

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

UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO



FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

**FMOS**

Année universitaire.....

N°...../2013

**TITRE**

**EVALUATION DU TRAITEMENT PREVENTIF INTERMITTENT A  
LA SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE VERSUS LE DEPISTAGE  
AVEC UN TEST DE DIAGNOSTIC RAPIDE SUIVI DU TRAITEMENT  
DU PALUDISME PENDANT LA GROSSESSE A KALIFABOUGOU**

**THESE**

**Présentée et soutenue publiquement le 02-11-2013 devant la Faculté de Médecine**

**Et d'Odonto-stomatologie**

**Par Mr Moussa Sidi TRAORE**

**Pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)**

**JURY**

**Président : Pr Agrégé Mahamadou A THERA**

**Membres : Dr Diakalia KONE**

**Dr Aïssata ONGOIBA**

**Co-directeur : Dr Kassoum KAYENTAO**

**Directeur : Pr Boubacar TRAORE**

Moussa Sidi TRAORE

Thèse médecine



# DEDICACES

Je dédie ce modeste travail :

## **A DIEU**

Le tout puissant, le tout miséricordieux, de m'avoir donné la santé et le courage de venir à bout de ce travail. Que sa bénédiction et sa protection soient sur nous tous.

Amen !

## **A mon père SIDI TRAORE**

Je suis plus que fier de te présenter ce travail qui sans doute est le fruit des valeurs que tu nous as inculqué à savoir le travail bien fait, le respect et l'amour du prochain.

Tu es ce père que tout enfant aurait aimé avoir.

Papa merci infiniment pour ton assistance et ton soutien indéfectibles.

Que le **MISERICORDIEUX** t'accorde encore beaucoup de jours en bonne santé afin que tu Puisses voir tes petits enfants. Amen !

### **A ma mère FATOUMATA DEMBELE**

Toujours infatigable auprès de tes enfants s'intéressant fidèlement à ce qu'ils font. Comme la femme vaillante, tu t'es toujours levée avant le jour, te mettant au travail pour notre cause.

Chère maman merci pour ton amour, ce travail est le fruit de tes efforts.

Que le **MISERICORDIEUX** t'accorde encore beaucoup de jours en bonne santé afin que tu Puisses voir tes petits enfants. Amen !

**A mes frères et sœurs**, j'aime les nommer : Adama, Bakary, Djeneba, Mahamadou, Béré, Kadidia, je suis fière de vous.

Vos soutiens matériels et morales m'ont été d'un grand secours. Que Dieu préserve l'esprit de cohésion et d'entraide qui nous anime.

### **A ma fiancée SANATA TRAORE**

En acceptant de me suivre dans cette aventure, tu étais parmi les bons sens qui croyaient en moi. Une partie du chemin a été parcouru, cependant le plus dur vient de commencer.

Puisse notre amour triompher chaque jour des dures épreuves de la vie. Amen !

**A feu ma grande sœur Bintou TRAORE, mes grands parents paternels et maternels**, l'amour et la croyance en Dieu, le respect de la personne humaine, l'honnêteté et l'humilité, faisaient parti de vos règles de vie. Merci pour votre éducation. Dormez en paix.

**Aux victimes du paludisme, particulièrement les enfants et les femmes enceintes ; je suis avec vous.**

# REMERCIEMENTS

Mes remerciements les plus sincères s'adressent :

**A toutes les familles TRAORE, DEMBELE et KAYENTAO à Téné, Baramadougou, Sièla, Djénné, Mopti et Bamako.** Merci pour tout, je vous réitère ma reconnaissance.

**A Mr BAMOYE TRAORE et ses épouses BADJI KOURECHI et BINTA DIALLO,** vous m'avez toujours considéré et traité comme votre fils, je garderai de vous un souvenir inoubliable et vous remercie infiniment.

**A Dr DIDIER DOUMTABÉ :** nous avons beaucoup apprécié vos compétences pratiques et vos qualités humaines. De part votre soutien et votre disponibilité, vous avez été d'une aide précieuse pour la réalisation de ce travail. Veuillez accepter l'expression de ma profonde reconnaissance.

**A tout le corps professoral de la FMPOS :** j'aimerais vous dire merci pour l'enseignement reçu et les différents encadrements pendant ma formation.

**A tout le personnel du DEAP/MRTC de la FMPOS.**

**A mes co-équipiers de Kalifabougou :** Nous avons constitué une famille. C'est le moment de vous dire merci pour votre bonne collaboration et votre esprit d'équipe.

**Aux personnels du CSCOM de Kalifabougou :** Dr FOUSSEYNI COULIBALY, les matrones et à tout les autres personnels du centre, merci pour tout.

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

**Aux guides sur le terrain** : ce travail est le fruit d'effort collectif auquel vous avez participé.

**A toute la population du village de Kalifabougou**, je dis merci pour l'hospitalité légendaire.

**A tous les chercheurs du DEAP/MRTC** : merci pour votre collaboration, votre contribution et surtout votre esprit d'équipe.

**A mes amis** : nous avons vécu dans la courtoisie la sympathie et la complicité. Je suis avec vous.

# HOMMAGES

**A notre Maître et Président du jury**

**Professeur Agrégé Mahamadou A THERA**

**Maître de Conférences Agrégé en Parasitologie-Mycologie à la FMOS**

**Chercheur au DEAP/FMPOS**

Cher Maître,

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de porter un regard critique sur ce travail nous a profondément touché,

Votre simplicité, vos qualités humaines et vos qualités de pédagogue expliquent toute l'admiration que nous éprouvons à votre égard.

Vous êtes un exemple de générosité et de disponibilité.

Trouvez ici l'expression de notre grande estime.

Que Dieu vous accompagne dans votre carrière

**A notre maître et juge**

**Docteur Diakalia KONE**

*Docteur en médecine*

*Spécialiste en santé publique*

*Directeur du programme national de lutte contre le paludisme (PNLP)*

Cher maître

La cordialité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail nous a profondément touché. Soyez remercié d'avoir accepté, sans réserve aucune, d'évaluer cette thèse à sa juste valeur, et de nous faire part de vos remarques sûrement pertinentes qui, avec un peu de recul, contribueront, sans nul doute, au perfectionnement du présent travail.

**A notre maître et juge**

**Docteur Aissata Angoiba**

*MD, DEA en parasitologie-entomologie médicale*

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

Cher Maître

Nous sommes très heureux de vous compter aujourd’hui parmi les membres de ce jury. Votre disponibilité constante, vos conseils et suggestions nous ont permis d’améliorer profondément la qualité ce travail. Permettez nous cher Maître de vous adresser nos sincères remerciements.



**A notre maître et co-directeur**

**Docteur Kassoum Kayentao**

*MD, MSC, Ph D (en cours) en Biostatistique,*

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

*Responsable adjoint de l'unité Paludisme et grossesse du Malaria Research and*

*Training Center du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP).*

Nous avons beaucoup apprécié votre disponibilité et vos qualités humaines. 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 nos profondes reconnaissances.

**A notre Maître et directeur de thèse**

**Professeur Boubacar TRAORE**

*Maître de Conférences de Parasitologie-Mycologie à la Faculté de Médecine,  
d'Odontostomatologie (FMOS), et à la faculté de Pharmacie (FAPH)*

*Doyen de la Faculté de Pharmacie,*

*Chef de l'unité Paludisme et grossesse*

*Responsable du laboratoire immunogénétique (LIG) du Malaria Research and Training Center du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP).*

Cher Maître

C'est un honneur pour nous d'être compté parmi vos élèves, nous avons bénéficié de vos enseignements de qualité au sein de cette faculté

Votre simplicité, vos qualités scientifiques et humaines font de vous un maître idéal. C'est le moment pour nous, de vous dire merci et de vous traduire toute notre gratitude et notre profond respect.

Soyez rassurés de notre entière disponibilité.

## Liste des figures

Figure 1: Cycle de développement de <i>P. falciparum</i> .....	7
Figure 2: Localisation géographique du site.....	20
Figure 3: Pluviométrie de Kalifabougou (2011 et 2012).....	24
Figure 4: Technique de la goutte épaisse.....	30
Figure 5: Schéma récapitulatif de l'échantillonnage.....	32

## Liste des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques socio-démographiques des participantes à l'inclusion .....	33
Tableau 2: Caractéristiques cliniques et biologiques recueillies à l'inclusion.....	34
Tableau 3: Comparaison des deux groupes par rapport aux caractéristiques suivantes à l'accouchement .....	35

## **ABREVIATIONS /SIGLES**

% : pourcent

µl : Microlitre

ASC : Agent de santé communautaire

AVS: Antigènes variant de surface

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

Cm : Centimètre

CPN: Consultation prénatale

CRF: Case Report Form

CSA: Chondroïtine Sulfate A

CSCOM : Centre de Santé Communautaire

CTA : Combinaison Thérapeutique à base d'Artémésinine

DTDR : Dépistage par le Test de Diagnostic Rapide

FM : Frottis Mince

FMPOS: Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie

FPN : Faible Poids de Naissance

FRP : Faire Réculer le Paludisme

G/dl : Gramme par décilitre

G6PD : Glucose 6 Phosphate Deshydrogenase

GE : Goutte épaisse

Hb : Hémoglobine

HRP2 : Histidine Rich Proteine2

IP : Indice plasmodique

IST : Intermittent screening treatment

Moussa Sidi TRAORE

Thèse médecine

Kg : Kilogramme

Km<sup>2</sup> : Kilomètre carré

Mg : Miligramme

MIIs : Moustiquaire imprégnée d'insecticide

Ml : Millilitre

Mm : Millimètre

Mn : Minute

MRTC : Centre de Formation et de Recherche sur le Paludisme

°C : Degré celsius

OHVN : Office de haute vallée du Niger

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P : Probabilité

*P. falciparum* : *Plasmodium falciparum*

*P. malariae* : *Plasmodium malariae*

*P. ovale* : *Plasmodium ovale*

*P. vivax* : *Plasmodium vivax*

PCR : Polymerase chain reaction

PID : Pulvérisation Intra Domilicilière

pLDH : Lactate Déshydrogenase Plasmodiale

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

PREMA : Pregnancy Malaria

QBC : Quantitative Buffy Coat

RACE : Recensement administratif à caractère électoral

SA : Semaine d'Amenorrhée

Evaluation du traitement préventif intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine *versus* le dépistage avec un test de diagnostic rapide suivi du traitement du paludisme pendant la grossesse a kalifabougou

SP : Sulfadoxine-pyriméthamine

TA : Tension Arterielle

TDR : Test de diagnostic rapide

T° : Temperature

TPI : Traitement preventif intermittent

TPIg : Traitement préventif Intermittent chez la femme enceinte

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

## Sommaire

Liste des figures.....	xi
Liste des tableaux.....	xii
ABREVIATIONS /SIGLES.....	xiii
<i>I. Introduction</i> .....	1
<i>II. Objectifs</i> .....	4
1. Objectif général.....	4
2. Objectifs spécifiques.....	4
<i>III. Généralités</i> .....	5
1. Epidémiologie :.....	5
1.1. Agent pathogène :.....	5
1.2. Vecteurs :.....	5
1.3. Cycle.....	5
2. Historique.....	8
3. Modifications physiologiques de la grossesse :.....	8
3.1. Le placenta.....	8
3.2. Les modifications immunologiques :.....	9
3.3. Anémies de la grossesse :.....	9
3.4. Retentissement du paludisme sur la grossesse :.....	10
3.5. Paludisme et anémie de la grossesse :.....	10
3.6. Paludisme et faible poids à la naissance :.....	11
3.7. Paludisme et infection placentaire :.....	11
4. Généralités sur les antipaludiques :.....	11
4.1. Définition.....	11
4.2. Voies d'administration.....	11
4.3. Classification.....	12
5. Traitement du paludisme pendant la grossesse :.....	14
6. Profils épidémiologiques du paludisme :.....	15
7. Impact de la grossesse sur le paludisme:.....	16
8. Impact du paludisme sur la grossesse :.....	16
9. Diagnostic parasitologique :.....	17



9.1.	Méthode de mise en évidence du parasite (Techniques classiques).....	17
9.2.	Méthodes indirectes de mise en évidence des constituants parasitaires (méthode immunologique) : .....	18
IV.	<i>Méthodologie</i> .....	20
1.	Site d'étude .....	20
2.	Choix du site : .....	21
3.	Historique .....	21
4.	Situation géographique .....	21
5.	Démographie.....	22
5.1.	Ressources naturelles.....	22
5.2.	Infrastructures et équipements .....	22
5.3.	Activités socio-économiques et culturelles : .....	23
6.	Données météorologiques .....	24
7.	Type d'étude.....	24
8.	Période d'étude.....	25
9.	Population d'étude.....	25
10.	Critères d'inclusion et de non inclusion : .....	25
11.	Taille de l'échantillon.....	25
12.	Variables à mesurer.....	26
13.	Conception et déroulement général de l'étude.....	26
14.	Procédures d'inclusion et de suivi au cours de l'étude .....	27
14.1.	A l'inclusion .....	27
14.2.	Visites prénatales programmées.....	27
14.3.	Visites Imprévues .....	28
14.4.	Accouchement.....	28
15.	Techniques et prélèvements sur le terrain .....	29
15.1.	Goutte épaisse.....	29
15.2.	Mesure du taux d'hémoglobine .....	30
16.	Considérations éthiques : .....	30
	Consentement libre et éclairé.....	30
17.	Logiciels de saisi et tests statistiques : .....	31

V.	<i>Résultats</i> .....	32
1.	Résultats descriptifs .....	33
2.	Résultats analytiques.....	35
VI.	<i>Discussion</i> .....	36
1.	Méthodologie :.....	36
2.	L'infection placentaire :.....	37
3.	Le faible poids à la naissance (FPN) et prématurité :.....	38
4.	L'anémie : .....	39
VII.	<i>Conclusion</i> .....	39
VIII.	<i>Recommandations</i> .....	39
IX.	<i>Résumé</i> : .....	41
X.	<i>Bibliographie</i> .....	43

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

**EVALUATION DU TRAITEMENT PREVENTIF INTERMITTENT A LA  
SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE VERSUS LE DEPISTAGE AVEC  
UN TEST DE DIAGNOSTIC RAPIDE SUIVI DU TRAITEMENT DU  
PALUDISME PENDANT LA GROSSESSE A KALIFABOUGOU**

Moussa Sidi TRAORE

Thèse médecine



## ***I. Introduction***

Le paludisme ou malaria est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la multiplication et au développement dans le foie puis dans les hématies d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*. Il est transmis d'une personne à l'autre par des piqûres de moustiques femelles du genre *Anopheles* infectés, appelés «vecteurs du paludisme», [qui piquent principalement entre le crépuscule et le petit matin]<sup>1</sup>.

