

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

République du Mali
Un Peuple-Un But-Une Foi



UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO
Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Année Universitaire 2013 - 2014

Thèse N° /..... /

TITRE

L'INFECTION PALUSTRE PENDANT LA GROSSESSE ET LA
SUSCEPTIBILITE AU PALUDISME MALADIE PENDANT LA PETITE
ENFANCE A OUELESSEBOUGOU, MALI

THESE

Présenté et soutenue publiquement le 19/07/2014 devant la faculté de Médecine et
d'Odonto-Stomatologie

Par Monsieur **Mahamadou KAYA**

Pour l'obtention du grade de docteur en Médecine
(DIPLOME D'ETAT)

Jury

Président : Pr Mouctar DIALLO

Membre : Dr Safiatou NIARE (Epouse DOUMBO)

Codirecteur : Dr Amadou BARRY

Directeur : Pr Alassane DICKO

Je commence ce travail par rendre hommage à mon Seigneur le tout puissant, le tout Miséricordieux pour m'avoir donné la faculté d'accomplir cette œuvre.

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail :

A mon père : feu Demba Kaya

J'aurai voulu partager avec vous les joies de ce moment solennel de ma vie. Mais le destin en a décidé autrement. Tu as été pour moi, un exemple de courage, de persévérance et d'honnêteté dans l'accomplissement du travail bien fait. Tu m'as appris le sens de respect, de l'honneur, de la dignité et de la justice.

Puisse faire que la terre vous soit légère. Amen.

A mon oncle Aldjouma Diallo

Cher oncle vous qui avez conduit mes premiers pas à l'école, vous qui avez toujours été soucieux de l'avenir de votre famille. Ce travail est le fruit de vos sages conseils et sacrifices que vous n'avez jamais cessés de consentir pour nous ; sans votre combat d'éducateur averti, je ne serai à ce niveau. Vous qui m'avez toujours démontré que seul le travail assure l'indépendance.

Puisse ce travail vous apporter toute la satisfaction attendue.

A ma mère Soutoura Diallo

Chère mère éducatrice exemplaire de la famille. Vous n'êtes jamais fatiguée. En m'amenant à accepter et aimer les autres avec leurs différences, vous avez cultivé en moi

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

les vertus de la tolérance et de l'amour du prochain sur un fond de tendresse et d'affectivité.

Trouvez ici chère mère l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon amour indéfectible.

REMERCIEMENTS

Mes remerciements s'adressent :

A mes oncles: Hamadoun Diallo, Housseïny Coulibaly, Billa Yattara, je vous dis merci pour votre affection filiale et recevez ici ma profonde reconnaissance.

A mes tantes : Hawa Kaya, Hawa Diallo, Coumba Guindo, Haleye Sankaré, je vous dis merci pour l'éducation et les conseils.

A mes frères : Salif Coulibaly, Samba Cissé, Abdoulaye Kaya, Laya Cissé, Oumar Cissé, Billa Traoré, Modibo Kaya, Modibo Coulibaly merci pour votre affection.

A mes sœurs : Bollo Kaya, Beldo Kaya, Coumba Diallo, Fatoumata Drabo, Assétou Guindo merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A mes cousins et cousines. Je ne citerai pas de nom au risque d'en oublier certains. Je vous dis simplement merci pour votre affection.

A mes neveux et nièces. Je vous souhaite un avenir brillant en rappelant que le travail est libérateur.

A Mme Diarra Coumba Dombia, les mots me manquent pour vous exprimer ma profonde gratitude. Vous m'avez accueilli depuis le premier jour à Bamako en me mettant dans toute les conditions, comme ma propre mère vous m'avez donné à téter, à boire, Qu'Allah le tout puissant vous protège. Amen.

A mes collègues du programme Immuno-Epidemiologie:

Dr D. Touré, Dr G. Santara, Dr Y. Sidibé, Dr A. Barry, Dr M Tounkara, Dr S Slssoko, Dr H Diallo, Dr M. Traoré Mr K. Sanogo, Mr S. Traoré, Mlle B. Sidibé, Dr A. Mahamar, Dr O. Attaher, Mr Moussa Bamba Kanouté, Mr Bakari S. Diarra, Mlle Kadidia Baba Cissé, Mr Ibrahim Diarra, Mr Ammara Dicko, Mr Zoumana I. Traoré, Mr A. Dembélé, Mr A.Thiama, Mr

M. Traoré, Mr M. Kébé, Mlle F. Koita, Mr A Sissoko, la sage K. Dembélé, Mme Traoré Adam, Mme Berthé Aminata, Mme Bagayogo Saran, Mlle w. Doumbia Nous avons constitué une famille. Permettez moi de vous exprimer ici ma profonde gratitude et mon indéfectible respect.

A nos guides: Mr Bakari Samaké, Mr Dama Doumbia, Mr Ballo et **à toute la population de l'aire de santé de Ouelessebougou.** Je dis merci pour l'hospitalité légendaire, la franche collaboration dans un esprit d'équipe.

Au Pr Ogobara K. Doumbo, cher maître, votre sympathie, votre modestie, votre ouverture, votre disponibilité, votre souci du travail bien fait, votre assiduité et votre cordialité font de vous une personne qu'on ne peut s'empêcher d'admirer; Nous vous remercions.

A nos collaborateurs du NIH, Michal Fried et Patrick Duffy, vous avez été pour moi un modèle exemplaire. Vous avez suivi de près mon encadrement, en me prodiguant des conseils et encouragements. Vous avez été d'un grand apport dans la réalisation de ce travail. Merci pour votre collaboration franche, fructueuse, votre disponibilité et votre amour pour le travail bien fait ; vous avez été pour moi un idéal à suivre.

Au personnel du laboratoire GLP, Mr Diakité, Mr Sintri, Mr Sekouba, merci pour votre franche collaboration.

A SMARA, ONG française, exerçant dans le nord Mali depuis plus de 20 ans, merci pour le soutien tant économique que matériel sans oublier les innombrables formations, à toi ma profonde gratitude.

A mon tonton Dr MAIGA MM dit le grand maître, vous qui les conseils et les encouragements n'ont jamais fait défaut, vous êtes un maître exemplaire, merci.

A mes aînés, Dr Sidibe DM, Dr Diarra SS, Dr Sidibe S, Dr Daou K, Dr Sissoko A, Dr Ouologuem I, Dr Dembele S, Dr Dembele M, Dr Toure BA, Dr Fane F, Dr Dicko Y, Dr Coulibaly B, Dr Kone D, Dr Kone Y, Dr Sanogo A, Dr Diawara A et Mr SIDIDE Souleymane.

A tous les personnels de ASACOBA

A mes amis et complices, Kaouroudo Cissé, Martin Koné, Boubacar Diall, Demba Dagamaïssa, Famory Coulibaly, Bory Traore, Hamma O Diallo, Abdoulaya M Coulibaly, Ibrahim Toure, Mamadou Traore, Abdoulaye Toure , Moussa Cissé, Ousmane Ascofaré, F. Traore, S. Sangaré, Djénéba Boucoum, Mme Doumbia Nana Kadidia en réalité vous êtes à la fois des amis, des frères des sœurs pour moi. C'est l'occasion pour moi de vous témoigner toute ma sympathie.

A tous les ressortissants de la région de Tombouctou et particulièrement de la commune rurale de Niafunké. Je suis ravi pour la contribution apportée dans la réalisation de ce travail qui arrive à bon port.

A tous les membres de l'Association des Scolaires et Universitaires du cercle de Niafunké (ASUN). Je vous Présente votre Travail et merci.

A tous les membres l'Association pour la Promotion de la Santé, de la Solidarité et de l'Amitié (APROSSA) merci pour la collaboration.

A la Promotion Anatole TOUNKARA.

Permettez-moi de vous exprimer ici ma profonde gratitude et mon indéfectible respect.

A tous les chercheurs du DEAP/MRTC : Je ne citerai pas de nom au risque d'en oublier.

Merci pour votre collaboration, votre contribution et surtout pour votre esprit d'équipe.

A tout le personnel du DEAP/MRTC (informaticiens, gestionnaires, chauffeurs, secrétaires et manœuvre).

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

J'aimerais vous dire merci pour votre grande disponibilité et pour votre franche collaboration.

A tout le corps professoral de la FMPOS : Je voudrais à travers ces mots vous dire toute ma gratitude en vous disant merci pour l'enseignement reçu et les différents encadrements pendant ma formation.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY : Professeur Mouctar DIALLO

- ✓ **Maître de Conférence de Parasitologie/Mycologie.**
- ✓ **Responsable de l'Unité de Diagnostic Parasitaire au MRTC/DEAP/FMPOS.**
- ✓ **Chef de DER Sciences Fondamentales à la Faculté de Pharmacie.**

Cher maître vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse.

Votre abord facile, votre sagesse et votre disponibilité font de vous un

grand maître de l'art médical. C'est autant de qualité en vous qui ont

forcé en nous l'estime que nous avons pour vous.

Nous vous prions cher maître, d'accepter le témoignage de notre profonde gratitude et notre très grande reconnaissance.

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

A NOTRE MAITRE ET JUGE : Docteur Safiatou NIARE (épouse DOUMBO)

- ✓ **Maitre Assistant Parasitologie/mycologie Faculté de Médecine d'odontoStomologie.**
- ✓ **Secrétaire général de l'Association des Femmes Scientifiques du Mali (AFSM).**

Cher maître, votre disponibilité, votre courage et votre esprit scientifique font de vous un exemple à suivre. Recevez ici notre reconnaissance pour la qualité des enseignements que nous avons reçus de vous.

Cher maître, nous vous souhaitons bonne continuation dans la réalisation de vos projets.

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

A NOTRE MAITRE ET CO- DIRECTEUR DE THESE : Docteur Amadou BARRY

Médecin chercheur, spécialiste en Médecine tropicale clinique.

Malaria Research & Training Center,

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

Nous vous remercions d'avoir dirigé ce travail malgré vos multiples occupations.

Nous sommes fiers d'être parmi vos élèves. Cher maître, nous avons beaucoup appris avec vous tant sur les plans clinique, thérapeutique que social.

Homme de science et littéraire, social et sociable nous espérons que vos yeux nous surveillerons malgré vos préoccupations.

Recevez ici cher maître notre reconnaissance et l'expression de notre dévouement absolu.

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR : Professeur Alassane DICKO

Professeur titulaire de Santé Publique, Chef de l'Unité d'Epidemiologie, de Biostatistique et de Gestion des données au Malaria Research & Training Center, Faculté Pharmacie.

Cher maître, votre disponibilité, votre courage et votre esprit scientifique font de vous, un exemple à suivre. Recevez ici notre reconnaissance pour la qualité des enseignements cliniques que nous avons reçus de vous et continuons de recevoir

pendant nos stages à Ouélessébougou.

Cher maître, nous vous souhaitons bonne continuation dans la réalisation de vos projets.

ABREVIATION

ACEF : appui conseil aux enfants et aux femmes

ADN : acide desoxyribonucleique

AQ : amodiaquine

AS : artesunate

AT : artémether

ATP : antipaludique

CED : canal éducatif à la demande

CPN : consultation prénatale

CRF : case report form (cahier d'observation)

CSA : chondroïtine sulfate A

CSCOM : centre de santé communautaire

CTA : combinaison thérapeutique à base artémisinine

DEAP : département d'étude des affections parasitaires

DER : département d'étude et recherche

EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique

FM : frottis mince

GE : goutte épaisse

HA : acide hyaluronique

HbA : hémoglobine adulte

HbF : hémoglobine foetal

ICAM1 : intercellular adhésion molécule 1 (molécule 1 d'adhésion intercellulaire)

IM : intra musculaire

IR : intra rectal

IV : intra veineuse

LMIV : laboratoire de malariologie, immunologie et vaccinologie

LU : luméfantrine

MII : moustiquaire imprégnée d'insecticide

MRTC : malaria research and training center

n : nombre

OMS : organisation mondiale de la santé

ONG : organisation non gouvernementale

P : probabilité

P. falciparum : *plasmodium falciparum*

P. vivax : *plasmodium vivax*

P. malaria : *plasmodium malaria*

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

P. ovale : *plasmodium ovale*

P. Knowlesi : *plasmodium Knowlesi*

P. cynomolgii : *plasmodium cynomolgii*

PfATP : *plasmodium falciparum* acide tri phosphatase

PNLP : programme national de lutte contre de paludisme

PRODESS : programme de développement sanitaire et social

RGPH : recensement générale de la population et l'habitat

RN7 : route nationale 7

SIDA : syndrome immunologique déficience acquise

TDR : test de diagnostic rapide

TNF : tumor necrosis factor (facteur de nécrose tumorale)

% : pourcentage

°C : degré

µl : microlitre

SOMMAIRE

I.	Introduction :.....	2
II.	Objectifs :.....	5
1.	Objectif principal :.....	5
2.	Objectifs spécifiques :.....	5
III.	Généralités :.....	6
IV.	Méthodologie :.....	29
1.	Lieu d'étude :.....	29
2.	Période d'étude :.....	33
3.	Population d'étude :.....	33
4.	Critères d'inclusion et de non inclusion :.....	33
4.1.	Critères d'inclusion :.....	33
4.2.	Critères de non inclusion :.....	33
5.	Taille d'échantillon :.....	33
6.	Type d'étude :.....	34
7.	Organisation du Travail :.....	34
7.1.	Poste d'identification :.....	34
7.2.	Poste clinique :.....	34
7.3.	Poste de prélèvement :.....	36
7.4.	Poste de lecture et de dosage du taux d'hémoglobine :.....	37
8.	Techniques de mesures des variables :.....	37
8.1.	Variables démographiques :.....	37

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.	
8.2.	Variables cliniques :.....37
8.3.	Variables biologiques :.....38
9.	Definitions opératoires.....49
10.	Gestion des données :.....50
11.	Considérations éthiques :.....50
V.	Résultats :.....51
1.	Caractéristiques Sociodémographiques.....51
2.	Infection palustre pendant la grossesse et caractéristiques sociodémographiques.....55
3.	Accès palustre pendant la petite enfance et relation avec caractéristiques sociodémographiques.....60
4.	Accès palustre pendant la petite enfance et relation l'infection palustre pendant la grossesse.....67
VI.	Discussion et commentaire :..... 68
VII.	Conclusion.....72
VIII.	Recommandations.....72
	BIBLIOGRAPHIE/REFERENCES :.....73
	Annexes :.....77

TABLEAUX et FIGURES

Tableau 1 : Conséquence du Paludisme pendant la grossesse.....17

Tableau 2 : Caractéristiques d'un mauvais pronostic dans le paludisme sévère (Breman, 2009) [36].....20

Tableau 3 : Répartition des femmes enceintes en fonction de la tranche d'âge.....51

Tableau 4 : Répartition des femmes enceintes en fonction de la parité.....51.

