

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO
FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021



THESE N°:

La Prévalence du paludisme et l'efficacité de la Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) chez les femmes enceintes à Ouélessébougou au Mali.

*Présentée et soutenue publiquement, le 23 /10/ 2021
Devant la Faculté de Pharmacie*

PAR :

M. Siaka SAMAKE

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

JURY :

Président du jury :	Pr Issaka	SAGARA
Membres :	Dr Merepen dite Agnes	GUINDO
	Dr Mahamadoun Hamady Assadou	MAIGA
Co-directeur :	Dr Almahamoudou	MAHAMAR
Directeur :	Pr Alassane	DICKO

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail

A ALLAH

Je remercie Allah le tout puissant miséricordieux de m'avoir accordé le nécessaire pour accomplir ce travail. Il n'y a de Dieu que ALLAH, Louange et Gloire à lui.

Au Prophète

MOHAMED Rassoululah (Paix et Salut sur lui). Le guide de l'islam, le sauveur de l'humanité. Tu nous as montré le bon chemin à suivre.

A Mon père ZOUMANA SAMAKE

Merci pour votre soutien et les conseils que vous nous avez prodigués, que le bon Dieu t'accorde une longue vie et qu'Il t'assiste dans ton rôle de chef de famille. Ton affection ne nous a jamais fait défaut. Ce modeste travail est l'occasion pour moi de te signifier ma gratitude.

A ma mère KADIATOU BOIRE

Chère mère, tu as guidé mes premiers pas, tu t'es beaucoup sacrifié afin de nous donner une éducation meilleure. Tes conseils et tes encouragements m'ont toujours accompagné et ont fait de moi un homme fier. Malgré tes modestes moyens tu n'as ménagé aucun effort pour me venir en aide, ce travail est le fruit de ta bravoure. J'aimerais t'offrir ce travail en guise de mes reconnaissances et de mon amour indéfectible.

A mes mères Korotoumou Coulibaly et Almata Doumbia, vous avez été des piliers très importants dans ma vie. Que le bon Dieu vous récompense pour tout ce que vous avez fait pour moi, qu'il vous donne longue vie.

A la mémoire de ma grand-mère : Feue SITAN COULIBALY

Les simples mots ne pourront jamais exprimer ce que vous avez fait pour moi, je ne vous oublierai jamais car vous avez été plus qu'une grand-mère pour moi. Vous m'avez toujours guidé, soutenue et encouragé ; vos conseils et votre souci permanent du travail bien fait ont forgé cet homme que je suis devenu. Mon désir était de partager avec toi ces instants de bonheur qui sont le résultat des efforts et des sacrifices que tu as consentis pour moi, hélas ! DIEU le TOUT PUISSANT en a décidé autrement. Dors en paix très chère, et que Dieu t'accorde son paradis pour demeure. Amen !

A mes frères et sœurs : Mariama, Salimata, Aichata, Fily, Oumou, Nemetou, Maimouna, Safiatou, Balakissa, Aminata, Tenin, Souleymane, Moussa, Yahaya, Mahamadou, Sitan, Djenebou , Adjaratou et Drissa SAMAKE Vous n’avez pas manqué de m’entourer de la chaleur familiale, je vous en suis reconnaissant. Que DIEU vous donne la chance et le courage de faire toujours mieux que moi, Qu’il nous bénisse et nous guide vers le droit chemin. Restons toujours unis et faisons la fierté de nos parents et celle de la famille. Ce travail est l’occasion pour moi de vous dire à quel point je vous aime.

REMERCIEMENTS

Cette thèse est loin d'être un travail solitaire. Je n'aurais jamais pu réaliser ce travail sans le soutien d'un grand nombre de personnes et d'institutions dont la générosité, la bonne humeur et l'intérêt manifestés à l'égard de ce travail de recherche m'ont permis d'arriver au bon port.

Il me plaît de leur adresser ici ma profonde gratitude et mes sincères remerciements.

J'adresse mes sincères remerciements :

A ma chère patrie, le Mali (Un Peuple-Un But-Une foi)

O Mali d'aujourd'hui ! O Mali de demain ! Je prie pour que la paix, la stabilité et la quiétude qui étaient les tiennes te reviennent à jamais.

Ainsi, je tiens tout d'abord à remercier mes deux directeurs de thèse, **Professeur Alassane DICKO** et **Dr AlmahamoudouMahamar**, pour la confiance qu'ils m'ont accordé en acceptant d'encadrer ce travail, pour leurs multiples conseils et pour le précieux temps qu'ils ont consacré à diriger cette recherche. J'ai été extrêmement sensible à leurs qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de ce travail.

À l'équipe MRTC de Ouélessébougou : Je tiens à remercier chaleureusement toute la population de Ouélessébougou, ce fut un plaisir de partager ces moments de l'étude avec vous. Un énorme merci à toute l'équipe MRTC de Ouélessébougou : Dr Almahamoudou MAHAMAR , Dr Oumar ATTAHER, Dr Halimatou DIAWARA, Dr Djibrilla Issiaka TOURE, Dr Gaoussou SANTARA, Dr Moussa TRAORE « GMT », Dr Koualy SANOGO, Dr Kalifa DIARRA, Dr Mamadou B SAMASSEKOU, Dr Mahamadou Almahamoudou MAÏGA, Dr Seydou TRAORE, Dr SOUMBOUNOU, Dr SIDIM Niambéle , Dr Ahamadou YOUSOUF, Dr Oumar Dicko M. Bakary Soumana DIARRA « BSD », Adama DEMBELE « noss », Sekouba KEITA, Adama SISSOKO, Idrissa SAMAKE, Ladji Diarrassouba, Oumou Seyba Ibrahima DIARRA «IB», , Alhousseny DICKO, Korotoumou DEMBELE, Aminata FANE, Wassa DOUMBIA et Saran SAMAKE. Vous m'avez appris le travail en équipe, le travail sous pression mais aussi la joie de tous partagés, le respect des critiques et celui de l'autre. Plus particulièrement les membres du labo qui se sont tellement investis dans ce travail et qui n'ont jamais hésité à me faire profiter de leurs compétences et leur professionnalisme. Plus qu'une équipe de recherche nous sommes une famille. Merci pour m'avoir accueilli dans cette famille.

Au personnel du CSCOM de Ouélessébougou, Merci pour votre accompagnement, disponibilité et franche collaboration.

A la mémoire de notre cher maître **Professeur OGOBARA DOUMBO**

Au Dr Sidi Mohamed Niambele : J'adresse mes plus sincères remerciements a vous pour votre disponibilité et l'intérêt que vous avez porté à mon travail de thèse. Vous êtes un exemple de modestie et de courage. Soyez assuré de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

Au Dr Ahamadou YOUSOUF, vous avez été pour moi un grand frère, vous avez été d'un grand apport dans l'élaboration de ce travail. Merci pour votre franche collaboration et votre disponibilité.

A tous les Thésards du MRTC-DEAP et particulièrement ceux de Ouélessébougou: Soumaila DIARRA, Seydina Oumar MAGUIRAGA, Oulématou Ndiaye, Makono Diallo, Richard Siré, Simbala Fofana, je vous dis merci infiniment pour votre complémentarité et votre sincère collaboration. Surtout courage et bonne chance car la réussite est au bout de l'effort

A mon tonton Daouda Samake et famille, vous avez fait pour moi tout ce qui était à votre pouvoir. Je ne cesserai de prier pour qu'Allah vous accorde une longue vie.

A mon enseignant du 1er cycle, **feu Mr Sériba Bagayoko** et famille à selingué C'est grâce à vous que j'ai décidé de poursuivre mes études lorsque tout espoir était perdu. Je vous remercie tous de m'avoir soutenu et donné le courage de parcourir ce long chemin. Je vous dis tout simplement merci pour tout ce que vous avez fait pour moi et puisse Dieu vous récompenser pour vos bienfaits. Cher professeur, que Dieu le Miséricordieux t'accueille dans son paradis.

A mes oncles paternels et maternels : Daouda, Bourama, Seydou, Mahamadou, Harouna, Fousseyni, Yacouba, Moussa SAMAKE Diakaridia, Abou, Lasseni, Oumar, Karim BOIRE...
A mes tantes paternelles et maternelles, Bintou, Fanta, Sali, Matou, Sanata, Kadiatou, Oumou, Ramatou, Adam ...

A mes cousins : Lasseni, Adama (Nama), Salif, les trois Drissa (Togora, Samaké et Dembélé), Abdramane, Issouf, Fotikui, Soumaila SAMAKE, Adama Dembélé...

A mes cousines : Ramata, Matou, Fanta, Awa, Sitan, Djenebou SAMAKE, Massaran, Satani,
A la famille **Nafana de bacodjicoroni**, merci pour votre soutien constant.

A mon oncle **Abou boire** et famille, merci pour le soutien.

A tous mes enseignants depuis l'école primaire,

A tous les enseignants qui ont eu à nous encadrer durant notre parcours scolaire et universitaire, merci pour la formation que vous m'avez donnée.

A la 11^{ème} Promotion du Numerus clausus, section Pharmacie

A la 1^{ère} Promotion du lycée public de Ouélessébougou.

A tous les militants de l'état-major "les bâtisseurs".

A mes frères et amis de la Faculté "L'UNION" : Dr Zoumana Doumbia, Dr Oumar Katilé, Dramane Sidibé, Mahamadou Togola, Yacouba Niangaly, NouhoumSamaké, Alou Coulibaly, Issa Diarra, Aboubacar Koné, Bala Konté, Sinayoko, Founemangara...en réalité vous êtes à la fois des amis, des complices et surtout des frères pour moi. Chers frères, c'est l'occasion pour moi de vous témoigner toute ma reconnaissance et ma sympathie pour les nombreux moments passés ensemble.

A mes camarades de la promotion Feu Pr Moussa Harama (11^e Promotion du Numerus clausus) ou encore (MUPPES)

Faisons en sorte que notre promotion soit de tous les combats pour rehausser encore davantage la recherche scientifique dans notre cher Mali qui nous a tant donné. Merci mille fois pour ces ambiances studieuses que nous avons entretenues ensemble.

A tous mes amis et camarades de quartier : notamment au "Groupe Amitié de Togoba", "Groupe special boys de Kangare", "Groupe Fatal de Ouélessébougou"

Enfin, j'adresse une pensée reconnaissante à ma famille et mes amis pour leurs soutiens et encouragements tout au long de ces longues années d'études.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DU JURY

PROFESSEUR Issaka SAGARA

- ✓ **Maitre de recherche\Maitre de conférences ;**
- ✓ **Médecin, biostatisticien chercheur au MRTC/DEAP/FMOS-FAPH ;**
- ✓ **Chef de l'unité de biostatistique et de data management au MRTC/DEAP/FMOS de Bamako ;**
- ✓ **Principal Investigateur (PI) des essais vaccinaux du site de Bancoumana, Donéguébougou, Sotuba.**

Cher maître,

Permettez-nous de vous remercier cher maître pour avoir accepté de porter un regard critique sur ce travail malgré vos multiples occupations. Nous avons toujours admiré vos qualités scientifiques et sociales.

Vous avez cultivé en nous le sens du travail bien fait et la rigueur scientifique. Votre simplicité, votre abord facile font que vous êtes admiré de tous. Trouvez ici cher Maître le témoignage de notre profond respect. Puisse le Seigneur vous combler de grâce.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

DOCTEUR Merepen dite Agnes GUINDO

- ✓ **Pharmacienne chercheuse au MRTC/DEAP/FMOS-FAPH ;**
- ✓ **Assistante en Immunologie à la FAPH ;**
- ✓ **Master en Parasitologie ;**
- ✓ **Candidate au PhD en Immunologie.**

Cher maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi les membres du jury de cette thèse. Nous tenons à vous adresser les remerciements les plus vifs pour votre présence et veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude, notre profonde estime et considération.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

DOCTEUR Mahamadoun Hamady Assadou MAIGA

- ✓ **Médecin, Santé Publique, Epidémiologiste et chercheur au MRTC/DEAP/FMOS/FAPH ;**
- ✓ **Coordinateur Clinique de l'essai vaccinal du site de Bancoumana ;**
- ✓ **Candidat au PhD en Sciences de la Santé, option Epidémiologie.**

Cher maître,

Nous sommes très honorés et très touchés, que vous ayez accepté de siéger parmi les membres du jury de notre thèse. Nous vous exprimons notre profonde admiration pour la gentillesse, la sympathie et la modestie émanant de votre personne. Veuillez trouver cher maître dans ce travail, le témoignage de nos sentiments respectueux, de notre estime et de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAÎTRE ET CO-DIRECTEUR DE THÈSE

DOCTEUR Almahamoudou MAHAMAR

- ✓ **Pharmacien chercheur au MRTC/DEAP ;**
- ✓ **Master en entomologie-parasitologie ;**
- ✓ **PhD en Sciences de la Santé, option entomologie-parasitologie.**

Cher maître,

Nous ne savons comment exprimer notre gratitude envers votre personne de par votre modestie, par votre gentillesse, hospitalité, bonne humeur, disponibilité et par un ensemble de qualités dont l'espace ne nous suffirait pas pour les citer toutes. Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre vive reconnaissance, de notre haute considération et nos sincères remerciements.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

PROFESSEUR ALASSANE DICKO

- ✓ **Professeur titulaire de santé publique ;**
- ✓ **Directeur de programmes de recherche/ FMOS/FAPH;**
- ✓ **Lauréat du prix « The royal society Africaprise » 2017**

Cher maître,

Permettez-nous monsieur le professeur d'exprimer nos profonds remerciements pour l'aide compétente que vous nous avez apporté, pour votre encouragement, pour vos conseils et la confiance que vous nous avez fait pour nous proposer un sujet d'une telle importance. Nous sommes fascinés par vos compétences aussi bien scientifiques qu'humanistes et bien d'autres que les mots ne sauraient exprimer.

LISTE DES ABREVIATIONS

μL : microlitre

μg : microgramme

% : pourcentages

ADN : Acide désoxyribonucléique

AL : Artéméther-Luméfantrine

ALAT : Alanine Amino Transférase

An : *Anophèle*

ASC : Agents de Santé communautaire

BNDA : Banque Nationale pour le Développement Agricole du Mali

BOA : Bank of Africa

CE : Comités d’Ethique

CI : Contre-Indication

CPS : chimio prévention du paludisme saisonnier

CSCom : Centre de Santé Communautaire

CSRéf : Centre de Santé de Référence

CTA : combinaisons thérapeutiques à base d’artémisinine

DEAP : Département d’Epidémiologie des Affections Parasitaires

DNS : Direction Nationale de la Santé

EDSM : Enquête Démographique et de Santé du Mali

EI : Evènement indésirable

ELISA : Enzyme-LinkedImmunsorbentAssay

FAPH : Faculté de pharmacie

FM : Frottis mince

FMPOS : Faculté de Médecine, Pharmacie et d’Odontostomatologie

GCP : Good ClinicalPratice

GE : Goutte épaisse

GSK : GlaxoSmithKline

G6PD : Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase

HRP2 : Histidin Rich Protein 2

IM : Intramusculaire

IV : Intra Veineuse

J : Jour

kg: Kilogramme

LDH: Lactate Déshydrogénase
LSHTM: London School of Hygiene and Tropical Medicine
mg : Milligramme
MILDA : moustiquaires imprégnées d'insecticides de longue durée d'action
NIAID: National Institute of Allergy and Infectious Diseases
NIH: National Institute of Health
MRTC: Malaria Research and Training Center
MVE : Maladie a Virus Ebola
N : effectifs
OHVN : Office de la Haute Vallée du Niger
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
P. cynomolgi : Plasmodium cynomolgi
P. falciparum : Plasmodium falciparum
P. knowlesi: plasmodium knowlesi
P.malariae : Plasmodium malariae
P.ovale : Plasmodium ovale
P.vivax : Plasmodium vivax
PCR : Polymérase Chain Reaction
PID : Pulvérisation intra domiciliaire
PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme
PRODESS : Programme de Développement Socio-Sanitaire
QT : Temps qui sépare dépolarisation et repolarisation du myocarde
RN : Route Nationale
SLIS : Système Local d'Information Sanitaire
SP : Sulfadoxine-Pyriméthamine
SOTELMA : Société des Télécommunications du Mali
TDR : Test de Diagnostic Rapide
TPI : Traitement Préventif Intermittent
TPIg : Traitement Préventive Intermittent pendant la Grossesse
TNF : TumorNecrosis Factor
VIH/SIDA : Virus Immunodéficience Humaine /Syndrome Immunodéficience Acquis

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION	1
2	OBJECTIFS	4
2.1	Objectif général	4
2.2	Objectifs spécifiques	5
3	GENERALITES	6
3.1	Historique	6
3.2	Les protagonistes	7
3.2.1	Vecteurs	7
3.2.2	L'agent pathogène	8
3.3	Cycle biologique	9
3.3.1	Cycle sexué chez l'hôte définitif	9
3.3.2	Cycle asexué chez l'homme	10
3.4	Physiopathologie	12
3.4.1	Accès palustre simple	12
3.4.2	Paludisme grave	13
3.4.3	Effets du paludisme pendant la grossesse	16
3.5	Diagnostic	18
3.5.1	Diagnostic clinique	19
3.5.2	Diagnostic biologique	20
3.6	Traitement	23
3.6.1	Les antipaludiques	23
3.6.2	Conduite à tenir devant un accès palustre.	32
3.6.3	Prophylaxie	36
3.6.4	Vaccination antipalustre	37
4	METHODOLOGIE	38
4.1	Site de l'étude	38
4.1.1	Situation	39
4.1.2	Population	39
4.1.3	Activités socio-économiques et culturelles	39
4.1.4	Climat et hydrographie	39
4.1.5	Infrastructures et équipements	40
4.2	Type d'étude	41

4.3	Période d'étude :	41
4.4	La taille de l'échantillon et la durée de l'étude	41
4.5	Critères d'inclusion	41
4.6	Critères de non inclusion	42
4.7	Variables	42
4.7.1	Variables mesurées	42
4.7.2	Techniques d'études des variables mesurées :	42
4.8	CONSIDERATIONS ETHIQUES :	46
4.9	Procédures de l'étude	46
4.9.1	Poste d'identification :	46
4.9.2	Poste clinique :	46
4.9.3	Poste de prélèvement :	46
4.9.4	Poste d'administration :	47
5	RESULTATS	47
5.1	Caractéristiques sociodémographiques des participantes :	47
5.2	Caractéristiques cliniques et obstétricales	49
5.3	Caractéristiques paracliniques	50
5.4	Evaluation des facteurs de risque du paludisme chez les femmes enceintes à Ouélessébougou	52
5.5	Réponse in vivo de Plasmodium à la sulfadoxine-pyriméthamine (SP)	57
6	COMMENTAIRES ET DISCUSSION	59
7	CONCLUSION	63
8	RECOMMANDATIONS	64
9	REFERENCES	65

TABLEAUX :

Tableau 1 : résumé des caractéristiques de neuf TDR du paludisme.....	21
Tableau 2 : Traitement de l'accès palustre chez la femme enceinte recommandé par l'OMS en 2010.....	34
Tableau 3 : Répartition des Femmes enquêtées par tranche d'âge	47
Tableau 4 : Répartition des Femmes enquêtées par zone d'habitation.....	48
Tableau 5 : Répartition des Femmes enquêtées selon le nombre de parturition.....	49
Tableau 6 : Répartition des Femmes enquêtées selon l'âge de la grossesse.....	49
Tableau 7 : Répartition des Femmes enquêtées selon la prise de la Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP).....	50
Tableau 8 : Répartition des Femmes enquêtées selon la réalisation d'un TDR.....	50
Tableau 9 : Répartition des Femmes enquêtées selon le résultat du TDR.....	50
Tableau 10 : Répartition des Femmes enquêtées selon le résultat de goutte épaisse.....	51
Tableau 11 : Répartition des femmes enquêtées selon le résultat de goutte épaisse et la tranche d'âge	52
Tableau 12 : Répartition des femmes enquêtées selon le résultat de goutte épaisse et la zone d'habitation.....	53
Tableau 13 : Répartition des femmes enquêtées selon le résultat de goutte épaisse et le nombre de parturition	54
Tableau 14 : Répartition des femmes enquêtées selon le résultat de goutte épaisse et l'âge de la grossesse	55
Tableau 15 : Répartition des femmes enquêtées selon le résultat de la goutte épaisse et la prise de la SP.....	56

FIGURES :

Figure 1. Phase sexuée du cycle de Plasmodium	10
Figure 2. Cycle simplifié du développement de Plasmodium chez l'hôte intermédiaire et définitif.	12
Figure 3. Résumé de l'effet du paludisme sur la grossesse	18
Figure 4 : Structure chimique de la sulfadoxine et pyriméthamine	29
Figure 5 : L'évolution de la Clairance parasitaire sur 28 jours de suivi	57

1 INTRODUCTION

Endémie parasitaire majeure, le paludisme (palus=marais) ou (malaria=mauvais air) est une érythrocytopathie due à un hématozoaire, du genre **Plasmodium** transmis à l'homme par des piqûres de moustiques femelles de l'espèce **Anopheles** infectés, appelés « vecteurs du paludisme » (1). Il existe cinq espèces de parasites responsables du paludisme chez l'homme, dont deux – ***P. falciparum*** et ***P. vivax*** – sont les plus dangereuses (2). Et une 6e espèce, le *Plasmodium cynomolgi* a naturellement infecté l'humain récemment (3).