On y rencontre généralement 5 espèces : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* (qui sont les plus répandus), *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium knowlesi* une espèce simienne qui a été décrite chez l'homme en Malaisie (2007) en Asie du Sud-<sup>Est</sup><sup>1,2</sup>.

Le *P. falciparum* est l'espèce la plus mortelle<sup>1</sup>.

Le paludisme est un problème majeur de santé publique dans plus de 100 pays, la maladie est une menace quasi permanente plus précisément chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 5 ans.

Dans le monde selon l'OMS, 219 millions d'âmes sont touchées par le paludisme dont 80% en Afrique en 2012<sup>3</sup>.

Chez les femmes enceintes, le paludisme peut entraîner des taux élevés de décès maternels. Dans les zones de transmission stable du paludisme ; l'infection à *Plasmodium falciparum* au cours de la grossesse serait responsable de 10.000 décès maternels par an ; 8 à 14% de tous les cas de faible poids à la naissance (FPN) et de 3 à 8% de tous les décès de nourrissons<sup>4</sup>. Le paludisme serait à l'origine d'environ 15% des prématurités et 6,5% des avortements<sup>5</sup>.

En Afrique le nombre de décès dus au Paludisme est estimé à 655 000, soit (91%)<sup>3</sup>.

Au Mali, le paludisme est responsable de 2.128 cas de mortalité soit 41,7%, parmi lesquels 71,8% sont des enfants de moins de cinq ans. Il est responsable de 41% des consultations externes<sup>6</sup>.

Toutes ces situations hautement préjudiciables pour la mère et son bébé ont obligé l'adoption de stratégies de lutte contre le paludisme gestationnel. En 1986 l'OMS recommandait la chloroquine (300 mg/semaine)<sup>7</sup>. Cette Stratégie a été compromise par l'apparition de souches de *Plasmodium falciparum* résistantes<sup>8,9</sup>. C'est ainsi que les espoirs se sont alors fondés sur la

Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) pour réduire le fardeau intolérable du paludisme gestationnel.

En plus, l'utilisation de MII's a entraîné une réduction significative du paludisme au Kenya<sup>10</sup> et dans d'autres parties d'Afrique. Des études menées au Mali dans différents faciès épidémiologiques ont confirmé ces résultats<sup>11,12,13,14,15,16</sup>.

La stratégie de prévention et de lutte contre la maladie au cours de la grossesse recommandée par l'OMS en 2001 est basée sur la stratégie "Roll Back Malaria" Faire reculer le paludisme (FRP) par des interventions: l'utilisation des MII's, le TPI à la SP et la prise en charge efficace des cas<sup>17</sup>. En 2006, 33 des 45 pays d'Afrique l'avaient adopté comme politique nationale dont le Mali en 2002<sup>18</sup>. En absence de vaccin efficace, le traitement préventif intermittent à la SP révèle une importance capitale dans la prévention contre le paludisme chez la femme enceinte et le nouveau-né.

#### ➤ CONTEXTE ET JUSTIFICATION :

Il y a une évidence que le traitement préventif intermittent (TPI) à la SP assure une protection contre l'anémie maternelle au cours de la grossesse et le petit poids de naissance (PPN) chez le nouveau-né lorsqu'il est utilisé comme seuls moyens de protection contre le paludisme pendant la grossesse<sup>19</sup>.

Les études les plus récentes ont prouvé que trois doses ou plus de TPI avec la SP sont plus efficaces que deux doses<sup>20</sup>.

Dans une grande partie de l'Afrique sub-saharienne, la transmission du paludisme est fortement saisonnière où presque toutes les nouvelles infections sont acquises pendant quelques mois de l'année. Ainsi, dans les situations où la transmission du paludisme est saisonnière, particulièrement dans celles où l'incidence globale du paludisme est réduite, une approche de la prévention du paludisme au cours de la grossesse autre que l'administration pendant toute l'année du TPI a besoin d'être étudiée. D'où l'approche potentielle pour le contrôle du paludisme par le dépistage lors de la consultation prénatale (CPN) de routine et le traitement des cas positifs détectés par les tests de diagnostic rapide.

➤ **Hypothèse :**

L'hypothèse de cette étude est que le dépistage suivi du traitement des cas positifs n'est pas inférieur à celui du traitement préventif à la SP dans la prévention de l'anémie du troisième trimestre, de l'infection placentaire et du petit poids de naissance à Kalifabougou.

## ***II. Objectifs***

### **1. Objectif général**

Evaluer l'efficacité du traitement préventif intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine et du dépistage par un test de diagnostic rapide chez les femmes enceintes dans l'aire de santé de Kalifabougou.

### **2. Objectifs spécifiques**

Comparer les deux stratégies par rapport :

- ✓ A la survenue de l'anémie au troisième trimestre,
- ✓ au faible poids de naissance
- ✓ à l'infection maternelle périphérique et placentaire à l'accouchement,
- ✓ à la survenue de la prématurité à l'accouchement

### **III. Généralités**

#### **1. Epidémiologie :**

##### **1.1. Agent pathogène :**

Les plasmodies sont des protozoaires appartenant à l'embranchement des Apicomplexa, de la classe des sporozoaires, de l'ordre des eucoccidies et de la famille des plasmodiidae.

Cinq espèces plasmodiales sont inféodées à l'homme :

- *P. falciparum* : Est l'espèce la plus redoutable car entraîne le paludisme grave, c'est elle qui tue et malheureusement la plus répandue en Afrique<sup>1</sup>.
- *P. vivax* et *P. ovale* : Sont les deux espèces qui entraînent la fièvre tierce bénigne avec des rechutes tardives
- *P. malariae*<sup>1</sup> : A une distribution clairsemée, entraîne la fièvre quarte.
- *P. Knowlesi* : Il est proche génétiquement de *Plasmodium vivax*, et microscopiquement de *Plasmodium malariae*. Il a été découvert récemment chez l'Homme en Malaisie en 2007<sup>1</sup> (mais était connu antérieurement chez le singe).

##### **1.2. Vecteurs :**

Les vecteurs du paludisme sont des anophèles c'est à dire des insectes de l'ordre des diptères de la famille des Culicidae, du genre Anopheles. Parmi les 400 espèces d'anophèles actuellement décrites, environ une soixantaine peut avoir un rôle en tant que vecteurs du paludisme chez l'homme.

Les vecteurs majeurs sont : Anophèles gambiae, Anophèles funestus, Anophèles maculipennis, Anophèles arabiensis.

##### **1.3. Cycle**

CHEZ L'HOMME : il s'effectue la multiplication asexuée ou schizogonique des plasmodies :

- La phase pré érythrocytaire : au cours d'un repas sanguin, l'anophèle contenant des sporozoïtes dans ces glandes salivaires, injecte les formes infestantes du parasite dans un vaisseau sanguin de l'homme. Ces sporozoïtes passent dans les capillaires sanguins et après avoir franchi les diverses barrières, gagnent le foie en 30 minutes (certains étant détruits).



Les sporozoïtes se multiplient, se transforment en schizontes au corps bleu. L'éclatement des schizontes libère les mérozoïtes de premier ordre dans le courant sanguin.

- La phase érythrocytaire : les mérozoïtes de premier ordre doivent rapidement pénétrer à l'intérieur des globules rouges, pour se transformer en trophozoïtes. Les trophozoïtes augmentent de taille et se multiplient, donnant un schizonte contenant à maturité 8 à 32 mérozoïtes selon l'espèce.

Après leur libération par éclatement du schizonte, les mérozoïtes de deuxième ordre peuvent pénétrer dans de nouveaux globules rouges et recommencer le cycle érythrocytaire, qui s'effectue de façon synchrone pour un même inoculât.

Cependant, en cas d'infection par *P. vivax* ou *P. ovale*, certains sporozoïtes peuvent rester quiescents dans les cellules hépatiques pendant un temps variable.

Lorsque ces parasites quiescents, appelés hypnozoïtes entrent en division, ils peuvent déterminer des reviviscences schizogoniques érythrocytaires.

Après un ou plusieurs cycles, des éléments à potentiel sexuel apparaissent à la suite d'un processus encore inconnu : les gamétocytes mâles et femelles. Leur développement est bloqué et la suite de l'évolution exige le passage par l'anophèle.

#### CHEZ L'ANOPHELE

Le moustique s'infeste en effectuant un repas de sang sur un sujet porteur de gamétocytes.

Les gamétocytes se transforment en gamètes mâles et femelles, qui après fécondation donnent un zygote appelé ookinète. Ce dernier s'enfonce dans l'épithélium digestif du moustique et se fixe au niveau de sa face externe formant l'oocyste. Après 2 ou 3 jours, il s'entoure d'une paroi épaisse et subit une méiose. Après plusieurs mitoses, sont formés les sporozoïtes.

Libérés par l'éclatement de l'oocyste, les sporozoïtes gagnent les glandes salivaires du moustique, d'où ils seront injectés lors de la piqûre infestante **Erreur ! Signet non défini..**

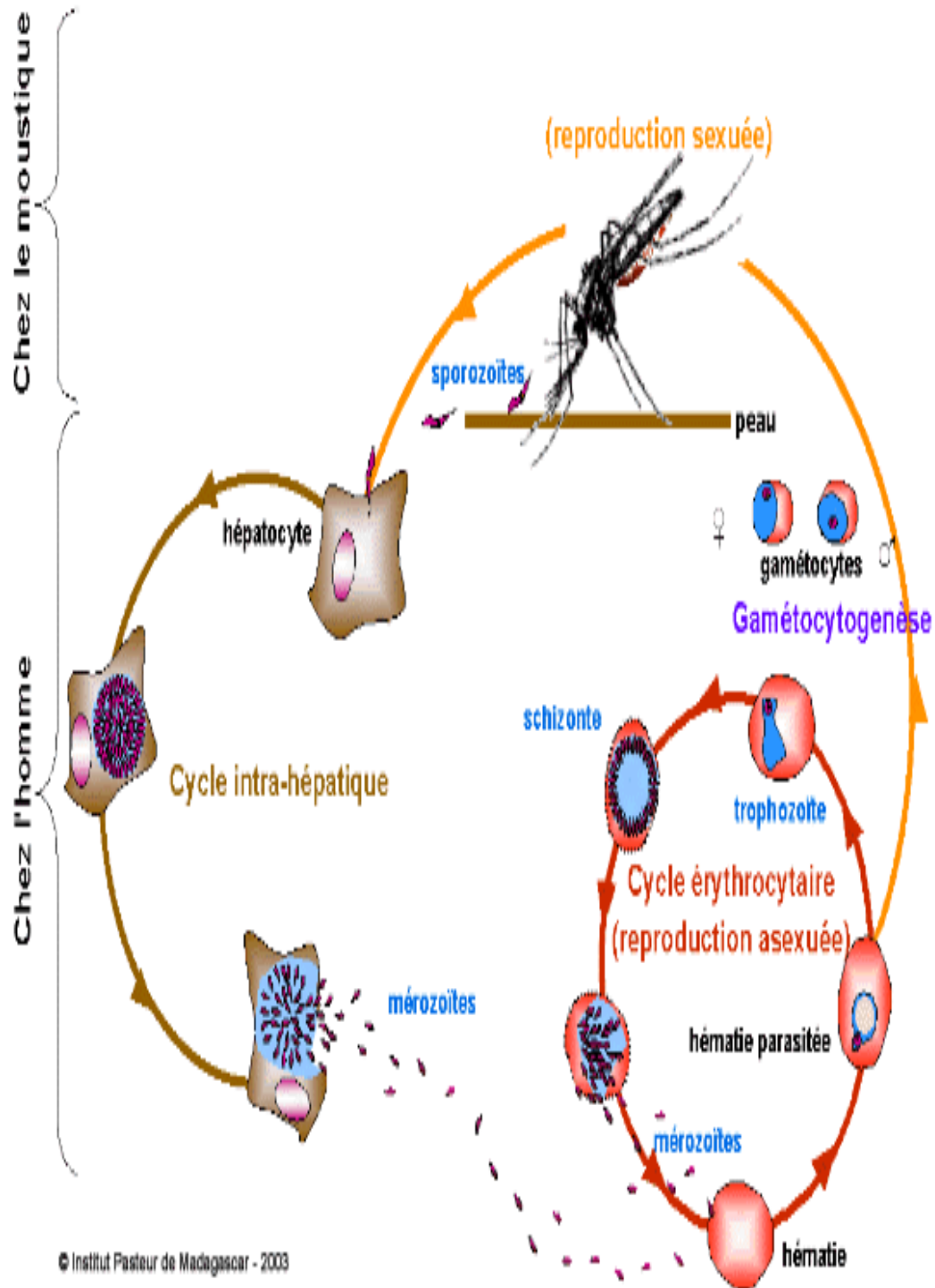


Figure 1: Cycle de développement de *P. falciparum*.

