques de synthèse (amino-4-quinoléines) sont découverts. En 1942, l'activité insecticide du DDT est découverte.

En 1948 Shortt et Granham mettent en évidence l'existence du stade hépatocytaire du parasite.

En 1965 une cinquième espèce plasmodiale (*P.knowlesi*) est découverte pour la première fois chez l'homme en Asie du Sud Est **[3]**.

En 1968: le programme d'éradication est transformé en un programme de lutte visant à contrôler les effets de la maladie.

En 1976, Trager et Jensen réussissent la culture continue in vitro de Plasmodium falciparum. Ce qui a permis d'accélérer les études de biologie moléculaire sur le parasite ainsi que le développement de nouvelles molécules antipaludiques.

En 1983 sont effectuées les premières tentatives de vaccination **[2]**.

En 1993 Le Mali a mis en place un Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) et a formulé une politique nationale de lutte contre le paludisme.

A partir de 1998 il a adhéré à l'initiative « Faire Reculer le Paludisme » ou Roll Back Malaria (RBM).

La lutte antipaludique au Mali a pour objectif de contribuer à la réduction de la mortalité et la morbidité chez les enfants et les femmes enceintes, conformément au Programme de Développement Socio Sanitaire 2005-2009 (PRODESS II), qui s'inspire fortement du Cadre Stratégique National de Lutte contre la Pauvreté et les Objectifs du Millénaire.

Depuis 2006, l'Etat malien a mis en œuvre une politique de promotion de la femme et de l'enfant visant la prise en charge gratuite du paludisme chez les femmes enceintes et les enfants de 0 à 5ans.

## **1.2. Epidémiologie**

### **Agent Pathogène**

Les plasmodies sont des protozoaires appartenant à l'embranchement des sporozoaires, à l'ordre des Haemosporida, à la classe des Haemosporidae et à la famille des *Plasmodiidae*. Elles présentent une multiplication sexuée chez l'anophèle femelle et une multiplication asexuée chez l'homme.

Cinq espèces plasmodiales inféodées à l'homme, ce sont :

- *Plasmodium falciparum* : responsable de la fièvre tierce maligne, est l'espèce la plus redoutable et la plus répandue. Elle est responsable de la quasi-totalité des décès dus au paludisme. Elle représente 85 à 90% de la formule parasitaire au Mali. Elle attaque aussi bien les érythrocytes jeunes (réticulocytes) que les plus âgés [30]. L'espèce *P. falciparum* est surtout répandue dans les zones intertropicales où le paludisme sévit de façon endémique.

- *Plasmodium malariae* : représente 10 à 14%, est l'agent de la fièvre quarte, c'est un parasite qui a surtout des affinités pour les globules rouges âgés, il est essentiellement présent en Afrique et en Asie.

Cette espèce n'est pas meurtrière mais peut entraîner des rechutes jusqu'à 20 ans après la primo-infection due à la présence des formes pré-érythrocytaires (formes latentes ou hypnozoïtes) s'exprimant à l'occasion d'une agression, telle une splénectomie [31].

- *Plasmodium ovale* : représente moins de 1%. Il est responsable de la fièvre tierce bénigne, présent surtout dans les régions où *P. vivax* est absent ou rare (Afrique noire). Cette espèce ne tue pas mais entraîne des rechutes plusieurs années (2 à 5 ans) après l'inoculation sporozoaire

- *Plasmodium vivax* : sa présence a été confirmée au Nord du Mali dans nos populations leucodermes en 1988 [32].

Cette espèce est aussi responsable de la fièvre tierce bénigne. Il faut noter que pour ce parasite, la pénétration dans les hématies nécessite la présence de l'antigène Duffy [33]. Ce qui explique sa répartition géographique actuelle (Asie et Amérique et exceptionnellement en Afrique du Nord).

-*Plasmodium knowlesi* : espèce dont l'inféodation à l'homme a été récemment mise en évidence.

Le *P. knowlesi* se rencontre en Asie du Sud ; Il représente jusqu'à 70% de cas en Asie du Sud Est.

Au Mali la formule parasitaire se caractérise par 80 à 95% de *P. falciparum* ,  
10 à 14% de *P. malariae* et moins de 1% de *P. ovale* [34].

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

- une multiplication sexuée (sporogonie) chez le moustique,
- une multiplication asexuée (schizogonie) chez l'homme.

## **Vecteurs**

Le vecteur est un moustique culicidea du genre Anophèles. Les espèces vectrices sont nombreuses et d'autant plus redoutables qu'elles ont une affinité pour l'homme (espèces anthropophiles). Elles se nourrissent et se reposent dans les maisons (espèces endophiles ou domiciliaires). Seule la femelle hématophage assure la transmission.

Actuellement 484 espèces sont identifiées, mais seulement une soixantaine d'entre elles sont vectrices du paludisme à l'être humain, le principal vecteur en cause étant *Anophèles gambiae* sur le continent africain, où il cohabite avec *A.funestus* et *A.arabiensis* [35].

La répartition des anophèles à travers le monde est beaucoup plus étendue que celle du paludisme, d'où la notion d'anophélisme sans paludisme.

Au Mali, ce sont les membres du complexe *Anophèles gambiae sl* et *Anophèles funestus* qui transmettent le paludisme entre 18 heures et 6 heures du matin. Leur durée de vie moyenne est d'un mois.

### **1.3. CYCLE BIOLOGIQUE DES PLASMODIES HUMAINES**

Deux hôtes successifs (le moustique et l'homme) sont nécessaires à l'accomplissement de ce cycle qui comprend :

- une phase de reproduction sexuée par sporogonie dans les organes de l'anophèle appelé cycle extrinsèque ;
- une phase de reproduction asexuée des plasmodiums par schizogonie qui se déroule dans l'organisme de l'homme appelé cycle intrinsèque.

**Cycle chez l'anophèle :** (cycle sexué ou sporogonique)

Lorsqu'un anophèle femelle absorbe le sang d'un paludéen, il peut ingérer des gamétocytes et le cycle se poursuit. Les gamétocytes absorbés, à

potentiel sexuel mâle ou femelle parviennent dans l'estomac du moustique et se transforment en gamètes.

Le gamétocyte mâle subit un processus d'exflagellation après lequel les gamètes femelles sont fécondés (gamogonie). Il en résulte un œuf, encore appelé ookynète ; cet œuf s'implante sous la paroi stomacale du moustique en formant l'oocyste. Cette brève phase diploïde s'achève par une division méiotique et est suivie par plusieurs milliers de mitoses qui conduisent au développement de sporozoïtes (sporogonie). L'éclatement de l'oocyste libère les éléments mobiles et haploïdes dans l'hémolymphe. Les sporozoïtes gagnent préférentiellement les glandes salivaires du moustique : à partir de ce réservoir, ils pourront être injectés avec la salive lors d'une piqûre infestante.

Chez le moustique l'ensemble de ce cycle se déroule en 10 à 40 jours, selon la température extérieure et les espèces en cause.

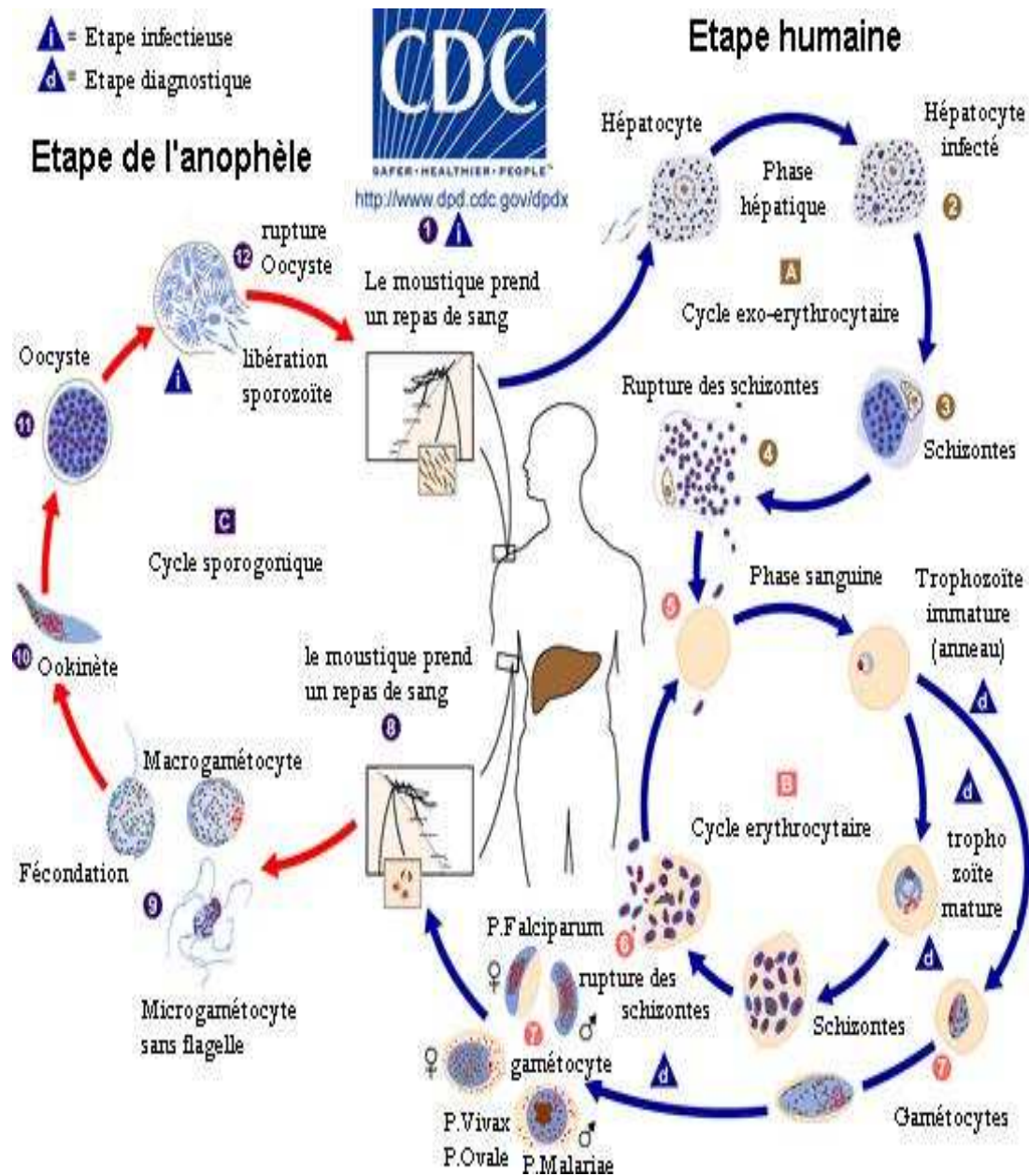
La durée de vie de l'anophèle est d'environ 30 jours.

### **Cycle Chez l'homme :** (cycle asexué)

Au cours de la piqûre, un moustique infesté injecte dans un capillaire des sporozoïtes, formes infestantes contenues dans ses glandes salivaires. Ces sporozoïtes ne font que transiter une demi-heure dans les capillaires sanguins et en 24 heures, gagnent le foie. Ils pénètrent dans les hépatocytes. Leur développement et leur multiplication repoussent en périphérie le noyau de la cellule et finit par constituer une masse multinucléée appelée : schizonte ou corps bleu, la cellule éclate libérant de nombreux mérozoïtes. Certains parasites restent quiescents dans l'hépatocyte, sans se transformer en corps bleu (hypnozoïtes). Ce phénomène n'existe que chez les espèces *P. vivax* et *P. ovale* expliquant les accès de reviviscence tardifs.

Les mérozoïtes libérés gagnent la circulation sanguine, pénètrent par endocytose dans une hématie et deviennent chacun un trophozoïte. Celui-ci se développe, grossit et son noyau se divise. Il en résulte un schizonte, qui se charge progressivement d'un pigment spécifique d'origine parasitaire,

l'hémozoïne ou pigment malarique. La multiplication des noyaux forme dans l'hématie un corps en rosace. Parallèlement, apparaissent dans l'hématie selon l'espèce plasmodiale en cause, des granulations de Schüffner (*P. vivax*, *P. ovale*), des tâches de Maurer (*P. falciparum*) ou des ponctuations de Ziemann (*P. malariae*). Le corps en rosace, dilaté et mûr, éclate ; cet éclatement est contemporain de l'accès thermique clinique. L'hémozoïne libérée est phagocytée par des leucocytes polynucléaires qui en deviennent mélanifères. Ils déversent cette charge pigmentaire dans les tissus, au niveau des cellules du système monocyte-macrophage (cellules de Küpffer du foie et histiocytes de la rate). Les mérozoïtes libérés vont parasiter une hématie vierge et poursuivre le cycle intra-érythrocytaire. Chaque cycle schizogonique dure 48 heures (fièvre tierce) ou 72 heures (Fièvre quarte). Après plusieurs schizogonies, apparaissent dans les hématies des éléments à potentiel sexué, les gamétocytes, qui ne poursuivront leur développement que s'ils sont absorbés par un anophèle femelle. Ainsi, chez l'homme on distingue deux cycles : l'un exo-érythrocytaire (intra-hépatique), l'autre intra-érythrocytaire. Ces deux cycles sont asexués ou schizogoniques.



**Figure 1 :** Cycle biologique du paludisme Source :

<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx> (site consulté le 06 Juin 2013 à 18h30mn)

## **2- Profils (rappel) épidémiologiques du paludisme :**

Le paludisme par sa fréquence et sa gravité, demeure encore de nos jours l'un des problèmes de santé publique les plus importants des pays du monde tropical [36]. Sur une population mondiale d'environ 7 milliards 98 millions 201 mille 209 [37], 3,3 milliards soit plus de 40% de la population mondiale sont exposés à des infections palustres dans 109 pays. L'O.M.S estime à 300-500 millions le nombre annuel de cas de paludisme dans le monde dont plus de 90% en Afrique [38]. La mortalité due au paludisme est estimée environ à 2 millions par an (1 décès toutes les 30 secondes) et 90% de ces décès surviennent chez les enfants africains [39].

A l'heure actuelle, plus de 109 pays ou territoire sont considérés comme impaludés, dont près de la moitié en Afrique, au sud du Sahara. Même si ce nombre est très inférieur à ce qu'il était au milieu des années 50 (140 pays ou territoires), plus de 3,3 milliards de personnes dans le monde sont encore exposées au risque.

Dans les 109 pays où la maladie est toujours endémique, le continent noir demeure le plus touché. L'Asie, le continent américain et l'Europe sont aussi concerner avec les transports. 212 millions de malades (86% des 247 millions de cas rapportés dans le monde) ont été enregistrés en Afrique en 2006 [40].

- 45 pays de la région Africaine de l'O.M.S,
- 21 régions des Amériques,
- 4 de la région Européenne,
- 14 de la région Méditerranée,
- 8 de la région de l'Asie du Sud-est,
- 9 de la région du Pacifique Occidental.



Dans une population donnée ; un certain nombre de paramètres paludologiques permettent de quantifier rapidement la situation épidémiologique du paludisme à savoir :

- **L'indice sporozoïtique** : C'est le pourcentage d'anophèles femelles présentant des sporozoïtes dans les glandes salivaires.
- **L'indice d'anthropophilie** : C'est le pourcentage de femelles fraîchement gorgées avec du sang humain.
- **Le taux d'inoculation entomologique (TIE)**: C'est le nombre moyen de piqûres infectantes reçues par un homme par unité de temps.
- **L'indice splénique (IS)** : Il correspond au nombre de grosses rates palpées chez 100 sujets examinés.
- **L'indice plasmodique (IP)** : il correspond au nombre de personnes présentant des parasites dans le sang par rapport à 100 sujets examinés.

Les deux classifications de l'endémie habituellement utilisées concernent les enfants âgés de 2 à 9ans :

- **La classification de Kampala** (1950) est basée sur l'indice splénique qui correspond au pourcentage de sujets présentant une rate palpable (splénomégalie) à l'examen clinique dans une population examinée ;
- **La classification de Yaoundé** (1959) est basée sur l'indice plasmodique qui correspond au pourcentage de sujets porteurs de parasites dans une population examinée.

**Tableau I** : Classifications définissant les niveaux d'endémicité

Niveau endémie	Classification de Kampala Indice splénique (IS)	Classification de Yaoundé Indice plasmodique (IP)
Hypo endémicité et épidémique	IS<10%	IP<10%
Méso endémicité	10%<IS<50%	10%<IP<50%
Hyper endémicité	50%<IS<75%	50%<IP<75%
Holo endémicité	IS>75%	IP>75%

L'indice de stabilité déterminé par Mac Donald caractérise le niveau d'endémicité du paludisme et permet de distinguer :

Les zones de paludisme stable où la forte transmission entraîne une prémunition.

Les zones du paludisme instable où le caractère épisodique de la transmission ne permet pas le développement d'une prémunition.

Entre ces deux extrêmes, il existe toute une strate de situations intermédiaires.

Au Mali, il existe 5 faciès épidémiologiques de transmission du paludisme décrits par Doumbo et al [41].

Le faciès épidémiologique est une aire géographique où le paludisme présente un profil caractéristique en terme de transmission, d'endémicité, de développement, de la prémunition et en terme d'impact sur la population.

### **Les faciès épidémiologiques décrits sont :**

- Une zone soudano-guinéenne à transmission saisonnière longue de 6 mois. Le paludisme y est holo-endémique avec un indice Plasmodique (IP) d'environ 85% de juin à novembre. La prémunition est acquise autour de 5 ans.
- Une zone de transmission saisonnière courte de 3 à 4 mois. Elle correspond à la zone nord-soudanienne et au sahel. Le paludisme y est hyper-endémique avec un indice Plasmodique variant entre 50 et 75%. La prémunition est atteinte autour de 9 ans et le neuro-paludisme est une des complications les plus fréquentes entre 1 et 9 ans.
- Une zone de transmission sporadique voire épidémique correspondant au Sahara. L'IP est inférieur à 5% ; même les adultes de cette zone sont exposés au risque de paludisme grave et compliqué.
- Les zones de transmission bi ou plurimodale comprenant le delta intérieur du fleuve Niger et les zones de barrage : Sélingué, Manantali et Markala. Le paludisme y est méso-endémique, l'IP est inférieur à 40%. La prévalence de l'anémie palustre est très élevée dans la tranche d'âge de moins de 9 ans.
- Les zones peu propices à l'impaludation : les milieux urbains (Bamako ; Mopti). Le paludisme y est hypo-endémique avec un IP inférieur à 10%. Les adultes Bamakois courent aussi le risque de paludisme grave.

**NB :** Ce profil peut changer à nos jours à cause de l'aménagement des nouveaux barrages dans certaines zones.

### **3. Les modifications physiologiques de la grossesse:**

#### **3.1. L'anémie physiologique**

Cette anémie se caractérise par un taux d'hémoglobine (Hb) inférieur à 11 grammes par décilitre (g/dl). Elle survient à partir de la 6ème semaine de la grossesse et cela jusqu'à la fin du 2ème trimestre. Elle s'explique par une hémodilution, cette dernière étant secondaire à une expansion plasmatique de la masse plasmatique (40%) ; qui n'est pas proportionnelle à celle de la masse érythrocytaire plus faible soit 25%.

