

Ministère de l'Enseignement  
Supérieur et de la Recherche  
Scientifique

Université des Sciences, des Techniques  
et des Technologies de Bamako

Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

DER de Santé Publique et Spécialités

N° / . . . . / DERSP/FMOS/USTTB

REPUBLIQUE DU MALI  
Un Peuple – Un But – Une Foi



# Mémoire

Master en Santé Publique

Option : SANTE COMMUNAUTAIRE

Année Universitaire 2015 - 2016

Infection à *Plasmodium.vivax* chez les femmes enceintes  
mélanodermes et prise en charge du paludisme par les  
agents de santé communautaire au CSCom de  
Yirimadio de 2010 à 2011

Présenté et soutenu le.....

Par :

**Dr Mamadou SAMAKE**

Président :  
Membre :  
Directeur : Dr Kassoum Kayentao  
Co-directeur :

# **Dédicaces**

⇒ *Nous rendons grâce à Allah le Tout Puissant de nous avoir donné la santé, le courage et la force nécessaire de bien mener à bout ce travail.*

⇒ *Nous prions sur le prophète Mohamed (paix et bénédiction d'Allah sur lui).*

# **Remerciements**

Nous remercions sincèrement :

- ⇒ **Le Département d'Enseignement et de Recherche en Santé Publique (DERSP)** pour avoir initié cette formation de Master en Santé Publique.
- ⇒ **L'Union Economique Ouest Africaine (UEMOA)** pour avoir contribué financièrement à cette formation de Master en Santé Publique.
- ⇒ **La Direction des Ressources Humaines du Ministère de la Santé du Mali** pour avoir contribué financièrement à cette formation de Master en Santé Publique.
- ⇒ **Mon Directeur de mémoire, Dr Kassoum Kayentao** pour votre précieux accompagnement, depuis la thèse de médecine jusqu'au mémoire.

Nos vifs remerciements s'adressent également à :

- ⇒ **L'ensemble des enseignants du Master Santé Publique** pour la qualité de leurs enseignements ;
- ⇒ **Tous les collègues des promotions précédentes et mes promotionnaires** pour la bonne collaboration, le soutien mutuel durant cette formation ;
- ⇒ **Toute ma famille et singulièrement à ma mère Assétou TRAORE** pour leurs soutiens et bénédictions tout au long de cette formation.

# Liste des abréviations

<u>Sigles</u>	<u>Définitions</u>
<b>ACT :</b>	Artemisinin based Combination Therapy
<b>ADN :</b>	Acide Désoxyribonucléique
<b>ASACO</b>	Association de Santé Communautaire
<b>ASC :</b>	Agent de Santé Communautaire
<b>A. funestus :</b>	Anophèle funestus
<b>ARN :</b>	Acide Ribonucléique
<b>Cm :</b>	Centimètre
<b>CPN :</b>	Consultation Périnatale
<b>CPON</b>	Consultation Post-natale
<b>CSCom</b>	Centre de Santé Communautaire
<b>CTA :</b>	Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine
<b>DI :</b>	Décilitre
<b>EDTA :</b>	Ethylène Diamine Tétra Acétate
<b>Ex :</b>	Exemple
<b>FS :</b>	Frottis Sanguin
<b>FM :</b>	Frottis mince
<b>GE :</b>	Goute épaisse
<b>G6PD :</b>	Glucose-6 phosphate Déshydrogénase
<b>Hb :</b>	Hémoglobine
<b>HRP :</b>	Histidine Rich Protein
<b>LDH :</b>	Lactate-déshydrogénase
<b>Mg :</b>	Milligramme
<b>MI :</b>	Millilitre
<b>MILDA :</b>	Moustiquaire Imprégnée d'insecticide à Longue Durée d'Action
<b>NB :</b>	Nota Bene

<b>OMS :</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>ONG :</b>	Organisation Non Gouvernementale
<b>PCR :</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>PI :</b>	Principal Investigateur
<b>PNLP :</b>	Programme National de Lutte contre le Paludisme
<b>PF :</b>	Planification Familiale
<b>PEV :</b>	Programme Elargie de Vaccination
<b><i>P. falciparum :</i></b>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<b><i>P. vivax :</i></b>	<i>Plasmodium vivax</i>
<b><i>P. malariae :</i></b>	<i>Plasmodium malariae</i>
<b><i>P. ovale :</i></b>	<i>Plasmodium ovale</i>
<b><i>P. knowlesi :</i></b>	<i>Plasmodium knowlesi</i>
<b>QBC :</b>	Quantitative Buffy Coat
<b>RBM :</b>	Roll Back Malaria
<b>S.A :</b>	Semaine d'aménorrhée
<b>SEC :</b>	Soins Essentiels dans la Communauté
<b>SOP :</b>	Standard Operating Procedure
<b>SIS :</b>	Système d'Information Sanitaire
<b>SP :</b>	Sulfadoxine-Pyriméthamine
<b>Sl :</b>	Sens large
<b>TPI :</b>	Traitement Préventif Intermittent
<b>TDR :</b>	Test de diagnostic rapide

# Table des matières

DÉDICACES.....	I
REMERCIEMENTS .....	II
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	III
TABLE DES MATIÈRES.....	V
LISTE DES TABLEAUX.....	VII
LISTE DES FIGURES .....	VII
RÉSUMÉ .....	VIII
SUMMARY .....	IX
I- INTRODUCTION .....	- 1 -
1- CONTEXTE ET JUSTIFICATION .....	- 2 -
II- OBJECTIFS.....	- 3 -
☑ OBJECTIF PRINCIPAL .....	- 3 -
☑ OBJECTIFS SPECIFIQUES .....	- 3 -
III- QUESTIONS DE RECHERCHE .....	- 3 -
IV- REVUE DE LA LITTÉRATURE .....	- 4 -
4.1. RAPPEL SUR L'HISTOIRE DU PALUDISME .....	- 4 -
4.2. ORIGINE DE <i>P. VIVAX</i> : .....	- 5 -
4.3. AGENT PATHOGENE : .....	- 7 -
4.4. VECTEURS : .....	- 7 -
4.5. CYCLE BIOLOGIQUE DES PLASMODIES HUMAINES : .....	- 8 -
4.6. PROFILS (RAPPEL) EPIDEMIOLOGIQUES DU PALUDISME : .....	- 12 -
4.7. DIAGNOSTIC.....	- 14 -
4.8. TRAITEMENT.....	- 16 -
4.9 AGENTS DE SANTE COMMUNAUTAIRE (ASC) AU MALI.....	- 17 -
V. MÉTHODOLOGIE.....	- 20 -
5.1. CADRE DE L'ETUDE.....	- 20 -
5.1.1 Présentation du quartier de Yirimadio .....	- 21 -
5.1.2 Présentation du CSCom de Yirimadio .....	- 21 -
5.1.3 Activités des Agents de Santé Communautaire (ASC) à Yirimadio : .....	- 23 -
5.2. TYPE D'ETUDE.....	- 25 -
5.3. PERIODE D'ETUDE.....	- 25 -
5.4. POPULATION D'ETUDE .....	- 25 -
5.5. TAILLE DE L'ECHANTILLON .....	- 25 -

<b>5.6. TECHNIQUE D’ECHANTILLONAGE</b> .....	- 25 -
5.6.1 Variables cliniques et techniques de mesure : .....	- 25 -
5.6.2 Variables biologiques et techniques de mesure : .....	- 26 -
5.6.3 Définition des variables.....	- 29 -
5.6.4 Procédures d’inclusion et du suivi.....	- 30 -
<b>5.7. COLLECTE TRAITEMENT ET ANALYSE DES DONNEES</b> .....	- 34 -
<b>5.8. CONSIDERATIONS ETHIQUES</b> .....	- 34 -
<b>VI. RÉSULTATS</b> .....	- 35 -
<b>6.1. ETUDE DE CAS N°1</b> : .....	- 35 -
<b>6.1.1 Clinique</b> .....	- 35 -
<b>6.1.2 Biologie</b> .....	- 36 -
<b>6.2. ETUDE DE CAS N°2</b> : .....	- 37 -
<b>6.2.1 Clinique</b> .....	- 37 -
<b>6.2.2 Biologie</b> .....	- 38 -
<b>6.3 ETUDE DE CAS N°3</b> : .....	- 39 -
<b>6.3.1 Clinique</b> .....	- 39 -
<b>6.3.2 Biologie</b> .....	- 40 -
<b>6.4 ETUDE DE CAS N°4</b> : .....	- 41 -
<b>6.4.1 Clinique</b> .....	- 41 -
<b>6.4.2 Biologie</b> .....	- 42 -
<b>6.5 ACTIVITES DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME PAR LES ASC EN 2010</b> .....	- 43 -
<b>6.6 ACTIVITES DES ASC POUR LA PRISE EN CHARGE DU PALUDISME EN 2011 A YIRIMADIO</b> .....	- 43 -
<b>VII. DISCUSSION</b> .....	- 44 -
<b>VIII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS</b> .....	- 47 -
8.1 CONCLUSION .....	- 47 -
8.2. RECOMMANDATIONS .....	- 48 -
<b>IX. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	- 49 -
<b>X. ANNEXES</b> .....	- 52 -
<b>10.1 FICHE D’INFORMATION ET DE CONSENTEMENT</b> .....	- 52 -

## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : Présentation du personnel de Yirimadio : nombre, qualification, sexe .	22 -
<b>Tableau II</b> : Cas n°1 résultats de l'examen physique pendant l'inclusion et l'accouchement.	35 -
<b>Tableau III</b> : Cas n°1 résultat de la parasitémie du taux d'hémoglobine et du PCR aux différentes visites de suivi.	36 -
<b>Tableau IV</b> : Cas n°2 résultats de l'examen physique pendant l'inclusion et l'accouchement.	37 -
<b>Tableau V</b> : Cas n°2 résultats de la parasitémie du taux d'hémoglobine et du PCR aux différentes visites de suivi.	38 -
<b>Tableau VI</b> : Cas n°3 résultats de l'examen physique pendant l'inclusion et l'accouchement.	39 -
<b>Tableau VII</b> : Cas n°3 résultats de la parasitémie du taux d'hémoglobine et du PCR aux différentes visites de suivi.	40 -
<b>Tableau VIII</b> : Cas n°4 résultats de l'examen physique pendant l'inclusion et l'accouchement.	41 -
<b>Tableau IX</b> : Cas n°3 résultats de la parasitémie du taux d'hémoglobine et du PCR aux différentes visites de suivi.	42 -
<b>Tableau X</b> : Nombre d'activités menés par les ASC au CSCom de Yirimadio en 2010	43 -

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Cycle biologique du paludisme (Source : Galinski et al. Adv. Parasitol. 2013)	11 -
<b>Figure 2</b> : Répartition géographique du <i>P. vivax</i> au nord du Mali	13 -
<b>Figure 3</b> : Localisation du site d'étude sur la carte du Mali	20 -
<b>Figure 4</b> : Carte Sanitaire de la commune VI.	24 -



# Résumé

Le *Plasmodium vivax* est considéré comme absent chez les populations mélanodermes caractérisées par leurs statuts Duffy-négatif ; Au nord du Mali, la présence de *P.vivax* avait été signalé lors de certaines études mais pas encore au sud ; Ce travail consiste à décrire les cas de *P.vivax* retrouvé chez la peau noire au sud du Mali et aussi décrire l'activité des Agents de Santé Communautaire pour lutter contre le paludisme à Yirimadio de 2010 à 2011.