Selon le dernier Rapport sur le paludisme dans le monde, publié en novembre 2020, À l'échelle mondiale, on estime à 229 millions le nombre de cas de paludisme en 2019 dans 87

Pays considérés comme endémiques, contre 238 millions en 2000. Malgré ce recul, le paludisme reste un immense fardeau de santé publique avec 409 000 décès associés en 2019. La Région africaine de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), avec environ 215 millions de cas représente environ 94 % des cas(4).

Selon le rapport sur le paludisme dans le monde, publié en décembre 2019, il y a eu 228 millions de cas de paludisme en 2018 dont 93% dans la région Africaine de l'OMS et près de 11 millions de femmes enceintes vivant dans des zones de transmission modérée à intense en Afrique subsaharienne auraient été exposées à une infection palustre. A la même année on estime à 405 000 le nombre de décès dus à la maladie. La majorité des infections sont causées par l'espèce la plus dangereuse, *Plasmodium falciparum*, qui est principalement transmis par des vecteurs très efficaces, largement répandus et difficiles à contrôler (5).

Le Mali, à l'instar de la plupart des pays de l'Afrique subsaharienne, enregistre le paludisme comme la première cause de mortalité et de morbidité. En 2018, selon le système d'information sanitaire, 2 614 104 cas de paludisme confirmés et 1 001 décès ont été enregistrés. Le paludisme constituait le premier motif de consultation (39 %).(6)

Au Mali, Les statistiques sanitaires ainsi que les rapports fournis par les agents de santé communautaire (ASC) en 2017 font état de 2 097 797 cas de paludisme dans les formations sanitaires publiques(7). Le paludisme constitue 39% des motifs de consultation et la première cause de consultation dans les centres de santé.

Les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes sont les couches les plus affectées par cette maladie. Il est la première cause de décès des enfants de moins de cinq ans et d'anémie chez les femmes enceintes. Chez les enfants de moins de cinq ans au Mali, le paludisme représente également 45,74% de l'ensemble des consultations ; et est la première cause de morbidité et de mortalité.

Le paludisme est la première cause d'absentéisme à l'école et au travail d'où l'importance de ces répercussions socio-économiques (8).

Le *Plasmodium falciparum* est l'espèce la plus courante responsable des formes létales, graves et compliquées du paludisme. Il contribue de 85 à 90% de la formule parasitaire avec de légères variations saisonnières suivi du *Plasmodium malariae*, contribuant pour 10-14% de la formule parasitaire, du *Plasmodium ovale* contribuant pour 1% de la formule parasitaire et un seul cas de *plasmodium vivax* décrit dans la population blanche du nord du Mali (Kidal)(9).

Les principaux vecteurs rencontrés en Afrique de l'Ouest et singulièrement au Mali sont : *Anophèles gambiaes.l.* avec ses formes chromosomiques (*An. gambiaes.s.* forme chromosomique Mopti, Bamako, Savane), *Anophèles aranbiensis* et *Anophèles funestus*. Les différentes formes chromosomiques et *Anophèles aranbiensis* et la forme Mopti d'*Anophèles gambiaes.s.* se rencontrent surtout dans les zones arides au Nord et les zones inondées centrales tandis que les formes Bamako et Savane se rencontrent dans les zones humides au Sud.(10)

Les stratégies de lutte contre le paludisme appliquées par le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) du Mali s'inspirent fortement des recommandations prônées par l'OMS au niveau mondial. Selon EDSM-V, il s'agit essentiellement : i) de la prévention par l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action (MILD) : Près de neuf ménages sur dix possèdent, au moins, une moustiquaire qu'elle ait été traitée ou non. Cette proportion est plus élevée en milieu rural (89 %) qu'en milieu urbain (86 %) ; ii) de la pulvérisation intra domiciliaire par des insecticides à effet rémanent (PID) : Cette stratégie est encore très faible et non généralisée au Mali. En effet, seulement 6 % des ménages ont bénéficié de la PID. Ce pourcentage est de 5 % en milieu urbain et de 7 % en milieu rural ; iii) du traitement préventif intermittent (TPI) chez la femme enceinte : La proportion des femmes enceintes ayant pris, à titre préventif, des antipaludéens au cours de la grossesse est de 86 % en milieu urbain et 61 % en milieu rural. Par contre, la proportion de femmes ayant suivi, comme recommandé, un Traitement Préventif Intermittent (TPI), à savoir deux doses de SP/Fansidar au cours des visites prénatales n'est que de 20 % et les femmes enceintes du milieu urbain y ont accès beaucoup plus fréquemment que celles du milieu rural (37 % contre 16 %) ; iv) de la chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS) chez les enfants : Cette stratégie a commencé au Mali en 2012.

En 2014 la CPS a été administrée dans 21 districts sanitaires et est évaluée au Mali par l'équipe du MRTC ; v) du diagnostic et traitement des cas de paludisme par des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) : Parmi les enfants fébriles de moins de cinq ans,

23 % ont pris des antipaludéens dont une combinaison avec Artémisinine (4 %). La prise d'une combinaison avec Artémisinine est pratiquement la même en milieu urbain qu'en milieu rural (5 % et 4 %)(11)

Chaque année en Afrique, 30 millions de femmes enceintes vivent dans des zones d'endémie (12).

L'infection palustre pendant la grossesse représente un problème de santé publique majeur, comportant des risques substantiels pour la mère, le fœtus puis le nouveau-né (13).

La femme enceinte est particulièrement vulnérable : la grossesse affaiblit son immunité et la rend plus sensible à l'infection paludique, accroît le risque de maladie, d'anémie sévère et de mort. Pour l'enfant à naître, le paludisme maternel augmente le risque d'avortement spontané, de mortinatalité, de naissance prématurée et de petit poids de naissance – une des principales causes de mortalité chez l'enfant.

Le paludisme est une menace à la fois pour les femmes enceintes et leurs enfants : tous les ans, 200 000 nourrissons meurent des suites du paludisme maternel pendant la grossesse.(12)

Les femmes enceintes et les jeunes enfants sont les deux groupes de personnes les plus à risque d'infection. Les femmes enceintes sont trois fois plus susceptibles de développer une maladie grave que les femmes qui ne sont pas enceintes et qui contractent des infections dans la même région (14).

Depuis octobre 2012, l'OMS recommande les TPI à base de sulfadoxine-pyriméthamine (SP) dans toutes les zones d'Afrique où la transmission du paludisme est d'une intensité modérée à sévère. Un traitement préventif intermittent du paludisme (TPI) pour les femmes enceintes consiste en un protocole thérapeutique complet d'antipaludiques administrés lors de visites prénatales systématiques, indépendamment de la présence d'une telle infection chez la bénéficiaire (15) . Le TPI avec au moins de deux doses de sulfadoxine - pyriméthamine administrées pendant le second et le troisième trimestre de grossesse représente une stratégie de prévention alternative efficace dans la réduction du taux de l'infestation placentaire par *Plasmodium falciparum*, le faible poids de naissance et l'anémie sévère au cours de la grossesse ; son efficacité persiste même dans les zones où de quintuples mutations liées à la résistance à SP prévalent chez *P. falciparum*. On doit donc continuer à administrer les TPIs à base de sulfadoxine-pyriméthamine aux femmes enceintes vivant dans ces zones(16)(15).

JUSTIFICATION

Le paludisme chez la femme enceinte constitue un problème majeur de santé publique par ses conséquences graves pour la mère et le nouveau-né. Conformément aux directives de

l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le Mali a l'instar de la plupart des pays d'Afrique subsaharienne a adopté un ensemble d'interventions pour lutter contre le paludisme chez la femme enceinte dont l'utilisation du Traitement Préventif Intermittent (TPI) a la sulfadoxine-pyriméthamine. Plusieurs années après l'adoption de ces directives, il nous a paru intéressant d'évaluer le taux de prévalence du paludisme ainsi que l'efficacité du TPI à la SP chez les femmes enceintes. C'est ainsi que la présente étude transversale a été menée à Ouélessébougou.

2OBJECTIFS

2.1 Objectif général

- Evaluer la prévalence de la parasitémie périphérique du paludisme chez les femmes enceintes à Ouélessébougou.
- Evaluer l'efficacité in vivo de la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) FANSIDAR[®] chez les femmes enceintes à Ouélessébougou.

2.2 Objectifs spécifiques

- Evaluer l'influence de la zone de provenance ; du nombre de parturition ; l'âge gestationnel et l'âge de la femme enceinte sur la susceptibilité de l'infection palustre à Ouélessébougou.
- Evaluer les réponses in vivo de *P. falciparum* à la SP dans le cadre du traitement curatif à la SP chez les femmes enceintes à Ouélessébougou.
- Evaluer les réponses in vivo de *P. falciparum* à la SP dans le cadre du traitement préventif à la SP chez les femmes enceintes à Ouélessébougou.

3GENERALITES

3.1 Historique

Le paludisme est une maladie ancienne et des références à ce qui était presque certainement le paludisme se produisent dans un document chinois d'environ 2700 avant JC, des comprimés d'argile de Mésopotamie de 2000 avant JC, des papyrus égyptiens de 1570 avant JC et des textes hindous dès le sixième siècle avant JC. Ces documents historiques doivent être considérés avec prudence, mais au cours des siècles suivants, nous commençons à avancer sur un terrain plus ferme. Les premiers Grecs, y compris Homère vers 850 avant JC, Empédocle d'Agrigentum vers 550 avant JC et Hippocrate vers 400 avant JC, étaient bien conscients de la mauvaise santé caractéristique, des fièvres paludéennes et des rates élargies observées chez les personnes vivant dans des endroits marécageux. Pendant plus de 2500 ans, l'idée que les fièvres du paludisme étaient provoquées par des miasmes provenant des marais a persisté et il est largement admis que le mot paludisme vient du paludisme italien qui signifie air gâté, bien que cela ait été contesté. Avec la découverte des bactéries par Antoni van Leeuwenhoek en 1676, et l'incrimination des micro-organismes comme causes des maladies infectieuses et le développement de la théorie des germes de l'infection par Louis Pasteur et Robert Koch en 1878-1879, la recherche de la cause du paludisme s'intensifie. Les études scientifiques ne sont devenues possibles qu'après la découverte des parasites eux-mêmes par Charles Louis Alphonse Laveran en 1880 et l'incrimination des moustiques comme vecteurs, d'abord pour le paludisme aviaire par Ronald Ross en 1897 puis pour le paludisme humain par les scientifiques italiens Giovanni Battista Grassi, Amico Bignami, Giuseppe Bastianelli, Angelo Celli, Camillo Golgi et Ettore Marchiafava entre 1898 et 1900.

Notre compréhension des parasites du paludisme commence en 1880 avec la découverte des parasites dans le sang des patients atteints de paludisme par Alphonse Laveran. Les stades sexués dans le sang ont été découverts par William MacCallum chez des oiseaux infectés par un hématozoaire apparenté, *Haemoproteus columbae*, en 1897 et l'ensemble du cycle de transmission chez les moustiques culicins et les oiseaux infectés par *Plasmodium relictum* a été élucidé par Ronald Ross en 1897. En 1898 les paludologues italiens, Giovanni Battista Grassi, Amico Bignami, Giuseppe Bastianelli, Angelo Celli, Camillo Golgi et Ettore Marchiafava ont démontré de façon concluante que le paludisme humain était également transmis par des moustiques, en l'occurrence des anophèles.

La découverte que les parasites du paludisme se sont développés dans le foie avant d'entrer dans la circulation sanguine a été faite par Henry Shortt et Cyril Garnham en 1948 et la dernière étape du cycle de vie, la présence de stades dormants dans le foie, a été démontrée de manière concluante en 1982 par Wojciech Krotoski(17).

3.2 Les protagonistes

Le paludisme est une maladie infectieuse causée par des parasites protozoaires du genre *Plasmodium* qui sont transmis par la piqûre d'un moustique femelle infecté du genre *Anopheles* lors de son repas sanguin. La sévérité de la maladie dépend de multiples facteurs liés aux différents protagonistes : le vecteur, le parasite et l'hôte

3.2.1 Vecteurs

Dans la plupart des cas, le paludisme est transmis par la piqûre d'une femelle moustique *Anopheles*(18). Il y a 512 espèces d'anophèles reconnues dans le monde dont 70 peuvent transmettre le paludisme à l'homme. Parmi celles-ci, seulement 41 sont considérées comme des vecteurs d'importance majeure (DVS : Dominant VectorSpecies), c'est-à-dire responsables de la majorité des infections humaines. Ce qui rend ces derniers plus dangereux sont :

- une durée de vie plus longue (permettant au parasite de finir son développement)
- une plus grande robustesse face aux changements climatiques
- leur caractère anthropophile (c'est-à-dire leur propension à effectuer leur repas sanguin préférentiellement sur l'homme plutôt que sur l'animal)
- leur caractère endophile (c'est-à-dire leur propension à effectuer leur repas et se reposer à l'intérieur des habitations)(19).

La longue durée de vie et le caractère anthropophile des espèces africaines de moustiques représentent la principale raison pour laquelle environ 90% des cas de paludisme se trouvent en Afrique.

L'intensité de la transmission dépend des facteurs liés au parasite, au vecteur, à l'hôte humain et à l'environnement. Chaque espèce de moustique *Anopheles* a son propre habitat aquatique ; par exemple, quelques-uns préfèrent de petites collectes d'eau douce, telles les flaques et l'eau accumulée dans les traces de pas, qui sont abondantes pendant la saison pluvieuse dans les pays tropicaux. La compréhension de la biologie et du comportement des moustiques *Anopheles* pourrait aider à la compréhension de la façon dont laquelle le paludisme est transmis et pourrait contribuer à l'élaboration de stratégies de contrôle adéquates(18).

3.2.2 L'agent pathogène

Plasmodium est un protozoaire qui appartient à la famille *Plasmodiidae*, l'Ordre *Hémosporidie*, fait partie de l'embranchement des *Apicomplexa* (nommé ainsi à cause du complexe apical leur permettant d'envahir les cellules hôtes) et qui, à côté des 9 dinoflagellés et des ciliés, forme le superembranchement *Alveolata*, qui appartient au règne de l'Eucaryote (18). Il existe plus de 150 espèces de *Plasmodium* dont cinq sont responsables de la maladie chez l'homme :

3.2.2.1 *Plasmodium falciparum*

C'est l'espèce la plus redoutable, celle qui tue ; c'est aussi la plus largement répandue, mais dans les régions chaudes seulement. En effet le développement du cycle chez le moustique nécessite une température supérieure à 18°C, d'où l'absence de cet hématozoaire dans les montagnes tropicales et dans les régions tempérées. Son cycle exoérythrocytaire dure seulement 7 à 15 jours et il n'y a pas de reviviscence schizogonique ; la longévité du parasite ne dépasse habituellement pas deux mois, mais peut atteindre six mois ou même un an. *P.falciparum* parasite toutes les hématies, quel qu'en soit l'âge de telle sorte que plus de 10% des globules rouges peuvent être parasités.

3.2.2.2 *Plasmodium vivax*

Largement répandue, mais moins intensément que *P.falciparum*, cette espèce plasmodiale se rencontre du 37° degré de latitude nord au 25° degré de latitude sud. La durée de son cycle exoérythrocytaire primaire varie de 15 jours à 9 mois, selon la souche et des éléments parasitaires subsistent dans le foie pendant plus de deux ans et sont à l'origine des accès de reviviscence schizogonique survenant à distance de l'infestation. *P.vivax* parasite surtout les hématies jeunes (réticulocytes) ; la parasitémie dépasse rarement 2% des globules rouges. La schizogonie érythrocytaire dure 48 heures, ce qui correspond au rythme de fièvre tierce des accès intermittents.

3.2.2.3 *Plasmodium ovale*

Très proche de *P.vivax*, avec lequel il a longtemps été confondu, il le remplace là où cette espèce n'existe pas (Afrique noire). Son incubation varie de 15 jours à plusieurs mois ; sa longévité est importante. La schizogonie érythrocytaire dure 48 heures (fièvre tierce). *P.ovale* parasite les hématies jeunes ; le poly parasitisme est possible.

3.2.2.4 *Plasmodium malariae*

Sa distribution géographique est clairsemée. Son incubation est d'environ trois semaines. Des rechutes peuvent survenir pendant au moins trois ans, parfois vingt ans et même davantage : elles seraient dues à des mérozoïtes ou formes érythrocytaires latentes et s'exprimeraient à

l'occasion d'une agression, telle une intervention abdominale, en particulier lors d'un traumatisme de la rate. La schizogonie de *P.malariae* dure 72 heures, d'où le rythme de quarte des accès intermittents. Cet hématozoaire parasite les hématies vieilles (1 à 2%) qu'il diminue de volume sans qu'apparaissent de granulations.

3.2.2.5 Plasmodium knowlesi

Sa distribution géographique est limitée à l'Asie du sud-est, dans les zones forestières où vivent des singes macaques et des anophèles qui piquent autant les singes que les hommes, du Myanmar à la Malaisie, en Indonésie et aux Philippines. Son incubation est brève et il ne semble pas pouvoir donner de rechute à distance de la primo-invasion. La schizogonie érythrocytaire dure 24 heures et induit des accès de fièvre quotidiens ; la parasitémie modérée dans la majorité des cas peut cependant devenir importante(1).

3.2.2.6 Autres espèces de Plasmodium qui infectent l'humain

On a rapporté des cas d'infections humaines avec des espèces simiesques du paludisme, dont *P. knowlesi*, *P. inui*, *P. cynomolgi*, *P. simiovale*, *P. brazilianum*, *P. schwetzi* et *P. simium*. Cependant, à l'exception de *P. knowlesi*, ces infections restent limitées et sans importance en termes de santé publique.(20)

3.3 Cycle biologique

Le cycle évolutif de Plasmodium est assez complexe et nécessite successivement deux hôtes : l'homme ou hôte intermédiaire (phase asexuée ou schizogonique) et la femelle hématophage d'un moustique du genre Anopheles ou hôte définitif (phase sexuée, encore appelé développement sporogonique).

Le cycle chez l'hôte humain, se divise aussi en deux phases de multiplication asexuée :

- La phase hépatique ou exo-érythrocytaire, qui correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique ;
- La phase sanguine ou érythrocytaire, responsable des manifestations cliniques de la maladie.

3.3.1 Cycle sexué chez l'hôte définitif

Lors d'un repas sanguin sur une personne infectée, l'anophèle femelle ingère des gamétocytes, les formes sexuées mâles et femelles du parasite. Dans la lumière du tube digestif de l'anophèle, ces gamétocytes subissent une chute de température, un changement de pH et une exposition à l'acide xanthurénique, qui déclenchent leur maturation en gamètes.

Les gamétocytes mâles réalisent trois cycles de réplication de leur ADN pour former un noyau octoploïde, suivi de l'assemblage de huit flagelles pour produire des gamètes mâles sexuellement compétents, qui sont libérés dans un processus appelé exflagellation.

Les gamètes haploïdes mâles fusionnent alors avec les gamètes haploïdes femelles pour former un zygote diploïde mobile : l'ookinète dans lequel se produit une recombinaison méiotique. Cet ookinète quitte la lumière du tube digestif pour s'implanter dans l'épithélium de la paroi stomacale et former l'oocyste. Suite à de multiples divisions mitotiques, l'oocyste finit par rompre pour libérer près de 8000 sporozoïtes haploïdes qui migrent activement à travers l'hémolymphe vers les glandes salivaires, où ils résideront jusqu'à ce que le moustique prenne un nouveau repas sanguin.

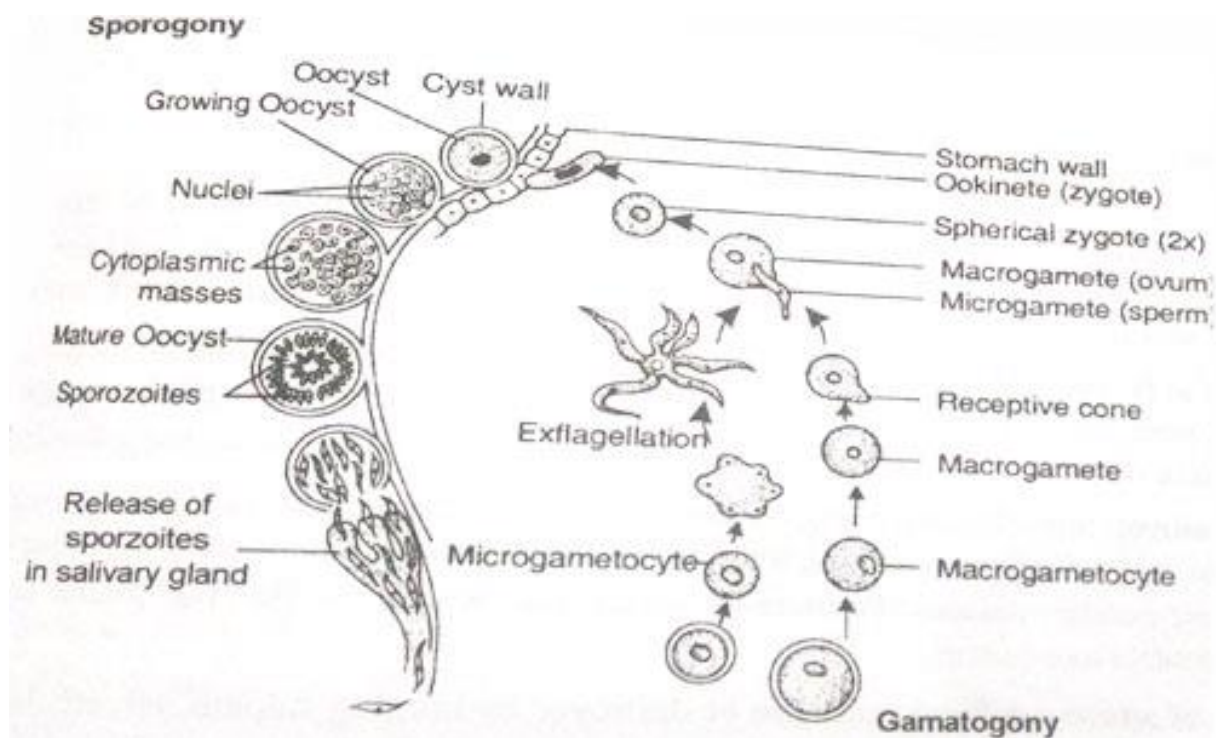


Figure 1. Phase sexuée du cycle de Plasmodium

(Source : <http://www.microbiologynotes.com/life-cycle-of-plasmodium-vivax/>)

3.3.2 Cycle asexué chez l'homme

3.3.2.1 Stade hépatique

Lors de son repas sanguin, le moustique inocule une dizaine de sporozoïtes dans le derme.

