

République du Mali
Un Peuple-Un But-Une Foi

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE

UNIVERSITÉ DE BAMAKO

Faculté de Médecine de Pharmacie et D'Odonto-Stomatologie

ANNEE : 2009-2010

Thèse N°.....

**Pharmacocinétique de la sulfadoxine-
pyriméthamine au cours de la grossesse
et après le post-partum à Bancoumana**

Thèse présentée et soutenue publiquement le
Faculté de Médecine de Médecine et D'Odonto-Stomatologie
Par **Bouaré Hawa Soumaré**
Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

JURY :

Président du jury:

Pr. Boubacar Cissé

Membres du jury:

Pr. Boubacar Traoré

Co-directeur :

Dr. Kassoum Kayentao

Directeur de thèse :

Pr. Ogobara K. Doumbo

I. DEDICACES

Je dédie ce travail :

**Au prophète MOHAMED paix et salut sur lui, sa famille et ses
compagnons**

A mon père Feu Djiguidiant SOUMARE

A mes mères Mariam SIDIBE et Feue Goulou FOFANA

A mon mari Sory Ibrahima BOUARE

A mes frères et sœurs

II. REMERCIEMENTS

A ALLAH,

Le tout puissant, Le clément et Le miséricordieux.

Louange à Toi pour la réalisation de ce travail.

J'implore Ton pardon pour toutes mes fautes commises et formule les vœux que Tu me donnes une longue vie et guides mes pas dans l'avenir.

A mon père DJIGUIDIAN

Tu m'as quitté avant la fin de mes études, mais ce succès je te le dois.

Tu nous as appris le sens de l'honneur, de la dignité, de la morale, de la justice, de la patience et de la tolérance. Tu as toujours été un exemple pour toute la famille car tu étais social et passionné de la connaissance et du savoir. Tu t'es totalement investi pour notre éducation, en nous donnant le goût des études.

Tes prières ne m'ont jamais fait défaut, ainsi que ton soutien moral et matériel. Aujourd'hui, je veux te dire merci, Baba, pour toute la confiance que tu avais placée en moi depuis le début de mon cycle, merci pour tout ce que tu as fait pour nous. **Cher papa que ton âme repose en paix.**

Amen !

A ma mère Mariam SIDIBE

Source de ma vie, pionnière de notre éducation, brave femme, dynamique, courageuse, généreuse, combattante active dans la vie, tu es notre fierté de tout temps. Ton souci premier a été notre réussite et tu y as consentie tous les sacrifices nécessaires, ce travail est le fruit de tes efforts. Puisse ce jour solennel être pour toi non seulement une occasion de

réjouissance, de fierté, mais aussi de témoignage de toute mon affection et de mon attachement profond.

Merci Maman chérie ! Que Dieu te garde aussi longtemps que possible auprès de nous pour que tu puisses cueillir les fruits murs pour lesquels tu as tant souffert pour l'entretien. Que l'avenir soit pour toi soulagement et satisfaction. Amen !

A ma mère Feue Goulou FOFANA

Baïni tu m'as toujours entouré de tes conseils, de tes encouragements et de ton amour, je ne te remercierais jamais assez pour cela. Trouve ici ma profonde gratitude. Ce travail est le tien. **Dors en paix.**

A mon mari Sory Ibrahima BOUARE

Aucun mot ne peut exprimer mes sentiments pour toi.

Merci pour ton soutien et ton amour sans faille pour moi. Dieu nous a unit et je donnerais le meilleur de moi-même pour que nous y restions. Que Dieu nous donne compréhension mutuelle, longue vie et beaucoup de bonheur dans un foyer paisible. Ce travail est le tien **AMOUR DE MA VIE.**

A mes frères

Vous avez été toujours comme un père pour moi, une source sans fin avec vos bénédictions, conseils et aussi l'amour inestimable que vous portez à mon égard. Je me sens couvée et protégée par vous tous. Merci pour tout. Ce travail est le votre.

A mes sœurs

Vous n'avez pas manqué de soutien, d'affection, de conseil, et de chaleur familiale nécessaire durant tout mon parcours. Que dire quand on est autant entouré. Il ne se passe une seconde de ma vie sans que je pense à vous car vous avez tout fait pour moi. Que la paix et l'entente règnent toujours entre nous. Toutes mes gratitude profondes.

A mes neveux et nièces

Mes petits anges, vous avez apporté un si grand sourire à la famille et c'est un grand bonheur pour moi de vous voir grandir. Ma prière est que Dieu bénisse votre avenir et que ce travail vous donne une réelle envie d'aller toujours plus loin dans vos efforts.

A mes tontons paternels et maternels

Merci pour avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui, merci pour vos prières et vos bénédictions. Que Dieu renforce d'avantage nos liens d'amour, de joie et de paix.

A mes tantes paternels et maternels

Comme des mamans, vous m'avez toujours soutenue et conseillée. Vous m'avez encouragée quand j'en avais besoin et sur vous j'ai toujours pu compter, pour cela je voudrais vous dire merci.

A ma belle famille

Je vous suis reconnaissante pour tout le soutien que vous m'avez accordé durant la réalisation de ce travail. Merci pour tout et que Le tout puissant vous bénisse.

A Mahamadou MAIGA dit Dèdè et famille

Merci infiniment !

A mes cousins et cousines

Merci pour vos encouragements.

A mes belles sœurs et beaux frères,

Trouvez ici l'expression de mon amour et merci pour vos soutiens.

**A mes Maîtres de l'unité PREMA du MRTC :Pr Boubacar Traoré,
Dr Didier Doumtabé, Dr Aïssata Ongoïba, Dr Safiatou Niaré,**

Merci pour la formation reçue, pour vos conseils et votre disponibilité.

Trouvez ici l'expression de notre profonde gratitude.

**Aux Pr Samba Diop, Dr Abdoulaye Djimdé, Dr Boubacar Maïga, Dr
Moctar Diallo et Monsieur Mamadou Bâ,**

Merci pour vos conseils, vos encouragements. Retrouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

A Dr Amed OUATTARA,

Merci pour la réalisation de ce travail. Retrouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Dr Etienne GUIROU,

Merci pour votre formation.

A mes aînés promotionnaires, et cadets,

Amadou tapily, Hamidou Niangaly, Binta Barry, Moussa Niangaly, Younousou Koné, Abdrahamane Bathily, Sangaré, Seydou Dia

Sidiki Konaté, Diakité, Charles Dara. Merci pour vos encouragements et vos conseils.

A mes collègues et camarades,

Moriba, Lassi, Moussa, Serge, Dramé, Diefré merci pour tout.

A mes amies d'enfance : Tiguida Diallo, Tata, Marie Jeanne, Kadiaba,

Avec vous j'ai su le vrai sens du terme amitié. Merci pour tout.

A mon maître Daouda KEITA,

Mr Daou merci de tout mon cœur.

A mes maîtres de la primaire, secondaire et de la FMPOS,

Voici le fruit de votre œuvre commune. Merci infiniment !

A mon groupe d'exercice de la FMPOS et tous les autres de la famille bangaly,

Merci pour vos encouragements et vos conseils.

A tous mes collègues thésards du DEAP,

Merci pour vos encouragements et les bons moments passés ensemble. La réussite est au bout de l'effort et de la persévérance.

Aux personnels du centre de santé de Bancoumana,

Merci pour votre étroite collaboration et votre disponibilité constante.

A toutes les femmes qui ont accepté de participer à cette évaluation,

Merci et beaucoup de bonheur dans vos foyers, bonne santé et longue vie à vos bébés.

A toute la population de Bancoumana,

Merci pour votre accueil, votre collaboration et votre confiance.

**A toutes les personnes qui ont participé de loin ou de près à la
réalisation de ce travail. Merci infiniment.**

Hommage aux membres de jury

A notre maître et Président de jury

Professeur Boubacar S.CISSE

Professeur honoraire de toxicologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Premier recteur de l'université du mali.

Correspondant Membre Étranger de l'Académie Nationale de Pharmacie de France.

Cher maître, nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Votre souci du travail bien fait, votre simplicité et votre rigueur scientifique font de vous un grand maître digne d'admiration.

Soyez assuré de notre reconnaissance.

A notre maître et juge

Professeur Boubacar TRAORE

Maître de conférence de Parasitologie - Mycologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto- Stomatologie.

Responsable de l'unité Paludisme et Grossesse (PREMA) et du Laboratoire d'Immunologie parasitaire du MRTC.

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

Votre compétence, votre rigueur scientifique et votre discrétion nous ont émerveillé.

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

A notre maître et co-directeur de thèse

Docteur Kassoum KAYENTAO

Titulaire d'un Doctorat en Médecine, d'un Master en Santé Publique, Spécialiste en Biostatistique.

Responsable adjoint de l'unité Paludisme et Grossesse du MRTC.

Cher Maître, c'est un honneur pour nous d'avoir travaillé à vos côtés.

Nous avons été marqué par votre simplicité et votre sérieux dans le travail.

Trouvez ici cher Maître, l'expression de notre profond respect et de notre disponibilité constante.

A notre maître et directeur de thèse 1

Professeur Ogobara K DOUMBO

Professeur Titulaire de Parasitologie – Mycologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Médecin chef du Département d'épidémiologie des Affections Parasitaires, et du Malaria Research and Training Center (DEAP/MRTC)

Directeur du Pôle d'Excellence de Recherche sur le paludisme du Malaria Research and Training Center (MRTC).

Membre correspondant de l'Académie Nationale de Médecine de France.

Membre Honoraire de la « Alpha Omega Alpha Honor Medical Society » des Etats-Unis d'Amérique.

Cher Maître, c'est un grand honneur que vous nous faites en nous acceptant au sein de votre département.

Au delà de vos compétences, vos qualités exceptionnelles de formateur jointe à votre modestie forcent l'admiration et le respect.

Vous êtes une référence pour nous.

Cher Maître, soyez rassurer de notre profonde gratitude

III. LISTE DES TABLEAUX

	Tableau I : Répartition des femmes selon l'âge en année.....	44
	Tableau II : Répartition des femmes selon les poids pendant la grossesse.....	44
	Tableau III : Répartition des femmes selon le poids après le post partum.....	45
IV.	Tableau IV : Répartition des femmes selon la taille.....	45
V.	Tableau V : Répartition des femmes selon l'âge gestationnel.....	46
VI.	Tableau VI : Répartition des femmes selon la gestité.....	46
VII.	Tableau VII : Répartition des femmes selon la parité.....	47
VIII.	Tableau VIII : Répartition des femmes selon les données biologiques.....	47
IX.	Tableau IX : Paramètres pharmacocinétiques de la sulfadoxine pendant la grossesse et après le post partum.....	48
X.	Tableau X : Pharmacocinétique de la pyriméthamine pendant la grossesse et après le post partum.....	49
XI.	Tableau XI : Analyse multi variée des concentrations au 7ème jour de sulfadoxine et pyriméthamine.....	50

LISTE DES ABREVIATIONS

- XII. **-A.funestus** : Anophèles funestus
- XIII. **-AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- XIV. **-ALAT** : alanine amino transférase
- XV. **-ASC** : Aire Sous la Courbe
- XVI. **-ASAT** : aspartate amino transférase
- XVII. **-C0** : Concentration initiale
- XVIII. **-CSA** : Chondroïtine Sulfate A
- XIX. **-Cmax** : Concentration maximale
- XX. **-CPN**: Consultation Prénatale
- XXI. **-Cmin** : Concentration minimale
- XXII. **-CSCom** : Centre de Santé Communautaire
- XXIII. **-DDT** : Dichlorodiphényltrichloroéthan
- XXIV. **-FPN** : Faible Poids à la Naissance
- XXV. **-g** : Gramme
- XXVI. **-g/dl** : Gramme par décilitre
- XXVII. **-GMR** : Rapport des moyennes géométriques
- XXVIII. **-h**: Heure
- XXIX. **-HPLC** : Chromatographie en phase liquide à haute performance
- XXX. **-IC** : Intervalle de Confiance
- XXXI. **-J**: Jour
- XXXII. **-Kg** : Kilogramme
- XXXIII. **-L** : Litre
- XXXIV. **-LC/MS/MS** :Spectrométrie de masse couplée à la chromatographie en phase liquide
- XXXV. **-mm** : millimètre
- XXXVI. **-mg/dl** : milligramme par décilitre
- XXXVII. **-ml** : Millilitre
- XXXVIII. **-mmol/L** : millimole par litre

- XXXIX. **-mn** : minute
- XL. **-MRTC**: Malaria Research & Training Center
- XLI. **-ng** : nano gramme
- XLII. **-ng/ml** : nanogramme par millilitre
- XLIII. **-N0** : Numero
- XLIV. **-OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- XLV. **-P.falciparum** : Plasmodium falciparum
- XLVI. **-P.malariae** : Plasmodium malaria
- XLVII. **-P.ovalae**: Plasmodium ovalae
- XLVIII. **-P.vivax**: Plasmodium vivax
- XLIX. **-P. knowlesi**: Plasmodium knowlesi
 - L. **-Pk** : Pharmacocinétique
 - LI. **-PNG** : Papouasie Nouvelle Guinée
 - LII. **-P** : post partum
 - LIII. **-SA** : Semaines d'Aménorrhée
 - LIV. **-SP** : Sulfadoxine-Pyriméthamine
 - LV. **-TPI** : Traitement Préventif Intermittent
 - LVI. **-t/mn** : Tour par minute
 - LVII. **-t_{1/2}** : Temps de demi-vie
- LVIII. **-VD** : Volume apparent de Distribution
 - LIX. **-µg** : microgramme
 - LX. **-UI** : Unité internationale
 - LXI. **-µL** : microlitre
 - LXII. **-µmol/l** : micromol par litre
 - LXIII. **-%** : Pourcentage
 - LXIV. **-°** : Degré
 - LXV. **- °C** : Degré celsius
 - LXVI. **-±** : plus ou moins

TABLE DES MATIERES

LXVII.