Il s'agissait d'une étude descriptive de série de cas portant sur quatre cas d'infection à *P.vivax* chez 360 parturientes mélanodermes provenant de Yirimadio (Bamako) de 2010 à 2011. Les variables sociodémographiques, et cliniques ont été déterminées à partir de l'interrogatoire et de l'examen clinique. Des techniques standard ont été développés pour la mesure des variables biologiques.

Description sociodémographique, clinique et biologique des quatre cas d'infection à *P.vivax* dépistés au sud du Mali. Les ASC ont contribué a triplé le taux du traitement précoce du paludisme qui passe de 14% à 45% ; Le nombre de visite des patients au centre de santé a augmenté de 136%.

Le *P.vivax* a été décrite chez quatre femmes mélanodermes vivant au Sud du Mali ; Le diagnostic de cette espèce du paludisme humain doit être pris en compte dans la lutte contre le paludisme au Mali. Les ASC ont contribué à réduire les barrières géographique et financière à l'accès des soins de santé à Yirimadio.

**Mot clés :** *P.vivax* ; mélanoderme ; Duffy négatif ; ASC ; paludisme.

# Summary

*Plasmodium vivax* is considered absent in melanoderm populations characterized by their Duffy-negative status; In northern Mali, the presence of *P.vivax* was reported in some studies but not yet in the south; This work consists of describing the cases of *P.vivax* found in black skin in southern Mali and also describe the activity of Community Health Workers to fight malaria in Yirimadio from 2010 to 2011.

This was a descriptive case series study of four cases of *P.vivax* infection in 360 parturient melanoderms from Yirimadio (Bamako) from 2010 to 2011. The socio-demographic and clinical variables were determined from Examination and clinical examination. Standard techniques have been developed for the measurement of biological variables.

Sociodemographic, clinical and biological description of the four cases of *P.vivax* infection detected in southern Mali. CHWs have tripled the rate of early malaria treatment from 14% to 45% ; The number of patients visiting the health center increased by 136%.

*P. vivax* has been described in four melanoderm women living in southern Mali ; The diagnosis of this species of human malaria must be taken into account in the fight against malaria in Mali. CHWs have helped to reduce geographic and financial barriers to health care access in Yirimadio.

**Key words:** *P.vivax*; Melanoderm; Negative duffy; CHW; malaria.

## I- Introduction

Le paludisme est dû à des parasites du genre *Plasmodium* transmis à l'homme par des piqûres de moustiques anophèles femelles infectés, appelés « vecteurs du paludisme ».

Il existe 5 espèces de parasite responsables du paludisme chez l'homme, dont 2 :

– *Plasmodium falciparum* et *P. vivax* sont les plus dangereux [1].

✚ *Plasmodium falciparum* est le parasite du paludisme le plus répandu sur le continent africain. Il est responsable de la plupart des cas mortels dans le monde [1].

✚ *P. vivax* est le parasite prédominant hors d'Afrique [1].

*Plasmodium vivax* est le parasite du paludisme humain le plus largement distribué et responsable de 100 à 300 millions de cas cliniques par an, y compris les cas grave et mortelle [2]. Il a été estimé que 2,85 milliards de personnes sont exposées à un certain risque de transmission de *P. vivax* dans le monde et de 0,10 milliard (3,5%) dans la région africaine où la transmission est considérée stable ( $\geq 0,1$  cas pour 1 000 personnes par an) [2]. Il est largement admis que *P. vivax* est largement absent en Afrique centrale et en Afrique de l'Ouest, principalement en raison de l'absence du groupe sanguin Duffy, un récepteur du sang considéré jusque-là comme indispensable pour l'invasivité de *P. vivax* dans les globules rouges ; En Afrique de l'Ouest 90% de la population semble être du groupe sanguin Duffy négatif [2]. Ces dernières années, cependant, des preuves croissantes de la circulation, des épisodes de *P. vivax* affectant des individus négatifs de Duffy sont apparues, y compris en Afrique [2]. Depuis, d'autres études ont démontré la présence d'infections à *P. vivax* en Afrique subsaharienne ; C'est le cas au Nord du Mali à Kidal dans nos populations leucodermes en 1988 [3] et à Ménaka en 2012 où les résultats ont montré une prévalence de *P. vivax* plus élevée à (10,31%) [4].

Au sud du Mali à Yirimadio (Bamako) lors d'une étude d'essai clinique nous avons retrouvé la présence de *P. vivax* chez des individus de peau noire [5]; ce qui nous conduit à faire une description détaillée de ces différents cas et aussi l'activité des ASC pour la lutte contre le paludisme au CSCoM de Yirimadio.

## 1- Contexte et justification

Au Mali du 31 Mai 2010 au 31 Octobre 2011 ; un essai clinique randomisé ouvert a concerné 320 femmes enceintes à Yirimadio. Deux groupes de femmes (primigestes et secondigestes vues en 1ère Consultation Périnatale) ont été comparés ; un groupe de femmes soumises au TPI/SP et l'autre dépisté à l'aide du TDR et traité par l'association Arthéméter-Luméfantrine.

Au terme de cet essai clinique, l'analyse des prélèvements de sang périphérique et placentaire réalisé a permis de mettre en évidence la présence du *Plasmodium vivax* chez quatre femmes de peau noire vivant à Yirimadio (Bamako) et supposées être du groupe sanguin Duffy-négatif.

Le *P. vivax* est considéré comme absent chez les populations mélanodermes caractérisées par la prévalence élevée du phénotype des globules rouges Duffy-négatif [6].

Dans le nord du Mali, le *P. vivax* avait été retrouvé lors de deux études précédentes : en 1988 à Kidal [3] et en 2012 à Ménaka [4].

Cette nouvelle découverte de la présence de *P. vivax* chez les mélanodermes au sud du Mali a attiré toutes nos attentions, d'où la présente étude de série de cas pour élucider ces faits et mettre une lumière sur l'organisation communautaire à travers l'activité des ASC pour la lutte contre le paludisme au CSCom de Yirimadio.

## II- Objectifs

### ☑ Objectif principal

- Décrire les cas de *plasmodium vivax* retrouvé chez la population de peau noire au sud du Mali de 2010 à 2011 ;
- Décrire l'activité des ASC pour la lutte contre le paludisme au CSCom de Yirimadio de 2010 à 2011.

### ☑ Objectifs spécifiques

- Enumérer les caractéristiques sociodémographiques des cas de *P. vivax* à Yirimadio ;
- Enumérer les caractéristiques cliniques et biologiques des cas de *P. vivax* à Yirimadio ;
- Identifier les activités de lutte communautaire du paludisme à travers l'action des ASC à Yirimadio.

## III- Questions de recherche

Le *Plasmodium vivax* existe-t-il chez les populations mélanodermes au sud du Mali ?

## IV- Revue de la littérature

### 4.1. Rappel sur l'histoire du paludisme

Le mot paludisme tire son origine du latin « palus ou paludis » qui veut dire « marais » [7] ;

Le paludisme est parmi l'une des affections les plus vieilles de l'humanité dont les manifestations cliniques sont décrites par les premières civilisations [8]. Les fièvres périodiques caractéristiques du paludisme sont enregistrées de toutes les sociétés civilisées de Chine en 2700 av. J.-C. à travers les écrits de médecins grecs, romains, assyriens, indiens, arabes et européens jusqu'au 19ème siècle. Les premiers témoignages détaillés sont ceux d'Hippocrate au 5ème siècle av. J.-C. [8].

En 1880 Charles-louis-Alphonse Laveran, a mis en évidence des parasites microscopiques dans du sang contaminé [9].

Au début des années 1890, les scientifiques italiens sont venus définir les trois parasites du paludisme, actuellement connus sous le nom de *Plasmodium vivax*, *P. malariae* et *P. falciparum*, et de les associer à des caractéristiques anatomo-pathologiques et cliniques précises [9].

1897 : Les modalités de transmission du parasite sont démontrées par le Britannique Ronald Ross [10].

En 1898 : Les malariologues italiens Giovanni Battista Grassi, Amico Bignami, Giuseppe Bastianelli, Angelo Celli, Camillo Golgi et Ettore Marchiafava ont prouvé de façon concluante que le paludisme humain était également transmis par les moustiques, en l'occurrence les anophèles [10].

En 1920: JULIUS WAGNER utilise le *P.vivax* pour traiter la neurosyphilis : Malariothérapie [11];

En 1940 : Africains noirs et Afro-Américains avaient une résistance naturelle au paludisme à *P. vivax*, mais le mécanisme de base de cette résistance était inconnu [11].

En 1950 : CUTBUSH découvre un nouvel anticorps chez un patient hémophile polytransfusé appelé Duffy dont le nom a été attribué au système du groupe sanguin [11].

En 1975, après la découverte de l'antigène Duffy que MILLER et al. ont montré de façon évidente que la résistance à l'infection par *P. vivax* était liée à l'absence de cet antigène au niveau des globules rouges [11].

- Groupes Fy (a-b-) : Négatifs

- Groupes Fy (a+b+), Fy (a+b-) et Fy (a-b+) : Positifs

« Le dogme est établi ».

En 2006, RIAN au Kenya, CAVASINI et al. Au Brésil en 2007,

En 2010 à Madagascar et en 2011 en Angola et Guinée équatoriale rapportaient des cas d'infection à *P. vivax* des sujets Duffy-négatifs [11].

« Le dogme est remis en cause ».

Mais dans des populations mixtes: Duffy+/Duffy [11].

## **4.2. Origine de *P. vivax***

### **Origine /Evolution 1**

**1<sup>er</sup> Postulat** : origine Asiatique

- Similarité phénotypique avec les espèces simiennes d'Asie.

Passage horizontal des NHPs à l'Homme [11].

**2<sup>ème</sup> Postulat** : origine Africaine.

- Fixation du trait FY négatif en Afrique.
- Existence de *P. schwetzi* en Afrique, espèce du chimpanzé semblable à *P. vivax* [11].

*P. vivax* humain est d'origine africaine et probablement sélectionné pour la mutation Duffy-négative. Tous les parasites existants de *P. vivax* proviennent d'un seul ancêtre qui s'est échappé de l'Afrique [12].

### **Origine /Evolution 2**

Etudes de phylogénie moléculaire soutiennent l'hypothèse Asiatique et une tardive introduction en Afrique.

Grande diversité des espèces inféodées aux NHPs :

- Cause de plusieurs passages horizontaux, il y a 4 - 8 millions d'année.
- Cas du passage de *P. vivax* à *Homo sapiens*, il y a 70 000 ans.
- *P. vivax* et *P. cynomolgi* divergeraient, il y a 1,3 millions d'année.
- Période de fixation du trait FY  $\approx$  période des sociétés agricoles Sélection naturelle des plus aptes (résistants au paludisme) : Néolithique
- En faveur d'une introduction tardive de *P. vivax* en Afrique.
- *P. schwetzi* proche des isolats Asiatiques de *P. vivax* [11].

### **Origine /Evolution 3**

Proximité phylogénique de *P. vivax* avec les espèces simiennes d'Asie.