Ces derniers sont soit détruits par les macrophages du derme, soit drainés dans les ganglions lymphatiques où la réponse immunitaire de l'hôte est générée. Très peu atteignent les capillaires sanguins. Une fois dans la circulation, ces derniers migrent vers le foie et traversent la barrière sinusoidale hépatique qui comprend des cellules endothéliales fenestrées et des cellules de

Kupffer (macrophages) par glissement. Au sein des hépatocytes, ils se différencient en formes exo-érythrocytaires et réalisent plusieurs cycles de réplication. Ceci aboutit à la formation d'un mérosome, qui entre dans la circulation sanguine, se rompt et libère plusieurs milliers de mérozoïtes.

3.3.2.2 Stade érythrocytaire

Une fois libérés dans la circulation sanguine, les mérozoïtes envahissent les érythrocytes dans un processus actif et rapide afin d'échapper au système immunitaire de l'hôte. Ce processus est composé de 3 étapes principales :

- Attachement au globule rouge et réorientation du mérozoïte
- Formation d'une jonction serrée et internalisation
- Fermeture de la membrane érythrocytaire et échinocytose

Une fois que le parasite pénètre dans le globule rouge de l'hôte, il entreprend sa différenciation au sein de la vacuole parasitophore. Au stade de trophozoïte, une intense phase répliquative commence pour donner naissance au schizonte ou corps en rosace, qui dilaté et mûr contenant entre 8 et 32 mérozoïtes éclate ; cet éclatement est contemporain de l'accès thermique clinique. Les mérozoïtes libérés vont parasiter d'autres hématies et poursuivent le cycle intra-érythrocytaire. Certains mérozoïtes vont se distinguer en commençant le cycle sexué du parasite, les gamétocytes.

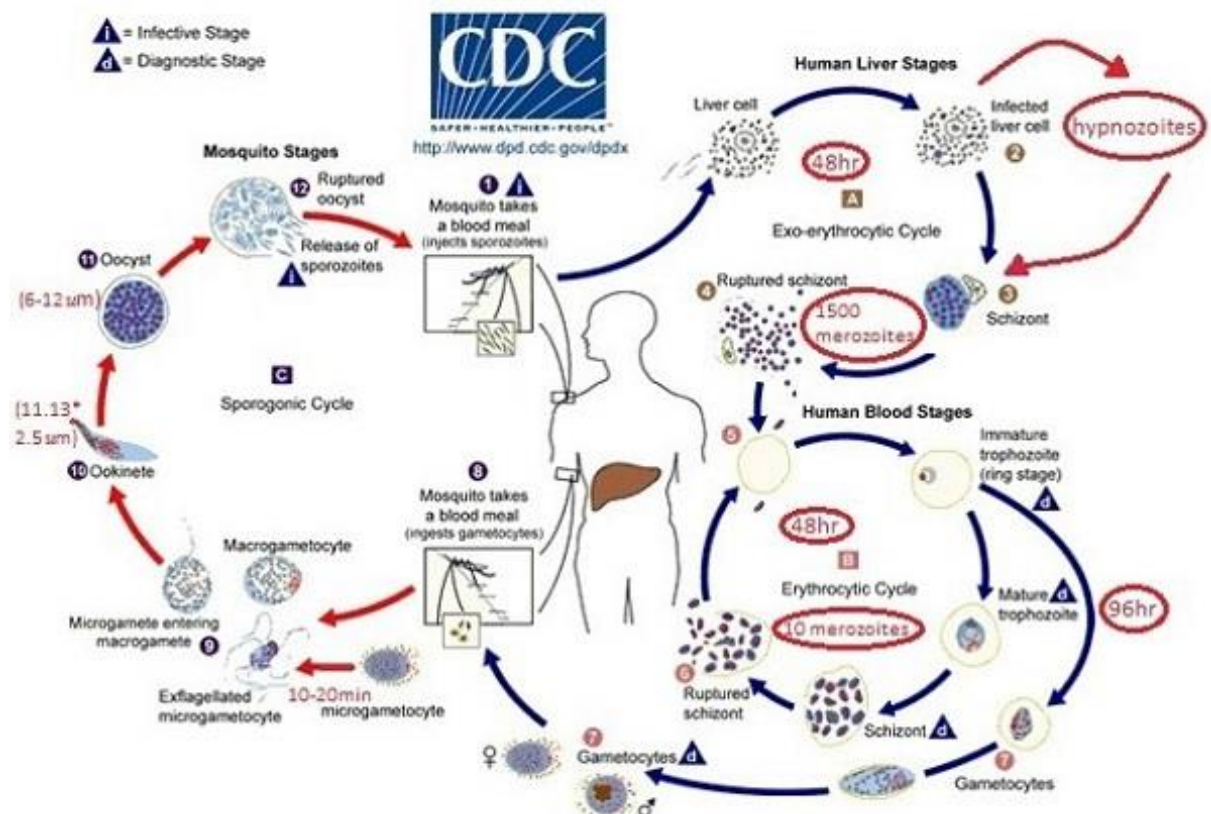


Figure 2. Cycle simplifié du développement de *Plasmodium* chez l'hôte intermédiaire et définitif.

(Source : <http://www.microbiologynotes.com/life-cycle-of-plasmodium-vivax/>).

Cycle vital du Plasmodium

1) Le cycle évolutif du parasite responsable du paludisme implique 2 hôtes. Lors de l'absorption de sang, le moustique Anophèles femelle infesté par le paludisme inocule des sporozoïtes à son hôte humain. 2) Les sporozoïtes infestent les cellules hépatiques. 3) Dans cette localisation, les sporozoïtes se transforment en schizontes adultes. 4) Les schizontes se rompent et libèrent des mérozoïtes. Cette répllication initiale dans le foie est appelée le cycle exo-érythrocytaire. 5) Les mérozoïtes infestent les globules rouges. Le parasite se multiplie alors de façon asexuée (le cycle dit érythrocytaire). Les mérozoïtes se développent en trophozoïtes annulaires. Certains se transforment en schizontes. 6) Les schizontes se rompent et libèrent des mérozoïtes. 7) Certains trophozoïtes se différencient en gamétocytes. 8) Lors de l'absorption de sang, un moustique Anopheles ingère les parasites mâles (microgamétocytes) et femelles (macrogamétocytes), les gamétocytes débutant le cycle sporogonique. 9) Dans l'estomac du moustique, les microgamètes pénètrent dans les macrogamètes, en produisant des zygotes. 10) Les zygotes deviennent mobiles et allongés, se transforment en ookinètes. 11) Les ookinètes envahissent la paroi intestinale du moustique, où ils se développent en oocystes. 12) Les oocystes grandissent, se rompent, libèrent des sporozoïtes, qui vont gagner les glandes salivaires du moustique. L'inoculation des sporozoïtes dans un nouvel hôte humain perpétue le cycle évolutif du paludisme.

3.4 Physiopathologie

Malgré de nombreux travaux récents fondamentaux et expérimentaux, la physiopathologie du paludisme n'est pas encore parfaitement élucidée. Cela s'explique par son caractère complexe et plurifactoriel. Les principaux mécanismes impliquent l'hôte et le parasite dans des interactions nombreuses et souvent synergiques.

3.4.1 Accès palustre simple

Toutes les espèces plasmodiales peuvent occasionner de la fièvre, avec ces symptômes associés (frissons, céphalées, myalgies). Il y a maintenant peu de doute sur le fait que la fièvre ne soit pas directement causée par le parasite, mais par des substances produites par l'hôte, les cytokines. Celles-ci sont sécrétées par des cellules de l'hôte (macrophages, cellules

endothéliales et autres cellules) en réponse au parasite ou au matériel des globules rouges libéré lors de la rupture des schizontes.

3.4.2 Paludisme grave

3.4.2.1 Cytokines

Il est possible, mais non encore prouvé que les cytokines, si elles sont produites en excès peuvent, en plus de la fièvre, provoquer une maladie grave. Une cytokine connue pour être sécrétée par le sujet en réponse au paludisme est le Tumor Necrosis Factor (TNF). Des quantités importantes de TNF circulent au cours du paludisme grave à *P. falciparum*, particulièrement dans les cas mortels, et l'on sait que le TNF est capable d'entraîner beaucoup des symptômes, signes et complications qui sont typiques d'un paludisme grave – par ex. coma, hypoglycémie, acidose, anémie et syndrome de détresse respiratoire. Cependant on n'est pas encore sûr que le TNF ou d'autres cytokines, soient à l'origine des complications du paludisme ou seulement le résultat d'une infection grave.

3.4.2.2 Séquestration

Au cours du paludisme à *P. falciparum*, une manifestation pathologique constante est la séquestration des globules rouges contenant des parasites en cours de maturation (schizontes, trophozoïtes âgés), dans les capillaires et veinules profonds.

Ce phénomène est observé dans beaucoup d'organes et de tissus différents, dont le cerveau, les poumons, le cœur, la moelle osseuse et l'intestin. Il semble probable, mais ce n'est pas prouvé, que la séquestration soit d'une certaine façon responsable de certaines complications comme la modification de la conscience et l'acidose. On sait que la séquestration n'est pas toujours nocive, parce qu'elle se produit aussi bien au cours du paludisme à *P. falciparum* bénin que grave.

Si la séquestration joue un rôle important dans la survenue d'une maladie grave, comment cela peut-il s'expliquer ? Il est peu probable que la séquestration obstrue en réalité les vaisseaux sanguins et fasse que le flux sanguin soit réduit ou arrêté. Si la séquestration avait cet effet, on s'attendrait à ce que la plupart des personnes qui récupèrent d'un coma consécutif au paludisme ait des lésions cérébrales persistantes, et ça n'est pas le cas. La plupart des survivants récupèrent complètement. Seuls 5 à 10% ont des séquelles neurologiques, telles que des lésions cérébrales focales, avec des anomalies sur les images du scanner et il se peut donc que la séquestration entraîne parfois une obstruction du flux sanguin.

3.4.2.3 Autre possibilité

Les parasites séquestrés, que l'on sait être hautement actifs métaboliquement, consomment les substances vitales, comme le glucose et l'oxygène, de sorte que celles-ci ne soient plus disponibles pour les cellules hôtes, par ex. les cellules cérébrales. Les parasites peuvent aussi produire des déchets, par ex. lactates ou toxines, fer libre, radicaux oxygénés toxiques, qui sont directement nocifs pour les tissus hôtes de voisinage.

Une autre théorie fascinante est que la séquestration serve à concentrer les schizontes dans les tissus vitaux. La rupture des schizontes peut alors stimuler la libération locale de grandes quantités de cytokines qui pourraient ensuite avoir un effet local puissant même si les teneurs en cytokines dans la circulation générale ne sont pas particulièrement élevées.

In vitro, un globule parasité peut attirer les globules rouges non parasités, lesquels adhèrent à la surface de la cellule parasitée en formant une "rosette". Il n'y a pas encore d'argument convaincant que les rosettes auraient une part importante dans la pathogénèse *in vivo*.

Processus contribuant aux complications spécifiques

- Altération de la conscience ou coma

On croit que l'altération de la conscience ou le coma sont causés par la séquestration des parasites dans le cerveau. Toutefois l'ischémie seule n'expliquerait pas l'excellente récupération neurologique. Cela vaut la peine de considérer que le coma peut être neuroprotecteur. La sortie prématurée du coma pourrait augmenter les risques de lésion neuronale.

D'autres processus peuvent causer ou contribuer à l'altération de la conscience ou du coma. Ceux-ci incluent :

- Hypoglycémie

L'hypoglycémie peut être due à une production ou une libération défectueuse de glucose dans le foie, et une consommation accrue dans les tissus. Chez les enfants, l'hypoglycémie complique, outre le paludisme, d'autres infections de l'enfance. Bien que l'hypoglycémie puisse se développer pendant n'importe quelle phase d'un jeûne prolongé, les mécanismes réels restent peu clairs.

Un autre mécanisme d'hypoglycémie, surtout vu, mais pas seulement, chez les femmes enceintes, peut se voir pendant le traitement par quinine ou quinidine. Ces médicaments stimulent la sécrétion de l'insuline par le pancréas, laquelle peut conduire à une hypoglycémie.

- Convulsions

En cas de convulsions, la perte de la conscience survient à la fois pendant les convulsions et à pour une période qui peut aller jusqu'à plusieurs heures après. Les convulsions peuvent être

dues à un effet direct des parasites dans le cerveau ou à des désordres métaboliques graves associés – par ex. anoxie profonde, acidose grave ou hyponatrémie sévère.

▪ Pression intracrânienne élevée

La majorité des enfants avec un neuropaludisme ont une pression du liquide céphalorachidien élevée, indiquant une pression élevée dans le cerveau et le canal rachidien. Cette pression peut varier dans le temps. Le phénomène a aussi été observé chez des adultes. La cause de cette pression intracrânienne élevée n'est pas claire. Ce n'est pas dû à un œdème cérébral, bien que celui-ci puisse se constituer comme événement terminal. La pression intracrânienne peut être parfois élevée à cause d'une augmentation de la masse des globules rouges dans le cerveau, ou à cause de la dilatation des vaisseaux dans le cerveau en réponse aux cytokines produites localement.

Dans la majorité des cas, l'élévation de la pression intracrânienne n'est pas la cause du coma ou du décès. Elle peut cependant jouer un rôle dans la pathogénèse ou affecter l'évolution de la maladie d'une manière qui n'est pas encore comprise.

Autres mécanismes de certaines complications spécifiques

❖ Anémie

L'anémie est en partie due à la destruction des globules rouges qui contiennent les parasites.

Plusieurs autres mécanismes peuvent accélérer la constitution de l'anémie : les globules non-parasités sont détruits plus rapidement qu'en temps normal au cours du paludisme maladie, et la moelle osseuse ne fonctionne pas de façon adéquate. L'anémie s'aggrave s'il existe des saignements anormaux, une hémolyse intravasculaire ou une insuffisance rénale.

❖ Acidose

L'acidose est probablement due à une pénurie relative en oxygène dans les tissus occupés par les parasites séquestrés. Cette pénurie en oxygène est plus grave encore quand il y a une hypovolémie et/ou une anémie sévère, vu que ces deux pathologies peuvent altérer l'approvisionnement en oxygène des tissus. Le manque d'oxygène force les tissus à obtenir leur énergie par d'autres voies biochimiques qui ne dépendent pas de l'oxygène ; un des résultats est la libération d'acide lactique, entraînant une acidose métabolique. Il paraît évident que les médicaments contenant des salicylés, qui sont souvent donnés pour faire baisser la fièvre, peuvent exacerber cette acidose métabolique.

❖ Insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë - nécrose tubulaire aiguë – est une complication fréquente chez l'adulte, mais rarement vue chez l'enfant. Elle est entièrement réversible si le patient est

maintenu en vie assez longtemps, par ex. par dialyse péritonéale, d'habitude entre quelques jours et 3 semaines. L'insuffisance rénale a plus de chance de se développer s'il y a eu une hypotension artérielle ou un état de choc.

❖ Œdème pulmonaire et SDRA

L'œdème pulmonaire (non cardiogénique) peut être la conséquence d'un remplissage liquidien excessif par perfusion intraveineuse, particulièrement s'il y a une insuffisance rénale. Le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) paraît être dû à un effet direct des parasites séquestrés dans les poumons, peut-être par l'intermédiaire de la libération de cytokines. Ces deux complications sont inhabituelles chez l'enfant dans les régions endémiques.

❖ Hémoglobinurie

L'hémoglobinurie résulte de la rupture rapide des globules rouges dans la circulation (hémolyse intravasculaire massive).

❖ Ictère

L'ictère est plus fréquent chez l'adulte que chez l'enfant et est dû en partie à l'hémolyse et en partie à l'insuffisance hépatique.

❖ Etat de choc

Le choc est dû à un débit cardiaque insuffisant et une mauvaise perfusion tissulaire. Chez certains patients il peut survenir de façon concomitante à une bactériémie.

❖ Plaquettes

Au cours du paludisme à *P. falciparum*, le nombre des plaquettes est typiquement bas. Néanmoins, les hémorragies spontanées sont rares à la fois chez l'enfant et l'adulte. Quand elles se produisent, elles sont la conséquence d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)(21).

3.4.3 Effets du paludisme sur la grossesse

Sur la santé de la mère

❖ **Le placenta :** Le paludisme placentaire est la séquestration placentaire des érythrocytes infectés par *Plasmodium falciparum* qui s'accumulent dans l'espace intervilloux, entraînant des altérations pathologiques. L'espace intervilloux, le compartiment principal pour l'échange de nutriments et l'apport d'oxygène au fœtus, est de la plus haute importance pour le

développement du fœtus. Les événements entraînant des effets indésirables du paludisme placentaire peuvent être résumés en quatre étapes :

- a) accumulation d'érythrocytes infectés par *P. falciparum* ;
- b) infiltration de monocytes et de macrophages ;
- c) altération de l'équilibre des cytokines placentaires et
- d) pathogénèse des issues de grossesse indésirables.

Ces événements sont déclenchés par des chimiokines et des cytokines entraînant une altération des échanges materno-fœtaux et des dommages au placenta(22).

❖ **Sur le fœtus :** Effets du paludisme sur le fœtus : Pendant la grossesse, les parasites du paludisme se cachent dans le placenta et entravent le transfert d'oxygène et des nutriments de la mère au fœtus. Combiné avec l'anémie, ceci augmente le risque d'avortement spontané et de mortinatalité. Pendant la seconde moitié de la grossesse, le paludisme peut entraver la prise de poids du fœtus, causant un faible poids de naissance et des naissances prématurées. A peu près 5 à 14% de tous les bébés de faible poids de naissance naissent de mères infectées par le paludisme et on estime que 3 à 5% de tous les décès infantiles peuvent être attribués à une infection paludéenne de la mère. Dans certains cas, les parasites peuvent traverser le placenta dans le sang du bébé causant ainsi l'anémie chez le bébé(14).

❖ **Sur le nourrisson :** Le paludisme pendant la grossesse a non seulement des conséquences négatives profondes sur la santé de la mère et du développement du fœtus ; mais peut également entraîner des effets importants et durables sur le nourrisson, notamment une prédisposition à un risque accru de paludisme au début de la vie ; Bien que les mécanismes à l'origine de cette modification du risque restent flous, l'exposition in utero aux antigènes du paludisme peut avoir un impact sur le développement de l'immunité innée du fœtus et du nourrisson (23).