## 2. 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 5<sup>ème</sup> siècle avant Jésus Christ, Hippocrate décrit les fièvres tierces et quartes. Le mot paludisme tire son origine du latin « palus ou paludis » qui veut dire « mauvais air ».

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

Pelletier et Caventon ont extrait la quinine du quinquina en 1820.

En 1880 Charles-Louis-Alphonse Laveran, médecin de l'armée française a mis en évidence des parasites à l'aide d'un microscope dans du sang contaminé.

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

En 1897, le Dr Sir Ronald Ross découvre des oocystes du plasmodium dans la paroi stomacale de l'anophèle ayant piqué un paludéen et par conséquent établi le mode de transmission de la maladie par un moustique. La chloroquine, antipaludique synthétique appartenant aux amino-4-quinoléines a été mise au point en 1934 par une firme pharmaceutique Allemande. En 1960, apparaît la première résistance aux amino-4-quinoléines en Colombie et en Asie du Sud-est.

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.

## 3. Modifications physiologiques de la grossesse :

Ces modifications affectent en particulier le métabolisme, la circulation sanguine, la respiration, la fonction rénale et les fonctions endocriniennes. C'est à dire l'importance des adaptations auxquelles la mère va faire face<sup>21</sup>.

### 3.1. Le placenta

Organe fœtal, né en même temps que l'embryon et dont l'étude ne peut se séparer de celle de la muqueuse utérine sur laquelle il se greffe. Organe d'échange entre la mère et le fœtus de type hémochorial, le placenta réalise le contact le plus intime entre les éléments maternels et

les éléments fœtaux. Malgré l'intrication des éléments maternels et fœtaux les deux circulations ne communiquent pas directement, chaque système reste clos. Les échanges se font par l'intermédiaire de l'épithélium de revêtement des villosités qui assure ainsi la nutrition et la respiration du fœtus. Le placenta a un rôle endocrinien et protecteur dévolu au trophoblaste. Le placenta est responsable de la déviation de la réaction immunologique maternelle contre le fœtus par la synthèse de substances douées de propriétés immunosuppressives : la progestérone joue un rôle immuno-régulateur important, la phosphatase alcaline bloque la réponse cellulaire et humorale, l'alpha-foetoprotéine favorise la différenciation des lymphocytes T en cellules suppressives<sup>18</sup>.

### **3.2. Les modifications immunologiques :**

Au cours de la grossesse, les interactions complexes entre le système immunitaire maternel et l'unité foetoplacentaire aboutissent à une situation immunitaire particulière. On a d'ailleurs comparé l'embryon, le fœtus et ses annexes à une allogreffe, à un parasite, ou à une tumeur mais pourtant accepté par l'organisme maternel. La mère reconnaît les allo antigènes du fœtus d'origine paternelle, s'immunise contre eux, mais cette réaction est bloquée par l'action prédominante du placenta<sup>21</sup>. Ainsi les défenses spécifiques et non spécifiques de la femme sont déprimées et ce, d'autant plus que la grossesse est avancée et plus profondément chez les primipares que chez les multipares<sup>22</sup>.

### **3.3. Anémies de la grossesse :**

- L'anémie physiologique :

Se caractérise par un taux d'hémoglobine < 11g /dl. Elle survient à partir de la 8<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (SA) et se poursuit jusqu'à la 32<sup>ème</sup> semaine. Elle n'est pas associée à une modification de l'hémodilution mais plutôt due à une hémodilution secondaire à une expansion de la masse plasmatique (40%) qui n'est pas proportionnelle à celle de la masse globulaire (20%). Cette anémie disparaît rapidement après l'accouchement. Le caractère physiologique de cette anémie a été contesté par certains auteurs qui ont obtenu une correction du taux d'hémoglobine ou de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) par un traitement martial systématique seul ou associé à un traitement par l'acide folique dans l'hypothèse d'une carence mixte<sup>23</sup>.

- Les anémies vraies de la grossesse :

Elles se caractérisent par un taux d'Hb < 10 g /dl et des anomalies des lignées granuleuses ou plaquettaires. Ces anémies sont beaucoup plus fréquentes chez les femmes des pays en

développement à cause des régimes alimentaires particuliers car ce sont surtout des anémies carencielles<sup>22</sup>. Le paludisme en zone d'endémie apparaît comme l'une des principales causes d'anémie chez la femme enceinte<sup>24,25</sup>. Les autres causes sont principalement : l'ankylostomiase, les hémoglobinopathies, la malnutrition protéino-calorique<sup>26</sup>.

### **3.4.Retentissement du paludisme sur la grossesse :**

L'importance et la gravité de l'infection palustre chez la femme enceinte sont une réalité en zone d'endémie palustre.

Dans les zones de transmission stable, l'infection à *Plasmodium falciparum* survenant au cours de la grossesse serait responsable de 10.000 décès maternels par an ; de 8 à 14% de tous les cas de faible poids à la naissance et de 3 à 8% de tous les décès de nourrissons<sup>27</sup>.

Dans les zones de transmission instable, les femmes enceintes sont peu immunisées et par conséquent souffrent d'un paludisme symptomatique grave et compliqué. Les conséquences sont surtout la mortalité maternelle et fœtale<sup>28</sup>. Une étude faite sur 145 cas de grossesses infectés par *Plasmodium falciparum* rapporte que le taux de prématurité, d'hypotrophie et de mortalité prénatale est trois fois plus élevé dans la population des gestantes impaludées ; les conséquences fœtales sont d'autant plus graves que l'infection est importante<sup>29</sup>. La parasitémie et les modifications placentaires sont plus fréquentes chez les primigestes et secondigestes et liées à une diminution en fin de grossesse des anticorps inhibant l'adhérence des hématies parasitées au syncytiotrophoblaste via la chondroïtine sulfate A (CSA)<sup>30</sup>.

### **3.5.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<sup>7,25,24</sup>.

Il arrive que 70 à 80% des femmes enceintes des régions impaludées soient anémiques<sup>31</sup>.

Dans une étude chez les primigestes et les secondigestes au Mali, 61% des femmes enceintes ayant une goutte positive étaient anémiques<sup>32</sup>. 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 en acide folique au cours de la grossesse<sup>33</sup> et aussi les phénomènes d'auto-immunité<sup>23</sup>.

### **3.6. 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<sup>33</sup>. Le paludisme de part 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<sup>34</sup>.

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

L'infection placentaire est très fréquente pendant la grossesse, existant parfois en l'absence de parasitémie périphérique<sup>35</sup>. **Erreur ! Signet non défini.** 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<sup>36</sup>. D'après Philippe et Walter, ceci va engendrer une altération du placenta, avec afflux de macrophages dans la chambre inter villieuse, dépôt de fibrine périvillositaire, dépôt de pigment malarique et épaississement 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 retard de croissance, une souffrance foetale aigue un accouchement prématuré, un avortement ou une mort intra-utérine<sup>37</sup>.

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

### **4.1. 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.

### **4.2. Voies d'administration**

Orale, parentérale et rectale.

### **4.3. Classification**

Plusieurs classes d'antipaludiques ont vu le jour, avec chacune ses avantages et inconvénients. Seuls la quinine et les dérivés de l'artémisinine sont des médicaments naturels.

#### **LES SCHIZONTICIDES :**

**La quinine :** Elle est le premier antipaludique naturel et demeure l'antipaludique majeur. Il existe plusieurs spécialités, la plus connue étant le QUINIMAX®.

- Présentation : comprimé et injectable. Demi-vie : 11 heures environ.
- Dose curative : 24 mg/kg/jour. Son absorption et son élimination sont rapides.
- Les effets secondaires sont : l'hypoglycémie, les vertiges, les bourdonnements d'oreille et risque de nécrose en intramusculaire.

#### **Les amino-4-quinoléines :**

- La Chloroquine : (NIVAQUINE® ou RESORCHIN®) : Actuellement, elle est en abandon au Mali. Effets secondaires : sous forme de prurit, d'éruption cutanée, de nausées, de troubles oculaires et teinte ardoisée des phanères en cas de traitement prolongé.
- L'Amodiaquine : Elle se présente en comprimé de 150 mg. La dose curative est de 35 mg/kg répartie sur 3 jours. Ses effets secondaires sont à type de prurit, d'urticaire, de troubles oculaires, de troubles digestifs et de risque d'hépatite mortelle et d'agranulocytose en cas d'usage prolongé.

#### **Les amino-alcools :**

- La Méfloquine (LARIAM®) : Elle se présente en comprimé de 50 et 250 mg. La dose curative est de 25 mg/kg/jour. Les effets secondaires sont entre autres les nausées, vomissements, vertiges, rash cutané, 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.

Les effets secondaires sont sous forme de nausées, de diarrhées, d'anémie hémolytique, de troubles du rythme ventriculaire, 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 : Sulfamides : anémie mégaloblastique, syndrome de Steven Johnson, syndrome de Lyell, leucopénie. Sulfones : exposent aux risques de leucopénie, d'agranulocytose et d'anémie hémolytique chez les déficitaires en glycolyse 6 phosphate déshydrogénase (G6PD).

Sulfamides et sulfones sont utilisés en association avec les antifoliques.

#### **Les antifoliques :**

- Diguanides (ou Biguanides) : Proguanil (PALUDRINE®) Chlorproguanil (LAPRIDINE®).
- Diaminopyrimidines : Pyriméthamine (MALOCID®) et Triméthoprime.

**Dérivés de l'artémisinine :** Ce sont : Artéméter, Artésunate, Artéméthyl et Dihydroartémisinine. Ce sont des antipaludiques 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.

#### **Association des shizonticides :**

Sulfadoxine + Pyriméthamine (FANSIDAR®) est une association à dose unique, d'action lente ayant des propriétés shizonticides. Leur demi-vie est de 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 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 de la grossesse (risque d'ictère nucléaire).

#### **Autres associations :**



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

Chloroquine+Proguanil (SAVARINE®)

Méfloquine+Sulfadoxine Pyriméthamine (FANSIMEF®)

Atovoquone+Proguanil (MALARONE®)

Triméthoprime+Sulfaméthoxazole (BACTRIM®)

Artéméter+Luméfantrine (COARTEM®)

Artésunate+Méfloquine (ARTEQUIN®)

Artésunate+Amodiaquine (ARSUCAM®)

Artésunate+Sulfamméthoxypyrazine (Co-Arinate®)

Chlorproguanil+Dapsone (LAPDAP®)

Chloroquine+Azithromycine et Artésunate+Pyronaridine (Pyramax®)

### **Les gametocytocides :**

Ils inhibent la transformation des gamétocytes en gamètes chez les moustiques, entravant ainsi le cycle sporogonique et bloquant la transmission de l'espèce plasmodiale. Ce sont : Les amino-8-quinoléines : la Rhodoquine et la Primaquine. Ils possèdent une activité sur les formes exoérythrocytaires, tissulaires et doivent être utilisés sous surveillance médicale étroite (toxicité élevée).