- *P. cynomolgi*: la plus proche espèce de *P. vivax* [11].



### 4.3. Agent Pathogène

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

*Plasmodium vivax* est le parasite du paludisme le plus largement distribué dans le monde, mais visiblement "absent" de l'Afrique [13] ; mais sa présence a été confirmée au Nord du Mali dans nos populations leucodermes en 1988 [3]. La majorité des populations africaines n'expriment pas l'antigène du groupe sanguin Duffy, qui est le seul récepteur connu pour l'infection par le *P.vivax*. Depuis cette découverte dans les années 1970, la faible incidence clinique du *P.vivax* en Afrique a entraîné une perception de l'absence totale de *P. vivax* et des cas apparents de diagnostic erroné [13]. Ce qui explique sa répartition géographique actuelle (Asie et Amérique et exceptionnellement en Afrique du Nord).

Cette espèce est aussi responsable de la fièvre tierce bénigne.

### 4.4. Vecteur

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

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

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

Au Mali, ce sont les membres du complexe *Anophèles gambiae sl* et *Anophèles funestus* qui transmettent le paludisme entre 18 heures et 6 heures du matin. Leur durée de vie moyenne est d'un mois (1 mois).

## 4.5. Cycle biologique des plasmodies humaines :

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

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

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

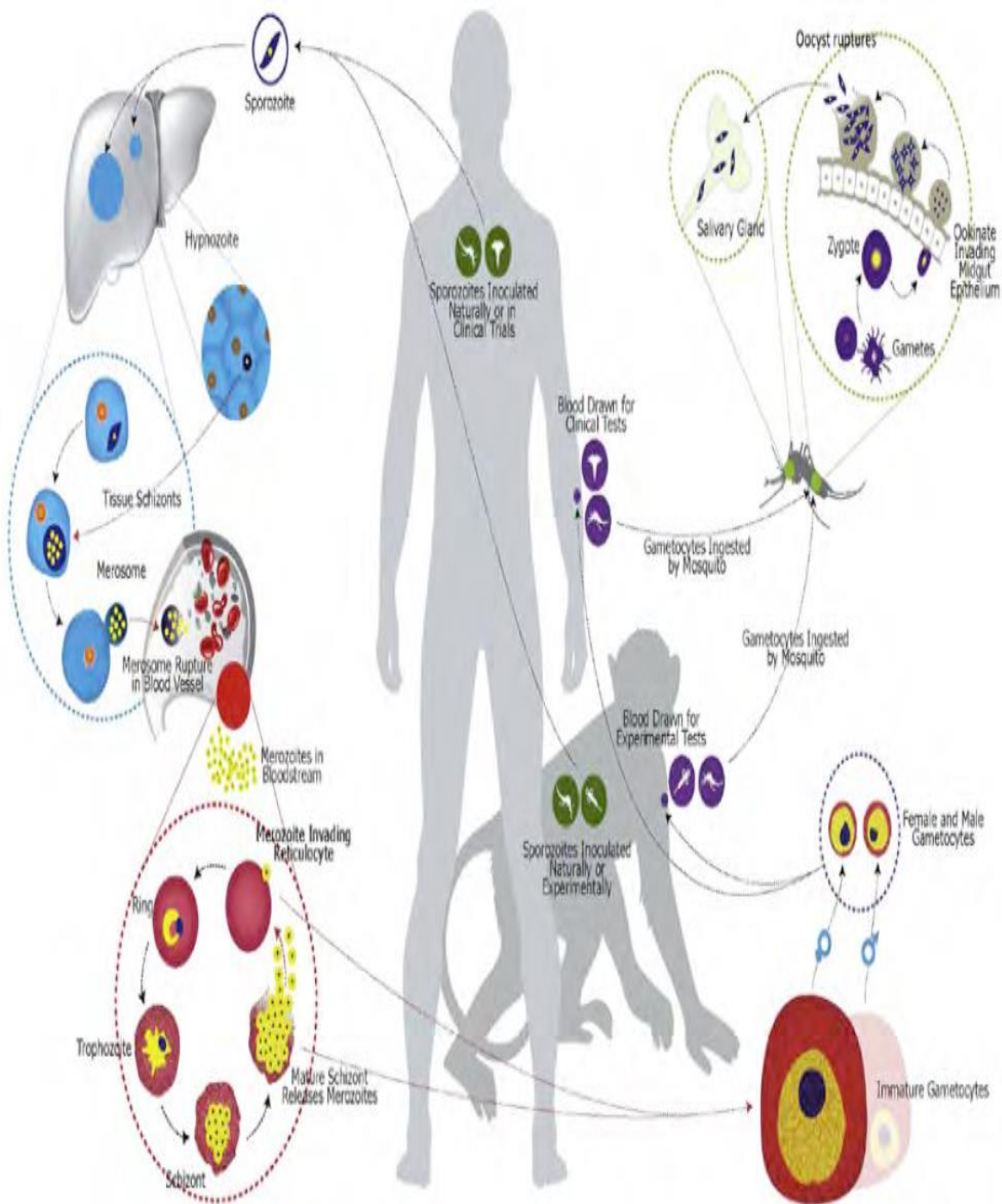
Lorsqu'un anophèle femelle absorbe le sang d'un paludéen, il peut ingérer des gamétocytes et le cycle se poursuit. Les gamétocytes absorbés, à potentiel sexuel mâle ou femelle parviennent dans l'estomac du moustique et se transforment en gamètes. Le gamétocyte mâle subit un processus d'exflagellation après lequel les gamètes femelles sont fécondés (gamogonie). Il en résulte un œuf, encore appelé ookynète ; cet œuf s'implante sous la paroi stomacale du moustique en formant l'oocyste. Cette brève phase diploïde s'achève par une division méiotique et est suivie par plusieurs milliers de mitoses qui conduisent au développement de sporozoïtes (sporogonie). L'éclatement de l'oocyste libère les éléments mobiles et haploïdes dans l'hémolymphe. Les sporozoïtes gagnent préférentiellement les glandes salivaires du moustique : à partir de ce réservoir, ils pourront être injectés avec la salive lors d'une piqûre infestante. A 25°C, ce cycle a une durée moyenne de 11 jours pour *P. vivax*, durée inférieure à celle du cycle sexué de *P. falciparum* (13 jours) [14]. La durée du cycle est un élément capital pour la transmissibilité de l'espèce parasitaire, avec des répercussions sur la répartition géographique des espèces plasmodiales [14]. *P. vivax* peut être transmis dans les régions tempérées durant les courtes périodes chaudes alors que les autres espèces sont limitées aux régions subtropicales et tropicales [14]. Le cycle sporogonique de *P. vivax* peut de plus se dérouler à des températures extérieures inférieures de 3°C en moyenne à celles de *P. falciparum* (15°C versus 18°C) [14].

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

Au cours de la piqûre, un moustique infesté injecte dans un capillaire des sporozoïtes, formes infestantes contenues dans ses glandes salivaires. Ces sporozoïtes ne font que transiter une demi-heure dans les capillaires sanguins et en 24 heures, gagnent le foie. Ils pénètrent dans les hépatocytes. Leur développement et leur multiplication repoussent en périphérie le noyau de la cellule et finit par constituer une masse multinucléée appelée : schizonte ou corps bleu, la cellule éclate libérant de nombreux mérozoïtes. Certains parasites restent quiescents dans l'hépatocyte, sans se transformer en corps bleu (hypnozoïtes). Ce phénomène n'existe que chez les espèces *P.vivax* et *P.ovale* expliquant les accès de reviviscence tardifs. Le cycle intra-hépatique de *P.vivax* a en moyenne une durée plus longue que celle de *P.falciparum* (12 jours versus 7 jours) [14]. *P.vivax* a de plus la capacité de former, lors de la première phase hépatique de l'infection palustre, des formes quiescentes appelées hypnozoïtes [14]. Ces hypnozoïtes vont rester à l'état latent au niveau hépatique pendant une durée propre au type de souche et dépendant de son environnement. Ces formes vont être à l'origine d'accès de reviviscence, et donc de paludisme clinique, selon une périodicité qui est déterminée notamment en fonction de l'origine géographique des souches. En zone tempérée, ces accès vont se produire en général tous les 5 à 10 mois permettant au parasite de réapparaître au niveau sanguin pendant la saison de transmission, tandis qu'en zone tropicale, ils seront plus rapprochés (3 à 5 semaines) [14].

Les mérozoïtes libérés gagnent la circulation sanguine, pénètrent par endocytose dans une hématie et deviennent chacun un trophozoïte. Celui-ci se développe, grossit et son noyau se divise. Il en résulte un schizonte, qui se charge progressivement d'un pigment spécifique d'origine parasitaire, l'hémozoïne ou pigment malarique. La multiplication des noyaux forme dans l'hématie un corps en rosace. Parallèlement, apparaissent dans l'hématie selon l'espèce plasmodiale en cause, des granulations de Schüffner (*P.vivax*). Le corps en rosace, dilaté et mûr, éclate ; cet éclatement est contemporain de l'accès thermique clinique. L'hémozoïne libérée est phagocytée par des leucocytes polynucléaires qui en deviennent mélanifères. Ils déversent cette charge pigmentaire dans les tissus, au niveau des cellules du système monocyte-macrophage (cellules de Küpffer du foie et histiocytes de la rate).

Les mérozoïtes libérés vont parasiter une hématie vierge et poursuivre le cycle intra-érythrocytaire. Chaque cycle schizogonique dure 48 heures (fièvre tierce) ou 72 heures (Fièvre quarte). Après plusieurs schizogonies, apparaissent dans les hématies des éléments à potentiel sexué, les gamétocytes, qui ne poursuivront leur développement que s'ils sont absorbés par un anophèle femelle. Ainsi, chez l'homme on distingue deux cycles : l'un exo-érythrocytaire (intra-hépatique), l'autre intra-érythrocytaire. Ces deux cycles sont asexués ou schizogoniques.



**Figure 1 :** Cycle biologique du paludisme (Source : Galinski et al. Adv. Parasitol. 2013)

#### **4.6. Profils (rappel) épidémiologiques du paludisme :**

La charge mondiale de paludisme due à *Plasmodium vivax* est d'environ 70-80 millions de cas par an. Il est probable qu'environ 10 à 20% des cas d'infection par *P. vivax* se produisent en Afrique, au sud du Sahara [15]. En dehors de l'Afrique, *P. vivax* représente plus de 50% de tous les cas de paludisme [15]. Environ 80 à 90% de *P. vivax* en dehors de l'Afrique se trouve au Moyen-Orient, en Asie et dans le Pacifique occidental, principalement dans les régions les plus tropicales, et de 10 à 15% en Amérique centrale et en Amérique du Sud [15].

*Plasmodium vivax* est également une cause importante de morbidité maternelle pendant la grossesse et de faible poids à la naissance dans certaines parties de l'Asie et en Amérique latine, même si le parasite ne séquestre pas dans le placenta [5]. En Afrique orientale et australe, *P. vivax* représente environ 10% des cas de paludisme, mais <1% des cas en Afrique occidentale et centrale.