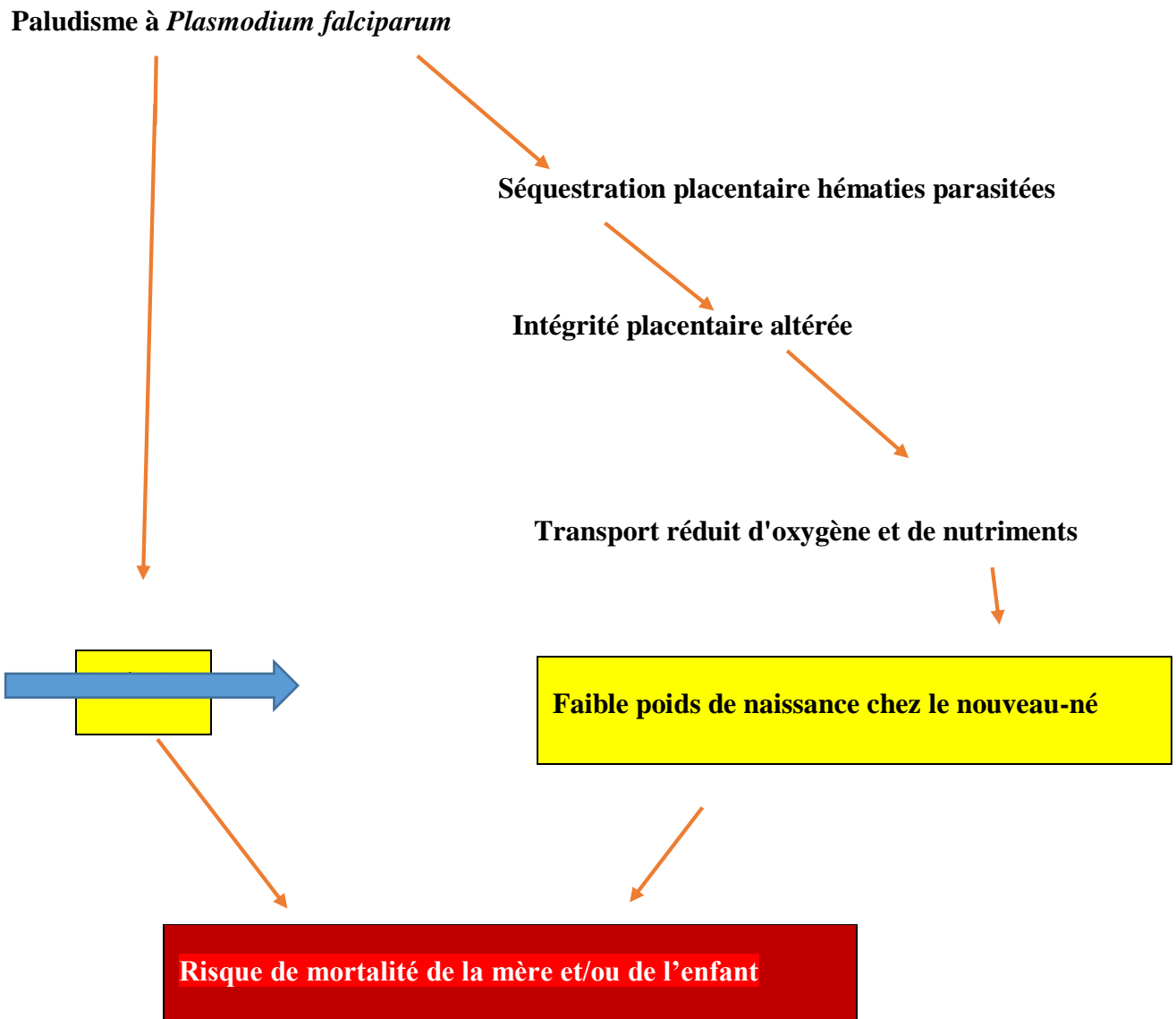


Figure 3. Résumé de l'effet du paludisme sur la grossesse

3.5 Diagnostic

Le paludisme doit être reconnu avec promptitude pour traiter le patient à temps et pour prévenir la propagation de l'infection dans la communauté par le biais des moustiques vecteurs. Le paludisme peut être suspecté selon l'historique de voyage/séjour du patient dans une zone endémique au paludisme, les symptômes et les signes à l'examen clinique. Cependant, pour que le diagnostic soit certain, il faudrait faire des tests de laboratoire pour la mise en évidence de la présence plasmodium.

3.5.1 Diagnostic clinique

L'historique du patient doit inclure des questions portant sur : le déplacement récent ou à distance vers une zone endémique ; le statut immunitaire, l'âge et l'état de la grossesse ; les allergies et les autres affections médicales ; les médicaments administrés à présent.

La plupart des patients avec un paludisme n'ont pas de signes physiques spécifiques, mais la splénomégalie pourrait être présente. Les symptômes du paludisme sont non spécifiques et peuvent se manifester comme une affection semblable à la grippe avec de la fièvre, la céphalée, la malaise, la fatigue et des douleurs musculaires. Certains patients avec paludisme présentent une diarrhée et d'autres symptômes gastrointestinaux. Les personnes immunes peuvent être complètement asymptomatiques ou peuvent présenter une faible anémie. Les sujets non-immuns peuvent devenir rapidement très malades. En général, l'apparition de la périodicité de la fièvre n'est pas un indice fiable pour diagnostiquer le paludisme.

La plupart des complications sévères du paludisme surviennent chez des sujets non immuns atteints de paludisme à falciparum et impliquent le système nerveux central (paludisme cérébral), le système pulmonaire (insuffisance respiratoire), le système rénal (insuffisance rénale aiguë) et/ou le système hématopoiétique (anémie sévère)

Dans certaines zones endémiques du paludisme, la transmission est si intense qu'une importante partie de la population est infectée, mais elle ne tombe pas malade du fait des parasites. De tels porteurs ont développé une immunité suffisante pour les protéger du paludisme maladie, mais pas de l'infection palustre. Dans cette situation, trouver des parasites chez une personne malade ne signifie pas vraiment que la maladie a été causée par les parasites.

Le paludisme est suspecté cliniquement d'abord sur la base de la présence de la fièvre ou des antécédents de la fièvre ou autres symptômes. Le traitement antipaludique devrait être limité aux cas avec les tests biologiques positifs, et les patients avec les résultats négatifs devraient être retestés de nouveau pour autres causes communes de fièvre et traités de manière adéquate. Chez les patients suspects de paludisme sévère, ainsi que chez les groupes à risque élevé, comme par exemple les patients avec HIV/SIDA, l'absence ou le retard du diagnostic parasitologique ne devrait pas empêcher l'instauration immédiate du traitement antipaludique.(18)

3.5.2 Diagnostic biologique

3.5.2.1 Non spécifique

❖ Ont un intérêt diagnostique : la thrombopénie, l'absence d'hyperleucocytose, une hémoglobine « limite » ou basse, une hyperbilirubinémie, stigmate d'une hémolyse, des ALAT augmentées (<2fois la norme).

❖ Ont un intérêt pronostique : la thrombopénie, l'acidose, l'insuffisance rénale, l'hypoglycémie (critères de gravité).

3.5.2.2 Spécifique

3.5.2.2.1 Diagnostic direct

❖ Les techniques microscopiques conventionnelles, frottis mince, goutte épaisse

Demeurent la référence. Elles nécessitent une méthodologie simple, mais précise et rigoureuse et un long apprentissage. La sensibilité est corrélée au temps d'observation (pour un frottis : lecture d'au moins 100 champs, en pratique 20 minutes).

Le frottis mince permet :

- l'étude morphologique des hématozoaires,
- le diagnostic différentiel entre les espèces plasmodiales (il reste toujours un défi même pour un lecteur averti).

La goutte épaisse, examen de référence de l'OMS, est largement utilisée pour le diagnostic de routine. Sa sensibilité (seuil de détection d'hématies parasitées/ μL) est de 20 hématies parasitées/ μL , 10 fois plus élevée que celle du frottis mince (100 à 200). Le problème du diagnostic d'espèce se pose rarement et l'incertitude est le plus souvent sans conséquence sur la conduite thérapeutique.

❖ La technique microscopique par fluorescence

La coloration fluorescente des acides nucléiques par l'acridine orange : le malaria-test QBC (quantitative buffy-coat). Cette technique qui nécessite un équipement particulier a une sensibilité de 5 hématies parasitées/ μL .

❖ **La détection des antigènes du paludisme par immunochromatographie** : les tests de diagnostic rapide (TDR). Plusieurs TDR par immunochromatographie sont disponibles, classés en fonction du nombre d'antigènes détectés. La plupart, à l'exception de la série OptiMal, permettent la mise en évidence de l'HRP2 (Histidine Rich Protein 2) spécifique de *P. falciparum* ; certains permettent la mise en évidence de la pLDH (Plasmodium lactate deshydrogenase) : Pf pour *P. falciparum*, Pv pour *P. vivax* ; Pan-LDH commune aux quatre espèces plasmodiales. La sensibilité et la spécificité revendiquées par les constructeurs de ces tests sont comparables.

Tableau 1: résumé des caractéristiques de neuf TDR du paludisme

	Paluto p®	Kat-Quick Malaria®	ICT Malaria®	OptiMAL Pf®1	Now ICT Malaria®	OptiMAL Pf®2	Toda Malaria diag4+®	Palutop+4®	Core Malaria®
Distributeur	All Diag	AES	Fumouze	Diagnostic laboratories	Fumouze	Diagnostic laboratories	Toda Pharma	All Diag	Core diagnostics
Nombre d'antigènes détectés	1	1	1	1	4	4	4	4	4
Antigène (s) détecté(s)	HRP2 (1)	HRP2	HRP2	Pf-LDH (2)	HRP2 et Pan-LDH (3)	Pf-LDH et Pan-LDH	HRP2 et Pan-LDH	HRP2, Pv-LDH (4) et Pan-LDH	HRP2, Pv-LDH et Pan-LDH
Espèce(s) détectée(s)	Pl. falciparum	Pl. falciparum	Pl. falciparum	Pl. falciparum	Pl. falciparum + autres espèces (5)	Pl. falciparum + autres espèces (5)	Pl. falciparum + autres espèces (5)	Pl. falciparum + autres espèces (6)	Pl. falciparum + autres espèces (6)

(1) HRP2 : spécifique de *P. falciparum*

(2) Pf-LDH : LDH spécifique de *P. falciparum*

(3) Pan-LDH : LDH commune aux quatre espèces plasmodiales

(4) Pv-LDH : LDH spécifique de *P. vivax*

(5) Le test ne différencie pas les espèces *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* entre elles

(6) Le test différencie *P. vivax*.

Pour *P. falciparum*, la meilleure sensibilité est obtenue avec l'HRP2 (95 %), sauf pour les souches amazoniennes (25 à 40 % de souches non sécrétrices d'HRP2) et la meilleure spécificité avec la PfLDH (98 %). La sensibilité de la Pv-LDH est de 76-100 % pour *P. vivax*.

Les limites des TDR dans le diagnostic du paludisme :

Les TDR antigéniques sont simples d'utilisation, rapides et d'un apport précieux en poste isolé. Cependant, les tests rapides ont des limites :

- les faux négatifs sont dus à une faible parasitémie de l'ordre de 100 parasites par μL , soit 0,002 % d'hématies infectées. Or, il est fréquent de mettre en évidence en pathologie d'importation ou chez le voyageur non immun en zone d'endémie sous chimioprophylaxie non ou mal adaptée des parasitémies très faibles. Le résultat des TDR peut donc être faussement négatif.

- les faux positifs, moins bien connus, sont dus à une lecture trop tardive après le dépôt des réactifs, à la présence d'auto anticorps ou de facteur rhumatoïde à des taux élevés. De plus, la persistance de la circulation de l'HRP2 après disparition des parasites du sang circulant est trouvée jusqu'à 15 jours après négativité des tests microscopiques.

La stratégie d'utilisation des TDR dans le diagnostic du paludisme

- en zone d'endémie, les TDR évitent l'utilisation systématique du traitement présomptif qui contribue à la sélection des souches de *P. falciparum* résistantes.
- au retour d'une zone d'endémie, le diagnostic du paludisme d'importation doit être microscopique : frottis mince ou goutte épaisse, associé ou non à un TDR,
- chez le voyageur, l'auto-diagnostic par un TDR n'est pas légitime.

Un fait nouveau : des niveaux croissants de suppression de l'HRP2 menacent la capacité à dépister et à traiter de manière appropriée les personnes infectées par *P. falciparum*. Le gène HRP2 manquant permet au parasite d'échapper au dépistage par un TDR spécifique de *P. falciparum*. L'OMS a demandé en 2018 aux pays rapportant des suppressions de gènes *pfhrp2/3* de mener des études pour décider du changement de TDR (suppressions du gène *pflhrp2* > 5 % causant de faux résultats de TDR négatifs).

- ❖ **La mise en évidence des antigènes parasitaires par technique ELISA** (pLDH, HRP2).
- ❖ **Les techniques de biologie moléculaire** : la PCR permet la détection de parasitemies très faibles (intérêt : voyageurs sous chimioprophylaxie)

3.5.2.2 Diagnostic indirect

La détection des anticorps dans le sérum ou le plasma par technique ELISA n'a pas de place pour le diagnostic des accès palustres sur le terrain : elle ne permet pas de différencier une infection palustre en cours d'un paludisme antérieur. Elle permet un diagnostic rétrospectif du paludisme chez un sujet non immun. Elle a néanmoins trois indications : étude d'une fièvre prolongée inexpliquée hors zone d'endémie, dépistage chez les donneurs de sang, études épidémiologiques.

Le diagnostic précoce du paludisme est essentiel pour la mise en œuvre d'un traitement précoce, afin de réduire l'intensité de la maladie et d'éviter le décès. L'OMS recommande que tous les cas présumés de paludisme soient confirmés par microscopie ou test de diagnostic rapide avant d'administrer un traitement. La confirmation parasitologique doit être obtenue en moins de 30 minutes, Le frottis permet l'identification de l'espèce et le calcul de la parasitemie, mais il ne peut pas être pratiqué partout.

D'où l'intérêt des TDR qui représentaient en Afrique 74 % des moyens de dépistage parmi les cas suspectés de paludisme en 2015.

Un nouveau test pour la détection directe de *P. falciparum*, le test illumigene Malaria, s'appuie sur la technique moléculaire LAMP innovante (détection d'ADN par Loop-Mediated Amplification). Le résultat est obtenu en une heure.

En résumé, le diagnostic biologique du paludisme est, dans l'idéal, une technique de détection sensible : goutte épaisse ou technique de biologie moléculaire à réponse rapide de type LAMP

et un frottis mince pour évaluer la parasitémie et identifier l'espèce. L'alternative est un TDR qui doit impérativement détecter l'antigène HRP2 et le frottis mince.

Un prélèvement sanguin est nécessaire pour l'étude des résistances aux anti malariques. En cas de résultat négatif ou douteux, il faut réitérer les recherches 12 ou 24 heures plus tard et recourir éventuellement à une PCR.

3.5.2.3 Le diagnostic différentiel du paludisme : la babésiose

La babésiose est une maladie cosmopolite causée par des parasites intra érythrocytaires (*Babesia* spp.), transmises à divers animaux par des tiques. La maladie humaine est connue sur le continent américain (*Babesia microti*) et en Europe (*B. divergens*). En Afrique, des cas humains ont été décrits au Mozambique, au Soudan, en Côte d'Ivoire et en Afrique du sud, posant un diagnostic différentiel avec le paludisme d'autant que les caractéristiques cliniques et biologiques (en particulier, les formes rondes au sein des hématies) des deux maladies sont proches. Le diagnostic repose sur le frottis sanguin et la goutte épaisse. La PCR est peu disponible. La quinine et la clindamycine sont les traitements recommandés.

3.6 Traitement

De plus en plus de résistances se développent contre les traitements actuels du paludisme, et les chercheurs tentent d'identifier de nouvelles armes pour éliminer le paludisme.

3.6.1 Les antipaludiques

3.6.1.1 Classification des antipaludiques

3.6.1.1.1 Schizonticides érythrocytaires

- Amino-4-quinoléines : chloroquine (Nivaquine®), amodiaquine (Flavoquine®), pipéraquine.
- Amino-alcools : quinine (Quinimax®, Surquina®, Quinine Lafranc®), méfloquine (Lariam®), halofantrine (Halfan®), luméfantrine.
- Sesquiterpènes : artémisinine et ses dérivés : dihydroartémisinine, artéméther, artèsunate.
- Antimétabolites :
 - antifoliques : sulfadoxine, dapsonne,
 - antifoliniques : proguanil (Paludrine®), pyriméthamine (Malocide®),
 - antibiotiques : cyclines (Doxypalu®, Granudoxy®Gé, Vibraveineuse®), clindamycine (Dalacine®, Zindacine®),
 - analogues de l'ubiquinone : atovaquone.

3.6.1.1.2 Schizonticides intra hépatiques

- Amino 8 quinoléines : primaquine (Primaquine®), tafenoquine (Krintafel®).

- Antimétabolites : proguanil, cyclines.

3.6.1.1.3 Gamétocytocides :

- Amino 8 quinoléines : primaquine (Primaquine®), tafenoquine (Krintafel®).

3.6.1.1.4 Associations d'antipaludiques à effet synergique schizonticide

L'action synergique schizonticide de plusieurs molécules permet d'augmenter l'efficacité des médicaments antimalariques et d'obtenir une protection mutuelle des produits contre l'acquisition de résistance des plasmodies, essentiellement de *P. falciparum*.

Certaines de ces associations sont déjà anciennes :

- Quinine + tétracyclines en zones de quinino-résistance (forêts d'Asie du sud-est et Amazonie);
- Sulfadoxine + pyriméthamine (Fansidar®)
- Méfloquine + sulfadoxine + pyriméthamine (Fansimef®, utilisé en Asie du sud-est),
- Chloroquine + proguanil (Savarine®, utilisée en chimioprophylaxie seulement),

Les « nouveaux » antimalariques sont tous associés, au moins en bithérapie :

- soit en associations libres (2 sortes de comprimés) : artésunate + sulfadoxine/pyriméthamine (Arsudar®), artésunate + amodiaquine (Arsucam®), artésunate + méfloquine (Artequin®) ;
- soit en associations fixes (FDC : fixed dose combination) : atovaquone + proguanil (Malarone®), artéméther + luméfántrine (Coartem®/Riamet®), artésunate + amodiaquine (AS/AQ®, Coarsucam®), artésunate + méfloquine (AS/MQ®).

3.6.1.1.5 La quinine, un schizonticide endo-érythrocytaire.

Elle mérite une étude spéciale, car elle reste en pratique le traitement de référence des formes graves du paludisme à *P. falciparum*.

- elle se présente en ampoules, comprimés, suppositoires,
- suivant la gravité du tableau clinique, la voie d'administration et la posologie sont différentes :
- en, cas d'accès simple : posologie classique de 24 mg/kg/j. (en pratique 8 mg/kg de quinine base toutes les 8 heures, pendant 7 jours, injectable ou per os),
- en cas de critères de gravité, dose de charge : 17 mg/kg de quinine base en 4 h., puis dose d'entretien de 8 mg/kg en 4 h., toutes les 8 h, en perfusion intraveineuse obligatoire, pendant 7 jours,
- nécessité de calculer les doses de quinine base : le Quinimax® est directement exprimé en alcaloïdes bases (98% de quinine base, forme galénique de Quinimax®),
- si le paludisme est contracté en zone de quinino-résistance (Asie du sud-est, Amazonie) : adjoindre la doxycycline, 200 mg/j ou la clindamycine, 10 mg/kg toutes les 8 heures

- elle peut s'administrer par voie intra rectale biquotidienne : 15 à 20 mg/kg de quinine diluée (Quinimax® solution injectable), à renouveler éventuellement 12 heures après [Kit d'urgence à disposition]
- elle entraîne fréquemment des acouphènes, même aux doses normales
- elle peut être cause d'hypoglycémie sévère (hyperinsulinisme) chez la femme enceinte,
- la seule contre-indication (CI) : les antécédents de Fièvre bilieuse hémoglobinurique,
- la grossesse et l'allaitement ne sont pas des CI,
- il faut faire attention au surdosage en quinine, se méfier d'une cardiotoxicité avec torsade de pointe, collapsus : la posologie exprimée en quinine base doit être calculée avec attention, surtout chez l'enfant.

3.6.1.1.6 Les autres anti malariques schizonticides utilisés en monothérapie

❖ amino 4 quinoléines :

- chloroquine (Nivaquine®), comprimés à 100 et à 300 mg, sirop pédiatrique 5 mg/ml, ampoule injectable dosée à 100 mg IM, posologie OMS 25 mg/kg en 3 jours. J1 et J2 : 10 mg/kg, J3 : 5 mg/kg.

Le Mali a adopté en juillet 2006, une nouvelle politique thérapeutique antipaludique, avec le retrait de la chloroquine et sa substitution par les CTA pour la période 2007-2011 qui continue jusqu'à nos jours(24).

- amodiaquine (Flavoquine®), comprimés à 153 mg, 30 mg/kg en 3 jours. La chloroquinorésistance est présente actuellement dans pratiquement toutes les zones d'endémie, mais il persiste une relative efficacité clinique en Afrique de la chloroquine et de l'amodiaquine. Les effets indésirables sont pour la chloroquine : toxicité cardiovasculaire en bolus ; pour l'amodiaquine : agranulocytose, hépatite grave (en chimioprophylaxie).

❖ amino-alcools autres que la quinine :

- **méfloquine** (Lariam®) : posologie : 25 mg/kg en 2 ou 3 prises ; seule présentation : comprimés de 250 mg ; CI : antécédents psychiatriques ou de convulsions ; effets neuropsychiques, vomissements
- **halofantrine**(Halfan®) : posologie, 25 mg/kg en 3 prises; présentation, comprimés à 250 mg ; suspension buvable à 100 mg/5 ml; nécessité d'une 2ème cure d'halofantrine 7 jours plus tard pour éviter une éventuelle rechute plasmodiale chez un sujet non immun. CI : patients à risque cardiaque d'où la réalisation préalable d'un électrocardiogramme avant une cure d'halofantrine à la recherche d'un éventuel allongement de l'espace QT.

❖ Dérivés de l'artémisinine en monothérapie

- **artéméther**(Paluther®) dérivé de l'artémisinine utilisé seul par voie injectable. Il se présente en ampoules pour intramusculaire profonde (ampoules de 40 mg/0,5 ml et 80 mg/1 ml). Il est prescrit dans les formes graves à *P. falciparum* à la posologie de 1,6 mg/kg toutes les 12 heures à J1 (3,2 mg/kg/24h), puis 1,6 mg/kg/24h de J2 à J5. Il peut être utilisé dans des régions peu médicalisées, compte tenu de son mode d'administration par voie IM. Il est bien toléré.

-**rectocaps d'artésunate** : gélule rectale utilisée seule par voie rectale, utile pour la prise en charge du paludisme grave en zone isolée, dosages de 50, 100 ou 200 mg, dose recommandée : 10 mg/kg/j. Le traitement par suppositoires d'artésunate est recommandé par l'OMS dans les zones où le délai pour atteindre un centre de santé est long en attendant de pouvoir être pris en charge dans une structure sanitaire.