Certains auteurs, ayant obtenu une correction de cette anémie ; contestent son caractère physiologique. Selon ses auteurs, elle est due à un déficit en acide folique et en fer [42].

#### **3.2. Le placenta**

Le placenta est un organe foëto-maternel d'échanges entre la mère et le foetus. Mais de son étude on ne peut séparer celle de la muqueuse utérine sur laquelle il se greffe. Le placenta humain est de type hemo-chorial, il réalise le plus intime contact entre les éléments maternels et foëtaux. Les éléments foëtaux pénètrent la muqueuse utérine remaniée sur toute leur surface d'insertion. Ce rôle d'échanges assure la nutrition en apportant les nutriments, les sels minéraux et les vitamines ; la respiration en permettant l'apport d'oxygène et l'élimination du gaz carbonique. En plus de ce rôle d'échanges, le placenta joue un rôle endocrine et un rôle protecteur dévolu aux cellules trophoblastiques.

L'état de la tolérance entre la mère et le foetus serait du à la présence d'une molécule d'histocompatibilité : « Human Leucocyte Antigène G » (HLA-G) [43].

Elle est exprimée de façon spécifique à la surface des cellules trophoblastique situées à l'interface maternofoëtale. La HLA-G inhibe l'activité des cellules tueuses ou « Natural Killer» (NK) [43].

D'autre part, le placenta intervient dans le mécanisme protecteur par la synthèse de substances dotées de propriétés immunosuppressives, il s'agit de :

- La progestérone, qui joue un rôle immuno-régulateur important ;
- La phosphatase alcaline : bloque la réponse cellulaire et humorale ;
- L'alpha-fœtoprotéine : favorise la différenciation des lymphocytes T en cellule suppressive [44].

### **3.3. Les modifications immunologiques**

Au cours de la grossesse, les femmes primigestes ou secondigestes sont plus susceptibles au paludisme [45]. Cette susceptibilité s'expliquerait probablement par une combinaison immunologique [46] et les changements hormonaux dus à la grossesse [47].

Les interactions complexes entre le système immunitaire maternel et l'unité fœto-placentaire aboutissent à une situation immunologique particulière. Cette situation est caractérisée par la tolérance par l'organisme de la mère de la greffe semi-allogène que représente le fœtus.

La mère reconnaît les allo-antigènes du fœtus d'origine paternelle. Elle est ainsi capable de réagir contre les antigènes du fœtus, mais cette réaction de rejet est bloquée par l'action prédominante du placenta.

Les modifications immunologiques expliquent la fréquence et la gravité du paludisme chez la femme enceinte [2].

## **4. Anémie de la grossesse**

Les vraies anémies de la grossesse sont caractérisées par un taux d'hémoglobine < 10g/dl. On distingue :

- Les anémies carencielles qui résultent d'une carence en fer et en folates souvent associées. Elles sont plus fréquentes et plus sévères en zone tropicale. La femme enceinte épuise ses réserves en fer dès le

début de la grossesse par contre les besoins maternels augmentent ainsi que la demande en folates. On estime que 20% des anémies sont liées à la déficience en folates.

- Les autres causes : il s'agit entre autre de l'ankylostomiase, les hémoglobinopathies, la malnutrition protéino-calorique.

En zone d'endémie palustre, le paludisme demeure l'une des principales causes d'anémie chez la femme enceinte ; les autres facteurs peuvent être intriqués [48].

### **5. Paludisme et anémie de la grossesse:**

De nombreuses études en zone d'endémie ont mis en évidence le rôle étiologique du paludisme sur l'anémie au cours de la grossesse [49].

Il arrive que 70 à 80% des femmes enceintes des régions impaludées soient anémiques [50].

Dans une étude chez les primigestes et les secondigestes au Mali, 61% des femmes enceintes ayant une goutte positive étaient anémiques [51]. Les mécanismes intervenant dans la genèse de cette anémie palustre seraient la destruction des érythrocytes parasités, la dysérythropoïèse, la splénomégalie paludique hyperactive, l'augmentation des besoins en fer et acide folique au cours de la grossesse [52] et aussi les phénomènes d'auto-immunité [53].

### **6. Paludisme et faible poids à la naissance:**

Beaucoup d'auteurs attribuent le faible poids à la naissance au paludisme et à la malnutrition en Afrique [54]. Le paludisme de par l'anémie qu'il entraîne et l'hypoxie qui en résulte, est cause de retard de croissance intra-utérin donc de faible poids à la naissance. Le paludisme pendant la grossesse serait la cause de 35% des cas évitables de faible poids à la naissance [55].

## **7. Paludisme et infection placentaire:**

L'infection placentaire est très fréquente pendant la grossesse, existant parfois en l'absence de parasitémie périphérique [56]. 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 diminution du transfert de nutriments vers le fœtus.

Comme dans d'autres parties de l'appareil circulatoire, une obstruction de la microcirculation et une compétition pour les substrats métaboliques peut contribuer à cette situation. L'infestation palustre va entraîner une accumulation d'hématies parasitées au niveau du placenta. Il a été établi que la Chondroïtine sulfate A (CSA) joue un rôle majeur dans cette adhérence des hématies parasitées [57].

D'après Philippe et Walter, ceci va engendrer une altération du placenta, avec afflux de macrophages dans la chambre inter villositaire, dépôt de fibrine périvillositaire, dépôt de pigment malarique et épaissement de la membrane basale trophoblastique.

Ces lésions placentaires auront pour conséquence, une diminution de la circulation maternofoetale générant une hypoxie foetale. Selon l'importance des altérations histologiques et le terme de la grossesse, on pourra observer un avortement, une mort intra-utérine, un retard de croissance, une souffrance foetale aigue et un accouchement prématuré [58].

## **8. Retentissements du paludisme sur la grossesse:**

L'association paludisme et grossesse est responsable d'une morbidité maternofoetale pouvant se compliquer de mortalité aussi bien pour la mère que pour le fœtus.

La survenue des complications dépend du faciès épidémiologique, du degré d'immunité de la mère et de l'espèce plasmodiale en cause chez l'adulte.

Les stimulations antigéniques continues dues aux piqûres répétées de moustiques provoquent le maintien d'une certaine immunité (Prémunition), mais cette prémunition est mise à mal chez la femme enceinte notamment au cours des deux premières grossesses ; selon que la femme vive en zone d'endémie ou non.

Dans les zones à transmission faible, la prémunition maternelle est faible et par conséquent les femmes enceintes sont exposées au paludisme grave et compliqué ; pouvant évoluer vers la mortalité maternelle et foetale [2].

## **9. Généralités sur les antipaludiques:**

### **9.1. Définition**

Un antipaludique est un produit naturel ou de synthèse, permettant de détruire les parasites du paludisme ou bloquer leur croissance en vue d'une prévention ou d'une guérison de la maladie.

### **9.2. Voies d'administration**

Orale, parentérale et rectale.

### **9.3. Classification**

Les antipaludiques naturels ou de synthèses, sont classés en:

#### **a) Shizonticides :**

- La Quinine: premier antipaludique naturel, demeure un antipaludique majeur.

Il existe plusieurs spécialités, le plus connu étant le QUINIMAX®.

Elle est présentée sous forme de comprimé et en injectable. Sa demi-vie est d'environ 11 heures.

La dose curative est de 25 milligrammes par kilogramme (mg/kg) par jour pour les deux présentations. Son absorption et son élimination sont rapides.



Effets secondaires: sont à type d'hypoglycémie, de vertiges, de bourdonnements d'oreille, de risque de nécrose en intramusculaire.

**-Les amino-4-quinoléines:** sont les plus largement prescrits, Ce sont:

- La Chloroquine (NIVAQUINE® ou RESORCHIN®): chef de file, actuellement en abandon au Mali. Elle est présentée en comprimés de 100 milligrammes (mg) et 300 mg, en sirop de 125 milligrammes par 5 millilitres (mg/ml) et en injectable de 100 mg/ampoule de 2 ml. La dose curative est de 25 mg/kg de chloroquine base répartie sur 3 jours.

Leur absorption est rapide, par contre l'élimination est lente. Sa demi-vie plasmatique est de 10 à 30 jours.

Effets secondaires: sous forme de prurit, d'éruption cutanée, de nausées, de troubles oculaires et teintes ardoisées des phanères en cas de traitement prolongé.

- L'Amodiaquine: disponible en comprimé dosé à 150 mg de base (flavoquine®) ou 200 mg (camoquine®) et en poudre aromatisée dosée à 50 mg pour 5 ml (flavoquine poudre) ou suspension buvable dosée également à 50 mg pour 50 ml (camoquine suspension). La dose curative est de 35 mg/kg répartie sur 3 jours.

Effets secondaires: à type de prurit, d'urticaire, de troubles oculaires, de troubles digestifs, de risque d'hépatite mortelle et d'agranulocytose en cas d'usage prolongé.

**-Les amino-alcools:** ce sont:

- La Méfloquine (LARIAM®): présentée en comprimé de 50 et 250 mg. La dose curative est de 25 mg/kg/jour.

Effets secondaires: à type de nausées, de vomissements, de vertiges, de rash cutané, de troubles psychiques et/ou cardiovasculaires.

- L'Halofantrine (HALFAN®): présentée en comprimé de 250 mg et en suspension buvable de 100 mg/5 ml. La dose curative est de 24 mg/kg/jour.

Effets secondaires: sous forme de nausées, de diarrhées, d'anémie hémolytique, de troubles du rythme ventriculaire et de prurit. Les amino-alcools sont contre indiqués pendant la grossesse en l'absence de données suffisantes sur leur innocuité.

**-Les antifoliques:** regroupent les sulfamides et les sulfones. Ce sont des antipaludiques d'action lente et appartiennent au groupe 2.

- Sulfamides: Sulfadoxine (FANASIL®), Sulfaméthoxazole.

- Sulfones: Diaminodiphenylsulfone (DAPSONE®).

Effets secondaires : l'emploi des sulfamides comporte l'inconvénient des sulfamides en général et des sulfamides retards en particulier. Il s'agit entre autre du syndrome de Lyell, d'anémie mégalo-blastique, du syndrome de Steven Johnson, de leucopénie. Les sulfones exposent aux risques de leucopénie, d'agranulocytose et d'anémie hémolytique chez les déficitaires en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G-6-PD).

Sulfamides et sulfones sont utilisés en association avec les antifoliques.

**-Antifoliques:** ce sont:

- Diguanides (ou Biguanides) : Proguanil (PALUDRINE®) Chlorproguanil (LAPRIDINE®)

- Diaminopyrimidines : Pyriméthamine (MALOCID®) et Triméthoprime.

Dérivés de l'Arthémisinine:

- Arthéméter (PALUTER®),

- Artésunate (ARSUMAX®).

Ces antipaludiques sont naturels, extraits d'une plante : « l'Artemisia annua ».

Ils sont les plus actifs connus des antipaludiques. Leur absorption et élimination étant rapide, d'où une nécessité d'association ou d'un traitement au long cours. Peu d'effets secondaires sont imputables à ces antipaludiques.

L'innocuité chez la femme enceinte nécessite plus d'évaluation.

#### **-Association des Shizonticides :**

- Sulfadoxine + Pyriméthamine (FANSIDAR®): association à dose unique, d'action lente ayant des propriétés Shizonticides leur demi-vie sont respectivement de 200 heures et 100 heures. Cette association est présentée en comprimé de 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine. La dose curative est de 1 comprimé pour 20 kilogrammes (kg) sans dépasser 3 comprimés en prise unique chez l'adulte. Il existe la forme injectable en ampoule de 2 ml/400 mg de sulfadoxine et 20 mg de pyriméthamine. La dose curative chez l'adulte est de 2 ampoules en une seule injection.

Effets secondaires: anomalies hémolytiques troubles rénaux manifestations cutanées (rash, urticaire, syndrome de Lyell ou de Steven Johnson). Elle est contre-indiquée au 1er trimestre (pour risque tératogène) et au 9ème mois (pour risque d'ictère nucléaire) de la grossesse.

#### **-Autres associations:**

- Chloroquine+Proguanil (SAVARINE®),
- Méfloquine+Sulfadoxine Pyriméthamine (FANSIMEF®),
- Atovoquone+Proguanil (MALARONE®),
- Triméthoprimé+Sulfaméthoxazole (BACTRIM®),
- Arthéméter+Luméfantrine (COARTEM®),
- Artésunate+Méfloquine (ARTEQUIN®),
- Artésunate+Amodiaquine (ARSUCAM®),

- Artésunate+Sulfamméthoxypyrazine (Co-Arinate®),
- Chlorproguanil+Dapsone (LAPDAP®),
- Chloroquine+Azithromycine,
- Artésunate+Pyronaridine (Pyramax®).

**-Les antibiotiques et divers :**

Cyclines, Macrolides, Fluoroquinolones, Hydroxynaphtoquinones.

**b) Les gamétocytocides :**

Ils agissent par destruction directe des gamétocytes matures, ou en interférant avec le processus de développement des gamétocytes chez l'homme et peuvent aussi inhiber la transformation des gamétocytes en gamètes chez les moustiques, entravant ainsi le cycle sporogonique et bloquant la transmission de l'espèce plasmodiale : cette action chez le moustique est leur effet sprontocide.

Ce sont :

**-Les amino-8-quinoléines:** la Rhodoquine, et la Primaquine. Ils possèdent une activité sur les formes exoérythrocytaires et tissulaires. Leur utilisation doit être sous surveillance médicale étroite à cause de leur toxicité élevée.

**Traitement du paludisme recommandé chez la femme enceinte.**

Selon la politique nationale de lutte contre le paludisme, les Combinaisons Thérapeutiques à base d'Arthémisinine (CTA) sont recommandées en première ligne de prise en charge du paludisme simple en Afrique subsaharienne [59]. La femme enceinte constitue une particularité: Accès palustre simple au premier trimestre de la grossesse, les CTA sont contre-indiquées pour risque tératogène (observé chez les animaux et les primates). La quinine reste l'antipaludique de choix en traitement curatif.

Au 2ème et 3ème trimestre, l'utilisation des CTA est sans risque aussi bien pour la mère que pour le fœtus selon des études antérieures [60,61]. Les associations utilisées sont:

- Arthéméter - Luméfantrine
- Artésunate + Amodiaquine
- Artésunate + Méfloquine
- Artésunate + Sulfadoxine-pyriméthamine
- Artésunate + Quinine
- Clindamycine + Quinine [60].

Paludisme grave et compliqué, en plus de la quinine en perfusion On peut utiliser Artésunate injectable 2,4 mg/kg IV a l'heure et continue chaque 24 heures jusqu'à ce que la patiente puisse tolérer l'artésunate par voie orale, 2mg/kg/dose pendant 7 jours et clindamycine, 5mg/kg 3 fois par jour pendant 7 jours.

On utilise aussi la quinine IV : Dose de charge de 20 mg/kg pendant 4 heures puis 10 mg/kg données 8 heures plus tard après le début de la dose de charge, suivie de 10 mg/kg toutes les 8heures pendant 7 jours.

#### **9.4. Mesures prophylactiques recommandées chez la femme enceinte**

La chloroquine a été utilisée comme antipaludique curatif et préventif chez la femme enceinte dès la première CPN, suivie d'une prise hebdomadaire de 300mg sous la recommandation de l'OMS et cela depuis 1986. Face à l'émergence et à la progression croissante des souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la chloroquine, il a été nécessaire de délivrer un outil de prévention plus efficace. Ainsi en 1998, le partenariat mondial de faire reculer le paludisme (FRP) ou Roll back malaria (RBM) a incité les dirigeants Africains à prendre d'avantage de mesures contre le paludisme.

Moins de 2 ans plus tard, les chefs d'Etat Africains réunis à Abuja approuvaient l'initiative FRP.

En Avril 2000, la lutte contre le paludisme pendant la grossesse était un des objectifs d'Abuja lors du sommet Africain sur le projet « FRP » [62].

Dans les zones de transmission stable à *Plasmodium falciparum*, la prévention de l'infection palustre chez la femme enceinte est basée sur un certain nombre de composantes :

- Soins prénataux focalisés de qualité et éducation sanitaire :
- Le TPI : administration à toutes les femmes enceintes d'au moins 3 doses curatives, avec la Sulfadoxine-Pyriméthamine lors des CPN régulières. Les doses sont administrées à chaque consultation prénatale à partir du deuxième trimestre de la grossesse à condition que les doses successives soient séparées d'au moins un mois d'intervalle.
- L'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides dès le premier contact avec la femme enceinte à tous les trimestres de la grossesse.

## **10. Diagnostic biologique**

### **10.1. Signes d'orientation**

Chez la femme enceinte le tableau clinique du paludisme est le plus souvent frustré. En cas de paludisme maladie le tableau est surtout marqué par des céphalées, fièvre, courbatures, vomissements, des douleurs abdominales. En cas de paludisme infection les signes d'anémie sont les plus marqués.

Tout cas de paludisme pendant la grossesse est potentiellement grave et doit être confirmé précocement pour une prise en charge adéquate.

### **10.2. Diagnostic parasitologique chez la femme enceinte**

La recherche des plasmodies dans les hématies par frottis mince et goutte épaisse après coloration panoptique est le premier examen à demander, et exigeant un résultat immédiat. Le paludisme est une urgence médicale. Le laboratoire doit préciser l'espèce de *Plasmodium* en cause et quantifier la parasitémie.

- Avec *P. falciparum*, on trouve habituellement des trophozoïtes et des gamétocytes, parfois un polymorphisme parasitaire, évocateur de la malignité ;

- Avec *P. vivax* qui est plus fréquent que *P. falciparum* comme cause du paludisme dans de nombreuses régions tropicales en dehors de l'Afrique, il est associé à l'anémie maternelle et à l'insuffisance pondérale à la naissance. Les effets de l'infection à *P. vivax* sont moins prononcés que ceux de l'infection à *P. falciparum*.

- En revanche, tous les stades de la schizogonie érythrocytaire et des gamétocytes peuvent se voir à l'examen du sang périphérique avec les autres espèces.

- L'anémie est constante avec un taux élevé de réticulocytes, une hémoglobine basse longue à remonter après traitement. A cela s'ajoute souvent une anémie chronique d'étiologie différente en zone tropicale.

### **10.3 Méthodes diagnostiques du paludisme**

#### Diagnostic microscopique direct par frottis sanguin et goutte épaisse

L'examen microscopique certifie le diagnostic du paludisme en mettant en évidence le parasite dans le sang circulant. Il doit être réalisé avant tout traitement antipaludique et immédiatement sans attendre un pic thermique [63]. Le sang est recueilli par ponction veineuse sur tube contenant un anticoagulant (EDTA) ce qui permet de multiplier les techniques diagnostiques avec le même prélèvement. Les étalements peuvent être réalisés à partir d'un prélèvement capillaire par piqûre au bout du doigt.