LXVIII.	INTRODUCTION1			
LXIX.	HYPOTHSES			ET	
	OBJECTIFS4			
LXX.	GENERALITES5			
LXXI.	Rappel		sur		le
	paludisme5			
LXXII.	Historique.....5			
LXXIII.	Epidémiologie.....7			
LXXIV.	Vecteurs.....7			
LXXV.	Agents pathogènes.....7			
LXXVI.	Cycle		biologique		du
	paludisme.....8			
LXXVII.	Physiopathologie.....9			
LXXVIII.	Modifications		physiologiques	de	la
	grossesse.....11			

LXXIX.	Modifications et réactions physiologiques de la mère.....	11
LXXX.	Immunologie de la grossesse.....	12
LXXXI.	Interaction paludisme et grossesse.....	13
LXXXII.	Impact du paludisme sur la grossesse.....	13
LXXXIII.	Paludisme et anémie de la grossesse.....	13
LXXXIV.	Paludisme et infection placentaire.....	14
LXXXV.	Paludisme et faible poids de naissance.....	14
LXXXVI.	Impact de la grossesse sur le paludisme.....	15
LXXXVII.	Généralités sur les antipaludiques.....	16
LXXXVIII.	Définition.....	16
LXXXIX.	Classification.....	16
XC.	Traitement préventif intermittent.....	20
XCI.	Rappel sur la pharmacocinétique.....	22

XCII.	La	vie	d'un	
	médicament.....			22
XCIII.	L'étape		pré	
	clinique.....			22
XCIV.	Le	passage	à	
	l'homme.....			22
XCV.	Devenir	du médicament	dans	l'organisme
	ou	PK.....		24
XCVI.	La	résorption	ou	absorption
	ou	passage	de	médicament
	dans	le	sang.....	24
XCVII.	La	distribution	dans	
	l'organisme.....			24
XCVIII.	Le		métabolisme	
			24
XCIX.	L'élimination		de	
	l'organisme.....			25
C.	Définition		des	
	termes.....			25
CI.	Les	facteurs	modificateurs	de
	la	pharmacocinétique.....		27
CII.	L'insuffisance			
	rénale.....			27
CIII.	L'insuffisance			
	hépatique.....			28
CIV.	L'âge.....			28
CV.	La			
	grossesse.....			28

CVI.	La brûlure.....	29
CVII.	L'obésité.....	29
CVIII.	Pharmacocinétique des médicaments pendant la grossesse.....	30
CIX.	Pharmacocinétique mère enfant.....	30
CX.	Risque pour le fœtus.....	30
CXI.	METHODOLOGIE.....	32
CXII.	Lieu de l'étude.....	32
CXIII.	Type d'étude.....	33
CXIV.	Période de l'étude.....	33
CXV.	Population d'étude.....	33
CXVI.	Critère d'inclusion.....	33
CXVII.	Critère de non inclusion.....	34
CXVIII.	Echantillonnage.....	34

CXIX.	Principales variables mesurées et leur technique de mesure.....	35
CXX.	Variables cliniques.....	35
CXXI.	Variables	35
CXXII.	Matériels.....	35
CXXIII.	Techniques.....	35
CXXIV.	Variables biologiques.....	36
CXXV.	Matériels.....	37
CXXVI.	Techniques.....	37
CXXVII.	Personnel de l'étude.....	40
CXXVIII.	Déroulement de l'étude.....	40
CXXIX.	Gestion et analyse des données.....	42
CXXX.	RESULTATS.....	44
CXXXI.	les données sociodémographiques.....	44
CXXXII.	Les résultats analytiques.....	47

CXXXIII.	DISCUSSIONS	
51	
CXXXIV.	Méthodologie	
51	
CXXXV.	Données	
	sociodémographiques	52
CXXXVI.	Analyse	
	pharmacocinétique	52
CXXXVII.	Les concentrations maximales.....	52
CXXXVIII.	L'aire sous la courbe (ASC).....	53
CXXXIX.	Temps de demi vide et la clairance totale.....	54
CXL.	Les concentrations au 7 ^{ième} jour.....	54
CXLI.	CONCLUSION	
55	
CXLII.	VIII.	
	RECOMMANADATION	5
	6	
CXLIII.	IX.	
	BILIOGRAPHIE	
	.57	

CXLIV. INTRODUCTION

Problème majeur de santé publique le paludisme est une érythrocytopathie parasitaire souvent fébrile, et hémolysante due à la présence et au développement dans l'organisme humain d'un hématozoaire du genre *Plasmodium* transmis par la piqure infestante d'un moustique hématophage : **l'anophèle**.

Cinq espèces de plasmodies infestent l'Homme ; *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovalae* *Plasmodium vivax* et une espèce Simienne retrouvée en Asie du sud Est en 2004 appelée *Plasmodium knowlesi*¹.

Parmi les cinq espèces, *P.falciparum* est la plus redoutable, responsable de la quasi-totalité de la mortalité liée au paludisme.

Le paludisme est une endémie parasitaire qui touche particulièrement les zones tropicales défavorisées d'Afrique, d'Asie, et d'Amérique latine².

Quelques 3,3 milliards d'être humains, vivant dans 109 pays et territoires, dont 45 dans la région Africaine de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) sont confrontés au risque de la maladie³. Avec 247 millions de cas cliniques en 2006, dont 880 000 décès, le paludisme est l'une des maladies les plus mortelles, qui touche surtout les enfants d'Afrique⁴.

Les femmes enceintes sont particulièrement vulnérables à cette maladie.

Au cours de la grossesse, nous observons une grande susceptibilité au paludisme. Cette susceptibilité est accompagnée de l'anémie maternelle, de l'avortement, de la prématurité et du faible poids à la naissance. Les stratégies recommandées par l'OMS pour réduire au minimum ces conséquences sont : la gestion des cas, la prévention du paludisme en utilisant les moustiquaires imprégnées d'insecticide et le traitement préventif intermittent (TPI) à la sulfadoxine-pyriméthamine (SP)⁵. Cette dernière stratégie est la plus préconisée chez la femme enceinte.

Cependant depuis, un certain temps, le phénomène de résistance à la SP est une préoccupation majeure particulièrement pendant la grossesse cependant, aucune autre molécule alternative à la SP n'est encore disponible pour la femme enceinte.

Bien que la SP soit utilisée massivement, très peu d'informations sont disponibles par rapport à sa pharmacocinétique (Pk) pendant la grossesse.

La pharmacocinétique (Pk) de la plupart des antipaludiques est modifiée pendant la grossesse et les posologies doivent être adaptées⁶. Ce même phénomène est supposé être réel pour la SP.

C'est ainsi que dans la présente étude, nous avons supposé que les modifications des paramètres Pk de la SP pendant la grossesse seront à la base d'une modification rationnelle des doses de SP à administrer. Cette étude vise à comparer les paramètres de Pk de la SP au cours de la grossesse et après le post partum.

Justification

L'hypothèse que les concentrations effectives de la SP pendant les intervalles de dose et la demi-vie de la SP sont réduites pendant la grossesse, est basée sur les modifications considérables de la physiologie rénale. L'élimination des deux composés de la SP est hautement dépendante du rein. Le taux et l'extension de l'élimination de la SP sont vraisemblablement augmentés pendant la grossesse. Donc, en combinaison avec une augmentation probable du volume de distribution, pourrait résulter une réduction des concentrations plasmatiques et de la demi-vie de la SP. En plus de la réduction des concentrations plasmatiques et de la demi-vie de la SP, l'augmentation de la prévalence de la résistance à la SP aggrave le problème avec l'augmentation de la concentration maximale inhibitrice (CMI), la réduction du temps pendant lequel les concentrations effectives de la SP sont maintenues.

L'intérêt de conduire cette étude dans une population vulnérable de femmes enceintes est basé sur le fait qu'elles constituent une population cible. Aussi, le manque d'évidence dans la comparabilité de l'information pharmacocinétique dans une population de femmes enceintes et de non enceintes est en faveur de la conduite de cette étude. Nous supposons que les modifications des paramètres Pk de la SP pendant la grossesse seront à la base d'une modification rationnelle des doses de la SP, surtout dans les zones géographiques où la prévalence de la résistance à cette molécule est élevée. La variabilité interindividuelle est réduite grâce au type d'étude où les femmes sont leurs propres témoins. Une période de 6-8 semaines après l'accouchement est choisie car cette période correspond au retour des fonctions corporelles comme le volume d'eau, l'hémodynamique et la fonction rénale à celle de la période d'avant grossesse.

CXLV. HYPOTHESE ET OBJECTIFS

1. Hypothèse

Les paramètres pharmacocinétiques de la Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) sont modifiés pendant la grossesse.

2. Objectifs

2.1. Objectif général

Contribuer à l'étude de pharmacocinétique de la Sulfadoxine-Pyriméthamine pendant la grossesse.

2.2. Objectifs spécifiques

1. Déterminer les paramètres Pk (T_{max} , C_{max} , $T_{1/2}$) de la SP au cours de la grossesse et après le post partum.
2. Déterminer la biodisponibilité de la SP au cours de la grossesse et après le post partum.
3. Comparer les aires sous la courbe (ASC) et les demi-vies terminales de la SP au cours de la grossesse et après le post-partum.

III.GENERALITES

1. Rappel sur le paludisme

1.1. Historique

Nous cohabitons sans doute avec les Plasmodies qui ont probablement émergé en Afrique depuis l'aube des temps. Des fossiles datant de plus de 30 millions d'années prouvent que le vecteur du paludisme était présent bien avant le début de l'histoire de l'humanité. *Plasmodium vivax* et *Plasmodium malariae* ont probablement été transmis au nouveau monde à partir de foyers africains par des voyageurs. C'est ainsi que *Plasmodium falciparum* a été exporté en Amérique du Sud avec l'esclavage. Le transfert de souches de Plasmodies d'un lieu à un autre perdure encore aujourd'hui, le phénomène s'est même amplifié avec la multiplication des voyages internationaux. Les Plasmodies sont fortement spécifiques d'hôte, ayant l'homme comme seul hôte définitif et le moustique du genre *Anophèles* comme hôte invertébré. La spécificité de *P. falciparum* pour l'espèce humaine témoigne de la longue co-évolution des deux espèces et de leurs interactions étroites. L'histoire de la maladie est riche en découverte qui ont permis une meilleure connaissance dans l'interaction parasite-homme.

En bref, en 1630, Don Francisco Lopez constate les vertus de l'écorce de quinquina et les fièvres sont divisées en deux groupes, selon leur sensibilité ou leur résistance à ce médicament.

En 1649, l'écorce était disponible en Angleterre, appelée « poudre des Jésuites ». Grâce aux travaux de Pelletier et Caventou, pharmaciens à la Faculté de Pharmacie de Paris, un produit pur de quinine est pour la première fois utilisé spécifiquement contre le paludisme en 1820.

En 1880, à Constantine, Alphonse Laveran découvre, dans le sang d'un malade, l'agent du paludisme qu'il nomme à cette époque « *Oscillaria malariae* », puis «

heamamoeba malariae ». Cette découverte lui vaut le prix Nobel de médecine en 1907. Laveran considérait que le paludisme n'était dû qu'à une seule espèce d'hématozoaire. Cependant, les Italiens Golgi, Machiafava, Grassi, Felletti et Celli décrivent trois espèces de *Plasmodium* : *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. malariae*. Les mêmes auteurs distinguent les phases évolutives des parasites dans le sang humain et rattachent les fièvres tierces et quartes aux espèces responsables.

En 1922, Stephans découvre *Plasmodium ovale*.

L'étude des Plasmodies d'oiseaux permet à Raffaele de décrire la schizogonie exoérythrocytaire en 1934. Shortt et Garnham démontrent définitivement l'existence du stade intra-hépatocytaire, complétant ainsi le cycle du parasite dans l'organisme humain.