- **artésunate par voie intraveineuse** : c'est une avancée thérapeutique majeure dans le traitement des accès graves à *P. falciparum*. L'OMS recommande l'utilisation de l'artésunate IV en première intention dans le paludisme grave à *P. falciparum* chez l'enfant et l'adulte. L'artésunate IV (Malacef® 60 mg) se présente en poudre et solvant pour solution injectable en IV direct (vitesse d'injection : 3 ml par minute) à la posologie de 2,4 mg/kg à heure 0, heure 12, heure 24 et toutes les 24 heures pendant 3 jours. Le relais est pris par un antipaludique oral après 3 jours. Ont été observés des d'anémies hémolytiques tardives à la suite du traitement à l'artésunate injectable chez des voyageurs non immuns et chez des enfants africains présentant un paludisme grave, en particulier les patients ayant une hyperparasitémie.

3.6.1.1.7 Les anciens anti malariques utilisés en bithérapie : sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®)

Il se présente en comprimés à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine ; posologie : 3 comprimés en une prise (adulte), enfant : 1 cp/10 kg. Résistance de souches de *P. falciparum* d'Asie, d'Afrique de l'est, d'Amérique du sud. Toxicité hématologique et cutanée

3.6.1.1.8 Les « nouveaux » anti malariques utilisés en bithérapie

❖ **Association atovaquone + proguanil** (Malarone®). Dosage adultes et enfants > 40 kg : comprimés à 250 mg d'atovaquone et à 100 mg de proguanil ; dosage enfants de 11 à 40 kg : comprimés à 62,5 mg d'atovaquone et à 25 mg de proguanil. Elle est prescrite dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* et en chimioprophylaxie du paludisme à *P. falciparum*. La posologie dans le traitement de l'accès simple est de 20/8 mg/kg/j pendant 3 jours en prise unique quotidienne, soit 4 cp adulte par jour si plus de 40 kg de poids, 3 cp adulte de 31 à < 40 kg, 2 cp adultes de 21 à < 30 kg, 1 cp adulte de 11 à < 20 kg. Chez l'enfant de moins de 11 kg : 2 cp enfant/j de 5 à < 9 kg, 3 cp enfant/j de 9 à < 11 kg de poids. Cette association a une action

sur les souches hépatocytaires de *P. falciparum*. Elle est bien tolérée, quelques troubles digestifs sont signalés.

❖ Association avec dérivés de l'artémisinine

➤ **Association arthémeter + luméfantrine** (Coartem®/Riamet®) se présente en comprimés à 20 mg d'arthémeter et à 120 mg de luméfantrine et est prescrit pour le traitement de l'accès palustre simple à *P. falciparum* : 4 comprimés en 2 prises par jour pendant 3 jours (dose adulte). Il n'est pas utilisé en chimioprophylaxie. Les effets secondaires sont des troubles du sommeil, des céphalées, des étourdissements, des troubles digestifs, un prurit. Il n'y a pas de cardiotoxicité. Il y a une présentation pédiatrique : Coartem® Dispersible formulation pédiatrique.

➤ **Association artésunate + amodiaquine** en association libre (Arsucam®) ou en association fixe (AS/AQ®, Coarsucam®) est prescrite dans le traitement de l'accès palustre simple à *P. falciparum* en Afrique. La posologie est une prise par jour pendant 3 jours. Il y a quatre dosages selon l'âge : 3-11 mois, 1 comprimé AS/AQ 25 mg/67,5 mg ; 1 à 6 ans, 1 comprimé 50 mg/135 mg ; 7 à 13 ans, 1 comprimé 100 mg/270 mg ; 14 ans et au-dessus, 2 comprimés (100 mg/270 mg).

➤ **Association artésunate + méfloquine** : association libre (Artequin®) ou association fixe (AS/MQ®), qui est recommandé par l'OMS pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué en Asie et en Amérique latine. La posologie est une prise par jour pendant 3 jours. Il se présente en comprimés AS/MQ 25 mg/50 mg et 100mg/200 mg.

❖ Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTAs)

Elles sont recommandées par l'OMS pour le traitement du paludisme non compliqué. Elles comportent un médicament d'action rapide et de courte durée de demi-vie (dérivés de l'artémisinine) et un autre médicament partenaire d'action lente et de longue durée de vie. Les associations fixes artésunate + amodiaquine (AS/AQ®, Coarsucam®), artésunate + méfloquine (AS/MQ®), artéméter + luméfantrine (Riamet/Coartem®) favorisent la compliance du traitement.

De nouveaux CTAs sont à notre disposition, dont la combinaison dihydroartémisinine + pipéraquine (ou arténimol + pipéraquine) 320 mg/40 mg (Eurartesim®.) Ces nouvelles combinaisons, efficaces et bien tolérées, sont prescrites dans le traitement du paludisme simple. Administrées en prise unique pendant trois jours, elles constituent une thérapie de choix permettant de réduire les problèmes d'observance et de faciliter la prise en charge communautaire. L'Eurartesim® est prescrit selon le poids : 4 cp à 320/40 mg par prise, 1 prise par jour pendant 3 jours chez l'adulte de 75-100 kg, 3 cp chez l'adulte de 36-75 kg, ½ cp chez

l'enfant de 5 à 7 kg. L'Eurartesim entraîne un allongement de l'espace QT sans traduction clinique. Il faut faire un ECG avant traitement pour éliminer un QT long.

3.6.1.1.9 Les anti malariques gamétocytocides

La primaquine (Primaquine®) était le seul médicament disponible qui « efface » les gamétocytes de *P. falciparum* matures chez l'homme, empêchant ainsi la transmission de l'hématozoaire aux moustiques. L'hémolyse due à la primaquine est dose-dépendante chez les déficitaires en G6PD.

Suite aux recommandations formulées par l'OMS, deux indications concernent la place de la primaquine dans la lutte contre le paludisme en Afrique francophone :

- associer les bithérapies à base d'artémisinine à la primaquine en dose unique et faible (0,25 mg base/kg) pour éliminer les parasites asexués et sexués de *P. falciparum*. Ce schéma thérapeutique est bien toléré et présente peu de risques, même chez les individus légèrement ou modérément déficitaires en G6PD ; cette stratégie permet d'endiguer la transmission dans une zone en Afrique où l'incidence du paludisme à *P. falciparum* a considérablement baissé,
- traiter de manière radicale le paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* par un schéma de référence de 14 jours (0,25 à 0,5 mg base/kg par jour), traitement qui est efficace, mais qui n'est pas préconisé chez les patients déficients en G6PD.

Le schéma posologique de la primaquine en 14 jours affiche une mauvaise observance, d'où l'intérêt actuel de la tafénoquine (Krintafel®) dans la prévention des rechutes après traitement d'une infection aiguë à *P. vivax*.

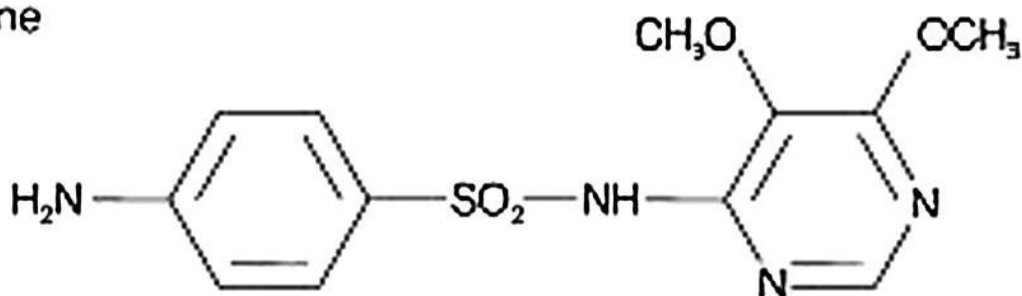
Le Krintafel® est indiqué pour le traitement radical (prévention des rechutes) du paludisme chez les patients âgés de 16 ans et plus recevant un traitement antipaludique approprié en cas d'infection aiguë à *P. vivax* à la posologie d'en une seule dose, d'où une observance parfaite. Il est co-administré le premier ou le deuxième jour du traitement antipaludéen (par exemple avec la chloroquine) pour le paludisme à *P. vivax*. Le Krintafel® est approuvé par la FDA.

3.6.1.2 PRODUIT DE L'ETUDE : SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE

La sulfadoxine-pyriméthamine (SP) est actuellement le seul médicament antipaludique recommandé dans le cadre d'un TPIg

Structure : La sulfadoxine a un nom systématique (IUPAC), 4-amino-N- (5,6-diméthoxy-4-pyridinyl) benzènesulfonamide, une formule moléculaire de C₁₂ H₁₄ N₄ O₄ S avec une masse moléculaire de 310 g / mol. Alors que la pyriméthamine a un nom systématique-IUPAC: 5- (4-chlorophényl) -6-éthyl-2,4-pyrimidinediamine, une formule moléculaire de C₁₂ H₁₃ ClN₄ et un poids moléculaire de 248,71 g / mol(25).

Sulfadoxine



Pyrimethamine

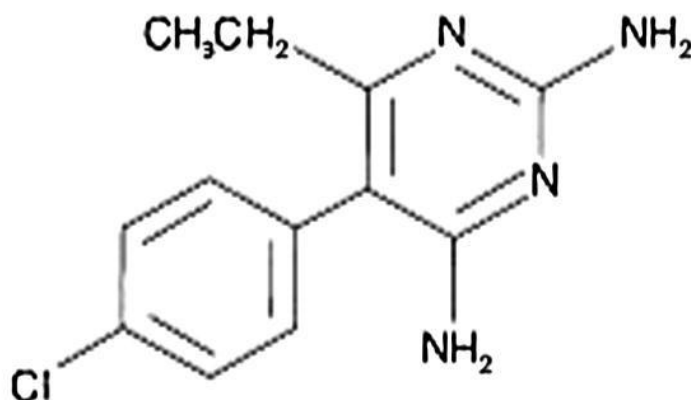


Figure 4 : Structure chimique de la sulfadoxine et pyriméthamine

(Source : https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1878535215000933-gr1_lrg.jpg)

LA DESCRIPTION

FANSIDAR est disponible sous forme de comprimés sécables contenant 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine avec des excipients : amidon de maïs, lactose, gélatine, talc et stéarate de magnésium.

PHARMACOLOGIE

Le FANSIDAR est un antipaludéen qui agit par potentialisation réciproque de ses deux composants, réalisant un blocage séquentiel de deux enzymes impliquées dans la biosynthèse de l'acide folinique chez les parasites. Avec ce moyen FANSIDAR réduit le risque de développement de résistance. FANSIDAR agit sur les formes intra érythrocytaire asexuées des parasites du paludisme humain.

FANSIDAR est efficace contre les souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine. Cependant, *P. falciparum* résistant à la fois à la chloroquine et au FANSIDAR ont été signalés

avec une fréquence croissante dans certaines parties du sud-est Asie et Amérique du Sud et Afrique orientale et centrale. Par conséquent, FANSIDAR doit être utilisé avec prudence dans ces zones.

FANSIDAR attaque les différents stades de développement du parasite. Il est à action prolongée et les concentrations efficaces sont obtenues avec une seule dose. Les trophozoïtes et les schizontes sont rapidement éliminés du sang.

Les stades pré-érythrocytaires sont également affectés et les gamétocytes sont rendus non infectieuses chez le moustique. L'effet protecteur d'une dose unique dure environ quatre semaines.

Pharmacocinétique

Absorption

Après administration orale d'un seul comprimé contenant 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine, les paramètres pharmacocinétiques suivants ont été rapportés. La concentration plasmatique maximale de sulfadoxine comprise entre 51 et 76 mg / L est atteinte aux environs de 4 heures (intervalle de 1,5 à 8 heures). La sulfadoxine a une demi-vie d'environ 200 heures (entre de 100 à 250 heures). La concentration plasmatique maximale de pyriméthamine allant de 0,13 à 0,4 mg / L est atteinte en 2,1 à 7,7 heures et il a une demi-vie plasmatique d'environ 100 heures (entre 54 et 148 heures).

Distribution

Le volume de distribution de la sulfadoxine et de la pyriméthamine est de 0,14 L / kg (intervalle de 0,12 à 0,18 L / kg) et de 3 L / kg (intervalle de 2,3 à 3,69 L / kg), respectivement.

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 90% à la fois pour la sulfadoxine et la pyriméthamine.

La sulfadoxine et la pyriméthamine traversent la barrière placentaire et passent dans le lait maternel.

Métabolisme

Environ 5% de la sulfadoxine plasmatique est présente sous forme N-acétylée et 2 à 3% sous forme glucuroconjuguée, laissant 92 à 93% sous forme de sulfadoxine inchangée.

Cependant, dans l'urine, environ 60% sont présents sous forme de dérivé acétylé et 10% sous forme de glucuronide. La pyriméthamine est concentrée dans les reins, les poumons, le foie et la rate et est excrétée sous forme de métabolites et de médicament intact.

Élimination

Une demi-vie d'élimination relativement longue est caractéristique des deux composants. La sulfadoxine et la pyriméthamine sont éliminées principalement par les reins.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

FANSIDAR est indiqué pour le traitement et la prophylaxie à court terme du paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine. FANSIDAR n'est pas systématiquement recommandé pour la prophylaxie du paludisme. La prophylaxie avec FANSIDAR ne peut être envisagée pour les zones où le paludisme à *P. falciparum* est endémique et sensible au FANSIDAR, et lorsque les médicaments alternatifs ne sont pas disponibles ou contre-indiqués.

CONTRE-INDICATIONS

FANSIDAR ne doit pas être utilisé chez les prématurés ou les nouveau-nés au cours des deux premiers mois de la vie en raison de l'immaturation de leurs systèmes enzymatiques.

FANSIDAR est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité aux sulfamides, à la pyriméthamine ou à l'association, ou tout autre ingrédient de FANSIDAR. La pyriméthamine est également contre-indiquée chez les patients présentant une anémie mégaloblastique due à une carence en folates.

Si des réactions cutanées sont observées, le médicament doit être arrêté immédiatement, car elles peuvent indiquer une réaction potentiellement mortelle au médicament.

L'utilisation prophylactique de FANSIDAR est également contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, ou dyscrasies.

EFFETS INDÉSIRABLES

À la dose recommandée, FANSIDAR est généralement très bien toléré. Il est cependant potentiellement capable de produire tous les effets indésirables connus des sulfamides et de la pyriméthamine. Des réactions cutanées ou des troubles gastro-intestinaux peuvent se produire occasionnellement.

Réactions cutanées : éruption cutanée, prurit, urticaire, photosensibilisation et légère chute de cheveux ont été observés. Ces réactions sont généralement bénignes et régressent spontanément à l'arrêt du médicament. Dans de très rares cas, en particulier chez les patients hypersensibles, des réactions cutanées sévères, potentiellement mortelles, telles que l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell peuvent survenir. Le médicament doit être arrêté immédiatement si les réactions cutanées sont observées.

Réactions hépatiques : des cas isolés d'augmentation transitoire des enzymes hépatiques et d'hépatite ont été signalés conjointement avec l'administration de FANSIDAR.

Réactions gastro-intestinales : sensation de satiété, nausées, vomissements rares, diarrhée, stomatite.

Modifications hématologiques : dans de rares cas, une thrombopénie, une anémie mégaloblastique et une leucopénie ont été observées, bien que celles-ci aient généralement été

asymptomatiques. Dans des cas isolés, ils prennent la forme d'agranulocytose ou purpura. En règle générale, tous ces changements régressent après l'arrêt du médicament.

Autres effets indésirables : fatigue, maux de tête, étourdissements, fièvre et polyneurite peuvent parfois survenir. Des infiltrats Pulmonaire ressemblant à une alvéolite éosinophile ou allergique ont été signalés dans des cas isolés. En cas des symptômes tels que la toux ou d'essoufflement, le traitement par FANSIDAR doit être interrompu. Cas isolés de maladies sériques ainsi que des péricardites allergiques ont également été rapportées.

SURDOSAGE

Les symptômes possibles comprennent les maux de tête, l'anorexie, les nausées, les vomissements, les éruptions cutanées, le prurit, les symptômes de carence en acide folique, signes d'excitation et changements hématologiques (anémie mégalo-blastique, leucopénie, thrombocytopenie).

Des convulsions et une insuffisance respiratoire peuvent survenir. Un traitement symptomatique doit être instauré si nécessaire.

La surveillance de la fonction hépatique et rénale et des numérations globulaires répétées jusqu'à quatre semaines après un surdosage est conseillée. L'hémodialyse peut être utile. Si des changements hématologiques sont détectés, de l'acide folinique peut être administré par voie intramusculaire pour traiter la carence d'acide folique(26).

3.6.2 Conduite à tenir devant un accès palustre.

3.6.2.1 Accès palustre à *P. falciparum*

3.6.2.1.1 Accès palustre simple

Sont à priori actifs dans les pays en développement (PED) dans le traitement de l'accès palustre simple : la quinine, le Fansidar®, le Lariam®, la Malarone®. L'Halfan® n'est plus prescrit du moins chez l'adulte. Mais actuellement ce sont les combinaisons AS/AQ, AS/MQ et artéméter-luméfântrine (Coartem®/Riamet®) qui sont recommandées en première ligne du paludisme non compliqué dans les PED. Mais le schéma d'administration est complexe (60 heures) et nécessite une prise alimentaire, alors que l'artémimol-pipéraquline a un schéma d'administration simple, ne requiert pas de prise alimentaire (et que l'allongement de l'espace QT est sans conséquence clinique)

Vu la résistance de *P. falciparum* à l'artémisinine dans les pays de la sous-région du Grand Mékong, Il faut traiter par les ACT pendant 6 jours au lieu de 3 dans ces pays.

3.6.2.1.2 Accès palustre grave

La quinine intraveineuse demeure l'antipaludique de l'urgence : 24 mg/kg/j de quinine base avec dose de charge recommandée par l'OMS tant chez l'adulte que chez l'enfant, indépendamment de la zone géographique. La doxycycline est associée à la quinine dans les zones de résistance (forêts d'Asie du sud-est et Amazonie) où les souches de *P. falciparum* sont résistantes à la quinine : 200 mg si plus de 12 ans, 100 mg entre 8 et 12 ans pendant 7 jours.

Les nouvelles présentations injectables de l'artémisinine sont des substituts à la quinine : artéméther (Paluther®) par voie intramusculaire et artésunate en intraveineux direct (Malacef®). L'artésunate IV est plus efficace, plus maniable, mieux tolérée et surtout moins dangereuse que la quinine en perfusion IV dans le traitement de l'accès pernicieux palustre. Elle est délivrée en France par ATU nominative. Il faut souligner l'intérêt du Paluther® dans le traitement du paludisme grave : il peut être utilisé dans des régions peu médicalisées, compte tenu de son mode d'administration par voie IM.

Le dosage de la quininémie permet de juger de l'efficacité du traitement étiologique par la quinine. Les valeurs thérapeutiques sont comprises entre 10 et 15 mg/l ; au-dessous de 8 mg/l, il y a risque d'inefficacité ; au-dessus de 20 mg/l, il y a risque de cardiotoxicité. Le dosage de la quininémie est indispensable pour adapter la posologie de la quinine en cas d'insuffisance rénale.

3.6.2.2 Accès palustre à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*

La chloroquine est le traitement de choix : 25 mg/kg en 3 jours (J1 et J2 : 10 mg/kg, J3 : 5 mg/kg). L'action hypnozoïtocide de la primaquine en fait le traitement des rechutes à *P. vivax* et *P. ovale*.

Utilisée dans la cure radicale, la posologie recommandée par l'OMS est de 0,25 mg/kg/j (adulte : 15 mg/j) pendant 14 jours, après 3 jours de chloroquine. La dose en prophylaxie terminale, qui consiste à traiter les personnes ayant été exposées à un fort risque d'infection par *P. vivax*, voire par *P. ovale*, est de 30 mg/j (0,5 mg/kg par jour pour les enfants) pendant 15 jours.

Les incertitudes sur la place de la primaquine dans l'arsenal thérapeutique sont dues à l'hémolyse causée chez les sujets déficitaires en G6PD. Des souches de *P. vivax* résistantes à la chloroquine et à la primaquine ont été signalées. Les accès graves à *P. vivax* et à *P. knowlesi* sont traités comme les accès graves à *P. falciparum*.

Depuis novembre 2017, un deuxième anti malarique gamétocytocide, la tafénoquine (Krintafel®) est approuvé pour le traitement du paludisme à *P. vivax*. Il permet à la posologie de 300 mg per os en dose unique le traitement radical (prévention des rechutes) du paludisme

à *P. vivax* chez les patients âgés de 16 ans et plus qui reçoivent un traitement antipaludique approprié pour une infection aiguë.

3.6.2.3 Traitement symptomatique du paludisme grave chez l'enfant

La prise en charge d'un paludisme grave de l'enfant doit être effectuée en réanimation. Le traitement initial repose sur l'artésunate intraveineux. La quinine n'est indiquée qu'en cas d'indisponibilité de l'artésunate. Un traitement symptomatique doit être associé. Le remplissage vasculaire rapide, recommandé dans les pays développés, est délétère chez l'enfant atteint d'une infection sévère avec défaillance circulatoire d'intensité modérée en Afrique.

3.6.2.4 Traitement du paludisme chez la femme enceinte.

Il est important d'assurer une prise en charge efficace des cas de paludisme chez toutes les femmes enceintes dans les zones impaludées.