Sur la ceinture tropicale de l'Afrique, l'incidence de *P. vivax* reste faible [14]. En revanche, dans les territoires d'Afrique de l'est et du sud, ainsi qu'à Madagascar, *P. vivax* pourrait représenter jusqu'à 20% des cas de paludisme [14]. Au Soudan, 5 à 10% des infections palustres sont dues à *P. vivax*, et en Ethiopie, il est responsable de 20% à 40% des infections palustres dans certaines régions du pays [14]. Il est en fait présent dans les populations afro-asiatiques notamment au Kenya, en Tanzanie ainsi que dans les îles de l'océan indien. La majorité des infections à *P. vivax* se situe hors d'Afrique, plus particulièrement en Asie du sud-est et dans le pacifique où *P. vivax* représente 49% des cas de paludisme. La prévalence relative de cette espèce augmente en Amérique du sud et Amérique centrale, avec de 71% à 81% des cas de paludisme. On le retrouve notamment au Pérou, en Bolivie et en Guyane Française [14]. Ce sont également 81% des cas de paludisme qui sont imputables à *P. vivax* dans les régions méditerranéennes de l'est, et 100% des pays de l'ex URSS [14].

Le ratio entre les infections palustres dues à *P. vivax* ou *P. falciparum* varie ainsi largement selon les zones géographiques. Il est le plus bas en Afrique tropicale (0-20% des infections palustres), et augmente dans les zones de transmission moins intenses comme en Asie du sud, dans le Pacifique ouest et en Amérique du sud. Ainsi *P. vivax* semble être le parasite des situations plus difficiles et concède sa place à *P. falciparum* lorsque les conditions climatiques s'améliorent pour celui-ci. En outre, depuis 1993, la Corée du sud a vu réapparaître ce parasite alors que le paludisme avait disparu officiellement depuis 1979 [14].

Au Nord du Mali la prevalence de *P. vivax* s'élève à 30% [2].



**Figure 2 :** Répartition géographique du *P. vivax* au nord du Mali [2]

## 4.7. Diagnostic

### Méthodes de diagnostic du paludisme à *P. vivax*

Comme pour toutes les espèces plasmodiales, le diagnostic biologique d'une infection à *P. vivax* peut être réalisé sur frottis sanguin ou goutte épaisse, avec coloration au May-Grünwald-Giemsa [14].

**Le frottis sanguin :** Il est considéré comme la technique de référence, et sa sensibilité estimée à 200 hématies parasitées par  $\mu\text{L}$  de sang.

**La goutte épaisse :** Le diagnostic est difficile à réaliser, mais permet d'augmenter la sensibilité du diagnostic de 10 à 20 hématies parasitées par  $\mu\text{L}$  de sang [16]. La microscopie nécessite toutefois la présence d'un microscopiste expérimenté ; les mouvements de populations humaines du 20<sup>ème</sup> siècle ne permettent plus un diagnostic porté sur un critère géographique des espèces plasmodiales mais sur leurs critères morphologiques propres [14]. De plus, des données relativement récentes soulignent les limites de la microscopie pour l'identification des espèces parasitaires. *P. vivax* est morphologiquement proche de *P. ovale*.

**Des tests de détection antigéniques rapides :** Ils ont été développés avec une visée diagnostique essentiellement tournée vers *P. falciparum*. Ces tests permettent la détection d'antigènes palustres après migration de sang périphérique sur une membrane de nitrocellulose et réaction avec des anticorps préalablement fixés. Différents anticorps sont utilisés, spécifiques du genre *Plasmodium* (anti-aldolase, anti-pLDH), c'est-à-dire présentant des réactivités croisées entre les quatre espèces, ou spécifique d'espèce (anti-HRP2, anti-LDH). Dans ce dernier cas, les trousse commerciales disponibles proposent des réactions spécifiques pour *P. falciparum* et *P. vivax*. La sensibilité de ces tests est identique à celle d'un frottis sanguin pour les parasitemies  $\geq 1\%$ , mais une variabilité importante existe selon les espèces parasitaires présentes. Dans une étude menée à Madagascar, la sensibilité de 2 tests rapides (Palutop4+ et Optimal IT, basés l'un sur la détection de la protéine HRP2 de *P. falciparum*, la pLDH de *P. vivax* et la pan-pLDH, et l'autre sur la détection de la pLDH de *P. falciparum* et la pan-pLDH) ainsi que celle de la microscopie a été évaluée en prenant comme méthode référence pour le diagnostic d'espèce la PCR en temps réel [17]. Pour les infections à *Plasmodium non-falciparum*, la sensibilité des tests rapides était de 85,7% et 94,1% selon le test. La sensibilité de ces tests est de plus conditionnée par le polymorphisme des antigènes recherchés.



**La biologie moléculaire :** Elle permet de déterminer avec certitude l'espèce parasitaire présente. Différentes techniques d'amplification ont été décrites.

**Protein Chain Reaction (PCR) :** Tout d'abord, avec la PCR classique, de type nichée ou semi-nichée, et éventuellement multiplex. La PCR en temps réel a ensuite permis d'améliorer la sensibilité et peut permettre en une seule manipulation de déterminer l'espèce parasitaire présente. Ces PCR sont généralement basées sur l'amplification d'un fragment d'ADN codant pour l'ARN ribosomal 18S. Néanmoins, la PCR en temps réel nécessite un appareillage et des réactifs coûteux. Sa sensibilité est de 0.001 à 0.3 parasites par  $\mu\text{L}$ . La PCR apporte à la fois une augmentation de spécificité et de sensibilité importante dans le cadre du diagnostic des infections à *P. vivax* [14].

### **Les infections mixtes et les interactions entre espèces**

Les infections mixtes et plus particulièrement celles impliquant *P. falciparum* et *P. vivax* sont dans certaines régions fréquentes. En Thaïlande, après traitement d'une infection à *P. falciparum*, *P. vivax* apparaît chez 21 à 35% des patients ; à l'inverse, après traitement d'une infection à *P. vivax*, *P. falciparum* resurgit dans 8-9% des cas. L'émergence d'une infection cryptique dépendrait de l'efficacité du traitement donné en première intention [18].

Les interactions entre espèces plasmodiales ne sont pas figées. Elles évoluent dans le temps, et peuvent différer selon les zones géographiques. La proportion des infections mixtes observées chez l'homme n'est pas simplement égale à celle attendue compte tenu de la prévalence de chaque espèce parasitaire dans une population humaine. Au sein de l'hôte, une régulation des densités parasites se produit, au sujet de laquelle plusieurs hypothèses ont été avancées : compétition vis-à-vis des hématies, réaction immunitaire anticorps dépendante. La plus vraisemblable est l'intervention de réactions immunes non spécifiques [19].

Des interactions « saisonnières » se produisent également. *P. falciparum* est plus souvent retrouvé en saison des pluies, au moment où la transmission est la plus intense.

Lorsque la transmission diminue, la prévalence de *P. malariae* ou *P. vivax* augmente alors.

Un effet bénéfique pourrait être attribué à *P. vivax* lors des co-infections avec *P. falciparum*. Il a été observé que la présence concomitante de *P. vivax* pouvait réduire par un facteur 4 le risque de développer un paludisme sévère causé par *P. falciparum* [20]. De la même façon dans une autre étude, le risque d'échec thérapeutique après traitement d'une infection à *P. falciparum* par artésunate-méfloquine était deux fois plus élevé pour les patients présentant une mono-infection que pour ceux co-infectés par *P. vivax* [21].

## 4.8. Traitement

### Traitement des infections à *P. vivax*

Les objectifs du traitement du paludisme à *vivax* sont de deux ordres : traiter l'infection aiguë du stade sanguin et éliminer les hypnozoïtes du foie pour prévenir de futures rechutes. C'est ce qu'on appelle la « guérison radicale » [22].

### Infection à l'étape sanguine

*P. vivax* est très sensible aux dérivés de l'Artémisinine, qui éliminent la parasitémie et résolvent les symptômes très rapidement [23]. La Combinaison thérapeutique à base d'Artémisinine (CTA) est donc rapidement efficace [24]. Tous les CTA actuellement recommandés sont tous très efficaces contre le paludisme à *P.vivax*, à l'exception de l'artesunate + Sulfadoxine-pyriméthamine dans certaines régions (en raison de la résistance à la Sulfadoxine-pyriméthamine). Ainsi, les CTA peuvent être utilisés pour traiter le stade sanguin de tous les cas de paludisme. La chloroquine reste un traitement efficace pour le paludisme *vivax* dans de nombreuses régions, mais dans d'autres, la sensibilité a diminué. En Océanie et en Indonésie, la résistance élevée de *P. vivax* à la chloroquine est répandue [25].

### Prévention des rechutes

L'efficacité curative radicale de la primaquine varie géographiquement [26], bien qu'il n'y ait aucune preuve de résistance acquise. Les souches tropicales récurrentes fréquentes en Asie du Sud-Est et en Océanie exigent une dose de primaquine plus élevée pour la guérison radicale que les souches trouvées ailleurs. L'insuffisance de la primaquine standard (15 mg par jour pendant 14 jours, 0,25 mg / kg de poids corporel par jour, dose totale, 3,5 mg base / kg poids corporel) pour prévenir les rechutes a été signalée depuis en Océanie, en Asie du Sud-Est et dans les Amériques Occasion dans d'autres endroits [22].

Afin de prévenir les rechutes, la primaquine devrait être ajoutée au traitement ; le dosage et la fréquence d'administration devront être ajustés en fonction de l'activité enzymatique de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) de chaque patient.

Dans les régions où le test G6PD n'est pas disponible, «la décision de prescrire de la primaquine doit être fondée sur une évaluation des risques et des avantages de l'ajout de primaquine » [13]. Le traitement sans primaquine entraîne des épisodes cliniques répétés et un risque accru de morbidité grave, mais la primaquine déclenche des degrés variables d'hémolyse chez les personnes déficientes en G6PD [13].

#### **4.9 Agents de santé communautaire (ASC) au Mali**

Le PNLP a développé des stratégies de soutien dont la communication et la mobilisation sociale conformément aux directives du document de politique de lutte contre le paludisme. Parmi ses stratégies figure la mise en place des ASC pour contribuer à la prise en charge du paludisme au niveau communautaire [27]. Les ASC assurent la stratégie des soins essentiels dans la communauté [27].

- **Processus de mise en œuvre des ASC :**

**Site de prestation de l'ASC :** Le site de prestation physique est déterminé par les autorités villageoises / fractions dans le village /fraction site et les satellites. Il doit se situer à une distance supérieure à 5 km du centre de santé communautaire ou dans une zone d'accès géographique difficile ; Il doit couvrir une population d'environ 700 pour les régions du Sud dans un rayon de 3 Km autour du village site et 100 à 500 habitants pour les régions du Nord dans un rayon de 25 km pour les aires fonctionnelles et 60 km pour les aires non fonctionnelles appuyées par l'équipe mobile autour du site).

**Identification et sélection des sites de prestation de l'Agent de Santé Communautaire :** La sélection des sites potentiels de l'ASC se fera à partir de la carte sanitaire avec répartition géographique des villages/fractions et hameaux / campements par aire de santé avec les populations actualisées.

Cette sélection des sites se fait par l'équipe de coordination des SEC au niveau aire de santé.