Jusqu'en 1889, le paludisme avait pour cause le protozoaire découvert par Laveran travaillant en Algérie, et c'est seulement en 1897 que le moustique du genre Anophèles est reconnu comme étant le vecteur de la maladie. A partir de ce moment, les dispositifs principaux de l'épidémiologie du paludisme ont semblé clairs, et des mesures de contrôle ont commencé à être mises en place.

Pendant la guerre 1939-1945, l'occupation de Java par les japonais nécessita des recherches dans les laboratoires américains qui découvrirent le proguanil tandis que les allemands obtenaient la chloroquine.

La découverte de l'insecticide dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) en 1942 et sa première utilisation réussie en Italie ont montré que le contrôle de la maladie était possible. Plus tard, des mesures de contrôle systématique telles que la pulvérisation avec du DDT, la dispersion de paraffine à la surface des marais (pour bloquer les cycles de larves de moustique d'anophèles), la vidange des eaux stagnantes, et l'utilisation répandue de médicaments bon marché et efficaces tels que la chloroquine ont été mis en application avec des résultats impressionnants.

En 1976, Trager et Jensen établissent les conditions expérimentales permettant la culture continue in vitro de *P. falciparum* dans des globules rouges humains.

La chimiorésistance de *P. falciparum* aux antipaludiques est apparue en Afrique de l'Est à la fin des années 1970, à Madagascar, puis vers l'Ouest au début des années 1980. L'OMS a dû mettre en place un système de contrôle du paludisme et de lutte contre les vecteurs. Cette stratégie est basée sur l'élimination des anophèles, la protection contre les piqûres, le traitement curatif et prophylactique recherche de nouveaux antipaludiques plus efficaces sur les formes exo érythrocytaires et enfin la recherche de vaccins.

1.2. Epidémiologie

1.2.1. Vecteurs

Les vecteurs du paludisme sont des anophèles c'est-à-dire des insectes de l'ordre des diptères de la famille des *Culicidae*, du genre *Anophèles*.

Parmi les 400 espèces d'anophèles actuellement décrites, environ une soixantaine peut avoir un rôle en tant que vecteur du paludisme chez l'homme.

Les vecteurs majeurs sont : *Anophèles gambiae s.l (au sens large)*, *Anophèles funestus*, *Anophèles maculipennis*, *Anophèles arabiensis*

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.

1.2.2. Agent pathogène

Les plasmodies sont des protozoaires appartenant à l'embranchement des sporozoaires, de la classe des *Haemosporidae*, de l'ordre des *Haemosporida* et de la famille des *Plasmodiidae*.

Il existe actuellement cinq espèces qui parasitent l'homme, ce sont : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium vivax* et *Plasmodium knowlesi*.

P.falciparum est l'espèce la plus redoutable (celle qui tue) et la plus répandue en Afrique tropicale⁷.

1.2.3. Cycle biologique du paludisme

❖ Cycle chez le moustique

Lorsque le moustique pique une personne infectée, il absorbe du sang contenant des formes sexués, ce repas sanguin subit une transformation complexe pendant une période de 14 à 21 jours avant d'être réinjecter à une autre personne au cours du prochain repas sanguin.

Après la piqûre, le moustique absorbe des globules rouges dont certains portent les plasmodies sous la forme de gamétocytes. Ces gamétocytes sont présent dans le sang périphérique à la fois sous forme de gamétocyte mâle et femelle, généralement dans la proportion d'un mâle pour trois femelles. Gamètes mâles et femelles s'unissent pour donner un zygote, en suite ookinète (ou oeuf mobile) qui traverse la paroi de l'estomac et s'installe à la périphérie de cet organe en devenant un oocyte. L'oocyte se divise et donne naissance à plusieurs milliers de sporozoïtes. Ceux-ci gagnent les glandes salivaires du moustique. On estime que les glandes salivaires d'un moustique contiennent jusqu'à 6 000 sporozoïtes et que le nombre de sporozoïtes inoculés au cours d'un repas sanguin est le plus souvent compris entre 20 et 30, pouvant quelques fois approcher le millier (White 1984).

❖ Cycle chez l'homme

Lorsqu'un moustique infecté pique un homme, il injecte le parasite avec sa salive sous la forme de sporozoïtes, éléments infectants, vermiformes de $4\mu\text{m}$ de long, qui sont entraînés dans la circulation générale. Quelques minutes après la piqûre infectante, les sporozoïtes pénètrent dans les cellules hépatiques grâce à leur complexe apical. Le complexe apical consiste en une projection conique de la membrane cellulaire conçue pour se faufiler dans les tissus et entrer en contact avec la cellule-hôte, par l'intermédiaire d'un groupe d'organelles uniques (2 rhoptries, un anneau polaire un nombre de micronèmes et de granules denses). Les substances relarguées jouent un rôle crucial en déstabilisant la membrane cellulaire, ce qui aboutit à la formation d'une poche d'invasion, qui va

éventuellement envelopper le mérozoïte à l'intérieur d'une cavité membranaire, la vacuole parasitophore. Lorsque le mérozoïte a envahi le globule rouge, les 'granules denses' sont amenés à la surface du parasite où ils déversent leur contenu dans la vacuole parasitophore, contribuant à l'augmentation de la surface de cette membrane. Dans le foie, les sporozoïtes se divisent de très nombreuses fois (schizogonie). Cette phase, cliniquement muette, peut durer entre 7 jours et quelques semaines, suivant les espèces plasmodiales.

Cette multiplication aboutit à un éclatement des hépatocytes et à la mise en circulation de plusieurs milliers de mérozoïtes capables d'envahir par endocytose les globules rouges. Dans ces derniers, chaque mérozoïte se divise pour donner naissance à 8 à 34 nouveaux parasites (mérozoïtes), capables à leur tour d'envahir d'autres globules rouges.

Ce cycle dure de 48 à 72 heures selon les espèces. Après un certain nombre de cycles, spontanément ou sous l'effet d'une pression médicamenteuse, quelques parasites se différencient en gamétocytes mâles et femelles dont le potentiel sexué est bloqué jusqu'à leur absorption par l'anophèle.

1.3. PHYSIOPATHOLOGIE

Le paludisme est une maladie fébrile aiguë qui, dans sa forme typique, consiste en une série d'épisodes fébriles qui surviennent toutes les 48 heures et sont suivis de périodes afébriles. Ces épisodes ont une tendance à la recrudescence pendant plusieurs mois. Ce type d'épisodes fébriles réguliers séparés par des intervalles asymptomatiques représente le seul symptôme clinique réellement typique et évocateur d'un paludisme. La gravité et l'évolution d'un accès palustre dépend de l'espèce plasmodiale impliquée, mais aussi de l'âge du patient, ses caractéristiques

génétiques, son état d'immunité et de nutrition, ainsi que son état de santé général. La période d'incubation (intervalle entre l'infection et les premiers signes cliniques) est d'environ 7 jours dans le cas de paludisme à *P. falciparum* (plus long pour les

autres espèces). Au cours des 2-3 jours précédents l'accès fébrile, le patient peut présenter des symptômes de fatigue, maux de tête, vertiges, nausée et vomissements. Les enfants peuvent présenter des convulsions.

Dans les cas typiques, on observe la séquence suivante : début marqué par des frissons intenses, suivi d'un stade de température corporelle élevée (40-41 °C), puis d'un stade de sueurs abondantes précédant la disparition de la fièvre. L'ensemble de l'accès dure 8 à 12 heures. Les intervalles entre les accès sont déterminés par la longueur du cycle érythrocytaire de l'espèce plasmodiale impliquée (fièvre tierce, toutes les 48 heures pour *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale*; fièvre quarte toutes les 72 heures pour *P. malariae*).

La splénomégalie est souvent le seul signe fiable à ce stade. Les signes d'anémie (pâleur, particulièrement pâleur palmaire ou au niveau des ongles) ou la présence d'une urine de couleur sombre, peuvent être suggestifs.

Dans les paludismes à *P. falciparum*, l'accès peut évoluer rapidement vers une complication grave (**accès pernicieux**, neuropaludisme ou anémie grave) : il s'agit d'une urgence médicale, dont le diagnostic doit être confirmé le plus rapidement possible pour mettre en route un traitement.

Dans les infections non-falciparum, la fièvre disparaît après quelques accès, même en l'absence de traitement; les recrudescences ou rechutes peuvent survenir quelques semaines ou quelques mois plus tard.

❖ Formes cliniques du paludisme

Les adultes exposés :

- Ceux vivant dans les zones de faible endémicité ;
- Ceux qui reviennent dans des zones de forte endémicité après une longue absence (plus de 6 mois) ;
- Les voyageurs venants de régions faiblement ou impaludées ;

- Les femmes enceintes des régions impaludées, surtout les primipares ;
- Les drépanocytaires ;
- Les patients splénectomisés.

2. Modifications physiologiques de la grossesse

2.1. Modifications et réactions physiologiques de la mère

Tous les éléments nutritifs proviennent de la mère. Le placenta ne fait que les transporter pour les rendre directement assimilables au fœtus, c'est à dire l'importance des adaptations aux quelles la mère va faire face. Les modifications affectent en particulier le métabolisme, la circulation sanguine, la respiration, la fonction rénale et les fonctions endocriniennes. Le métabolisme de la mère est extrêmement modifié, témoigne la prise de poids pouvant atteindre 20 kg et plus. La circulation sanguine est profondément perturbée. La masse sanguine est en effet augmentée, atteignant 150% pour mieux assurer les besoins métaboliques en oxygène du fœtus. Cette augmentation de masse sanguine qui porte plus sur la masse plasmatique que sur la masse globulaire à plusieurs conséquences. Au niveau de la composition du sang lui-même; on observe évidemment une baisse de l'hématocrite et une concentration en globules rouges abaissée, cause de l'anémie physiologique de la grossesse qui n'est qu'apparente. Il faut noter également que le sang devient plus coagulable, rendant plus facile l'arrêt d'une hémorragie; au niveau du mécanisme circulatoire; le coeur est obligé d'augmenter son débit. Il le fait d'abord en augmentant le volume de sang éjecté à chaque contraction, ensuite en accélérant son rythme. La tension artérielle est abaissée, surtout les minima avec une baisse des résistances périphériques et une augmentation de la pression veineuse au niveau des membres inférieurs, ce qui prédispose aux œdèmes. La respiration est modifiée ; car la mère doit également respirer pour le fœtus. Là encore, elle le fait surtout en augmentant l'efficacité des échanges gazeux et en modifiant peu son rythme respiratoire. La ventilation est de 60% supérieure à la

normale, alors que la consommation d'oxygène n'augmente que de 20%. Il y a une baisse de la pression de gaz carbonique dans le sang.

Ces modifications sont en grande partie dues à l'action de la progestérone sur les centres respiratoires. Les fonctions rénales sont également modifiées; il s'agit en particulier d'éliminer les déchets transmis par le placenta. Le flux rénal sanguin est augmenté (d'un quart à un tiers) ; et les fonctions des tubes rénaux sont modifiées.

On note aussi une modification des glandes endocriniennes. Toutes les glandes qui secrètent des hormones vont s'adapter et réagir pour aider au développement du fœtus. L'hypophyse antérieure, double ou triple de volume. Sa production d'hormones en direction des ovaires baisse à l'exception de la prolactine qui augmente progressivement. L'hormone stimulant la thyroïde (TSH) augmente, la T4 également, la T3 diminue. Cette double modification de la T3 et T4 constitue une adaptation du fonctionnement de la grossesse.

2.2. Immunologie de la grossesse

Au cours de la grossesse, l'immunité maternelle est orientée en faveur de réponses humorales plutôt que de réponses à médiation cellulaire. Ceci reflète le fait que l'environnement placentaire normal est de type TH2, car un environnement TH1 serait défavorable au fœtus (en d'autres termes, les cytokines TH2 sont pro-gestationnelles alors que l'on trouve des cytokines TH1 dans des situations où la grossesse a avorté). L'aspect négatif de ce biais est qu'un environnement favorable à la grossesse pourrait compromettre la capacité de la mère de combattre une infection, d'où le concept d'une augmentation de la susceptibilité de la femme enceinte à un certain nombre de maladies infectieuses.

3. Interaction paludisme et grossesse

3.1. Impact du paludisme sur la grossesse

Le Paludisme compromet l'évolution de la grossesse dans ses différents stades :

En début de grossesse : Par l'aggravation des vomissements gravidiques qui aura pour conséquence un déséquilibre humoral et électrolytique.

En fin de grossesse : Il peut avoir des complications au cours du travail. On peut observer, une fréquence élevée d'infection puerpérale et le paludisme congénital.

3.1.1. Paludisme et anémie de la grossesse

L'anémie est l'une des conséquences majeures du paludisme pendant la grossesse, celle-ci étant plus élevée chez les primigestes que les multigestes.