A l'exception de la quinine et de l'artémisinine, les médicaments antipaludiques sont contre-indiqués chez la femme enceinte lors du premier trimestre de la grossesse en cas d'accès grave. Les autres médicaments utilisables en cas d'accès simple sont la méfloquine utilisable au 2ème et 3ème trimestre et l'atovaquone-proguanil utilisable pendant toute la grossesse. La doxycycline est contre-indiquée pendant toute la durée de la grossesse

Tableau 2 : Traitement de l'accès palustre chez la femme enceinte recommandé par l'OMS en 2010.

	Premier trimestre	Deuxième et troisième trimestres
Plasmodium falciparum Accès non compliqué	Quinine per os + clindamycine pendant 7 jours ou artémisinine + clindamycine si échec	Artémisinine + clindamycine pendant 7 jours ou quinine per os + clindamycine pendant 7 jours
Plasmodium falciparum Accès grave	Artésunate IV ou Quinine avec dose de charge et relais par quinine per os, pendant au total 7 jours si l'accès à l'artésunate n'est pas possible	Artésunate IV ou Quinine avec dose de charge et relais par quinine per os, pendant au total 7 jours si l'accès à l'artésunate n'est pas possible
Plasmodium vivax, malariae, ovale	Chloroquine per os pendant 3 jours	Chloroquine per os pendant 3 jours

3.6.2.5 Traitement actuel du paludisme

Les pays où le paludisme à *Plasmodium falciparum* est endémique ont adopté en 2013 comme traitement de première intention les ACT. Soixante-dix pour cent des cas de paludisme pourraient être traités si l'on tient compte du nombre d'ACT distribués en Afrique (dans le

public). Cependant, entre 56 et 69 millions d'enfants atteints de paludisme n'ont pas reçu d'ACT.

Le nombre des pays autorisant la commercialisation des monothérapies à base d'artémisinine par voie orale a rapidement diminué, seuls 8 pays ne les avaient encore retirées à la fin 2014.

La flambée de Maladie à Virus Ebola (MVE) a eu un impact dévastateur sur la capacité des pays les plus touchés à lutter contre le paludisme. L'OMS a recommandé en décembre 2014 d'administrer un traitement à base d'ACT à tous les malades fébriles dans les zones touchées par la MVE.

3.6.2.6 Traitement du paludisme à *P. falciparum* résistant à l'artémisinine (Asie du sud-est)

La résistance de *P. falciparum* à l'artémisinine en Asie du sud-est a pour risque l'introduction de parasites pharmaco-résistants dans d'autres zones d'endémie palustre dans le monde. Le remède est l'adjonction d'une monodose de primaquine par voie orale (0,75 mg base/kg pour une dose maximale de 45 mg base pour un adulte) au traitement afin d'accélérer l'élimination des gamétocytes.

3.6.2.7 Traitement présomptif du paludisme

Un traitement antipaludique sans avis médical doit rester l'exception et ne s'impose qu'en l'absence de possibilité de prise en charge médicale dans les 12 heures suivant l'apparition de la fièvre. L'abandon du traitement présomptif du paludisme au profit du traitement exclusif des cas confirmés est recommandé. Un traitement dit « de réserve » peut se justifier lors d'un séjour en zone très isolée. La pratique des TDR de type HRP2 doit permettre l'application d'une politique de traitement exclusif des cas de paludisme confirmé, mais ces tests ne sont pas recommandés pour l'autodiagnostic. Les molécules utilisables pour ce traitement de « réserve » sont les associations atovaquone - proguanil, artéméther - luméfantrine ou dihydroartémisinine - pipéraquine.

3.6.2.8 Prise en charge d'une fièvre au retour d'un pays à risque

Toute fièvre avec la notion d'un voyage en pays tropical, récent ou lointain, doit faire évoquer un paludisme. Un diagnostic et un traitement appropriés sont rapidement nécessaires, le risque avec *P. falciparum* étant l'évolution vers un neuropaludisme et/ou vers des formes graves, responsables de décès. Un seul signe de gravité implique l'hospitalisation.

3.6.3 Prophylaxie

3.6.3.1 Lutte anti vectorielle

- aménagements de l'environnement destiné à diminuer le nombre de gîtes anophéliens,
 - technique de l'insecte stérile : elle permet l'éradication ou la diminution d'une population d'insectes, les mâles irradiés par un rayonnement gamma (bombe au Cobalt 60) deviennent sexuellement stériles à cause de mutations dominantes au niveau du sperme.
 - aspersions intra-domiciliaires d'insecticides à effet rémanent (PID), mesure qui consiste à pulvériser d'insecticides les murs intérieurs des maisons,
 - moustiquaires imprégnées d'insecticides : outil majeur de prévention du paludisme au niveau communautaire, stratégie de lutte recommandée par l'OMS. Mais la résistance des vecteurs est préoccupante, et il est nécessaire de réimprégner régulièrement les moustiquaires pour maintenir leur efficacité. Actuellement, il y a un développement de moustiquaires imprégnées d'insecticides de longue durée d'action (MILDA) [Olyset®, Permanet®] avec une efficacité de 5 ans. Les mères sont au cœur de la prévention du paludisme de l'enfant : ce sont les mères les mieux informées qui utilisent le plus les moustiquaires imprégnées d'insecticides.
 - ports de vêtements imprégnés d'insecticides (utilisés par les armées)
 - répulsifs cutanés (insecticides ou répellent). Beaucoup de répulsifs sont disponibles sur le marché. Deux produits sont recommandables en pratique : le DEET et le KBR 3023.
- En Afrique, la part de la population à risque qui dort sous MII est en hausse : 50 % en 2017 versus 20 % en 2010. Par contre, la couverture en PID diminue.

3.6.3.2 Chimio prophylaxie

3.6.3.2.1 Chimio prophylaxie des expatriés et des voyageurs

La prophylaxie médicamenteuse est indispensable pour les zones à *P. falciparum*. Elle n'est pas efficace à 100 %. Elle doit être prise pendant tout le séjour et après le retour pendant une durée variant avec l'antipaludique.

La chimio prophylaxie doit être poursuivie pendant 4 semaines après le retour, sauf pour le Lariam® pendant 3 semaines et pour la Malarone® pendant une semaine seulement, ce court délai s'expliquant par l'activité schizonticide de la Malarone® dans les formes tissulaires de *P. falciparum* en développement transitoire dans le foie.

Il y a trois candidats à la prophylaxie des formes tardives de la maladie : la primaquine, l'association atovaquone-proguanil, agissant sur le cycle hépatique, et la tafénoquine (Krintafel®) pour les voyages dans les régions infestées par *P. vivax* (Corne de l'Afrique, Asie, Amérique du sud [Guyane]).

Chez les voyageurs, la primaquine peut être prescrite :

- en cure radicale ou éradicatrice après un premier accès à *P. vivax* ou à *P. ovale*, en combinaison avec un schizonticide, à la posologie de 30 mg/j pendant 14 jours,
- en prophylaxie terminale à la posologie de 30 mg/j pendant 14 jours à débiter le jour du retour de la zone d'endémie,
- en prophylaxie antipaludique, à la posologie de 30 mg/j à débiter la veille du départ, à poursuivre pendant tout le séjour et 7 jours après le retour. Pour les enfants, la dose est de 0,5 mg/kg/j. Le déficit en G6PD est une contre-indication.

3.6.3.2 Traitement Préventif Intermittent (TPI) des femmes enceintes et des enfants des pays en développement

Le traitement préventif intermittent pendant la grossesse (TPIp) consiste à l'administration intermittente et systématique d'antipaludiques : sulfadoxine-pyriméthamine (SP) chez les femmes enceintes à titre prophylactique. La chimioprophylaxie est recommandée par l'OMS pendant la grossesse, associée aux moustiquaires imprégnées, dans les zones de haute transmission d'endémie palustre. SP est utilisé préférentiellement lors des visites prénatales (femmes enceintes ayant plus de 16 semaines d'aménorrhée). Il faut prescrire trois doses de TPIp séparées d'au moins un mois, trois comprimés de SP en prise unique. Efficacité largement prouvée, mais des résistances apparaissent.

Le traitement préventif intermittent chez les enfants (TPIe) réduit la prévalence de l'infection palustre. Dans les zones de forte transmission, 3 doses de SP sont recommandées en TPI en même temps que les vaccinations systématiques. De plus, en 2012, l'OMS a recommandé la chimiothérapie saisonnière comme stratégie complémentaire de prévention antipaludique pour le Sahel. Cette stratégie prévoit l'administration d'un traitement d'un mois d'amodiaquine et de SP à tous les enfants de moins de 5 ans pendant la saison de forte transmission.

3.6.4 Vaccination anti palustre

Un des buts de la Malaria Vaccine Initiative (MVI), sponsorisée par la Fondation Bill-et-Malinda Gates, est de développer un vaccin antipaludique pour la décennie 2010-2020.

3.6.4.1 Le vaccin RTS, S/AS01

Qui est le seul à avoir atteint la phase 3, empêche la survenue d'un grand nombre de cas de paludisme clinique pendant une période de 3 à 4 ans chez les jeunes nourrissons et les enfants lorsqu'il est administré avec ou sans une dose de rappel. Son efficacité a été améliorée par l'administration d'une dose de rappel chez ces deux catégories d'âge. Dans la tranche d'âge 5-17 mois, deux problèmes ne sont pas résolus :

- d'une part, les effets indésirables : des convulsions fébriles ont été identifiées et il y a eu une augmentation significative du nombre de cas de méningites d'étiologies diverses et de paludisme cérébral dans le groupe RTS,S/ AS01 par rapport au groupe témoin ;
- d'autre part, le vaccin comporte 4 doses et le problème est de l'intégrer aux programmes nationaux de vaccination.

En 2015, l'Agence européenne du médicament a rendu un avis favorable pour utiliser le vaccin RTS,S/AS01 (Mosquirix®) en Afrique, qui est un vaccin contre le paludisme et l'hépatite virale B, le «S» situé après la virgule désignant l'antigène HBs.

L'OMS a confirmé le 17 novembre 2016 que le vaccin RTS,S/AS01 sera déployé en Afrique subsaharienne, dans le cadre de projets pilotes dès 2018. Toutefois, ce vaccin n'étant que partiellement efficace, viendra renforcer les mesures de prévention, de diagnostic et de traitement recommandées par l'OMS, auxquelles il ne se substituera pas. Le Fonds mondial a approuvé une enveloppe de 15 millions US\$ pour les essais pilotes du vaccin.

3.6.4.2 Le candidat vaccin GAP3KO

Est un vaccin élaboré à partir de parasites désactivés génétiquement dépourvus de trois gènes spécifiques leur permettant d'infecter leur hôte, mais restant vivants dans le vaccin ainsi atténué, de manière à stimuler une réponse immunitaire suffisante. Après administration d'une dose unique, les 10 volontaires ont développé des anticorps, sans développer le paludisme (essai de phase I). Puis les anticorps développés ont été transfusés et sont parvenus à bloquer l'infection dans le foie des rongeurs.(27)

4 METHODOLOGIE

4.1 Site de l'étude

L'étude s'est déroulée dans la commune rurale de Ouéléssébougou ; cercle de Kati / région de Koulikoro.

À l'origine, il s'agissait d'un hameau de culture en bordure du marigot qui le traverse d'Ouest en Est. Ouéléssébougou (wéressebougou) a été créé au 18e siècle plus précisément vers 1700. Il s'appelait alors Farada qui signifie en langue bamanan bord du marigot. Son fondateur s'appelait Solo qui habitait à Seguessouna à 3km au Sud de Farada. La zone était giboyeuse et la terre était très fertile. Il pratiquait la chasse et l'agriculture. Il fut rejoint par son neveu Wéréssé à Farada. Le Hameau grandissait et prenait l'allure de village suite à l'arrivée d'autres parents. Ses habitants décidèrent de lui donner le nom de son fondateur. Ce dernier céda à Wéréssé la charge de diriger le village car plus âgé que lui. Ainsi le hameau Farada prend le

nom Wéressebougoumais avec les déformations linguistiques ce nom est devenu Ouélessébougou. Cette commune rurale compte 44 villages.

4.1.1 Situation

Ouélessébougou est le nom d'une région subsaharienne au Mali, en Afrique de l'Ouest. Située dans la partie sud-ouest du pays, à environ 80 km de Bamako sur la route nationale N°7 (RN7), la commune rurale de Ouélessébougou compte 44 villages couvrant environ 1.118 kilomètres carrés. Elle est limitée au Nord par la commune de Dialakoroba, au Sud par la commune de Kéléya, à l'Est par la commune de SanankoroDjitoumou 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.

4.1.2 Population

La Commune rurale de Ouélessébougou compte environ 50.335 habitants (enquête RGPH, 2009) à dominance jeune. Le taux de natalité est élevé et le taux de mortalité l'est moins grâce à l'action dynamique des services de santé. Un Centre de Sante 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 ». Les principales religions pratiquées sont l'Islam, le Christianisme et l'Animisme avec un taux de 90% de musulmans, 7% de catholiques, 2% de protestants et 1% d'animistes.

4.1.3 Activités socio-économiques et culturelles

L'agriculture et l'élevage constituent les principales activités. L'artisanat et le commerce sont également développés. La pêche est pratiquée le long du fleuve Niger. Elle est l'activité principale des Bozos, des Somonos et d'autres ethnies riveraines du fleuve.

4.1.4 Climat et hydrographie

Le climat est de type soudanais. Deux saisons déterminent son climat : la saison sèche Novembre pour finir Juin avec des températures variantes entre 30 et 38° C ; la saison pluvieuse qui s'étend de Juin à Octobre avec des précipitations atteignant 1.000 mm en moyenne. Les parties Ouest et Sud de cette commune sont irriguées par le fleuve Niger et son affluent le Sankarani. Il existe également de nombreux marigots généralement secs en saison sèche.

4.1.5 Infrastructures et équipements

Sur le plan administratif on peut citer entre autres : la sous-préfecture, la Mairie, la Gendarmerie Nationale, la police, la Douane, la Poste, l'Energie du Mali (EDM), la Banque Nationale de Développement Agricole du Mali (BNDA), Bank of Africa (BOA), l'Office de la Haute Vallée du Niger (OHVN), les sociétés de télécommunication : SOTELMA-Malitel et Orange-Mali et le Tribunal de Justice. La commune compte aujourd'hui 32 écoles publiques dont 16 premiers cycles, six seconds cycles, Sur le plan sanitaire, le District sanitaire de la commune rurale de Ouélessébougou compte 14 aires de santé. La ville de Ouélessébougou comporte un Centre de Santé de Référence (CSRéf), un Centre de Santé Communautaire (CSCCom), deux officines de Pharmacie et deux dépôts de vente de médicaments. Les activités de l'étude se sont déroulées au Centre de Santé Communautaire (CSCCom) central de Ouélessébougou principalement au centre de recherche du MRTC qui mène depuis 2008 des études sur le paludisme et d'autres maladies infectieuses. Situé dans la zone administrative de la ville, le CSCCom est composé d'un bloc comprenant : un bureau de consultations externes, une salle de dépôt de vente des médicaments, une salle de soins, une salle d'observation, deux salles de garde, une salle d'accouchement et deux salles de CPN ; Trois blocs réservés aux activités du centre de recherche MRTC, un bloc de quatre WC et une toilette, une buanderie, un incinérateur. Le CSCCom est dirigé par un Médecin qui travaille en étroite collaboration avec des techniciens de santé, une sage-femme, une infirmière obstétricienne, trois matrones, une technicienne de santé, un aide-soignant vaccinateur, un gérant du dépôt de vente des médicaments essentiels, un manœuvre et un gardien.

Le Centre de Recherche en Santé de Ouélessébougou du MRTC a été initié en 2008 sur financement de GSK et la Fondation de Bill et Melinda en collaboration avec l'Ecole d'Hygiène et de Santé Publique de Londres (London School of Hygiene and Tropical Medicine). Le centre conduit la recherche sur différents aspects du paludisme y compris l'épidémiologie, l'immunologie du paludisme ainsi que les essais cliniques sur les médicaments et stratégies de lutte contre le paludisme en collaboration avec diverses institutions comme GSK, LSHTM, NIAID/NIH, Université de Californie à San Francisco aux USA, Médecins Sans Frontières en France.

L'équipe est composée de médecins, de pharmaciens, des biologistes, des sages-femmes des infirmiers, des gestionnaires de données et des étudiants et stagiaires ainsi que du personnel de soutien (chauffeurs, manœuvres, gardiens, etc..). L'équipe travaille en étroite collaboration avec le centre de santé communautaire et le centre de santé du district de Ouélessébougou.

La transmission du paludisme à Ouélessébougou est endémique et saisonnière. Le paludisme constitue la première cause de consultations. Le taux d'incidence des accès palustres était de deux épisodes par enfant et par an, la prévalence du paludisme à *P. falciparum* était de 50% chez les enfants âgés de moins de 5 ans au cours de la saison de transmission 2014 (28).

4.2 Type d'étude

Primo, il s'agissait d'une enquête transversale évaluant la prévalence de l'infection palustre chez les femmes enceintes à Ouélessébougou.

Ensuite d'une étude prospective évaluant les réponses in vivo à la SP des parasites du paludisme chez les femmes enceintes présentant une infection palustre asymptomatique à Ouélessébougou.

4.3 Période d'étude :

L'enquête transversale (étude mère) s'est déroulée du 23 au 31 octobre 2019, et l'étude prospective (In Vivo) s'est déroulée du 23 octobre au 27 novembre 2019.

4.4 La taille de l'échantillon et la durée de l'étude

L'enquête transversale s'est portée sur 320 femmes enceintes choisies au hasard en utilisant une méthode d'échantillonnage aléatoire simple à partir de la liste de recensement mise à jour. Elle a duré 9 jours, (23 octobre au 31 octobre 2019).

Tandis que l'étude d'observation s'est déroulée du 23 octobre au 27 novembre 2019 avec 7 visites de suivi par participant (J0, J2, J7, J14, J21, J28) portant sur un total de 36 femmes enceintes asymptomatiques présentant une infection palustre à la goutte épaisse.

4.5 Critères d'inclusion

Était inclus dans notre étude :

Pour l'évaluation de la prévalence du paludisme

- Les femmes enceintes de n'importe quel âge et à n'importe quel âge de la grossesse
- Les participantes de l'étude ayant donné un consentement libre et éclairé

Pour l'évaluation d'étude d'observation

- Absence de fièvre ou d'antécédent de fièvre dans les dernières 24 heures (fièvre définie comme température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$)

- Les participantes de l'étude ou le parent\ tuteur qui comprend l'étude et est en mesure de donner le consentement éclairé
- Présence de formes asexuées de *P. falciparum*
- Aucun traitement avec un antipaludique dans les 7 jours précédents
- Absence d'antécédents d'allergie à la SP
- Être disponible pour le suivi
- Femme enceinte à partir du 2^e trimestre

4.6 Critères de non inclusion

- La résidence temporaire dans la zone d'étude
- Les conditions qui selon l'avis de l'investigateur pourront diminuer la capacité de la participante de comprendre l'étude ou de se conformer aux procédures de l'étude.

4.7 Variables

4.7.1 Variables mesurées

4.7.1.1 Variables cliniques

- l'âge de la femme enceinte ;
- le nombre de grossesse y compris l'actuelle ;
- le nombre d'avortement de prématuré et de mort-né
- la notion d'antécédent de fièvre pendant cette grossesse ;
- la température de la femme ;
- l'utilisation de moustiquaire imprégnée pendant cette grossesse ;
- la prise de SP en prophylaxie pendant cette grossesse ;
- le nombre de visite à la CPN et la date de la dernière visite ;
- l'âge de la grossesse.

4.7.1.2 Variables biologiques

- le taux d'hémoglobine ;
- la parasitémie périphérique ;
- l'espèce du plasmodium ;
- Le TDR (positif, ou négatif)

4.7.2 Techniques d'études des variables mesurées :

4.7.2.1 Variables cliniques :

- ❖ **Matériels :** le travail a été effectué au centre d'étude avec les matériels suivants :

Bancs, chaises, registre de consultation, fiches de suivi clinique, liste de recensement de toute la population, fiches d'enquête, stylos noirs, thermomètres électroniques, stéthoscope, tensiomètre, pèse-personne, alcool à 90°C, coton hydrophile, gants, seringues, et des médicaments (antipaludiques, antibiotiques, antiémétiques, antipyrétiques, antidiarrhéiques, anticonvulsivants).

❖ **Variables cliniques :** Ces variables étaient notées sur les fiches d'enquête à chaque visite.

L'étude clinique comporte :

- l'interrogatoire à la recherche des signes ou symptômes du paludisme tels que : la notion de fièvre, les nausées, les céphalées, les vomissements, la diarrhée, les douleurs abdominales, la convulsion et le coma.

- l'interrogatoire portant sur : Le nombre de grossesse, nombre d'accouchement, nombre d'avortement et à quel trimestre, date des dernières menstruations, la prise de SP et la date de la prise.

Un examen physique avec :

- la prise de la température axillaire à l'aide d'un thermomètre électronique : il y a fièvre quand cette température atteint ou excède 37,5°C

- l'examen des conjonctives et des paumes des mains à la recherche d'une anémie ou d'un ictère

- l'examen pulmonaire en cas de signes pulmonaires à l'interrogatoire

- le poids corporel pris à l'aide des pèse-personnes

4.7.2.2 Variables biologiques :

❖ **Gouttes épaisses**

Matériels utilisés : Au cours de notre étude nous avons utilisé les matériels suivants pour la confection de la goutte épaisse : Lames porte-objet, vaccinostyles stériles, alcool à 90°C, coton hydrophile, marqueur indélébile, boîtes de collection type OMS, bacs de coloration, éprouvettes graduées de, râtelier, chronomètre, huile d'immersion, solution de Giemsa, eau distillée, microscope optique binoculaire, crayon de papier.