Il a une bonne sensibilité et une bonne spécificité pour la détection du Plasmodium. Il permet un diagnostic rapide et un contrôle de l'efficacité du traitement antipaludique par le suivi de la parasitémie [63]. C'est un examen peu coûteux en moyens et en réactifs et demeure la technique la plus utilisée.

Cependant, ses performances en termes de sensibilité et de fiabilité dépendent directement de l'expérience du microscopiste et du niveau de la parasitémie du sujet infecté [64].

### **-Le Frottis sanguin**

Il permet d'identifier l'espèce plasmodiale en cause à partir des critères morphologiques des parasites et des hématies parasitées. Ceci est essentiel d'une part pour juger de l'évolution potentielle et de la gravité de la maladie et d'autre part pour instaurer le traitement adéquat. Le FS permet en outre, de calculer la parasitémie, exprimée en pourcentage d'hématies parasitées, très utile en cas d'infection par *P. falciparum*. En effet, l'hyperparasitémie, lorsqu'elle est supérieure ou égale à 4% chez un sujet non immun, est un des indicateurs de la gravité de l'accès palustre [63].

Le seuil de détection du FS est de 100 parasites/ $\mu$ l [65]. Cet examen doit par conséquent, être associé systématiquement à la GE, qui détecte des parasitémie plus faibles de l'ordre de 10 à 20 parasites/ $\mu$ l [66]. En revanche, la GE ne permet pas le diagnostic de certitude des espèces plasmodiales en raison de la lyse des hématies qui réduit les critères morphologiques d'identification.

### **-La Goutte épaisse**

La GE classique nécessite un certain délai de réalisation du fait du temps nécessaire au séchage puis à l'hémolyse [67]. Quelques variantes comme le



séchage au four à micro-ondes ou l'hémolyse à la saponine suivie d'une concentration par centrifugation ont été proposées pour réduire le temps d'exécution [68, 69]. Récemment, une GE rapide avec séchage immédiat à l'étuve à 37°C et lyse des hématies par une solution à base de saponine et de formol, nécessitant seulement 10 minutes de réalisation, a montré une sensibilité équivalente à la technique classique [67].

Malgré sa sensibilité, le diagnostic microscopique du paludisme, peut être pris à défaut dans les formes pauciparasitaires, particulièrement chez les voyageurs sous chimioprophylaxie et éventuellement dans certains cas d'infection par *P. falciparum*, où les parasites sont séquestrés dans les capillaires des organes profonds et donc pas assez présents dans le sang circulant [70]. Il est donc recommandé en cas de forte suspicion clinique avec des examens microscopiques négatifs de répéter le prélèvement sanguin 6 à 12 heures plus tard [63]. Cette attitude ne doit en aucun cas retarder la mise en route d'un traitement spécifique dans un contexte clinique grave [63]. Le diagnostic microscopique peut également se heurter à des difficultés d'identification d'espèce particulièrement en présence de parasites altérés par un traitement présomptif ou en cas de très faibles parasitémie.

#### **-Détection d'antigènes palustres par tests de diagnostic rapide (TDR)**

Plusieurs tests de ce type sont commercialisés. Ils reposent sur le principe de l'immunochromatographie en utilisant des bandelettes sensibilisées par des anticorps monoclonaux spécifiques détectant des antigènes plasmodiaux [71]. Ils sont réalisés avec une goutte de sang déposée sur une bandelette et ne nécessitent aucun appareillage.

Détection de l'Ag histidine rich protein 2 (HRP2) : cette glycoprotéine spécifique de l'espèce *P. falciparum* est produite par tous les stades érythrocytaires asexués du parasite.

Plusieurs tests sont disponibles dont le ParaSight (Becton Dickinson, France) et l'ICT Malaria Pf test (Fumouze, France) [71].

Ces tests sont crédités d'une sensibilité supérieure à 96% par rapport aux techniques microscopiques classiques, lorsque la parasitémie évaluée sur la GE est supérieure à 100 parasites/ $\mu$ l [71]. Leurs seuils de détection varient de 100 à 300 parasites/ $\mu$ l [72]. La persistance de l'antigénémie après guérison et la monospécificité vis-à-vis de *P. falciparum* constituent les inconvénients majeurs de ces tests. Des faux positifs ont été également associés à des réactions croisées avec les facteurs rhumatoïdes [73]. Les faux négatifs sont possibles et seraient dus à des mutations du gène codant pour l'HRP2 ou à la présence d'anticorps anti HRP2 [74]. Détection des lactates déshydrogénases parasitaires (LDH) : ce sont des enzymes glycolytiques qui présentent l'avantage d'être communes aux 4 espèces plasmodiales, détectées à tous les stades sexués et asexués du parasite. Plusieurs tests sont disponibles comme le test Optimal-It (Diamed, Suisse) [71]. Les LDH ont un seuil de détection identique à celui de l'HRP2, leur clairance est par contre plus rapide faisant qu'ils ne persistent pas dans le sang après disparition du Plasmodium, d'où leur intérêt dans la surveillance des patients traités [75]. Les TDR sont d'exécution rapide et de lecture facile pouvant être réalisés par un personnel moyennement formé.

Ils sont indiqués particulièrement dans les structures non spécialisées lorsque l'examen microscopique n'est pas disponible [76]. Leurs performances dépendent essentiellement de la parasitémie [77]. Ils sont également moins performants avec les espèces autres que *P. falciparum*, particulièrement *P. ovale* [78]. Les TDR doivent être considérés comme un complément des autres méthodes diagnostiques. Leurs résultats doivent être vérifiés et complétés si possible par l'examen microscopique. Leur positivité permet une prise en charge adéquate et rapide des patients. En revanche, leur négativité ne doit pas écarter le diagnostic [76].

**NB :**

Les données disponibles suggèrent que les TDR détectent des antigènes parasitaires circulants par rapport à la microscopie ; ils sont mieux indiqués

pour la détection des faibles parasitémiés et peut être un indicateur fiable des infections placentaires [79].

### **-QBC Malaria test (Quantitative Buffy Coat)**

Le principe de cette technique microscopique de fluorescence repose sur l'utilisation d'un fluorochrome (l'acridine orange) capable de se fixer sur le noyau du parasite. La recherche du *Plasmodium* se fait dans 50µl de sang recueillis dans un tube à hémocrite, après concentration par centrifugation et lecture au microscope à fluorescence [80].

La sensibilité de cette technique serait comparable à celle de la GE pour des infections supérieures à 100 parasites/µl. Elle varie de 41% à 93% pour des parasitémiés inférieures à 100 parasites/µl [81]. La spécificité pour *P. falciparum* est élevée (93-98%) mais chute à environ 50% pour les infections causées par les autres espèces.

Le QBC Malaria test est d'apprentissage facile et de réalisation rapide ; il constitue actuellement le meilleur test de dépistage pour des biologistes non spécialisés et pour les structures traitant un grand nombre de recherche de *Plasmodium* ; Malheureusement, son emploi nécessite un matériel et des réactifs coûteux ce qui limite son utilisation. Il ne permet pas non plus le diagnostic d'espèce et le calcul de la parasitémie [80].

**-Détection des acides nucléiques par les techniques d'amplification génique** L'amplification génique par PCR est la technique la plus utilisée ; C'est la technique la plus sensible qui permet de détecter de très faibles parasitémiés de l'ordre de 0.3 parasite/µl de sang avec une possibilité de quantification de l'ADN plasmodiale en utilisant la PCR quantitative [82, 83]. La PCR a également une excellente valeur prédictive négative avec une spécificité absolue si elle est réalisée dans de bonnes conditions [82].

L'amplification du gène codant pour la petite sous unité 18S de l'ARN ribosomal permet aussi l'identification des espèces plasmodiales en cause en utilisant une "Nested" PCR [84].

En dépit de ses avantages, la biologie moléculaire ne peut remplacer en pratique courante les méthodes classiques de diagnostic du paludisme dans la pratique courante en raison du temps de réalisation relativement long, non compatible avec l'urgence du diagnostic du paludisme. La PCR est essentiellement indiquée pour la détection des faibles parasitémie en cas de forte suspicion et de difficulté de confirmation microscopique notamment chez les voyageurs sous chimioprophylaxie [85]. Elle est également d'un apport appréciable dans l'identification des espèces plasmodiales, le suivi post-thérapeutique et l'étude des gènes impliqués dans la résistance aux antipaludiques [86,87].

Ses exigences en matériel et son coût font qu'elle soit encore réservée aux laboratoires spécialisés.

### **-Détection des anticorps antipalustres**

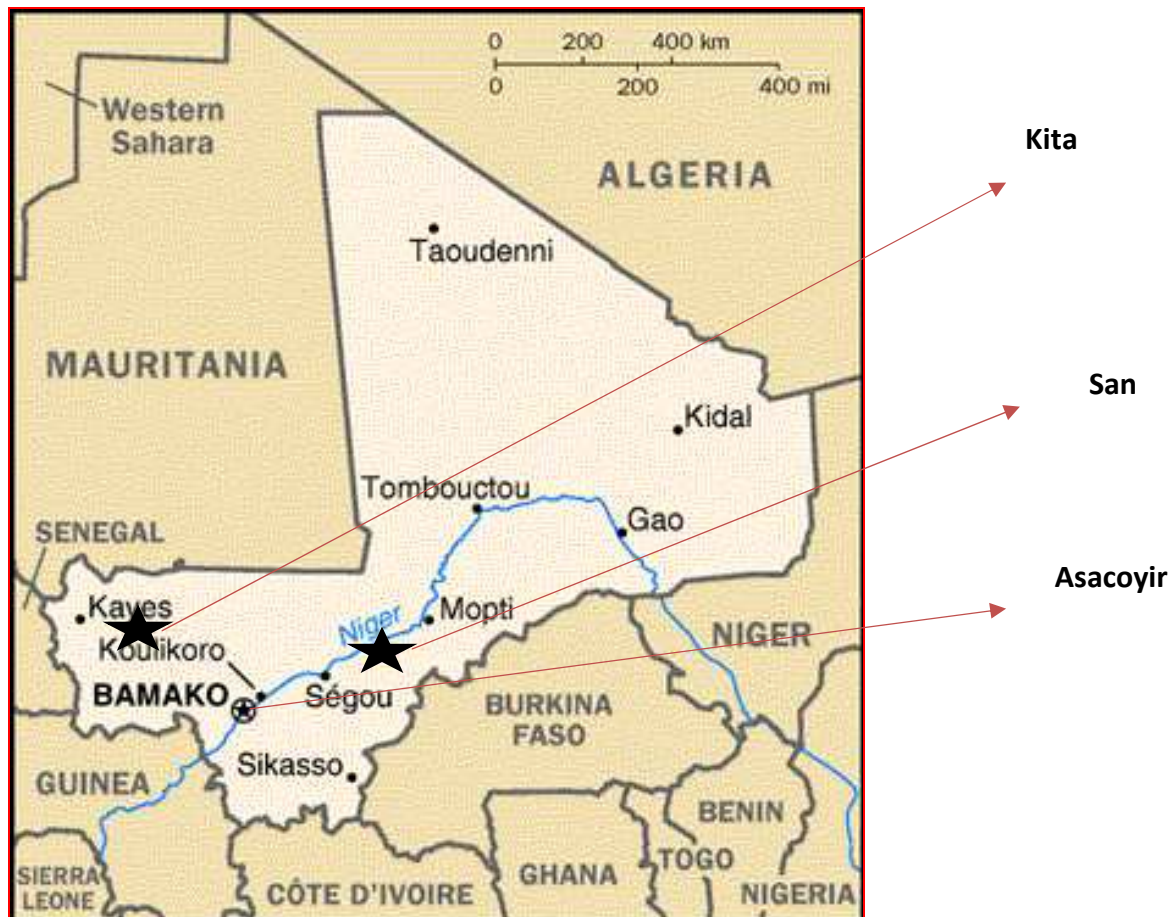
La sérologie n'a pas de place dans le diagnostic des accès palustres aigus en raison de l'apparition tardive des anticorps (AC) antipalustres par rapport à l'émergence des parasites dans le sang. Le diagnostic sérologique se heurte également à des difficultés d'interprétation. En effet, la présence d'AC spécifiques peut témoigner soit d'une infection palustre évolutive soit d'un paludisme antérieur dans la mesure où les AC peuvent persister 2 à 3 ans après l'infection [88]. Le diagnostic immunologique est indiqué dans certaines formes cliniques chroniques telles le paludisme viscéral évolutif et la splénomégalie palustre hyperimmune au cours desquelles les AC sont à des taux élevés alors que les recherches parasitologiques sont le plus souvent négatives.

La sérologie est aussi utile en rétrospectif en cas de traitement présomptif ou d'automédication [63]. Elle reste par ailleurs, très utilisée dans le dépistage des donneurs de sang dans le cadre de la prévention du paludisme post transfusionnel et dans les enquêtes épidémiologiques [88].

## IV- METHODOLOGIE

### A-CADRE DE L'ETUDE

Notre étude s'est déroulée dans les districts sanitaires de San, Kita et Yirimadio.



**Figure2** : localisation des différents sites d'étude sur la carte du Mali

## **1. Présentation de la ville de San**

### **1.1. Historique de la ville**

L'occupation de l'aire de San remonterait au XIV<sup>ème</sup> siècle par un campement bozo dénommé Bozobassounoukoun. Le site de la ville a été identifié entre 1754 et 1765 par un chasseur Garan Théra fils de Moriblen Théra le chef du clan des Théra venant de Tion après la destruction de cette cité. Moriblen acheta les terres avec le roi du pays de DAH, d'où le nom de « San » (pour achat) attribué à la localité. Au cours de son histoire, San prospéra comme carrefour de commerce et de civilisations ; mais fit aussi l'objet de plusieurs destructions et reconstructions. La dernière destruction fut perpétrée par Dah Monzon Diarra, roi de Ségou en 1820. La ville fut reconstruite par l'Almamy Lassana Théra, arrière-petit-fils de Moriblen à partir de 1823 et il y régna jusqu'à sa mort en 1891. A la mort de l'Almamy, son fils Khalilou prit la chefferie. Nationaliste, contemporain et ami de Babemba de Sikasso, Khalilou fut pendu par les colons français en 1902. Ceux-ci remirent la chefferie à la famille Traore qui la garde depuis. Au seuil de l'indépendance du Mali en 1961, un lotissement important façonna la ville de San et lui donna son visage actuel.

### **1.2. Situation géographique**

Avec une superficie de 7262km<sup>2</sup>, le cercle de San est limité :

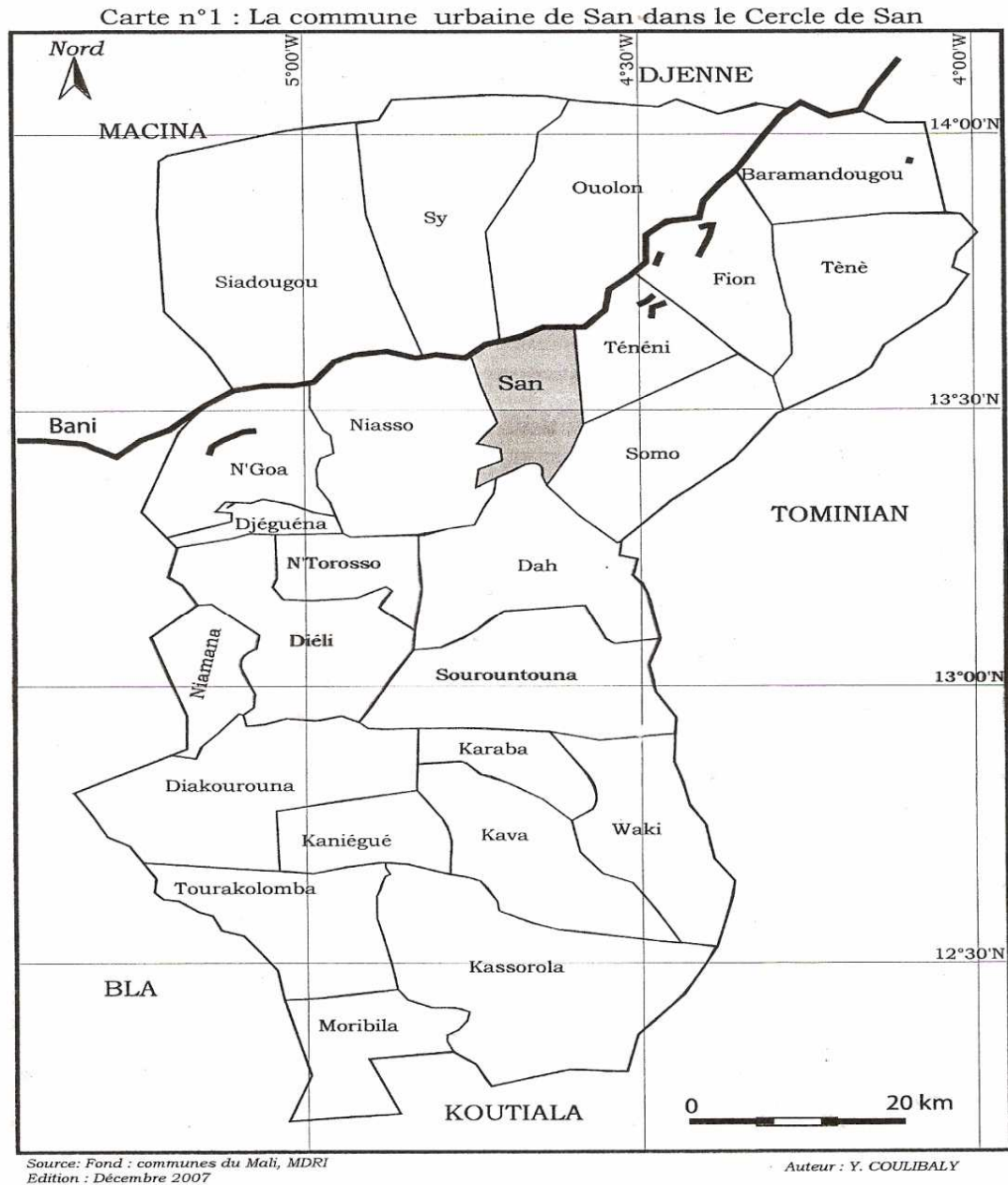
- Au Nord par les cercles de Macina et Djenné,
- Au sud par les cercles de Koutiala et Yorosso
- À l'Est par le cercle de Tominian,
- Et à l'Ouest par les cercles de Bla et de Ségou.

### **1.3. Caractéristiques démographiques et sociales de San**

La population du cercle de San était estimée en 2010 à 339491 habitants avec une densité de 46,22 habitants par km<sup>2</sup>. Le taux d'accroissement annuel de la population est de 1,02% en moyenne. Elle est essentiellement composée de Bambaras, de Bobos, de Peulhs, de Miniankas, de Markas. A côté de celles-ci nous avons les Bozos, les Dogons, les Sarakolés.