## **5. Traitement du paludisme pendant la grossesse :**

Un diagnostic précoce et un traitement rapide sont primordiaux en matière de lutte contre le paludisme gestationnel car il s'agit de sauver deux vies. La conduite à tenir repose sur le repos et un traitement précoce et correct. La quinine, sous forme de comprimé ou injectable, vu son efficacité, son innocuité, son accessibilité et son coût est le médicament recommandé par le programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) chez la femme enceinte. La dose curative est de 25 mg/kg /jour. La posologie et la durée du traitement sont fonction de la clinique et de la biologie. Un traitement symptomatique, obstétrical et le repos peuvent être nécessaires. Le relais est pris par le traitement oral dès que l'état de la patiente le permet.

L'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre chez la femme enceinte n'a pas de risque tant pour la mère que pour le fœtus selon

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

des études<sup>38,39</sup>. Mais son utilisation au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse est contre-indiquée pour risque tératogène (observée chez les animaux et les primates).

### **Stratégies de prévention recommandées chez la femme enceinte:**

Les stratégies de lutte antipaludique mises au point par l'OMS pour ces dix dernières années ont permis d'améliorer considérablement la santé de la mère et de son bébé. Le paquet d'interventions pour la prévention et la lutte contre le paludisme au cours de la grossesse se subdivise en 3 volets:

➤ Les MII :

Permettent de réduire à la fois le nombre des cas de paludisme et le taux de mortalité chez les femmes enceintes et leurs enfants. Des MII sont remises aux femmes enceintes dès le début de la grossesse à la première consultation prénatale (CPN); et leur utilisation encouragée tout au long de la grossesse et pendant le post-partum.

➤ Le TPI :

Au Mali, le PNLN en accord avec les recommandations de l'OMS préconise en première intention la SP (500 mg de Sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine) chez la femme enceinte. Deux doses de SP sont administrées en général chez les femmes à partir du 4<sup>ème</sup> mois de la grossesse (Deux doses à un mois d'intervalle au moins). Les trois premiers mois de la grossesse sont contre indiqués à cause des effets tératogènes de la sulfadoxine.

➤ La prise en charge efficace et rapide des accès palustres

## **6. Profils épidémiologiques du paludisme :**

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 de la prémunition.

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

Au Mali, il existe 5 faciès épidémiologiques de transmission du paludisme décrit par Doumbo et al<sup>40</sup> :

- 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 neuropaludisme 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 plurimodales 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.

## **7. Impact de la grossesse sur le paludisme:**

En raison de la présence des parasites spécifiques chez la femme enceinte, la grossesse a un effet aggravant sur le paludisme. Cette aggravation est plus marquée au début et en fin de grossesse, et surtout dans les suites de couches.

Il est également connu que la grossesse potentialise les signes cliniques du paludisme entraînant la survenue des complications (accès pernicieux ou neuropaludisme, anémie sévère, cachexie) pouvant être fatales pour la mère entraînant des effets sur le conceptus<sup>41</sup>.

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

La grossesse est considérée comme une période à haut risque en matière d'infections palustre: la probabilité élevée d'accès palustre, la sévérité potentielle plus forte, le retentissement chez l'enfant, sans oublier les problèmes thérapeutiques.

Les conséquences néfastes du paludisme sur la grossesse décrite dans la littérature porte surtout sur :

- Exacerbation des vomissements gravidiques

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

- Décollement prématuré du placenta normalement inséré
- Avortement ou accouchement prématuré
- Anémie et faible poids de naissance
- Infection placentaire citée comme principale responsable du faible poids de naissance.
- Hémorragie de la délivrance <sup>42 ;43 ;44</sup>

## **9. Diagnostic parasitologique :**

Il s'agit d'un diagnostic d'urgence.

Il consiste à la mise en évidence des formes sanguines du parasite. Le prélèvement sanguin doit être effectué le plus près possible du pic thermique.

### **9.1. Méthode de mise en évidence du parasite (Techniques classiques)**

- Le Frottis mince (FM)

Le frottis mince est utilisé dans le diagnostic d'urgence du paludisme.

Une goutte de sang prélevée au bout du 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> doigt est déposée à l'extrémité d'une lame porte-objet, une deuxième lame qu'on incline d'environ 45° est amenée au contact de cette goutte de sang, puis dans un mouvement régulier et ininterrompu, la lame inclinée entraîne derrière elle ce sang qui s'étale en couche unistratifiée. La préparation est d'abord fixée au méthanol pendant quelques secondes avant d'être colorée au Giemsa. Ce frottis montre des parasites dont le cytoplasme est bleu et le noyau rouge.

La lecture est faite au microscope optique à l'immersion à l'objectif 100.

Les résultats sont exprimés en pourcentage d'hématies parasitées.

Les avantages de cette technique sont sa rapidité et la mise en évidence de l'espèce plasmodiale en cause. Cependant, le frottis mince ne permet pas de détecter les faibles parasitémiés (moins de 200 parasites par microlitre).

- La Goutte épaisse (GE)

C'est une technique de micro-concentration sur lame. Une petite goutte de sang prélevé au troisième ou au quatrième doigt est déposée au milieu d'une lame porte-objet. Avec le bout d'une seconde lame, la goutte est uniformément étalée par mouvements circulaires sur une surface de 1 à 1.5 cm de diamètre. Elle est colorée après séchage à la température ambiante au Giemsa dilué à 5% pendant 30 mn et lue au microscope à l'objectif 100. Elle doit être

effectuée par un technicien spécialisé. Son principal avantage est le diagnostic de la maladie dans les cas de faibles parasitemies (10 à 20 parasites par  $\mu\text{l}$  de sang). Colorée au Giemsa, elle montre les parasites sans le repère de l'hématie. Les résultats sont exprimés en nombre de parasites par  $\mu\text{l}$  de sang. Elle permet également de déterminer la charge parasitaire et d'établir des indices épidémiologiques (l'indice Plasmodique et l'indice gamétocytaire). Il est à signaler que ces deux techniques (GE et FM) demandent un microscopiste bien expérimenté et une source de lumière sans oublier un temps d'exécution plus long (au moins 90 mn pour le résultat d'une Goutte épaisse et 15 à 20 mn pour celui d'un frottis mince).

## **9.2. Méthodes indirectes de mise en évidence des constituants parasitaires (méthode immunologique) :**

Tests rapides : (HRP2 et pLDH)

Des cassettes sont utilisées pour réaliser la détection de protéines (HRP2) pour le test à HRP2 ou d'enzymes parasitaires (pLDH) pour le test à pLDH. Ces tests ne nécessitent qu'un minimum de matériel et une formation minimale. Leur interprétation est simple.

### ➤ HRP2 :

Il consiste en la recherche dans le sang total de l'antigène protéique de type 2 riche en histidine (HRP2) de *P.falciparum*. La protéine HRP2 (Histidine rich protein 2) est relativement spécifique à *P.falciparum*. L'utilisation de cassettes sur lesquelles ont été fixés des anticorps anti-pfHRP2 donne une idée assez exacte de la présence ou non de parasites dans l'échantillon.

Ce test a l'avantage d'être manuel et rapide pour le diagnostic du paludisme à *P.falciparum*.

Il permet de faire le diagnostic rétrospectif du paludisme. Cependant, il n'apporte pas de données quantitatives d'autre part, ce test reste positif de nombreux jours après la disparition des parasites.

### ➤ pLDH :

C'est un test dont le principe est basé sur la détection d'une enzyme métabolique intracellulaire abondante produite par les plasmodies dans le sang. Cette enzyme, lactate déshydrogénase plasmodiale (pLDH) est produite par les formes asexuées (trophozoïtes) et sexuées (gamétocytes) du parasite et elle est rapidement détectée par une série d'anticorps

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

monoclonaux dirigés contre des isoformes de l'enzyme permettant de faire une différenciation entre les espèces plasmodiales.

Il n'y a aucune réaction croisée avec la LDH humaine. Des cassettes sont utilisées pour réaliser la détection de la pLDH. Ce test est plus performant que le précédent et mieux adapté au diagnostic de l'infection aiguë.

Malgré le confort et les qualités de ces tests, ils ne peuvent remplacer à 100% l'observation microscopique d'un frottis sanguin et d'une goutte épaisse



## 2. Choix du site :

- Sa proximité par rapport au laboratoire du Malaria Research and Training center MRTC (<60 km).
- L'intensité de la transmission à *P.falciparum*.
- Son isolement et la concentration des habitations (<2 km<sup>2</sup>),
- La stabilité relative et l'homogénéité de sa population ~5000 habitants.
- L'existence d'un centre de santé communautaire(CSCOM) ayant une pharmacie et une maternité
- Unique source officielle d'accessibilité aux antipaludiques.
- Habitations et espaces similaires
- Absence d'études antérieures du genre.

## 3. Historique

La commune rurale de Kalifabougou a pris le nom de son chef lieu de commune .Le nom Kalifabougou vient du mot bambara « ka li fa » c'est-a-dire que le village a été confié ; il a été créé il y a plusieurs centaines d'années par les familles Konaré et Diarra. On y rencontre d'autres noms de famille comme les Traoré, les Doumbia, les Coulibaly. L'ethnie prédominante est le bambara qui cohabite avec les peulhs et les Sarakolés. La commune de Kalifabougou, érigée en commune par la loi n° 96-059 du 04 Novembre 1996 portant création des communes en république du Mali, appartient à l'arrondissement central du cercle de Kati.

## 4. Situation géographique

Il est situé à 50 km au Nord-Ouest de Bamako dans le cercle de Kati, région de Koulikoro.

Ces autres limites sont :

- A l'Est par la commune rurale de Yelekebougu ;
- Au Sud-est par la commune rurale de Kambila ;
- Au Sud par la commune rurale de Diago ;
- Au Sud-ouest par la commune rurale de Dio-gare ;
- A l'Ouest par la commune rurale de Bossofala ;
- Au Nord-ouest par la commune rurale de Tjiba ;
- Au Nord par la commune rurale de Diedougou



## 5. Démographie

La commune rurale de Kalifabougou compte une population de 11 356 habitants selon le Recensement Administratif à Caractère Electoral (RACE) avec une densité de 47 habitants au km<sup>2</sup>. La population est très jeune, plus de 45 % de la population ont moins de 15 ans. Le taux de natalité est d'environ 53 pour 1000, le taux de mortalité est de 9,2% et le taux d'accroissement est d'environ 4,4%. La religion dominante est l'islam soit 95% de la population, que côtoie des chrétiens et des animistes qui représentent 5%.

### 5.1. Ressources naturelles

- Sol : la commune de Kalifabougou a une superficie de 241,29 km<sup>2</sup> avec 8000 ha de terres cultivables, dont 4000 ha exploitées.
- Eau : la commune compte quelques marigots et mares constituant des gîtes larvaires qui tarissent très tôt après l'hivernage.
- Forêt et faune : la végétation est en perpétuelle dégradation suites aux coupes abusives et aux feux de brousse incontrôlés. Cependant on y rencontre quelques arbres : karité, Néré, Zaban, Pekou (Raisin africain), Baobab, Cailcédrat etc. Les animaux sauvages se font très rares dans la zone, on y rencontre quelques lapins, pintades et perdrix etc....
- Carrière : la commune possède une carrière semi-industrielle dans le village de Kababougou qui est exploitée pour l'entretien de la piste principale Kati-Faladié (N'Tjiba) et pour les chantiers de Kati et Bamako.

### 5.2. Infrastructures et équipements

- Santé : La commune de Kalifabougou dispose d'un CSCOM qui dont le personnel médical se composé d'un médecin généraliste, d'un gérant de la pharmacie et de 2 matrones qui effectuent en moyenne 30 à 45 accouchements mensuels. Le centre comprend une salle de consultation, une maternité, deux salles d'observavation, une salle de soins, un château d'eau et un dépôt de médicaments. Il ya aussi une maternité à Niamana et à Dougan avec la présence d'un agent de santé communautaire (ASC) dans chaque maternité.
- L'éducation : il existe un Lycée, trois écoles publiques et cinq écoles communautaires.
- L'hydraulique : il existe 6 puits à grands diamètre et 10 forages.
- L'économie : deux caisses d'épargnes et de crédits mises en place avec l'appui de l'ONG (Organisation Non Gouvernementale) « Le Tonus », sont fonctionnelles à

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

Kalifabougou et à Kababougou ; il existe également deux banques de céréales (Wassala et Djinidiala) et un périmètre maraîcher de 1ha ½ à Kalifabougou.

- Administration : le siège de l'administration est la mairie. Kalifabougou dispose aussi de deux bureaux OHVN (Office de la Haute Vallée du Niger) et d'un magasin OHVN.

### **5.3. Activités socio-économiques et culturelles :**

- Agriculture : elle représente presque l'activité principale de la population, cette agriculture est de 2 ordres : une agriculture sèche et le maraîchage .Pour l'agriculture sèche, elle concerne la céréaliculture (mil, sorgho, maïs, riz) et les cultures de rentes (coton, dah, arachide etc.). Pour le maraîchage, il s'agit surtout de la pomme de terre, des patates, des choux, des tomates etc.
- Elevage : il y est peu développé et c'est essentiellement un élevage de subsistance.
- Foresterie : une partie des revenus financiers et de l'alimentation proviennent de l'exploitation des produits forestiers par les femmes (Zaban, néré, karité).