Selon Desai et al en 2007, une prévention efficace de l'infection à *Plasmodium falciparum* réduit le risque d'anémie maternelle sévère à 38% en Afrique⁸.

Une étude réalisée au Mali a montré que 61% des primigestes et secondigestes avec une goutte épaisse positive sont anémiques.

Plusieurs mécanismes interviennent dans la genèse de l'anémie il s'agit de :

- La destruction directe des hématies parasitées par l'hémolyse⁹ ;
- La phagocytose des hématies parasitées ou non dans la rate ;
- La dysérythropoïèse;
- Le déficit en folates ;
- Les phénomènes d'auto-immunités.

L'anémie sévère chez la femme enceinte est un facteur de mortalité maternelle et fœtale et essentiellement chez les primigestes et les secondigestes en zone d'endémie.

L'anémie modérée est une cause de morbidité importante chez la femme enceinte, de retard de croissance intra-utérine et de prématurité chez le fœtus.

3.1.2. Paludisme et infection placentaire

L'infection placentaire est très fréquente au cours de la grossesse, existant parfois en l'absence de parasitémie périphérique^{10,7}. Le paludisme associé à la grossesse est caractérisé par la séquestration et la multiplication, dans le placenta, de différentes souches de parasites; lesquelles expriment une classe spécifique d'antigènes, antigène de vanant de surface (VSA). Ces antigènes initient l'adhésion des érythrocytes parasités à la chondroïtine sulfate A (CSA) dans les espaces intervillaires. En effet, il a été établi que la CSA joue un rôle de récepteur des hématies parasitées,¹¹. Les anticorps dirigés contre les hématies parasitées adhérant au syncytiotrophoblaste grâce à la CSA, ont un niveau faible d'adhésion lors des premières grossesses en zone d'endémie.

Chez une femme enceinte, l'infection placentaire entraîne une accumulation d'hématies parasitées au niveau du placenta ; ce dernier jouant le rôle de filtre de la circulation maternelle. Cette accumulation provoque une altération du placenta, avec un afflux de macrophages dans la zone inter villositaire, un dépôt de fibrine perivillositaire, un dépôt de pigment malarique et d'épaississement de la membrane basale trophoblastique. Ces lésions placentaires entraîneront des modifications telles la diminution de la circulation materno-fœtale à l'origine d'une hypoxie chez le fœtus. Il peut y avoir une légère réversibilité de ces modifications après un traitement adéquat. Selon l'importance des altérations histologiques et du terme de la grossesse, on pourra observer : un avortement ; un retard de croissance intra-utérin ; une mort intra-utérine, une prématurité et une souffrance fœtale aigüe à l'accouchement.

3.1.3. Paludisme et faible poids de naissance

L'infection placentaire entraîne une insuffisance placentaire avec perturbation des échanges entre la mère et le fœtus. Il en résulte une hypoxie et une baisse d'apport de nutriments, par conséquent de faible poids à la naissance. En effet il a été estimé

que dans les régions où le paludisme est endémique, approximativement 19% des faibles poids de naissance sont engendrés par l'infection palustre maternelle et 6% des décès d'enfants sont attribué au faible poids de naissance lié au paludisme.

Selon ces estimations,

100.000 décès d'enfants en Afrique subsaharienne pourraient être dus au faible poids de naissance causé par le paludisme durant la grossesse .

Selon des études antérieures, le paludisme serait à l'origine de 6 à 14% de faible poids à la naissance (FPN) .

Une étude réalisée chez les primigestes et secondigestes au Mali (Bandiagara et Koro) a montré que 29,7% des FPN était liés au paludisme¹².

Cependant avec une bonne observance du programme de prévention et de lutte contre le paludisme pendant la grossesse, 35% des cas de faible poids à la naissance pourraient être évités.

L'infection placentaire et l'anémie palustre sont une des causes d'accouchement prématuré.

3.2. Impact de la grossesse sur le paludisme

La grossesse aggrave le paludisme par une très grande réceptivité qu'on observe au début, en fin de grossesse et au cours de l'accouchement.

Il peut avoir dans certains cas, la survenue de complications comme : une psychose paludéenne et ou, une myocardite paludéenne.

La grossesse entraîne une baisse de l'immunité acquise surtout chez les primigestes particulièrement au deuxième trimestre. Le bouleversement des conditions immunitaires et une susceptibilité particulière entraînée par la grossesse vont aggraver le paludisme et celui-ci sera plus fréquent et plus grave notamment chez les gestantes non immunisées et les primipares.¹³

La baisse de l'immunité maternelle faisant partie des modifications physiologiques nécessaires au maintien et au développement du fœtus, est un facteur aggravant le

paludisme. En effet la grossesse potentialise les signes du paludisme et favorise la survenue des complications (accès pernicieux ou neuropaludisme, les anémies graves, cachexie) pouvant mettre en jeu le pronostic fœtal et maternel.

4. Généralités sur les antipaludiques

4.1. Définition

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

Voies d'administration : orale, parentérale et rectale.

4.2. Classification

✓ **Dérivés de l'artémisia :**

Les monothérapies

- **Artéméther** (PALUTER®), **Artésunate** (ARSUMAX®)

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

Ils sont les plus actifs connus des antipaludiques. L'absorption et l'élimination de ces produits étant rapide, peu d'effets secondaires sont imputables à ces antipaludiques.

L'innocuité chez la femme enceinte reste à évaluer.

- **Les combinaisons thérapeutiques recommandée par l'OMS**

Artéméther +Luméfantrine ou Beta-artéméther

+Luméfantrine,

Artésunate +Amodiaquine,

Artésunate +Méfloquine,

- **Les combinaisons non recommandée par l'OMS**

Artésunate+ pymethamine-sulfamethoxypraxine,

Artésunate +pyronaridine,

Dihydro-artemisinine +piperaquine

Dihydro-artémisinine +piperaquine +triméthoprime,

Dihydro-artémisinine +naphtoquine

➤ **Association des shizonticides :**

✓ **Sulfadoxine +Pyrimethamine**

- **Mécanisme d'action de la SP :**

La sulfadoxine inhibe la synthèse de l'acide dihydrofolique, la pyriméthamine inhibe la dihydrofolate réductase, dont le plasmodium a besoin pour sa croissance et sa réplication. L'activité repose sur l'action synergique de ses deux composantes. Elle possède une bonne résorption per os : la pyriméthamine est absorbée lentement, mais complètement, par le tube digestif à plus de 80% et est trouvée inchangée pendant 12 jours dans l'organisme. Sa demi-vie plasmatique est de 8 jours pour la sulfadoxine et 4 jours pour la pyriméthamine. Le taux plasmatique efficace peut être présent pendant 15 jours. Ces deux molécules sont schizonticides sur le *P.falciparum* mais moindre sur les autres espèces. La longue demi-vie des deux molécules a pour effet d'exercer une forte pression de sélection de parasites résistants dans les zones à forte transmission. L'association concomitante d'acide folique peut antagoniser l'action de la pyriméthamine et de la sulfadoxine, entraînant une réduction de son efficacité¹⁴.

- **Posologie de la SP :**

Pour tout patient dont l'âge est supérieur ou égale à 12 ans, la posologie est de 3 comprimés en prise unique, soit 1 comp/20kg.

- **Interactions médicamenteuses :**

Les sulfamides interfèrent avec le mécanisme d'absorption du fer sous forme de folate.

- **Contre indication de la SP :**

La SP est déconseillée pendant les trois premiers mois de la grossesse à cause des risques de malformations liées à la pyriméthamine ainsi qu'au neuvième mois à cause du risque d'ictère néonatal lié à la sulfadoxine. Son administration pendant l'allaitement est déconseillée car la SP passe dans le lait maternel.

- **Effets secondaires de la SP :**

Insuffisance rénale ou hépatique sévère, anomalies hématologiques (anémies mégaloblastiques, leucopénie, agranulocytose, thrombopénie) nécessitant l'arrêt du traitement et l'administration éventuelle d'acide folique.

Les antipaludiques naturels ou de synthèses, ont été divisés en 2 groupes

❖ selon leur rapidité d'action et leur aptitude à induire une résistance de la part de l'hématozoaire.

➤ **Groupe 1 :** la quinine, les amino 4 quinoléines et les antipaludiques d'action rapide. Pour ce groupe, l'apparition de la résistance est longue et difficile.

➤ **Groupe 2 :** les antifoliques, les antifoliniques et les antipaludiques d'action lente pour lesquels la résistance apparaît précocement et facilement.

❖ Selon leur point d'impact, on distingue les shizonticides et les gamétocytocides.

➤ **Les shizonticides :**

✓ **La Quinine :**

Premier antipaludique naturel, demeure l'antipaludique majeur ; elle est **commercialisée** sous le nom de QUINIMAX®.

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

La Quinine comprimé : La dose curative est de 25 mg/kg/jour pendant 5 à 7 jours pour les deux présentations. Son absorption et son élimination sont rapides.

La Quinine injectable :

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

✓ **Les amino-4-quinoléines :**

Sont les plus largement prescrits. Ce sont :

- **La Chloroquine** (NIVAQUINE® ou RESORCHIN®) : chef de file, actuellement en abandon. Elle est présentée en comprimés de 100 mg et 300 mg, en sirop de 125

mg/5ml et en injectable de 100 mg/ampoule de 2 ml. La dose curative est de 25 mg/kg de chloroquine base répartie sur 3 jours.

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

Effets secondaires : prurit, éruption cutanée, nausées, troubles oculaires et teinte ardoisée des phanères en cas de traitement prolongé.

- **L'Amodiaquine :** présentée en comprimé de 153,10 mg d'amodiaquine base. La dose curative est de 35 mg/kg répartie sur 3 jours. Son taux plasmatique maximum est atteint en 1 à 2 heures. Le métabolite actif est la monodéséthylamodiaquine.

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

✓ **Les amino alcools :** ce sont :

- **La Méfloquine (LARIAM®) :** présentée en comprimé de 50 et 250 mg. La dose curative est de 25 mg/kg/jour. Elle a une demi-vie plasmatique de 14 à 28 jours environs.

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

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

Sa demi-vie plasmatique est environ 4 à 5 jours.

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

✓ **Les antifoliques :**

Regroupent les sulfamides et les sulfones. Ce sont des antipaludiques d'action lente et appartiennent au groupe 2.

- **Sulfamides :** Sulfadoxine (FANASIL®), Sulfaméthoxazole.
- **Sulfones :** Diaminodiphenylsulfone (DAPSONE®).

Effets secondaires : l'emploi des sulfamides comporte l'inconvénient des sulfamides en général et des sulfamides retards en particulier. Il s'agit entre autre du syndrome de Lyell, d'anémie mégaloblastique, du syndrome de Steven Johnson, de leucopénie.

Les sulfones exposent aux risques de leucopénie, d'agranulocytose et d'anémie hémolytique chez les déficitaires en G6PD.

Sulfamides et sulfones sont utilisés en association avec les antifoliques.

✓ **Antifoliniques :**

Ce sont, les diguanides (ou Biguanides) et les diaminopyrimides.

- **Diguanides :** Proguanil (PALUDRINE®) Chlorproguanil (LAPRIDINE®)
- **Diaminopyrimidines :** Pyrimethamine (MALOCID®) et Trimethoprime.

5. Traitement Préventif Intermittent

Les femmes enceintes qui habitent dans des régions à transmission stable doivent suivre un traitement préventif intermittent

Le traitement préventif intermittent implique l'administration de deux ou trois doses complètes de traitement curatif d'un médicament antipaludique efficace de préférence en une dose (par exemple : la sulfadoxine-pyriméthamine) à des intervalles prédéfinis pendant la grossesse, en commençant au 2ème trimestre après les mouvements actifs du fœtus.

Le traitement préventif intermittent (TPI) réduit l'anémie maternelle et l'insuffisance de poids à la naissance de manière significative.

Les femmes doivent recevoir au moins deux doses de TPI, avec au moins un mois d'intervalle entre les deux doses. Le TPI peut être administré sous observation directe en clinique ou il peut être distribué dans la communauté.

L'OMS recommande un programme de quatre visites de soins prénatals, avec trois visites après les mouvements actifs.

6. Rappel sur la pharmacocinétique

6.1. La vie d'un médicament

Il existe plusieurs étapes avant la mise au marché d'un médicament :

6.1.1. L'étape pré clinique

Après avoir identifié une molécule, la décision du passage chez l'homme doit avoir répondu à certains critères. L'étude pharmacologique de la molécule fait partir de ces critères qui permet d'étudier la ou les activités pharmacologiques du produit, les caractéristiques de l'effet principal et son mode d'action, le rapport dose activité et dose toxicité, les effets non connus ou non recherchés, la comparaison du produits avec les molécules des mêmes classes thérapeutique ou des autres classes (traitements référents pour une pathologie) avec la recherche d'avantage au produit étudié. Cette phase pré clinique permet de quantifier la toxicité chez l'animal, le pouvoir tératogène, et l'effet mutagène et cancérigène du produit. Cette étape pré clinique peut durer de quelques mois à quelques années.