Tableau 5 : Répartition des femmes enceintes en fonction de la résidence..... .52

Tableau 6 : Répartition des femmes enceintes en fonction de la prise de SP..... .53

Tableau 7 : Répartition des enfants en fonction du sexe53

Tableau 8 : Répartition des enfants en fonction du poids à la naissance.....54

Tableau 9 : Répartition des naissances en fonction de la saison de transmission.....54

Tableau 10 : Répartition des femmes ayant eu une infection palustre pendant la grossesse en fonction de la tranche d'âge.....55

Tableau 11 : Répartition des femmes ayant eu une infection palustre pendant la grossesse en fonction de la parité.....	55
Tableau 12 : Répartition des femmes enceintes en fonction de la goutte épaisse.....	56
Tableau 13 : Répartition des femmes ayant eu une infection palustre pendant la grossesse en fonction de l'utilisation de moustiquaire imprégnée d'insecticide.....	56
Tableau 14 : Répartition des femmes ayant eu une infection palustre pendant la grossesse en fonction de la résidence.....	57
Tableau 15 : Proportion des accès palustres chez les femmes enceintes en fonction de la saison de transmission.....	57
Tableau 16 : Répartition des femmes ayant fait une infection palustre pendant la grossesse en fonction du nombre de prise de SP.....	58
Tableau 17 : Proportion des enfants ayant fait au moins un accès palustre en fonction de la tranche d'âge des mères.....	60
Tableau 18 : Proportion des enfants ayant fait au moins un accès palustre en fonction de la parité des femmes.....	60
Tableau 19 : Proportion des enfants ayant fait au moins un accès palustre en fonction de l'utilisation de moustiquaire imprégnée d'insecticide.....	61
Tableau 20 : Proportion des enfants ayant fait au moins un accès palustres chez les enfants en fonction de la résidence des femmes enceintes.....	61

Tableau 21 : Proportion des enfants ayant fait au moins un accès palustre en fonction de la saison de naissance.....	62
Tableau 22 : Proportion des enfants ayant fait au moins un accès palustre en fonction du nombre de prise de SP par la femme pendant la grossesse.....	62
Tableau 23 : Proportion des enfants ayant fait au moins un accès palustre en fonction de leurs sexes.....	63
Tableau 24 : Proportion des enfants ayant fait au moins un accès palustre en fonction du poids de naissance.....	63
Tableau 25 : Proportion des enfants ayant fait au moins un accès palustre selon que le maman ait fait une infection palustre ou non.....	64
Tableau 26 : Comparaison de la fréquence du paludisme chez les sujets exposés et non exposés.....	66
Figure 1 : Cycle de développement du <i>Plasmodium</i>	10
Figure 2 : Carte de la commune de Ouelessebougou.....	29
Figure 3 : Répartition des femmes enceintes en fonction de l'utilisation de moustiquaire imprégnée d'insecticide (MII).....	52
Figure 4 : Répartition des enfants en fonction d'épisodes d'accès palustres.....	59
Figure 5 : Répartition des enfants en fonction de la fréquence d'épisodes d'accès palustres.....	66

I. INTRODUCTION

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence et au développement dans le foie puis dans les hématies, d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*. Il est transmis à l'homme par la piqûre infestante du moustique femelle du genre Anophèles. Parmi les six espèces plasmodiales (*Plasmodium falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. Knowlesi* et *P. cynomolgi*) qui étaient inféodées à l'homme, *P. falciparum* reste encore la plus dangereuse [1].

Le paludisme est une maladie parasitaire potentiellement mortelle transmise par les moustiques. Malgré les efforts concertés et renouvelés pour contrôler la maladie, il reste encore un problème de santé majeur, étant responsable de 655 000 décès en 2010, principalement des enfants en Afrique subsaharienne [2].

Au Mali, il ya plus de 800 000 cas de paludisme enregistrés sur ses 14 millions de personnes chaque année, et il est responsable de 17 % de décès d'enfants [2].

Le problème du paludisme chez les femmes enceintes a été initialement décrit il ya environ 65 ans [3]. En Afrique, au moins 30 millions de femmes dans les zones endémiques palustres tombent enceintes. Les symptômes et les complications du paludisme pendant la grossesse diffèrent selon l'intensité de la transmission et l'immunité acquise par la femme enceinte. La parasitémie placentaire est associée à une anémie maternelle, à la prématurité, au faible poids de naissance et l'augmentation de la morbidité et la mortalité périnatale [4].

La séquestration des érythrocytes infectés est rencontrée dans le paludisme placentaire, diffère de la séquestration dans les organes comme le cerveau, médiée par des récepteurs tels que le CD36 et ICAM-1 [5]. *In vitro*, les érythrocytes placentaires infectés peuvent adhérer au chondroïtine sulfate A (CSA) et l'acide hyaluronique (HA), et non à l'ICAM-1 et le CD36 [6].

Chaque année, 200 000 nouveau-nés meurent pour des raisons directement liées au paludisme maternel pendant la grossesse, c'est à dire mort-né, prématurité ou faible poids de naissance [7]. 500 000 autres cas de décès surviennent parmi les enfants infectés par le *P. falciparum* pendant la première année de vie [7].

Dans les zones holo ou hyper endémiques palustres, les enfants de moins de 5 ans représentent le groupe à risque et parmi eux les moins de 6 mois sont relativement protégés contre le paludisme clinique et la forte densité parasitaire [8].

L'exposition prénatale peut entraîner chez le fœtus une acquisition d'une réponse immunitaire spécifique au parasite ; qui peut être mesurée à travers les lymphocytes du nourrisson à l'accouchement, mais peut également conduire à la tolérance et une anergie à la suite d'une nouvelle exposition [9]. La première infection palustre survient généralement aussitôt chez les enfants issus des mères avec paludisme placentaire à l'accouchement que chez les enfants issus des mères sans paludisme placentaire [10; 11;7]. Cet écart est souvent interprété comme la conséquence d'une altération de l'acquisition d'une immunité protectrice chez les enfants exposés aux antigènes du *P.falciparum in utero* [12]. L'étude Malhotra à Kenya a confirmée cette Hypothèse [13].

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

Des études ont été faites sur le paludisme pendant la grossesse et son impact sur le devenir du nouveau-né, cependant il y a plusieurs facteurs qui interagissent de façon complexe et qui sont rarement pris en compte, c'est pourquoi nous nous proposons cette question suivante :

Quels sont les facteurs liés au paludisme chez la femme pendant la grossesse qui ont une répercussion sur la survenue du paludisme pendant la petite enfance, dans le district sanitaire de Ouélessébougou?

HYPOTHESE

L'infection palustre pendant la grossesse, augmente la susceptibilité du nouveau-né au paludisme maladie.

II. OBJECTIFS

1. Objectif principal

Evaluer la relation entre l'infection palustre pendant la grossesse et la susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou, Mali.

2. Objectifs spécifiques

- a) Déterminer la fréquence du paludisme infection chez les femmes enceintes à Ouélessébougou, Mali.
- b) Mesurer l'incidence du paludisme chez les enfants de 0 à 3 ans à Ouélessébougou, Mali
- c) Comparer l'incidence du paludisme maladie chez les enfants nés des mères qui ont eu une infection palustre pendant la grossesse et ceux nés des mères qui n'ont pas eu d'infection palustre pendant la grossesse.

III. GENERALITES

1. Définition

Première endémie parasitaire mondiale [14], le paludisme (palus = marais) ou malaria (mauvais air), est une érythrocytopathie hémolysante souvent fébrile due à un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par un moustique du genre *Anophèles* femelle.

2. Profils épidémiologiques du paludisme

Le paludisme est présent dans la majeure partie du monde intertropical, mais l'impact de la maladie varie considérablement d'une région à une autre. Cette diversité repose sur trois paramètres :

- les modalités de transmission liées à la présence de biotopes favorables aux anophèles et la qualité vectrice des espèces présentes ;
- les espèces plasmodiales impliquées ;
- les réactions de défense des êtres humains face à la maladie.

Sur le plan épidémiologique, la situation du paludisme dans une communauté peut être décrite en termes d'endémicité, celle-ci donne des indications sur l'importance de la transmission, la circulation du parasite dans la communauté et l'intensité de la maladie. Elle permet aussi de décrire le problème du paludisme dans l'espace (zone à risque) et dans le temps (saison de transmission). L'indice de stabilité du paludisme déterminé par Mc Donald en 1957, caractérise l'enracinement du paludisme. Il permet de distinguer :

- Les zones de paludisme stables où la forte transmission entraîne une prémunition. Celle-ci n'empêche pas les habitants d'être parasités mais limite les manifestations pathologiques aux classes d'âge les plus jeunes alors que les adultes sont peu touchés.

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

- Les zones de paludisme instables où le caractère épisodique de la transmission, ne permet pas le développement de la prémunition, la maladie sévit sous formes d'épidémie meurtrière touchant toutes les classes d'âges.
- Entre ces deux extrêmes existe toute une diversité de situations intermédiaires, modulées par différents facteurs comprenant le type de transmission, le type de vecteur, l'espèce plasmodiale en cause, le niveau d'immunité dans les populations ainsi que les caractéristiques environnementales.

2.1. La chaîne épidémiologique

➤ Le parasite

On distingue actuellement cinq espèces de *Plasmodium* qui parasitent l'homme : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium Knowlesi*.

- *Plasmodium falciparum*: est l'espèce la plus redoutable et la plus répandue; celle qui tue et parasite toutes les hématies quel que soit leur âge. C'est lui qui est responsable du neuropaludisme, son incubation dure 7 à 15 jours.
- *Plasmodium malariae*: responsable de la fièvre quarte à recrudescence tardive.
Son incubation dure 18 à 40 jours.
- *Plasmodium vivax* : responsable d'un paludisme bénin avec rechute, il est exceptionnel dans la race noire, moins exigeant en température, son incubation dure 10 à 20 jours.
- *Plasmodium ovale*: très proche de *Plasmodium vivax* avec lequel il a longtemps été confondu
- *Plasmodium Knowlesi* a été découvert récemment en Malaisie et qui est responsable

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

du paludisme chez le singe et rencontré chez des humains dans certaines zones de forêts d'Asie du Sud-est [15].

- *Plasmodium cynomolgi* : a été découvert récemment en Malaisie chez une femme de 39 ans. Il ressemble au *Plasmodium vivax*.

➤ **Le vecteur**

Plus de 50 espèces d'anophèles assurent la transmission des plasmodies de manière plus ou moins efficace suivant leur anthropophilie et leur longévité. Chaque espèce a une aire de distribution bien délimitée dans l'ensemble biogéographique mondial. Les principaux vecteurs du paludisme au Mali sont le complexe *Anophèles gambiae* et *Anophèles arabiensis* et *Anophèles funestus*. A l'intérieur de cette aire de distribution les facteurs climatiques, édaphiques et humains conditionnent la présence des gîtes larvaires, donc de la densité et de la dynamique des populations d'anophèles vecteurs. Les vecteurs du paludisme humain appartiennent tous au genre *Anophèles*.

2.2. Cycle des plasmodies

On distingue deux parties dans ce cycle : une multiplication asexuée qui se déroule chez l'homme et une multiplication sexuée qui se déroule chez l'anophèle femelle.

➤ **Cycle asexué** : Il comprend deux phases :

- La phase hépatique : l'homme est contaminé par la piqûre de l'anophèle femelle qui injecte avec sa salive dans le tissu sous-cutané des milliers de parasites sous forme de sporozoïtes. Ces sporozoïtes gagnent le foie en moins de 45 minutes. Au niveau du foie s'effectue une schizogonie hépatocytaire. Des sporozoïtes de *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* peuvent rester quiescents dans les hépatocytes sans se transformer en schizontes (cryptozoïtes). Les schizontes hépatiques grossissent leurs noyaux, se divisent

et en une semaine environ, évoluent en schizontes matures contenant quelques milliers de noyaux (corps bleus). L'éclatement du schizonte hépatique libère de nombreux mérozoïtes qui pour la plupart s'embolisent dans les capillaires sinusoïdes et passent dans la circulation sanguine amorçant les premières schizogonies sanguines. Cette phase dure en moyenne 6 jours pour *P. falciparum*, 8 jours pour *P. vivax*, 9 jours pour *P. ovale*, et 13 jours pour *P. malariae*.

- La phase sanguine: Dans le sang s'effectue le cycle érythrocytaire. Les mérozoïtes libérés après l'éclatement des schizontes hépatiques pénètrent dans les hématies hôtes et s'y transforment en trophozoïtes. La multiplication des noyaux dont chacun s'entoure d'une plage cytoplasmique forme un schizonte mûr ou corps en rosace qui en s'éclatant libère de nouveaux mérozoïtes qui vont infecter de nouvelles hématies et le cycle recommence. Après une semaine environ, certains mérozoïtes vont évoluer au stade sexué : les gamétocytes.

➤ **Le cycle sexué** : se passe chez l'anophèle

En prenant son repas sanguin sur une personne infectée, l'anophèle femelle absorbe des gamétocytes qui assurent la poursuite du cycle. Dans l'estomac du moustique les gamétocytes se transforment en gamètes femelle et mâle. La fécondation du gamète femelle par le gamète mâle donne un œuf mobile (ookinete) qui traverse la paroi de l'estomac de l'anophèle et se fixe au niveau de sa face externe formant l'oocyste dans lequel s'individualisent les sporozoïtes. Libérés par l'éclatement de l'oocyste, ces derniers gagnent avec prédilection les glandes salivaires de l'anophèle qui les réinjecte à l'homme.

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

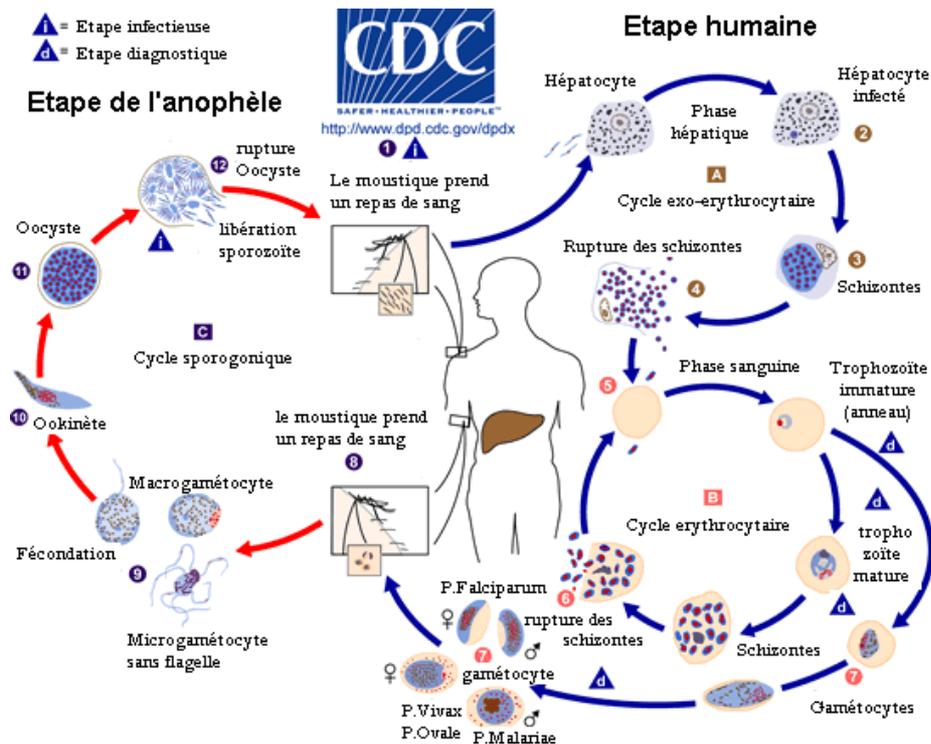


Figure 1 : Cycle de développement du Plasmodium

Source:

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/47/Malarima_LifeCycle%28French%20version%29.GIF.

3. Physiopathologie du paludisme

La symptomatologie dépend de plusieurs facteurs liés soit au malade (niveau d'immunité) soit surtout au parasite (espèce plasmodiale, intensité de l'infestation, mode d'inoculation, phase de développement parasitaire). Pour toutes les espèces plasmodiales le cycle

hépatique est asymptomatique, et les manifestations cliniques s'observent au cours de la phase sanguine.