## 6. Données météorologiques

En 2011 il a été enregistré une pluviométrie annuelle de 767 millimètres (mm) réparties sur cinq mois de juin à octobre contre 977, 3 millimètres en 2012 s'étalant de Mai à Novembre.

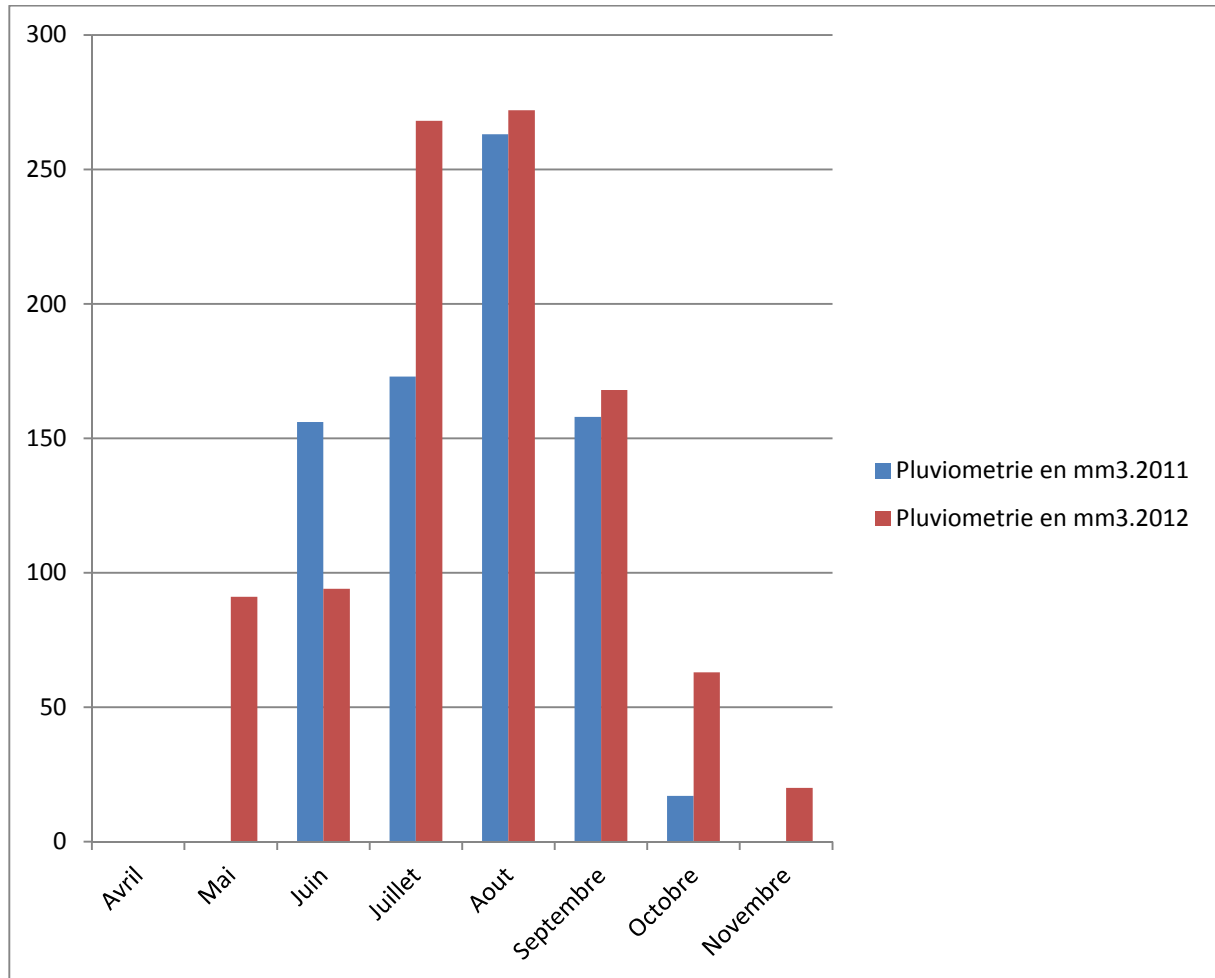


Figure 3: Pluviométrie de Kalifabougou (2011 et 2012)

## 7. Type d'étude

C'était un essai clinique randomisé ouvert portant sur deux groupes de femmes enceintes vues en Consultation Périnatale (CPN) au Centre de Santé Communautaire (CSCOM) de Kalifabougou. Le premier groupe a été soumis au régime standard de TPI-SP (au moins 2 doses) et le deuxième au dépistage systématique et traitement du paludisme pendant les CPN.

## 8. Période d'étude

La durée de notre étude a été d'une année (Septembre 2011 à Septembre 2012).

## 9. Population d'étude

Notre population d'étude a concerné les femmes enceintes résidants dans le village de Kalifabougou qui sont venues à la maternité du CSCOM pour une consultation prénatale.

## 10. Critères d'inclusion et de non inclusion :

### ➤ Critères d'inclusion

- Etre résidante de Kalifabougou ou des environnants
- Avoir un taux d'Hb > 7 g/dl
- Etre vue en CPN (Grossesse en cours, terme compris entre 16 et 24 semaines d'aménorrhée),
- Etre consentante pour adhérer au protocole,
- Etre âgée d'au moins 18 ans
- Accepter de venir accoucher au centre

### ➤ Critères de non inclusion

- Les femmes ayant déjà pris la SP,
- Les femmes ayant une contre indication aux médicaments utilisés,

## 11. Taille de l'échantillon

Il faut préciser que la taille de l'échantillon a été calculée selon d'autres objectifs ne faisant pas partie de ce travail.

Selon Staalsoe et al<sup>45</sup>, l'intensité moyenne de fluorescence (MIF) d'IgG spécifiques AVS (Antigènes varaint de surface) dans le plasma des femmes exposées est d'environ 60% par rapport à 40% chez les femmes non exposées (sous TPI). La taille minimale de sujets nécessaires (n) a été calculée à l'aide de la formule ci-dessous du module épi table du programme Epiinfo avec des paramètres ci-dessous listés :

$$n = \frac{(p_0q_0 + p_1q_1)(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{(P_1 - P_0)^2}$$

$P_1$  = proportion des exposés

$P_0$  = proportion des non exposés

$$q_1 = 1 - p_1$$

$$q_0 = 1 - p_0$$

$$Z_{1-\alpha/2} = \text{Ecart réduit}$$

$$Z_{1-\beta} = \text{Puissance } (\beta = 20\%)$$

En considérant alors cette proportion MIF d'IgG spécifiques (60%), la taille minimale requise dans le groupe exposé est alors de 114 sujets contre 120 dans le groupe contrôle. Avec une puissance de l'étude de 80% et 5% du niveau de signification. En supposant un taux de 5% de perte de suivi dans chaque groupe le nombre total de femmes enceintes nécessaire pour notre étude reviendrait à 234, soit 120 femmes enceintes dans le groupe IPT-SP et 114 femmes enceintes dans le groupe IST.

## 12. Variables à mesurer

Les caractéristiques cliniques et biologiques de chaque femme étaient reportées sur un questionnaire. Les variables mesurées ont été relatives à la mère.

Les paramètres cliniques : la température, la hauteur utérine (HU), la fréquence cardiaque, le poids, et la tension artérielle (TA).

Paramètres biologiques : le taux d'Hémoglobine (Hb), la parasitémie périphérique (GE) et la parasitémie placentaire (Histologie placentaire).

## 13. Conception et déroulement général de l'étude

Pour cette étude, nous avons recruté les femmes enceintes au cours des CPN. Les femmes incluses ont été randomisées à l'un des deux groupes et suivies jusqu'à l'accouchement. Les femmes du groupe 1 (groupe témoin) ont reçu la SP en TPI, c'est à dire au moins deux doses avant l'accouchement au cours (2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre) conformément aux lignes directrices du Programme National de lutte contre le Paludisme (PNLP) du Mali. Les femmes du groupe 2 quant à elles ont fait l'objet, à chacune de leur consultation prénatale programmée ou d'une visite imprévue, d'un test de diagnostic rapide (TDR) du paludisme par le **first response®** et ont été systématiquement traitées en cas de positivité selon les directives nationales du PNL.

Toutes les femmes ont reçu de la part du CSCOM de Kalifabougou une moustiquaire imprégnée d'insecticide à longue durée à la première CPN. Elles ont également reçu des doses

Moussa Sidi TRAORE Thèse médecine

standard de fer (200 mg) + l'acide folique (0.4mg) selon les directives nationales. Cependant celles du groupe 1 ont reçu leur dose standard de fer +acide folique une semaine après la prise de la SP.

A l'inclusion, à chaque femme, il a été attribué un numéro d'identification pour toute la durée de l'étude. Les caractéristiques socio-démographiques, les renseignements cliniques et biologiques ont été collectées et enregistrées dans des CRF (Case Report Form). Le taux d'hémoglobine a été mesuré, une goutte épaisse confectionnée pour les deux groupes et un TDR a été réalisé seulement pour le groupe 2. Les femmes ont été encouragées à venir accoucher au centre de santé de Kalifabougou.

Au cours de l'accouchement, le taux d'hémoglobine maternel est mesuré, la goutte épaisse a été confectionnée. A la délivrance, si le sang placentaire est testé positif au TDR, il est recueilli pour la collecte des isolats de *P.falciparum*.

## **14. Procédures d'inclusion et de suivi au cours de l'étude**

### **14.1. A l'inclusion**

Les femmes enceintes ont été enrôlées au cours des consultations prénatales au CSCOM de Kalifabougou. Chaque fois qu'une femme était éligible, il lui était demandé son consentement pour participer à l'étude. Après l'obtention de son accord verbal, l'équipe veillait à lui expliquer en détail le protocole afin d'obtenir son consentement éclairé et son adhésion. Celle-ci était matérialisée par la signature de l'investigateur et la signature ou l'empreinte digitale de la femme et de son témoin sur la fiche du consentement éclairé. Lorsqu'une femme est consentante, elle est randomisée pour appartenir à l'un ou l'autre des groupes d'étude. Le questionnaire était colligé, puis une évaluation clinique et la mesure de la hauteur utérine est faite. Toutes les informations ont été enregistrées dans le (CRF). Dans les deux groupes, les participantes ont été soumises aux mêmes prélèvements biologiques à savoir la goutte épaisse, la mesure du taux d'hémoglobine. Les femmes du groupe 1 ont reçu leur 1<sup>ère</sup> dose de SP tandis que les femmes du groupe 2, n'ont reçu aucun médicament anti paludéen sauf en cas de positivité du test de diagnostic rapide.

### **14.2. Visites prénatales programmées**

A toutes les femmes, il leur a été demandé de revenir au CSCOM aux 24<sup>ème</sup>, 26<sup>ème</sup>, 32<sup>ème</sup> et aux 34<sup>ème</sup> semaines d'aménorrhées telle que spécifiée par le calendrier de CPN recommandé au Mali. Pendant ces visites de suivi, les activités suivantes ont été réalisées :

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

-Soins prénataux de routine,

-Fournir aux femmes la quantité nécessaire de fer et d'acide folique jusqu'à la visite suivante,

-Les femmes du groupe 2 étaient systématiquement dépistées par TDR et traitées avec l'Artéméther+Luméfántrine par voie orale en cas de positivité,

-Dosage du taux d'Hb, confection des gouttes épaisses et confettis,

-Les femmes du groupe 1 ont reçu une dose de SP avec un maximum de 2 doses au cours du suivi,

-Provision d'information sur la prochaine visite de suivi

### **14.3. Visites Imprévues**

- a) Les visites imprévues ont fait l'objet d'une attention particulière et au cours de ces visites, les activités suivantes ont été entreprises :
- b) Prise systématique de la température axillaire et en cas de fièvre ( $T^{\circ}$  axillaire non corrigée  $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ),
- c) Réalisation d'une goutte épaisse et confection de confettis,
- d) Mesure du taux d'hémoglobine,
- e) Des traitements adéquats de CTA et / ou de sels de quinine leur ont été administrés à chaque fois que le TDR ou la GE sont revenus positifs.
- f) Prise en charge effective des autres affections associées à la grossesse.

### **14.4. Accouchement**

Les activités suivantes ont été effectuées pour les femmes qui venaient accoucher au CSCOM :

- a) Dosage du taux d'Hb, réalisation d'une GE et d'un confetti de la femme enceinte.
- b) Réalisation d'une apposition placentaire
- c) Enregistrement du poids de naissance chez tous les nouveau-nés
- d) Détermination du score de BALLARD chez tous les nouveau-nés
- e) Examen des nouveau-nés à la recherche d'anomalies congénitales

## 15. Techniques et prélèvements sur le terrain

Les activités suivantes ont été effectuées :

### 15.1. Goutte épaisse

Le diagnostic du paludisme se faisait par la réalisation et la lecture d'une goutte épaisse séchée et colorée au GIEMSA à 3% pendant 45 mn. Les gouttes épaisses ont été confectionnées chez toutes les femmes à l'inclusion, à chaque visite programmée ou imprévue, à l'accouchement et au postpartum (3 jours après l'accouchement). Les lames de GE ont été lues par un microscopiste qualifié. Les densités parasitaires ont été calculées en comptant le nombre de parasites asexués par champ sur 300 leucocytes. Une lame de GE a été considérée négative si le comptage de 100 champs ne révélait aucun parasite.