6.1.2. Le passage à l'homme

Le passage à l'homme a pour but de déterminer les modalités de prescription du produit. Ces essais cliniques chez l'homme se divisent en 3 phases avant la demande de l'autorisation de mise sur le marché (A.M.M).

- Phase I : première évaluation du médicament chez l'homme

Ce sont les premiers essais d'un nouveau principe actif chez l'homme, en général chez des « volontaires sains ». Pendant cette phase s'effectue l'évaluation préliminaire de la sécurité d'emploi et le profil pharmacocinétique / pharmacodynamique de la molécule étudiée. Elle se déroule à petite échelle, avec quelques dizaines de personnes. Les essais durent au plus quelques semaines. Pendant cette étape, il n'y a en général aucun bénéfice pour les personnes

incluses, et beaucoup de contraintes (la surveillance est très rapprochée pour minimiser les risques le plus possible).

- Phase II : essais thérapeutiques pilotes

Ici, il s'agit de mettre en évidence une certaine efficacité du produit testé, et de commencer à en évaluer la tolérance. Cette étape permet également de déterminer la dose optimale (qui tient compte de l'efficacité et de la tolérance de la molécule). Elle est importante car elle déterminera les conditions de réalisation d'essais thérapeutiques sur un plus grand nombre de patients. Elle regroupe quelques centaines de personnes incluses, et la durée du traitement ne dépasse pas le plus souvent quelques semaines. Pendant cette phase, s'effectue la comparaison de plusieurs bras : plusieurs doses du médicament testé et le traitement de référence ou un placebo.

- Phase III : les essais destinés à l'enregistrement

Les objectifs de cette phase sont de déterminer précisément le profil d'efficacité et de tolérance de la molécule, et de déterminer son intérêt par rapport au traitement de référence (bras contrôle). On évalue aussi les effets indésirables et les interactions médicamenteuses. Les modalités de cette phase sont : une évaluation à moyen ou long terme (1 ou 2 ans), plusieurs centaines ou quelques milliers de personnes, avec un bras contrôle. Les essais de phase III sont randomisés, parfois en double aveugle. C'est au terme de cette phase qu'est faite la demande de mise sur le marché.

- Phase IV : essais réalisés après l'enregistrement

Ces essais sont effectués en général, une fois le médicament sur le marché, pour en évaluer la pharmacovigilance (tolérance sur un grand nombre de personnes) et améliorer la stratégie d'utilisation du médicament.

6.2. Devenir du médicament dans l'organisme ou Pk :

La pharmacocinétique (Pk) : a pour but d'étudier l'action de l'organisme sur le médicament. On peut schématiser la pharmacocinétique d'un médicament en 4 grandes étapes :

6.2.1. La résorption ou absorption ou passage de médicament dans le sang

Le médicament après absorption se trouve dans les liquides extracellulaires dont le compartiment plasmatique qui est facilement accessible, permettant ainsi la mesure de la concentration plasmatique du médicament.

6.2.2. La distribution dans l'organisme

Une fois le compartiment plasmatique atteint, le médicament se distribue dans différents compartiments soit pour accéder à son récepteur et entraîner une réponse tissulaire, soit pour être métabolisé et ensuite éliminé, soit pour se fixer de manière non spécifique ou être stocké de manière prolongée dans des secteurs constituant un compartiment profond tel que la masse adipeuse.

6.2.3. Le métabolisme

Le métabolisme est la transformation par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs métabolites actifs ou inactifs. De nombreux organes peuvent réaliser ces transformations (rein, poumon, foie...). Le foie est le principal organe impliqué dans le métabolisme des médicaments. Le métabolisme est souvent la première étape de l'élimination d'un médicament de l'organisme administré par voie orale.

6.2.4. L'élimination de l'organisme

Un médicament et/ou ses métabolites peuvent être éliminés par la sueur, la salive, la bile ou l'urine. Les principales voies d'élimination sont l'élimination rénale (urine) et l'élimination biliaire.

Pour simplifier la description du devenir d'un médicament dans l'organisme, il est possible d'assimiler l'organisme à plusieurs compartiments aqueux séparés entre eux par des membranes cellulaires lipidiques.

Le passage du médicament d'un compartiment à l'autre dépend de ses caractéristiques physicochimiques : liposolubilité (coefficient de partage), le degré d'ionisation (pKA), et la force de l'acidité. Ainsi, le médicament doit être hydrosoluble pour séjourner en phase aqueuse alors que pour diffuser d'un compartiment à l'autre, il doit être liposoluble.

7. Définition des termes

-Le médicament : est défini comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés préventives ou curatives à l'égard des maladies humaines ou animales.

-La pharmacocinétique : est considérée comme l'étude de l'influence de l'organisme sur le médicament.

-La pharmacodynamique : Est une branche de la pharmacologie spécialisée dans l'étude des effets des médicaments et des substances chimiques sur l'organisme.

-La demi-vie plasmatique d'un médicament : est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié. La connaissance de la demi-vie permet de prévoir la fréquence d'administration du médicament pour obtenir la concentration plasmatique souhaitée.

-L'aire sous la courbe (AUC) : correspond à l'intégrale de la concentration plasmatique sur un intervalle de temps défini.

-La biodisponibilité (F) : Quantité de médicament qui atteint le site actif et la vitesse à laquelle il atteint ce site.

-Le terme compartiment : Désigne le volume fictif dans lequel le médicament se distribuerait.

-Le volume apparent de distribution (VD) : C'est le volume fictif exprimé en litres ou en litres par kilogramme, dans lequel serait distribué le médicament en supposant que sa concentration soit homogène c'est-à-dire que la concentration tissulaire moyenne soit identique à celle du plasma.

$VD = \text{dose} / c_0$ avec $c_0 = \text{concentration initiale}$.

-La clairance : Est la fraction d'un volume théorique totalement épuré (c'est-à-dire ne contenant plus de médicament concerné) par unité de temps.

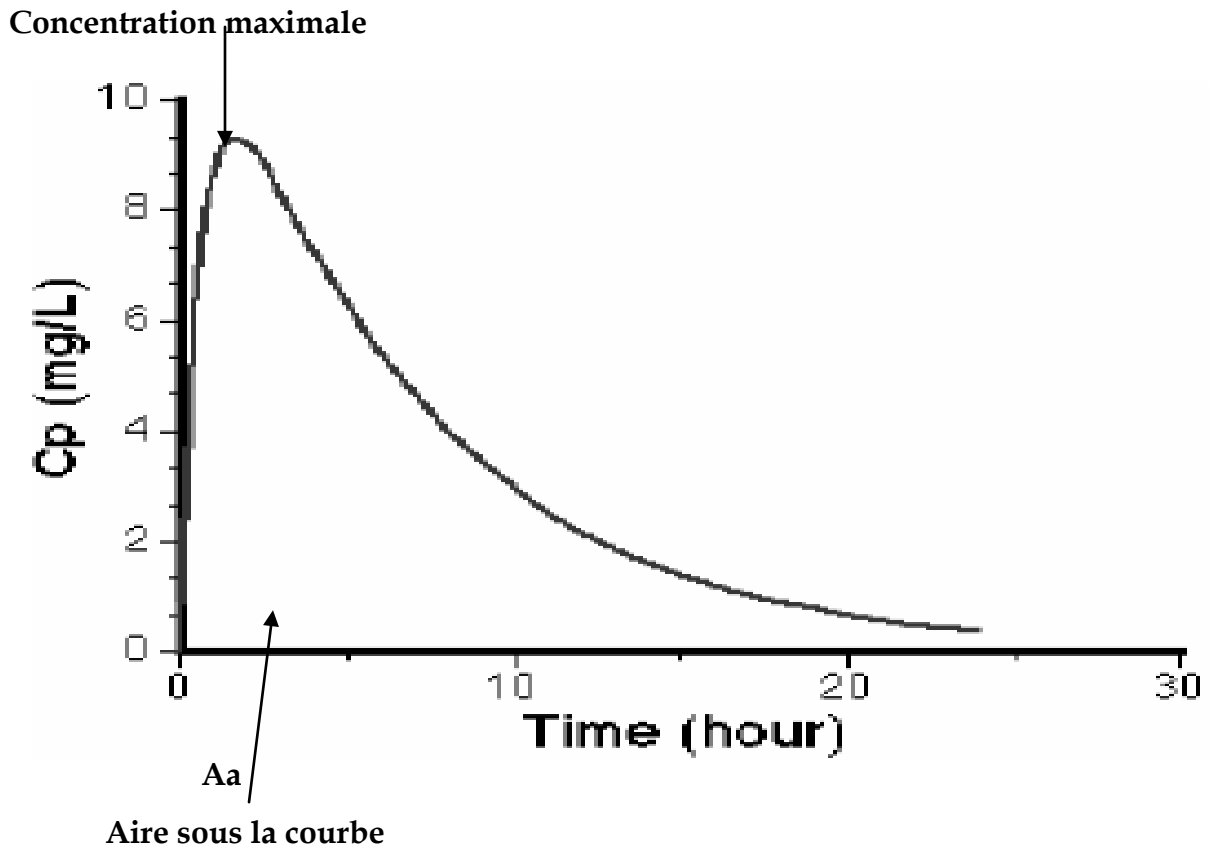
-Le plateau de concentration : Correspond à l'état d'équilibre ou " steady state " atteint au bout d'un certain nombre d'administration.

Concentration maximale : Correspond à la concentration plasmatique maximale obtenue après une prise d'un médicament donné.

Concentration minimale active : Correspond à la concentration plasmatique minimale d'un principe actif pour avoir un effet thérapeutique.

-Concentration maximale tolérée : Correspond à la concentration maximale d'un principe actif à partir de laquelle des effets toxiques se rencontrent.

-Courbe de base : Concentration plasmatique en facteur du temps.



8. Les facteurs modificateurs de la pharmacocinétique

8.1. L'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale a des conséquences cardiaques et métaboliques : il ya souvent diminution de la fixation aux protéines plasmatiques du fait de la modification de structure des protéines, l'hypoalbuminémie, la compétition avec les substances endogènes.

L'élimination urinaire diminue parallèlement à la filtration glomérulaire. Les médicaments fortement éliminés par le rein nécessiteront donc une adaptation posologique.

8.2. L'insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique, même si elle est beaucoup plus difficile à quantifier que l'insuffisance rénale, reste assurément une des pathologies les plus importantes quant à la répercussion qu'elle peut avoir sur la pharmacocinétique d'un médicament.

8.3. L'âge

L'âge est un facteur important de modification de la pharmacocinétique des médicaments en modifiant l'excrétion rénale et hépatique.

8.4. La grossesse

La motilité de l'estomac et de l'intestin est diminuée au cours de la grossesse avec pour conséquence soit un retard à la résorption, voire une diminution de la quantité résorbée si la molécule est fragile ou au contraire une augmentation pour les produits peu solubles. Il y a une réduction de la sécrétion acide qui peut influencer l'ionisation des médicaments acides ou bases faibles et donc leur passage de membranes. L'hyperventilation améliore la résorption alvéolaire des produits gazeux. L'augmentation du débit sanguin cutané favorise la résorption au niveau de la peau et des muqueuses tandis que la résorption intramusculaire varie selon le territoire et la posture.

Les compartiments liquidiens, le volume sanguin, le volume plasmatique et l'eau du corps sont profondément modifiés durant la grossesse affectant la distribution des médicaments, hydrosolubles dans les liquides ; . La baisse progressive des concentrations d'albumine plasmatique (hypoalbuminémie de dilution) conduit à une diminution de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques nette dès la 15e semaine de gestation jusqu'à quelques jours après

le *post-partum*. Des signes de surdosage peuvent apparaître avec des concentrations totales de médicaments restant dans la fourchette thérapeutique. Le métabolisme hépatique est peu modifié, des influences hormonales ont cependant été mises en évidence : les oestrogènes favorisent la rétention biliaire, pouvant prolonger la demi-vie d'élimination (rifampicine par exemple) alors que la progestérone stimule l'activité des microsomes hépatiques. Le métabolisme présent au niveau du foie foetal a peu de répercussion sur les biotransformations maternelles.

Le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire augmentent entraînant une élimination accrue des médicaments qui s'éliminent principalement par cette voie. Le retour à la normal se faisant rapidement après l'accouchement, il sera nécessaire de modifier très vite les posologies¹⁵.