✓ **Mode opératoire :**

La goutte épaisse a permis de déterminer l'espèce, le stade de développement du parasite et la charge parasitaire. Il 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 goutte était enlevée avec du coton sec. La deuxième goutte était déposée au milieu de la lame dégraissée.

La goutte était ensuite étalée avec le bord d'une seconde lame. Les gouttes épaisses réalisées étaient ensuite conservées dans les boîtes de collection à l'abri de la poussière et des mouches.

❖ **Frottis mince :**

Les frottis ont été effectués pour la détermination des espèces ainsi que celle des différents stades de développement des plasmodies.

✓ **Mode opératoire :**

On a recueilli une goutte de sang de 10 µl environ en la mettant délicatement en contact avec une extrémité de la lame d'étalement portant la goutte épaisse. On tient la lame d'une main et de l'autre on pose le bord parfaitement lisse d'une autre lame (lame rodée) juste devant la goutte de sang, de telle sorte à avoir un angle de 45° environ de la première. On fait glisser la lame rodée jusqu'à ce qu'elle touche la goutte de sang. On laisse la goutte s'étaler tout le long du bord de la lame rodée puis, on la pousse jusqu'au bout de la lame d'étalement d'un mouvement doux et régulier.

❖ **Coloration :**

Après la fixation du frottis mince par le méthanol et séchage des gouttes épaisses et FM les lames ont été disposées dans un bac de coloration où elles ont été totalement immergées pendant 17 minutes dans une solution de Giemsa diluée à 10%. Les lames ont ensuite été retirées de cette solution et immédiatement rincées à l'eau propre puis disposées sur le râtelier pour être à nouveau séchées.

❖ **Lecture :**

Maintenant que sur la lame la goutte épaisse est colorée et séchée, on a déposé une goutte d'huile d'immersion. Ensuite, la lame est portée au microscope optique et examinée à l'objectif 100. Le comptage des parasites et des leucocytes se fait de champ en champ. Il a commencé par l'observation du premier parasite dans le champ visionné et finit lorsqu'on atteignait 200 leucocytes. Les parasites ont été comptés en même temps que les leucocytes. La densité parasitaire a été évaluée par la formule suivante : $D = n \times 8000/200$ avec D = densité parasitaire en nombre de parasites/mm³ de sang. n = nombre de parasites comptés. 7500 = moyenne leucocytaire dans un mm³ de sang 200 = nombre de leucocytes comptés.

❖ **Dosage du taux d'hémoglobine :**

✓ **Matériels utilisés :**

Alcool à 90°, vaccinostyles stériles, coton hydrophile, micro cuvette, hémoglobinomètre (Hemocue®), piles.

✓ **Mode opératoire :**

La détermination du taux d'hémoglobine était réalisée en utilisant un hémoglobinomètre (Hemocue®). Il 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 goutte était enlevée avec du coton sec. Après une goutte de sang est mise dans une microcuvette placée dans l'hémoglobinomètre. Celui-ci affichait automatiquement le taux d'hémoglobine sur l'écran.

❖ **Test de Diagnostic Rapide (TDR)**

✓ **Matériels utilisés :**

Outre le sang prélevé, Nous avons eu besoin de l'alcool à 90°, vaccinostyles stériles, coton hydrophile, marqueur indélébile des tests, la solution tampon (buffer), des pipettes compte-goutte (10 uL), tous fournis par le fabricant.

✓ **Principe du TDR**

C'est un test immuno-chromatographique qui permet de détecter la **HRP2** de *P. falciparum* dans le sang total d'un patient à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques fixés sur une membrane en plastique.

✓ **Mode opératoire :**

- Respecter les précautions universelles en matière de manipulation des produits biologiques (port des gants, blouses...)
- Vérifier la non altération du sachet d'emballage du test
- Vérifier la date de péremption
- Sortir la cassette de son emballage
- Etiqueter au numéro qui correspond à celui de l'échantillon à analyser
- A l'aide de la pipette compte-goutte ou d'une micropipette, prélever environ, 5ul de sang total puis verser dans le puits (S).
- Ajouter aussitôt 4 gouttes de tampon en maintenant le tube verticalement. (Éviter la formation des bulles d'air)
- Attendre au plus 15 minutes la migration du mélange le long de la membrane du test, puis lire la réaction et interpréter le résultat.

✓ **Interprétation des résultats.**

- **Résultats Valides** : Apparition d'un trait rouge à la zone de contrôle (C)
- **Test Positif (+)** : En plus du trait (C) apparition d'un trait intensité (faible à fort) dans la zone (T) ; soit 2 traits.
- **Test Négatif (-)** : seulement le trait (C) apparaît

- Résultats invalides : Pas de trait rouge à la zone contrôle (C) quel que soit ce qui se passe dans la zone (T) : Refaire le test en utilisant une autre cassette.

4.8 CONSIDERATIONS ETHIQUES :

Cette recherche a été menée en conformité avec le protocole, les bonnes pratiques cliniques (GCP) des lignes directrices et toutes les exigences réglementaires applicables. Une copie du protocole, du formulaire de consentement éclairé et tout autre document qui devait être remis aux participants de l'étude ont été approuvés par les comités d'éthique (CE) de la FMOS et FAPH et celui du NIAID. Nous avons obtenu le consentement communautaire ; le consentement individuel éclairé de toutes les participantes et le consentement parental pour les mineures enceintes Age <15 ans. La confidentialité a été garantie par l'utilisation d'un numéro d'identification, l'arrangement des dossiers dans une armoire fermée à clé accessible seulement aux investigateurs de l'étude.

4.9 Procédures de l'étude

Avant l'enquête transversale une mise à jour de la liste de recensement a été réalisée. L'Enquête transversale de l'infection palustre envisageait environ 330+/-10 femmes enceintes choisies au hasard en utilisant une méthode d'échantillonnage aléatoire simple à partir de la liste de recensement mise à jour dans la zone d'étude.

Dans chaque village le travail se déroulait au niveau de 4 postes :

4.9.1 Poste d'identification :

Il était tenu par un guide et un investigateur, qui prenaient le consentement éclairé individuel ou le papier de contact avec les participantes sur lequel est écrit leur numéro de randomisation, leurs noms et prénoms. Ensuite les participantes étaient orientées au poste suivant.

4.9.2 Poste clinique :

À ce poste, l'identité de la participante était vérifiée avant tout par un clinicien de l'équipe, puis il procédait à un examen physique, mesure du poids, de la température et le pouls puis à l'interrogatoire

4.9.3 Poste de prélèvement :

Ce poste était occupé par un biologiste chargé de la confection de la goutte épaisse, du frottis mince, des confettis, des tests de diagnostic rapide du paludisme (TDR) Pour les participantes symptomatiques et à la mesure du taux d'hémoglobine par un échantillon de sang par piqûre au doigt. Il tenait aussi une feuille de paillasse sur lequel il portait les résultats.

4.9.4 Poste d'administration :

La SP a été donnée au niveau de ce poste à toutes les femmes enceintes en bonne santé enrôlées au cours des deuxièmes et troisièmes trimestres de la grossesse et n'ayant pas reçu la SP au cours du dernier mois.

Les résultats de la goutte épaisse et du frottis mince n'étaient pas immédiatement disponibles pour les soins cliniques, donc le diagnostic du paludisme par les Tests de Diagnostiques Rapides (TDR) a été réalisé pour les participantes qui avaient des symptômes évocateurs du paludisme. Les sujets avec TDR positifs ont reçu le traitement antipaludique gratuitement.

La clairance parasitaire a été surveillée chez les femmes enceintes présentant une infection palustre asymptomatique à la goutte épaisse (par microscopie) aux jours 2, 3, 7, 14, 21 et 28 de l'administration. Pendant le suivi, l'évaluation comprenait un examen clinique avec mesure de la température, une collecte d'échantillons de sang par piqûre au doigt pour la confection de la goutte épaisse et du spot de sang sur papier filtre. Les femmes étaient invitées à retourner au centre de santé à tout moment pendant les 28 jours de suivi si elles ne se sentaient pas bien. Des cliniciens étaient disponibles au centre de santé pour fournir des soins médicaux pendant le suivi. Le TDR et/ou la goutte épaisse et un spot de sang papier filtre étaient réalisés chez des femmes avec une fièvre ou une notion de fièvre. Les cas d'échec thérapeutique précoce ou tardif à la SP étaient traités avec la quinine ou les CTA

5 RESULTATS

Du 23 octobre au 27 novembre 2019, 320 femmes enceintes ont été recrutées pour une enquête transversale dans le district sanitaire de Ouélessébougou.

Un total de 36 femmes (11,25%) avec paludisme asymptomatique au moment du recrutement ont reçu un TPI à la SP et ont été suivies pendant 28 jours. Les femmes ont eu sept (7) visites au cours desquelles le dépistage du paludisme (par microscopie) a été effectué.

5.1 Caractéristiques sociodémographiques des participantes :

Tableau 3 : Répartition des Femmes enquêtées par tranche d'âge

Tranche d'âge	n	%	Cum
15-19 ans	81	25,9	25,9
20-24 ans	97	31,0	56,9

25-29 ans	68	21,7	78,6
30-34 ans	41	13,1	91,7
35-44 ans	26	8,3	100,0
Total	313	100,0	

L'analyse de ce tableau nous montre que la tranche d'âge 20-24ans était prédominante avec 31%. Ce résultat est similaire à celui de Traoré. A au CSREF CI, en 2008 a Bamako au Mali, qui a trouvé une prédominance de 32% dans la même tranche d'âge(29).

Tableau 4 : Répartition des Femmes enquêtées par zone d'habitation

Zone	n	%	Cum
Rurale	135	42,2	42,2
Semi urbaine	185	57,8	100,0
Total	320	100,0	

Plus de la moitié de notre population d'étude soit 57.8% résidaient à la zone semi-urbaine. Ce résultat est comparable à celui de Kaya. M à Ouélessébougou au Mali qui trouve une prédominance de 63.0% en 2010-2013.(30).

5.2 Caractéristiques cliniques et obstétricales

Tableau 5 : Répartition des Femmes enquêtées selon le nombre de parturition

Gestité	n	%	Cum
Primigeste	67	20,9	20,9
Sécondigeste	65	20,3	41,3
Multigeste	188	58,8	100,0
Total	320	100,0	

Les multigestes étaient les plus représentées avec 58.8%. Ce résultat est similaire à celui de Kaya. M qui a trouvé 55.6% en 2010-2013 à Ouélessébougou au Mali .(30).

Tableau 6 : Répartition des Femmes enquêtées selon l'âge de la grossesse

Age de la grossesse	n	%	Cum
1^{er} trimestre	23	7,3	7,3
2^e trimestre	147	46,5	53,8
3^e trimestre	146	46,2	100,0
Total	316	100,0	

Dans notre étude, 46.2% des femmes enquêtées étaient au 3^e trimestre de leur grossesse ; 46,5% au 2^e trimestre et 7,3% au 1^{er} trimestre.

Tableau 7 : Répartition des Femmes enquêtées selon la prise de la Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP)

Prise de la SP	n	%	Cum
NON	136	43,2	43,2
OUI	179	56,8	100,0
Total	315	100,0	

Plus de la moitié soit 56.8% des femmes enquêtées avaient affirmées avoir pris au moins une dose de sulfadoxine-pyriméthamine (SP) avant l'enquête ; ce taux est inférieur à celui trouver par Mpogoro et al à l'hôpital de Geita 85,7% et supérieur à celui du centre de santé de Katoro 22,3% dans le nord-ouest de la Tanzanie (31).

5.3 Caractéristiques paracliniques

Tableau 8 : Répartition des Femmes enquêtées selon la réalisation d'un TDR

TDR	n	%	Cum
NON	219	70,9	70,9
OUI	90	29,1	100,0
Total	309	100,0	

Au cours de l'étude, on a fait un test de diagnostic rapide sur 90 gestantes soit 29.13% car elles présentaient des notions de fièvre lors de l'enquête transversale.

Tableau 9 : Répartition des Femmes enquêtées selon le résultat du TDR

Résultat du TDR	n	%	Cum
Négatif	61	69,3	69,32
Positif	27	30,7	100,0
Total	88	100,0	

L'analyse de ce tableau nous montre que 30,7% des TDR faits étaient positifs contre 69,3% de négatifs.

Tableau 10 : Répartition des Femmes enquêtées selon le résultat de goutte épaisse

Résultat du GE	n	%	Cum
Négatif	251	78,4	78,4
Positif	69	21,6	100,0
Total	320	100,0	

Sur un total de 320 femmes enquêtées, 21,6% avaient une goutte épaisse positive contre 78,4% de goutte épaisse négative.

5.4 Evaluation des facteurs de risque du paludisme chez les femmes enceintes à Ouélessébougou

Tableau 11 : Répartition des femmes enquêtées selon le résultat de goutte épaisse et la tranche d'âge

Résultat de GE	Tranche d'âge											
	15-19 ans		20-24 ans		25-29 ans		30-34 ans		35-44 ans		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Négatif	60	74,1	79	81,4	52	76,5	36	87,8	18	69,2	245	78,3
Positif	21	25,9	18	18,6	16	23,5	5	12,2	8	30,8	68	21,7
Total	81	100,0	97	100,0	68	100,0	41	100,0	26	100,0	313	100,0

Pearson chi2 = 4,9836 p = 0,29

Le taux d'infestation à *Plasmodium falciparum* a été de 25.9% (21/81), 18.6% (18/97), 23.5% (16/68), 12.2 % (5/41) et 30,8% (8/26) pour les tranches d'âge 15-19 ans, 20-24 ans, 25-29 ans, 30-34 ans et 35-44 ans respectivement.

Aucune différence statistiquement significative entre les différentes tranches d'âge n'a été observée selon le taux d'infestation palustre. ($p > 0,05$).

Tableau 12 : Répartition des femmes enquêtées selon le résultat de goutte épaisse et la zone d'habitation

Résultat de la GE	Zone					
	Rurale		Semi urbaine		Total	
	N	%	N	%	n	%
Négatif	92	68,2	159	86,0	251	78,4
Positif	43	31,9	26	14,0	69	21,6
Total	135	100,0	185	100,0	320	100,0

Pearson chi2 = 14,6172 p = 0,000

L'analyse de ce tableau nous montre une différence statistiquement significative entre les différentes zones d'habitation selon l'infection palustre chez les femmes enceintes ($p < 0,005$). Le taux d'infestation à *Plasmodium falciparum* a été de 31,9% (43/135) et de 14% (26/185) respectivement chez les femmes enceintes des zones rurales et celles de la zone semi urbaine.

Tableau 13 : Répartition des femmes enquêtées selon le résultat de goutte épaisse et le nombre de parturition

Gestité								
Résultat de la GE	Primigeste		Secondigeste		Multigeste		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Négatif	51	76,1	50	76,9	150	79,8	251	78,4
Positif	16	23,9	15	23,1	38	20,2	69	21,6
Total	67	100,0	65	100,0	188	100,0	316	100,0

Pearson $\chi^2 = 0,5035$ $p = 0,777$

Il y avait une réduction (bien que non significative, $\chi^2 = 0,5035$; $P = 0,777$) de la prévalence du paludisme à mesure que la gestité augmentait

Le taux d'infestation à *Plasmodium falciparum* a été de 23,9% (16/67), 23,1% (15/65) et 20,2% (38/188) respectivement pour les primigestes, les secondigestes et les multigestes.

Aucune différence statistiquement significative entre les différents nombres de gestité selon le taux d'infestation palustre n'a été établie ($p > 0,05$).

Tableau 14 : Répartition des femmes enquêtées selon le résultat de goutte épaisse et l'âge de la grossesse

Résultat de la GE	Âge gestationnel							
	1 ^{er} trimestre		2 ^e trimestre		3 ^e trimestre		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Négatif	16	69,6	108	73,5	150	79,8	248	78,5
Positif	7	30,4	39	26,5	38	20,2	68	21,5
Total	23	100,0	147	100,0	188	100,0	316	100,0

Pearson chi2 = 6.8659 p = 0.032

L'analyse de ce tableau indique que le taux d'infestation palustre diminue significativement au cours de la grossesse. Une variation statistiquement significative de ce taux a été observée avec respectivement 30.4% (7/23), 26.5% (39/147) et 15.1% (22/146) au **1^{er} trimestre ; 2^e trimestre et 3^e trimestre.**, $p=0,032$.

Tableau 15 : Répartition des femmes enquêtées selon le résultat de la goutte épaisse et la prise de la SP

Résultat de la GE	Prise de la SP					
	NON		OUI		Total	
	n	%	N	%	n	%
Négatif	92	67,65	154	86,0	246	78,1
Positif	44	32,35	25	14,0	69	21,9
Total	136	100,0	179	100,0	315	100,0

Pearson $\chi^2 = 15,2727$ $p = 0,000$

On observe une différence statistiquement significative dans le taux d'infection entre les femmes selon la prise de la SP. Cependant les femmes enceintes n'ayant pas pris la SP étaient plus susceptibles à l'infection palustre que celles l'ayant pris en TPIg.

5.5 Réponse in vivo de Plasmodium à la sulfadoxine-pyriméthamine (SP)

Il s'agissait d'une étude d'observation dont le médicament d'étude était la SP, administrée dans un but curatif.

Pour mesurer la clairance parasitaire, la SP a été donnée à toutes les femmes enceintes qui avaient un paludisme asymptomatique à la goutte épaisse (par microscopie) enrôlées au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse et n'ayant pas reçu la SP au cours du dernier mois. Au total 36 femmes ont été incluses dans cette étude et suivies au jour 0 (J0), J2, J3, J7, J14, J21, J28.

Des tests d'efficacité de la SP in vivo ont été réalisés en utilisant le protocole de suivi de 28 jours de l'Organisation mondiale de la santé.

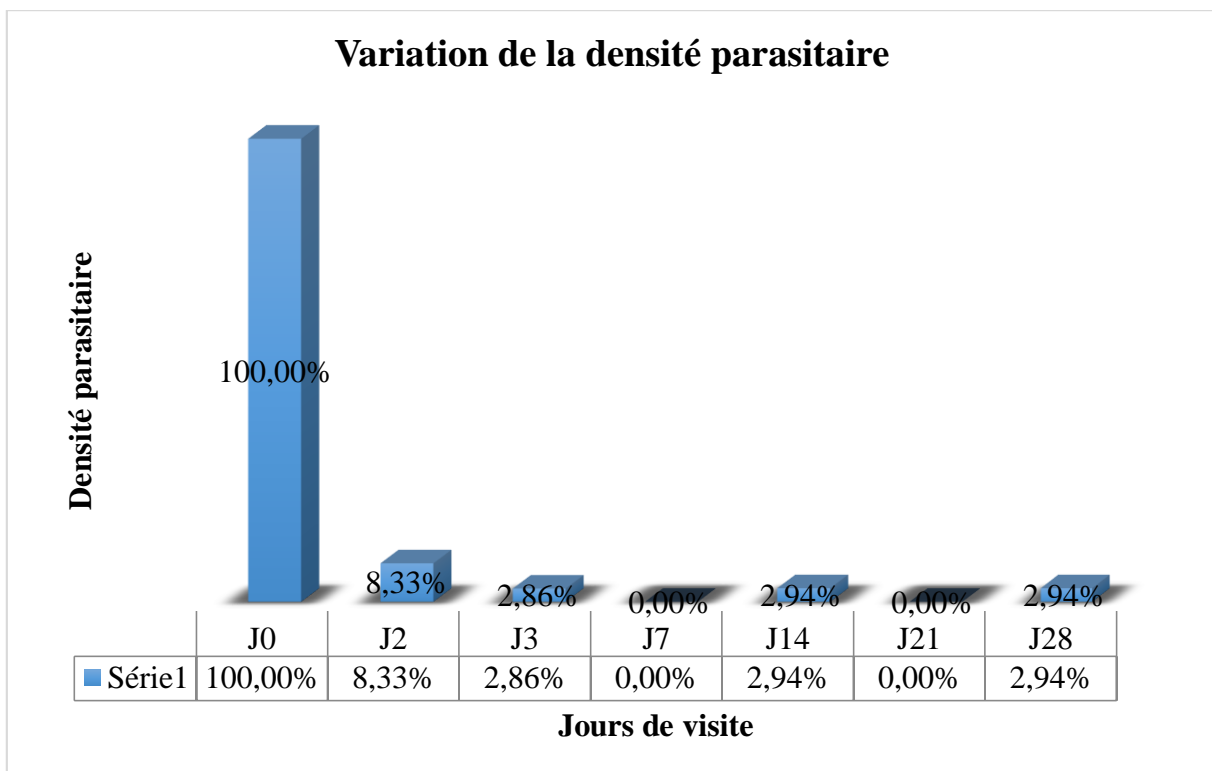


Figure 5 : L'évolution de la densité parasitaire sur 28 jours de suivi

Concernant l'évaluation de l'efficacité de la sulfadoxine-pyriméthamine, il ressort de ce graphique :

- ✓ A J0 ;100% des femmes enceintes enrôlées avaient une goutte épaisse positive à inclusion ;
- ✓ Au deuxième jour du traitement le taux de positivité était de 8.33% (3/36) ;
- ✓ Au troisième jour du traitement le taux de positivité était de 2,86% (1/35) ;
- ✓ Au 7^e et 21^{eme} jour du traitement, 100% des femmes enceintes enrôlées avaient une goutte épaisse négative ;
- ✓ Au jour 14 et 28 après TPIg-SP 2,94% (1/34) des femmes enceintes enrôlées avaient une goutte épaisse positive.