La parasitémie est obtenue par la formule suivante :

$$P = (N \times 7500) / 300 \quad \rightarrow \quad P = 25 \times N \text{ parasites/mm}^3$$

**P** = parasitémie

**N** = nombre de parasites comptés au microscope

**300** = nombre de leucocytes comptés

**7500** = moyenne leucocytaire par  $\text{mm}^3$  de sang



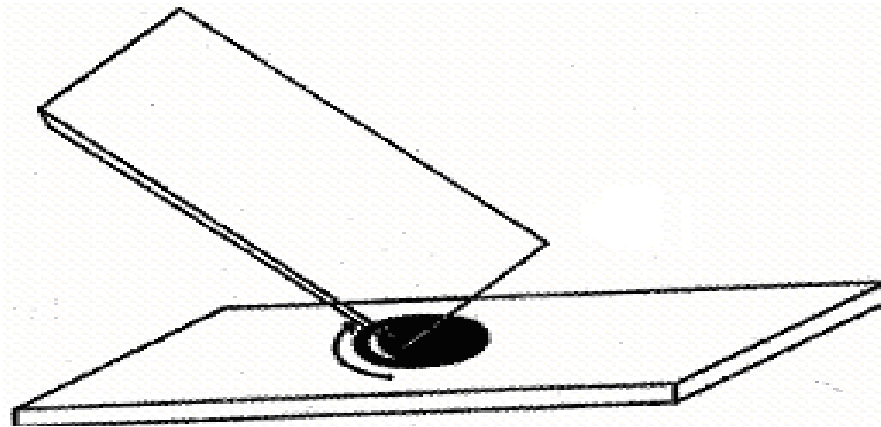


Figure 4: Technique de la goutte épaisse

### **15.2. Mesure du taux d'hémoglobine**

Le taux d'hémoglobine a été mesuré grâce à un appareil appelé (Hemocue® HB 301) et à partir d'une goutte de sang prélevé au doigt. Après une désinfection à l'alcool et à l'aide d'un vaccinostyle, on piquait latéralement la partie nettoyée.

Après avoir essuyer la première goutte de sang, d'une main, on exerçait une pression sur la partie sous-jacente au point de piqûre et avec l'autre main, on appliquait la micro cuvette sur le point de piqûre. Le sang monte dans la micro cuvette par capillarité. Ensuite, la micro cuvette est placée sur le chariot de l'appareil puis le chariot en position de lecture dans l'hemocue et enfin s'affiche sur l'écran le résultat qui est exprimé en Hb g/dl.

## **16.Considérations éthiques :**

### **Consentement libre et éclairé**

Le protocole a été soumis à l'approbation du comité d'éthique de la FMPOS du Mali avant sa mise en œuvre. Des réunions d'information et de sensibilisation ont été organisées avec les notables du village, le chef et le personnel du CSCOM, et l'ensemble des communautés afin d'obtenir une permission communautaire. Le consentement volontaire et éclairé individuel a été une procédure pendant laquelle les femmes décidaient librement de leur adhésion ou non au protocole. Le consentement du conjoint était demandé si la femme est mineure, s'il s'agit d'une célibataire le consentement des parents de la femme était demandé.

Les informations recueillies pour chaque femme étaient inscrites dans un dossier individuel portant un numéro d'identification garantissant l'anonymat. Ces informations étaient strictement confidentielles et n'ont été utilisées que pour des besoins scientifiques. La participation à l'étude n'était pas obligatoire et le refus d'y participer n'a altéré en aucun cas la qualité des soins qu'elles recevaient.

L'accès aux échantillons était limité exclusivement aux chercheurs impliqués dans cette étude. Les données étaient consignées dans des CRF et n'étaient accessibles qu'aux membres de l'équipe de recherche.

### **17. Logiciels de saisie et tests statistiques :**

Les données ont fait l'objet d'une double saisie en utilisant le **logiciel Access**, version 2007 et l'analyse des données a été effectuée en utilisant les logiciels **SPSS** version 20. Le **Chi2** de Pearson a été utilisé pour la comparaison des proportions.

## V. Résultats

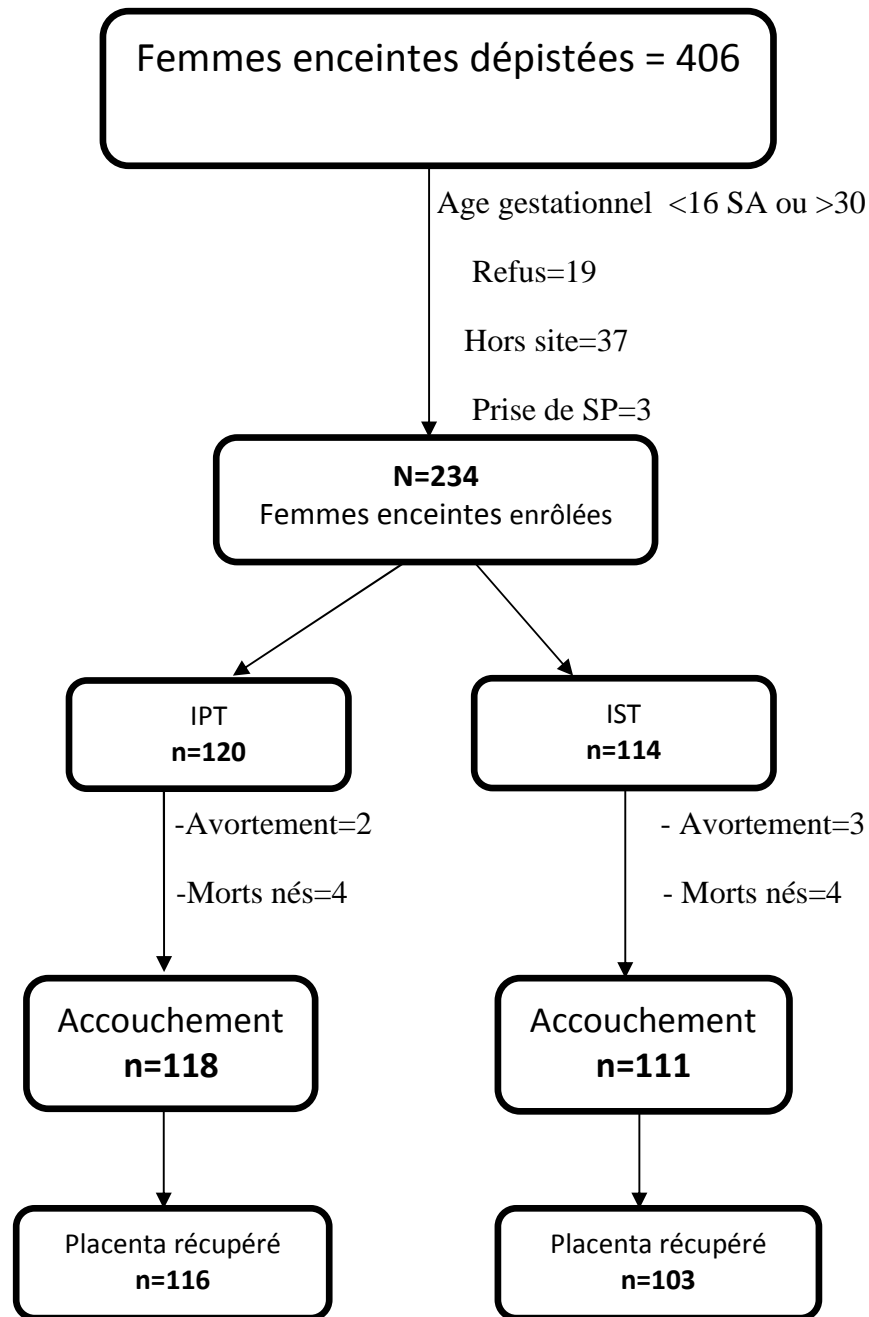


Figure 5: Schéma du suivi des femmes

## 1. Résultats descriptifs

**Tableau I: Caractéristiques socio-démographiques des participantes à l'inclusion**

Caractéristiques	TPI-SP n=120	IST n=114	Total N=234	P
Âge				
<20 ans	35 (29,17%)	22 (19,30%)	<b>57 (24,36%)</b>	<b>0,079</b>
≥20 ans	85 (70,83%)	92 (80,70%)	177 (75,64%)	
Provenance				
Kalifabougou	30 (25,0%)	31 (27,19%)	61 (26,07%)	<b>0,703</b>
Hameaux	90 (75,0%)	83 (72,81%)	<b>173 (73,93%)</b>	
Statut matrimonial				
Mariée	116 (96,67%)	113 (99,12%)	<b>229 (97,86%)</b>	<b>0,389</b>
Divorcée	1 (0,83%)	0 (0,0%)	1 (0,43%)	
Célibataire	3 (2,50%)	1 (0,88%)	4 (1,71%)	
Gestité				
Multigestes	74 (61,67%)	88 (77,19%)	162 (69,23%)	<b>0,010</b>
Primi-Secondigestes	46 (38,33%)	26 (22,81%)	<b>72 (30,77%)</b>	
Instruction				
Non alphabétisées	92 (77,31%)	91 (79,82%)	183 (78,54%)	<b>0,640</b>
Alphabétisées	27 (22,69%)	23 (20,18%)	<b>50 (21,46%)</b>	

Note: TPI, traitement prevent if intermittent; IST, intermittent screening treatment

Nous avons enregistré 24,36% de femmes âgées de moins de 20 ans. La majorité des femmes 73,93% venaient des hameaux. Les femmes mariées représentaient 97,86% des participantes. Nous avons observé 30,77% de primi et secondigestes. Seulement 21,46% des femmes étaient alphabétisées.

**Tableau II: Caractéristiques cliniques et biologiques recueillies à l'inclusion**

Caractéristiques	TPI-SP n=120	IST n=114	Total N=234	P
Moustiquaires				
Oui	98 (81,67%)	102 (89,47%)	<b>200 (85,47%)</b>	<b>0,090</b>
Non	22 (18,33%)	12 (10,53%)	34 (14,53%)	
MII				
Oui	86 (74,78%)	99 (86,84%)	<b>185 (80,79%)</b>	<b>0,021</b>
Non	29 (25,22%)	15 (13,16%)	44 (19,21%)	
Fièvre (°c)				
>37,5	11 (9,17%)	18 (16,98%)	<b>29 (12,83%)</b>	<b>0,080</b>
≤37,5	109 (90,83%)	96 (83,2%)	205(87,17%)	
Poids (kg)				
<50	13 (10,83%)	9 (7,89%)	<b>22 (9,40%)</b>	<b>0,441</b>
≥50	107 (89,17%)	105 (92,11%)	212 (90,60%)	
Goutte épaisse				
Positive	20 (16,67%)	21 (18,42%)	<b>41 (17,52%)</b>	<b>0,724</b>
Négative	100 (83,33%)	93 (81,58%)	193 (82,48%)	
Taux d'hémoglobine (g/dl)				
<11	55 (46,6%)	38 (33,3%)	<b>93 (40,1%)</b>	<b>0,270</b>
≥11	65 (53,4%)	76 (66,7%)	141 (59,9%)	

Note : MII, Moustiquaire imprégnée d'insecticide ; °c, degré Celsius ; kg, kilogramme ; cm, centimètre ; g/dl, gramme par décilitre TPI, traitement préventif intermittent ; IST, intermittent screening treatment.

Sur les 234 femmes incluses, une proportion de 85,47% des femmes dormait sous moustiquaires pendant la grossesse et 80,79% de ces moustiquaires étaient des MII. Nous avons trouvé 12,83% de cas de fièvre, 9,40% des femmes avaient un poids inférieur à 50 kg. Sur les 234 participantes, 17,52% avaient une GE périphérique positive et 40,1% des femmes étaient anémiées dans cette étude.