8.5. Brûlure

L'influence de la brûlure sur l'absorption intestinale des médicaments est controversée et peu de travaux s'y sont intéressés. Durant la phase précoce de la brûlure, la réduction des flux sanguins locaux due à la réponse cardiovasculaire accompagnée d'une hypovolémie réactionnelle, est susceptible de réduire l'absorption des médicaments administrés par voie orale. En effet, le passage de la lumière intestinale vers le sang s'effectue le plus souvent par un mécanisme de diffusion passive régie par la différence de concentration de part et d'autre de la membrane. La réduction du débit sanguin a pour effet de réduire cette différence et peut donc réduire et/ou ralentir l'absorption des médicaments diffusant facilement¹⁶.

8.6. Obésité

Le surpoids en lui-même ne modifie pas l'absorption digestive des agents. Cependant, certains traitements chirurgicaux de l'obésité (court-circuit iléal) tendent à induire des syndromes de malabsorption.

Les modifications des volumes de distribution induites par l'obésité sont

multifactorielles, l'un de ces facteurs étant bien entendu l'augmentation de la masse grasse. L'obésité s'accompagne également d'une augmentation du volume sanguin et de la taille des principaux organes qui peut être à l'origine d'une augmentation du volume du compartiment central. Ceci nécessite d'administrer une dose initiale plus grande pour obtenir le même effet pharmacologique¹⁷.

9. Pharmacocinétique des médicaments pendant la grossesse

9.1. Pharmacocinétique mère enfant

Chez la femme enceinte, il existe quelques modifications à chacune des étapes de la pharmacocinétique des médicaments, (Absorption, Métabolisme et Elimination), avec un retentissement modéré.

Le passage transplacentaire, qui se fait par mécanismes passif et actif, est variable suivant les substances ; les transformations chimiques des médicaments par le placenta sont mal connues.

Chez le fœtus, les particularités pharmacocinétiques sont les suivantes :

*Distribution modifiée du fait de la circulation sanguine fœtal ; vulnérabilité accrue du cerveau (pas de myéline) ;

*Glucuro-conjugaison très faible ou inexistante, mais formation d'époxydes (métabolites) en quantité supérieure à l'âge adulte ;

*Dès le troisième mois : élimination urinaire avec évaluation dans le liquide amniotique : Comme celui-ci est également dégluti, il ya augmentation du <<temps de séjour>>du médicament dans l'organisme fœtal (et parfois accumulation).

9.2. Risques pour le fœtus

En fonction de la durée d'exposition du fœtus au médicament c'est-à-dire la date de la grossesse, on évalue ce risque de la façon suivante :

***Avant la conception : risque d'altération des gamètes**

Ce risque est mal connu ; il a été rapporté que, lorsque le père ou la mère ont été soumis à un traitement chimiothérapeutique anticancéreux avant la conception, on observait chez les enfants des malformations graves et très fréquentes.

L'utilisation, chez une jeune femme, des rayons X ou des radioéléments à des fins diagnostiques ou thérapeutiques, avec des conséquences néfastes sur les grossesses ultérieures, surtout si elles sont proches de la période d'exposition aux rayonnements ionisants.

***Pendant les 8 à 10 jours qui suivent la conception**

Il n'y a pas de risque malformatif. C'est-à-dire que la mort d'une ou de plusieurs cellules peut être réparée par une division des autres, sans conséquence morphogénétique.

***Du 8ème jour à la 8ème semaine après la conception**

C'est la période embryonnaire pendant laquelle le risque << dymorphogénétique >> ou << tératogène >> est maximum, car c'est la période de différenciation des diverses ébauches de l'embryon.

***Période postérieure à la 10 semaine après la conception**

Risque tératogène général : on admet de façon générale que, la période tératogène majeure est passée. Toutefois ; il existe la possibilité de perturbation de la différenciation sexuelle du fœtus par l'administration d'hormones mâles ou femelle à la mère ; par ailleurs l'administration d'aminosides, antibiotiques potentiellement ototoxiques, peut entraîner des altérations du développement de l'oreille interne de l'enfant.

Un organe va continuer à se développer régulièrement jusqu'à la naissance avec une architecture rigoureuse : le cerveau. Cet organe restera sensible aux divers toxiques de l'environnement tout au long de la grossesse (médicaments, mais aussi rayon X, alcool, tous les psychodysléptiques et certains agents infectieux¹⁸.

IV. METHODOLOGIE

1. Lieu de l'étude

Notre étude s'est déroulée à Bancoumana situé à 60 kilomètres au sud-ouest de Bamako, en zone d'endémie palustre. Les villages géographiques du site sont les suivants : 12°20' de latitude Nord et 8°20' de longitude Ouest. Le village a été fondé au XVI^{ème} siècle par un guerrier du nom de Namakan Keita.

Le village occupe une plaine à relief peu marqué. Sur le plan hydrographique, on note la proximité du fleuve Niger à 5 kilomètres à l'est, la présence d'un de ses affluents à l'ouest du village et d'une mare au sud.

Le climat est de type soudano guinéen, caractérisé par une saison pluvieuse (de juin à octobre) et une saison sèche (de novembre à mai). La végétation est de type savane arborée, composée d'une strate herbacée, d'une strate arbustive et d'une strate arborée.

Le village compte environ 10000 habitants selon les données de 2003, essentiellement des Malinkés ; Peuls, Bambaras et Bozos.

L'économie est surtout basée sur l'agriculture. Le maraîchage (échalote, banane), l'élevage et la pêche y sont également pratiqués. Il existe un marché où se tient une foire hebdomadaire.

Les infrastructures socio sanitaires dont dispose le village sont :

- deux écoles fondamentales dont une à deux cycles ;
- une medersa ;
- un centre d'alphabétisation ;
- un dispensaire créé en 1958, érigé en centre de santé communautaire (CSCom) en 1993 ;
- Un centre de recherche qui a été créé en 2006 ;

Le centre est constitué des médecins, des pharmaciens, des internes, des

techniciens de santé. Il se trouve au coté sud du centre un laboratoire équipé des appareil hemocue®, un Reflotron®, un appareil centrifugeur, des microscopes optiques.

2. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective permettant de déterminer les paramètres pharmacocinétique de la SP.

3. Période de l'étude

L'étude s'est déroulée de septembre 2007 à septembre 2008.

4. Population d'étude

La population de notre étude était constituée par les femmes enceintes habitant le village de Bancoumana.

4.1. Critères d'inclusion

- Etre âgée de 18-45 ans ;
- Avoir un âge gestationnel entre 15 et 32 semaines;
- Etre capable et avoir la volonté de rester une nuit au CSCom deux fois pendant l'étude ;
- Etre capable et avoir la volonté d'être suivie plus fréquemment que lors des visites prénatales de routine ;
- Etre capable et avoir la volonté de prendre la dose de SP 6-8 semaines après l'accouchement ;
- Donner son consentement éclairé et volontaire en remplissant une fiche de consentement .

4.2. Critères de non inclusion

- Avoir un antécédent d'effet adverse avec la SP ou l'un de ses composés ;
- Avoir un paramètre de laboratoire (hémoglobine, ALAT, sérum créatinine) en dehors des valeurs normales
- Développer une maladie chronique nécessitant une médication prolongée (au moins 2 semaines avant la dose, ou 4 semaines après la dose de SP) ;
- Avoir subi une intervention chirurgicale les 2 semaines qui précèdent la dose ;
- Développer une maladie aigue ou une hospitalisation nécessitant une médication systémique deux semaines avant la dose de SP ;
- Avoir pris la SP les 4 semaines passées et/ou autre traitement antipaludique les 2 semaines avant la dose de SP ;
- Avoir un test de grossesse positif (urine) ou un test biologique anormal au moment de l'inclusion pour la phase 2 de l'étude ;
- Participer à d'autres essais médicamenteux dans les 2 semaines avant la dose ou planifier à participer les 4 semaines qui suivent la dose de la SP ;
- Planifier de concevoir rapidement, de prendre une contraception hormonale juste après la grossesse ou de ne pas allaiter après l'accouchement ;
- Avoir pris tout médicament autre que le fer et les vitamines 1 semaine avant la dose de SP.

4.3. Echantillonnage

Nous avons besoin de 15 sujets par site pour détecter 35% de différence dans la demi-vie de la sulfadoxine pendant la grossesse *vs* après la période du post-partum (avec 80% de puissance et une signification statistique de 5%). La sulfadoxine était choisie à cause de sa plus grande variabilité. Cela à entraîner

une taille d'échantillon plus conservative. En conséquence, le taux de perdu de vue était estimé être faible (moins de 10%), nous avons enrôlé 18 sujets.

5. Principales variables mesurées, et leurs techniques de mesure.

5.1. Variables cliniques

5.1.1. Variables

- La hauteur utérine
- Le poids de la femme
- La température axillaire de la femme
- La taille de la femme
- La tension artérielle
- Le poids du nouveau-né

5.1.2. Matériel

- mètre ruban
- balance pèse-personne mécanique automatique (Terrailon - 5496 - Pèse-personne mécanique 150kg 500g Speedo) (www.google.fr **Pèse-personne Mécanique le 12-05-09**)
- Thermomètre électronique (Becton Dickinson and Company)
- Toise verticale
- Pèse-bébé (**Hi Tech international** (capacité 0-10kg))

5.1.3. Techniques

- La hauteur utérine était mesurée à l'aide d'un mètre ruban chez la femme en décubitus dorsal, en partant du bord supérieur du pubis au fond utérin suivant l'axe de l'utérus. Elle servait à l'estimation de l'âge de la grossesse (unité de mesure = cm).

- Le poids de la femme était mesuré à l'aide d'une balance pèse-personne automatique.
 - La taille de la femme était mesurée en position debout (unité de mesure = cm).
 - L'âge de la grossesse était estimé à partir de la hauteur utérine.
- L'âge gestationnel était exprimé en semaines d'aménorrhée (SA)
- La température de la femme était mesurée à l'aide d'un thermomètre électronique sous l'aisselle. La fièvre était définie comme une température supérieure ou égale à 37,5°C (unité de mesure = °C).
 - Le poids du nouveau-né était mesuré à l'aide d'un pèse-bébé. Le faible poids à la naissance a été défini comme tout poids de naissance inférieur à 2500 g (unité de mesure = g).

5.2. Variables biologiques

- Taux d'hémoglobine (g/dl)
- Taux d'ASAT (UI)
- Taux d'ALAT (UI)
- Créatinémie (mg/dl)
- Test de chimie des urines (bandelettes)
- Test de grossesse

Ces variables ont été évalués à Bancoumana.

Variables pour la pharmacocinétique qui ont été évaluées par Karen Barnes avec la collaboration de l'Université de Cape Town en Afrique du Sud :

- Concentrations maximales (Cmax)
- Temps maximales (Tmax)
- Concentration minimale
- Temps de demi-vie (T1/2)
- Clairance totale
- Volume apparent de distribution

5.2.1. Matériels

- Alcool à 90°
- Vaccinostyle stérile
- Coton sec
- Test en microcuvette.
- Appareil hemocue
- Reflotron (Reflotron plus : N0 de série 5066504, 115/230 volte)
- Test de chimie des urines (**Ccromatest Linear URS-10, Lot : 5029/4879, REF : 7101005**).
- Spectrométrie de masse couplée à la chromatographie en phase liquide (LC/MS/MS) (ABI 3200, Applied Biosystems)

5.2.2. Techniques

❖ Dosage du taux d'hémoglobine

Mettre l'appareil Hemocue® en marche.

Porter les gants et désinfecter la pulpe du doigt majeur ou de l'annulaire de la main gauche, piquer latéralement d'un coup sec à l'aide d'une lancette stérile.

Essuyer les deux premières gouttes de sang avec du coton sec, puis recueillir la 3^{ème} goutte dans la microcuvette jusqu'à la remplir.

Eliminer les taches de sang avec du papier hygiénique et placer immédiatement la microcuvette dans le sens de la lecture.

Quelques temps après, s'affiche à l'écran le résultats en g/dl.

❖ Principe d'utilisation de reflotron : (Pour le dosage du taux d'ALAT, d'ASAT et de la créatinémie)

Le principe est basé sur la lecture magnétique par le Reflotron d'une bandelette réactive imprégnée de sang total, de plasma ou de sérum. Le réchauffement de la bandelette par l'appareil favorise la réaction entre l'échantillon et le réactif, ce qui

se traduit par un changement de couleur dont l'intensité est mesurée par le système optique du Reflotron Plus.

❖ **Principe de test de grossesse**

Pour réaliser le test de grossesse urinaire :

-Tremper la bandelette réactivée dans les urines

❖ **Technique**

Il nous suffisait de recueillir les urines et mettre la bandelette réactivée. Après quelques minutes, le résultat positif ou négatif apparaît sur la bandelette.

❖ **Principe de chimie des urines :**

Mesurer les paramètres de chaque bandelette grâce à des échelles de couleur.

❖ **Etapas de chimie des urines :**

Les étapes de la technique du test urinaire étaient de

- Recueillir les urines matinales ;
- Tremper la bandelette ;

La réaction positive du glucose est indiquée par un virage de la coloration du jaune au vert.