**La sélection définitive des sites pour les SEC se fait à travers une négociation communautaire en deux étapes principales axées sur :** Conditions du succès du site (financement et pérennité) ; Relation entre les services de santé et la population ; Rôles de la communauté dans le fonctionnement des sites.

**Profil et critère :** Le profil indiqué pour animer les sites ASC est d'avoir au moins le niveau 9ème fondamental et être détenteur d'au moins un certificat / attestation d'aide-soignant ou de matrone.

- ✓ Dans les régions Nord le profil exigé pour animer les sites communautaires est d'avoir au moins le niveau DEF et être détenteur d'un certificat / attestation d'aide-soignant ou de matrone ou d'un diplôme de technicien de santé
- ✓ Le recrutement est organisé par l'équipe de coordination du CSCOM (ASACO et équipe technique) en collaboration avec l'équipe cadre du District.

**Installation :** L'installation des ASC dans les sites se fait après une formation initiale de 21 jours. L'ASC sera confirmé après une période d'essai de trois mois.

Son introduction se passe d'abord dans le CSCOM et ensuite dans les villages/fractions couverts par l'ASC.

- **Paquet de soins de l'ASC**

- **Composante prise en charge (PEC) des cas :**

- Paludisme simple TDR positif tout âge et particulièrement enfants de moins 5 ans ;
- Diarrhée ;
- IRA pneumonie, toux ou rhume) ;
- Malnutrition aigüe modérée (MAM) et sévère sans complication (MAS) ;
- Gestion des intrants y compris médicaments ;
- Paquet CSCOM en régions nord avec ASC profil technicien de santé ;

- **Composante planification familiale (PF) :**

- Administration de produits PF y compris les injectables et l'implanon pour les ASC qualifiés.

- **Composante soins simples au nouveau-né (SSNN):**

- Soins Simples au Nouveau-né y compris l'administration de la Chlorhexidine dit gluconate 7.1%.

- **Composante prévention et promotion :**

- **Campagnes de masse :**

- Vit A et Vaccin Polio Oral et autres vaccins, déparasitant, MILD... par l'administration de produits et la distribution d'intrants.

- **WASH :**

- Démonstrations du traitement de l'eau, lavage des mains au savon, conseil pour la gestion des excréta et eaux usées ;
- Sensibilisation sur les pratiques d'hygiène au niveau des garderies et foyers coraniques, lavage des mains, aménagement des espaces de jeux,
- Rapportage de la situation des points d'eau et des latrines améliorées,

Rapportage de la situation des points de vente de produits/matériels WASH.

**Nutrition :**

- Conseils sur l'allaitement maternel exclusif, la prévention de la malnutrition chez l'adolescente, femme enceinte et enfants de moins 5 ans, démonstrations culinaires,

**ANJE communautaire :**

- L'appui à la mise en place et au fonctionnement des Groupes de Soutien aux Activités de Nutrition (GSAN)
- **Composante surveillance et SIS**
- **Surveillance épidémiologique :** des maladies transmissibles par la notification des cas aux DTC.
- **SIS :**
- Tenue correcte et régulière des supports de données puis envoi des données au CSCOM.
- Harmonisation base de données en cours de développement pour être annexée aux supports SIS (DHIS2).

## V. Méthodologie

### 5.1. Cadre de l'étude

Notre étude s'est déroulée dans le Centre de Santé communautaire de Yirimadio.



**Figure 3 :** Localisation du site d'étude sur la carte du Mali

### 5.1.1 Présentation du quartier de Yirimadio

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

- A l'Est par le village de Niamana ;
- Au Nord par Missabougou ;
- Au Sud par le village de Sirakoro Méguetana ;
- A l'Ouest par Banankabougou Faladié.

Avec une population de 17418 habitants en 2008 (DNSI). La population est composée de Bambara, Peulh, Sonrhäi, Dogon, Sarakolé, Senoufo, Mianka, Bobo et autres. La langue la plus parlée est le Bambara. Les principales activités menées par la population sont entre autres : Le transport, le ménage, le commerce, L'agriculture, l'élevage et l'artisanat etc.

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

### 5.1.2 Présentation du CSCCom de Yirimadio

Le CSCCom de Yirimadio a ouvert ses portes en 1997 ; les locaux du centre comprennent :

**Une unité de médecine** : qui comprend

- Deux salles de consultations ;
- Deux salles d'observations (homme et femme) ;
- Une salle de soins infirmiers ;
- Une salle de dépôt des médicaments ;
- Un magasin ;
- Une salle de conseil et dépistage (non fonctionnel occupé par l'infirmier major) ;
- Une toilette ; un hangar ; une terrasse.

**Une maternité** comprenant :

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

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

<b>Qualification</b>	<b>Sexe</b>
2 Médecins	M
4 Sages-femmes	F
4 Infirmiers 1 <sup>er</sup> cycle	1M/3F
1 Gestionnaire	M
1 Gérant de dépôt	M
1 Gardien	M
1 Matrone	F
1 Manœuvre	M
1 Aide soignante	F
1 Chauffeur	M



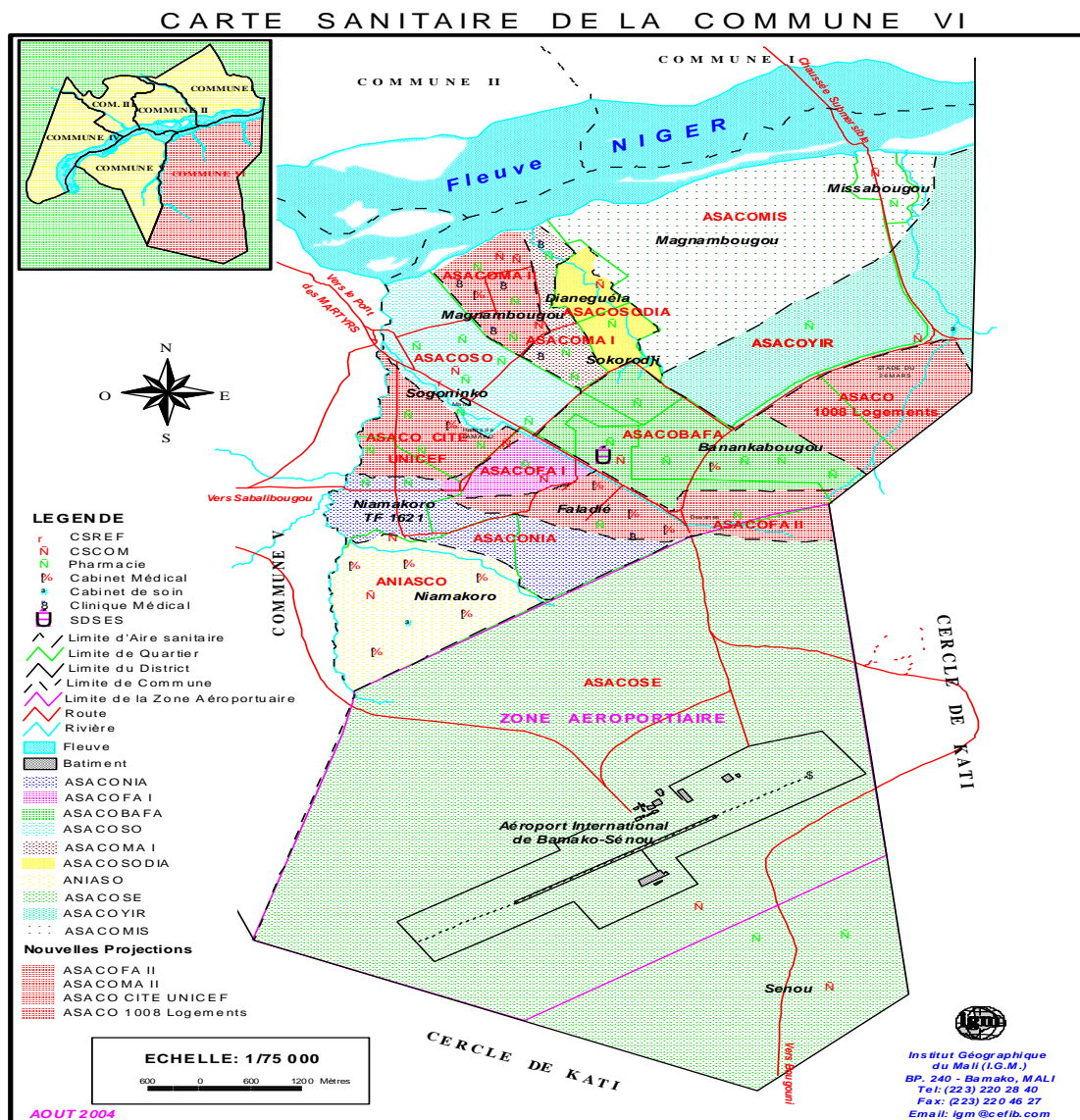
En plus du personnel de santé travaillant au sein du CSCom de Yirimadio ; l'ASACO à travers l'appui de l'ONG MUSO à recruter des Agents de Santé Communautaire (ASC) pour appuyer le CSCom dans le cadre du renforcement des activités de santé communautaire.

### **5.1.3 Activités des Agents de Santé Communautaire (ASC) à Yirimadio :**

Offre de soins par les ASC selon le paquet national des Soins Essentiels dans la Communauté de façon proactive :

- Organisation des visites à domicile de sensibilisation et de recherche active de cas de maladies des enfants de moins de 5 ans ;
- Prise en charge des cas simples de paludisme après administration des TDR ;
- Rechercher et/ou traiter les cas simples de diarrhée, d'Infections Respiratoires Aigües et de Malnutrition Aigüe Modérée au niveau communautaire à la porte des patients ;
- Référence des cas graves au niveau du centre de santé (CSRéf et Hôpitaux) ;
- Accompagner et suivre les femmes enceintes pour les visites pré et post natales ;
- Soins simples aux nouveaux nés ;
- Dépistage suivi de grossesse à domicile ;
- Envoi de données par mobile de façon quotidienne ;
- Mener les activités promotionnelles de la santé.

Au total 24 ASC dont 23 femmes et un seul homme travaillaient dans la communauté de Yirimadio pour la prise en charge des cas de paludisme de 2010 à 2011 [28] .



**Figure 4 :** Carte Sanitaire de la commune VI.

Source : Institut Géographique du Mali (I.G.M).

## **5.2. Type d'étude**

Il s'agissait d'une étude descriptive de série de cas portant sur quatre cas d'infection à *P. vivax* chez des femmes enceintes mélanodermes provenant de la communauté de Yirimadio.

## **5.3. Période d'étude**

L'étude s'est déroulée du 31 Mai 2010 au 31 Octobre 2011.

## **5.4. Population d'étude**

Il s'agissait des primigestes et des secondigestes vues pendant leurs premières CPN au Centre de santé communautaire de Yirimadio.

## **5.5. Taille de l'échantillon**

Dans le site d'étude à Yirimadio, 360 femmes enceintes étaient nécessaires pour réaliser cette étude.

## **5.6. Technique d'échantillonnage**

### **5.6.1 Variables cliniques et techniques de mesure :**

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

A ces variables s'ajoutaient en outre :

- La hauteur utérine était mesurée à l'aide d'un mètre ruban chez la femme enceinte en décubitus dorsal, en partant du bord supérieur du pubis au fond utérin suivant l'axe de l'utérus (unité de mesure = cm). Elle servait à l'estimation de l'âge de la grossesse.
- La température axillaire de la femme était mesurée à l'aide d'un thermomètre électronique bien placé dans le creux axillaire. La fièvre a été définie comme une température axillaire supérieure à 37,5°C.