## 2. Résultats analytiques

**Tableau III: Comparaison des deux groupes par rapport aux caractéristiques suivantes à l'accouchement :**

Caractéristiques	TPI-SP	IST	Total	P
Fièvre (°c) >37,5	n=118 3 (2,54%)	n=113 5 (4,42%)	N=231 8 (3,46%)	<b>0,434</b>
≤37,5	115 (97,46%)	108 (95,58%)	223 (96,54%)	
Taux d'hémoglobine (g/dl) <11	n=118 12 (10,17%)	n=113 16 (14,16%)	N=231 28 (12,12%)	<b>0,353</b>
≥11	106 (89,83%)	97 (85,84%)	203 (87,88%)	
GE périphérique Positive	n= 117 22 (18,80%)	n= 108 27 (25,0%)	N=225 49 (21,78%)	<b>0,261</b>
Négative	95 (81,20%)	81 (75,0%)	176 (78,22%)	
Apposition placentaire Positive	n=116 13 (11,21%)	n=103 10 (9,71%)	N=219 23 (10,50%)	<b>0,718</b>
Négative	103 (88,79%)	93 (90,29%)	196 (89,50%)	
TDR placentaire Positif	n=113 9 (7,96%)	n=100 12 (12,0%)	N=213 21 (9,86%)	<b>0,324</b>
Négative	104 (92,04%)	88 (88,0%)	192 (90,14%)	
FPN * <2500g	n=114 5 (4,39%)	n=106 6 (5,66%)	N=220 11 (5,0%)	<b>0,665</b>
≥2500g	109 (95,61%)	100 (94,34%)	209 (95,0%)	
Prématurité* (Score de Ballard) <37 SA	n=114 1 (0,88%)	n=105 3 (2,86%)	n=219 4 (1,83%)	<b>0,274</b>
≥37 SA	113 (99,12%)	102 (97,14%)	215 (98,17%)	

Note :\* nous n'avons pas pris en compte les accouchements gémellaires ; TDR, test de diagnostic rapide ; g/dl, gramme par décilitre ; °c, degré Celsius TPI, traitement préventif intermittent ; IST, intermittent screening treatment ; FPN, faible poids de naissance; SA, semaine d'aménorrhée.

A l'accouchement, nous n'avons noté aucune différence statistiquement significative entre

les deux groupes par rapport à la présence de fièvre ( $p=0,434$ ), à l'anémie du troisième trimestre ( $p=0,353$ ), à l'infection périphérique maternelle ( $p=0,261$ ), à l'infection placentaire ( $p=0,718$ ), aux TDR placentaires positifs ( $p=0,324$ ), au faible poids de naissance ( $p=0,665$ ) et à la prématurité ( $p=0,274$ ).

## ***VI. Discussion***

### **1. Méthodologie :**

Le but de notre étude était d'évaluer l'utilisation de deux stratégies d'interventions du paludisme pendant la grossesse. Il s'agissait du TPIg à la SP et du traitement avec Artéméter+Luméfantine après dépistage par un TDR. L'intérêt étant d'opter pour la stratégie ayant le plus grand bénéfice pour les femmes enceintes.

L'étude s'est déroulée à Kalifabougou commune rurale, cercle de Kati.

C'était un essai clinique randomisé ouvert conduit chez les femmes enceintes. Dans cet essai, les deux bras de traitement étaient comparables par rapport aux caractéristiques sociodémographiques à l'exception de la gestité montrant une fréquence plus élevée des primi et secondigestes dont la fréquence était plus élevée dans le groupe TPI-SP. Ce qui pourrait influencer l'efficacité de ce groupe sur les paramètres paludométriques pendant le suivi et à l'accouchement. Bien que le nombre de visites mensuelles soient également repartis entre les deux groupes de traitement pendant le suivi, les mesures du taux d'hémoglobine, du poids des nouveau-nés effectués par des investigateurs non aveugles pourraient relativement altérer la conclusion entre les deux bras de traitement par rapport à ces paramètres.

Au Mali et au Ghana où des études similaires ont été conduites, les groupes de traitement étaient également comparables. Cependant dans l'étude Maïga et *al*<sup>32</sup>, les groupes n'étaient pas comparables par rapport à la survenue de la fièvre objectivée à l'enrôlement des femmes.

L'infection maternelle, Bien que la différence entre les deux bras de traitement ne soit pas significative, une plus grande proportion d'infection périphérique maternelle avait été observée chez les femmes soumis au dépistage de l'infection suivi du traitement des cas positifs. Dans l'étude de Tagbor et *al*<sup>46</sup>, au Ghana qui avait comparé 2 doses de TPI-SP au dépistage de l'infection suivi du traitement des cas positifs par la SP ou par l'association artesunate + amodiaquine, une différence non significative avait été trouvée entre les stratégies utilisant le dépistage et la stratégie standard utilisant deux doses de TPI à la SP. Il

faut noter que dans l'étude de Tagbor toujours au Ghana, les médicaments utilisés dans le traitement du paludisme après le dépistage de l'infection étaient la SP ou l'artesunate+amodiaquine pendant que dans notre étude l'artémether-lumefantrine à la dose standard était administré aux femmes dépistées positives au paludisme. Nos résultats étaient également similaires à ceux de Coulibaly et *al* à Kita, San et Bamako, au Mali en 2013<sup>47</sup> qui avait utilisé les mêmes stratégies. La comparabilité des deux groupes sur l'infection périphérique n'était ni modifiée par la gestité, ni par l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides. Le même constat avait été observé par Coulibaly et *al* (Thèse Médecine)<sup>47</sup>. De façon générale, la prévalence de l'infection périphérique de 21,78% était significativement plus élevée dans notre étude que celle de Coulibaly (Thèse Médecine)<sup>47</sup> et de Tagbor<sup>46</sup> qui trouvaient respectivement 5,0% ( $p= 0,023$ ) et de 16,3% ( $p= 0,97$ ). Cette élévation avait été constatée également aussi bien dans le groupe TPIg que dans le groupe DTDR ( $p= 0,261$ ).

Ces plus grandes élévations constatées dans notre étude peuvent s'expliquer par le niveau d'endémicité du paludisme élevée dans notre zone comparée aux zones d'étude de Coulibaly et *al*<sup>47</sup>.

## **2. L'infection placentaire :**

Une proportion d'infection placentaire de 10,5% avait été observée en général avec 11,2% et 9,7% respectivement dans les groupes TPIg et DTDR sans différence statistique significative ( $p=0,718$ ). Tagbor<sup>46</sup> et Coulibaly (Thèse Médecine)<sup>47</sup> avaient également trouvé une similarité entre les 2 bras de traitement. Cependant il faut noter que la prévalence de l'infection placentaire était plus basse dans l'étude de Coulibaly et *al* (thèse de médecine)<sup>47</sup> avec 3,8%. Comme l'infection maternelle périphérique, le niveau d'endémicité de la zone d'étude peut être un facteur explicatif. L'observation de 11,2% de prévalence d'infection placentaire constatée dans le bras TPIg ou les femmes sont soumises à deux doses de SP peut s'expliquer par la réinfection des femmes après leur dernières doses de SP. Ce gap pour la réinfection pourra être comblé avec l'utilisation d'au moins trois doses de SP comme récemment recommandé par l'OMS (OMS, 2013).

L'observation du non différence entre les deux groupes de traitement sur l'infection placentaire n'est pas modifiée par la gestité, l'utilisation des MII, l'infection maternelle périphérique à l'enrôlement.



### **3. Le faible poids à la naissance (FPN) et prématurité :**

Au cours de ce travail, une prévalence de 5% de faible poids de naissance a été observée sans différence significative entre les deux bras de traitement. L'efficacité comparable des deux bras a été également rapportée par Tagbor au Ghana<sup>46</sup> et par Samake (Thèse Médecine)<sup>48</sup> au Mali. Cependant les prévalences obtenues dans l'étude de Samake étaient plus élevées avec 13,3% au total, 12,2% et 14,6% respectivement dans les groupes TPIg et DTDR. Le petit poids de naissance étant multifactoriel, des causes différentielles entre les sites peuvent expliquer la différence entre nos prévalences. Parmi ces causes, on peut citer l'anémie dont la prévalence a été significativement plus élevée dans l'étude de Samake M (Thèse Médecine)<sup>48</sup> avec 25,5% que dans notre étude avec seulement 12,1%. Une autre remarque importante est que la prévalence du faible poids de naissance observée dans notre étude chez les femmes ayant reçu deux doses de SP était largement inférieure à celle obtenue dans d'autres essais cliniques précédemment conduits au Mali qui avaient trouvé 24,3% sur un échantillon de 369 femmes à Koro et Bandiagara (Kayentao et al, 2005)<sup>49</sup> et 13,3% sur un échantillon de 360 femmes dans le district sanitaire de Bla (Maïga *et al*, 2011)<sup>50</sup> chez des femmes soumises à deux doses de SP. Cela démontre que le TPIg à la SP a encore un bon avenir au Mali pour la prévention du faible poids de naissance lié au paludisme. Ce résultat de la SP renforce également les recommandations actuelles de l'OMS selon lesquelles l'administration de la SP en TPIg peut continuer en Afrique en passant de 2 à trois doses ou plus (OMS, 2013)<sup>51</sup> à partir d'une méta-analyse réalisée par Kayentao et collaborateurs (Kayentao et al, 2013)<sup>52</sup>.

Le résultat de l'absence de différence entre les deux bras de traitement n'était ni influencée par l'utilisation des MII, ni par la résidence des femmes, ni par l'infection maternelle périphérique et placentaire, ni par la présence de l'anémie à l'inclusion et à l'accouchement.

La prévalence de la prématurité au terme de notre étude était de 1,83% sans différences entre les deux bras de traitement. Ici également le taux obtenu est inférieur à ce observé après dépouillement du registre du centre de Kalifabougou qui était de 2,4% en 2009. Ce qui est le témoignage de l'efficacité des deux stratégies sur ce paramètre. Cela peut être dû au suivi régulier des femmes de notre étude comparé à celui des femmes suivies dans le système ordinaire de CPN au niveau du centre.

#### **4. L'anémie :**

Une prévalence de 12,1% d'anémie a été observée au total au troisième trimestre de la grossesse. Comme pour les autres paramètres, aucune différence statistique significative n'a été observée entre les deux bras de traitement témoignant encore de leur efficacité comparable. Aussi le même constat a été fait par Coulibaly (Thèse Médecine)<sup>53</sup> qui n'avait pas trouvé de différences. Cependant il faut signaler une plus grande fréquence de l'anémie dans l'étude de Coulibaly qui trouvait 25,5% que dans la nôtre. Cela peut être dû à des causes de l'anémie plus élevées dans les sites de Coulibaly. Nos résultats concordent également avec ceux du Ghana<sup>46</sup> qui n'ont pas montré de différence entre les bras de traitement. La réduction de la prévalence de l'anémie de 40,1% à 12,1% de l'inclusion à l'accouchement témoigne de l'efficacité des deux stratégies de prévention sur l'anémie. Il faut également signaler qu'une faible prévalence de l'anémie (10,2%) a été observée chez les femmes sous deux doses de SP en TPIg comparées à celles des essais cliniques réalisés au Mali par Kayentao et *al* qui trouvaient 40,4% à Koro et Bandiagara en 2005<sup>49</sup> et Maïga et *al*, 2011<sup>50</sup>, qui trouvaient 49,1% à Bla où les femmes ont reçu également deux doses de SP.

### ***VII. Conclusion***

La stratégie utilisant le DTDR est aussi efficace que celle du TPIg à la sulfadoxine-pyriméthamine sur l'infection placentaire, le faible poids de naissance, l'anémie et la prématurité sur le site de Kalifabougou.

### ***VIII. Recommandations***

- Bien que les deux stratégies puissent être proposées dans la réduction de l'anémie et de l'anémie sévère, la supplémentation en fer et acide folique est indispensable au vue des résultats de cette étude. Aussi, compte tenu des résultats obtenus dans le groupe TPIg, la SP reste efficace et peut toujours être recommandée au Mali dans le cadre du TPIg
- Puisque l'infection placentaire est une conséquence sérieuse associée au retard de croissance intra-utérine qui lui est un facteur de risque important de faible poids de naissance associé fortement à la mortalité néonatale et infantile, nous recommandons que le DTDR peut remplacer le TPIg-SP en cas d'insuffisance de cette stratégie dans la prévention de l'infection palustre maternelle et placentaire dans les zones de faible transmission comme le Nord du Mali et les zones urbaines.

- Basé sur les résultats d'impact des deux stratégies sur le poids de naissance, le TPIg-SP reste encore efficace comme stratégie de prévention du paludisme pendant la grossesse au Mali. Cependant, le DTDR peut être une bonne alternative au TPIg-SP en cas d'altération du poids de naissance des nouveaux nés dans un contexte de résistance élevée des parasites à la SP.

## ***IX. Résumé :***

- Nous avons réalisé de Septembre 2011 à Septembre 2012, à Kalifabougou une étude sur la comparaison du traitement préventif intermittent à la Sulfadoxine-Pyriméthamine et du dépistage intermittent suivi de traitement des cas, dans la prévention de l'anémie du troisième trimestre, de l'infection placentaire et du faible poids de naissance au cours de la grossesse lors d'un essai clinique. L'étude a porté sur 234 femmes enceintes à l'inclusion dont 229 dossiers évaluables pour le faible poids de la naissance et l'anémie du troisième trimestre et 219 dossiers évaluables pour l'infection placentaire à l'accouchement.
- Les groupes de traitement étaient comparables par rapport à la survenue de l'anémie du troisième trimestre, de l'infection placentaire et du faible poids de naissance.

D'autres facteurs comme l'âge, la gestité, la parasitémie périphérique, l'anémie maternelle à l'inclusion, la prématurité, rendaient les groupes de traitement similaires par rapport à la survenue de l'anémie du troisième trimestre, de l'infection placentaire et faible poids de naissance ; Globalement l'étude a révélé que le TPIg avec deux doses de SP n'était pas plus efficace que le DTDR dans notre zone d'étude.

Cependant, le DTDR peut être une bonne alternative au TPIg-SP en cas d'anémie sur grossesse, d'infection placentaire ou d'altération du poids de naissance des nouveaux nés dans un contexte de résistance élevée des parasites à la SP.

**Mots clés : Paludisme, grossesse, Traitement Préventif Intermittent, Dépistage avec du test de diagnostic rapide, anémie, infection placentaire, faible poids à la naissance.**

**Title:** INTERMITTENT PREVENTIVE TREATMENT TO THE SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE VERSUS INTERMITTENT SCREENING AND TREATMENT OF MALARIA DURING PREGNANCY IN KALIFABOUGOU. MALI.

**Summary:**

We conducted from September 2011 to September 2012, in Kalifabougou a study comparing intermittent preventive treatment with Sulfadoxine - pyriméthamine and intermittent screening and treatment in the prevention of malaria in pregnancy. Out of 234 pregnant women enrolled, 229 were evaluable for low birth weight and anemia and 219 for placental infection at delivery.

Treatment groups were similar on the occurrence of third trimester anemia, placental infection and low birth weight.

Other factors such as the age of women, peripheral parasitemia and maternal anemia at baseline did not influence treatment groups similarity in all the outcomes. However, IST can be a good alternative to IPTp-SP in cases of anemia in pregnancy, placental infection or altered birth weight of newborns in the context of high parasite resistance to SP.

**Keywords:** *Malaria, pregnancy, intermittent preventive treatment, screening with rapid diagnostic test, anemia third quarter, placental infection and low birth weight.*

## **X. Bibliographie**

---

### **1- OMS**

Aide mémoire N° 94 Avril 2012.

www.who.int (15-septembre-2012) :12h18mn

### **2- Bronner U, Divis PC, Farnet A, Singh B.**

Swedish traveller with Plasmodium Knowlesi malaria after visiting Malaysian Borneo. Malar J. (15-Septembre-2012) : 12h25.

### **3 -WHO report 2012**

www.who.int/entity/malaria/world malaria report 2012.

(15-Septembre-2012) :12h10

### **4- Schulman C E, Dorman E K, Cutts F, Kawuondo K, Bulmer J N, Peshu N.**

Intermittent sulfadoxine-pyriméthamine to prevent severe anaemia secondary to malaria in pregnancy: a randomised placebo controlled trial.

Lancet 1999 March; 353: 632-636.

### **5- Koné B, Ouédraogo C, Guiguemdé T R.**

Affections tropicales et grossesse. Encycl. Med- chir. (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris). Gynécologie/ Obstétrique, 5-043-A-40, 2002, page 17.

### **6- PRESIDENTIAL MALARIA INITIATIVE.**

Rapport 2012 sur le Mali www.fighting malaria .gov/countries/.../Mali (04-05-2013)

---

**7- Alistair RO.**

Paludisme et grossesse. Rev. Bureau Reg. OMS Afr.

Janvier- juin 2000; vol 1.

**8- Kouriba B.**

Epidémiologie de la chloroquinorésistance au Mali : intérêt d'un test rapide de détection des souches chlororésistantes de *Plasmodium falciparum* par l'utilisation de l'hydrogène titré (3h) et de verapamil. Thèse Pharm. Bamako 1992; 92-P-20.

**9- Plowe C V, Doumbo O K, Djimdé A, Kayentao K *et al.***

Chloroquine treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Mali: parasitological resistance versus therapeutic. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64(5):242-246.

**10- Ter Kuile F O, Terlouw D J, Phillips Howards PA, *et al.***

Reduction of malaria during pregnancy by permethrin treated bed nets in an area of perennial malaria transmission in western Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68(suppl 2): 50-60.

**11- Dabo CAT.**

Efficacité comparée de deux schémas thérapeutiques de prévention du paludisme au cours de la grossesse à Faladiè (Kati).

Thèse Med, Bamako 2005, N°72.

**12- Diarra A.**

Efficacité comparée de la Sulfadoxine-Pyriméthamine et la chloroquine dans la prévention antipaludique au cours de la grossesse à Bancoumana (Mali). Thèse Med, Bamako 2003, N°26.

**13- Doumtabé D.**

Efficacité comparée de trois schémas prophylactiques antipaludiques sur les paramètres biologiques chez les primipares et les secondigestes. Thèse Pharm. Mali 2001, 02-P-25.

---

**14- Guirou E.**

Etude comparative de la chloroquine et de la Sulfadoxine-Pyriméthamine en traitement préventif intermittent dans la prévention du paludisme pendant la grossesse à Bancoumana. Thèse Med, Bamako 2005 ; n° 192.

**15- Kayentao K, Kodio M, Newman R D, Maïga H, Doumtabé D, et al.**

Comparison of intermittent preventive treatment with chemoprophylaxis for the prevention of malaria during pregnancy in Mali. *J Infect Dis*, 2005; 191:109-116.

**16- Drouin J, Rock G, Jolly E E.**

*Plasmodium falciparum* malaria making autoimmune haemolytic anaemia during pregnancy. *Can Med Assoc J* 1985; 132 (3): 265-267.

**17- Roll Back Malaria**

Info Sheet-Faire reculer le paludisme et OMS. Paludisme et grossesse (page1 ; paragraphe : 1, 2,3).

**18- OMS.**

Aide mémoire n° 94 révisé en Janvier 2009, page 1.

**19 -TerKuile, 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.

**20- 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 birth weight in rural Malawi. *Ann Trop Med Parasitol*, 92, 141-50.

**21- Merger R, Levy J, Melchior J.**

Précis d'obstétrique, 6<sup>ème</sup> édition, Paris, Masson 2001, pages 19-69.



---

22- **Bouree P, Lemetayer MF.**

Maladies Tropicales et grossesse. Paris. Editions Pradel 1990, 228p.

23- **Dreyfus B, Breton-Gorius J, Rochant H, Reyes F, Verat JP.**

Hématologie, Flammarion, 2ème Edition, Paris, 1986.page 654.

24- **Anonyme. ;(1981).**

Evaluation de Kita, Bafoulabé et Kéniéba.

25- **Van Dongen PWJ, Van't Hof MA.**

Sickle cell trait, malaria and anaemia in pregnant Zambia women. Trans. R Soc Trop Med Hyg 1983; 77: 402- 404.

26 -**Touré Y T, (1979).**

Bio-écologie des anophèles (Dipteria, Culicidae) dans une zone rurale de savane soudanienne au Mali (village de Banambani).Incidence sur la transmission du paludisme et de la filariose de Bancroft. Thèse 3ème cycle. Centre pédagogique supérieur, Bamako, 86 pp.

27- **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.

28 **M. Médecine tropicale :**

In paludisme.5ème édition, Paris. Flammarion. Médecine-Sciences 1993: pp91-122.

29- **Gazin P, Compaoré MP, Hutin et Mollez JF.**

Infection du placenta par le Plasmodium en zone d'endémie. Les facteurs de risque. Bull. Soc. Path. Ex, 1994; 87:97-100.

30- **Fried M, Nosten F, Brokman A, Brabin B J, Duffy P E.**

Maternal antibodies block malaria. Nature, 1998; 395: 851-852.

---

**31-Brabin J B.**

Les risques du paludisme pendant la grossesse. Santé du Monde, magazine de l’OMS. Sept Oct. 1991:26.

**32 Maïga H.**

Efficacité chez les primigestes et les secondigestes de trois schémas de prophylaxie antipaludique au Mali. Thèse Med, Bamako 2002, n° 123.

**33- Mc Gregor IA.**

The significance of parasitic infections in term of clinical disease: a personal view. Parasitology 1987; 94: 159-178.

**34- OMS.**

Paludisme et grossesse. Aide mémoire 2005, n°94.

**35- Mulumba M P, Woto E, Kabougou M.**

A propos de l’influence de la chloroquino-prophylaxie sur le poids à la naissance. Congo médical 2003 ; vol 3, n°8 : 686-695.

**36- Pouvelle B, Fusai T, Gysin J.**

*Plasmodium falciparum* and chondroïtin-4-sulfate: the new key couple in sequestration. Med trop 1998; 58(2):187-198.

**37- Philippe E, Walter P.**

Les lésions placentaires du paludisme. Arch Fr Pediatr 1985; 42:921-923.

**38 -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.**

A randomised controlled trial of artemether-lumefantrine versus artesunate for uncomplicated *plasmodium falciparum* treatment in pregnancy. PLoS Med. 2008 Dec 23;5(12):e253.

---

39- **Adam I, Elhassan EM, Omer EM, Abdulla MA, Mahgoub HM, Adam GK.**

Safety of artemisinin during early pregnancy, assessed in 62 Sudanese women. *Ann Trop Med Parasitol.* 2009 Apr;103(3):205-10.

40-**Doumbo O.**

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, 1992.

41 - **Diakité H.**

Evaluation de deux stratégies de prévention du paludisme pendant la grossesse à Koro, région de Mopti, Mali. Thèse. Med. Bamako, 2010

42 - **Blot I, Papiernik E, Kaltwasser J P, Tchernia G.**

Influence of routine administration of folic acid and iron during pregnancy.

*Gynecol.obstet. Invest.* 1981 ,12, 294-304

43 - **Mc Gregor IA.**

Thoughts on malaria in pregnancy with consideration of some factors which influence remedial strategies.

44- **Jean Pierre Coulaud :**

Paludisme et grossesse : épidémiologie et physiologie développement et sante : n=138- Décembre 1998.

---

**45- Kassoum Kayentao, Mamoudou Kodio, Robert D. Newman, Hamma Maïga, Didier Doumtabe, Aissata Ongoiba, Drissa Coulibaly, Abdoul Salam Keita, Bouboucar Maïga, Mary Mungai, Monica E. Parise, Ogobara Doumbo:**

Comparison of Intermittent Preventive Treatment with Chemoprophylaxis for the Prevention of Malaria during Pregnancy in Mali JID, 2005 ; 191: 109-116

**46- Harry Tagbor, Jane Bruce, Mitchell Agbo, Brian Greenwood, Daniel Chandramohan Department of Community Health, School of Medical Sciences, Kwame Nkrumah University of Science and Technology, Kumasi, Ghana, Juaben Government Hospital, Juaben, Ashanti, Ghana, Department of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, United Kingdom**

Intermittent Screening and Treatment versus Intermittent Preventive Treatment of Malaria in Pregnancy: A Randomised Controlled Non-Inferiority Trial

**47 -Coulibay J.**

Comparaison entre le TPI à la SP et le dépistage intermittent suivi de traitement des cas pendant la grossesse dans la prévention de l'infection maternelle et placentaire à San, Kita et Bamako. Thèse Med. Mali, 2013

**48- Samake M.**

Comparaison entre le TPI à la SP et le dépistage intermittent suivi de traitement des cas pendant la grossesse dans la prévention du petit poids de naissance à San, Kita et Bamako. Thèse Med. Mali, 2013

**49 -Kassoum Kayentao, Mamoudou Kodio, Robert D. Newman, Hamma Maïga, Didier Doumtabe, Aissata Ongoiba, Drissa Coulibaly, Abdoul Salam Keita, Bouboucar Maïga, Mary Mungai, Monica E. Parise, Ogobara Doumbo:**

Comparison of Intermittent Preventive Treatment with Chemoprophylaxis for the Prevention of Malaria during Pregnancy in Mali JID, 2005 ; 191: 109-116

---

**50 -Oumou M. Maïga, Kassoum Kayentao, Boubacar T. Traore´ , Abdoulaye Djimdé, Bouyagui Traore´ , Mouctar Diallo, Aissata Ongoïba, Didier Doumtabé´ ,Safiatou Doumbo, Mamadou S. Traore´ , Antoine Dara, Oumar Guindo, Diawara M. Karim, Siraman Coulibaly, Flabou Bougoudogo, Feiko O. ter Kuile, Martin Danis, and Ogobara K. Doumbo**

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

51-Directives de l’OMS pour la prévention et le traitement du paludisme pendant la grossesse.

[www.mchip.net](http://www.mchip.net) 10 septembre. 2013 13H45.

**52- Kassoum Kayentao MD, Paul Garner MD, Anne Maria van Eijk et al**

Intermittent Preventive Therapy for Malaria During Pregnancy Using 2 vs 3 or More Doses of Sulfadoxine-Pyrimethamine and Risk of Low Birth Weight in Africa

**53- Coulibaly Y.**

Comparaison entre le TPI à la SP et le dépistage intermittent suivi de traitement des cas pendant la grossesse dans la prévention de l’anémie à San, Kita et Bamako. Thèse Med. Mali, 2013