La fièvre : le facteur déclenchant est la libération, au moment de l'éclatement des hématies parasitées, de pigment malarique (hémozoïne) qui se comporte comme une véritable substance pyrogène agissant sur les centres bulbaires de la thermorégulation. Au niveau de chaque hématie parasitée, la quantité d'hémozoïne est évidemment négligeable ; mais lorsque la parasitémie atteint un certain seuil, le nombre d'hématies parasitées qui éclatent en libérant du pigment pyrogène est suffisant pour entraîner les crises fébriles.

L'anémie : résulte de la destruction des globules rouges parasités et l'opsonisation d'hématies normales par la présence d'auto anticorps anti-érythrocytaires. Les globules rouges parasités présentent, à leur surface, des antigènes du mérozoïte induisant l'action de phagocytose d'où l'hémolyse.

L'hépatomégalie et surtout la **splénomégalie** sont la conséquence de l'hyperactivité du système monocyte macrophage chargé de débarrasser l'organisme aussi bien du pigment malarique que des débris érythrocytaires.

La physiopathologie du **paludisme grave** peut être expliquée par quatre mécanismes :

- une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-méningée entraînant une fuite du liquide céphalorachidien et un œdème cérébral ;
- un phénomène immuno-pathologique avec dépôt de complexe immun ;
- des mécanismes toxiques dans lesquels des cytokines telles que le TNF (tumor necrosis factor) seraient impliquées. Des cytokines telles que le TNF alpha augmentent l'expression

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

des molécules d'adhésions et favorisent la cytoadhérence et l'obstruction de la microcirculation.

- la cytoadhérence des hématies parasitées et leur séquestration dans les vaisseaux.

4. Formes cliniques du paludisme

4.1. Accès palustre de primo invasion à *P. falciparum* :

C'est la forme clinique la plus souvent observée en France métropolitaine car elle atteint un sujet neuf, non immunisé, comme les voyageurs. En zone d'endémie elle est observée chez les jeunes enfants.

. **Incubation** : Elle correspond à la durée de la phase hépatocytaire (7 à 15 jours pour *P. falciparum*) et est totalement asymptomatique.

. **Invasion** : Elle est marquée par l'apparition d'une fièvre brutale, continue, souvent accompagnée d'un malaise général avec myalgies, céphalées, et parfois troubles digestifs (anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements et même parfois diarrhée). On parle « d'embarras gastrique fébrile ».

L'examen clinique est à ce stade souvent normal, le foie et la rate ne sont pas palpables.

Ultérieurement le foie peut augmenter de volume et devenir un peu douloureux, la rate devient palpable au bout de quelques jours, les urines sont rares, foncées et peuvent contenir des protéines. On observe parfois un bouquet d'herpès labial.

Le tableau clinique est donc non spécifique et le risque majeur est de « passer à côté du diagnostic » si l'on n'a pas la notion d'un voyage en zone d'endémie. Or le malade peut, à tout moment et en quelques heures, évoluer de « l'accès simple » (c'est à dire non compliqué) vers un accès grave, d'évolution rapidement mortelle en l'absence d'une prise

en charge adaptée. Au début de l'épisode, aucun argument épidémiologique, clinique ou biologique, ne permet de faire un pronostic et de savoir si un patient évoluera ou non vers un tableau grave.

En conséquence le diagnostic du paludisme est une urgence médicale :

«Toute fièvre chez un patient de retour d'une zone d'endémie palustre EST UN PALUDISME jusqu'à preuve du contraire».

4.2. Accès palustre à fièvre périodique

Cette forme clinique correspond à la description de la triade classique de l'accès palustre : «frissons, chaleur, sueurs» survenant tous les 2 ou 3 jours. En pratique elle n'est observée de manière typique que dans les infestations à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*, faisant suite à un accès de primo-invasion non traité, mais pouvant survenir longtemps après l'épisode fébrile initial.

L'accès est souvent précédé d'une phase prodromique, toujours identique chez un même patient, qui associe lassitude et troubles digestifs. L'accès débute classiquement le soir et dure une dizaine d'heures, associant successivement :

- **stade de frissons** : agité de frissons violents, le malade se blottit sous ses draps alors que sa température atteint 39°C. La rate augmente de volume, la tension artérielle diminue. Cette phase dure environ une heure.
- **stade de chaleur** : la température peut dépasser 40°C, la peau est sèche et brûlante et le malade rejette ses draps. Cette phase s'accompagne de céphalées et de douleurs abdominales ; elle dure 3 à 4 heures. La rate diminue de volume.
- **stade de sueurs** : ce sont des sueurs profuses qui baignent le malade. Le malade émet des urines foncées, la température s'effondre brusquement, avec même parfois une phase d'hypothermie. La tension artérielle remonte. Ce stade dure 2 à 4 heures et s'accompagne

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

d'une sensation de bien-être, d'euphorie, concluant la crise. Cette crise typique correspond à la schizogonie érythrocytaire.

Le rythme des accès est donc fonction de l'espèce :

- **fièvre tierce** avec clocher thermique survenant à J1, J3, J5...

Elle correspond à une schizogonie de 48 heures. En pratique elle peut être régulière et correspondre à une infection par *P. vivax* ou *P. ovale* (fièvre tierce bénigne).

Elle peut être irrégulière et faire suite à un accès de primo-invasion à *P. falciparum* (fièvre tierce maligne). Dans ce dernier cas il faudra toujours redouter l'évolution, toujours possible, vers un accès grave.

- **fièvre quarte** avec clocher thermique survenant à J1, J4, J7...

Elle correspond à une schizogonie de 72 heures et elle est donc observée exclusivement au cours des infections à *P. malariae*.

- **fièvre quotidienne** avec clocher thermique survenant toutes les 24 heures pour les rares accès dus à *P. knowlesi* ou, parfois, pour des infections par deux clones de *P. falciparum* décalés de 24 heures.

Quelle que soit l'espèce en cause, la répétition des accès s'accompagne d'une anémie et d'une splénomégalie progressivement croissante. Cela explique que tout paludisme, même dû à une espèce autre que *P. falciparum*, peut à terme avoir des répercussions graves, notamment chez les enfants. La splénomégalie palustre peut rarement se compliquer de rupture, et exceptionnellement d'infarctus splénique.

4.3. Le paludisme grave :

Le paludisme à *P. falciparum* du sujet vulnérable (jeune enfant en zone d'endémie, femme enceinte) est potentiellement mortel. Le décès, quand il survient, est secondaire à la défaillance aiguë d'une ou de plusieurs grandes fonctions, parfois même si la mise en

place d'un traitement étiologique s'avère inefficace. Seule l'instauration rapide d'une réanimation adaptée peut alors sauver le malade.

Il est donc absolument fondamental de connaître les critères de gravité du paludisme à *P. falciparum* pour identifier les patients qui justifient d'une hospitalisation en urgence, si nécessaire dans une Unité de Soins Intensifs.

Un paludisme grave peut donc prendre différentes formes cliniques dont la plus importante est l'atteinte cérébrale.

On regroupe sous le terme de neuropaludisme ("cerebral malaria" chez les anglo-saxons) toute goutte épaisse positive associée à une ou plusieurs de ces manifestations neurologiques conséquences de l'atteinte cérébrale au cours de l'accès palustre : trouble de la conscience, prostration et convulsions.

Le début peut être progressif ou brutal.

L'accès pernicieux à début progressif est marqué par l'installation d'une fièvre irrégulière, d'un syndrome algique diffus, associé à des troubles digestifs. L'examen clinique peut déjà révéler une composante neurologique faisant évoquer l'évolution vers un paludisme grave.

En pratique clinique : « Tout malade présentant une atteinte de la conscience ou tout autre signe de dysfonctionnement cérébral au retour d'une zone d'endémie palustre doit être traité dans la plus grande urgence comme un neuropaludisme ».

L'accès pernicieux à début brutal se traduit par une triade symptomatique (fièvre, coma, convulsions) à laquelle s'ajoute fréquemment une détresse respiratoire. Il est fréquent chez le jeune enfant en zone d'endémie (< 5 ans) et peut entraîner la mort en quelques heures.

Phase d'état :

- La fièvre est le plus souvent très élevée et le tableau neurologique se complète pouvant associer :

- Troubles de la conscience : ils sont constants mais d'intensité variable, allant de la simple obnubilation au coma profond. Le coma est généralement calme, sans rigidité de nuque (ou très discrète), sans photophobie, accompagné d'une abolition du réflexe cornéen.
 - Convulsions : nettement plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte ; elles peuvent être inaugurales. Elles peuvent être généralisées ou localisées, espacées dans le temps ou au contraire réaliser un état de mal convulsif. Elles peuvent parfois être paucisymptomatiques (clonies des lèvres, des muscles faciaux, mouvements oculaires rapides, salivation excessive). Elles doivent être distinguées des convulsions hyperthermiques : pour être retenues elles doivent être répétées dans le temps ($\geq 2 / 24$ heures) avec une phase post-critique > 15 mn.
 - Troubles du tonus : le malade est généralement hypotonique. La raideur et l'opisthotonos peuvent se voir dans les formes très évoluées et sont de mauvais pronostic. Les réflexes ostéo-tendineux sont variables, parfois très vifs, exceptionnellement abolis (de mauvais pronostic).
 - Autres signes cliniques associés : les signes neurologiques peuvent dominer le tableau clinique ou être associés à d'autres manifestations viscérales. Pratiquement tous les organes peuvent être atteints, notamment les reins, les poumons (risque d'œdème pulmonaire), le foie ...
- Le tableau est parfois celui d'une défaillance multiviscérale. Parfois, sans signe neurologique évident, on observe des formes graves avec anémie profonde (chez l'enfant) ou insuffisance rénale aiguë (chez l'adulte).

4.4. Autres formes cliniques particulières :

4.4.1. Paludisme de la femme enceinte :

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

Le paludisme est beaucoup plus fréquent chez la femme enceinte, surtout pendant le troisième trimestre et à l'accouchement.

4.4.1.1. Physiopathologie :

Dans le sang la séquestration des globules rouges infectées au niveau du placenta est médiée par le CSA et HA. Une forte séquestration va entraîner une réduction de transfert de nutriments vers le fœtus d'où la survenue du faible poids à accouchement. L'éclatement des hématies infectées entraîne l'anémie, qui aussi est responsable de la survenue du faible poids de naissance. Le faible de poids à l'accouchement est un risque de mortalité infantile.

4.4.1.2. Tableau 1 : Conséquence du Paludisme pendant la grossesse :

		Paludisme stable	Paludisme instable
Mère	Infection placentaire	+++	++
	Anémie sévère	++	++
	Accès fébril	+	+++
	Accès grave et décès	-	+
Nouveau-né	Faible poids de naissance	+++	+++
	Accès clinique		+
	Avortement/mort-né	-	++

4.4.1.3. Traitement :

a. Préventif : TPI

La sulfadoxine- pyriméthamine est donnée généralement en traitement présomptif intermittent chez les femmes enceintes à partir du deuxième et au début du troisième trimestre de la grossesse en dose unique. Elle doit être systématique dans les zones d'endémie palustre.

b. Curatif :

Les femmes enceintes sont traitées par la quinine en IV et le relais par la quinine en per os tout long de la grossesse ou par les CTA à partir du 2^{ème} trimestre.

4.4.2. Paludisme de l'enfant (non encore prémuni en zone d'endémie) :

Le paludisme de l'enfant apparaît après la disparition de la protection du nouveau-né par les anticorps maternels et le remplacement progressif de l'HbF par l'HbA, après l'âge de 3 mois. L'enfant acquiert une immunité labile et incomplète, au prix de nombreux accès palustres graves. Il faut insister d'emblée sur la nécessité d'un traitement rapide.

4.4.2.1. Les accès palustres simples :

- toute fièvre chez un enfant en zone d'endémie palustre doit faire évoquer le paludisme,
- elle peut être isolée ou accompagnée de signes digestifs (vomissements, diarrhée surtout chez le nourrisson), de céphalées, de convulsions,
- la présence de convulsions ne doit pas être abusivement attribuée à une fièvre élevée, mais doit faire craindre l'installation d'un neuropaludisme.

4.4.2.2. Les formes graves :

Trois formes cliniques graves prédominent : le neuropaludisme, l'anémie grave, la détresse respiratoire. Les facteurs de gravité sont : le neuropaludisme (profondeur du coma,

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

convulsions répétées, âge < 3 ans, parasitémie > 20%, et l'hypoglycémie attribuée au paludisme. En zone d'endémie, plus de 90 % des décès sont observés chez des enfants.

4.4.2.3. Le paludisme congénital :

La réalité de l'infection transplacentaire du nouveau-né est admise, liée au passage de globules rouges parasités du placenta. Le paludisme congénital-maladie est rare. Il apparaît après un délai variable de 5 à 60 jours et le signe clinique constant est la fièvre [17].

4.4.3. Paludisme transfusionnel :

La transmission de parasite par transfusion est un risque sérieux, car le diagnostic de paludisme chez le receveur n'est souvent pas fait (ou fait tardivement), en l'absence des circonstances évocatrices habituelles (voyage en zone d'endémie, etc.), et que dans ces conditions le paludisme complique une maladie grave préexistante.

4.4.4. Paludisme viscéral évolutif :

Il survient généralement chez les enfants de 2 à 5 ans non encore prémunis vivant en zone d'endémie soumis à des infections palustres répétées. La symptomatologie est subaiguë ou chronique. Elle associe une anémie, avec pâleur, asthénie et anorexie. La splénomégalie est constante, modérée. On peut noter aussi une fièvre modérée. La recherche d'hématozoaires est positive par intermittence avec parasitémie faible, la sérologie anti-palustre montre un taux élevé des anticorps (IgG). La réponse au traitement est assez rapide.

4.4.5. Fièvre bilieuse hémoglobinurique :

Elle est due à une hémolyse intra-vasculaire aiguë en rapport avec des prises de quinine dans une zone d'endémie à *P. falciparum*, mais aussi la méfloquine et l'halofantrine. Elle

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

se manifeste par: une fièvre élevée, hémoglobinurie macroscopique (urines couleur porto), un choc, une anémie aiguë, une insuffisance rénale aiguë. Le pronostic est sévère avec 30% de décès.

4.5. Tableau 2 : Caractéristiques d'un mauvais pronostic dans le paludisme sévère (Breman, 2009) [36]:

Caractéristiques cliniques

- agitation marquée
- hyperventilation (détresse respiratoire)
- hypothermie (< 36°C)
- saignement
- coma profond
- convulsions répétées
- anurie
- choc

Caractéristiques de laboratoire

- hypoglycémie (< 2,2 mmol/l)
- hyperlactémie (> 5 mmol/l)
- acidose (pH artériel < 7,3, HCO₃ sérique < 15 mmol/l)
- créatinine sérique élevée (> 265 µmol/l)
- enzymes hépatiques élevées (GOT (AST, *aspartateaminotransferase*) et GPT (ALT, *alanine aminotransferase*) 3 fois la limite supérieure de la normale, 5-nucléotidase élevée)
- enzymes musculaires élevées (créatine phosphokinase élevée, myoglobine)

élevée)

- bilirubine totale élevée (> 50 $\mu\text{mol/l}$)

- uricémie élevée (> 600 $\mu\text{mol/l}$)

Caractéristiques parasitologiques

- hyperparasitemie

- mortalité accrue à > 100 000 parasites/ μl)

- mortalité élevée à 500 000 parasites/ μl)

- > 20% de parasites reconnus comme trophozoïtes contenant des pigments et des schizontes

- >5% de neutrophiles contenant des pigments visibles

5. Diagnostic du paludisme

5.1. Technique classique

➤ La Goutte épaisse (GE)

C'est une technique de micro-concentration sur lame. Une petite goutte de sang (10 μl) prélevée 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 sur une surface de 1 à 1.5 cm de diamètre. Elle est colorée après séchage à la température ambiante au Giemsa dilué à 10 % pendant 30 mn et lue au microscope à l'objectif 100 à immersion. Elle doit être effectuée par un technicien spécialisé. Son principal avantage est le diagnostic de la maladie dans les cas de faible parasitémie (10 à 20 parasites par μl de sang). Colorée au Giemsa, elle montre les parasites sans le repère de l'hématie. Les résultats sont exprimés en nombre de parasites par μl de sang. Elle permet également de déterminer la charge

parasitaire et d'établir des indices épidémiologiques (l'indice plasmodique et l'indice gamétocytaire).

➤ **Le frottis mince (FM)**

Le frottis mince est utilisé dans le diagnostic d'urgence du paludisme. Une goutte de sang (3µl) prélevée au bout du 3ème ou 4ème 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 continu, la lame inclinée entraîne derrière elle un étalement de sang en couche unistratifiée. La préparation est d'abord fixée au méthanol absolu pendant quelques secondes avant d'être colorée au Giemsa. Ce frottis montre des parasites dont leurs cytoplasmes sont bleus et les noyaux rouges. La lecture est faite au microscope optique à l'immersion à l'objectif 100 à immersion. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'hématies parasites. 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 la faible parasitémie (moins de 200 parasites par µl).

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 (au moins 20 mn pour le résultat d'une Goutte épaisse et 15 à 20 mn pour celui d'un frottis mince).

5.2. Tests de Diagnostic Rapide (TDR), détectent :

. **L'histidine riche protéine II (HRP II)**, une protéine soluble dans l'eau produite par les trophozoïtes et les gamétocytes jeunes du *Plasmodium falciparum*. Elle est donc un témoin privilégié de la présence du parasite dans le sang et peut-être détectée dans le plasma des personnes infectées.

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

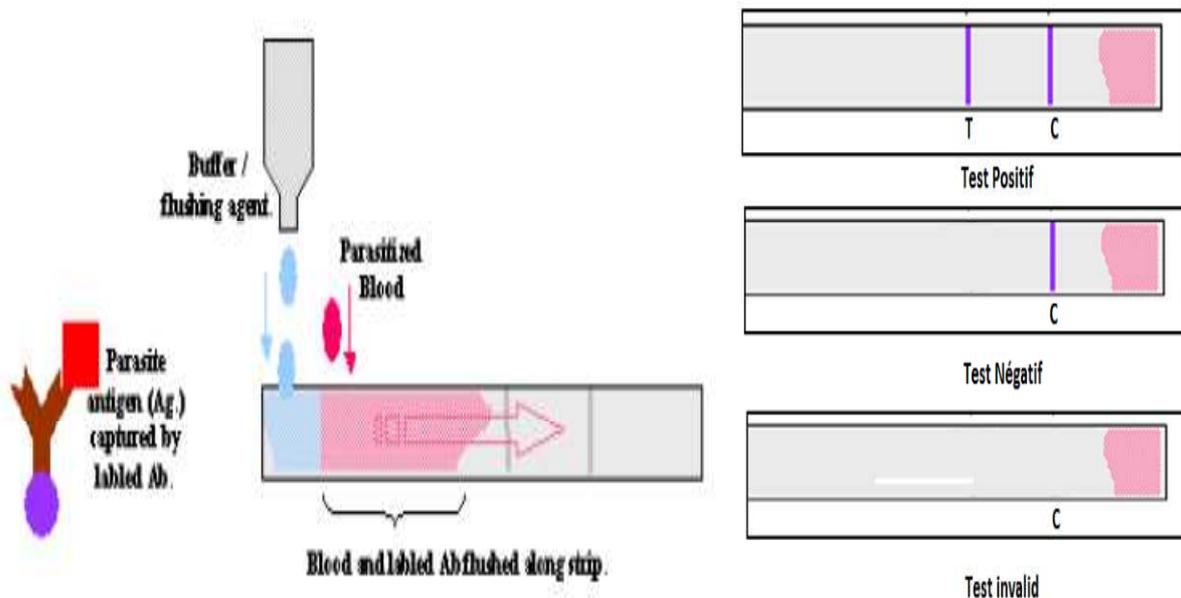
. **Le lactate déshydrogénase du plasmodium (pLDH)**, une enzyme que le plasmodium utilise dans la production de l'énergie. Cette enzyme peut-être spécifique à *P. falciparum*, et peut aussi être spécifique à toutes les espèces plasmodiales (pan-spécifique).

. **L'aldolase**, une enzyme utilisée par toutes les espèces plasmodiales (pan spécifique).

5.2.1. Principe du TDR (Paracheck)

Le ParacheckPf® est un test de dépistage rapide de l'espèce palustre *P. falciparum* qui utilise le principe de l'immuno-chromatographie. Lorsque l'échantillon test traverse la membrane de l'appareil après ajout de tampon de lavage, le conjugué or colloïdale d'antisérums (monoclonaux) anti-Pf HRP-2 forme un complexe avec la protéine Pf HRP-2 dans l'échantillon lysé. Ce complexe migre dans la membrane en direction de la zone de test où il est fixé par les antisérums (monoclonaux) anti-Pf HRP-2 qui tapissent la membrane d'où l'apparition d'une bande de couleur rose qui confirme un résultat de test positif.

Une bande de contrôle permet de valider la validité du test.



5.2.2. Principe du TDR (SD Bioline)

Caractéristique :

SD BIOLINE Malaria Antigen détecte le paludisme selon le taux de parasitémie,

1-50 nombre parasite/ μ l de sang à une sensibilité de 93,8 %

Nombre de parasité supérieur > ou = 51/ μ l de sang à une sensibilité de 100 %.

Mode opératoire :

- Ramener tous les composants du kit et l'échantillon à tempéra ambiant avant de commencer.
- Sortir la cassette test de son sachet et la poser sur une surface plane et sèche.
- Désinfecter le bout du doigt et le piquer avec une lancette.
- Avec l'une des anses de prélèvement à usage unique(5 μ l) fournie, tremper le bout du gobelet inversé dans l'échantillon de sang et placer doucement le bout circulaire du gobelet inversé dans le puits rond du test.
- Ajouter 4 gouttes de diluant verticalement dans le puits carré du test.

Interprétation :

- Résultat négatif : la présence d'une seule bande colorée (ligne de control) dans la fenêtre des résultats indique un résultat négatif.
- Résultat positif la présence des deux bandes colorées dans la fenêtre des résultats indique un résultat positif.
- Résultat ininterprétable :

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

- Si le bande de contrôle (la ligne de contrôle) n'apparaît pas dans la fenêtre des résultats, et considéré comme ininterprétable.

5.3. Autres techniques de diagnostic :

- Sérologie (IFI, ELISA, HA) etc.
- PCR

6. Traitement

6.1. Définition des antipaludiques

Les antipaludiques (ATP) sont des substances actives utilisées dans le traitement ou la prévention du paludisme.

Les antipaludiques les plus fréquemment utilisés en Afrique au sud du Sahara sont : les sels de quinine, la sulfadoxine-pyriméthamine, et les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine avec l'amodiaquine, la luméfántrine et la méfloquine.

6.2. Les sels de quinine

Les sels de quinine sont les antipaludiques de référence dans la prise en charge des formes graves de paludisme. Elles exercent une action schizonticide sanguine rapide sur toutes les espèces plasmodiales. Elles n'ont aucune activité sur les formes intrahépatiques et elles sont recommandées à la dose de 30 mg de quinine base/kg/jour

- Une dose de charge de 20 mg/kg administrée en 4 heures à mettre dans de sérum glucosé à 10 % suivis de perfusion de glucosé 5% en garde veine pendant 4 heures ; puis
- Une dose d'entretien : 8 heures après le début de la dose de charge, 10 mg/kg toutes les 8 heures (alternant 4 heures de quinine et 4 heures de glucosé 5%).
- **Pour un adulte**, administrer chaque dose de quinine dans 250 ml de glucosé 10 %.

- **pour un enfant** de moins de 20 kg dans un volume de 10 ml/kg.

La durée du traitement est au moins 7 jours. La voie d'administration préférentielle est IV, avec relais per os à partir du troisième jour, quant les symptômes s'améliorent avec une CTA soit la quinine per os [18]. La voie IM est possible mais présente des risques de paralysie du nerf sciatique. Il existe enfin des formulations adaptées à la voie IR.

6.3. La sulfadoxine- pyriméthamine

La sulfadoxine bloque la dihydroptéroate synthétase qui transforme le para-amino-benzoate en dihydrofolate alors que la pyriméthamine bloque la dihydrofolate réductase qui transforme le dihydrofolate en tétrahydrofolate actif comme donneur de radicaux monocarbonés pour la synthèse des bases des purines de l'ADN des parasites. Cette action synergique schizonticide détruit les formes intra-érythrocytaires des 4 espèces (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*).

Elle est donnée généralement en traitement présomptif intermittent chez les femmes enceintes à partir du deuxième et troisième trimestre de la grossesse en dose unique, afin de réduire les conséquences du paludisme (anémie, petit poids de naissance, etc.).

6.4. Les dérivés de l'artémisinine

L'Artémisinine ou Quingaochu, est une lactone (Sesquiterpène lactone) extraite des feuilles de plante *Artemisia annua*, issue de la pharmacopée traditionnelle chinoise. Son activité schizonticide puissante s'exerce sur toutes les formes asexuées des plasmodies : L'artémisinine agit en inhibant la PfATPase 6, une adénosine tri phosphatase calcium dépendante essentielle au parasite, action dont résulte la libération de radicaux libres toxiques pour le parasite (pont endoperoxide).

Les dérivés semi-synthétiques de l'artémisinine ont une activité schizonticide supérieure à celle de l'artémisinine : la dihydroartémisinine, l'artémether et l'artesunate sont les plus utilisées au Mali.

L'artémether est donné en raison de 3,2 mg par kg comme dose de charge et 1,6 mg par kg en dose d'entretien. La voie intramusculaire est utilisée et pendant 5 jours. C'est une molécule utilisée dans les cas de paludisme grave.

6.5. Combinaison thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA)

La combinaison Artesunate (AS) + Amodiaquine (AQ) et la combinaison Artémether (AT) + Luméfantrine (LU) sont recommandées pour le traitement du paludisme simple par le PNLP au Mali.

Artémether + luméfantrine (Coartem) donné à la dose :

- 1 comprimé deux fois par jour pour 5 à 15 kg de poids,
- 2 comprimés deux fois par jour pour 15 à 25 kg de poids,
- 3 comprimés deux fois par jour pour 25 à 35 kg de poids,
- 4 comprimés deux fois par jour pour plus de 35 kg de poids.

NB : il existe la forme dispersible.

Artesunate + Amodiaquine (Coarsucam) avec la posologie suivante (Artesunate 4 mg/kg/j pendant 3 jours et Amodiaquine 10 mg/kg/j pendant 3jours).

Poids entre 4,5 à 9 kg (soit 2- 11 mois)

Coarsucam 25/67,5 mg : 1 comprimé par jour pendant 3 jours.

Poids entre 9 à 18 kg (soit 1-5 ans)

Coarsucam 50/135 mg : 1 comprimé par jour pendant 3 jours.

Poids entre 18 à 36 kg (soit 6-13 ans)

Coarsucam 100/270 mg : 1 comprimé par jour pendant 3 jours.

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

Poids supérieur à 36 kg (soit plus de 14 ans)

Coarsucam 100/270 mg : 2 comprimés par jour pendant 3 jours.

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

IV- METHODOLOGIE

1- Lieu d'étude

1.1. Présentation de la commune

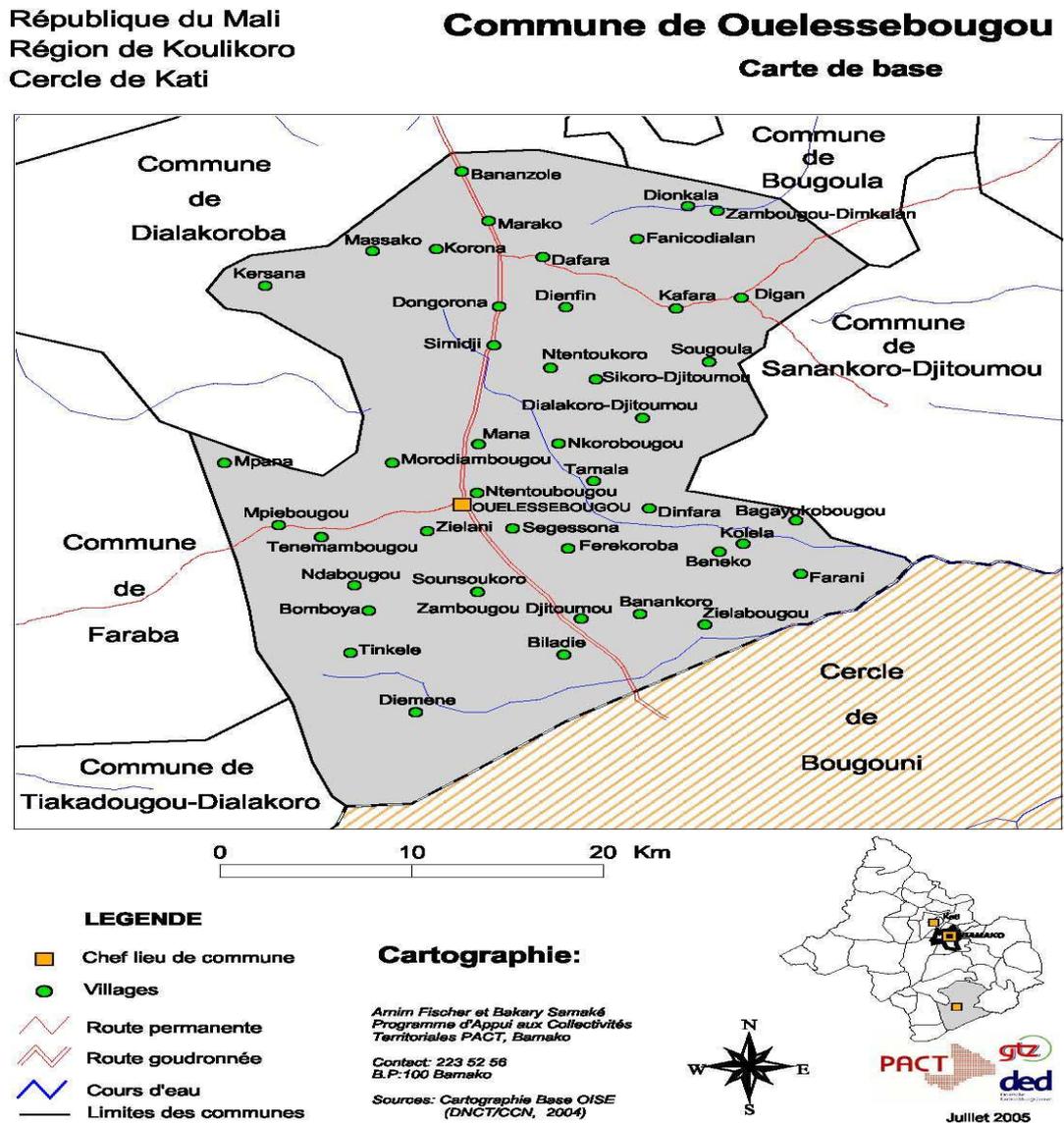


Figure 2 : Carte de la commune de Ouelessebougou.

1.1.1. Historique

L'actuelle commune de Ouélessébougou est créée sur une vieille contrée. Cette contrée qui revêt dans sa diversité populaire beaucoup de villages a été organisée en une structure administrative : l'arrondissement (sous-préfecture). Avant cette structure à fonction d'autonomie de l'Etat, l'administration était assurée par les forces socioculturelles traditionnelles. Cette vieille structure qui gérait en sa façon les problèmes sociaux et les affaires, commence à baisser son ton avec l'avènement de la modernisation des structures (décentralisation en 1999).