- L'issue de la grossesse et la voie d'accouchement ont été obtenues à partir de l'observation.
- Le poids du nouveau-né était mesuré à l'aide d'un pèse-bébé très sensible (unité de mesure = g).

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

### **5.6.2 Variables biologiques et techniques de mesure :**

#### **- Méthodes de laboratoire**

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

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

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

monitorer la lecture faite par les microscopistes individuels et de former ceux qui sont dans le besoin.

### **Tests de diagnostic rapide (TDRs) :**

Le TDR (First reponse, dont le principe est basé sur la détection du HRP2) était utilisé sur tous les sites. Les membres des équipes de recrutement ont été formés à l'utilisation des TDRs par le principal investigateur local selon les instructions du fabricant.

### **Goutte épaisse placentaire et des biopsies :**

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

#### **-Matériels d'examen**

- L'appareil à HemoCue®
- Microscope optique binoculaire marque OLYMPUS CX 35.
- Gants
- Chronomètre
- Coton hydrophile
- Râtelier
- Alcool 70°
- Papier hygiénique
- Vaccinostyles ou lancettes stériles
- Lames porte-objets

-Lames de bistouri

-Marqueur indélébile

Boîte de collection OMS

Poubelle

Eau distillée

Colorant de May Grunwald Giemsa

Éprouvettes graduées à 10 et 100 ml

Bac de coloration

Microscope optique

Huile d'immersion

Compteur

Calibreur

Micro cuvettes pour HemoCue®

Méthanol pour fixation des frottis.

### **PCR des confettis sanguins :**

Des tests PCR ont été réalisés à l'Unité de la MRC (Medical Research Council), en Gambie. Après l'extraction de l'ADN d'une tache de sang de papier filtre, la première étape de ce test de PCR imbriqué implique un test de PCR avec les amorces rPLU5 + rPLU6. Cet essai comprend des témoins positifs pour chacune des quatre principales espèces de paludisme (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*) et un témoin négatif sans ADN. La seconde réaction de PCR détecte la présence d'une infection par *Plasmodium* en utilisant les amorces spécifiques au genre Plasmo-1 et Plasmo-2. La troisième étape, réalisée sur des échantillons spécifiques au genre, détermine les espèces en exécutant quatre essais PCR parallèles utilisant les amorces suivantes (*P. falciparum* : rFAL 1 + rFAL 2, *P. malariae* : rMAL 1 + rMAL 2, *P. ovale* : rOVA 1 + ROVA 2, *P. vivax* : rVIV 1 + rVIV 2). Pour une différenciation plus poussée de *P. ovale* dans les deux espèces distinctes *P. ovale curtisi* et *P. ovale wallikeri*, *P. ovale* sp. L'antigène riche en tryptophane (PoTRA) nested PCR test a été utilisé. Le contrôle de la qualité des essais effectués en Gambie a été entrepris à l'Université de Duke, en Caroline du Nord. Le niveau de détection le plus bas du dosage est d'environ 10 parasites par  $\mu\text{l}$ . La sensibilité de la microscopie et d'un Test de diagnostic rapide dans la détection des infections non falciparum détectées par PCR a été explorée.

### **5.6.3 Définition des variables**

**La gestité** : Etait défini comme étant le nombre total de grossesse contracté par une femme.

**La hauteur utérine** permettait d'estimer l'âge approximatif de la grossesse (premier ou deuxième trimestre).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **5.6.4 Procédures d'inclusion et du suivi**

Toutes les femmes enceintes ont été recrutées pendant les consultations prénatales sur les sites d'étude sur une période d'un an. Les sages-femmes ont été formées par les principaux investigateurs (PIs) sur les différents sites. Le processus de recrutement a été supervisé par le PI.

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

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

- Proposer aux femmes venant en CPN de participer à l'étude si elles le désiraient ;

Obtenir le consentement verbal pour le dépistage des femmes qui acceptent de participer à l'étude ;

Dépister toutes les femmes enceintes en utilisant les critères d'inclusion et de non inclusion

Obtenir deux copies du consentement écrit éclairé des femmes remplissant les critères d'inclusion.



Randomiser les femmes enceintes incluses dans l'un des deux bras. La randomisation a été faite par block de 10 dans l'un des bras de l'étude selon une liste générée par l'ordinateur : SP-TPI standard pour le groupe 1, sélection/dépistage des cas positifs par TDR et traitement par le Coartem pour le groupe 2.

Evaluer toutes les femmes enceintes sur le plan clinique et obstétrical.

Obtenir des échantillons de sang au début de l'étude pour la détermination du taux d'hémoglobine, la recherche des psalmodies (GE et FM) et pour des études moléculaires à partir des confettis

Doter toutes les femmes d'une MILDA et leur expliquer le mode d'utilisation.

Donner à chaque femme une réserve prophylactique mensuelle en comprimés de fer et d'acide folique (0,4mg) pré-emballés.

Diagnostiquer l'infection palustre par les TDRs chez les femmes dans le groupe 2 et traiter celles qui sont positives avec du Coartem.

Donner aux femmes du groupe 1 de la SP selon les recommandations standard de l'OMS.

Donner l'information sur la période des prochaines visites programmées.

Traiter le paludisme clinique à l'enrôlement : Lorsqu'une femme éligible avait de la fièvre (température axillaire à 37,5 °C ou plus) et des signes et symptômes du paludisme à l'enrôlement, elle était randomisée entre les deux bras de traitement comme les autres femmes.

## **Visites 1 et 2 : Visites prénatales programmées**

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

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

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

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

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

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

#### ➤ **Visite 4 : Accouchement**

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

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

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

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

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

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

## **5.7. Collecte traitement et analyse des données**

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

L'analyse des données a consisté à faire une description détaillée des caractéristiques socio démographiques, cliniques et biologiques des quatre cas d'infection à *P. vivax* ; Les résultats descriptifs ont été saisi par le logiciel Word version 2016

## **5.8. Considérations Ethiques**

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

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

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

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

## VI. Résultats

### 6.1. Etude de cas n°1 :

#### 6.1.1 Clinique

- **Description :** Mme BC, 22 ans mariée, femme au foyer résident à Yirimadio. Elle a été dépistée et incluse à l'étude le 05/04/2011 au CSCom de ladite communauté ;
- **Antécédents obstétricaux :** Nombre de grossesse : 2 ; Parité : 1 ; Enfant vivant : 1 ; Age de la grossesse : 06 mois.

**Tableau II :** Cas n°1 résultats de l'examen physique pendant l'inclusion et l'accouchement.

Examen physique	Résultats
Température (°C)	36.3
Tension artérielle (mm Hg)	114/087
Symptômes	Douleur abdominale basse
Pâleur	Non
Organo-mégalie (foie, rate)	Non
Hauteur utérine (cm)	22
Poids de naissance du nouveau né (Kg)	2.56
Antécédents médicaux	Pas d'antécédent

**Commentaire :** A l'évaluation médicale, cette patiente deuxième geste présentait une douleur abdominale basse qui était en faveur d'une infection sexuelle et ne présentait pas d'autres antécédents particulier.

### 6.1.2 Biologie

**Tableau III :** Cas n°1 résultat de la parasitémie du taux d'hémoglobine et du PCR aux différentes visites de suivi.

Date	Visites	Parasitémie	Taux d'Hb	PCR
05/04/2011	Visite d'inclusion	0	11,4	<u>Positif</u>
18/05/2011	Visite de suivi 1	0	-	
17/06/2011	Visite de suivi 2	0	-	
06/07/2011	Visite de suivi 3	0	10,4	
13/08/2011	Visite 4 : accouchement	0	10,1	
13/08/2011	Frottis du placenta	0		
21/09/2011	Visite 5 : post-partum	0	-	

**Commentaire :** L'analyse des prélèvements sanguins par la microscopie n'a pas permis de mettre en évidence la présence de *P. vivax* mais les résultats du PCR ont montré une mono infection à *P. vivax* lors de la visite d'inclusion.

## 6.2. Etude de cas n°2 :

### 6.2.1 Clinique

- **Description :** Mme DD, 16 ans mariée, femme au foyer résident à Niamakoro. Elle a été dépistée et incluse à l'étude le 17/05/2011 au CSCom de Yirimadio ; elle n'avait pas d'antécédent particulier.
- **Antécédents obstétricaux :** Nombre de grossesse : 1 ; Parité : 0 ; Enfant vivant : 0 ; Age de la grossesse : 05 mois.

**Tableau IV :** Cas n°2 résultats de l'examen physique pendant l'inclusion et l'accouchement

Examen physique	Résultats
Température (°C)	37.1
Tension artérielle (mm Hg)	121/072
Symptômes	Fièvre, céphalées ;faiblesse générale
Pâleur	Non
Organo-mégalie (foie, rate)	Non
Hauteur utérine (cm)	20
Poids de naissance du nouveau ne (Kg)	2.94
Antécédents médicaux	Pas d'antécédent

**Commentaire :** A l'évaluation médicale, cette patiente primigeste présentait une notion de fièvre des céphalées et une faiblesse généralisée.

## 6.2.2 Biologie

**Tableau V** : Cas n°2 résultats de la parasitémie du taux d'hémoglobine et du PCR aux différentes visites de suivi.

Date	Visites	Parasitémie	Taux d'Hb	PCR
17/05/2011	Visite d' inclusion	0	11,2g/dl	<u>Positif</u>
29/06/2011	Visite de suivi 1	0	-	
12/08/2011	Visite de suivi 2	0	-	
14/09/2011	Visite de suivi 3	0	12,3g/dl	
16/09/2011	Visite 4 : accouchement	0	10,9g/dl	
16/09/2011	Frottis du placenta	0		
31/10/2011	Visite 5 : post-partum	0	-	

**Commentaire** : L'analyse des prélèvements sanguins par la microscopie n'a pas permis de mettre en évidence la présence de *P. vivax* mais les résultats du PCR ont montré une mono infection à *P. vivax* lors de la visite d'inclusion.



### 6.3 Etude de cas n°3 :

#### 6.3.1 Clinique

- **Description :** Mme FT, 19 ans mariée, femme au foyer résident à Tchekena. Elle a été dépisté et incluse à l'étude le 02/06/2011 au CSCom de Yirimadio ; Elle souffrait d'asthénie d'une céphalée et d'un malaise général ; Elle n'avait pas d'autre antécédent particulier
- **Antécédents obstétricaux :** Nombre de grossesse : 2 ; Parité : 1 ; Enfant vivant :1 ; Age de la grossesse : 05 mois.

**Tableau VI :** Cas n°3 résultats de l'examen physique pendant l'inclusion et l'accouchement.

Examen physique	Résultats
Température (°C)	36.1
Tension artérielle (mm Hg)	099/060
Symptômes	Fièvre, céphalées ;malaise général
Pâleur	Non
Organo-mégalie (foie, rate)	Non
Hauteur utérine (cm)	18
Poids de naissance du nouveau-né (Kg)	2.65
Antécédents médicaux	Pas d'antécédent

**Commentaire :** A la visite d'inclusion, cette patiente déclarait une notion de fièvre des céphalées et un malaise général sans d'autres antécédents particulier.

### 6.3.2 Biologie :

**Tableau VII :** Cas n°3 résultats de la parasitémie du taux d'hémoglobine et du PCR aux différentes visites de suivi.

Date	Visites	Parasitémie	Taux d'Hb	PCR
02/06/2011	Visite d'inclusion	5/200 WBC	12,4g/dl	<u>Positif</u>
05/08/2011	Visite de suivi 1	0	-	
09/09/2011	Visite de suivi 2	0	-	
21/09/2011	Visite de suivi 3	461	12,3g/dl	
17/10/2011	Visite 4 : accouchement	0	13g/dl	
17/10/2011	Frottis du placenta	0		
28/11/2011	Visite 5 : post-partum	0	-	
16/08/2011	Visite imprévue	0		
24/09/2011	Visite imprévue	0		

**Commentaire :** L'analyse des prélèvements sanguins par la microscopie à révéler la présence de cinq (5) *plasmodiums falciparum*/200 leucocytes à l'inclusion et de 461 *plasmodiums falciparum* /200 leucocytes à la visite de suivi 3 et le PCR a également permis de mettre en évidence une infection mixte par le *P. vivax* et aussi le *P. falciparum* lors de la visite d'inclusion.

## 6.4 Etude de cas n°4 :

### 6.4.1 Clinique

- **Description :** Mme AD, 22 ans mariée, femme au foyer résident à Yirimadio. Elle a été dépistée et incluse à l'étude le 13/06/2011 au CSCoM de Yirimadio ; Elle souffrait d'une céphalée, nausée, vertige, douleur abdominale basse et d'un malaise général ; et elle n'avait pas d'autre antécédent particulier.
- **Antécédents obstétricaux :** Nombre de grossesse : 1 ; Parité : 0 ; Enfant vivant : 0 ; Age de la grossesse : 06 mois.

**Tableau VIII :** Cas n°4 résultats de l'examen physique pendant l'inclusion et l'accouchement.

Examen physique	Résultats
Température (°C)	36.1
Tension artérielle (mm Hg)	108/072
Symptômes	Fièvre, céphalées ,nausée ,vertige
Pâleur	Non
Organo-mégalie (foie, rate)	Non
Hauteur utérine (cm)	22
Poids de naissance du nouveau ne (Kg)	2.75
Antécédents médicaux	Pas d'antécédent

**Commentaire :** A la visite d'inclusion, cette patiente déclarait une notion de fièvre des céphalées, nausées et un vertige sans d'autres antécédents particuliers.

## 6.4.2 Biologie

**Tableau IX :** Cas n°3 résultats de la parasitémie du taux d'hémoglobine et du PCR aux différentes visites de suivi.

Date	Visites	Parasitémie	Taux d'Hb	PCR
13/06/2011	Visite d'inclusion	7/200 WBC	10,7	<u>Positif</u>
27/07/2011	Visite de suivi 1	0	-	
24/08/2011	Visite de suivi 2	0	-	
07/09/2011	Visite de suivi 3	0	11,8	
22/09/2011	Visite 4 : accouchement	0	10,7	
22/09/2011	Frottis du placenta	0		
22/09/2011	Biopsie du placenta	Positive		
12/11/2011	Visite 5 : post-partum	0	-	

**Commentaire :** L'analyse des prélèvements sanguins par la microscopie à révéler la présence de sept (7) *plasmodiums falciparum*/200 leucocytes à l'inclusion et le PCR a également permis de mettre en évidence une infection mixte par le *P. vivax* et aussi *P. falciparum* lors de la visite d'inclusion.

## 6.5 Activités de prise en charge du paludisme par les ASC en 2010

**Tableau X : Nombre d'activités menés par les ASC au CSCom de Yirimadio en 2010**

Activités	Nombre
Visite à Domicile (VAD)/an pour la recherche active des cas de paludisme	99 277
Visite à Domicile (VAD)/mois pour la recherche active des cas de paludisme	8 273
TDR effectué chez les enfants de moins de 5ans	2 796
Références au CSCom des cas graves de paludisme chez les enfants	1 689

Grâce à la mobilisation communautaire des ASC à travers l'appui de l'ONG MUSO ;

- Les taux de traitement précoce du paludisme chez les enfants ont triplé de 14% à 45% ;
- Le nombre de visites des patients malades au centre de santé de Yirimadio a augmenté de 136%, passant de 11 056 à 26 135 consultations par année [28].

## 6.6 Activités des ASC pour la prise en charge du paludisme en 2011 à Yirimadio

Les membres du comité d'organisation communautaire, les éducateurs communautaires et les agents de santé communautaires (ASC) ont travaillé ensemble pour la distribution de 22 484 moustiquaires imprégnées à 56 371 résidents de Yirimadio pour la prévention du paludisme dans la communauté avec l'appui financier de l'ONG MUSO [29].

En outre les ASC ont procédé par une sensibilisation de la communauté sur les mesures de la prévention, le diagnostic et le traitement rapide du paludisme.

Il est aussi à signaler que les ASC travaillent en étroite collaboration avec les leaders religieux pour une meilleure prise en charge des cas de paludisme dans la communauté.

## VII. Discussion

Le paludisme en Afrique subsaharienne a été historiquement attribué presque exclusivement à *Plasmodium falciparum* ; car on a démontré que le manque d'expression du groupe sanguin Duffy était en corrélation avec l'absence d'infections à *P. vivax* [30].

Sa présence de plus en plus reconnue en Afrique peut donc être liée à sa capacité récemment reconnue d'exploiter de nouvelles voies d'invasion alternatives parmi les populations de ce continent. Indépendamment de l'origine géographique de *P. vivax* et de la voie d'accès aux réticulocytes, il est clair que la présence de *P. vivax* en Afrique est probablement sous-estimée [2].

De fait, certains rapports ont indiqué la présence d'infections à *P. vivax* au Mali [3-4]. Une indication précoce de sa présence provient de la description des médecins russes dans la région de Gao dans les années 1950 [**Rapport non publié**]. Quatre décennies plus tard, un cas d'infection à *P. vivax* chez une fillette de huit ans a été signalé à Kidal au cours d'une enquête menée en 1988 dans Trans-Sahara [3]. Le diagnostic microscopique de ce patient a été confirmé dans deux laboratoires européens de référence à Marseille et à Londres.

Du 31 Mai 2010 au 31 Octobre 2011, un essai clinique randomisé ouvert a concerné 320 femmes enceintes à Yirimadio (Bamako) ; à l'issue de cet essai clinique l'analyse de l'ensemble des prélèvements sanguins par PCR a permis de mettre en évidence la positivité de quatre confettis à *P. vivax* au sud du Mali (Bamako) chez des populations mélanodermes dont deux mono infection et deux autres infection mixte avec *P. falciparum* [5]. Ces résultats sont importants pour la santé publique. Au cours des dernières années, l'attention scientifique de la communauté de lutte contre le paludisme est passée d'un accent sur la lutte contre le paludisme à des efforts spécifiques visant à l'éradication mondiale du paludisme [31]. Cependant, il est important de considérer que les efforts nécessaires pour lutter contre *P. vivax* dépasseront sûrement ceux nécessaires pour lutter contre *P. falciparum* car la transmission de cette espèce est possible avant même l'apparition de symptômes cliniques et peut également se produire indépendamment de la clairance parasitaire asexuée adéquate à la suite de rechutes dérivées d'hypnozoïtes. En effet, le traitement adéquat des infections à *P. vivax* comprend l'ajout d'un traitement complet de 14 jours de primaquine (PQ), le seul médicament

enregistré à ce jour capable de guérir radicalement les hypnozoïtes hépatiques, responsable de rechutes imprévisibles. Sans la guérison radicale, les hypnozoïtes hépatiques maintiendront ces individus infectés comme infectieux et donc enclins à maintenir la transmission et à développer de nouveaux épisodes de la maladie. La primaquine est malheureusement un médicament dangereux et peut conduire à une hémolyse sévère lorsqu'il est administré aveuglément aux patients déficients en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), une carence génétique particulièrement fréquente en Afrique subsaharienne, limitant ainsi son utilisation généralisée à moins de garantir un dépistage préalable de cette lacune. L'utilisation de la primaquine étant limitée par une insuffisante vulgarisation du test de diagnostic de déficience en G6PD en Afrique à ce jour, le rejet des risques avant l'administration de la primaquine semble difficile et un traitement adéquat des épisodes de *P. vivax* n'est pas garanti, ce qui ajoute une complexité supplémentaire aux programmes de lutte en place dans de nombreux contextes africains. Au Mali, la propagation de *P. vivax* dans la partie nord et récemment au sud du pays compliquera la possibilité d'élimination du paludisme. Le programme actuel de lutte contre le paludisme ne fait pas référence au paludisme à *P. vivax*. Les conclusions présentées ici pousseront plus loin à une révision du document de politique. De nouveaux outils seront nécessaires (l'utilisation d'une administration massive de la primaquine, par exemple) et l'accès à la population cible est un problème majeur de santé publique. Tous les techniciens de laboratoire dans cette région endémique de *P. vivax*, devraient être recyclés pour le diagnostic microscopique.

Une limitation importante de ce travail est l'incapacité à lier ces infections confirmées de *P. vivax* aux phénotypes Duffy et G6PD des individus affectés. Des études prospectives approfondissant l'étude du statut de Duffy et G6PD et de sa relation avec le risque de paludisme spécifique à une espèce sont donc nécessaires.

L'Organisation mondiale de la Santé a recommandé d'utiliser les ASC au niveau communautaire pour la prise en charge du paludisme dans la communauté [32]. L'une des interventions visant à réduire la mortalité infantile est la prise en charge communautaire du paludisme à travers l'utilisation des ASC [32]. L'activité des ASC à Yirimadio a contribué considérablement à rehausser le taux du traitement précoce des cas de paludisme de 14 % à 45 % et aussi le nombre de référence des cas graves au CSCCom de Yirimadio de 136 % [28];

Ce résultat corrobore avec l'étude faite au Zaïre (RD Congo) sur l'utilisation des ASC pour lutter contre le paludisme qui ont trouvé une hausse de 65 % du traitement des épisodes de paludisme au niveau communautaire et une diminution de 50 % de la morbidité lié au paludisme [33].



## VIII. Conclusion et recommandations

### 8.1 Conclusion

- ⇒ A la suite de cette étude, le *plasmodium vivax* a été retrouvé chez quatre femmes mélanodermes vivant à Bamako ; Les diagnostics de ce parasite du paludisme humain doivent être pris en compte dans le cadre des efforts de lutte et d'élimination du paludisme, non seulement au Mali, mais aussi en Afrique subsaharienne.
- ⇒ L'activité des ASC a contribué considérablement à réduire la barrière géographique et financière de la communauté de Yirimadio pour la prise en charge des cas de paludisme.

## 8.2. Recommandations

A l'issu des résultats de cette étude des recommandations ont été formulées.

⇒ **Au Ministère de la santé et de l'Hygiène Publique du Mali :**

- Financé une étude à grande échelle pour évaluer la prévalence régionale et nationale du *plasmodium vivax*.