La réaction positive des leucocytes est indiquée par la coloration pourpre.

La réaction positive des protéines est indiquée par le virage de la coloration du jaune au vert clair et ou au vert.

Une coloration verte uniforme de la bandelette test est indicative de l'hémoglobine libre, de la myoglobine, ou des érythrocytes hémolysés dans l'urine.

❖ Dosage de la sulfadoxine-pyriméthamine dans le sang

➤ Prélèvement et conditionnement des échantillons

Chez tous les sujets, les prélèvements de sang ont été d'abord effectués pendant le jour 0 (avant la prise des médicaments), puis les jours 1, 3, 7, 14, 21, 28 après l'administration de la sulfadoxine-pyriméthamine.

Pour la détermination des concentrations de sulfadoxine et de pyriméthamine, chaque échantillon de sang a été préparé et conditionné de la façon suivante :

- pipetage de 100µl de sang total et son étalement immédiat sur du papier filtre ;
- séchage des papiers filtre à l'air libre ;
- conservation des papiers filtres séchés dans des sachets en plastique hermétiquement fermés et contenant un dessiccatif.

➤ Analyse des échantillons

Les échantillons ont été analysés grâce à la Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance (HPLC) sur colonne de type « Waters C18 X terra » de 2,1 x 150 mm et l'acétonitrile a été utilisée comme phase liquide. La détection a été faite par spectrométrie de masse.

Pour l'analyse la procédure est la suivante :

- Chaque papier filtre précédemment préparé a été découpé en petits morceaux et placé dans un micro tube à centrifugation de 1,5 ml ; à chaque tube ajouter :
 - 200 µl d'eau déionisée (laisser tremper 10 minutes),
 - 400 µl d'Acétonitrile,
- Agiter et traiter à l'ultra son pendant 10 minutes,
- Centrifuger à 13 000 tours par minutes pendant 5 minutes,
- Injecter de 2 µl du surnageant dans la colonne phase-inverse pour analyse.
- La détection des produits à l'aide du spectromètre de masse, type « Waters micromass ZMD ».

Pour chaque médicament, la reproductivité des résultats a été réalisée pour trois concentrations différentes avec six analyses de la même concentration. Ainsi pour la sulfadoxine les analyses sur des concentrations de 15, 85 et 200µg/ml à donné respectivement $99,0\% \pm 3,7\%$, $89,3\% \pm 4,9\%$ et $89,7\% \pm 2,2\%$. en ce qui concerne la pyriméthamine, l'analyse sur 20, 250, et 1000 ng/mL a été respectivement de $99\% \pm 8,4\%$, $94,2\% \pm 8,5\%$, and $101,2\% \pm 9,7\%$.

La méthode utilisée présente des limites de détection qui sont de 10µg/ml et 200µg/ml pour la sulfadoxine et 10ng/ml et 1µg/ml pour la pyriméthamine. Les coefficients de variation obtenus sont respectivement de 10,3% (à 65µg/ml) et 13,8% (à 165ng/ml) pour la sulfadoxine et pyriméthamine.

6. Personnel de l'étude

L'étude a été réalisée par l'équipe du MRTC en collaboration avec les universités de Johns Hopkins (Myaing Nynt aux Etats Unis) et de Cape Town (Karen Barnes en Afrique du Sud).

Sur le terrain, le personnel était composé par :

- Un médecin le chercheur principal du MRTC résident à Bancoumana,
- Une étudiante de médecine en thèse,
- Un technicien de laboratoire,
- Un guide, chargé de rappeler les rendez-vous aux volontaires.

Cette équipe a travaillé en étroite collaboration avec le personnel local, surtout au niveau de la maternité.

7. Déroulement de l'étude

Le recrutement concernait les femmes reçues en consultation prénatale (CPN) de routine.

L'étude s'est déroulée en 2 phases et la participation était volontaire.

La présélection était faite par les matrones au cours de la CPN en interrogeant les

femmes sur leur résidence et l'âge présumé de la grossesse. L'explication claire du protocole d'étude dans la langue de communication de la femme était donnée en vue d'obtenir son consentement. Ensuite le formulaire de consentement éclairé était signé par les femmes lettrées si elles acceptent l'inclusion et les femmes illettrées apposeraient leur empreinte digitale.

Le temps était donné aux femmes pour poser les questions qui étaient répondues.

Les femmes étaient évaluées par rapport à leurs antécédents médicaux et ainsi que leur situation clinique.

La créatinémie et l'ALAT sont mesurées à partir du 3ml de sang.

Phase 1 :

A J0 les femmes étaient gardées au CSCom pendant 24h, et l'administration de la SP était faite. Après un repas standard et avec de l'eau, les 3 comprimés de la SP (dont chacun contenait 500mg de sulfadoxine et 25mg de pyriméthamine) étaient administrés après le prélèvement veineux de 50 micro litres de sang pour l'analyse des paramètres pharmacocinétiques (PC). Tout cela était fait sous l'observation pendant 1 heure après le repas. Les sang étaient déposés sur un papier filtre. Cet prélèvement était effectué a J1 aussi.

Les femmes étaient ensuite suivies les jours 1,3,7,14,21,28 (± 1 jour pour J3 et ± 2 jours pour les autres jours de visites).

Phase 2 : située entre 6 et 8 semaines après l'accouchement :

La date de l'accouchement pour chaque sujet était enregistrée et les femmes étaient informées de la date de retour au CSCom. Les femmes et leurs nouveaux nés étaient gardés encore au centre de santé pendant 24 heures. Les urines étaient examinées à la recherche d'une éventuelle grossesse. La dose de 3 comprimés était administrée de nouveau. Une quantité de 50 micro litres de sang était prélevée à chaque prise de sang en respectant le même programme que lors de la première phase. La prise en charge adéquate était faite sur le plan alimentaire et

la femme était libérée si tout va bien après les 24 heures et après que les prélèvements pharmacocinétiques soient terminés.

Les mêmes procédures (de suivi et de prélèvement) étaient suivies comme pendant la grossesse.

8. Gestion et analyse des données

Entrée des données :

Les données ont été doublement saisies sur le Microsoft Access (Redmond WA).

Analyse des données :

Les données de base ont été analysées en utilisant stata (version 10.0 ; stata collège station, TX) et de logiciels WinNonLin Professionnel (logiciel de Pk) (version 3.3 ; Pharsight, Mountain View, CA).

Les paramètres pharmacocinétiques, y compris les Cmax , le temps de demi-vie, les valeurs de la concentration du 7eme jour, l'aire sous la courbe , la clairance totale, le volume apparente ont été évaluées en utilisant la modélisation compartimentale standard.

Les paramètres pharmacocinétiques ont été résumés en utilisant les médianes et les gammes interquartile en raison de l'inégalité naturelle des données en continu.

Les comparaisons entre les données pendant la grossesse et après le post partum ont été faites en utilisant la GMR et IC à 95% de la compatibilité pour les mesures répétées par sujet.

Calendrier de l'étude

Evènements	Jours													
	0	1	3	7	14	21	28	P0	P1	P3	P7	P14	P21	P28
Consentement éclairé	X													
Admission	X							X						
Libération de l'hôpital		X							X					
Dose de SP	X							X						
Signes vitaux	X	X					X	X	X					X
Examen clinique	X	X**	X**	X**	X**	X**	X	X	X**	X**	X**	X**	X**	X
Test de grossesse								X						
Echantillon PC	X*	X*	X	X	X	X	X	X*	X*	X	X	X	X	X

P= post-partum (6-8 semaines après accouchement)

****=** Antécédents de symptômes et examen physique,

***=** Echantillon pharmacocinétique pris immédiatement avant la dose à J0, et après la dose à 3, 6, 12 et 24 heures;

V. RESULTATS

1. Les données sociodémographiques

Tableau I : Répartition des femmes selon l'âge en année

Age (Années)	Effectifs	Pourcentages
<20 ans (18-19ans)	3	16,67
20-26	8	44,44
27-39	7	38,89
Totale	18	100

La tranche d'âge de 20-26 était la plus représentée dans notre échantillon avec 44,44%.

Tableau II : Répartition des femmes selon les poids pendant la grossesse

Poids (kg)	effectifs	pourcentages
≤60	12	66,67
61-75	5	27,78
76-90	1	5,55
Totaux	18	100

Les femmes qui avaient un poids ≤60kg étaient les plus représentées avec 66,67%.

Tableau III : Répartition des femmes selon le poids après le post partum

Poids (kg)	Effectifs	Pourcentage
≤60	12	66,67
61-75	5	27,78
76-85	1	5,55
Totaux	18	100

Les femmes qui avaient le poids ≤60 étaient les plus représentées.

Tableau IV : Répartition des femmes selon la taille

Taille (cm)	Effectifs	Pourcentage
152-160	10	55,56
161-175	8	44,44
Totales	18	100

Les femmes ayant une taille comprise entre 152 et 160 cm étaient les plus représentées soit 55,56% ; la plus petite taille était 152 cm et la plus grande était 175 cm.

Tableau V : Répartition des femmes selon l'âge gestationnel

Age gestationnel (semaine)	Effectifs	Pourcentage (%)
24-28	11	61.11
29-30	7	38.89
Totales	18	100

Les femmes dont l'âge gestationnel était compris entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée étaient les plus représentées au cours de l'étude avec 61,11%.

Tableau VI : Répartition des femmes selon la gestité

Gestité	Effectifs	Pourcentage (%)
Primi-secondigestes	3	16,67
Multigestes	15	83,33
Totales	18	100

Les multigestes étaient les plus représentés dans notre échantillon avec 83,33%.

Tableau VII : Répartition des femmes selon la parité

Parité	Effectifs	Pourcentage (%)
Nullipare	2	11,11
Primipare	2	11,11
Secondipare	3	16,67
Multipare	7	38,89
Pauci pare	4	22,22
Totales	18	100

Dans notre échantillon les multipares étaient les plus représentées avec 38,89 % ; les nullipares et les primipares ne représentaient que 11,11 %.

2. Résultats Analytiques

Tableau VIII : Répartition des femmes selon les données biologiques.

Variabiles	Effectifs
Moyenne du Taux d'hémoglobine (g/dl)	9,9 (9,4-11,4)
Moyenne d'ALAT (u/l)	11 (7,1-17,7)
Moyenne de la Créatinémie ($\mu\text{mol/l}$)	0,51 (0,48-0,56)

La moyenne du taux d'hémoglobine était de 9,9g/dl.

La moyenne d'ALAT était de 11 (u/l) et la moyenne de la créatinémie était de 0,51($\mu\text{mol/l}$).

Tableau IX : Paramètres pharmacocinétiques de la sulfadoxine pendant la grossesse et après le post partum :

paramètres	Pendant la grossesse	Après le postpartum	GMR (95% CI)	P value
Taille de l'échantillon	18	18		
C _{max} (µg/mL)	84.2 (80.8-86.1)	70.6 (63.5-77.1)	1.20 (1.12,1.29)	<0.0001
ASC(µg/jr/mL)	831 (769-962)	1080 (958-1157)	0.82 (0.75,0.89)	<0.0001
t _{1/2} (jour)	6.8 (6.1-8.0)	9.9 (9.5-10.6)	0.69 (0.63,0.75)	<0.0001
Volume appt(mL/kg)	291 (275-304)	353 (345-393)	0.81 (0.76,0.86)	<0.0001
Clairance totale (mL/kg/jr)	28.9 (26.0-33.6)	24.5 (22.4-26.3)	1.18 (1.08,1.27)	<0.0001
C au 7eme jr (µg/mL)	43.0 (40.0, 47.3)	45.6 (38.4, 52.8)	0.98 (0.76-1.25)	0.85

Nous avons observé :

1-Une augmentation de la concentration maximale (C_{max}) pendant la grossesse et une diminution de ce paramètre après le post-partum.

2-Par ailleurs, le temps de demi-vie était réduit pendant la grossesse comparé à celui mesure après le post-partum.

3-Nous avons cependant observé que l'aire sous la courbe (ASC) augmentait après le post partum comparé à la valeur obtenue au cours de la grossesse.

4- L'état de grossesse s'est traduit par une diminution du volume apparent, une diminution de la concentration au 7ème jour et une augmentation de la clairance totale.

GMR : Rapport des moyennes géométriques.

Tableau X : Pharmacocinétique de la pyriméthamine pendant la grossesse et après le post partum.