1.1.2. Situation géographique

Située à 80 km au sud de Bamako sur la route nationale N°7 (RN-7), la commune rurale de Ouélessébougou compte 44 villages. Elle est limitée au Nord par la commune de Dialakoroba, au Sud par la commune de Kéléya, à l'Est par la commune de Sanankoro Djitoumou et à l'Ouest par la commune de Faraba. Son relief est dominé par de petites élévations de faible altitude ne dépassant pas 100 m et des plateaux latéritiques.

1.1.3. Population

La Commune rurale de Ouélessébougou compte 50335 habitants (enquête RGPH 2009) à dominance jeune. Le taux de natalité est élevé mais le taux de mortalité est moins élevé grâce à l'action dynamique des services de santé. Un centre de référence et quatre CSCOMs concourant pour l'atteinte des objectifs du PRODESS. La population est composée de : Bamanans et Manikas en majorité. Il y a aussi des Korokos, des Dogons, des Mossis, des Peulhs. Ces différentes ethnies vivent en parfaite harmonie avec les Bamanans autochtones qu'ils appellent « Diatiguis ».

1.1.4. Infrastructures et équipements

a) Education: La politique « un village, une école ou CED » a conduit à une prolifération d'écoles (publiques et privées). La commune compte aujourd'hui 32 écoles publiques dont 16 premiers cycles, 6 seconds cycles, 16 écoles communautaires, 4 écoles privées, 3 medersas.

b) Santé : Avec quatre CSCOM appuyés par un centre de référence on peut dire que la situation sanitaire dans la commune se porte mieux. A cela il faut ajouter les actions des ONG impliquées dans la lutte contre le SIDA (ACEF-Mali, Baragnouman, KeneyaTjiwara), Malaria Reaserch and Training Center (MRTC).

c) Hydraulique: Le manque d'eau potable constitue la principale préoccupation des populations. La récente visite du Ministre de l'énergie et des mines a donné quelque espoir à Ouélessébougou. La réparation des pompes manuelles dans les villages où elles existent s'avère indispensable.

1.1.5. Activités socio-économiques et culturelles

L'agriculture et l'élevage constituent les principales activités. Le maraîchage occupe surtout les faunes. L'artisanat et le commerce sont également développés.

1.2. Présentation du centre de recherche et personnel de l'étude

Le centre de recherche et de formation sur le paludisme (MRTC) de ouélessébougou est une unité du centre de recherche et de formation de la faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie de Bamako (MRTC). Il est situé au sein du CSCOM central de Ouélessébougou, lui-même situé au Nord-Ouest de la ville, faisant face au CSREF de Ouelessébougou.

Il comporte :

- deux salles cliniques : une pour la consultation gynéco-obsétrique et l'autre pour la consultation pédiatrique,
- une salle de prélèvement et de lecture de la goutte épaisse/frottis mince,
- une salle de coloration des lames et les soins médicaux,
- un laboratoire biomédical,
- une salle d'hospitalisation,
- une salle d'accouchement,
- une salle de suite de couche,
- un dépôt des médicaments,
- deux salles de garde : une pour le médecin et l'autre pour la sage femmes,
- une base des données.

Le personnel se compose :

- quatre médecins généralistes,
- deux pharmaciens,

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

- quatre étudiants internes,
- une sage femme,
- trois infirmières obstetriciennes,
- une infirmière,
- trois biologistes,
- des stagiaires,
- trois gestionnaires des données,
- trois guides.

2. Période d'étude

Notre étude s'est déroulée du 23 novembre 2010 au 31 décembre 2013.

3. Population d'étude

Femmes enceintes et leurs nouveau-nés constituaient notre population d'étude.

4. Critères d'inclusion et de non inclusion

4.1. Critères d'inclusion

- Résider dans le District sanitaire de Ouélessébougou,
- Etre Femme enceinte,
- Accepter de donner un consentement éclairé pour sa participation et celle de son enfant.

4.2. Critères de non inclusion

- Souffrir de maladies chroniques ou débilitantes, déterminées.
- Avoir un antécédent de participation à un essai de vaccin dirigé contre le paludisme.

5. Taille de l'échantillon

En assumant qu'en moyenne 30% des enfants nés des femmes qui n'ont fait pas d'infection palustre pendant la grossesse feront un accès palustre, pour détecter une augmentation de 50% avec une puissance de 90%, un risque alpha de 5% une proportion de perdue de vue de 10% nous avons besoin d'au moins 482 femmes enceintes inclus et leurs nouveau-nés.

6. Type d'étude

Il s'agissait une étude descriptive de type de cohorte composée des femmes et leurs nouveaux nés.

7. Organisation du travail

Nous avons recueilli les informations cliniques et biologiques des femmes enceintes et leurs nouveaux nés sur place à Ouélessébougou.

7.1. Poste d'identification

Une équipe l'étude était chargée d'identifier les sujets. Chaque femme était identifiée par un numéro composé du numéro du village ou du quartier, de la famille et de la mère sur les listes de recensement avant d'être conduit au poste clinique et après par un numéro d'étude unique. Après l'accouchement le nouveau né était systématiquement identifié par le numéro de la mère. Dans les cas de grossesse multiple les nouveau-nés sont différenciés par les chiffre 1, 2,... selon le nombre.

Les femmes enceintes qui ont été enrôlées ont continué leurs consultations prénatales (CPN) comme d'habitude, avec au moins une visite au deuxième trimestre et une au troisième trimestre.

7.2. Poste clinique

7.2.1. Femmes enceintes

Elles étaient vues non seulement pour leur visite de CPN de routine, mais encore de façon mensuelle par les cliniciens de l'étude pour des évaluations cliniques.

En plus des visites programmées les participantes ont été évaluées de façon appropriée à chaque fois qu'elles se présentaient au centre de santé ou à l'hôpital pour des soins.

Les informations étaient portées dans le cahier d'observation (CRFs).

- **L'interrogatoire** : l'identification ; les ATCD médico-chirurgicaux ; les ATCD gynéco-obstétriques ; l'histoire de la grossesse en cours et l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII).

- **Examen physique** : prise de température tympanique ou axillaire, tension artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, poids, hauteur utérine, bruit du cœur fœtal, examen gynécologique et examen des autres organes.

En cas de goutte épaisse positive/frottis mince ou de TDR positif, un traitement antipaludique standard gratuit était proposé. Elles ont été réévaluées 3-10 jours après pour s'assurer de leur bonne santé et confirmer l'absence de parasitémie par la goutte épaisse/frottis mince.

La consultation se termine par une livraison d'un bilan prénatal.

7.2.2. Enfants

Les enfants des femmes enrôlées pendant la grossesse ont été suivis. Il y a eu un prélèvement de sang obtenu par piqûre du talon à la naissance pour la confection goutte épaisse/frottis mince. Les nourrissons (âgés de moins d'un an) avaient eu des visites une fois par mois avec un examen clinique, une réalisation de goutte épaisse/frottis mince et de taux d'hémoglobine obtenus par piqûre du doigt ou du talon de juillet à décembre (saison de transmission du paludisme) et une fois tous les deux mois de janvier à juin. Le TDR était

souvent utilisé pour la détermination de l'infection palustre y compris chez les enfants symptomatiques. Les gouttes épaisses/frottis minces effectués chez les enfants asymptomatiques n'ont pas été lus immédiatement et ces sujets n'ont pas été traités puisque les parasitémies asymptomatiques sont fréquentes dans cette population et pouvaient contribuer à l'acquisition de l'immunité protectrice. Les mères ont été encouragées à amener les enfants en consultation dès le premier signe ou symptôme de maladie.

Les enfants traités pour le paludisme étaient revus 3 à 10 jours après pour confirmer l'absence de parasitémie par la goutte épaisse/ frottis mince. Après l'âge d'un an, les visites ont été aussi mensuelles pendant la saison de transmission et tous les deux mois en dehors de la saison de transmission.

A l'accouchement

Examen physique comporte entre autre de l'appréciation de la coloration cutanée, la prise de la température tympanique ou axillaire, poids corporel, la taille, le périmètre crânien et brachial, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, l'appréciation des reflexes archaïques.

Puis confection des lames pour la goutte épaisse et frottis mince.

Pendant le suivi

- L'interrogatoire : basé sur l'état de sante du nouveau-né,
- Examen physique : prise de la température tympanique ou axillaire, poids corporel, la taille, le périmètre crânien et brachial, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, saturation en oxygène puis l'examen organe par organe.

7.3. Poste de prélèvement

Une équipe était chargée de faire le prélèvement de sang capillaire, la confection de la goutte épaisse et le frottis mince, la réalisation d'un test de diagnostic rapide (TDR) et le dosage du taux d'hémoglobine chez les femmes enceintes et les enfants.

7.4. Poste de lecture de lames et de dosage de taux d'hémoglobine

Une équipe était chargée de la lecture des lames et le dosage du taux d'hémoglobine, les Résultats étaient transcrits sur les CRFs puis envoyés aux cliniciens pour être logés dans les classeurs de chacun des participants concernés.

8. Techniques de mesure des variables

8.1. Variables démographiques

Les principales variables démographiques étaient représentées par le sexe, l'âge et la résidence. Elles étaient déterminées à l'inclusion sur la base des données du recensement et confirmées par l'interrogatoire ou l'examen physique.

8.2. Variables cliniques

8.2.1. La température

Elle était prise à l'aide d'un thermomètre électronique tympanique (thermoscan BRAUN) placé dans le conduit auditif ou axillaire (Marque : AFEC) placé sous aisselle. L'audition d'un signal sonore émis par le thermomètre indique la fin de la prise de température. La fièvre a été définie par une température auriculaire supérieure ou égale à 37,5°C.

8.2.2. Le poids

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

Il était mesuré à l'aide d'un pèse-bébé (Marque : Seca gmbh et co.kg) convenablement étalonné et exprimé en kilogramme de poids (kg) pour les enfants et d'un pèse-personne (Marque Seca gmbh et co) pour les femmes enceintes.

8.2.3. La taille

Chez les enfants

Elle était mesurée à l'aide de toises verticale pour les plus grands et horizontale pour les plus petits, exprimée en centimètre (cm) ;

Chez les femmes enceintes

La toise verticale a été utilisée pour la mesure, exprimée en (cm).

8.2.4. Périmètres crânien et brachial (chez les enfants)

Nous avons utilisé le mètre ruban pour mesurer les périmètres crânien et brachial et exprimés en centimètre (cm).

8.2.5. Hauteur utérine (chez femmes enceintes)

Elle était mesurée par un mètre ruban exprimée en centimètre (cm).

8.2.6. Bruit du cœur fœtal (chez femmes enceintes)

Il était apprécié par le stéthoscope obstétrical de pinard ou le doppler (Model No FD2 vascular /obstetric doppler) exprimé en pulsation par minute,

8.2.7. Tension artérielle

Elle était mesurée par l'appareil à tension mètre électronique (Marque : OMRON), exprimée en millimètre de mercure (mm Hg).

8.3. Variables biologiques

8.3.1. La parasitémie

8.3.1.1. Goutte épaisse

A. Techniques de réalisation de la goutte épaisse

A.1. Goutte épaisse à partir d'une ponction digitale, au talon ou le gros orteil (dans le cas du nourrisson < 6 mois)

- a. Installer le sujet en position confortable
- b. Informer le sujet de ce qui va être fait
- c. Prendre une lame propre et dégraissée
- d. Incrire sur la bordure de la lame : la date, le numéro d'étude ou le nom du sujet, le jour de suivi et les initiales du technicien à l'aide d'un marqueur indélébile ou d'un crayon de papier
- e. Nettoyer la partie choisie, soit le doigt, soit le gros orteil, soit le talon avec un tampon d'alcool. Nettoyer après avec du tampon sec et s'assurer d'avoir enlevé toute trace d'alcool.
- f. A l'aide de la lancette stérile, piquer la partie choisie, d'un mouvement rapide et contrôlé.
- g. Presser et essuyer la première goutte de sang avec le tampon sec
- h. Presser et déposer ensuite une goutte de sang (environ 10 μ l) au milieu de la lame.
- i. Maintenir fermement le tampon sec sur le point de piqûre pendant au moins 3 minutes pour assurer l'hémostase
- j. Prendre une seconde lame propre et placer un des angles au milieu de la goutte de sang. Imprimer des mouvements de rotation concentriques de l'intérieur vers l'extérieur pour défibriner et étaler uniformément la goutte jusqu'à atteindre un diamètre de 1cm environ.
- k. Ne pas utiliser le même angle de lame pour étaler deux gouttes différentes.

- I. Placer la lame porte-objet avec la goutte épaisse à l'horizontale dans la boîte à lames de type OMS, à l'abri des insectes, de la chaleur et de la poussière. La chaleur et l'alcool peuvent provoquer une fixation des globules rouges et altérer la qualité de la goutte épaisse. Laisser sécher au moins 2 heures. Ce temps de séchage est nécessaire pour assurer une adhérence suffisante des cellules sur la lame et éviter les décollements au moment de la coloration.
- m. En cas d'urgence, la lame peut être séchée dans les 30 minutes, en utilisant un sèche-cheveux ou ventilateur.

A.2. Goutte épaisse à partir du sang collecté dans un tube avec anticoagulant (EDTA par exemple)

- a. Mélanger lentement le sang et l'anticoagulant
- b. Inscrire sur la bordure de la lame : la date, le numéro d'étude du participant, le jour de suivi et les initiales du technicien à l'aide d'un marqueur indélébile ou d'un crayon de papier
- c. A l'aide d'une micropipette, déposer 10µl de sang sur la lame propre dégraissée. Et suivre les étapes j-m du chapitre précédent.
- d. A l'aide d'un distributeur d'échantillons déposer 10µl de sang environ sur la lame en plongeant le distributeur dans le bouchon du tube et renverser le sang homogénéisé pour avoir la goutte de sang. Et suivre les étapes j-l du chapitre précédent.

A.3. Goutte épaisse à partir du sang dans les tubulures après un prélèvement veineux

- a. Retirer le tube de l'adaptateur
- b. Desserrer la partie qui relie la tubulure à l'aiguille de l'adaptateur. et à l'aide du bout du doigt faire un mouvement de fermeture et d'ouverture et laisser tomber une goutte de sang d'environ 10µl sur la lame propre. Et suivre les étapes j-l du chapitre précédent.

B. Coloration de la goutte épaisse

- a. La solution fraîche de travail de Giemsa doit être préparée chaque jour. On doit s'assurer qu'une solution préparée de Giemsa ne dure pas plus de 6 heures avant son usage. Ne pas dépasser 2 chargements pour un bac de coloration.
- b. S'assurer que la date de péremption de la solution mère de Giemsa est valide et vérifier l'absence des cristaux. Sinon jeter le Giemsa périmé ou contenant des cristaux et ouvrir un nouveau flacon.
- c. Diluer la solution de Giemsa mère dans l'eau désionisée (pH=7.2) ou distillée en réalisant une concentration de 10%.
- d. Placer les lames à colorer dans le bac de coloration et les immerger entièrement et délicatement avec la solution de travail Giemsa du jour. Faire couler lentement la solution de travail de Giemsa pour éviter un flux brusque. Ou plonger les lames dans la solution de travail du jour.
- e. Programmer la minuterie et déclencher la marche.
- f. Le temps de coloration avec la solution de Giemsa 10% est de 15-20 minutes.

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

- g. A la fin du temps de coloration (indiqué par la sonnerie de la minuterie), rincer délicatement les lames à l'eau désionisée ou de l'eau propre en évitant les jets d'eau forts.
- h. Enlever les lames du bac de coloration, les placer sur le râtelier et laisser sécher complètement à la température ambiante. En cas d'urgence les lames colorées peuvent être séchées en utilisant un sèche-cheveux ou un ventilateur
- i. Après séchage, s'assurer que les lames ont été bien colorées en regardant au travers, l'écran d'une montre : pour une bonne goutte épaisse, les aiguilles de la montre sont visibles.

C. Lecture au microscope et quantification de la charge parasitaire

- a. La goutte épaisse est lue à l'aide d'un microscope binoculaire, à l'objectif x100 à immersion, au grossissement 1000.
- b. La lame doit être parcourue de façon systématique horizontalement et verticalement (lecture en zig zag).
- c. En cas de présence des parasites, l'espèce doit être déterminée ainsi que le nombre de parasites.
- d. Les parasites et les leucocytes sont comptés simultanément par champ, à l'aide d'un compteur manuel adapté. Le nombre de parasites est compté sur 300 leucocytes. Le comptage de leucocytes ne commence qu'après avoir vu un parasite.
- e. Si le champ est bourré de parasites (vue d'apparence), on divise le champ par deux pour compter les parasites d'une partie, tout en comptant tous les leucocytes du

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

champ. Après le comptage des 300 leucocytes, le nombre de parasites est multiplié par deux.

f. Une lame est dite négative seulement après avoir parcouru au moins 100 champs. Le comptage par champ commence dès le 1^{er} champ et s'arrête dès l'identification de parasite

g. Au cas où la formule sanguine est connue avec le nombre de leucocytes du sujet, on utilise ce nombre dans la formule suivante pour quantifier la charge parasitaire :

$$P = N \times GB/L$$

P est le nombre de parasites par mm³ de sang

N est le nombre de parasites comptés sur L (leucocytes)

L est le nombre de leucocytes comptés (300).

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

h. Si le nombre exact de leucocytes du sujet n'est pas connu, on assume que ce nombre est égal à 7500 et la formule de calcul de la parasitémie devient, si L= 300,

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

Les termes P, N gardent la même signification que plus haut

8.3.1.2. Frottis mince

A. Techniques de réalisation d'un frottis mince

A.1.Frottis mince à partir d'une ponction digitale, au talon ou le gros orteil (dans le cas du nourrisson < 6 mois)

a. Installer le sujet en position confortable

- b. Informer le sujet de ce qui va être fait
- c. Prendre une lame propre et dégraissée
- d. Inscrire sur la bordure de la lame : la date, le numéro d'étude du sujet, le jour de suivi et les initiales du technicien à l'aide d'un marqueur indélébile ou d'un crayon de papier
- e. Nettoyer la partie choisie, soit le doigt, soit le gros orteil, soit le talon avec un tampon d'alcool à 70°C. Nettoyer après avec du tampon sec et s'assurer d'avoir enlevé toute trace d'alcool.
- f. A l'aide de la lancette stérile, piquer d'un mouvement rapide et contrôlé, dans la partie choisie.
- g. Presser et essuyer la première goutte de sang avec le tampon sec
- h. Presser et déposer ensuite une goutte de sang (environ 3µl) à 1 cm de l'extrémité dépolie. La goutte pourrait provenir d'une tubulure après prélèvement veineux
- i. Maintenir fermement le tampon sec sur le point de piqûre pendant au moins 3 minutes pour assurer l'hémostase
- j. Placer le bord (largeur) d'une seconde lame propre en avant de la goutte de sang, la faire glisser en arrière jusqu'au contact de la goutte de sang qui va se reprendre sur toute la largeur du bord de la seconde lame dans l'angle formé par les deux lames, incliner la seconde lame à 45° et la faire glisser d'un geste rapide et régulier en avant vers l'extrémité libre de la lame porte objet.
- k. Ne pas utiliser une même lame pour réaliser deux frottis différents.
- l. Placer la lame porte-objet avec le frottis à l'horizontale dans une boîte à lames de type OMS, à l'abri des insectes, de la poussière.

A.2. Frottis mince à partir du sang collecté dans un tube (EDTA par exemple)

- a. Mélanger lentement le sang et l'anticoagulant
- b. Inscrire sur la bordure de la lame : la date, le numéro d'étude du sujet, le jour de suivi et les initiales du technicien à l'aide d'un marqueur indélébile ou d'un crayon de papier
- c. A l'aide d'une micropipette, déposer 3 μ l de sang sur la lame propre dégraissée. Et suivre les étapes k-m du chapitre précédent.
- d. A l'aide d'un distributeur d'échantillons déposer 3 μ l de sang environ sur la lame en plongeant le distributeur dans le bouchon du tube et renverser le sang homogénéisé pour avoir la goutte de sang. Et suivre les étapes k-m du chapitre précédent.

A.3. Frottis mince à partir du sang dans les tubulures après prélèvement veineux

- a- Retirer le tube de l'adaptateur
- b- Desserrer la partie qui relie la tubulure à l'aiguille de l'adaptateur et à l'aide du bout du doigt faire un mouvement de fermeture et d'ouverture et laisser tomber une goutte de sang d'environ 3 μ l sur la lame propre. Et suivre les étapes k-m du chapitre précédent.

NB : Pour raison de commodité identifier les lames avant confection du frottis.

A.4. Fixation du frottis mince

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

Plonger la lame de frottis mince dans du méthanol absolu pendant 30 secondes en tenant la lame par l'extrémité portant l'identification du sujet. Placer la sur un râtelier et attendre l'évaporation du méthanol.

B. Coloration d'un frottis mince

- a. La solution fraîche de travail de Giemsa doit être préparée chaque jour. On doit en préparer suffisamment pour colorer toutes les lames du jour. On doit s'assurer qu'une solution préparée de Giemsa ne dure pas plus de 6 heures avant son usage.
- b. S'assurer que la date de péremption de la solution mère de Giemsa est valide et vérifier l'absence des cristaux. Sinon jeter le Giemsa périmé ou contenant des cristaux et ouvrir un nouveau flacon.
- c. Diluer la solution de Giemsa mère dans l'eau désionisée (pH=7,2)/ distillée en réalisant une concentration de 10%.
- d. Placer les lames à colorer dans le bac de coloration et les immerger entièrement et délicatement avec la solution de travail Giemsa du jour. Faire couler lentement la solution de travail Giemsa pour éviter un flux brusque. Ou plonger les lames dans la solution de travail du jour.
- e. Programmer la minuterie 15-20 minutes et déclencher la marche.
- f. A la fin du temps de coloration (indiqué par la sonnerie de la minuterie), enlever les lames du bac de coloration. Rincer délicatement les lames à l'eau désionisée/distillée ou même l'eau propre en évitant les jets d'eau.
- g. Placer les lames sur le râtelier et laisser sécher complètement à la température ambiante.

C. Lecture au microscope

- m. Le frottis mince est lu à l'aide d'un microscope binoculaire, à l'objectif x100 à immersion, au grossissement 1000.
- n. La lecture se fait au niveau de la queue.
- o. Le frottis mince est utilisé uniquement pour le diagnostic d'espèce plasmodiales.

8.3.1.3. Matériels utilisés pour la préparation, coloration et lecture de la GE/frottis

Microscope optique avec objectif à immersion (x100)

Lames porte-objets

Vaccinostyles stériles

Gants

Coton hydrophile

Alcool à 70°C

Méthanol

Colorant Giemsa

Détergent (Ajax)

Bac à coloration avec portoir à lames

Papier absorbant

Tissu doux et non pelucheux

Marqueur indélébile

Crayon

Stylo

Séchoir

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

Chronomètre

Eau distillée

Eau de javel

Pot d'étalement

Bassine

Eau de robinet

Eau distillée à PH=7.2

Huile à immersion

Poubelles

Registre + cahiers de paillasse

Fiches de report des résultats

Blouses

Boîtes de rangement des lames type OMS.

8.3.2. Taux d'hémoglobine

La détermination du taux d'hémoglobine était faite en utilisant un hémoglobinomètre (HemoCue).

a) Technique

La détermination du taux d'hémoglobine en utilisant un hémoglobinomètre (HemoCue). Elle consistait à désinfecter le bout du troisième ou du quatrième doigt avec l'alcool et de faire une ponction capillaire avec un vaccinostyle stérile. La première était enlevée avec un coton sec. Après une goutte de sang est mise dans

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.
une micro cuvette et on place la micro cuvette dans l'hémoglobinomètre qui affichait automatiquement le taux d'hémoglobine sur l'écran.

a) Matériels utilisés

HemoCue (Hb201⁺)

Cuvette de calibration

Micro cuvette pour dosage de l'hémoglobine (à conserver entre 15 et 30°C)

Adaptateur secteur ou 4 piles de type AA

Tampon d'alcool

Tissu ou papier kleenex et Vaccinostyle stérile.

9. Definitions opératoires

- La petite enfance était définie comme la période allant de 0 à 3 ans.
- L'infection palustre pendant la grossesse était définie comme la détection au moins un trophozoïte dans le sang périphérique chez une femme enceinte.
- Paludisme maladie était défini par une goutte épaisse positive associée aux manifestations cliniques (signes et symptômes).
- Petit poids de naissance était défini comme un poids de naissance à terme inférieur à 2500g.
- Primipares : avoir faire un seul accouchement.
- Secondipares : avoir faire deux accouchements.
- Multipares : avoir faire plus de deux accouchements.

10. Gestion et analyse des données

Les données ont été récoltées dans les cahiers d'observation individuels conçus à cet effet, vérifiées puis saisies dans une base de données en utilisant le logiciel Data fax (version 4.2).

L'analyse a été faite en utilisant le logiciel Stata.

11. Considerations éthiques

Le protocole d'étude finalisé a été examiné approuvé par le comité d'éthique de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie de l'Université de Bamako.

Un consentement éclairé était obtenu avant le screening pour inclusion dans l'étude.

Les sujets étaient identifiés par des numéros d'identification qui sont portés dans les dossiers et les prélèvements afin de préserver l'anonymat des participants. Les participants recevaient des soins médicaux gratuits en cas de maladie. Ensuite ils recevaient une compensation pour le temps et les voyages.

IV. **RESULTATS**

1. **Caractéristiques sociodémographiques**

Tableau 3 : Répartition des femmes enceintes en fonction de la tranche d'âge.

Tranches d'âge	Effectif (n)	Pourcentage (%)
15 – 20 ans	207	38,3
21 – 30 ans	237	43,9
31 ans et plus	96	17,8
Total	540	100,0

Les femmes enceintes de 21 à 30 ans étaient les plus représentées avec **43,9** %.

Tableau 4 : Répartition des femmes enceintes en fonction de la parité.

Parité	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Primipares	126	23,3
Secondipares	114	21,1
Multipares	300	55,6
Total	540	100,0

Les multipares étaient prédominantes avec **55,6** % de l'échantillon.

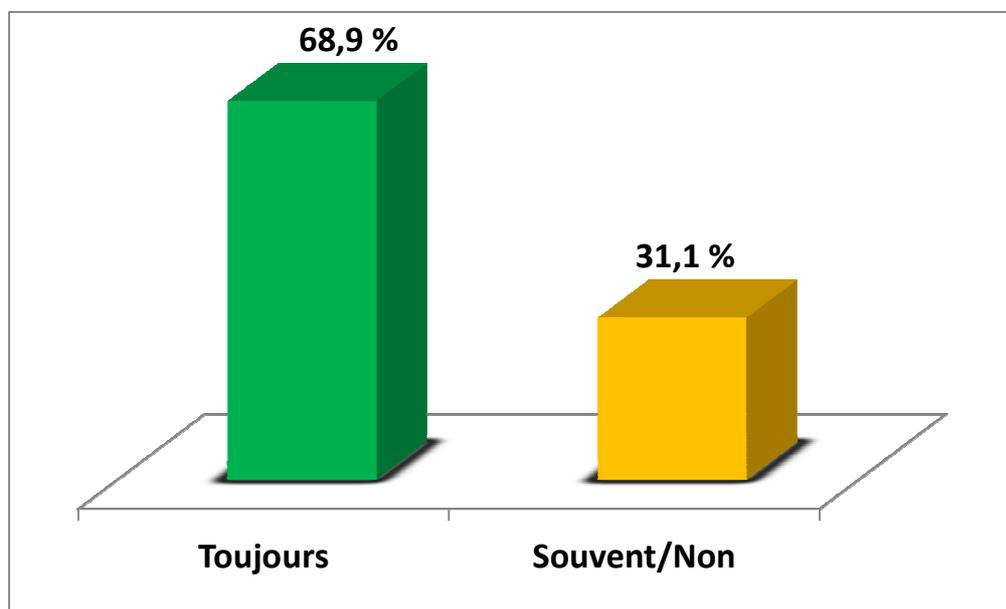


Figure 3 : Répartition des femmes enceintes en fonction de l'utilisation de moustiquaire imprégnée d'insecticide (MII).

Dans notre étude, **68,9 %** des femmes enceintes utilisaient toujours une MII.

Tableau 5 : Répartition des femmes enceintes en fonction de la résidence.

Résidence	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Urbaine	340	63,0
Périurbaine	200	37,0
Total	540	100,0

Les femmes enceintes résidentes dans la zone urbaine étaient les plus représentées soit **63,0 %**.

Tableau 6 : Répartition des femmes enceintes en fonction du nombre de prise de SP.

Prise de SP	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Prise de 2-3 doses	403	77,6
Prise de 0-1 dose	116	22,4
Total	519	100,0

Les femmes ayant pris 2-3 doses de SP représentaient **77,6** %.

Tableau 7 : Répartition des enfants en fonction du sexe.

Sexe	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Masculin	251	46,5
Féminin	289	53,5
Total	540	100,0

Le sexe féminin était le plus représenté parmi les enfants soit **53,5** %.

Tableau 8 : Répartition des enfants en fonction du poids à la naissance.

Poids de naissance	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Petit poids (inférieur à 2500g)	48	8,9
Poids normal (supérieur ou égal à 2500g)	489	91,1
Total	540	100,0

La majorité des enfants avait un poids normal à accouchement soit **91,1** %.

Tableau 9 : Répartition des naissances en fonction de la saison de transmission.

Saison de transmission	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Haute transmission (juillet-décembre)	243	45,0
Basse transmission (janvier-juin)	297	55,0
Total	540	100,0

La majorité des naissances était effectuée pendant la saison de basse transmission soit **55,0** %.

2. Infection palustre pendant la grossesse et caractéristiques sociodémographiques.

Tableau 10 : Répartition des femmes enceintes en fonction de la goutte épaisse

Goutte épaisse	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Positive	236	43,7
Négative	304	56,3
Total	540	100,0

Au total **43,7 %** des femmes ont eu une goutte épaisse périphérique positive pendant la grossesse.

Tableau 11 : Répartition des femmes ayant eu au moins une infection palustre pendant la grossesse en fonction de la tranche d'âge.

Paludisme sur grossesse	Tranche d'âge						Total
	15-20 ans	%	21-30 ans	%	31ans et plus%		
Oui	120	58,0	88	37,1	28	29,2	236
Non	87	42,0	149	62,9	68	70,8	304
Total	207	100,0	237	100,0	96	100,0	540

Les femmes enceintes de la tranche d'âge de 15 – 20 ans faisaient beaucoup plus d'accès palustre que les autres. Chi2 = 29,53 ; P = **0,000**.

Tableau 12 : Répartition des femmes ayant eu au moins une infection palustre pendant la grossesse en fonction de la parité.

Paludisme sur grossesse	Parité						Total
	Primipares	%	Secondipares	%	Multipares	%	
Oui	74	58,7	58	50,9	104	34,7	236
Non	52	41,3	56	49,1	196	65,3	304
Total	126	100,0	114	100,0	300	100,0	540

La proportion des femmes ayant fait au moins un accès palustre pendant la grossesse était significativement plus élevée chez les primipares que chez les secondipares et les multipares soit respectivement **58,7 %** contre 50,9 % et 34,7 %. $\text{Chi}^2 = 23,90$; $\text{P} < 10^{-3}$.

Tableau 13: Répartition des femmes ayant eu au moins une infection palustre pendant la grossesse en fonction de l'utilisation de moustiquaire imprégnée d'insecticide.

Paludisme sur grossesse	Utilisation de MII				Total
	Toujours	%	Souvent/Non	%	
Oui	142	38,2	94	56,0	236
Non	230	61,8	74	44,0	304
Total	372	100,0	168	100,0	540

56,0 % des femmes ayant eu une infection palustre pendant la grossesse utilisaient souvent /non de MII contre 38,2 % de celles utilisant toujours, l'association était statistiquement significative. $\text{Chi}^2 = 14,87$; $\text{P} < 10^{-3}$.

Tableau 14 : Répartition des femmes ayant eu au moins une infection palustre pendant la grossesse en fonction de la résidence.

Paludisme sur grossesse	Résidence				Total
	Urbaine	%	Périurbaine	%	
Oui	132	38,8	104	52,0	236
Non	208	61,2	96	48,0	304
Total	340	100,0	200	100,0	540

Les femmes ayant eu une infection palustre pendant la grossesse était statistiquement plus élevée chez les femmes enceintes résidentes en zone périurbaine que celles résidentes en zone urbaine soit respectivement **52,0** % contre 38,8 %, Chi2 = 8,89 ;

P < **0,005**.

Tableau 15 : Répartition des femmes ayant eu au moins une infection palustre pendant la grossesse en fonction de la saison de transmission.

Paludisme sur grossesse	Saison de transmission				Total
	Haute transmission	%	Basse transmission	%	
Oui	125	51,4	111	37,4	236
Non	118	48,6	186	62,6	304
Total	243	100,0	297	100,0	540

51,4 % des femmes ayant eu une infection palustre pendant la grossesse était statistiquement plus élevée pendant la saison de haute de transmission, contre 37,4 % pendant la saison de basse transmission. Chi2 = 10,75 ; P < **0,005**.

Tableau 16 : Répartition des femmes ayant eu au moins une infection palustre pendant la grossesse en fonction du nombre de prise de SP.

Paludisme sur grossesse	Prise de SP				Total
	2-3 doses	%	0-1 dose	%	
Oui	174	43,2	51	44,0	225
Non	229	56,8	65	56,0	294
Total	403	100,0	116	100,0	519

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les accès palustres et la prise des doses de SP. Chi2 = 0,02 ; P = **0,880**.

3. Accès palustre pendant la petite enfance et relation avec les caractéristiques sociodémographiques.

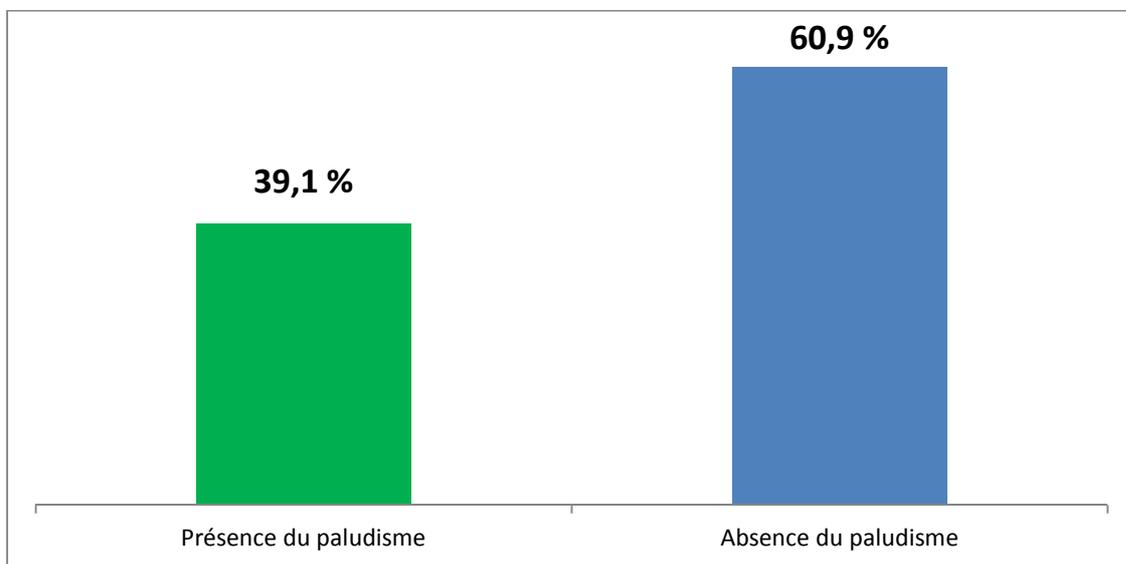


Figure 4 : Proportion des enfants ayant fait au moins un accès palustre.

La majorité des enfants n'avait fait aucun épisode d'accès palustre soit **60,9 %**.

Tableau 17 : Proportion des enfants ayant fait au moins un accès palustre en fonction de la tranche d'âge des mères.

Accès palustres	Tranche d'âge						Total
	15-20 ans	%	21-30 ans	%	31ans et plus%		
Oui	79	38,2	86	36,3	46	47,9	211
Non	128	61,8	151	63,7	50	52,1	329
Total	207	100,0	237	100,0	96	100,0	540

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la survenue d'accès palustres chez les enfants et l'âge des mères $\text{Chi}^2 = 4,00$; $P = 0,135$.

Tableau 18 : Proportion des enfants ayant fait au moins un accès palustres en fonction de la parité des femmes.

Accès palustre	Parité						Total
	Primipares	%	Secondipares	%	Multipares	%	
Oui	45	35,7	42	36,8	124	41,3	211
Non	81	64,3	72	63,2	176	58,7	329
Total	126	100,0	114	100,0	300	100,0	540

La proportion des enfants ayant fait au moins un épisode d'accès palustre était **41,3** % chez les enfants issus des multipares contre 35,7 % et 36,8 % chez ceux issus des primipares et secondipares respectivement. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative. $\text{Chi}^2 = 1,48$; $P = 0,477$.

Tableau 19 : Proportion des enfants ayant fait au moins un accès palustre en fonction de l'utilisation de moustiquaire imprégnée d'insecticide.

Accès palustres	Utilisation de MII				Total
	Toujours	%	Souvent/Non	%	
Oui	138	37,1	73	43,4	211
Non	234	62,9	95	56,6	329
Total	372	100,0	168	100,0	540

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre l'accès palustre chez l'enfant et l'utilisation de moustiquaire des mères $\text{Chi}^2 = 1,96$; $P = 0,161$.

Tableau 20 : Proportion des enfants ayant fait au moins un accès palustre en fonction de la résidence des femmes enceintes.

Accès palustres	Résidence				Total
	Urbaine	%	Périurbaine	%	
Oui	104	30,6	107	53,5	211
Non	236	69,4	93	46,5	329
Total	340	100,0	200	100,0	540

La proportion des enfants ayant fait au moins un épisode d'accès palustre était significativement plus élevée chez les enfants issus des femmes résidentes en périurbaine que chez ceux issus de femmes résidentes en zone urbaine soit respectivement **53,5 %** contre **30,6 %**, $\text{Chi}^2 = 27,77$; $P < 0,005$.

Tableau 21 : Proportion des enfants ayant fait au moins un accès palustre en fonction de la saison de naissance.

Accès palustre	Saison de transmission				Total
	Haute transmission		Basse transmission		
		%		%	
Oui	73	30,0	138	46,5	211
Non	170	70,0	159	53,5	329
Total	243	100,0	297	100,0	540

La proportion des enfants ayant fait au moins un épisode d'accès palustre était significativement plus élevée chez les enfants qui étaient nés pendant la saison de basse transmission que ceux nés pendant la saison de haute transmission soit respectivement **46,5** contre 30,0 %. $\text{Chi}^2 = 15,14$; $\text{P} < 10^{-3}$.

Tableau 22 : Proportion des enfants ayant fait au moins un accès palustre en fonction du nombre de prise de SP par la femme pendant la grossesse.

Accès palustres	Prise de SP				Total
	2-3 doses		0-1 dose		
		%		%	
Oui	151	37,5	55	47,4	206
Non	252	62,5	61	52,6	313
Total	403	100,0	116	100,0	519

La proportion des enfants ayant fait au moins un épisode d'accès palustre était **47,4** % chez les enfants issus des femmes enceintes ayant pris 0 -1 dose de SP contre 37,5 % chez ceux issus des femmes enceintes ayant pris 2-3 doses de SP. La différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative, $\text{Chi}^2 = 3,72$; $\text{P} = 0,054$.

Tableau 23 : Proportion des enfants ayant fait au un accès palustre en fonction de leurs sexes.

Accès palustre	Sexe				Total
	Masculin	%	Féminin	%	
Oui	91	36,2	120	41,5	211
Non	160	63,8	169	58,5	329
Total	251	100,0	289	100,0	540

Il n'avait pas de différence statistiquement significative entre l'accès palustre et le sexe des enfants. Chi2 = 1,56 ; P = **0,211**.

Tableau 24 : Proportion des enfants ayant fait au moins un accès palustre en fonction du poids de naissance.

Accès palustres	Poids à la naissance				Total
	Petit poids	%	poids normal	%	
Oui	18	37,5	192	39,3	210
Non	30	62,5	297	60,7	327
Total	48	100,0	489	100,0	537

La proportion des enfants ayant fait au moins un épisode d'accès palustre était de **39,3** % chez les enfants ayant un poids normal à la naissance contre 37,5 % chez ceux ayant un petit poids à la naissance. La différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative, Chi2 = 0,05 ; P = **0,811**.

Tableau 25 : Proportion des enfants ayant fait au moins un accès palustre selon que les mamans ait fait une infection palustre ou non.

Accès palustres	Infection palustre sur grossesse				Total
	Oui	%	Non	%	
Oui	102	43,2	109	35,9	211
Non	134	56,8	195	64,1	329
Total	304	100,0	236	100,0	537

43,2 % des enfants ayant fait au moins un accès palustre étaient issus des mères ayant fait au moins une infection palustre contre 35,9 % de ceux issus des mères n'ayant fait au moins un accès palustre pendant la grossesse, l'association n'était pas statistiquement significative avec $P = 0,082$.

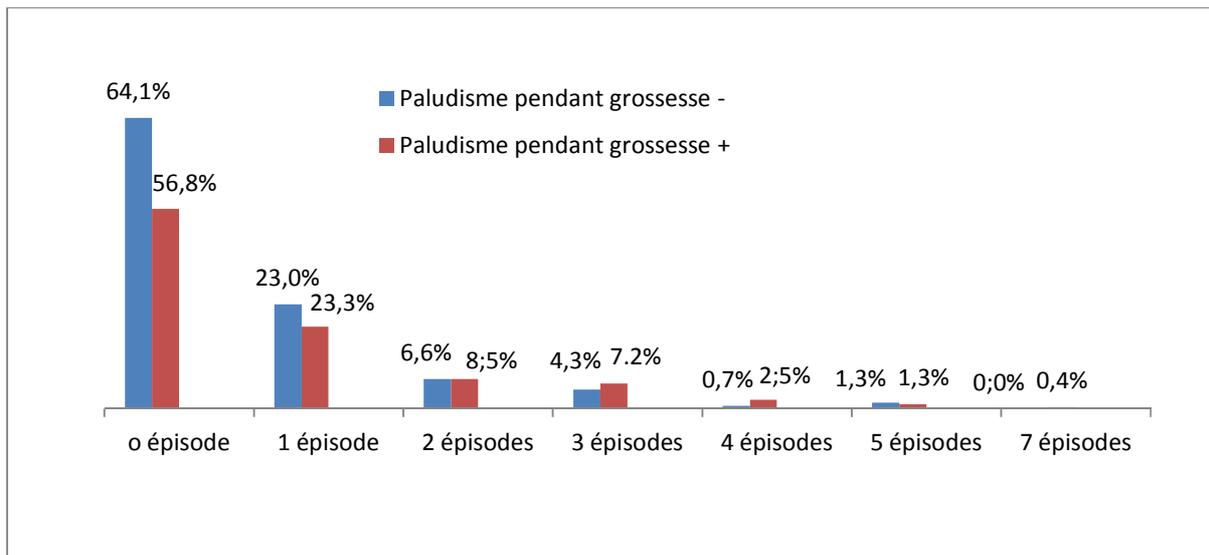


Figure 5 : Répartition des enfants selon que les mamans ait fait un accès palustre pendant la grossesse ou non en fonction du nombre d'épisode d'accès palustre.

Le nombre d'épisode de paludisme a atteint 5 épisodes par dans les deux groupes.

Les cas de paludisme étaient comparables dans les deux groupes avec une légère augmentation par épisodes chez les enfants issus des mères paludisme pendant la grossesse +.

4. Accès palustre pendant la petite enfance et relation l'infection palustre pendant la grossesse.

Tableau 26 : comparaison de la fréquence du paludisme entre les sujets exposés et non exposés.

Infection Palustre pendant la grossesse +			Infection Palustre pendant la grossesse -			RR (IC 95%%)	P
Nombre d'accès palustres	Personne-année de suivi	Taux* incidence accès palustres	Nombre d'accès palustres	Personne-année de suivi	Taux* incidence des accès palustres	(IC à 95%)	
102	155,8	0,65	109	228,1	0,48	1,37 (1,04-1,81)	0,02

* pour 1000 personnes-année

0,65 ‰ cas d'accès palustre par enfant par an des sujets issus des mères ayant eu une infection palustre pendant la grossesse contre **0,48 ‰** cas d'accès palustre par enfant par an des sujets issus des mères qui n'ont pas eu de l'infection pendant la grossesse avec un risque relatif à **1,37**.

VI. DISCUSSION ET COMMENTAIRE :

Notre étude était menée à Ouélessébougou, une zone de forte transmission du paludisme.

Le choix de cette zone était justifié par l'intérêt que ces communautés ont manifesté à l'égard des études antérieures sur le paludisme et l'importance de la morbidité palustre.

Nous avons enrôlés 540 femmes enceintes et leurs nouveau-nés.

Les femmes enceintes étaient suivies jusqu'à un mois après l'accouchement. Les nouveau-nés étaient aussi soumis à des surveillances active et passive tout au long de la période d'étude. Ces différents suivis ont permis de détecter de façon rapide et exhaustive tous les cas d'accès palustre à la goutte épaisse /frottis mince et TDR ainsi que leurs prise en charge rapide et adéquate.

L'indice plasmodique chez les femmes enceintes

Dans notre échantillon, l'indice plasmodique observé chez les femmes enceintes était de 43,7%. Le même constat a été fait par Dabo C A T à Faladié (Kati) qui avait observé 44% [19] mais supérieur à celui observé par Diarra A chez les femmes enceintes de Bancoumana de 2000 à 2002 avec 26,2% [20] et 3 fois supérieur à celui observé dans le district de Bamako par Niangaly avec 11.5% [21]. Par contre notre taux était inférieur à celui enregistré à Koro avec 58.4% en 2002 et Rougemont avait trouvé dans deux villages ruraux du district de Bamako 48% d'indice plasmodique en 1977 chez les femmes enceintes [22]. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que depuis cette période, les campagnes de sensibilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide et leur gratuité ainsi que des programmes d'éducation pour la santé maternelle ont considérablement eu impact sur le poids du paludisme à l'heure actuelle d'une part et la période de la collecte des données (saison de transmission dans notre cas) d'autre part.