⇒ **Au PNLP :**

- Intégrer la lutte contre le *P. vivax* dans la politique nationale de lutte contre le paludisme ;
- Mettre à disposition des structures sanitaire un test de dépistage rapide capable de diagnostiquer un cas de *P. vivax* et une déficience en G6PD pour une meilleure prise en charge des cas ;
- Former des techniciens de laboratoire pour le diagnostic du *P. vivax*.

⇒ **A L'ASACO :**

- Pérennisation des activités des ASC dans le cadre de la lutte contre le paludisme.

## IX. Références bibliographiques

1. OMS /Paludisme/Aide-mémoire N°94 [Internet]. WHO. 2016 [cited 2017 Feb 18]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/>
2. Bernabeu M, Gomez-Perez GP, Sissoko S, Niambélé MB, Haibala AA, Sanz A, et al. Plasmodium vivax malaria in Mali: a study from three different regions. Malar J. 2012;11:405.
3. O. DOUMBO\*, O. KOITA\*, S.F. TRAORE\*, O. SANGARE\*, A. COULIBALY., V. ROBERT\*\*, G. SOULA\*, M. QUILICI\*\*\*, Y.T. TOURE\*. Les aspects parasitologiques de l'épidémiologie du paludisme dans le sahara malien. Médecine Afr Noire [Internet]. 1991 [cited 2017 Mar 7];38(2). Available from: <http://www.santetropicale.com/Resume/23803.pdf>
4. Koita OA, Sangar&#xe9, Lansana, Sango HA, Dao S, Keita N, et al. Effect of Seasonality and Ecological Factors on the Prevalence of the Four Malaria Parasite Species in Northern Mali. J Trop Med. 2012 Mar 14;2012:e367160.
5. Williams J, Njie F, Cairns M, Bojang K, Coulibaly SO, Kayentao K, et al. Non-falciparum malaria infections in pregnant women in West Africa. Malar J [Internet]. 2016 Jan 29 [cited 2017 Mar 6];15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4731909/>
6. Poirier P, Doderer-Lang C, Atchade PS, Lemoine J-P, de l'Isle M-LC, Abou-Bacar A, et al. The hide and seek of Plasmodium vivax in West Africa: report from a large-scale study in Beninese asymptomatic subjects. Malar J. 2016 Nov 25;15(1):570.
7. PALUDISME : Etymologie de PALUDISME [Internet]. [cited 2017 Feb 27]. Available from: <http://www.cnrtl.fr/etymologie/paludisme>
8. Cox FEG. History of Human Parasitology. Clin Microbiol Rev. 2002 Oct;15(4):595–612.
9. Ascenzi A. Malaria diseases and parasites. Parassitologia. 1999 Sep;41(1–3):33–8.
10. Cox FE. History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. Parasit Vectors. 2010 Feb 1;3:5.
11. Doumbo OK. Plasmodium vivax en Afrique, Epidémiologie et Défis d'Élimination [Internet]. 2013 [cited 2017 Mar 7]. Available from: [http://www.pathexo.fr/docfiles/09\\_-\\_plasmodium\\_vivax\\_en\\_afrique.pdf](http://www.pathexo.fr/docfiles/09_-_plasmodium_vivax_en_afrique.pdf)
12. Liu W, Li Y, Shaw KS, Learn GH, Plenderleith LJ, Malenke JA, et al. African origin of the malaria parasite Plasmodium vivax. Nat Commun. 2014;5:3346.

13. Howes RE, Reiner Jr. RC, Battle KE, Longbottom J, Mappin B, Ordanovich D, et al. *Plasmodium vivax* Transmission in Africa. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2015 Nov 20 [cited 2017 Mar 8];9(11). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4654493/>
14. Barnadas C. *Epidemiologie moleculaire et resistance de Plasmodium vivax aux antipaludiques a Madagascar*. [Lyon 1]: Claude Bernard; 2008.
15. Mendis K, Sina BJ, Marchesini P, Carter R. The neglected burden of *Plasmodium vivax* malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 2001 Jan 1;64(1\_suppl):97–106.
16. De Pina JJ, Garnotel E, Hance P, Vedy S, Rogier C, Morillon M. [Diagnosis of imported malaria in France]. *Med Mal Infect*. 2007 Nov;37(11):710–5.
17. Rakotonirina H, Barnadas C, Raherijafy R, Andrianantenaina H, Ratsimbaoa A, Randrianasolo L, et al. Accuracy and reliability of malaria diagnostic techniques for guiding febrile outpatient treatment in malaria-endemic countries. *Am J Trop Med Hyg*. 2008 Feb;78(2):217–21.
18. Pukrittayakamee S, Imwong M, Looareesuwan S, White NJ. Therapeutic responses to antimalarial and antibacterial drugs in vivax malaria. *Acta Trop*. 2004 Feb;89(3):351–6.
19. Bruce MC, Day KP. Cross-species regulation of *Plasmodium* parasitemia in semi-immune children from Papua New Guinea. *Trends Parasitol*. 2003 Jun;19(6):271–7.
20. Luxemburger C, Thwai KL, White NJ, Webster HK, Kyle DE, Maelankirri L, et al. The epidemiology of malaria in a Karen population on the western border of Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1996 Apr;90(2):105–11.
21. Price RN, Nosten F, Luxemburger C, van Vugt M, Phaipun L, Chongsuphajaisiddhi T, et al. Artesunate/mefloquine treatment of multi-drug resistant falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997 Oct;91(5):574–7.
22. Information NC for B, Pike USNL of M 8600 R, MD B, Usa 20894. Treatment of *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* and *P. knowlesi* infections [Internet]. World Health Organization; 2015 [cited 2017 Mar 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294430/>
23. Pukrittayakamee S, Chantra A, Simpson JA, Vanijanonta S, Clemens R, Looareesuwan S, et al. Therapeutic Responses to Different Antimalarial Drugs in Vivax Malaria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Jun;44(6):1680–5.
24. Valecha N, Srivastava B, Dubhashi NG, Rao BHK, Kumar A, Ghosh SK, et al. Safety, efficacy and population pharmacokinetics of fixed-dose combination of artesunate-mefloquine in the treatment of acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in India. *J Vector Borne Dis*. 2013 Dec;50(4):258–64.
25. Baird JK. Resistance to Therapies for Infection by *Plasmodium vivax*. *Clin Microbiol Rev*. 2009 Jul;22(3):508–34.

26. Battle KE, Karhunen MS, Bhatt S, Gething PW, Howes RE, Golding N, et al. Geographical variation in *Plasmodium vivax* relapse. *Malar J*. 2014 Apr 15;13:144.
27. PStrag 2013-17PNLP.pdf [Internet]. [cited 2017 Mar 9]. Available from: <http://mail.cnom.sante.gov.ml/docs/PStrag%202013-17PNLP.pdf>
28. Muso2010AnnualReport.pdf [Internet]. [cited 2017 Mar 9]. Available from: <https://www.musohealth.org/wp-content/uploads/2016/05/Muso2010AnnualReport.pdf>
29. Muso2011AnnualReport.pdf [Internet]. [cited 2017 Mar 9]. Available from: <https://www.musohealth.org/wp-content/uploads/2016/05/Muso2011AnnualReport.pdf>
30. Miller LH, Mason SJ, Clyde DF, McGinniss MH. The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks. The Duffy-blood-group genotype, FyFy. *N Engl J Med*. 1976 Aug 5;295(6):302–4.
31. Alonso PL, Brown G, Arevalo-Herrera M, Binka F, Chitnis C, Collins F, et al. A Research Agenda to Underpin Malaria Eradication. *PLoS Med* [Internet]. 2011 Jan [cited 2017 Mar 8];8(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3026687/>
32. Rutebemberwa E, Kadobera D, Katureebe S, Kalyango JN, Mworozi E, Pariyo G. Use of Community Health Workers for Management of Malaria and Pneumonia in Urban and Rural Areas in Eastern Uganda. *Am J Trop Med Hyg*. 2012 Nov 7;87(5 Suppl):30–5.
33. Delacollette C, Van der Stuyft P, Molima K. Using community health workers for malaria control: experience in Zaire. *Bull World Health Organ*. 1996;74(4):423–30.

## **X. Annexes**

### **10.1 Fiche d'information et de consentement éclairé des sujets à inclure**

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

**Investigateurs :** Dr. Kassoum Kayentao

Traduire en langue locale.

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

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

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

Quand les femmes dans les deux groupes accoucheront, nous comparerons le niveau de présence de parasites dans leur sang et le poids de leurs bébés. Ceci nous aidera à savoir quelle est la stratégie la plus efficace pour protéger les femmes enceintes contre le petit poids de naissance et l'anémie maternelle due au paludisme. Ainsi nous voudrions que

vous nous aidiez à faire ceci en participant à l'étude. Si vous acceptez de participer à cette étude, vous serez l'une des 5000 femmes du Ghana, du Burkina Faso de la Gambie et du Mali à participer également à l'étude. Les résultats de l'étude permettront au Ministère de la Santé d'améliorer le programme de contrôle du paludisme pendant la grossesse.

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

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

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

3. Vous serez assignée à l'une des deux options de façon aléatoire. Vous recevrez une moustiquaire imprégnée que vous utiliserez tout au long de votre grossesse. Nous vous rendrons visite de façon inopinée pour nous assurer que vous l'utiliser.
4. Si nous trouvons des parasites du paludisme dans votre sang, un traitement vous sera donné et nous vous demanderons de revenir à la maternité à des dates que nous vous préciserons.
5. Si vous êtes du groupe qui requiert que nous fassions l'examen du paludisme, ceci sera fait et vous aurez un traitement maintenant et à des dates précises si l'examen est positif. Si vous êtes assignée au groupe pour recevoir le traitement comme pratiqué actuellement nous vous donnerons la dose suivante de SP.
6. Nous vous demanderons d'accoucher à la maternité de sorte que nous puissions examiner et peser votre bébé et vérifier le temps de prélèvement et obtenir des échantillons de sang du placenta. Cependant, si vous ne pouvez pas accoucher à l'hôpital nous vous prions de nous informer aussitôt après l'accouchement à travers un membre de la communauté afin que nous fassions les examens sur vous et votre enfant.
7. Quand votre bébé aura 40 jours, nous vous rendrons visite, pour nous enquérir de l'état de santé de vous-même et du bébé. Nous prélèverons du sang par piqûre sur le bout du doigt pour les examens du paludisme et le niveau du sang. Cette visite marque la fin de votre participation à l'étude.

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

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



**CONSENTEMENT :**

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

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

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

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

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

**Nom du témoin :** .....

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

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

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

**Nom du personnel d'étude :** .....

Signature : .....

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

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

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

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

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

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

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

Date \_\_\_\_\_

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

Nom \_\_\_\_\_

Signature \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_\_

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

Nom \_\_\_\_\_

Signature \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_\_

Merci pour votre aide.

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

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

\_\_\_\_\_

Nom de la participante

\_\_\_\_\_

Signature (if capable)

\_\_\_\_\_

Date

---

Nom du parent/gardien/représentant légale

Signature      Date

---

Nom de la personne administrant le consentement

Signature      Date

(si différente du principal investigateur)

---

Principal Investigateur

Signature

Date

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