#### 1.4. Situation économique

L'économie est essentiellement basée sur l'agriculture et l'élevage. Le coton est la principale culture industrielle. Elle est encouragée, encadrée, et commercialisée par la C.M.D.T.



**Figure 3:** localisation de La commune urbaine de San dans le cercle de San (Fond : commune du Mali, MDRI ; édition 2007).

## **2. Présentation de la ville de Kita**

### **2.1. Historique de la ville**

Le cercle de Kita fut fondé vers le XIII<sup>ème</sup> siècle par les Tounkara venus d'Ouagadou (cercle de Koumbi), les Keïta s'installèrent après la victoire sanglante de Soundiata sur Soumangourou Kanté.

Vers la même époque un chef de famille des Kamara s'installa au pied de Kita Kourou qu'il nomma Fatafi devenu plus tard Tounkarala.

Le brassage de ces familles a donné naissance aux familles actuelles de Kita.

### **2.2. Situation géographique**

Situé dans la partie Sud-est de la région de Kayes, le cercle de Kita couvre une superficie de 35250 km<sup>2</sup>. Il compte 33 communes dont 2 urbaines et 31 rurales. Ses limites sont:

Au Nord: les cercles de Diéma et de Nioro, au Sud par la république de Guinée à l'Est par le cercle de Kati et de Kolokani, à l'Ouest par les cercles de Bafoulabé et de Kéniéba.

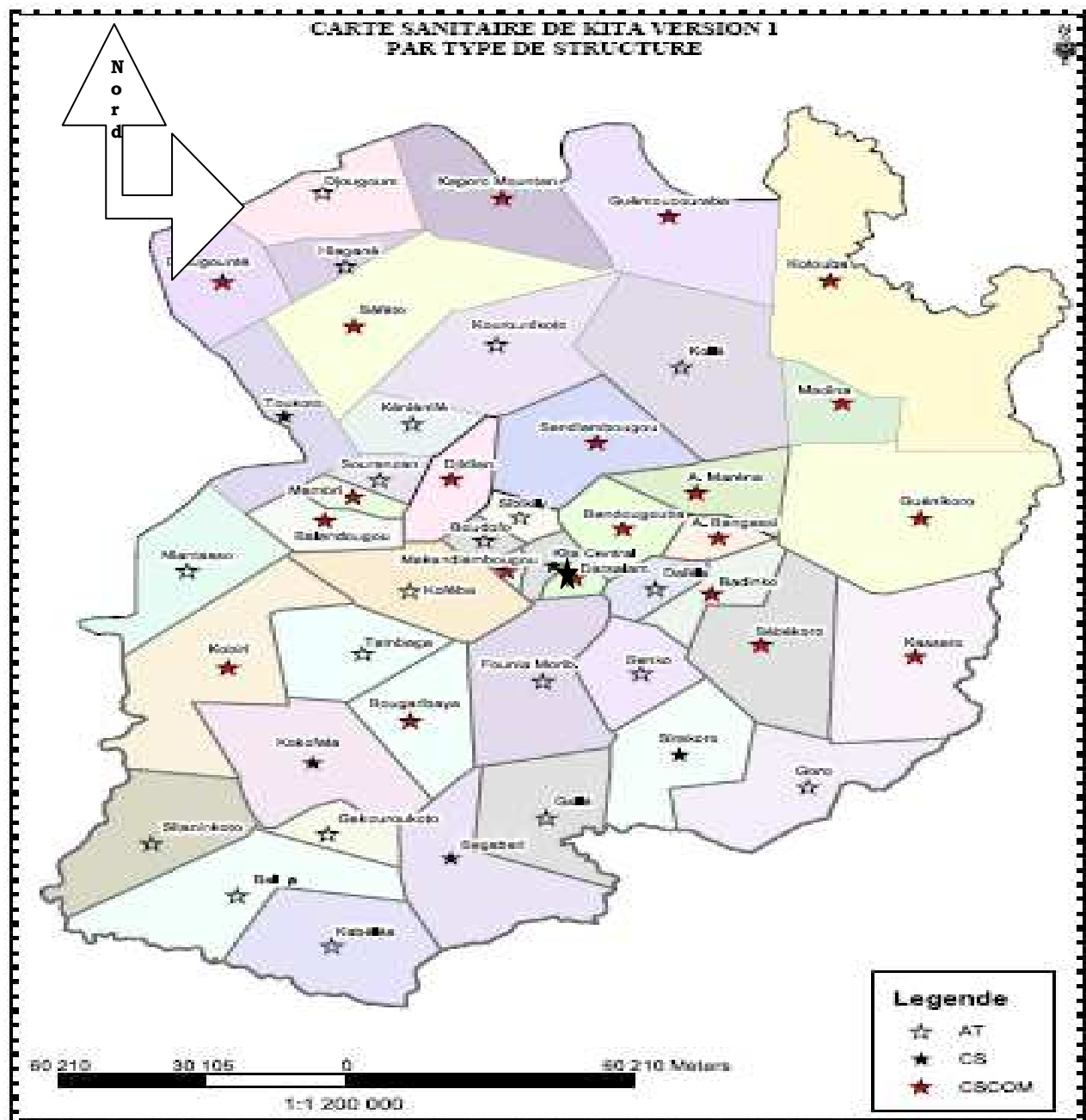
### **2.3. Caractéristiques démographiques et sociales de Kita**

La population du cercle de Kita était estimée à 335674 habitants avec une densité de 9 habitants par km<sup>2</sup>. Le taux d'accroissement annuel de la population est de 2,2% en moyenne, elle est essentiellement composée de Bambaras, de Malinkés, de Peulhs, de Sarakolés. Toutes ces populations sont agro-pastorales et vivent en parfaite symbiose. L'Islam et le Christianisme sont beaucoup répandus.

### **2.4. Situation économique**

L'économie est essentiellement basée sur l'agriculture et l'élevage. L'arachide est la principale culture industrielle.





Légende : AT= accoucheuse traditionnelle

CS : centre de santé ; CSCOM : centre de santé communautaire

Source : Fond, communes du Mali Edition : Décembre 2007

**Figure 4:** localisation de La commune urbaine de Kita dans le cercle de Kita

### **3. Présentation du quartier de Yirimadio**

L'étude sera déroulée au centre de santé communautaire de Yirimadio en Commune VI du district de Bamako. Le quartier de Yirimadio est limité :

A l'Est par le village de Niamana ;

Au nord par Missabougou

Au Sud par le village de Sirakoro Méguetana ;

A l'Ouest par Banankabougou Faladié.

Avec une population de 17418 habitants en 2008(DNSI). La population est composée de Bambara, Peulh, Sonrhaï, Dogon, Sarakolé, Senoufo, Mianka, Bobo. La langue la plus parlée est le Bambara. Les principales activités menées par la population sont entre autres :

Le transport, le ménage, le commerce, L'agriculture, l'élevage et l'artisanat etc.

Yirimadio connaît un climat tropical de type soudanais caractérisé par une saison sèche (décembre –mai) et une saison pluvieuse (juin-novembre) qui correspond à la haute transmission du paludisme.

Le CSCom de Yirimadio a ouvert ses portes en 1997.

Les locaux du centre comprennent :

**Une unité de médecine** : qui comprend

-Deux salles de consultations ;

-Deux salles d'observations (homme et femme) ;

-Une salle de soins infirmiers ;

-Une salle de dépôt des médicaments ;

-Un magasin ;

-Une salle de conseil et dépistage (non fonctionnel occupé par l'infirmier major) ;

-Une toilette ;

-Un hangar ;

-Une terrasse.

Une maternité comprenant :

-Un bureau pour Sage –femme ;

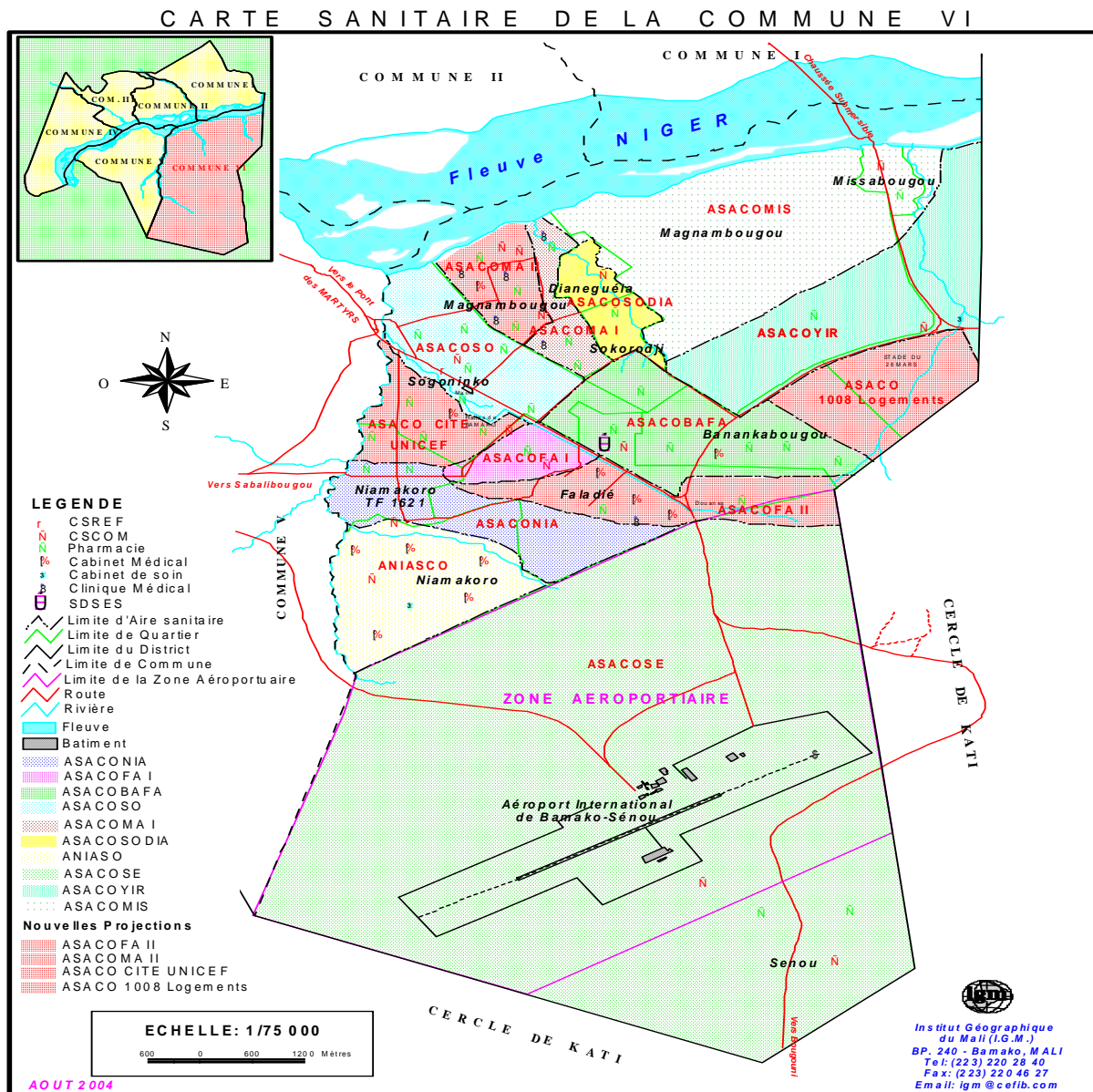
-Une salle de CPN, CPON, PF et PEV ;

-Une salle d'attente ;

- Une salle d'accouchement ;
- Une salle d'observation ;
- une salle de réunion ;
- Une salle de garde.
- Un couloir ;
- Un laboratoire
- Un hangar : utilisé pour les activités de vaccination, les séances de CCC (Communication pour le Changement de Comportement), de promotion nutritionnelle et de formation continue.
- Un bureau pour le gestionnaire.
- Un magasin pour le stockage des intrants.
- Un logement pour le gardien.
- Deux toilettes externes.

**Tableau II** : Présentation du personnel de Yirimadio : nombre, qualification, sexe, fonction.

QUALIFICATION	SEXE	FONCTION / RESPONSABILITE
2 médecins	m	directeur
4 sages femmes	f	maternité
4 infirmiers 1 <sup>er</sup> cycle	1m/3f	dispensaire maternité
1 gestionnaire	m	gestion
1gerant de dépôt	m	dépôt médicament
1 gardien	m	gardiennage
1 matrone	f	maternité
1 manœuvre	m	nettoyage
1 chauffeur	m	ambulancier
1aide soignante	f	dispensaire



**Figure 5 :** Carte Sanitaire de la commune VI (Source : institut géographique du MALI , aout 2004)

## **B-TYPE D'ETUDE ET PERIODE D'ETUDE**

### **1. Type d'étude**

Il s'agissait d'un essai clinique randomisé ouvert comparant un groupe de femmes soumises au TPI/SP et un autre groupe dépisté à l'aide du TDR et traité par l'association arthéméter-Luméfantrine.

### **2. Période d'étude**

La période de l'étude s'étalait de mai 2010 à octobre 2012.

### **3. Population d'étude**

Il s'agissait des primigestes et des secondigestes vues pendant leurs premières CPN au Centre de santé de référence de Kita et dans les centres de santé communautaire de la même localité (Lafiabougou, Makandiambougou ; Darsalam), de Yirimadio et celles vues au PMI de San.

### **4. Critères d'inclusion**

1. Première ou deuxième grossesse en cours
2. Terme de la grossesse compris entre 16 à 30 semaines déterminé par des mesures symphysio-fundales
3. Résider dans la zone d'étude (dans un rayon de 15 Km) avec l'intention d'y rester pendant la durée du suivi
4. Absence d'antécédents de prise de SP pendant la grossesse
5. Obtention du consentement éclairé en vue de participer à l'étude.

## **5. Critères de non inclusion**

2. Antécédent de sensibilité aux sulfonamides
3. SIDA clinique ou séropositivité connue au VIH
4. Maladie systémique en cours qui pourrait interférer avec l'interprétation des résultats de l'étude.

## **6. Taille de l'échantillon**

Le but de l'étude était de montrer que le traitement des cas positifs de paludisme au cours de la grossesse diagnostiqués par le TDR était aussi efficace que le TPI-SP recommandé par l'OMS. La revue de la littérature montre que chez les primigestes et secondigestes sous régime TPI-SP un faible poids de naissance (<2500g) existe chez environ 10% des nouveau-nés. Avec une puissance de 90% et un niveau de signification de 0,025%, nous pouvons mettre en évidence une différence de maximum 3% dans la proportion des nouveaux-nés avec petit poids de naissance chez les mères du groupe 2 en comparaison avec les mères du groupe 1. Aussi, 2000 femmes étaient approximativement nécessaires dans chaque groupe. L'inclusion de 2000 femmes dans chaque groupe donnera à l'étude une puissance de 90% et un niveau de significativité de 0,025 pour détecter une différence de 50g dans le poids moyen de naissance entre les groupes d'étude qui est la différence acceptée pour le changement de la politique. La taille de cette étude aura une puissance semblable pour détecter des différences de 0,2g/dl ou plus du taux d'hémoglobine entre les groupes. On estime à environ 10%-20% de perdus de vue avec des variations entre les différents sites. Ainsi, on se propose de recruter 2.500 femmes par groupe soit un total de 5000 femmes. Une expérience précédente indique qu'il est possible de recruter le nombre de femme exigé sur chaque site (approximativement 1.200 par pays) sur une période d'un an.

Au Mali, la taille de 1250 avait été envisagée au début de l'étude sur les sites de San et de Kita. Plus tard le site de Yirimadio a été associé à cause de la lenteur dans le recrutement.

## **7. Variables et Techniques de mesures**

### **a) Variables cliniques et techniques de mesure**

Les variables sociodémographiques et cliniques suivantes ont été déterminées à partir de l'interrogatoire et de l'examen clinique. Il s'agissait de: l'âge de la femme, le niveau d'instruction, le statut matrimonial, la gestité, la notion d'antécédents de paludisme, l'utilisation de moustiquaires, la prise d'antipaludiques, le nombre de CPN.

A ces variables s'ajoutaient en outre:

- La hauteur utérine était mesurée à l'aide d'un mètre ruban chez la femme enceinte en décubitus dorsal, en partant du bord supérieur du pubis au fond utérin suivant l'axe de l'utérus (unité de mesure = cm). Elle servait à l'estimation de l'âge de la grossesse.
- La température axillaire de la femme était mesurée à l'aide d'un thermomètre électronique bien placé dans le creux axillaire. La fièvre a été définie comme une température axillaire supérieure à 37,5°C.
- L'issue de la grossesse et la voie d'accouchement ont été obtenues à partir de l'observation.
- Le poids du nouveau-né était mesuré à l'aide d'un pèse-bébé très sensible (unité de mesure = g).

Le faible poids à la naissance était défini comme tout poids de la naissance inférieur à 2500 g.

La prématurité était mesurée par le score de Ballard

Le score de Ballard est une mesure anthropométrique réalisée sur le nouveau-né pour apprécier l'âge gestationnel et par conséquent la prématurité.

### **b) Variables biologiques et techniques de mesure.**

## **- Méthodes de laboratoire**

Des SOPs standards ont été développés pour la mesure de l'hémoglobine, la préparation des lames de goutte épaisse, l'utilisation des TDRs et la préparation des gouttes placentaires et des biopsies.

Taux d'hémoglobine: le taux d'hémoglobine était mesuré à partir des échantillons de sang prélevés au doigt grâce à l'HemoCue HB 301 (système HemoCue analyseurs, HemoCue, Anglom, Suède). Pour chaque femme, quatre mesures étaient réalisées selon les instructions du fabricant : à l'inclusion, à 32 à 34 semaines de grossesse (SA), à 38 SA (+/- 2 semaines), à l'accouchement ou peu après.

Goutte épaisse : - les gouttes épaisses et frottis minces étaient obtenues chez toutes les femmes à la présentation (première vue), à 38 semaines (+/- 2 semaines), à l'accouchement et au postpartum. En plus, les gouttes de sang étaient faites à chaque fois que la femme se présentait en visite imprévue pour paludisme. Les gouttes épaisses de sang étaient colorées avec du Giemsa à 2% pendant 30 minutes et lues par des microscopistes qualifiés sur chaque site. Les densités parasitaires étaient calculées en comptant le nombre de parasites asexués par champ de 200 leucocytes (ou par champ de 500 leucocytes, si le compte est <10 parasites/200 leucocytes), soit un compte de 8.000 leucocytes/ $\mu$ l. Une goutte épaisse était considérée comme négative si le compte de 100 champs ou plus ne révèle pas de parasite. Pour le contrôle de qualité, un échantillon aléatoire de 10% de goutte épaisse a été lu par les microscopistes d'un centre de référence déterminé. Ces résultats ont été utilisés pour Monitorer la lecture faite par les microscopistes individuels et de former ceux qui sont dans le besoin.

Tests de diagnostic rapide (TDRs) : Le choix des TDRs était basé sur les résultats de l'étude pilote en cours. Le même TDR était utilisé sur tous les sites. Les membres des équipes de recrutement ont été formés à l'utilisation des TDR par le PI local selon les instructions du fabricant.

Goutte épaisse placentaire et des biopsies :



Aussitôt après l'accouchement effectué par le personnel de l'équipe au centre de santé, les sages-femmes formées pour les besoins de l'étude se procuraient des échantillons de placenta qu'elles conservaient dans de l'eau saline normale stérile. Un lambeau du tissu placentaire (0,5cm<sup>2</sup>) était incisé au centre de la face maternelle du placenta en vue de préparer l'impression placentaire.

### **-Matériels d'examen**

-L'appareil à HemoCue®

- Microscope optique binoculaire marque OLYMPUS CX 35.

-Gants

- Chronomètre

-Coton hydrophile

- Râtelier

-Alcool 70°

-Papier hygiénique

-Vaccinostyles ou lancettes stériles

-Lames porte-objets

-Lames de bistouri

-Marqueur indélébile

-Boîte de collection OMS

-Poubelle

-Eau distillée

-Colorant de May Grunwald Giemsa

-Éprouvettes graduées à 10 et 100 ml

-Bac de coloration

Microscope optique

Huile d'immersion

Compteur

Calibreur

Micro cuvettes pour HemoCue®

Méthanol pour fixation des frottis.

## **8. Définition des variables**

**La gestité** : Etait défini comme étant le nombre total de grossesse contracté par une femme **La hauteur utérine** permettait d'estimer l'âge approximatif de la grossesse (premier ou deuxième trimestre).

La mesure de la **température** (température axillaire corrigée) chez la femme permettait de diagnostiquer les cas de fièvre si la température était supérieure ou égale à 99.5°F ou  $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$

**Le taux d'hémoglobine** était déterminé pour rechercher l'anémie chez la femme.

**L'anémie légère** a été définie d'après les recommandations de l'O.M.S. comme une valeur d'hémoglobine inférieure à 11 g/dl [78].

**Une anémie modérée** a été définie comme un taux d'hémoglobine compris entre 11 à 7 g/dl.

**Une anémie sévère** a été définie comme un taux d'hémoglobine inférieur à 7 g/dl.

**Le poids des nouveau-nés** était apprécié et le petit poids désignait des poids inférieurs à 2500g à la naissance.

**L'âge gestationnel** à l'accouchement était estimé par le Ballard ;

L'examen du nouveau-né permet de donner l'âge approximatif de la grossesse à partir d'un score appelé score de Ballard.

**La parasitémie** : la parasitémie a été définie par une goutte épaisse positive avec au moins un parasite de *Plasmodium falciparum* par mm<sup>3</sup> de sang. Elle a été recherchée au niveau du sang périphérique chez la femme à l'inclusion, à l'accouchement, au niveau du placenta et sur le sang du cordon ombilical.

## **9. Procédures d'inclusion et du suivi**

Un profil schématique de l'étude est illustré dans **le tableau III** sur le schéma 1. Toutes les femmes enceintes ont été recrutées pendant les consultations prénatales sur les sites d'étude sur une période d'un an. Les sages-femmes ont été formées par les investigateurs principaux (PIs) sur les différents sites. Le processus de recrutement a été supervisé par le PI.

### **➤ Visite 0 : Enrôlement des femmes à l'étude**

Les activités conduites lors de cette première visite anténatale ont consisté à :

- proposer aux femmes venant en CPN de participer à l'étude si elles le désiraient ;
- obtenir le consentement verbal pour le dépistage des femmes qui acceptent de participer à l'étude ;
- dépister toutes les femmes enceintes en utilisant les critères d'inclusion et de non inclusion
- obtenir deux copies du consentement écrit éclairé des femmes remplissant les critères d'inclusion.

- randomiser les femmes enceintes incluses dans l'un des deux bras. La randomisation a été faite par block de 10 dans l'un des bras de l'étude selon une liste générée par l'ordinateur : SP-TPI standard pour le groupe 1, sélection/dépistage des cas positifs par TDR et traitement par le Coartem pour le groupe 2.
- évaluer toutes les femmes enceintes sur le plan clinique et obstétrical.
- obtenir des échantillons de sang au début de l'étude pour la détermination du taux d'hémoglobine, la recherche des plasmodies (GE et FM) et pour des études moléculaires à partir des confettis- doter toutes les femmes d'une MILDA et leur expliquer le mode d'utilisation.
- donner à chaque femme une réserve prophylactique mensuelle en comprimés de fer et d'acide folique (0,4mg) pré-emballés.
- diagnostiquer l'infection palustre par les TDRs chez les femmes dans le groupe 2 et traiter celles qui sont positives avec du Coartem.
- donner aux femmes du groupe 1 de la SP selon les recommandations standard de l'OMS.
- donner l'information sur la période des prochaines visites programmées.
- Traiter le paludisme clinique à l'enrôlement: Lorsqu'une femme éligible avait de la fièvre (température axillaire à 37,5 °C ou plus) et des signes et symptômes du paludisme à l'enrôlement, elle était randomisée entre les deux bras de traitement comme les autres femmes. Elle était dépistée par le TDR et était traitée au coartem si positive, si elle était dans le groupe DTDR, cela constitue une intervention. Mais si elle est dans le groupe TPIg, elle prenait le coartem et la SP à la prochaine visite prénatale. Si le TDR est négatif, elle recevait la SP, mais sans antipaludiques si elle était dans le groupe DTDR.

### ➤ **Visites 1&2 : Visites prénatales programmées**

Les femmes ont été invitées à revenir au centre à 24-26 et 32-34 semaines de gestation tel que spécifier par les visites de CPN normales. Au cours de ces visites de suivi, les activités suivantes ont été entreprises :

- Administration de soins prénataux de routine ;
- Sensibilisation sur l'importance de l'utilisation des MILDA ;
- Remise aux femmes la quantité nécessaire de fer et d'acide folique jusqu'à la visite suivante.
- Les femmes du groupe 2 étaient dépistées par TDR et traitées avec le coartem en cas de parasitémie positive.
- Prélèvement de sang chez toutes les femmes pour la recherche des plasmodies et pour les études moléculaires ;
- Les femmes du groupe 1 recevaient une dose de SP avec un maximum de 3 doses pendant la grossesse ;
- Information sur la prochaine visite de suivi ;

Toutes les femmes présentant un antécédent de fièvre lors de la visite imprévue étaient testées pour le paludisme en utilisant un TDR. Si le test était positif, les femmes recevaient le coartem. Mais si une femme avait reçu le coartem dans les 4 semaines avant la visite imprévue dont la goutte à été positive on lui donnait de la quinine en raison de 30 mg/kg/jour en doses divisées pendant 5 jours.

### ➤ **Visite 3 : visite d'évaluation**

Au cours de cette visite d'évaluation additionnelle, les activités suivantes ont été menées :

- Administration de soins prénataux de routine à toutes les femmes enceintes et leur sensibilisation par rapport à l'importance de l'utilisation des MILDA ;
- Remise de fer et d'acide folique aux doses indiquées suffisantes avant la prochaine visite prénatale programmée.
- Prélèvement de sang pour la détermination du taux d'hémoglobine, la recherche des plasmodies et pour les études moléculaires.

- Injonction aux femmes de venir accoucher au centre de santé.
- 

#### ➤ **Visite 4 : Accouchement**

Pour les femmes qui venaient accoucher à l'hôpital, les activités suivantes ont été menées :

- Prélèvement de sang pour la détermination du taux d'hémoglobine, la recherche des plasmodies au niveau du sang périphérique et au niveau du cordon ombilical et pour les études moléculaires ; Prélèvement du sang au niveau du placenta chez toutes les femmes pour la recherche des plasmodies ;
- Procéder à la biopsie placentaire chez toutes les femmes ;
- Enregistrer les poids de naissance de tous les nouveaux nés ; Déterminer le score de Ballard de tous les nouveaux nés ; Examiner les nouveaux nés à la recherche d'anomalies congénitales ;

Quand l'accouchement avait lieu en dehors du centre de santé, on procédait au prélèvement du sang pour la détermination du taux d'hémoglobine, la recherche des parasites dans le sang périphérique. Pour toutes les femmes, nous confectionnons des confettis dans les 7 jours suivant l'accouchement. Nous enregistrons aussi le poids de tous les nouveaux nés dans les 7 jours qui suivaient l'accouchement.

#### ➤ **Visite 5 : Suivi Post natal**

A 6 semaines après accouchement, une visite a été rendue à toutes les femmes et les activités suivantes ont été menées :

- Evaluation de l'état de santé de toutes les conditions des mères et de leurs bébés en recherchant les anomalies congénitales ;
- Prélèvement de sang pour la détermination du taux d'hémoglobine, la recherche des parasites dans le sang périphérique et la confection des confettis.

**Tableau III** : Programme de suivi des visites prénatales.

<b>PROCEDURE DE L'ETUDE</b>	<b>Calendrier de suivi des visites</b>						
	Visite 0	Visite 1 (24-26 SA)	Visite 2 (32-34 SA)	Visite 3 (38sem aine +/-2 SA)	Visite 4 (Accouc hement	Visite 5 (postpa rtum)	Visite imprévue
Evaluation de l'éligibilité de femme	X						
Obtention du consentement éclairé	X						
Randomisation des femmes éligibles aux bras de traitement	X						
Collection des données démographiques, médicales et obstétricales (Antécédent et examen physique)	X						
Evaluation des symptômes	X	X	X	X	X	X	X
Test de TDRs pour le paludisme & traitement	X	X	X			X	X
Provision de SP IPTp	X	X	X				
confection des gouttes épaisses et frottis pour microscopie	X	X	X	X	X	X	X

Préparation des papiers filtre pour confettis	X	X	X	X	X	X	X
Evaluation du niveau d'Hb	X			X	X		
Evaluation de l'incidence des AEs liés au médicament		X	X	X	X		X
Collecte des biopsies placentaires pour impression et goutte épaisse et histologie					X		
Enregistrement du FPN					X		
Evaluation de l'âge gestationnel avec le score de Ballard					X		
Examen du NNE et enregistrer les anomalies congénitales					X		
Evaluation de l'issue néonatale et maternelle						X	

### ➤ **Évaluation des événements adverses**

Au cours de l'étude, tout évènement adverse (EAs) qui s'était produit était enregistré de façon appropriée, géré et rapporté. Pour s'assurer et enregistrer un éventuel effet secondaire indésirable lié ou non à la prise de l'anti malarique, les femmes étaient encouragées à rapporter tout évènement qui s'était produit après l'ingestion des médicaments de l'étude, même si cela n'avait apparemment pas de rapport avec le traitement de l'étude. Par



ailleurs, les sages-femmes notaient tous les événements liés à l'issue de la grossesse tels que les fausses couches, l'avortement spontané (<28 semaines), les morts nés (>28 semaines) ou toute malformation congénitale. Un clinicien confirmait la malformation congénitale à travers un examen médical et l'enregistrait. Un SOP décrivait les procédés et guides d'enregistrement, de gestion et de report des EAs et EAS pour les essais cliniques selon les guides mis en place par le Consortium MIP. Les SOP définissaient clairement ce qui constituait un événement adverse et évaluaient la relation de causalité et la survenue attendue.

## **10. Saisie, analyse des données et test statistique**

-Nous avons utilisé le teleform (Cardiff Software Inc., Vista CA), une nouvelle technologie optique utilisant le scanner pour la saisie des données enregistrées sur les cahiers d'observation. Ce système était branché à un ordinateur pour stocker les données. Les mêmes formulaires de report des données (CRFs) pré-imprimés étaient utilisés dans tous les sites pour le report des données à l'inclusion et au cours du suivi. Tous les CRFs ont été reçus et enregistrés par l'équipe de gestion des données. Une fois que les données étaient scannées par le logiciel teleform, elles étaient classées et organisées de façon appropriée pour faciliter leur gestion.

-Le logiciel SPSS (version 21) et le Stata (version 12) ont été utilisés pour l'analyse des données.

- Les tests statistiques utilisés ont été ceux du test de  $\chi^2$  (Comparant les proportions des deux groupes de traitement) et le test de Mac Nemar.

## **11. Aspects Ethiques**

Le protocole de l'étude a été soumis et approuvé par les comités d'éthique de l'Ecole d'hygiène et de Médecine tropicale de Londres, et celle de la faculté de Médecine de Pharmacie et Odontostomatologie du Mali.

Le consentement éclairé des femmes âgées de 18 ans ou plus a été obtenu, ainsi que l'assentiment de celles qui avaient moins de 18 ans et non mariées. Les femmes de moins de 18 ans mais mariées ont donné leur consentement en tant que mineures responsables.

Au besoin, les parents ou les accompagnants des femmes avaient témoigné par leurs signatures.

Les femmes ont été informées des objectifs et des contraintes de l'étude. Les informations recueillies sur chaque femme ont été transcrites dans un dossier portant un numéro d'identification qui garantissait l'anonymat. Les dossiers des participantes étaient confidentiels, rangés dans une armoire à clé dont l'accès était uniquement réservé à l'équipe de recherche.

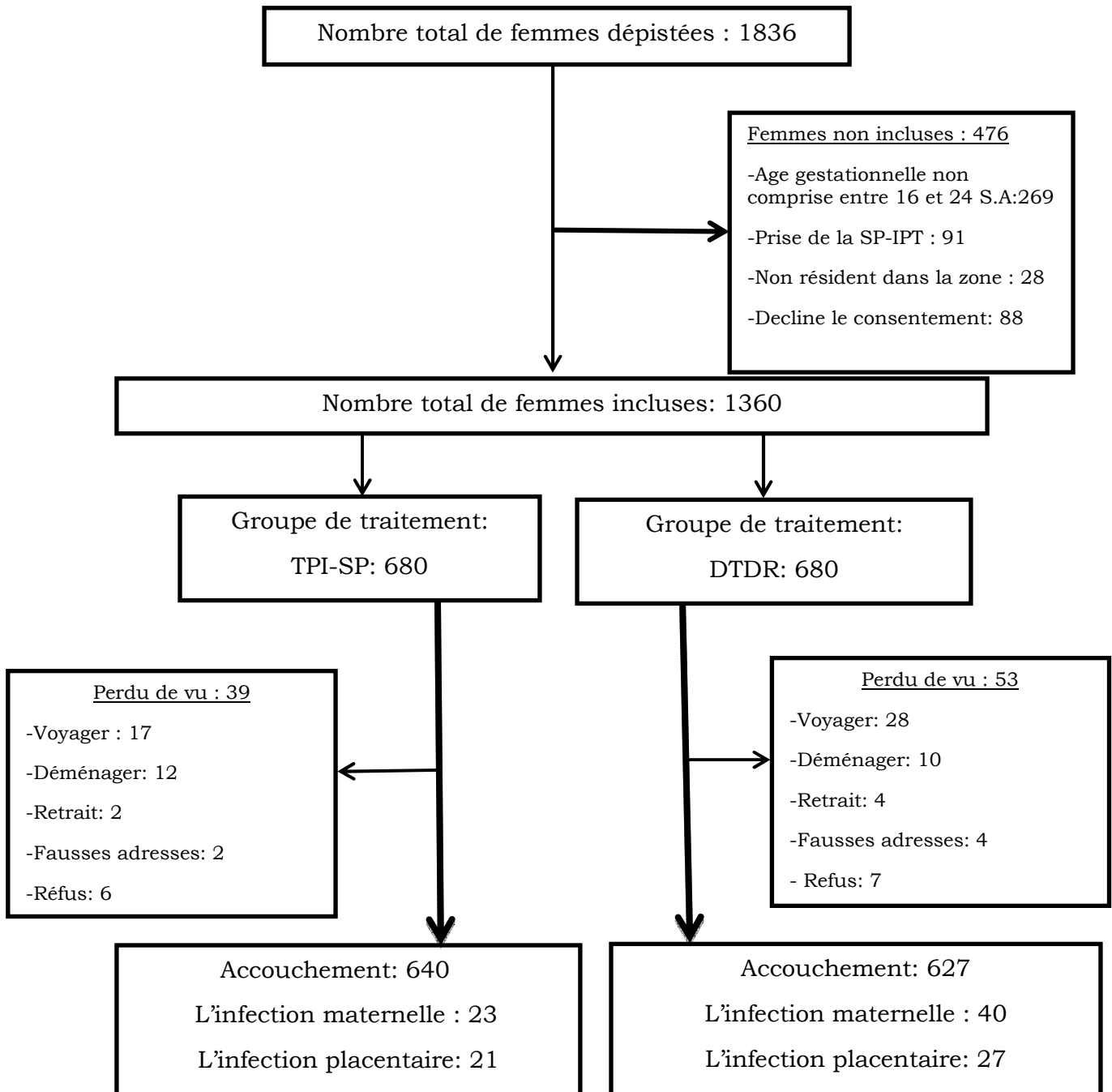
## **12. Les risques et bénéfices de l'étude**

**12.1. Les risques** La piqûre au bout du doigt avec le vaccinostyle pendant quelques secondes à la recherche de parasites occasionnait une douleur légère ou une infection du doigt qui était minimisée par le respect strict des bonnes pratiques cliniques.

**12.2. Les bénéfices de participation à l'étude** Les volontaires enrôlées dans cette étude ont bénéficié d'une bonne surveillance de leur inclusion jusqu' à leur sortie de l'étude. Elles ont reçu gratuitement tous les soins médicaux nécessaires pour leur état de santé.

**LES CONSENTEMENTS SE TROUVENT DANS LES ANNEXES.**

## V-RESULTATS



**FIGURE 6:** Schéma des participantes à l'étude à San, Kita et Yirimadio

**Tableau IV: Caractéristiques sociodémographiques des gestantes en fonction du bras de traitement à l'inclusion**

Groupe de traitement	TPI (N=640) n (%)	DTDR (N=627) n (%)	TOTAL N=1267	Valeur p
<b>Caractéristiques</b>				
<b>Age (ans)</b>				
Moyen (SD)	19,50 (3,13)	19,31 (3,42)	19,4 (3,28)	
<20	400 (48,02)	433 (51,98)	833	0,298
≥20	280(53,13)	247(46,87)	527	0,066
<b>SITE</b>				
Asacoyir	160(50)	160(50)	320(100)	
Kita	240(50)	240(50)	480(100)	1,00
San	280(50)	280(50)	560(100)	
<b>Statut matrimonial</b>				
Mariée	584 (86,0)	568 (83,5)	1152 (84,8)	
Célibataire	94 (13,8)	109 (16,0)	203 (14,9)	0,344
Divorcée	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)	
Veuve	0 (00)	2 (0,3)	2 (0,1)	
<b>Niveau d'éducation</b>				
Aucun	223 (32,8)	213 (31,4)	436 (32,1)	
Primaire	325 (47,9)	336 (49,5)	661 (48,7)	0,900
Secondaire	118 (17,4)	119 (17,5)	237 (17,5)	
Tertiaire	13 (1,9)	11 (1,6)	24 (1,8)	
<b>Occupations</b>				
Femme au foyer	370 (54,4)	341 (50,1)	711 (52,3)	
Cultivatrice	11 (1,6)	8 (1,2)	19 (1,4)	
Commerçante	47 (6,9)	61 (9,0)	108 (7,9)	0,314
Ouvrière	5 (0,7)	3 (0,4)	8 (0,6)	
Autres	247 (36,3)	267 (39,3)	514 (37,8)	
NOTES : <b>TPI</b> : traitement préventif intermittent ; <b>DTDR</b> : dépistage au test diagnostic rapide ; <b>p</b> : probabilité ; <b>SD</b> : déviation standard				

L'observation de ce tableau montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les groupes de traitement par rapport aux caractéristiques sociodémographiques (P>0.05).

**Tableau V: Caractéristiques biologiques et cliniques des gestantes en fonction du bras de traitement à l'inclusion**

<b>Caractéristiques</b>	<b>TPI (N : 640) n (%)</b>	<b>DTDR (N : 627) n (%)</b>	<b>TOTAL N=1267</b>	<b>p</b>
<b>Température en °c</b>				
Moyen(SD)	36,51(0,51)	36,49(0,50)	36,50(0,50)	0,52
<37,5	662(49,70)	670(50,30)	1332(97,94)	
>37,5	18(2,65)	10(1,47)	28(2,06)	0,13
<b>Gestité</b>				
Age gestationnel moyen(SD)	24,43 (2,95)	24,44 (3,05)	24,44 (2,99)	0,978
Primi-geste	275 (51,40)	260 (48,60)	535 (100)	
Secondi-geste	405 (49,09)	420(50,91)	825(100)	0,41
<b>Parité</b>				
Nullipare	432 (49,48)	441 (50,52)	873 (100)	0,41
Primipare	248 (50,92)	239 (49,08)	487(100)	
<b>Utilisation MII</b>				
Utiliser	422 (79,62)	396 (77,34)	818(78,50)	0,371
Non utiliser	108(20,38)	116(22,66)	224(21,50)	
<b>Taux d'hémoglobine</b>				
Moyen (SD)	10,51 (1,51)	10,64 (1,52)	10,58(1,51)	0,118
Anémie	404 (50,31)	399 (49,69)	803 (59,0%)	0,78
Anémie sévère	32 (4,72)	29 (4,28)	61 (4,50)	0,69
<b>Parasitémie maternelle</b>				
MGDP* (95%d'IC)	993,51(779,71-1265,92)	1042,23(811,39-1338,75)	1017,35(855,51-1209,82)	0,467
Goutte épaisse (+)*	164 (24,15)	161 (23,71)	325 (23,93)	0,85

NOTES : **TPI**: traitement préventif intermittent ; **DTDR** : dépistage au test diagnostic rapide ; **p** : probabilité ; **SD** : déviation standard ; **MII** : moustiquaire imprégnée d'insecticide ; **IC** : intervalle de confiance

L'observation de ce tableau montre qu'il n'y a pas de différence statistique significative entre les groupes de traitements par rapport aux caractéristiques cliniques et biologiques ( $p > 0.05$ ).

**Tableau VI : Comparaison des groupes de traitement par rapport à la survenue de L'infection maternelle périphérique**

<b>Goutte épaisse</b>	<b>TPI (N : 640) n (%)</b>	<b>DTDR (N : 627) n (%)</b>	<b>TOTAL N=1267</b>	<b>p</b>
<b>Goutte épaisse (+)</b>	23 (3,6%)	40 (6,4%)	63(5,0%)	0,023
<b>Goutte épaisse (-)</b>	617 (96,4%)	587 (93,6%)	1204(95,0%)	

La prévalence de l'infection maternelle périphérique était significativement plus élevée dans le groupe DTDR (6,4%) que dans le groupe TPI (3,6%) (p=0,023).

Ce résultat comparé à la prévalence de l'infection périphérique à l'inclusion (23,9%) montre un MacNemar significatif (P<0,001).

**Tableau VII : Comparaison des groupes de traitement par rapport à la survenue d'infection placentaire à l'accouchement.**

<b>Goutte épaisse</b>	<b>TPI (N : 640) n (%)</b>	<b>DTDR (N : 627) n (%)</b>	<b>TOTAL N=1267</b>	<b>P</b>
<b>GE(+)</b>	21(3,3%)	27(4,4%)	48(3,8%)	0,336
<b>GE(-)</b>	613(96,7%)	593(95,6%)	1206(96,2%)	

La survenue de l'infection placentaire à l'accouchement ne variait pas significativement d'un groupe de traitement à l'autre (p=0,336).

**Tableau VIII : Comparaison de la survenue de l'infection placentaire à l'accouchement dans les groupes de traitement selon la classe d'âge.**

Age			TOTAL N=1266	P
	TPI (N : 640) n (%)	DTDR (N : 626) n (%)		
Age<20ans	12(3,2%)	16(4,0%)	28(3,6%)	0,53 7
Age≥20ans	9(3,4%)	11(4,9%)	20(4,1%)	0,42 6

L'analyse de ce tableau montre qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative dans la survenue de l'infection placentaire à l'accouchement entre les deux groupes de traitement femmes âgées de plus de 20 ans que chez celles de moins de 20 ans ( $p>0,05$ ).

**Tableau IX: Variation de la survenue de l'infection placentaire à l'accouchement dans les deux groupes de traitement selon la parasitémie a l'inclusion**

Groupe de traitement	TPI (N : 640) n (%)	DTDR (N : 626) n (%)	TOTAL N=1266	P
<b>Infection placentaire</b>				
GE(+)	8(5,3%)	4(2,8%)	12(4,1%)	0,295
GE(-)	13(2,7%)	23(4,7%)	36(3,7%)	0,087

Il ressort de l'analyse de ce tableau que la survenue de l'infection placentaire à l'accouchement était comparable entre les deux groupes de traitement chez les femmes parasitées ou non à l'inclusion ( $p>0,05$ ).

**Tableau X : Comparaison des groupes de traitement par rapport à la survenue de l'infection placentaire à l'accouchement selon l'anémie à l'inclusion.**

<b>Anémie</b>	<b>TPI (N : 640) n (%)</b>	<b>DTDR (N : 626) n (%)</b>	<b>TOTAL N=1266</b>	<b>P</b>
<b>Présence d'anémie</b>	13(3,5%)	12(3,3%)	25(3,4%)	0,882
<b>Absence d'anémie</b>	8(3,1%)	15(5,9%)	23(4,4%)	0,121

L'analyse de ce tableau montre que la survenue de l'infection placentaire à l'accouchement n'était pas liée au groupe de traitement que les femmes soient anémiées ou non à l'inclusion, ( $p>0,05$ ).

**Tableau XI : Comparaison des groupes de traitement par rapport à la survenue de l'infection placentaire à l'accouchement selon la gestité.**

<b>Gestité</b>	<b>TPI (N : 640) n (%)</b>	<b>DTDR (N : 626) n (%)</b>	<b>TOTAL N=1266</b>	<b>P</b>
<b>Primigestes</b>	14(3,7%)	17(4,4%)	31(4,0%)	0,598
<b>Secondigestes</b>	7(2,7%)	10(4,2%)	17(3,4%)	0,376

L'observation de ce tableau montre qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement quant à la survenue de l'infection placentaire à l'accouchement aussi bien chez les primigestes que chez les secondigestes ( $p>0,05$ ).



**Tableau XII : Comparaison des groupes de traitement par rapport à la survenue de l'infection placentaire à l'accouchement selon la prématurité.**

<b>Prématurité</b>	<b>TPI (N : 640) n (%)</b>	<b>DTDR (N : 626) n (%)</b>	<b>TOTAL N=1266</b>	<b>P</b>
<b>Prématurité</b>	0(0,0%)	3(16,7%)	3(10,0%)	0,136
<b>Pas de prématurité</b>	19(3,3%)	22(3,9%)	41(3,6%)	0,559

La survenue de l'infection placentaire à l'accouchement ne variait pas dans les deux bras de traitement que les bébés soient prématurés ou non ( $p>0,05$ ).

**Tableau XIII : Comparaison des groupes de traitement par rapport à la survenue de l'infection périphérique maternelle selon la classe d'âge.**

<b>Age</b>	<b>TPI (N : 640) n (%)</b>	<b>DTDR (N : 627) n (%)</b>	<b>TOTAL N=1267</b>	<b>P</b>
<b>Age&lt;20ans</b>	14(3,7%)	22(5,5%)	36(4,6%)	0,236
<b>Age≥20ans</b>	9(3,4%)	18(8,0%)	27(5,5%)	0,029

Chez les femmes d'âge  $\geq 20$  ans la prévalence de l'infection périphérique à l'accouchement était significativement plus élevée dans le groupe DTDR (8,0%) que dans le groupe TPI (3,4%), ( $p=0,029$ ). En revanche chez les femmes de moins de 20 ans, les prévalences étaient comparables dans les deux groupes de traitement ( $p=0,236$ ).

**Tableau XIV : Comparaison des groupes de traitement par rapport à la survenue de l'infection périphérique maternelle à l'accouchement selon la gestité**

Gestité	Groupe de traitement		TOTAL (N : 1267)	p
	TPI (N : 640) n (%)	DTDR (N : 627) n (%*)		
<b>Primigestes</b>	14(3,7)	20(5,2)	34(4,4)	0,303
<b>Secondigestes</b>	9(3,5)	20(8,3)	29(5,8)	0,022

Chez les secondigestes, la prévalence de l'infection périphérique maternelle était significativement plus élevée dans le groupe DTDR (8,3%) que celle du groupe TPI (3,5%), ( $p=0,022$ ); Toutefois, les prévalences restent comparables dans les deux groupes de traitement chez les primigestes, ( $p>0,05$ ).

**Tableau XV : Comparaison des groupes de traitement par rapport à la survenue de l'infection placentaire à l'accouchement selon l'utilisation des moustiquaires imprégnés d'insecticides (MII).**

MII	TPI (N : 503) n (%)	IST (N : 473) n (%)	TOTAL (N : 976)	Valeur p
<b>Utilisation de MII</b>	10 (2,5)	10 (2,8)	20(2,6)	0,826
<b>Non utilisation de MII</b>	2 (1,9)	6 (5,5)	8 (3,8)	0,178

- L'analyse de ce tableau montre que l'utilisation des moustiquaires imprégnées n'influe pas significativement sur l'infection placentaire quel que soit le groupe de traitement ( $p > 0,05$ ).

**Tableau XVI : Comparaison des groupes de traitement par rapport à la survenue de l'infection périphérique à l'accouchement selon l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII).**

<b>MII</b>	<b>TPI (N :) n (%)</b>	<b>IST (N :) n (%)</b>	<b>TOTAL</b>	<b>p</b>
<b>Utilisation de MII</b>	12 (3,0)	17 (4,7)	29 (3,8)	0,225
<b>Non utilisation de MII</b>	3 (2,9)	7 (6,3)	10 (4,7)	0,240

L'infection périphérique à l'accouchement était comparable dans les deux groupes de traitement que les femmes enceintes utilisent ou non des moustiquaires imprégnées d'insecticides ( $p > 0,05$ ).

## • Discussion

### **Méthodologie :**

Un essai clinique randomisé ouvert a été utilisé dans cette étude pour minimiser les biais pouvant déboucher sur une conclusion erronée entre les deux bras de traitement par rapport aux paramètres de jugement. Bien que le nombre de visites mensuelles soient également réparties entre les deux groupes de traitement pendant le suivi, l'aveugle était maintenu par les investigateurs pendant toute la période de lecture des lames. En vue d'assurer une plus grande fiabilité des résultats entre les deux groupes de traitement.

### **Caractéristiques des femmes à l'inclusion**

Dans les deux groupes de traitement, les femmes enceintes présentaient des caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques comparables (**Tableau I et II**), ce qui témoigne de la randomisation parfaite des participantes dans les deux bras de traitement à l'inclusion.

### **L'infection maternelle**

L'étude a enregistré plus de cas d'infection maternelle périphérique dans le groupe de DTDR que dans le groupe TPI ( $p=0,023$ ). Une telle observation témoigne d'une plus grande efficacité du TPI sur la parasitémie périphérique maternelle que le DTDR. De parasitémie comparable à l'inclusion, la différence entre les deux groupes de traitement à l'accouchement pourrait s'expliquer par la protection offerte par la SP ayant une durée d'action prophylactique post traitement pouvant aller à 6 semaines [89]. Le TPI à la SP ayant cette capacité de prévenir les nouvelles infections offre plus d'avantages que le DTDR qui ne s'applique qu'aux cas positifs détectés tout en utilisant l'Arthéméter-Luméfantrine ayant une durée de protection post thérapeutique plus courte que la SP [89]. Il faut cependant souligner qu'il existe très peu d'études relatives à la stratégie DTDR chez la femme enceinte. Une étude réalisée au Ghana en 2010 a comparé le TPI-SP au DTDR

utilisant la SP et l'artésunate-amodiaquine pour le traitement des cas positifs après dépistage [90]. Si dans notre étude, le TPI-SP était plus efficace que le DTDR sur l'infection périphérique maternelle, l'étude réalisée au Ghana n'a pas permis de noter de différence significative entre le TPI-SP et le bras DTDR [90]. Nos résultats ne concordent pas non plus avec ceux de Traoré et *al*, réalisés à Kalifabougou [91] où les deux stratégies étaient comparables. Ces auteurs ont également utilisé l'Arthéméter-Luméfantrine pour le traitement des cas positifs chez les femmes du groupe DTDR comme ce fut le cas dans notre étude. Cependant il faut signaler que la taille de leur échantillon était inférieure (234) à la nôtre (1360).

Dans notre étude, l'efficacité entre les deux bras de traitement sur l'infection périphérique maternelle variait significativement en fonction du nombre de grossesses et de l'âge des femmes enceintes. En effet les femmes du groupe TPI-SP étaient significativement moins infectées que celles du groupe DTDR notamment chez les femmes de 20 ans et plus ( $p=0,029$ ) et chez les secondigestes ( $p=0,022$ ). Dans la littérature les primigestes et les femmes plus jeunes sont plus susceptibles au paludisme que les secondigestes et les femmes plus âgées [92]. Aussi, dans l'étude de Traoré et *al* à kalifabougou [91], les observations sont en faveur d'une comparabilité des deux stratégies quel que soit la gestité. Les groupes de traitement restaient par ailleurs comparables que les femmes aient utilisé ou non des moustiquaires imprégnées d'insecticide.

L'étude a également démontré une réduction significative de la prévalence de la parasitémie périphérique maternelle de l'inclusion (23,9%) à l'accouchement (5,0%) ( $P\text{-MacNemar} < 0,001$ ). Il en découle que une efficacité des deux stratégies sur l'infection périphérique maternelle étant donné une réduction significative de la prévalence de l'infection dans chacun des bras de traitement ( $P\text{-MacNemar} < 0,001$  pour IPTg et  $P\text{-MacNemar} < 0,001$  pour DTDR).

## **Infection placentaire**

Nous avons observé une prévalence globale de 3,8% d'infection placentaire. Celle-ci se rapprochait de la prévalence de l'infection maternelle qui était de 5,0%. Cependant dans l'étude réalisée à Kalifabougou, 9,7% d'infection placentaire ont été enregistrées ( $p < 0,001$ ) [91]. Cette prévalence relativement basse comparée à celle des essais cliniques précédemment conduits au Mali sur le TPI-SP [93,94] pourrait s'expliquer d'une part par la distribution de MII à toutes les femmes du protocole depuis leur inclusion, et d'autre part par la faible intensité de la transmission dans le site de Bamako où la prévalence de l'infection était de 1,6%. Aussi, la prévalence de l'infection placentaire obtenue dans le groupe TPI-SP était statistiquement plus faible comparée à celle observée dans d'autres études réalisées au Mali [94] et ailleurs [95,96]. Toutefois, ces études portaient sur le risque de d'infection placentaire chez les femmes soumises à deux doses comparées à celles n'ayant pas pris de SP. Le faible taux de prévalence obtenue pourrait s'expliquer par la courte période comprise entre l'administration de la dernière dose de SP et l'accouchement des femmes. A cela on pourrait ajouter l'efficacité de la SP sur les parasites placentaires. En effet dans une étude réalisée récemment au Mali sur les sites de Kita et de San, le niveau de la résistance à la SP lors du TPI s'élevait à 0,8% sur 268 femmes enceintes parasitées vues à la CPN. Aussi d'autres études réalisées au Mali chez les enfants révélaient des niveaux de résistance *in vivo* de moins de 10% [97,98]. La baisse significative de la prévalence de l'infection placentaire n'a pas été observée en fonction de la gestité, de l'âge des femmes enceintes, du niveau d'utilisation des MII ou selon la l'infection maternelle périphérique à l'inclusion. Une observation semblable avait été faite par Traoré et *al* à Kalifabougou [91] en zone soudano-guinéenne où la transmission est plus intense comparée à deux de nos sites (San et Bamako).

## **Intérêt en santé publique des deux stratégies de prévention**

Au regard des résultats, les deux stratégies de prévention sont toutes efficaces même si le TPIg se distinguait du DTDR sur l'infection maternelle périphérique. Cependant le DTDR a l'avantage de détecter l'antigène parasitaire circulant aussi bien du sang périphérique maternel que placentaire avant l'accouchement et de traiter les cas de paludisme après dépistage. Il s'en suit une faible pression médicamenteuse que pourrait engendrer le TPIg à la SP et une réduction du risque de résistance des parasites à ce médicament qui demeure jusqu'ici la seule molécule disponible dans la prévention du paludisme chez la femme enceinte en Afrique au sud du Sahara [99]. Cet avantage du DTDR est davantage perceptible dans les zones de faible transmission palustre et dans certains pays d'Afrique de l'Est où la résistance à la SP croit à des proportions inquiétantes [100,101 ,102]. Cependant dans les zones de forte transmission du paludisme, le TPIg est préférable au DTDR à cause de la possibilité des réinfections assez fréquentes. L'utilisation du DTDR occasionnerait plusieurs traitements chez la même femme surtout pendant la saison des pluies où la transmission est maximale.

## **VI-Conclusion et Recommandation**

### **✚ Conclusion**

La prévalence de l'infection périphérique maternelle était plus élevée dans le groupe DTDR que dans le groupe TPIg mais uniquement chez les femmes âgées de 20 ans et plus et chez les secondigestes ; Une réduction significative de la parasitémie périphérique maternelle a été observée de l'inclusion à l'accouchement de façon générale mais également à l'intérieur de chaque groupe de traitement. Cette étude fait en outre ressortir qu'en dépit des résultats comparables des deux stratégies sur l'infection placentaire, le TPIg était plus efficace sur l'infection maternelle périphérique que le DTDR.



## **Recommandations**

Au regard des résultats obtenus par les deux stratégies, nous préconisons le DTDR comme stratégie alternative pour remplacer le TPIg dans la prévention de l'infection palustre maternelle et placentaire en zones de faible transmission palustre comme le Nord du Mali et les zones urbaines. En revanche, compte tenu des avantages que procurerait le TPIg dans le traitement de l'infection maternelle périphérique, cette stratégie pourrait être réservée aux zones de forte transmission (Sud et Sud-ouest du Mali), de transmission modérée (Région de Ségou, Mopti, Koulikoro) et dans les zones de barrage (Niono, Markala, Sélingué) où la transmission du paludisme est bimodale.

## VII-REFERENCES

**1-OMS . Révisé en Janvier( 2010).**

Aide mémoire N° 94.

**2-Gentilini M. (1993)**

Médecine Tropicale : in Paludisme. 5<sup>ème</sup> édition, Paris. Flammarion  
Médecine-sciences pp 91-122.

**3-Bronner U, Divis PC, Farnet A, Singh B. (2009)**

Swedish traveller with *Plasmodium Knowlesi* malaria after visiting Malaysian Borneo. Malar J. 16, 8:15.

**4-OMS (1992)**

Stratégie mondiale de lutte Antipaludique. Conférence ministérielle sur le paludisme.

Amsterdam,92.3 :1-26

**5-WORLD MALARIA RAPORT (2011)**

[www.who.int/malaria/world\\_malaria\\_report\\_2011/fr](http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2011/fr). visité le 03 juin 2013.

**6-MEDECINE TROPICALE (1985)**

Marc Gentilini. *Flammarion Médecine - Sciences* 3<sup>ème</sup> édition 1982, 4<sup>ème</sup> tirage.

**7-World Malaria Report (2008).** Page: 87- 89. (Le 21/Fév/2009).

<http://malaria.who.int/wmr2008/malaria2008.pdf>

**8-Annuaire Statistique du Mali (2011)**

([http://instat.gov.ml/documentation/ANNUAIRE\\_2011.pdf](http://instat.gov.ml/documentation/ANNUAIRE_2011.pdf)) consulte le 17/08/2013

**9-Desai, M., ter Kuile, F. O., Nosten, F., McGready, R., Asamoah, K., Brabin, B. & Newman, R. D. (2007)** Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *The Lancet infectious diseases*, 7:93-104.

**10-DELLICOUR, S., TATEM, A. J., GUERRA, C. A., SNOW, R. W. & TER KUILE, F. O. (2010).**

Quantifying the number of pregnancies at risk of malaria in 2007: a demographic study. *PLoS Med*, 7, e1000221.

**11- WHITTY, C. J., EDMONDS, S. & MUTABINGWA, T. K. (2005).**

Malaria in pregnancy. *Bjog*, 112, 1189-95

**12-DEMBELE.R THESE (2010)**

Paludisme pendant la grossesse en zone urbaine cas du centre de santé de référence de la commune IV du district de Bamako NO :68

**13- RBM (Roll Back malaria) 2001-2010**

*Décennie des Nations Unies pour faire reculer le paludisme.*

[http://www.rbm.who.int/cmc-upload/0/000/015/369/RBM infosheet-4fr.htm](http://www.rbm.who.int/cmc-upload/0/000/015/369/RBM%20infosheet-4fr.htm).

**14- Parise ME, Ayisi JG, Nahlen BL, Schultz LJ, Roberts JM, Misore A, Muga R, Oloo AJ, Steketee RW (1998 Nov)**

Efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of placental malaria in an area of Kenya with a high prevalence of malaria and human immunodeficiency virus infection

*Am J Trop Med Hyg*;59(5):813-22.

**15-Kayentao K. et al. (2005 Jan 1)**

Comparison of intermittent preventive treatment with chemoprophylaxis for the prevention of malaria during pregnancy in Mali.

*J Infect Dis*; 191(1) : 109-16.

**16- Filler SJ, Kazembe P, Thigpen M, Macheso A, Parise ME, Newman RD, Steketee RW, Hamel M. (2006 Jun 20)**

Randomized trial of 2-dose versus monthly sulfadoxine-pyrimethamine intermittent preventive treatment for malaria in HIV-positive and HIV-negative pregnant women in Malawi.

*J Infect Dis*. 2006 Aug 1;194(3):286-93. Epub .

**17- Hamer DH, Mwanakasale V, Macleod WB, Chalwe V, Mukwamataba D, Champo D, Mwananyanda L, Chilengi R, Mubikayi L, Mulele CK, Mulenga M, Thea DM, Gill CJ (2007 Oct 25).** Two-dose versus monthly intermittent preventive treatment of malaria with sulfadoxine-pyriméthamine in HIV-seropositive pregnant Zambian women.

*J Infect Dis*. 2007 Dec 1;196(11):1585-94. Epub .

**18- Harrington WE, Mutabingwa TK, Muehlenbachs A, Sorensen B, Bolla MC, Fried M, Duffy PE. (2009 May 18)**

Competitive facilitation of drug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria parasites in pregnant women who receive preventive treatment.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Jun 2;106(22):9027-32. doi: 10.1073/pnas.0901415106. Epub.

**19- Muehlenbachs A, Fried M, McGready R, Harrington WE, Mutabingwa TK, Nosten F, Duffy PE ( 2010 Oct 7).**

. A novel histological grading scheme for placental malaria applied in areas of high and low malaria transmission.

J Infect Dis. 2010 Nov 15;202(10):1608-16. doi: 10.1086/656723.

**20- P, Roper C (2010 Jul 5).** Drug coverage in treatment of malaria and the consequences for resistance evolution--evidence from the use of sulphadoxine/pyrimethamine  
Malar J. ;9:190. doi: 10.1186/1475-2875-9-19

**21- ter Kuile, F. O., van Eijk, A. M. & Filler, S. J. (2007)** Effect of sulfadoxine-pyrimethamine resistance on the efficacy of intermittent preventive therapy for malaria control during pregnancy: a systematic review. *JAMA*, 297:2603-2616.

**22- VERHOEFF, F. H., BRABIN, B. J., CHIMSUKU, L., KAZEMBE, P., RUSSELL, W. B. & BROADHEAD, R. L. (1998)** An evaluation of the effects of intermittent sulfadoxine-pyrimethamine treatment in pregnancy on parasite clearance and risk of low birthweight in rural Malawi. *Ann Trop Med Parasitol*, 92, 141-50.

**23-**« History of human parasitology » [archive] par F. Cox, dans *ClinMicrobiol Rev* 2001, vol. 15, n° 4, p. 595-612,.

**24- Étymol. et Hist. Paludisme, subst. masc. (1869)**

1869 (Verneuil, in *Journ. de méd. et chir. pratiques*, XL, p.324 ds Quem. DDL t.8). Dér. sav. du lat. *palus*, *-udis* «marais»; suff. *-isme*.

**25- The quest for quinine (2005): those who won the battles and those who won the war .** Par T. Kaufman et E. Rúveda, dans *AngewChemInt Ed Engl*, vol. 44, n° 6, p. 854-885.

**26- Par R. Kyle et M. Shampe (1974)** « Discoverers of quinine ».dans *JAMA*, vol. 229, n° 4, p. 462,.

**27-Discoverers of quinine ». Par R. Kyle et M. Shampe, dans JAMA, (1974)** vol. 229, n° 4, p. 462.

**28-Weitere Untersuchungenüber die Malariainfection (1885).** With Angelo Celli.

Fortschritte der Medicin, München, 3: 787-806.

First accurate description of the malaria Plasmodium discovered by Laveran in 1880. These writers were the first to adopt the name *P. marlariae*.

**29-Baccetti B (2008)** «L'histoire de la systématique de diptères premières en Italie: à partir de Lyncei à BattistaGrassi" . *Parasitologia***50** (3-4):. 167-172 PMID20055226 .

**30-RUSSELL and al (1963)**

Practical malariology. *2<sup>nd</sup> Ed. Oxford University Press New York*; 267-268.

**31- DANIS M et MOUCHET J (1991)**

Paludisme. *URET. Ed. Ellipse/AUPELF.*

**32- KOITA O (2000)**

Molecular studies of clonality, transmission and severe disease in malaria. *Thèse, PhD, Tulane University, New Orleans, USA.*

**33- MILLER and al(1976)**

The resistance factor to *P. vivax* in Blacks: the Duffy blood groupe genotype. *Fyfy. New Engl J Med*; 295:302-304.

**34-Cora P, Bah MD, Diallo S, Fall M, Sow A, Ndiaye P(1982 )**

Paludisme et grossesse: Congrès de la fédération des gynécologues et obstétriciens de langue française.

*J GynecolObstetbiol Report* ; 3-42.

**35-Camevale P et Robert V(2009)**

Les anophèles, Biologie, transmission du *Plasmodium* et lutte antivectorielle. IRD Editions: Collections Didactique. Marseille: 391 p.

**36-MOLYNEUX M, MARSH K (1991)** Epidemiological aspects of severe and complicated malaria: Research needs. *Apply Field Res.* 2:6-8.

**37- Informations, cartes et statistiques sur les populations et les pays du monde, Decembre 2012.** [www.PopulationData.net](http://www.PopulationData.net) .

**38-OMS, (1995)**

. Série de rapports techniques, N° 857 :2-3&.

**39- MARSH K, FORSTER D, WARUIRU C ET AL (1993)**

Indicators of threatening malaria in Africa children. In: Warrell D A. *Pathophysiology du paludisme grave. Cahier de santé* ; 25(3) :276-279.

**40-DNS (direction national de la santé) Mali, (2002).**

Annuaire Statistique du Système Local d'Information Sanitaire (SLIS) 2002.

**41- DOUMBO O (1992)**

Épidémiologie du paludisme au Mali. Etude de la chloroquinoristance.

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.*

**42-Dreyfus B, Breton. Goruis J, Rochant H, Reyes F, Verart JP(1986).**

Hématologie, Flammarion, 2eme édition, paris, 654p.

**43-Creput C, Durrbach A, Charpentier B, Carosella ED, Rouas-Freiss N(2003)**

HLA-G: immunoregulatory molecule involved in allograft acceptance.

*Nephrologie* ;24(8):451-6.

**44-Merger R, Levy J, Melchior J (1995)**

Précis d'obstétrique: in modifications

physiologiques générales de l'organisme maternel. 6eme édition,

paris. Masson; PP 56-69.

**45- Stephen J Rogerson, Lars Hviid, Patrick E Duffy, Rose F G Leke, Diane**

**W Taylor.( 2007)**

Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity. *Lancet Infect Dis*

; 7:105-17

**46- Raghupathy R. (1997)**

Th1-type immunity is incompatible with successful

pregnancy. *Immunol Today*; 18: 478-82.

**47- Pearson RD (2005)**

Parasites, pregnancy, prolactin and pandemics?

*Trends Parasitol*; 21: 555-56.

**48- B Maubert, D Riche et PhDeleroron (1998 )**

An in vitro microassay to assess the

ability of *plasmodium falciparum* infected erythrocytes top binds the human syncytiotrophoblast. *Am J Report Immunol*;40: 401-407.

**49- Alistair RO (Janvier- juin 2000)**

Paludisme et grossesse. Rev. Bureau Reg. OMS Afr.  
; vol 1.

**50- Brabin J B (1991)**

Les risques du paludisme pendant la grossesse.  
Santé du Monde, magazine de l'OMS. Sept Oct:26.

**51- Maïga H (2002).** Efficacité chez les primigestes et les secondigestes de

trois  
schémas de prophylaxie antipaludique au Mali. Thèse Med, Bamako,  
n° 123.

**52- Mc Gregor IA(1987)**

The significance of parasitic infectious in term of clinical  
disease: a personal view. *Parasitology*; 94: 159-178.

**53- Drouin J, Rock G, Jolly E E (1985)**

*Plasmodium falciparum* malaria making  
autoimmune haemolytic anaemia during pregnancy. *Can Med Assoc J*  
; 132 (3): 265-267.

**54- Royton 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

**55- OMS(2005)**

Paludisme et grossesse. Aide mémoire, n°94.

**56- Pouvelle B, Fusai T, Gysin J (1998)**

*Plasmodium falciparum* and chondroitin-4-  
sulfate: the new key couple in sequestration. *Med trop*; 58(2):187-198.

**57- Philippe E, Walter P (1985)**

Les lésions placentaires du paludisme. *Arch Fr  
Pediatri*; 42:921-923.

**58-Ogbonna A, Uneke CJ (2000)**

Artemisinin-based combination therapy for uncomplicated malaria in sub-Saharan Africa: the efficacy, safety, resistance and policy implementation since Abuja. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008 Jul;102(7):621-7.

**59-McGready R, Tan SO, Ashley EA, Pimanpanarak M, Viladpai-Nguen J, Phaiphun L, Wüstefeld K, Barends M, Laochan N, Keereecharoen L, Lindegardh N, Singhasivanon P, White NJ, Nosten F(2008)**

A randomised controlled trial of artemether-lumefantrine versus artesunate for uncomplicated *plasmodium falciparum* treatment in pregnancy. *PLoS Med.* Dec 23;5(12):e253.

**60- Adam I, Elhassan EM, Omer EM, Abdulla MA, Mahgoub HM, Adam GK (2009)**

Safety of artemisinin during early pregnancy, assessed in 62 Sudanese women. *Ann Trop Med Parasitol.* Apr;103(3):205-10.

**61- WHO (2006).**

Guidelines for the treatment of malaria, Geneva, WHO/HTM/MAL/2006.1108 (Le 18/Avril/2009)  
<http://www.who.int/malaria/docs/TreatmentGuidelines2006.pdf>

**62- Déclaration d'Abuja et le plan d'action (2000)**

Extrait du sommet Africain pour faire reculer le paludisme, Abuja, 25 Avril (*WHO/CDS/RBM/2000.17*). (Le 17/Mars/2009).  
[http://www.rollbackmalaria.org/docs/abuja\\_declaration\\_fr.pdf](http://www.rollbackmalaria.org/docs/abuja_declaration_fr.pdf)

**63- Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)( 2008)**

Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* recommandations pour la pratique clinique (Revision 2007 of the 1999 Consensus conference). *Réanimation* ; 17 : 1-54.

**64.Makler M, Palmer C J, Ager A l (1998)**

A review of practical techniques for the diagnosis of malaria. *Ann Trop Med Parsitol*; 92 : 419-33.

**65.De Gentile L, Geneviève F. (2000)**



Le paludisme d'importation : diagnostic au laboratoire. Rev Fr Lab; 321 : 25-9.

**66.Delaunay P, Estran-Pomares C, Marty P. (2008)**

Diagnostic du paludisme : frottis sanguin, goutte épaisse et tests antigéniques. Méd Mal Infect ; 38 : 121-3.

**67.Thellier M, Datry A, Alfa Cisse O, San C, Biligui S, Silvie O, Danis M. (2002)**

Diagnosis of malaria using thick bloodsmears: definition and evaluation of a faster protocol with improved readability. Ann Trop Med Parasitol ; 96 :115-24.

**68.Chevalier B, Cavallo J D, Baudet J M et al. (1992)**

Diagnostic rapide du paludisme. Le four à micro-ondes. Bull Soc Path Exo ; 85 : 223-5.

**69.Petithory J C, Ardoin F, Ash L R et al.( 1997)**

Microscopic diagnosis of blood parasites following a cytoconcentration technique. Am J Trop Med Hyg ; 57 : 78-83.

**70.Brenier-Pinchartm M P, Pinel C, Grillot R, Ambroise-Thomas P. ( 2000)**

Le diagnostic du paludisme dans les régions non endémiques : valeur, limites et complémentarité des méthodes actuelles. Ann Biol Clin ; 58 : 310-6.

**71.Colin L, Mallié M, Bastide J M. (2000)**

Diagnostic rapide du paludisme par la recherche d'antigènes circulants. Rev Fr Lab ; 319 : 59-64.

**72.Cavallo J D, Hernandez E, Gerome P, Plotton N, Debord T, Le Vagueresse R. (1997)**

Antigénémie HRPII et paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* : comparaison de ParaSight-F et de l'ICT Malaria Pf. Med Trop ; 57 : 353-6.

**73.Grobusch M P, Alpermann U, Schwenke S, Jelinek T and Warhurst D C. (1999)**

False-positive rapid test for malaria in patients with rheumoid factor. Lancet ; 353 : 297.

**74.Lee N, Baker J, Andrews KT et al.( 2006)**

Effect of sequence variation in *Plasmodium falciparum* histidine-rich protein 2 on binding of specific monoclonal antibodies: implications for rapid diagnostic tests for malaria. J Clin Microbiol ; 44 : 2773-8.

**75.Minodier P, Noël G, Blanc P, Retornaz K, Garnier J M. (2005)**

Tests rapides de  
dépistage du paludisme. ArchPediatr ; 12 : 697-9.

**76.Hance P, Garnotel E, De Pina JJ et al. (2005)**

Tests immunochromatographiques  
rapides de détection du paludisme, principes et stratégies d'utilisation. Med  
Trop ; 65 : 389-93.

**77.Minodier P. (2005)**

Dépistage du paludisme : tests rapides. J PédiatrPuériculture; 18 : 386-8.

**78.Grobush M P, Hanscheid T, Zoller T, Jelinek T and Burchard G D. (2002)**

Rapid immunochromatographic malaria antigen detection unreliable for  
detecting  
*Plasmodium malariae* and *Plasmodium ovale*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis  
; 21 : 818-20.

**79. Mockenhaupt FP, Ulmen U, von Gaertner C, Bedu-Addo G, Bienzle U. (2002)**

Diagnosis of placental malaria. J Clin Microbiol.; 40 :306-308. [ PMC free  
article ] [ PubMed ]

**80.Lecamus JL, Raphenon G. (1992)**

Diagnosis of malaria in the field by fluorescence  
microscopy using QBC capillary tubes. Trans R Soc Trop Med Hyg ; 86 :  
460.

**81.Adeoye G O, Nga I C.( 2007)**

Comparison of Quantitative Buffy Coat technique  
(QBC) with Giemsa-stained thick film (GTF) for diagnosis of malaria.  
ParasitolInt ; 56 : 308-312.

**82.Hänscheid T, Grobusch MP. (2002)**

How useful is PCR in the diagnosis of malaria?  
Trends in Parasitology; 18 : 395-8.

**83.De Monbrison F, Angei C, Staal A, Kaiser K and Picot S. (2003)**

Simultaneous identification of the four human *Plasmodium* species and  
quantification of  
*Plasmodium* DNA load in human blood by real-time polymerase chain  
reaction. Trans R Soc Trop Med Hyg ; 97 : 387-90.

**84.Kimura M, Kaneko O, Liu Q et al. (1997)**

Identification of the four species of human malaria parasites by nested PCR  
that targets variant sequences in the small  
subunit rRNA gene. ParasitolInt ; 46 : 91-5.

**85.Ciceron L, Jaureguiberry G, Gay F, Danis M (1999)**

. Development of a Plasmodium PCR for monitoring efficacy of antimalarial treatment. J Clin Microbiol ; 37 : 35-8.

**86.De Monbrison F, Raynaud D, Latour-Fondanaiche C et al. (2003)**

Détection des marqueurs moléculaires de la résistance de *Plasmodium falciparum* par PCR en temps réel. PatholBiol 2003 ; 51 : 528-33.

**87.Candolfi E. (2005)**

Le paludisme transfusionnel, les mesures de prévention. Transfus Clin Biol ; 12 : 107-13.

**88.B. Camara, Kantambadouno J B, Martin-Blondel G et al. (2009)**

Splénomégalie palustre hyperimmune : à propos de trois cas cliniques et revue de la littérature. Méd Mal Infect 2009 ; 39 : 29-35.

**89-Nicholas J White (2005)**

Intermittent Presumptive Treatment for Malaria PLoS Med. 2005 January; 2(1): e3. Published online 2005 January 25.  
doi: 10.1371/journal.pmed.0020003

PMCID: PMC545196

**90- Tagbor H, Bruce J, Agbo M, Greenwood B, Chandramohan D. (2010)**

intermittent screening and treatment versus intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy: a randomised controlled non-inferiority trial..

PLoS One. 2010 Dec 28;5(12):e14425. doi: 10.1371/journal.pone.0014425.

PMID:21203389[PubMed - indexed for MEDLINE]

**91- Traoré M.(Bko 2013)**

Evaluation du traitement préventif intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine versus le dépistage avec un test de diagnostique rapide suivi du traitement du paludisme pendant la grossesse Kalifabougou Mali

**92-ROGERSON SJ.,CHAIYAROLJ SC,KEN NG,REEDER JC,BROWN GV (1995).**chondroitin sulfate A is a cell surface receptor for plasmodium falciparum-infected erythrocytes.J Exp Med 182,15-20

**93- Diakite OS, Kayentao K, Traoré BT, Djimde A, Traoré B, Diallo M, Ongoiba A, Doumtabé D, Doumbo S, Traoré MS, Dara A, Guindo O, Karim DM, Coulibaly S, Bougoudogo F, Ter Kuile FO, Danis M, Doumbo OK. (2011)**

superiority of 3 over 2 doses of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for the prevention of malaria during pregnancy in mali: a randomized controlled trial.

Clin Infect Dis. 2011 Aug 1;53(3):215-23. doi: 10.1093/cid/cir374. Erratum in: Clin Infect Dis. 2012 Feb 1;54(3):454. Maïga, Oumou M [corrected to Diakite, Oumou S Maïga]; Traoré, Mouctar [corrected to Diallo, Mouctar].

**94-Kayentao K. et al. (2005)**

Comparison of intermittent preventive treatment with chemoprophylaxis for the prevention of malaria during pregnancy in Mali.

*J Infect Dis.* Jan 1 ; 191(1) : 109-16.

**95- Sheick Oumar Coulibaly, Désiré Nezien, Salifou Traoré, Bibiane Koné, Pascal Magnussen (2006)**

Therapeutic efficacy of sulphadoxine-pyrimethamine and chloroquine for the treatment of uncomplicated malaria in pregnancy in Burkina Faso

Malar J. 2006; 5: 49. Published online 2006 June15. doi: 10.1186/1475-2875-5-49PMCID: PMC1533839

**96- John G. Ayisi, Anna M. van Eijk, Robert D. Newman, Feiko O. terKuile, Ya Ping Shi, Chunfu Yang, Margarette S. Kolczak, Juliana A. Otieno, Ambrose O. Misore, Piet A. Kager, Renu B. Lal, Richard W. Steketee, Bernard L. Nahlen (2004)**

Maternal Malaria and Perinatal HIV Transmission, Western Kenya,

*Emerg Infect Dis.* 2004 April; 10(4): 643-652. doi: 10.3201/eid1004.030303

**97- MamadouTekete, Abdoulaye A Djimde, Abdoul H Beavogui, HammaMaïga, IssakaSagara, BakaryFofana, DinkormaOuologuem, SouleymaneDama, AminatouKone, DembaDembele, MamadouWele, AlassaneDicko, Ogobara K Doumbo (2009)**

Efficacy of chloroquine, amodiaquine and sulphadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria: revisiting molecular markers in an area of emerging AQ and SP resistance in Mali

Malar J. 2009; 8: 34. Published online 2009 February 26. doi: 10.1186/1475-2875-8-34

**98- AlassaneDicko, IssakaSagara, Abdoulaye A Djimdé, Sidy O Touré, Mariam Traore, SouleymaneDama, Abdoulbaki I Diallo, Amadou Barry, Mohamed Dicko, Oumar M Coulibaly, Christophe Rogier, Alexandra de Sousa, Ogobara K Doumbo (2010)**

Molecular markers of resistance to sulphadoxine-pyrimethamine one year after implementation of intermittent preventive treatment of malaria in infants in Mali

Malar J. 2010; 9: 9. Published online 2010 January 10. doi: 10.1186/1475-2875-9-9

**99- WHO (2013)**

High rates of parasite recrudescence following intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine during pregnancy in Benin.

Moussiliou A, Sissinto-Savi De Tove Y, Doritchamou J, Luty AJ, Massougboji A, Alifrangis M, Deloron P, Tuikue Ndam N.

Malar J. 2013 Jun 10;12(1):195. [Epub ahead of print]

PMID:23758883[PubMed - as supplied by publisher]

**100- Griffin JT, Cairns M, Ghani AC, Roper C, Schellenberg D, Carneiro I, Newman RD, Grobusch MP, Greenwood B, Chandramohan D, Gosling RD (2010)**

Protective efficacy of intermittent preventive treatment of malaria in infants (IPTi) using sulfadoxine-pyrimethamine and parasite resistance.

PLoS One. 2010 Sep 7;5(9):e12618. doi: 10.1371/journal.pone.0012618.

**101-Harrington WE, Mutabingwa TK, Muehlenbachs A, Sorensen B, Bolla MC, Fried M, Duffy PE.**

Competitive facilitation of drug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria parasites in pregnant women who receive preventive treatment.

Source Seattle Biomedical Research Institute, 307 Westlake Avenue N, Seattle, WA 98109, USA

**102- Jayne Webster, KassoumKayentao, Samba Diarra, Sory I. Diawara, Alhassane Ag Haiballa, Ogobara K. Doumbo, Jenny Hill (2013)**

A Qualitative Health Systems Effectiveness Analysis of the Prevention of Malaria in Pregnancy with Intermittent Preventive Treatment and Insecticide Treated Nets in Mali

PLoS One. 2013; 8(7): e65437. Published online 2013 July 3. doi: 10.1371/journal.pone.0065437

## VIII-RESUME :

### FICHE SIGNALITIQUE

**Nom :** Coulibaly

**Prénom :** Jeannette Célestine

**TITRE :** COMPARAISON DU TRAITEMENT PREVENTIF INTERMITTENT A LA SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE ET DU DEPISTAGE INTERMITTENT SUIVI DU TRAITEMENT DES CAS DANS LA PREVENTION DE L'INFECTION MATERNELLE PERIPHERIQUE ET PLACENTAIRE A SAN, KITA ET YIRIMADIO.

**Année de soutenance :** 2012-2013

**Ville de soutenance :** Bamako

**Pays d'origine :** Mali

**Lieu de dépôt :** bibliothèque de la FMPOS

**Secteurs d'intérêt :** parasitologie, obstétrique, santé publique

### Résumé :

Nous avons réalisé de 31 Mai 2010 au 31 Octobre 2012, à San, Kita et Yirimadio un essai clinique randomisé ouvert comparant un groupe de femmes soumis au TPIg à un autre dépisté à l'aide du TDR et traité par l'association arthéméter-Luméfantrine.

Sur un total de 1360 femmes incluses 94,12%(640/680) ; 92,20% (627/680) avaient accouché respectivement dans les groupes TPIg et DTDR.

Une réduction significative de la prévalence de la parasitémie périphérique maternelle a été observée de l'inclusion (23.9%) à l'accouchement (5.0%) (P-MacNemar <0,001).

La prévalence de l'infection périphérique maternelle était plus élevée dans le groupe DTDR par rapport à celui du TPIg uniquement chez les femmes âgées et les secondigestes.

Il ressort que les deux stratégies sont comparables sur l'infection placentaire mais le TPIg était supérieur au DTDR sur l'infection maternelle périphérique.

**MOTS CLES :** TPI-SP, DTDR, grossesse, Infection maternelle périphérique et placentaire.

**SUMMARY:**

**NAME:** Coulibaly

**First Name:** Jeannette Celestine

**TITLE:** COMPARISON OF INTERMITTENT PREVENTIVE TREATMENT TO SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE AND INTERMITTENT SCREENING FOLLOWED WITH TREATMENT OF CASES IN THE PREVENTION OF PERIPHERAL AND PLACENTAL MATERNAL INFECTION IN SAN, KITA AND YIRIMADIO.

**Year of defense:** 2012-2013

**Defense city:** Bamako

**Country:** Mali

**Place of deposit:** Library of FMPOS

**Areas of interest:** parasitology, obstetrics, public health

**Abstract:**

We have conducted from May 31, 2010 to 31 October 31, 2012, in San, Kita and Yirimadio an open randomized clinical trial comparing a group of women submitted to IPTp / SP has and another diagnosed using TDR and treated with the combination artemether-lumefantrine.

Of a total of 1360 women included 94.12% (640/680) and 92.20% (627/680) had delivered respectively in IPTp-SP and RCTD groups. A significant reduction in the prevalence of maternal peripheral parasitemia was observed from baseline (23.9%) at birth (5.0%) (P-MacNemar <0.001). The prevalence of maternal infection was higher in the group RCTD compared to IPTp with only older women and secondigestes

It appears that the two strategies have comparable placental infection but IPT-SP has higher peripheral maternal infection than RCTD.

**KEYWORDS:** IPT-SP, RCTD, pregnancy, maternal peripheral and placental infection.

## **IX-ANNEXE**

### **8.1 Fiche d'information et de consentement informé des sujets à inclure**

**Titre :** Evaluation d'une méthode de prévention du paludisme au cours de la grossesse par l'utilisation de moustiquaire imprégnée d'insecticide dans une zone à transmission saisonnière du paludisme

**Investigateurs :** Dr. Kassoum Kayentao

Traduire en langue locale.

Le paludisme pendant la grossesse met en jeu la vie de la mère et du bébé qu'elle porte. Il peut entraîner une anémie de la mère avec pour conséquence un petit poids de naissance du bébé. Il rend le bébé vulnérable au cours de sa première année.

Des actions ont été entreprises pendant des années pour prévenir les effets néfastes du paludisme au cours de la grossesse et ceci a eu pour conséquence une diminution du nombre de femmes souffrant de paludisme dans notre pays et plusieurs régions en Afrique par rapport aux années antérieures. Les scientifiques pensent maintenant qu'il est temps de dire si une des méthodes appelées traitement préventif intermittent (TPI), qui exige que l'on donne aux femmes enceintes un médicament appelé SP à plusieurs reprises pendant la grossesse, est encore utile en particulier dans les zones comme la nôtre où les femmes enceintes ne sont à risque que sur une courte période de l'année.

Nous au Burkina Faso, au Ghana, au Mali et en Gambie souhaitons tester cette démarche chez deux groupes de femme. Un groupe de femmes sera dépisté pour le diagnostic du paludisme et si elles sont trouvées infectées, elles seront traitées. Le deuxième groupe de femmes enceintes aura deux doses ou plus de médicaments comme cela est fait en routine.

Quand les femmes dans les deux groupes accoucheront, nous comparerons le niveau de présence de parasites dans leur sang et le poids de leurs bébés.



Ceci nous aidera à savoir quelle est la stratégie la plus efficace pour protéger les femmes enceintes contre le petit poids de naissance et l'anémie maternelle due au paludisme. Ainsi nous voudrions que vous nous aidiez à faire ceci en participant à l'étude. Si vous acceptez de participer à cette étude, vous serez l'une des 5000 femmes du Ghana, du Burkina Faso de la Gambie et du Mali à participer également à l'étude. Les résultats de l'étude permettront au Ministère de la Santé d'améliorer le programme de contrôle du paludisme pendant la grossesse.

Si vous acceptez de participer à cette étude, ceci impliquera que :

1. Nous vous poserons des questions sur vous-même notamment votre état de santé, votre niveau de scolarisation et votre condition sociale.
2. Nous prélèverons un peu de sang par piqûre sur le bout du doigt pour le diagnostic du paludisme et pour savoir votre état au début de l'étude.

Les échantillons de sang ne seront pas utilisés pour autre chose sans votre permission.

3. Vous serez assignée à l'une des deux options de façon aléatoire. Vous recevrez une moustiquaire imprégnée que vous utiliserez tout au long de votre grossesse. Nous vous rendrons visite de façon inopinée pour nous assurer que vous l'utilisiez.
4. Si nous trouvons des parasites du paludisme dans votre sang, un traitement vous sera donné et nous vous demanderons de revenir à la maternité à des dates que nous vous préciserons.
5. Si vous êtes du groupe qui requiert que nous fassions l'examen du paludisme, ceci sera fait et vous aurez un traitement maintenant et à des dates précises si l'examen est positif. Si vous êtes assignée au groupe pour recevoir le traitement comme pratiqué actuellement nous vous donnerons la dose suivante de SP.
6. Nous vous demanderons d'accoucher à la maternité de sorte que nous puissions examiner et peser votre bébé et vérifier le temps de prélèvement et obtenir des échantillons de sang du placenta. Cependant, si vous ne pouvez pas accoucher à l'hôpital nous vous prions de nous in-

former aussitôt après l'accouchement à travers un membre de la communauté afin que nous fassions les examens sur vous et votre enfant.

7. Quand votre bébé aura 40 jours, nous vous rendrons visite, pour nous enquérir de l'état de santé de vous-même et du bébé. Nous prélèverons du sang par piqûre sur le bout du doigt pour les examens du paludisme et le niveau du sang. Cette visite marque la fin de votre participation à l'étude.

De ce jour à l'accouchement tous les traitements vous seront donnés gratuitement. Ceci comprend aussi tous les traitements des maladies pour les quelles vous consulterez. Chaque traitement comporte des anti malariques et des anti - anémiques. Il aura toujours un membre de l'équipe de recherche quand vous viendrez en dehors des visites programmées.

Toutes les informations seront confidentielles et ne seront révélées à une tierce personne. La participation à cette étude est volontaire. Vous pouvez vous retirer de l'étude à tout moment. Si vous ne souhaitez pas participer à l'étude, cela n'affectera pas l'attention portée sur vous maintenant et à l'avenir dans ce centre de santé. Nous sommes heureux de pouvoir répondre à toutes vos questions pour vous vous aider à vous décider ou vous expliquer l'intérêt de cette étude pour vous et votre bébé.

**CONSENTEMENT :**

J'ai été informée (j'ai lu et compris) sur le but, les procédures, les risques potentiels et les avantages de cette étude. J'ai eu l'occasion de poser des questions sur l'étude. Toutes les questions que j'ai posées ont été répondues à ma satisfaction. Je sais que je peux refuser de participer à cette étude sans cela n'affecte les avantages aux quels j'ai droit. Je comprends que si j'accepte de participer, je pourrai retirer mon consentement à tout moment sans cela n'affecte ma prise en charge. Je comprends que les informations recueillies seront traitées avec confidentialité. Je comprends qu'acceptant de participer et en signant ce formulaire cela ne signifie pas nécessairement que je pourrai participer à l'étude parce que je serai évaluée avant l'inclusion.

J'accepte librement de participer à l'étude. Après avoir signé ci-dessous, je recevrai une copie de la feuille d'information et du formulaire de consentement.

**Nom** **de** **participant:**

.....

Signature ou empreinte digitale du pouce droit : .....

Date : ----/----/----

**Nom** **du** **témoin:**

.....

Signature ou empreinte digitale du pouce droit : .....

Date : ----/----/----

J'ai été informée que le but, les procédures, les risques potentiels et les avantages de cette étude. J'ai répondu à toutes les questions du mieux que je pouvais.

**Nom du personnel d'étude :** .....

Signature : .....

Date: -----/-----/-----

**FORMULAIRE D'ASSENTIMENT POUR LES FEMMES ENCEINTES EN  
DESSOUS DE L'AGE LEGAL**

**(A remplir par les femmes et leur parents/gardiens)**

**Les femmes moins âgées (ou si non, parent des jeunes femmes. Encercler si la réponse est oui):**

Aviez-vous lu (ou faire lire) à propos de ce projet ?	Oui/Non
Quelqu'un d'autre vous a t-il expliqué le projet?	Oui/Non
Avez-vous compris ce dont il s'agit dans ce projet?	Oui/Non
Avez-vous posé toutes les questions que vous souhaiteriez?	Oui/Non
Des réponses satisfaisantes ont-elles été données à vos questions à votre compréhension	Oui/Non
Avez-vous compris que vous pouvez-vous retirer de l'étude moment?	Oui/Non
Etes-vous contentes de faire partie de l'étude?	Oui/Non

Si toutes les réponses sont 'Non' ou tu ne veux prendre part, ne signez pas votre nom.

Si vous voulez participer à l'étude, écrivez votre nom et la date d'aujourd'hui.

Votre nom \_\_\_\_\_ Age \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_\_

Tes parents ou le gardien doit écrire son nom ici pour indiquer qu'ils sont contents de votre participation au projet.

Nom \_\_\_\_\_

Signature \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_\_

Le docteur qui vous a expliqué ce projet doit signer aussi:

Nom \_\_\_\_\_

Signature \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_\_

Merci pour votre aide.

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LES PARTICIPANTES NE POUVANT PAS CONSENTIR D'ELLES MEMES.**

<b>Please initial box</b>	
1. Je confirme que j'ai lu le document et compris l'information dont il est sujet (s'il vous plait insérer la date) pour l'étude ci-dessus. J'ai eu l'opportunité de considérer l'information, de poser des questions et d'avoir les réponses complètes	<input type="checkbox"/>
2. J'ai compris que la participation de mon enfant/épouse/partenaire est complètement volontaire et qu'elle est libre de retirer son consentement à tout moment sans raison et sans que cela n'ait un impact sur sa prise en charge et ses droits légaux.	<input type="checkbox"/>
3. J'ai compris que les sections concernant les notes médicales and les données collectées sont sécurisées à la discrétion des personnes responsables (Donner le nom), les autorités régulatrices et sponsors de cette étude. Je donne ma permission pour ces individus d'accéder aux l'enregistrement me concernant.	<input type="checkbox"/>
5. J'accepte la participation de mon épouse/enfant/partenaire à cette étude.	<input type="checkbox"/>

\_\_\_\_\_  
 Nom de la participante                      Signature (if capable)                      Date

\_\_\_\_\_  
 Nom du parent/gardien/représentant légale                      Signature      Date

\_\_\_\_\_  
 Nom de la personne administrant le consentement                      Signature      Date  
 (si différente du principal investigateur)

\_\_\_\_\_  
 Principal Investigateur                      Signature                      Date

**Une copie pour la participante, et une copie à garder dans le dossier**

## **SERMENT D'HIPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que les considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.*

*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.*