L'indice plasmodique chez les enfants

Pendant le suivi, sur l'ensemble de la population infantile, environ un enfant sur trois (39,1%) avait fait au moins un accès palustre. Le taux d'incidence du paludisme était de 1,79‰ chez les enfants issus des mères avec paludisme durant la grossesse et 1,31‰ pour les non exposés. L'association était statistiquement significative avec un risque relatif RR à 1,37 (l'intervalle de confiance à 95% ; [1.035626 - 1.811703]). Nos résultats convergent dans le même sens que ceux de Lars Hviid qui a montré 40 % plus de susceptibilité chez les nouveau-nés issus des mères exposées au paludisme mais non sensibilisées que chez les nouveau-nés issus des mères exposées et sensibilisées et non exposés [23].

Utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide

Dans notre étude, 68,9% des femmes enceintes utilisaient toujours de MII contre 31,1% qui affirmaient l'utiliser souvent ou non. Ce résultat était comparable à ceux de Caroline A et al qui trouvent de 2006 à 2008 au Nigeria un taux de couverture en MII de 69,4% [24], ayant dépassé les 60% de l'objectif d'Abuja. Ailleurs, la proportion des femmes ayant fait au moins un accès palustre pendant la grossesse était significativement plus élevée chez les femmes enceintes utilisant souvent ou non de MII que chez celles utilisant toujours soit respectivement 56,0 % contre 38,2 % ($\chi^2 = 14,87$; $P < 0,001$). L'utilisation de MII par les femmes pendant la grossesse les protège hautement contre le paludisme.

La susceptibilité en fonction de la parité

Nous avons regroupé les femmes enceintes en trois catégories selon la parité (primipares, secondipares et multipares). L'indice plasmodique était plus élevé chez les primipares

(58,7%) que les secondipares (50,9%) et multipares (34,7%). La différence était statistiquement significative ($\chi^2 = 23,90$; $P = 0,000$). Ces résultats étaient comparables à ceux de McGregor qui avait trouvé respectivement 64%, 29% et 21% [25]. Nous avons trouvé une augmentation deux fois supérieure de la prévalence de l'infection parmi les primipares et les secondipares que celle observée par Duffy et coll. de 2002 à 2006 avec respectivement 28.3% et 22.7% en Tanzanie [26]. Au contraire, selon Mbanzulu et al. en 1988, une faible parité n'était pas un facteur de risque pour l'infection palustre à Kinshasa [27]. Cette discordance pourrait s'expliquer par la période d'étude, d'une part et d'autre part le faciès épidémiologique qui est celui d'hyper-endémique où risque d'impaludation des femmes enceintes est plus fréquent chez les primigestes voire les secondigestes selon plusieurs études effectuées au Mali [28;29;30;31].

Au cours de notre étude, nous avons constaté que plus la parité augmente pour une femme plus ses progénitures étaient exposés au paludisme pendant l'enfance (41,3% des enfants ayant fait au moins un accès palustre pendant le suivi étaient issus des multipares contre 36,8% et 35,7% respectivement des secondipares et primipares) mais la différence n'était pas significative. Nos résultats vont dans le même sens que ceux de Mutabingwa et al., 2005 en Tanzanie [10] et Borgella et al., 2010 au Bénin [32] qui trouvèrent que les enfants des primipares ont un risque faible d'infection palustre durant la période infantile que ceux qui sont nés de mères soit multipares infectées par *P. falciparum*, soit de primipares non-infectées. B. J. Brabin a montré aussi que l'augmentation de la parité confère une immunité contre paludisme pendant la grossesse mais entraîne une réduction d'immunité à la petite enfance [33].

Traitement préventif intermittent à la SP

Durant l'étude, les femmes enceintes ayant pris 2 à 3 doses de SP représentaient 77,6 % pour prévenir le paludisme, contre 22,4% qui ont reçus 0 à 1 dose de SP ; qui sont vues tardivement à la consultation prénatale. Avec ce taux, l'objectifs d'Abuja est dépassé qui fixe le seuil à 60%, mais reste inférieur à celui de Kwaku Poku Asante et al. au Ghana qui trouve de 2008 à 2011, plus de 85% de couverture de 2 à 3 doses de SP [34]. Au Malawi, selon une étude Linda Kalilani-Phiri et coll. 94,3% des femmes enceintes avaient pris 2 à 3 doses de SP [35].

Facteurs associés à la susceptibilité :

- Saison de naissance : Au cours de notre étude, nous avons observé que 46,5 % des enfants ayant fait au moins un accès palustre étaient nés en saison de basse transmission contre 30,0 % de ceux nés en saison de haute transmission avec une différence statistiquement significative ($P < 0,001$). Ceci pourrait être lié à l'immunité protectrice au paludisme qui est généralement entretenue par l'exposition aux infections palustres pouvant stimuler le système immunitaire à la production d'anticorps. Ainsi, les enfants qui sont nés durant la période de basse transmission sont plus susceptibles aux infections palustres.

- Résidence : dans notre série, 53,5% des nouveau-nés ayant fait au moins un accès palustre pendant le suivi étaient issus des mères résidentes en périurbaine contre 30,6 % de ceux issus des mères résidentes en zone urbaine avec ($P < 0,001$). Ces résultats étaient similaires aux ceux trouvés par (Borgella S. et al) qui ont trouvé une association entre la résidence au près d'un lac, la saison de naissance et susceptibilité au paludisme pendant la petite enfance [32].

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

VII. CONCLUSION

Cette présente étude nous laisse affirmer que l'exposition pendant la grossesse au paludisme a une tendance à la susceptibilité au paludisme pendant la petite enfance.

La naissance pendant la saison de basse transmission augmente la susceptibilité au paludisme pendant la petite enfance.

La résidence en périurbaine augmente aussi la susceptibilité au paludisme pendant la petite enfance.

VIII. RECOMMANDATION

A cet égard nous recommandons:

De poursuivre l'étude pour atteindre une taille plus élevée permettant des analyses statistiques plus poussées tenant compte des facteurs des confusions possibles comme l'utilisation de MII, parité, résidence et la saison de transmission.

REFERENCES :

1. Gentilini M, Duflo B. Médecine tropicale, Flammarion Médecine Sciences, 839 pp. (1986).
2. World Health Organisation (2011) World Malaria Report 2011.
Available: http://who.int/malaria/world_malaria_report_2011/en/index.html.
Accessed 2012 Aug 14.
3. Steketee RW, Nahlen BL, Parise ME, et al. The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64 (1-2 Suppl):28e35.
4. Mutabingwa TK, Bolla MC, Li JL, et al. Maternal malaria and gravidity interact to modify infant susceptibility to malaria. DOI:10.1371/journal.pmed.0020407.
5. Turner GDH, Morrison H, Jones M, Davis TME et al, 1994. An immunohistochemical study of the pathology of fatal malaria. Evidence for widespread endothelial activation and a potential role for intercellular adhesion molecule-1 in cerebral sequestration. *Am J Pathol* 145: 1057–1069.
6. Fried M, Duffy PE, 1996. Adherence of *Plasmodium falciparum* to chondroitin sulphate A in the human placenta. *Science* 272: 1502–1504.
7. Le Port A, Cottell G, Martin-Prevel Y, et al. First malaria infections in infants in Benin. *BMJ open* 2012;2:e000342. doi:10.1136/bmjopen-2011-000342.
8. Snow RW, Nahlen B, Palmer A, et al. Risk of severe malaria among African infants: direct evidence of clinical protection during early infancy. *J Infect Dis* 1998;177:819e22.
9. Denise L, Doolan , Carlota Dobano, and Kevin Baird : Acquired immunity to malaria; *linical Microbiology reviews*. Jan. 2009. P.13-36.
10. Mutabingwa TK, Bolla MC, Li JL, et al. Maternal malaria and gravidity interact to modify infant susceptibility to malaria. *PLoS Med* 2005;2:e407.

11. Schawart NG, Adegnika AA, Breitling LP, et al. Placental malaria increases malaria risk in the first 30 months of life. *Clin Infect Dis* 2008;47:1017-25.
12. Broen K, Brustoski K, Engelmann I, et al. Placental *Plasmodium falciparum* infection : causes and consequences of in utero sensitization to parasite antigens. *Mol Biochem Parasitol* 2007;151:1-8.
13. Malhotra I, Dent A, Mungai P, et al. Can prenatal malaria exposure produce an immune tolerant phenotype ? A prospective birth cohort study in Kenya. *Plos med* 2009;6:e1000116.
14. Cuzin Deipierre C. épidémiologie des maladies infectieuses. *Encyc Med chir – Maladies infectieuses*, 2005 ; 2 ; 157-62.
15. Bronner U, Divis PC, Farnet A, Singh B. Swedish traveller with *Plasmodium Knowlesi* malaria after visiting Malaysian Borneo. *Malar J*. 2009 janv 16, 8:15.
16. OMS: World Health Organization. Severe *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94 suppl 1: S1-S90.
17. Pierre A. Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l’Océan Indien. Paludisme. Actualités 2004. Mise à jour le 21/09/2004.
18. OMS : guide thérapeutique—édition 2010.
19. Dabo C A T. Efficacité comparée de deux schémas de prévention du paludisme au cours de la grossesse à Faladiè (Kati). *Thèse de Médecine*, Bamako 2005, No72.
20. Diarra A.: Efficacité comparée de la sulfadoxine-pyriméthamine et de la chloroquine dans la prévention antipaludique au cours de la grossesse à Bancoumana (Mali). *Thèse de Médecine* 2003, N0 26.
21. Niangaly F . Efficacité de la Sulfadoxine-pyriméthamine dans la prévention du

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.
paludisme au cours de la grossesse en zone péri-urbaine de Bamako (Mali).
Thèse Pharmacie Mali 2001.

22. Rougemont A., Boisson M E., Dompierre S.P. et al. Paludisme et anémie de la grossesse en savane Africaine. Etude épidémiologique, hématologique ; biologique et immunologique dans deux villages du Mali. Bull. Soc. Path. Ex., 1977, 70(30à :263-273).
23. Lars Hviid. Unraveling the impact of malaria exposure before birth.
Plos med 2009 ; 6; e1000117.
24. Caroline A. Okoli, Seline N. Okolo, John C. Collins: *Plasmodium falciparum* infection among neonates in the North Central Region of Nigeria. *J Infect Dev Ctries* 2013; 7(5):265-371.doi:10.3855/jidc.2775.
25. MCGREGOR, I. A. 1984b. Epidemiology, malaria and pregnancy. *Am J Trop Med Hyg*, 33, 517-25.
26. Whitney E. Harrington¹, Robert Morrison², Michal Fried³, Patrick E. Duffy. Intermittent Preventive Treatment in Pregnant Women Is Associated with Increased Risk of Severe Malaria in Their Offspring. *PLoS ONE* 8(2): e56183. doi:10.1371
27. MBANZULU, P. N., LENG, J. J., KABA, S. et al. [Malaria and pregnancy. Epidemiological situation in Kinshasa (Zaire)]. *Rev Fr Gynecol Obstet*, 83, 99-103.
28. Dembelé, H. (1996) Paludisme et grossesse Saisonnalité et relation avec anémie et petit poids de naissance à Bougoula-Hameau (Sikasso, Mali). These Med, Bamako 1996
29. Bouvier, P. Doumbo, O., Breslow, N. et al. Seasonality, malaria and impact of prophylaxis in west African village. Effect of anaemia in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 56 (4) 378-83).

30. Kayentao K., Mungai M., Parise M., Kodio M. et al. 2007. Assessing malaria burden during pregnancy in Mali. *Acta Trop*, 102, 106-12.
31. Maiga H. Efficacité chez les primigestes et secondigestes de trois schémas de prophylaxie antipaludique au Mali. Thèse de médecine, Bamako 2002, No 123.
32. Borgella S, Fievet N, Huynh BT et al. Impact of pregnancy-associated malaria on infant malaria infection in southern Benin. *Plos one* 8 e80624.
- 33 . B. J. BRABIN. Analysis of malaria in pregnancy in Africa .*Bulletin of the world health organization*, 61 (6) : 1005-1016(1983).
- 34 .KwakuPoku Asante,¹ Seth Owusu-Agyei,^{1,2} Matthew Cairns,² et al. Placental Malaria and the Risk of Malaria in Infants in a High Malaria Transmission Area in Ghana: A Prospective Cohort Study. *The Journal of Infectious Diseases* 2013; 208:1504 – 13.
- 35 . Linda Kalilani-Phiri¹, Phillip C. Thesing² et al. Timing of Malaria Infection during Pregnancy Has Characteristic Maternal, Infant and Placental Outcomes. *PLoS ONE* 8(9): e74643.
- 36 .BREMAN, J. G. & PLOWE, C. V. 2009. A Malaria Vaccine for Control: More Progress. *J Infect Dis*, 200, 317-320

Infection palustre pendant la grossesse et susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou au Mali.

Annexes

FICHE SIGNALETIQUE

<p>Nom : KAYA</p> <p>Prénom : Mahamadou</p> <p>Nationalité : Malienne</p> <p>Date de soutenance : le 19 Juillet 2014</p> <p>Lieu de Soutenance : Bamako,</p> <p>Titre : L'infection palustre pendant la grossesse et la susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouélessébougou, Mali.</p> <p>Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie</p> <p>Secteur d'intérêt : Santé publique, Épidémiologie, Parasitologie.</p> <p>Origine de la thèse : Mali</p> <p style="text-align: center;">RESUME :</p> <p>Il s'agit d'une étude de cohorte qui s'est déroulée entre 23 novembre 2010 et 31 décembre 2013 à Ouélessébougou localité du cercle de Kati dans la région de Koulikoro. Le but de notre étude était d'évaluer la relation entre l'infection palustre pendant la grossesse et la susceptibilité du paludisme maladie pendant la petite enfance. Au terme de ce travail nous pouvons conclure que l'exposition pendant la grossesse au paludisme a une tendance à la susceptibilité au paludisme pendant la petite enfance.</p> <p>Etre né pendant la saison de basse transmission augmente la susceptibilité au paludisme pendant la petite enfance</p> <p>La résidence en périurbaine augmente aussi la susceptibilité au paludisme pendant la petite enfance.</p> <p>Mots clés : L'infection palustre, grossesse, susceptibilité, petite enfance.</p>	<p>Name: KAYA</p> <p>Surname : Mahamadou</p> <p>Nationality: Malian</p> <p>Date of defense: 19 July 2014</p> <p>Town of defense: Bamako,</p> <p>Title: Malaria infection during pregnancy and susceptibility to malaria disease during early childhood Ouélessébougou, Mali.</p> <p>Place of deposit : Library of the Faculty of Medicine and odonto-stomatology</p> <p>Intrest area : Public health, Epidemiology, Parasitology.</p> <p>Thesis Origine : Mali</p> <p style="text-align: center;">Summary</p> <p>The cohort study which was conducted between November 23, 2010 and December 31, 2013 Ouélessébougou town of Kati in Koulikoro region. The aim of our study was to evaluate the relationship between malaria disease during pregnancy and the susceptibility of malaria disease in infancy. At the end of this work we can conclude that exposure to malaria during pregnancy has a tendency to susceptibility to malaria during infancy. Being born during the season of low transmission increases susceptibility to malaria during infancy Residence in suburban also increases susceptibility to malaria during infancy.</p> <p>Keywords : Malaria disease, pregnancy, susceptibility, early childhood.</p>
--	--

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

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

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

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

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

JE LE JURE !