Paramètres	Pendant la grossesse	Après le post partum	GMR (95% CI)	P value
Taille de l'échantillon	18	18		
C _{max} (ng/mL)	362 (340-429)	323 (281-371)	1.14 (1.10, 1.20)	<0.0001
ASC (ng/jr/mL)	1715 (1528-1852)	1104 (791-1251)	1.60 (1.39, 1.86)	<0.0001
T _{1/2} (jour)	3.0 (2.7-3.8)	2.2 (1.7-2.6)	1.36 (1.14, 1.61)	<0.0001
Volume appt (mL/kg)	3321(3077-3497)	3730 (3297-4120)	0.99 (0.75, 1.30)	0.94
Clairance totale (mL/kg/jr)	717 (620-827)	1219 (1019-1695)	0.60 (0.52, 0.69)	<0.0001
C au 7ème jr (µg/mL)	86.5 (78.0, 103.0)	64.2 (35.8, 78.4)	1.65 (1.35, 2.02)	<0.0001

L'analyse des paramètres pharmacocinétiques de la pyriméthamine montre une augmentation de la concentration maximale, de l'aire sous la courbe, du temps

de demi-vie et de la concentration au 7ème jour pendant la grossesse comparé aux valeurs obtenues après le post partum.

A l'opposé, le volume apparent et la clairance totale ont été faible au cours de la grossesse comparé au même paramètre en post partum.

Tableau XI : Analyse multi variée des concentrations au 7ème jour de sulfadoxine et pyriméthamine.

Variables	Sulfadoxine	Pyrimethamine
	Moyenne ratio (IC=95%)	Moyenne ratio (IC=95%)
(postpartum -vs- 2 ^{ème} trimestre)	0.98 (0.90, 1.09)	1.42 (1.21,1.67)
(postpartum -vs- 3 ^{ème} trimestre)	0.845 (0.77, 0.93)	1.28 (1.10,1.49)
(2 ^{ème} -vs- 3 ^{ème} trimestre)	0.86 (0.77, 0.96)	0.90 (0.75,1.08)

L'exposition à la pyriméthamine est plus élevée que celle de la sulfadoxine pendant les 2 phases de l'étude.

VI.DISCUSSION

1. Méthodologie

Nous avons mené une étude prospective, avec auto appariement à laquelle a participé une cohorte de femmes enceintes afin de déterminer les paramètres pharmacocinétiques de la sulfadoxine-pyriméthamine.

Cette étude avait pour but d'évaluer les différences dans la pharmacocinétique de la sulfadoxine et de la pyriméthamine (SP) entre la période de grossesse et celle après le post-partum).

Nous avons utilisé comme méthode de diagnostic biologique le dosage du taux d'hémoglobines, de l'ALAT, de l'ASAT, de la créatinémie et l'analyse des paramètres pharmacocinétiques qui sont la concentration maximale, l'aire sous la courbe, le temps de demi-vie et la clairance. Ces paramètres ont été choisis car ils sont les plus pertinents pour toute étude pharmacocinétique.

Le dosage du taux d'hémoglobine a été effectué par l'appareil Hemocue®. Cet appareil permet un dosage rapide et fiable du taux d'hémoglobine sur le terrain. L'avantage de l'Hemocue® est que son utilisation est simple et il ne nécessite pas de source extérieure d'énergie car marchant sur batterie. Les résultats de cet appareil ne permettent cependant pas de faire une classification hématologique de l'anémie.

Les dosages de l'ALAT, de l'ASAT, et de la créatinémie ont été effectués par le reflotron (Roulu®). La pharmacocinétique de la sulfadoxine et de la pyriméthamine a été effectuée par chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse (LC/MS/MS) qui est une technique de référence du dosage des substances biologiques.

Cette technique a été employée au Kenya par Michael D. Green et al et en Sud Afrique par Karen I. Barnes et al dans le dosage de ces principes actifs où elle s'est révélée très efficiente.

2. Données sociodémographiques

Notre étude a porté sur 18 femmes enceintes dont l'âge moyen était de 26 ans avec un minimum et un maximum respectivement de 18 et 39 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 20 à 26 ans avec une fréquence de 44,44%. Cet échantillon était comparable à ceux des mêmes types d'études menées en Mozambique et au Soudan MM Nyunt et al dont les tranches étaient respectivement de 22-27 et 26-32.

Dans notre étude le poids des femmes a diminué après le post partum, cela pourrait s'expliquer en partie par l'augmentation physiologique du volume d'eau pendant la grossesse et aussi le poids du produit de conception.

La gestité moyenne était de 6 grossesses avec un minimum et un maximum respectivement de 1 et 11 gestités. Ce résultat était comparable à ceux obtenues dans les autres sites d'étude tels que en Mozambique 3 (2-4 gestités), au Soudan 4 (2.5- 5.5 gestités), et en Zambie 6 (4-8 gestités) par MM Nyunt¹⁹.

3. Analyse pharmacocinétique

3.1. Les concentrations maximales

Les concentrations de la pyriméthamine étaient plus élevées que celles de la sulfadoxine pendant la grossesse. Nos résultats sont comparables à ceux rapportés au Kenya par Michael D. Green et al²⁰. Cette faible concentration de la sulfadoxine durant la grossesse pourrait s'expliquer par la distribution et l'élimination de ce produit. En effet, la sulfadoxine et ses métabolites sont principalement éliminés par voie rénale. L'excrétion rénale étant accélérée en période de grossesse, le taux de ce composé dans le sang se trouverait ainsi réduit^{21,22}. Cependant, une étude de Papouasie Nouvelle Guinée (PNG), a observée une plus faible exposition à la pyriméthamine pendant la grossesse que

durant le post partum. Ce faible taux de la pyriméthamine s'expliquerait par des différences fondamentales entre les deux études, à savoir : la parasitémie à l'inclusion des femmes, les méthodes de dosage des médicaments et l'administration de la chloroquine dans l'étude de Papouasie Nouvelle Guinée (PNG)²³.

3.2. L'aire sous la courbe (ASC)

L'aire de la concentration du plasma d'un composant en fonction du temps est un paramètre de mesure de la toxicologie et de la pharmacocinétique du dit produit. Ce paramètre permet ainsi une mesure de la clairance et de la biodisponibilité des composants. Au cours de notre étude, nous avons observés que la sulfadoxine, avait un aire sous la courbe beaucoup plus grand après le post-partum que pendant la grossesse (respectivement 1080 μ g.jr /ml et 831 μ g.jr /ml). Ce résultat est comparable à celui observé au Kenya par Michael D. Green et al .

Cependant, l'aire sous la courbe de la pyriméthamine était plus élevée pendant la grossesse que après le post partum ; contrairement à l'observation faite au Kenya par Michael D. Green et al ²⁰.

La faible valeur de l'aire sous la courbe pendant la grossesse comparée à celle observée après le post partum pourrait s'expliquer par une accélération des activités d'excrétion rénale chez la femme enceinte conduisant à une diminution rapide de la concentration de ce produit dans le sang pendant la période gestationnelle.

En ce qui concerne la différence entre les résultats du Mali et ceux du Kenya pour l'aire sous la courbe de la pyriméthamine durant la grossesse et après le post partum, elle pourrait être due aux différences pharmacogénétiques entre les 2 sites.

3.3. Temps de demi-vie et la clairance totale

Nous avons observé au cours de notre étude que le temps de demi-vie de la sulfadoxine était plus court avec une plus forte clairance totale durant la grossesse contrairement à la pyriméthamine. Ce résultat est comparable à celui observé en Zambie.

Ce phénomène s'expliquerait, comme décrit précédemment par une intense activité d'excrétion chez les femmes enceintes.

3.4. Les concentrations au 7eme jour

Au cours de notre étude, les concentrations du sang au 7ème jour de la pyriméthamine étaient sensiblement plus élevées pendant la grossesse qu'après le post-partum, ce qui va de pair avec l'augmentation de la demi vie d'élimination. Cette exposition accrue peut être expliquée par une diminution de métabolisme de la pyriméthamine après le post partum comparé aux activités métaboliques de la période de grossesse.

VII. CONCLUSION

Au terme de notre travail, nous pouvons avancer les conclusions suivantes :

En raison de la nature contradictoire des changements des paramètres pharmacocinétique entre la sulfadoxine et la pyriméthamine, aucune modification de dose de SP en TPI ne peut être recommandée de cette étude.

Le développement raisonnable des stratégies de dosage pour la SP utilisées en TPI nécessitera d'autres études pour définir le mécanisme de l'efficacité des TPI, et comprendre le rapport pharmacocinétique-pharmacodynamique.

VIII. RECOMMANDATIONS

Aux responsables de la FMPOS et du PNLP

1-La FMPOS

Equiper les laboratoires nationaux en appareil Chromatographe en Phase Liquide à Haute Performance (HPLC) couplé au spectromètre de masse permettant l'analyse des paramètres pharmacocinétiques.

2-Le PNLP

Soutenir l'utilisation de la SP en TPI.

Aux chercheurs du DEAP/MRTC

Mettre en œuvre une étude similaire à notre étude pour pouvoir déterminer avec précision la possibilité de revoir les dosages de SP en TPI chez la femme enceinte avec un plus grand nombre de sujets.

IX. BIBLIOGRAPHIE

¹ Swedish traveller

With *Plasmodium knowlesi* malaria after visiting Malaysian Borneo. *Malaria Journal* 2009, 8:15doi:10.1186/1475-2875-8-15 (Le 18/Feb/2009).

² OMS

Aide Mémoire : Paludisme, 1998, N° 94.

³ OMS

World Malaria Report 2008.

⁴ OMS

Aide mémoire N° 94. Révisé en Janvier 2009.

⁵ WHO.

Expert Committee on Malaria. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000; 892: i-v, 1-74.

⁶ Nosten F, MC Gready R, d'Alessandro U, Banell A, Verhoeff F, Menendrez C, Mutabingwa T, Brabin B

Antimalarial drugs in pregnancy a review. *Curr Drug Saf.* 2006 Jan; 1(1):1-15. Review.

⁷ - Gentelleni M

Medicine tropicale in paludisme 5^{ème} édition, Paris. Flammarion. *Medicine-science* 1993: PP 91-122.

⁸ -Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamoah K, Brabin B, Newman RD

Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis*. 2007 Feb; 7 (2):93-104. Review.

⁹ -Mc. Gregor IA

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

¹⁰ Maïga H

Efficacité chez le primigestes et secondigestes de trois schémas prophylactiques antipaludique au Mali. Thèse de médecine, Bamako 2002, N°123.

¹¹ Menendez C

Malaria during pregnancy a priority area of malaria research and control. *Parasitol Today* 1995; 11(5) : 178- 183.

¹² Kayentao K, Kodio M, Newman R D, Maïga H, Doumtable D, et al.

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

¹³ G. CARLES JTA2009

Patiente enceinte et atteinte de paludisme Quelle prise en charge materno-fœtale et neonatale. www.Lesjta.Com/html2fpdf/article.

¹⁴ Eholie, P-M. Girard

Mémento thérapeutique du paludisme en Afrique. (première édition).
Coordinateur scientifique S-P. IMEA-Dion, 2008.

¹⁵ Facteurs de variation de l'activité des médicaments

www.med.univ-rennes1.fr

¹⁶ Saivin S., Conil J. M, Houin G.

Les Perturbations Générales de la Pharmacocinétique des Médicaments chez le sujet brûlé.

Laboratoire de Bactériologie.

¹⁷ Frédérique Servin

Service d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale, Hôpital Bichat, 46 rue Henri Huchard, 75878 Paris Cedex 18, France

¹⁸ Maurice Moulin, Antoine Coquerel

Books.google.fr !books ?isbn=2294003861... (le 02/12/09) à 12h :06.

¹⁹ Myaing M. Nyunt, I Adam, K Kayentao, J van Dijk, P Thuma, K Mauff, F Little, Y Cassam, E Guirou, B Traore, O Doumbo, D Sullivan, P Smith, and KI Barnes

Pharmacokinetics of Sulfadoxine and Pyrimethamine in Intermittent Preventive Treatment of Malaria in Pregnancy.

²⁰ Michael D, Green, Annemieke M van Eijk, Feiko O. van ter Kuile, John G. Ayisi, Monica E. Parise, Piet A. Kager, Bernard L. Nahlen, Richard Steketee, and Henry Nettey

Pharmacokinetics of sulfadoxine-pyrimethamine in HIV-infected and uninfected pregnant women in Western Kenya. J Infect Dis 196, 1403--8 (2007).

²¹ Barnes K.I., Little, F, Smith, P.J, Evans, A, Watkins, W.M, White N.J.

Sulfadoxine-pyrimethamine pharmacokinetics in malaria: pediatric dosing implications. *Clin Pharmacol Ther* 80, 582-96 (2006).

²² Davison, J.M, Hytten, F.E.

The effect of pregnancy on the renal handling of glucose. *Br J Obstet Gynaecol* 82, 374-81 (1975).

²³ Karunajeewa,HA, Salman S, Mueller I, Baiwog F, Gomorrai S, Law I, Page-Sharp M, Rogerson S, Siba P, Davis TM.

The pharmacokinetic properties of sulfadoxine-pyriméthamine in pregnancy. *Antimicrob. Agents Chemother.* (2009); e-pub ahead of print 20 july 2009.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

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

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

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

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

JE LE JURE.