NB : Une participante a retiré son consentement au 3eme jour de la visite de suivi, Aussi une participante a manqué sa visite de J14, J21 et J28.

6 COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Notre étude s'est déroulée à Ouélessébougou, une zone de forte transmission du paludisme située à 80 km de Bamako (capitale du Mali).

Le choix de cette zone était justifié non seulement par l'endémicité intense du paludisme, de son accessibilité mais aussi grâce à une longue collaboration du MRTC avec la population.

L'étude a porté sur une population cible, vulnérable au paludisme et avait pour objectif dans un premier temps d'évaluer la prévalence du paludisme ; d'identifier les facteurs favorisant la susceptibilité de l'infection palustre pendant la grossesse ; puis de mesurer l'impact de la SP sur les réponses in vivo de *P. falciparum*.

Pour atteindre nos objectifs nous avons inclus au moment du pic de l'infection palustre (Octobre-Novembre) 320 femmes enceintes choisies au hasard dans la communauté pour évaluer le taux de prévalence du paludisme.

Un total de 36 femmes enceintes asymptomatiques avec une goutte épaisse positive lors de l'enquête transversale, n'ayant pas reçu la SP au cours du dernier mois ont été enrôlées à leur deuxième et troisième trimestre de la grossesse. La SP a été administrée pour une étude prospective enfin d'évaluer son efficacité chez ces femmes.

❖ La prévalence du paludisme pendant la grossesse

Nous avons trouvé une proportion de 69/320 femmes enceintes dont la goutte épaisse à la recherche de parasite de *Plasmodium falciparum* était positive, soit une prévalence de 21,6 %. *Plasmodium falciparum* était la seule espèce identifiée parmi les *Plasmodium* isolés. Des études antérieures menées : dans notre site (Ouélessébougou) par Kaya.M chez les femmes enceintes, du 23 novembre 2010 au 31 décembre 2013 (30) ; dans le village de Faladiè (Kati) au Mali du Juin 2003 à mai 2004 par DABO.CAT (32) ont montré des prévalences deux fois supérieures à la nôtre, respectivement 43,7% et 44% et une autre menée à Bandiagara au Mali par A.Dicko et al. a montré une prévalence de 28,1% (33)

Notre taux est comparable à celui de Mlle N.Kodio qui trouve 19,4% de juin 2006 à février 2007 au CSCOM de Sangha au Mali (34).

Mais il est aussi supérieur à celui de Kanoute.B de décembre 2004 à mars 2005 au CSCOM de Banconi Bamako Mali (35) et celui de Yalewayker Tegegne et al. qui a trouvé en août 2018 12,72% en Ethiopie (36).

Ces différences pourraient 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 (pic de la saison de transmission dans notre cas) ; l'absence d'urbanisation d'autre part.

❖ Les facteurs favorisant le paludisme à *P. falciparum* pendant la grossesse

L'analyse de nos résultats laisse apparaître le fait que certains facteurs seraient associés à la susceptibilité de l'infection palustre pendant la grossesse :

➤ La zone d'habitation

Nous avons constaté qu'il y avait une différence statistiquement significative entre les lieux d'habitations en termes d'infection. Le risque évoluait progressivement de la périphérie vers la zone semi urbaine ($p < 0,000$). Nous avons obtenu des prévalences de 14 % et 31,9 % respectivement pour la zone urbaine et les villages périphériques. Ce constat avait été fait par d'autres auteurs. Ainsi, Dicko et al. ont mis en évidence une différence importante entre la zone rural et la zone urbaine de Bandiagara au Mali(33). Kaya.M a également relevé des taux de prévalence différents entre la zone rurale et urbaine de Ouélessébougou au Mali (30).

➤ L'Age gestationnel

On a constaté une diminution statistiquement significative (Pearson $\chi^2 = 6.8659$ $p = 0.032$) au cours des différents trimestres de la grossesse 30.4% au 1^{er} trimestre, 26.5% au 2^{em} trimestre et 15.1% au 3^{em} trimestre. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que le programme de traitement préventif intermittent débute à partir du deuxième trimestre de la grossesse ou la visite prénatale non précoce des femmes. Le même constat a été fait par Coulibaly et al. Dans deux enquêtes transversales en mai et l'autre en décembre 2003 dans le district sanitaire de Boromo, à l'ouest du Burkina Faso (37)

➤ La notion de prise de la SP

Nous avons trouvé à l'instar d'autre étude(38) (39) que la prise de la SP réduisait de façon significative la transmission de l'infection. ($p=0,00$). Ainsi nous avons trouvé que les plus touchées par le paludisme étaient les femmes n'ayant pas reçu la SP pendant leur grossesse avant l'enquête 32.35% contre 14.0%) pour les femmes enceintes ayant reçu la SP au moins une fois avant l'enquête.

En revanche, dans cette étude aucune relation entre les facteurs ci-dessous et la susceptibilité de l'infection palustre pendant la grossesse n'a été établie :

➤ L'âge des participantes

Le groupe d'âge des 35-44 ans avait le taux d'infection le plus élevé (30,8 %). Il n'y avait cependant pas de différence statistiquement significative (Pearson $\chi^2 = 4,9836$ $p = 0,29$) dans la parasitémie entre les différents groupes d'âge.

Par contre selon une étude menée chez les femmes enceintes du district de Sherkole, état régional de Benishangul Gumuz, ouest de l'Éthiopie l'âge de la femme s'est avéré être significativement associé à l'infection palustre. Les mères plus âgées se sont avérées moins susceptibles de développer une infection palustre. (40)

➤ La gestité.

Les primigestes avaient le taux d'infection le plus élevé (23,9 %). Cependant il n'y avait pas de différence significative statistiquement (Pearson $\chi^2 = 0,5035$ $p = 0,777$).

Gontie et al. ont contrairement trouver a Sherkole, état régional de Benishangul Gumuz, ouest de l'Éthiopie une association significative entre la gestité et l'infection palustre.(40)

❖ L'efficacité de la Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP)

La réponse in vivo de *P. falciparum* à la SP a été étudiée chez des porteuses de *P. falciparum* asymptomatiques suivi pendant 28 jours après administration de la SP.

Le suivi parasitologique après traitement nous a permis de constater une forte diminution du portage du *P. falciparum* après administration de la SP.

Le protocole standard de l'OMS de 28 jours a été appliqué pour évaluer l'efficacité thérapeutique de la SP chez 36 femmes enceinte atteintes de paludisme asymptomatique.

Seulement au deuxième jour du traitement le taux de porteur de parasites était de 8.33% (3/36) ; Au troisième jour du traitement le taux de porteur de parasites était de 2.86% (1/35) ;

Dans cette étude, la clairance de la parasitémie était de 100% à J7 et J21. Cependant une étude menée sur la SLP/AQ (Sulfalène/Pyriméthamine/Amodiaquine) et AL (artémether/lumefantrine) par Kanté. O au Mali (Sotuba, Kambila) la totalité des gouttes étaient négatives au bout de 72 h(41).

Par contre nos résultats sont comparables à ceux de Bamadio.A dans trois villages et une ville (Faladjè, Kollé, Pongonon et Bandiagara (42).

La sulfadoxine-pyriméthamine a conservé son efficacité dans l'élimination des parasites chez les femmes enceintes qui avaient des infections paludéennes asymptomatiques. Il ressort à la fin des suivis, à J28 selon les résultats de la goutte épaisse que la quasi-totalité des femmes enceintes soit 97.06 (33/34) avaient une goutte épaisse négative, cependant ce taux est inférieur à ceux obtenus par Mahamar. A à Djoliba, Siby et Oueléssébougou dans le cercle de Kati au

Mali, et de Diourte et al, (1995) à Sotuba qui rapportaient respectivement 100% de 99% d'efficacité parasitologique (43)(44). Ces différences avec nos résultats pourraient s'expliquer par des approches méthodologiques différentes.

Tout Ceux-ci prouvent qu'au-delà de son efficacité dans la prévention du paludisme pendant la grossesse, la SP est aussi efficace dans le traitement curatif du paludisme asymptomatique à *P. falciparum* chez les femmes enceintes.

Les principales limites de notre travail étaient :

La densité parasitaire périphérique dans notre étude a été déterminée à l'aide d'un microscope. Cependant, certaines parasitémie périphériques peuvent rester en dessous du seuil de détection par le microscope (infections submicroscopiques).

Une petite taille d'échantillon,

Nos résultats obtenus couvrent une période bien déterminée de l'année, au moment du pic de l'infection palustre (Octobre-Novembre).

L'indistinction des recrudescences des nouvelles infections dans l'étude d'efficacité de la sulfadoxine-pyriméthamine

7CONCLUSION

Malgré le recul du paludisme suite aux différentes stratégies mondiales d'éradication en particulier pendant la grossesse, cette maladie infectieuse multifactorielle reste un immense fardeau de santé publique et demeure toujours l'infection la plus fréquente au cours de la grossesse à l'échelle mondiale.

Au terme de cette étude il en ressort que la prévalence du paludisme sur grossesse est estimée à 21,6%. Les gestantes en début de grossesse, les gestantes résidentes des zones rurales et celle n'ayant pas pris la SP sont plus susceptibles à l'infection palustre.

Les résultats de cette étude ont prouvé que la SP est partiellement efficace dans le traitement des cas de paludisme asymptomatique et surtout dans le TPIg a Ouélessébougou. Néanmoins, la recherche sur les schémas thérapeutiques TPIp non-SP devrait se poursuivre. L'évaluation de cette combinaison mérite d'être faite dans d'autres zones endémiques de paludisme et de façon répétée pour une surveillance continue de son efficacité. A défaut de vaccination, il est fondamental de bien faire respecter le TPIg.

8RECOMMANDATIONS

❑ A la population :

Encourager la femme enceinte à se rendre à la clinique prénatale le plus tôt possible au début de la grossesse, puis comme recommandé par la suite.

Aux habitants de la zone rurale de se débarrasser des gîtes larvaires utilisés par les moustiques.

❑ Aux autorités sanitaires et aux chercheurs :

Mener des études répétées de surveillance de l'efficacité de la SP dans les zones d'endémie palustre.

9 REFERENCES

1. GENTILINI. Médecine tropicale - 6e édition. Lavoisier; 2012. 1334 p.
2. Paludisme [Internet]. [cité 5 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
3. Ta TH, Hisam S, Lanza M, Jiram AI, Ismail N, Rubio JM. First case of a naturally acquired human infection with *Plasmodium cynomolgi*. *Malar J*. 24 févr 2014;13:68.
4. World malaria report 2020 [Internet]. [cité 11 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240015791>
5. World malaria report 2019 [Internet]. [cité 4 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/world-malaria-report-2019>
6. FR358.pdf [Internet]. [cité 20 août 2021]. Disponible sur: <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/FR358/FR358.pdf>
7. MESSAGE DU MSHP A L'OCCASION E LA CELEBRATION DE LA JOURNEE MONDIALE DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME [Internet]. [cité 5 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.sante.gov.ml/index.php/actualites/item/3115-message-du-mshp-a-l-occasion-e-la-celebration-de-la-journee-mondiale-de-lutte-contre-le-paludisme>
8. quantification-intrants-paludisme-Mali-2014-2018.pdf [Internet]. [cité 5 juill 2020]. Disponible sur: <https://remed.org/wp-content/uploads/2017/03/quantification-intrants-paludisme-Mali-2014-2018.pdf>
9. 08M291.pdf [Internet]. [cité 5 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.kenya.net/fmpos/theses/2008/med/pdf/08M291.pdf>
10. Toure YT, Université Paul Cézanne (Aix-Marseille), Faculté des sciences et techniques de Saint-Jérôme. Génétique écologique et capacité vectorielle des membres du complexe *Anophèles gambiae* au Mali. [S.l.]: [s.n.]; 1985.
11. FR286.pdf [Internet]. [cité 5 juill 2020]. Disponible sur: <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/FR286/FR286.pdf>
12. OMS | Des vies en danger: le paludisme pendant la grossesse [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 5 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/features/2003/04b/fr/>
13. OMS | Le paludisme chez les femmes enceintes [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 5 juill 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/malaria/areas/high_risk_groups/pregnancy/fr/
14. MIP Reference Manual_ANC_Fr.pdf [Internet]. [cité 3 juill 2020]. Disponible sur: http://reprolineplus.org/system/files/resources/MIP%20Reference%20Manual_ANC_Fr.pdf
15. OMS | Traitement préventif intermittent du paludisme (TPI) pour les femmes enceintes [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 2 juill 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/malaria/areas/preventive_therapies/pregnancy/fr/
16. Essiben F, Foumane P, de Nguefack MAT, Eko FE, Njotang PN, Enow RM, et al. Facteurs prédictifs de l'échec du Traitement Préventif Intermittent du paludisme à la sulfadoxine – pyriméthamine (TPIp-SP) dans une population de femmes enceintes à Yaoundé. *Pan Afr Med J* [Internet]. 31 mars 2016 [cité 5 juill 2020];23. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4894739/>
17. Cox FE. History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. *Parasit Vectors*. 1 févr 2010;3:5.
18. IO3_Malaria_FR.pdf [Internet]. [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: https://zoeproject.eu/documents/study/IO3_Malaria_FR.pdf
19. Autino B, Noris A, Russo R, Castelli F. Epidemiology of malaria in endemic areas. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2012;4(1):e2012060.

20. Mouchet J, éditeur. Biodiversité du paludisme dans le monde. Montrouge: Libbey [u.a.]; 2004. 428 p.
21. WHO_CDS_CPE_SMT_2000.4_Rev.1_PartieI_fre.pdf [Internet]. [cité 3 juill 2020]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67398/WHO_CDS_CPE_SMT_2000.4_Rev.1_PartieI_fre.pdf;jsessionid=D38564DA2C4995D3B084EAC24953224A?sequence=1
22. Mens PF, Bojtor EC, Schallig HDFH. Molecular interactions in the placenta during malaria infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* oct 2010;152(2):126-32.
23. Jagannathan P. How does malaria in pregnancy impact malaria risk in infants? *BMC Med.* 20 2018;16(1):212.
24. PLAN STRATEGIQUE DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME 2007-2011. :47.
25. Ngobiri NC, Oguzie EE, Oforka NC, Akaranta O. Comparative study on the inhibitive effect of Sulfadoxine–Pyrimethamine and an industrial inhibitor on the corrosion of pipeline steel in petroleum pipeline water. *Arabian Journal of Chemistry.* 1 nov 2019;12(7):1024-34.
26. ropfansi.pdf [Internet]. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: <https://apps.medicines.org.au/files/ropfansi.pdf>
27. paludisme.pdf [Internet]. [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: <http://medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.pdf>
28. Dicko A, Diallo AI, Tembine I, Dicko Y, Dara N, Sidibe Y, et al. Intermittent Preventive Treatment of Malaria Provides Substantial Protection against Malaria in Children Already Protected by an Insecticide-Treated Bednet in Mali: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *PLOS Medicine.* 1 févr 2011;8(2):e1000407.
29. 08M223.pdf [Internet]. [cité 12 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.kenya.net/fmpos/theses/2008/med/pdf/08M223.pdf>
30. Barry DA. Président : Pr Mouctar DIALLO. :97.
31. Mpogoro FJ, Matovelo D, Dosani A, Ngallaba S, Mugono M, Mazigo HD. Uptake of intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine for malaria during pregnancy and pregnancy outcomes: a cross-sectional study in Geita district, North-Western Tanzania. *Malaria Journal.* 24 nov 2014;13(1):455.
32. 05M72.pdf [Internet]. [cité 16 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.kenya.net/fmpos/theses/2005/med/pdf/05M72.pdf>
33. Dicko A, Mantel C, Thera MA, Doumbia S, Diallo M, Diakité M, et al. Risk factors for malaria infection and anemia for pregnant women in the Sahel area of Bandiagara, Mali. *Acta Trop.* déc 2003;89(1):17-23.
34. Kodio PMN. Paludisme et grossesse sur le plateau Dogon en zone sahélienne au Mali : Cas du CSCOM de Sangha. :127.
35. 07M16.pdf [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.kenya.net/fmpos/theses/2007/med/pdf/07M16.pdf>
36. Tegegne Y, Asmelash D, Ambachew S, Eshetie S, Addisu A, Jejaw Zeleke A. The Prevalence of Malaria among Pregnant Women in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. Vol. 2019, *Journal of Parasitology Research.* Hindawi; 2019 [cité 28 déc 2020]. p. e8396091. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/jpr/2019/8396091/>
37. Coulibaly SO, Gies S, D'Alessandro U. Malaria Burden among Pregnant Women Living in the Rural District of Boromo, Burkina Faso [Internet]. *Defining and Defeating the Intolerable Burden of Malaria III: Progress and Perspectives: Supplement to Volume 77(6) of American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 2007 [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1709/>
38. Mamady MK. Présentée et soutenue publiquement le 1er / avril /2015 devant la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie par : :126.

39. Agyeman YN, Newton SK, Annor RB, Owusu-Dabo E. The Effectiveness of the Revised Intermittent Preventive Treatment with Sulphadoxine Pyrimethamine (IPTp-SP) in the Prevention of Malaria among Pregnant Women in Northern Ghana. *Journal of Tropical Medicine*. 23 nov 2020;2020:e2325304.
40. Gontie GB, Wolde HF, Baraki AG. Prevalence and associated factors of malaria among pregnant women in Sherkole district, Benishangul Gumuz regional state, West Ethiopia. *BMC Infectious Diseases*. 5 août 2020;20(1):573.
41. Tounkara A, Diallo D, Sidibe S. FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2006-2007 ADMINISTRATION. :76.
42. 12M174.pdf [Internet]. [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/1329/12M174.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
43. 11P10.pdf [Internet]. [cité 26 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/1834/11P10.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
44. Diourté Y, Djimde A, Doumbo O, Sagara I, Coulibaly Y, Dicko A, et al. Pyrimethamine-sulfadoxine efficacy and selection for mutations in *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase and dihydropteroate synthase in Mali. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1 avr 1999;60:475-8.

RESUME

L'infection palustre pendant la grossesse représente un problème de santé publique majeur, comportant des risques importants pour la mère, le fœtus puis le nouveau-né. Un traitement préventif intermittent du paludisme (TPI) pour les femmes enceintes consiste en un protocole thérapeutique complet d'antipaludiques administrés lors de visites prénatales systématiques, indépendamment de la présence d'une telle infection chez la bénéficiaire.

Nous avons effectué une étude transversale du 23 au 31 octobre 2019. Suivi d'une étude prospective du 23 octobre au 27 novembre 2019 évaluant les réponses *in vivo* à la SP des parasites du paludisme chez les femmes enceintes présentant une infection palustre asymptomatique dans le district sanitaire de Ouélessébougou. Elles avaient pour objectifs de déterminer la prévalence du paludisme chez les femmes enceintes, d'évaluer les réponses *in vivo* de *P. falciparum* à la SP chez les femmes enceintes à Ouélessébougou. Durant notre étude la goutte épaisse était la méthode de diagnostic utilisée.

Au terme de l'étude, nous avons enquêté 320 femmes enceintes. La prévalence du paludisme sur grossesse a été estimée à 21.6% sur l'ensemble de la population d'étude. La susceptibilité de l'infection palustre pendant la grossesse était associée à la zone de résidence, l'âge gestationnel et au traitement préventif intermittent à la SP. Les femmes enceintes : résidentes dans la zone rurale ; au début de leurs grossesses ; et celles n'ayant pas pris la SP étaient les plus touchées par le paludisme. L'efficacité *in vivo* de *P. falciparum* à la SP à jour 28 était de 97.06%.

Mots clés : prévalence, grossesse, paludisme, *Plasmodium falciparum*, traitement préventif intermittent, sulfadoxine-pyriméthamine, efficacité.

ABSTRACT

Malaria infection during pregnancy is a major public health problem, involving significant risks for the mother, the fetus and then the newborn. Intermittent preventive treatment of malaria (IPT) for pregnant women consists of a comprehensive treatment regimen of antimalarials administered during routine antenatal visits, regardless of the presence of such infection in the recipient.

We carried out a cross-sectional study from October 23 to 31, 2019 Followed by an prospective study from October 23 to November 27, 2019 evaluating in vivo responses to SP of malaria parasites in pregnant women with asymptomatic malaria infection in the health district of Ouélessébougou. Their objectives were to determine the prevalence of malaria in pregnant women, to assess the in vivo responses of *P. falciparum* to SP in pregnant women in Ouélessébougou. During our study thick gout was the diagnostic method used.

At the end of the study, we surveyed 320 pregnant women. The prevalence of malaria in pregnancy was estimated at 21.6% in the entire study population. Susceptibility of malaria infection during pregnancy was associated with area of residence, gestational age and intermittent preventive treatment. has MS. Pregnant women: residing in the rural area; at the start of their pregnancy; and those who did not take SP were the most affected by malaria. The in vivo efficacy of *P. falciparum* at day 28 SP was 97.06%.

Key words: prevalence, pregnancy, malaria, *Plasmodium falciparum*, intermittent preventive treatment, sulfadoxine-pyrimethamine, efficacy.

SERMENT DE GALIEN

- Je jure en présence des maîtres de cette Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes chers condisciples.
- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession, avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !