

MINISTRE DE L'EDUCATION

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple - Un But - Une Foi

UNIVERSITE DE BAMAKO

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-
STOMATOLOGIE

ANNEE 2002

N°-----/

**Efficacité chez les primigestes et les secondigestes de trois
schémas de prophylaxie antipaludique au Mali**

THESE

**présentée et soutenue publiquement le 25 juillet 2002 à 10 heures devant le
jury**

de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

par M. Hamma Ibrahim MAIGA

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'état).

Membres du Jury :

**Professeur Amadou DOLO
Professeur Dapa Aly DIALLO
Docteur Amagana DOLO
Docteur Massambou SACKO
Professeur Ogobara DOUMBO**

**Président
Examineur
Examineur
Examineur
Directeur de thèse**

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2001 - 2002

ADMINISTRATION

DOYEN : **MOUSSA TRAORE** - PROFESSEUR
1^{ER} ASSESSEUR : **MASSA SANOGO** - MAITRE DE CONFERENCES
2^{EME} ASSESSEUR : **GANGALY DIALLO** - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE
SECRETAIRE PRINCIPAL : **YENIMEGUE ALBERT DEMBELE** -MAITRE DE
CONFERENCES AGREGE
AGENT COMPTABLE : **YEHIIHA HIMINE MAIGA** - CONTROLEUR DE TRESOR

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA	Ophtalmologie		
Mr Bocar SALL	Orthopédie	Traumatologie	-
Secourisme			
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phtisiologie		
Mr Yaya FOFANA	Hématologie		
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale		
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie		
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale		
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie		
Mr Mohamed TOURE	Pédiatrie		
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne		
Mr Aly GUINDO	Gastro-Entérologie		

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR
GRADE

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. **PROFESSEURS**

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie - Traumatologie, Chef
de D.E.R.	
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie

2. **MAITRES DE CONFERENCES AGREGES**

Mr Amadou DOLO
Mr Djibril SANGARE
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP
Mr Alhousseini Ag MOHAMED
Mr Abdoulaye DIALLO
Mr Gangaly DIALLO

Gynéco-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
O.R.L.
Anesthésie - Réanimation
Chirurgie Viscérale

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mme SY Aïssata SOW
Mr Salif DIAKITE

Gynéco-Obstétrique
Gynéco-Obstétrique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE

Gynéco-Obstétrique

Mr. Mamadou TRAORE
Mr Sadio YENA
Mr Filifing SISSOKO

Gynéco-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale

5. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

Mr Abdoulaye DIALLO
Mr Mamadou L. DIOMBANA
Mr Sékou SIDIBE
Mr Abdoulaye DIALLO
Mr Tiéman COULIBALY
Mme TRAORE J. THOMAS
Mr Nouhoum ONGOIBA
Générale
Mr Zanafon OUATTARA
Mr Zimogo Zié SANOGO
Mr Adama SANGARE
Mr Youssouf COULIBALY
Mr Samba Karim TIMBO
Mme TOGOLA Fanta KONIPO
Mr Sanoussi BAMANI
Mr Doulaye SACKO
Mr Issa DIARRA
Mr Ibrahim ALWATA

Ophthalmologie
Stomatologie
Orthopédie. Traumatologie
Anesthésie - Réanimation
Orthopédie Traumatologie
Ophthalmologie
Anatomie & Chirurgie
Urologie
Chirurgie Générale
Orthopédie - Traumatologie
Anesthésie - Réanimation
ORL
ORL
Ophthalmologie
Ophthalmologie
Gynéco-obstétrique
Orthopédie - Traumatologie

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO
Mr Bréhima KOUMARE
Mr Siné BAYO
Histoembryologie
Mr Gaoussou KANOUTE
Mr Yéya T. TOURE
Mr Amadou DIALLO
Mr Moussa HARAMA
Mr Ogobara DOUMBO
Chef de D.E.R.

Chimie Générale & Minérale
Bactériologie-Virologie
Anatomie-Pathologie-

Chimie analytique
Biologie
Biologie
Chimie Organique
Parasitologie – Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Yénimégué Albert DEMBELE
Mr Anatole TOUNKARA
Mr Amadou TOURE
Mr. Flabou Bougoudogo

Chimie Organique
Immunologie
Histoembryologie
Bactériologie-Virologie

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Bakary M. CISSE
Mr Abdrahamane S. MAIGA
Mr Adama DIARRA
Mr Mamadou KONE
Mr.Massa SANOGO

Biochimie
Parasitologie
Physiologie
Physiologie
Chimie Analytique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE
Mr Sékou F.M. TRAORE
Mr Abdoulaye DABO
Mr Abdrahamane TOUNKARA
Mr Ibrahim I. MAIGA
Mr Benoît KOUMARE
Mr Moussa Issa DIARRA

Biologie
Entomologie médicale
Malacologie, Biologie Animale
Biochimie
Bactériologie - Virologie
Chimie Analytique
Biophysique

Mr Amagana DOLO
Mr Kaourou DOUCOURE

Parasitologie
Biologie

5. ASSISTANTS

Mr Mounirou BABY
Mr Mahamadou A. THERA

Hématologie
Parasitologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES

MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY
Mr Mamadou K. TOURE
Mr Mahamane MAIGA
Mr Baba KOUMARE
Mr Moussa TRAORE
Mr Issa TRAORE
Mr Mamadou M. KEITA
Mr Hamar A. TRAORE
Mr Dapa Aly DIALLO

Médecine Interne
Cardiologie
Néphrologie
Psychiatrie, **Chef de DER**
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Interne
Hématologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE
Mr Bah KEITA
Mr Boubacar DIALLO
Mr Somita KEITA
Mr Moussa Y. MAIGA
Mr Abdel Kader TRAORE

Pédiatrie
Pneumo-Phtisiologie
Cardiologie
Dermato-Leprologie
Gastro-entérologie
Médecine Interne

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mamadou DEMBELE
Mr Mamady KANE
Mme Tatiana KEITA
Mr Diankiné KAYENTAO †
Mme TRAORE Mariam SYLLA
Mr Siaka SIDIBE
Mr Adama D. KEITA
Mme SIDIBE Assa TRAORE

Médecine Interne
Radiologie
Pédiatrie
Pneumo-Phtisiologie
Pédiatrie
Radiologie
Radiologie
Endocrinologie

4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Bou DIAKITE
Mr Bougouzié SANOGO
Mr Saharé FONGORO
Mr Bakoroba COULIBALY
Mr Kassoum SANOGO
Mr Seydou DIAKITE
Mme Habibatou DIAWARA
Mr Mamadou B. Cisse
Mr Arouna TOGORA

Psychiatrie
Gastro-entérologie
Néphrologie
Psychiatrie
Cardiologie
Cardiologie
Dermatologie
Pédiatrie
Psychiatrie

5. ASSISTANT

Mr Cheick Oumar GUINTO

Neurologie

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR

Mr Boubacar Sidiki CISSE

Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Arouna KEITA †

Matière Médicale

Mr Ousmane DOUMBIA

Pharmacie Chimique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Boulkassoum HAIDARA

Législation

Mr Elimane MARIKO

Pharmacologie, **Chef de**

D.E.R.

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Drissa DIALLO

Matières Médicales

Mr Alou KEITA

Galénique

Mr Ababacar I. MAIGA

Toxicologie

Mr Yaya KANE

Galénique

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA

Santé Publique, **Chef de D.E.R.**

2. MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

Mr Moussa A. MAIGA

Santé Publique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sanoussi KONATE

Santé Publique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bocar G. TOURE

Santé Publique

Mr Adama DIAWARA

Santé Publique

Mr Hamadoun SANGHO

Santé Publique

Mr Massambou SACKO

Santé Publique

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	Physique
Mr Bokary Y. SACKO	Biochimie
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souleymane GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Arouna COULIBALY	Mathématiques
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie Médicale
Mr Yaya COULIBALY	Législation

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA	BROMATOLOGIE
Pr. Babacar FAYE	PHARMACODYNAMIE
Pr. Eric PICHARD	PATHOLOGIE INFECTIEUSE
Pr. Mounirou CISS	HYDROLOGIE
Pr. Amadou Papa DIOP	BIOCHIMIE

DEDICACES

Je dédie ce travail :

Au Tout Puissant Allah soubahana wa tallah,

Le Clément, le Miséricordieux, Seigneur des cieux, des terres et de leur contenu.

Gloire à Toi de nous avoir assisté de Ta lumière et en toute circonstance matin et soir. Soyez loué, le mérite Vous revient pour nous avoir confié le souffle jusqu'à ce jour ci et de mener à bien ce modeste travail. Seigneur, nous vous prions de guider nos pas pour que ce travail serve les peuples exposés au paludisme et cela à travers l'humanité tout entière.

Amen !!!

Au Prophète Muhammad (PSL).

Que les bénédictions et la paix de Dieu soit sur Toi ! Nous Te témoignons nos respects et notre gratitude pour tout ce que Tu as fait pour le bien de l'humanité. A toutes les victimes du paludisme, de souffrances mentales et physiques, de la famine, de la guerre, des autres catastrophes naturelles.

Je partage vos peines.

A tous les enfants de ce globe.

Ames si vulnérables avenir de ce monde.

Je vous aime tous.

A ma patrie le Mali.

Puisse ce modeste ouvrage trouver ma contribution à la construction nationale.

A mes grands-parents *in memorium*, en souvenir de votre affection et de votre disponibilité qui n'ont jamais fait défaut pour le bien de notre famille.

Puisse Dieu vous accordez dans sa paix éternelle.

A mon père

Vous avez fourni d'énormes efforts pour notre réussite. Vous vous êtes toujours préoccupé de notre éducation de façon inlassable ; l'avenir de notre famille a été votre rêve de tous les temps. Malgré la distance qui nous sépare, nous sommes convaincus de votre soutien moral et matériel qui ne nous a jamais fait défaut.

Puisse Allah vous accordez longue vie.

A ma mère.

Comprenez que vos rapports que j'ai manqués depuis mon bas âge ont créé une carence affective malgré la quelle je ne vous oublie jamais. Vous avez toujours été soucieuses de notre avenir. Que Dieu le tout puissant puisse vous garder au près de nous pour vos bénédictions !

A mes oncles et tantes.

Merci pour votre soutien moral et matériel. Ce travail pour encourager mes cousins et cousines à suivre les traces de leur frère aîné et surtout de leurs pères et mères qui n'ont ménagé aucun effort pour leur réussite scolaire et pour l'entretien des liens parentaux.

A mes frères et sœurs.

Je déplore le manque de mots adéquats pour témoigner l'amour et l'admiration que j'ai pour vous. Des années vécues à coté de vous m'ont été un merveilleux trésor, ce modeste travail n'est-il pas une preuve concrète parmi tant d'autres? Que l'esprit de cohésion de notre père nous anime toujours, car notre force est dans l'union. Meilleurs sentiments fraternels.

Puisse ce travail témoigner d'un amour fraternel.

A mon enfant.

L'affection paternelle t'a manqué pendant ce travail.

Que Dieu te prête longue vie pour que tu puisses faire mieux !

A ma femme.

Pour tous les efforts consentis à ma réussite. Vous m'avez fourni des idées et prodigué des encouragements. Vous avez toujours su créer un environnement stimulant et propice au travail.

Je saisis cette occasion pour vous adresser ma profonde reconnaissance.

A mes amis (es) que j'ai eu la chance de rencontrer : Sidi Ben Moulaye Idriss, Oumar Sacko, Boubacar Fofana, Mohamed Maiga, Zahara Zakary Garba pour ne citer que cela. Nous avons ensemble partagé les peines et les joies.

Ce travail est le vôtre.

REMERCIEMENTS

Nous remercions le tout puissant pour nous avoir accordé une bonne santé, sans laquelle nous ne saurions être devant le jury pour ce travail.

Nos remerciements vont à l'endroit de tous ceux qui nous ont soutenu quelle que soit la nature. Nous formulons les vœux pour qu'Allah nous donne la force et le courage de faire autant à ceux qui auront besoin de notre soutien.

Nous adressons nos remerciements :

A ma belle-famille.

Pour tous les efforts consentis dans la réalisation de cette thèse. Nous sommes sensibles et nous exprimons notre profonde reconnaissance.

A mes amis de la villa rose.

Vous êtes mes amis de toujours. Cette grande amitié a résisté malgré nos différentes destinées. Ce travail est le vôtre. Tendresse.

Au Docteur Kassoum KAYENTAO.

Votre soutien dans la réalisation de cette thèse a été constant et efficace. Soyez en remercié.

Veillez trouver ici, l'expression de l'estime constante dans la quelle nous vous tenons. Profonde reconnaissance.

A toutes les équipes de CDC Bandiagara et Koro.

Dr Mamoudou KODIO, Dr Boubacar MAIGA, M. Abdoul salam KEITA, Dr Didier DOUMTABE, Mme ONGOIBA Aissata ONGOIBA, M. Moussa GUINDO, M. Mahamoudou DJIMDE, M. Joseph TEMBELY, M. Boureima OUOLOGUEM et Mme BORE Aissata TOGO.

Vous avez participé de façon active à la réalisation de ce travail. Votre disponibilité dans la réalisation de ce travail ne nous a jamais fait défaut.

Sincères remerciements pour tout ce que j'ai pu apprendre avec vous.

Ce travail est le vôtre.

A toutes les équipes du DEAP.

Mes remerciements sincères pour tous.

A tous mes collègues internes du DEAP.

Ce travail est le fruit d'un effort collectif auquel vous avez tous contribué de loin ou de près. Nous vous souhaitons beaucoup de courage et surtout de la patience.

A tous mes cadets internes du DEAP.

Courage et succès.

A tous les chauffeurs du DEAP.

Mes vifs remerciements.

A la population de Bandiagara et Koro.

Sincères remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à cette étude et le temps que vous y ayez consacré. Sincères remerciements.

A tout le personnel socio-sanitaire de Bandiagara et Koro.

Ce modeste travail est le vôtre. Votre affection et votre esprit de compréhension ne nous a jamais manqué. Profonde reconnaissance.

A toutes les femmes du protocole qui se sont portées volontaires pour la collecte des données de base de ce travail malgré leurs multiples occupations.

Profonde reconnaissance.

A tous les bébés de l'étude.

Je vous souhaite bonne santé et longue vie.

A tous mes camarades de promotion 1991-2002.

La grande affection qui nous a tous liée a été un stimulant efficace tout au long de ce parcours. Courage, la délivrance est toute proche. Le succès est au bout.

A tous mes collègues de la FMPOS.

Sincères remerciements.

A tous les professeurs.

Je vous dois tout.

Sincères remerciements.

AUX MEMBRES DU JURY :

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY.

Professeur Amadou DOLO.

Chef de service de la Gynéco-Obstétrique du CHU de l'Hôpital Gabriel Touré.

Chargé de cours de gynéco-obstétrique à la FMPOS du Mali.

Cher maître, votre enseignement pratique de la médecine et vos qualités d'approche diagnostique dont vous avez fait preuve lors de notre passage en Gynéco-Obstétrique font de vous un maître méritant. L'intérêt et la qualité de l'enseignement que vous avez accordé à la formation des étudiants fait de vous un maître admiré et respecté par tous. C'est un grand honneur que vous nous faites d'accepter la présidence de cette thèse malgré vos multiples occupations. Soyez assuré de notre profonde reconnaissance et notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE.

Professeur Dapa Aly DIALLO.

Professeur agrégé d'Hématologie de la FMPOS du Mali.

Chef de service d'Hémo-Oncologie de l'Hôpital National du Point "G".

Chargé de cours d'Hématologie à la FMPOS du Mali.

Cher maître, votre présence dans ce jury en tant que professeur d'Hématologie n'est pas lié au hasard. Votre sens de la responsabilité, vos qualités d'homme de science, de la recherche et votre constante disponibilité à parfaire notre formation au sein de cet établissement font de vous un maître écouté et respecté. Nous avons le plus grand estime pour vos qualités aussi bien humanitaires que professionnelles. Permettez-nous de vous exprimer ici notre considération. Vous nous faites un grand plaisir en acceptant de siéger dans notre jury de thèse. Veuillez trouver ici, l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE.

Docteur Amagana DOLO.

Maître assistant en parasitologie-zoologie au D.E.A.P.

Chargé de cours de parasitologie à la FMPOS du Mali.

Cher maître, malgré vos multiples occupations vous avez accepté de siéger dans ce jury. Vous avez été le maître qui nous traitait en ami et nous avons toujours été avec vous en confiance totale. Merci de vos multiples conseils et suggestions. Veuillez trouver ici, l'expression de notre estime constante, de notre profond et respectueux attachement.

A NOTRE MAITRE ET JUGE.

Docteur Massambou SACKO. PhD

Assistant de santé publique.

Coordinateur pédagogique du 12eme congrès du Cours d'Epidémiologie pour Cadres supérieurs de la santé en Afrique.

Coordinateur du Programme National de Lutte contre le Paludisme [PNLP].

Chargé de cours de santé publique à la FMPOS du Mali.

Nous avons apprécié la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de faire partie du jury de cette thèse. Cela témoigne de votre constante disponibilité, de votre grande simplicité et de l'intérêt que vous portez toujours à la formation de vos étudiants.

Veuillez-trouver ici, l'expression de notre reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE.

Professeur Ogobara K. DOUMBO.

Professeur Titulaire en Parasitologie-mycologie.

Médecin chef du D.E.A.P de la FMPOS du Mali.

Directeur du Cours d'Epidémiologie pour Cadres supérieurs de la santé en Afrique.

Chargé de cours de parasitologie à la FMPOS du Mali.

Nous vous adressons un vibrant hommage.

Grâce à vos qualités de maître de recherche nous avons pu réaliser ce travail.

Pendant trois ans nous avons pu apprécier vos hautes qualités scientifiques et surtout humaines. Vous nous avez encre l'esprit d'équipe, de l'endurance, de la persévérance, du travail bien fait et surtout de la patience.

Nous gardons de vous l'idée du maître aux qualités humaines inestimables, qui tient toujours à la formation complète de ses élèves.

Aucune expression ne saurait définir nos sentiments après ces années de contact et de travail.

Vous nous avez servi de référence.

ADN : Acide Désoxyribonucléique
ASF : Agriculteurs sans Frontière
BMP : Bandiagara Malaria Project
CC : Centimetre Cube
CDC : Center of Disease Control and Prevention
CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
Cm : Centimètre
CPN : Consultation Périnatale
CQ : Chloroquine
CRMT : Centre de Recherche sur la Médecine Traditionnelle
CSCOM : Centre de Santé Communautaire
°C : degré Celsius
CROCEPSS : Comité Régional d'Orientation et de Conception des Etudes et Programme Socio-Sanitaires
DEAP : Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires
DCI : Dénomination Commune Internationale
dl : décilitre
DMACNA : Diméthylamino-cinnamaldéhyde
EDS : Enquête Démographie Santé
ENMP : Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie
ET : Ecart-Type
FCFA : Franc du Comptoir Français pour l'Afrique
FDA : Food Drug Administration
FMPOS : Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie
°F : degré Fahrenheit
g : gramme
g/dl : gramme par décilitre
g/l : gramme par litre
GE : Goutte-Épaisse
G6PD : Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase
Groupe CQ : Groupe Chloroquine
Groupe CQ/CQ : Groupe Chloroquine/Chloroquine
Groupe SP/SP : Groupe Sulfadoxine-pyriméthamine/Sulfadoxine-pyriméthamine
Hb : Hémoglobine
Hbts : Habitants
HCl : Acide Chlorhydrique
H₂SO₄ : Acide Sulfurique
IP : Indice Plasmodique
IgM : Immunoglobuline M
IgG : Immunoglobuline G
Kgp/j : kilogramme poids/jour
Km : kilomètre
mg : milligramme
µg : microgramme
ml : millilitre
MRTC : Malaria Research and training Center

NB : Nota-béné
ng : nanogramme
NIH : Institut Nationale de la Santé
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONG : Organisation Non Gouvernementale
PH : Potentiel d'hydrogène
PIB : Produit Intérieur Brut
PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme
PNUD : Programme des Nations Unies pour le Développement
SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SLACAER : Service Local de L'appui-Conseil de l'Aménagement et de l'Equipement Rural
TBPÉE : Tétra Bromo Phenolptaléine Ethyl Ester
TMRC : Centre de recherche de Médecine Tropicale
UMPP : Usine Malienne des Produits Pharmaceutiques
UNESCO : Organisation des Nations Unies pour l'Education, la Science et la Culture
US-AID : Unit State Agency international Development

SOMMAIRE

SOMMAIRE

	PAGE
1. INTRODUCTION.....	3
2. JUSTIFICATION DE L'ETUDE.....	6
3. NOTRE HYPOTHESE.....	8
4. OBJECTIFS.....	9
5. GENERALITES.....	10
5-1 Antipaludiques utilisés au Mali.....	10
5-2 Résistance ou échec thérapeutique observé lors de l'utilisation d'antipaludiques au Mali.....	14
5-3 Paludisme et grossesse.....	15
5-3-1 Physiopathologie du paludisme.....	15
5-3-2 Rappel sur la grossesse.....	19
5-3-3 Anémie de la grossesse.....	24
5-3-4 Relation entre paludisme et grossesse.....	30
5-3-5 Données épidémiologiques sur anémie, paludisme et grossesse.....	32
5-3-6 Attitudes prophylactiques recommandées.....	34
5-4 Faciès épidémiologiques.....	35
6. MATERIEL ET METHODES.....	36
6-1 Lieu d'étude.....	36
6-2 Période d'étude.....	45
6-3 Type d'étude.....	45
6-4 Population d'étude et échantillonnage.....	45
6-5 Variables mesurées.....	46
6-6 Personnel.....	47
6-7 Matériel et techniques de recherche utilisés.....	47
6-8 Organisation du travail.....	56
6-9 Innocuité des médicaments utilisés pendant la grossesse.....	61
6-10 Critères de jugement de l'efficacité des schémas.....	62
6-11 Contraintes.....	62
6-12 Support des données.....	62
6-13 Saisie et analyse des données.....	62
6-14 Considérations éthiques.....	63

7. RESULTATS.....	64
7-1 Résultats descriptifs.....	64
7-1-1 Résultats globaux.....	64
7-2 Résultats analytiques.....	69
7-2-1 Taux de perdues de vue.....	69
7-2-2 Comparabilité des groupes à l'inclusion	70
7-2-3 Impact de la chimioprophylaxie sur l'anémie.....	72
7-2-4 Etude comparative de l'efficacité des schémas.....	73
7-2-4-1 Incidence des accès palustres.....	73
7-2-4-2 Evolution du taux d'anémie.....	73
7-2-4-3 Proportion de fausses couches.....	74
7-2-4-4 Poids des nouveau-nés.....	75
7-2-4-5 Proportion des prématurés.....	76
7-2-4-6 Proportion des mort-nés.....	76
7-2-5 Etude des effets adverses des médicaments utilisés.....	78
7-2-6 Influence de la gestité sur quelques paramètres mesurés.....	80
7-3 Plaintes courantes chez les femmes.....	84
7-4 Coût des schémas appliqués.....	85
8. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	87
9. CONCLUSION.....	101
10. RECOMMANDATIONS.....	102
11. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	103
12. RESUME./ABSTRACT.....	115
13. ANNEXES.	

1. INTRODUCTION.

Endémie parasitaire majeure, le paludisme (palus=marais) ou malaria (mauvais air) est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à un hématozoaire, du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par un moustique, l'anophèle femelle. Il existe quatre (4) types de *Plasmodium* inféodés à l'homme : *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium falciparum* qui est le plus dangereux [53].

Le paludisme demeure, en cette fin de siècle, la première maladie parasitaire mondiale et probablement l'une des plus meurtrières de toutes les affections humaines. A l'aube du 3^{ème} millénaire, l'incidence annuelle du paludisme est estimée autour de 300 à 500 millions de cas cliniques, en considérant que les pays d'Afrique subsaharienne comptent pour plus de 90% dans cette estimation [79]. La population mondiale exposée au paludisme est estimée à 2,3 milliards et la mortalité directement liée à la maladie entre 1,5 à 2,7 millions par an dont environ un million d'enfants de moins de cinq ans [79,94]. On estime à environ 2 milliards de dollar US les coûts globaux annuels liés au paludisme dans le monde [106].

Les groupes à risque identifiés par l'OMS en zone d'endémie palustre, sont les enfants de moins de 5 ans qui manquent de prémunition et les femmes enceintes suite aux modifications immunologiques causées par la grossesse. De telles modifications rendent les femmes enceintes plus vulnérables aux infections. De fait les études ont montré que les femmes enceintes courent quatre fois plus le risque de contracter le paludisme et deux fois plus le risque de mourir de cette maladie [85].

Maladie ubiquitaire par excellence, le paludisme demeure un grand problème de santé publique dans les pays tropicaux.

D'après les estimations, 24 millions de femmes africaines sont exposées au risque palustre chaque année, 60% des femmes enceintes sont anémiques et environ 15% des femmes souffrent d'anémie grave lors de leur première grossesse [85].

Les chercheurs ont montré que les répercussions du paludisme lors de la grossesse

sur la santé dépendent en grande partie du niveau d'immunité de la mère et de son âge. Aussi, est-il courant que les femmes contractent le paludisme pendant la première grossesse ; événement qui en Afrique survient le plus souvent au moment de l'adolescence ou chez les jeunes femmes que lors des grossesses ultérieures [85].

Au Mali, les statistiques nationales estiment que le paludisme est l'une des principales causes de morbidité (15,6%) et de mortalité (13%) dans la population générale [31]. Le paludisme est responsable de 16,47% des hospitalisations pédiatriques à l'hôpital de référence national Gabriel Touré de Bamako [28]. Les femmes enceintes de faible parité et jeunes sont les plus touchées par le paludisme donc les mères qui donnaient des bébés de faible poids de naissance [27].

L'association paludisme et grossesse est une réalité incontestable, elle est diversement appréciée, allant de la fréquence de 5,6% à 48% selon les auteurs [3,12,69,21] ; cette variation importante des fréquences montre bien la gravité de l'affection paludéenne dans certaines régions. Elle met en exergue la particulière vulnérabilité de la femme en période de gravidopuerperalité. La prévalence du paludisme maladie en zone d'endemie varie de 5 à 40%. Elle est plus élevée chez la primipare, car la semi-immunité s'affaiblit durant la grossesse, à fortiori chez les femmes non immunes. Les deuxièmes et troisièmes trimestres sont les plus critiques [78].

Ces situations hautement préjudiciables pour la santé de la femme et du fœtus ont imposé une lutte contre le paludisme au cours de la grossesse. La lutte antivectorielle étant difficile, l'absence d'un vaccin antimalarique à l'heure actuelle ont fait que la prévention et le contrôle du paludisme dans le monde se basent essentiellement sur les antipaludiques.

La chloroquine reste le médicament de choix dans la prophylaxie antipaludéenne chez la femme enceinte conformément à la stratégie du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) du Mali depuis 1993. Toutefois son utilisation incontrôlée est associée à l'émergence de souches

résistantes de *Plasmodium falciparum*, espèce plasmodiale la plus fréquente au Mali 90% [37]. Le taux de prévalence de la chloroquino-résistance *in vitro* varie de 5 à 30%, celui de la résistance *in vivo* est toutefois inférieure à 10% [64].

En raison de la progression de la chloroquino-résistance, l'efficacité d'autres molécules dans la prévention du paludisme chez la femme enceinte a été testée. C'est le cas de la sulfadoxine-pyriméthamine dont les effets étaient comparables à ceux de la chloroquine [61,76].

D'autre part l'efficacité du proguanil associé à la chloroquine sur le *Plasmodium falciparum* est prouvée au Mali, mais il coûte 30.000 francs CFA pour couvrir les dix mois de grossesse [27] contre 1230 francs CFA le coût du schéma actuel. Le but de la présente étude est d'initier de nouveaux schémas thérapeutiques autant efficaces et moins contraignants dans leur application.

JUSTIFICATION DE L'ETUDE

2. JUSTIFICATION DE L'ETUDE.

L'importance et la gravité de l'infection palustre chez la femme enceinte sont une réalité en zone d'endémie palustre [93]. Le risque d'impaludation des femmes enceintes est plus fréquent chez les femmes jeunes et surtout chez les primigestes (53,84%), voire les secondigestes (33,33%) ou tercigestes (17,04%) [27].

Plasmodium falciparum, le plus virulent des quatre parasites du paludisme humain s'attache à une molécule appelée chondroitin sulfate A (CSA) sur la surface des syncytiotrophoblastes (cellules qui recouvrent les parois des espaces intervilleux) et renfermées dans le placenta humain. Les anticorps contre la CSA, qui limitent l'accumulation de ces parasites dans le placenta, se retrouvent chez les femmes enceintes multigestes mais pas chez les primigestes. La susceptibilité de la primigeste au paludisme est liée au manque d'anticorps anti-CSA contre le couple CSA-parasites [5]. Les études ont montré que les sérums des femmes enceintes du Kenya et de Malawi bloquent l'adhésion des globules rouges infectés au CSA de manière spécifique [50]. Les sérums des primigestes montrent une faible activité inhibitrice, alors que les sérums des secondigestes montrent une activité modérée et les multigestes une grande activité inhibitrice.

Des études récentes montrent que les multigestes étaient plus protégées que les primigestes contre les effets nocifs du paludisme pendant la grossesse. Cette différence est en partie liée à l'expérience personnelle des femmes plus âgées, mais aussi à une différence de taux d'anticorps contre la CSA [57].

Le paludisme est une cause de l'anémie chez la femme enceinte en zone d'endémie [102] et un des facteurs du petit poids de naissance surtout marqué chez les primigestes [71].

L'observance des femmes à la chimioprophylaxie hebdomadaire à la chloroquine n'a pas fait l'objet de beaucoup d'études au Mali, l'observance systématique du traitement n'est pas prouvée. A Koro, 27,5% des femmes enceintes suivaient le schéma prophylactique actuel ou ont consommé la chloroquine [62]. Traoré déclarait que seulement 15,4% des femmes enceintes utilisaient correctement la chimioprophylaxie actuelle sur le plan national [100]. Ces résultats témoignaient la mauvaise observance du schéma actuel.

La chloroquino-résistance à *Plasmodium falciparum* croit au Mali [17].

De nos jours, il est donc nécessaire de chercher à prévenir efficacement le paludisme chez la femme enceinte par l'utilisation des stratégies plus efficaces afin d'espérer agir sur la morbidité et la mortalité maternelles et infantiles liées au paludisme.

Ce travail est une voie de recherche, une alternative destinée à prévenir le paludisme chez la femme enceinte par l'utilisation d'un schéma thérapeutique moins contraignant et peu onéreux que celui appliqué actuellement.

3. NOTRE HYPOTHESE.

L'administration à deux groupes de femmes enceintes (primigestes et secondigestes) vivant dans un même faciès épidémiologique, de deux doses curatives de chloroquine ou de sulfadoxine-pyriméthamine à visée prophylactique aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse permettrait d'agir efficacement et à un coût moindre sur les paramètres cliniques, hématologiques et parasitologiques du paludisme par rapport au schéma actuel.

4. OBJECTIFS DE RECHERCHE.

4-1 Objectif général :

Comparer l'efficacité clinique chez les primigestes et les secondigestes de trois schémas de prophylaxie antipaludique.

4-2 Objectifs spécifiques :

4-2-1 Comparer l'incidence des accès palustres chez les femmes dans chaque groupe de traitement,

4-2-2 Comparer la prévalence et le degré de l'anémie chez les femmes de chaque groupe avant et après l'application des schémas,

4-2-3 Comparer la prévalence des petits poids de naissance dans chaque groupe de traitement,

4-2-4 Identifier les épisodes pathologiques survenus pendant le déroulement de la grossesse et à l'accouchement dans chaque groupe de traitement,

4-2-5 Comparer la prévalence des effets adverses des médicaments utilisés dans chaque groupe de traitement,

4-2-6 Comparer l'influence de la gestité sur quelques paramètres cliniques mesurés chez les femmes dans chaque groupe de traitement.

GENERALITES

5. GENERALITES.

5-1 Antipaludiques utilisés au Mali.

Les Amino-4 Quinoléines.

Deux sont couramment utilisés au Mali. Il s'agit de la chloroquine et de l'amodiaquine.

-*La Chloroquine* est la plus utilisée sous forme de comprimés de sulfate de chloroquine : NIVAQUINE® dosés à 100 et 300 mg de base de diphosphate de chloroquine ou de RESORCHIN®, ARALEN® dosés à 150 mg de base.

La posologie est de 25mg/kgp repartis en trois jours :

10 mg/kgp le premier jour,

10 mg/kgp le deuxième jour et

5 mg/kgp le troisième jour.

Elle n'a pas de contre indication majeure.

Effets secondaires : le prurit est souvent observé chez certaines personnes.

C'est le moins cher des antipaludiques.

On trouve le sirop de diphosphate de chloroquine pour enfant dosé à 25 mg par cuillère-mesure. Signalons que la plus grosse quantité de chloroquine consommée au Mali est fabriquée à l'U.M.P.P.(comprimés et sirop). La chloroquine en ampoule injectable de 5 ml, dosée à 100 mg de base, "Don" d'Organismes Non Gouvernementaux (O.N.G.) ou de délégués médicaux, est souvent rencontrée dans les hôpitaux et certains centres de santé.

La chloroquine perd de plus en plus de son efficacité à cause des souches plasmodiales qui lui sont résistantes [17].

-*La dichlorhydrate d'amodiaquine* est commercialisée en comprimés sous le nom de CAMOQUIN® (200 mg de base) et de FLAVOQUINE® (152 mg de base). Depuis 1988 dans les familles nanties maliennes et chez les expatriés, le sirop de chloroquine est remplacé par la poudre aromatisée dosée à 50 mg par 5 ml de FLAVOQUINE® (ou de suspension buvable de CAMOQUIN®) [64].

L'association Sulfadoxine (500 mg) Pyriméthamine (25 mg).

Commercialisée au Mali sous le nom de FANSIDAR® en comprimés et en ampoules injectables de 2 ml (400 mg de sulfadoxine + 20 mg de pyriméthamine). Elle est surtout prescrite en ville. Son introduction au Mali semble plus ancienne (probablement vers les années 1972) [17]. Il est utilisé à dose unique qui suffit pour assurer une efficacité clinique et parasitologique. Elle est aussi efficace sur les souches chloroquino-résistantes et constitue le médicament de deuxième intention préconisé par le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP).

La posologie est de 1 comprimé pour 20 kgp en une seule prise.

Contre-indications : insuffisance rénale, insuffisance hépatique, allergie connue à la sulfadoxine. La pyriméthamine est contre indiquée au 1^{er} trimestre de la grossesse et la sulfadoxine au 9^{ème} mois de la grossesse.

Les sels de quinine.

Le plus utilisé est le dichlorhydrate de Quinine-Résorcine associé à 3,9% de sels de Quinidine, Cinchonine, Cinchonidine, commercialisé sous le nom de QUINIMAX®. Il se présente en comprimés dosés à 125, 300 et 500 mg de sels base et en ampoules injectables de 1, 2 et 4 ml dosées respectivement à 100, 200, 400 mg de sels base.

-Le formiate basique de Quinine : QUINOFORME® est commercialisé en ampoules de 2 ml dosées à 500 mg de sels.

-Les sels de Quinine fabriqués par l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques (U.M.P.P) sont commercialisés sous le nom de SUMAQUINE®. Ils sont présentés en ampoules de 1, 2 et 4 ml dosées respectivement à 100, 200 et 400 mg de sels.

La sensibilité aux sels de Quinine est de 100% au Mali [34].

Les Amino-Alcools.

-Le *Chlorhydrate de Méfloquine*, LARIAM® en comprimés de 250 mg de base est utilisé au Mali depuis 1986 par les expatriés, les touristes et d'une manière occasionnelle par les villageois qui ont des parents en France ou les villages jumelés à une ville occidentale.

-Le Chlorhydrate d'Halofantrine, HALFAN® à été introduit dans le commerce depuis 1988. Son introduction au Mali remonte vers 1990. Il est prescrit dans les cliniques privées à des malades privilégiés ou en pédiatrie. Il est commercialisé en comprimés de 250 mg de base. Il existe aussi des formes pédiatriques en suspension buvable de 5 ml pour 100 mg.

Le Proguanil : PALUDRINE®

Son introduction au Mali date de 1989 uniquement dans le cadre de nouvelles stratégies de chimioprophylaxie du paludisme qui l'associe à la chloroquine. Il est dosé à 100 mg, préconisé à 200 mg/jour chez l'adulte et 3 mg/kgp/jour chez l'enfant.

La triple association Sulfadoxine (500 mg) + Pyriméthamine (25 mg) + Méfloquine (250 mg) : FANSIMEF®.

Depuis 1989, il est prescrit au Mali surtout dans les centres urbains parfois en première ou deuxième intention par les médecins sous la pression des délégués médicaux. Il est utilisé devant toute suspicion de fièvre. Ce médicament d'après les patients est efficace mais provoque assez de malaises. Sa posologie est de 2 comprimés en prise unique et 25 mg/kgp/j enfant de plus de 15 ans.

Le dérivé du Quinghaosu (*Artemisia annual*).

Ce produit est utilisé par les médecins de l'assistance médicale chinoise sous forme de comprimés dosés à 250 mg d'arthémisine. Ils ne l'utilisent que dans la population chinoise expatriée et seulement en cas de non-réponse à la chloroquine et aux sels de quinine. En 1992, un stock important de ce médicament a été découvert dans les pharmacies de l'Initiative de Bamako à Sikasso [64]. Son utilisation au Mali date de 1990.

Le Malarial 5.

C'est une poudre de trois plantes de la pharmacopée traditionnelle malienne (*Cassia occidentalis*, *Lippia chevelieria* et *Spilanthes oleaceae*), utilisée en décoction. Les

tradipraticiens locaux l'utilisent depuis longtemps comme fébrifuge. Il est actuellement conditionné en sachets de 5 g par le Département de Médecine Traditionnelle (D.M.T.). Il est utilisé au Mali depuis 1986 dans le traitement symptomatique des syndromes grippaux et pseudo-palustres.

La posologie est de 1 sachet matin et soir pendant 4 jours suivis de 1 sachet par jour pendant 3 jours.

Les produits de substitution :

Les Sulfones.

La Diaphénysulfone : Dapsone = D.D.S., est utilisée classiquement dans la chimiothérapie de la lèpre au Mali. Elle a une activité schizontocide modérée.

Les Antibiotiques.

Ces produits ne sont pas utilisés intentionnellement comme antipaludéens par les prescripteurs au Mali (sauf en milieu spécialisé). Mais sur le marché informel circulent des gélules de tétracyclines (Oxytétracycline) appelées "*Kun bleni*" que la population utilise contre toutes les affections fébriles.

Tous ces antipaludiques sont utilisés au Mali de façon anarchique malgré l'existence d'un Programme National de Lutte Antipaludique (P.N.L.P.) d'où la nécessité d'une politique médicamenteuse structurée au tour du Programme National de Lutte Antipaludique, avec une stratégie efficace de surveillance épidémiologique de la chimiorésistance [36].

La prescription de nouveaux antipaludiques est entretenue par les délégués médicaux malgré la liste officielle de médicaments essentiels sous le nom de DCI (Dénomination Commune Internationale) dressée lors de la réunion des ministres de la santé de la zone O.M.S. à Bamako en 1987 et connue sous le nom de "l'Initiative de Bamako".

5-2 Résistance ou échec thérapeutique observé lors de l'utilisation d'antipaludiques au Mali.

5-2-1 La Chloroquine :

Elle reste de loin le médicament le plus utilisé dans la lutte contre le paludisme au Mali malgré quelques plaintes liées à son ingestion (prurit).

-Les premiers cas de résistance ont été signalés au Mali en 1987 chez des touristes français ayant séjournés au Mali [17].

-Trois ans plus tard à Safo (1990) en zone de savane Nord soudanienne des cas de résistance ont été obtenus lors d'une étude de test *in vivo* de 28 jours de l'O.M.S. faite sur une population d'élèves âgés de 7 à 12 ans porteuse asymptomatique de *Plasmodium*. Elle trouva une résistance globale de 29,03% sur 31 épreuves validées [17] :

*2 cas de résistance de type RII soit 6,45%,

*2 cas de résistance RI précoce,

*5 cas de résistance RI tardif,

*pas de résistance RIII.

En 1991-1992, une étude *in vitro* par le test rapide du Docteur KROGSTAD dans différents faciès épidémiologiques, montre une résistance globale de 14,46% en 1991 et de 17,05% en 1992.

En zone de savane soudanienne, en 1996 lors d'une étude de suivi avec traitement systématique des accès fébriles, Coulibaly trouvait un échec thérapeutique à la chloroquine de 19,8% et de 12,8% en 1994 soit 14,6% pour les deux années de suivi [24].

En 1998 une étude faite dans la région de Mopti a montré un taux d'échec thérapeutique à la chloroquine de 13,6% à Koro [62] et de 12,9% à Bandiagara [23]. La répartition de la chloroquino-résistance et /ou d'échec thérapeutique à la chloroquine au Mali est variable suivant les faciès de transmission [64].

Au Mali, le niveau de résistance *in vivo* à la chloroquine varie de 0-20%, en fonction des conditions de son utilisation. La prévalence du prurit liée à la consommation du produit était de 5% à Mopti et 14% à Bandiagara [33]. Coulibaly trouvait un taux de prurit de 20% à Bandiagara [23].

5-2-2 La sulfadoxine-pyriméthamine :

C'est le médicament de deuxième intention préconisé par le Programme National de Lutte Antipaludique dans le traitement des cas simples où la chloroquine ne peut pas être utilisée. De 1993 à 1995 une étude faite au DEAP/ENMP a montré une résistance *in vivo* à la sulfadoxine-pyriméthamine de 0,9% chez une population sexo-hétérogène de tout âge de 218 sujets. La même étude a montré des mutations responsables de la résistance à la pyriméthamine. La fréquence de cette mutation a été de 0% en milieu rural de Kollé, 23,4% en milieu urbain de Mopti et de 22% à Bougoula en 1993. D'autres études ont montré le niveau de résistance *in vivo* à la sulfadoxine-pyriméthamine de 5,3% à Koro [62], 2% à Sotuba et 4,4% à Donéguébougou [95] et 1% à Bamako [34] avec une absence d'effets secondaires lors d'un suivi de 28 jours. Une étude sur la résistance *in vivo* à la sulfadoxine-pyriméthamine est en cours d'évaluation à Bandiagara. L'absence de résistance RII, RIII au cours des études réalisées dans notre pays montre que ce produit pourrait être une alternative de substitution à la chloroquine au cas où celle-ci ne serait pas efficace. Signalons que la sulfadoxine-pyriméthamine a 100% de réponse clinique satisfaisante [62].

5-3 Paludisme et grossesse.

5-3-1 Physiopathologie du paludisme.

***La fièvre :** les manifestations du paludisme sont dues à la parasitémie.

L'éclatement synchrone des hématies parasitées toutes les 48H-72H provoque un accès fébrile. Cet éclatement entraîne la libération du pigment malarique qui est pyrogène et celle de l'hémozoïne (pigment de fer issu de la dégradation de l'hémoglobine) et du potassium.

***L'hépto-splénomégalie :** témoigne l'hyperactivité du système histio-monocytaire (cellule de Kupffer pour le foie, formations lymphoïdes et histiocytes pour la rate).

***L'anoxie tissulaire** au niveau des organes nobles (cerveau, rein, foie) rend compte des manifestations cliniques de l'accès pernicieux palustre ou neuro-paludisme par suite probablement des mécanismes ischémiques du cerveau. C'est la multiplication rapide du *Plasmodium falciparum* dans les capillaires viscéraux qui

entraîne un trouble de la microcirculation, un éclatement des hématies, lyse renforcée par des phénomènes cytotoxiques. Tout cela contribue à l'anoxie tissulaire des organes nobles. Plus précisément les hématies parasitées par certaines souches de *Plasmodium falciparum*, développent à leur surface des protubérances "KNOBS" qui les rendent adhérentes aux cellules endothéliales des capillaires et encombrant la lumière vasculaire, des microthrombus capillaires se forment. Les hématies agglutinées se lysent, libèrent une substance phospholipidique qui amorce un processus de coagulation intravasculaire diffuse. Au niveau du cerveau, l'endothélium capillaire cérébral devient anormalement perméable amenant le plasma (fluide) à s'échapper du cerveau et du système cérébro-spinal ; il en résulte un œdème cérébral. Le manque du plasma entraîne la concentration des globules rouges dans les vaisseaux sanguins, suivi d'un blocage total de la circulation sanguine : source d'anoxie.

De nombreux points restent cependant à éclaircir dans la physiopathologie de l'accès pernicieux. On ignore en particulier pourquoi les seules hématies parasitées par les formes matures du *Plasmodium falciparum* adhèrent à l'endothélium des vaisseaux alors que les érythrocytes contenant des schizontes de *Plasmodium vivax* ou de *Plasmodium malaria* peuvent présenter des protubérances "KNOBS" qui ne modifient en rien leur adhésivité. Par ailleurs au sein de l'espèce plasmodiale il existe certaines souches qui ne provoquent jamais *in vitro* des protubérances de la membrane érythrocytaire [98]. On ignore si cette hétérogénéité se trouve *in vivo* ; ce qui impliquerait alors que certaines souches de *Plasmodium falciparum* sont seules capables ou plus régulièrement de provoquer le neuropaludisme.

***Les désordres hydroélectrolytiques** sont notés dans certains cas accentuant les troubles et rendant encore plus complexes cette physiopathologie et en conséquence la réanimation des malades.

Parmi ceux-ci nous retrouvons : l'hyponatrémie qui résulte des pertes sodées par suite des vomissements, de l'hypersudation ou de la rétention d'eau par l'hypersécrétion d'aldostérone et d'hormone antidiurétique sous l'effet de la diminution de la volémie efficace. Une déshydratation sévère peut suivre,

entraînant une hypotension et même un collapsus, une hyperkaliémie en cas d'atteinte rénale.

Beaucoup d'autres anomalies du milieu intérieur de l'hôte s'associent au développement *Plasmodial* : une des plus spectaculaires est celle concernant la glycémie.

-Glycémie : dans certains cas d'accès pernicieux, une hypoglycémie inférieure à 0,4 g/l est retrouvée associée à une hyperinsulinémie [41]. Il semblerait que cette hypoglycémie est plutôt l'apanage des femmes enceintes. Deux hypothèses sont avancées pour tenter d'expliquer le mécanisme de cette hypoglycémie :

@ au cours de la fièvre, le besoin en glucose du fœtus s'accroît.

@ l'effet de stimulation de l'insuline est amplifié à cause de l'hyperplasie des cellules "bêta" des îlots de Langerhans.

En effet les troubles de la micro-circulation et l'anoxie tissulaire qui en résulte semblent activer la glycolyse anaérobie en augmentant la consommation de glucose et en produisant une forte lactacidémie. Cette lactacidémie et les perturbations hépatiques pourraient bloquer les mécanismes glycogénolytiques et néoglycogéniques compensateurs de l'hypoglycémie.

Cette hypoglycémie au niveau cérébral explique les manifestations cliniques, neurologiques (délire, agitation, coma) que l'on retrouve dans le neuropaludisme, bien que ces manifestations peuvent être dues aussi à l'encombrement des capillaires cérébraux par les globules rouges contenant les trophozoites du *Plasmodium*.

Certains points obscurs demeurent cependant à propos de cette hypoglycémie.

Certains auteurs pensent que l'hypoglycémie est plutôt due à la quinine intraveineuse qu'au parasite du paludisme. Un travail récent avait montré que la destruction fœtale et la grande activité utérine sont communes à la malaria non traitée et qu'avec le contrôle de la fièvre ces anomalies sont vite guéries [83].

Au cours de ce travail les auteurs rapportent que l'hyperthermie entraîne une libération des prostaglandines responsables des contractions utérines dont les conséquences engendrent le décollement du placenta d'où avortement et accouchement prématuré. Ainsi ils concluent que la quinine plutôt que d'avoir un

effet néfaste sur la grossesse entraîne une libération d'insuline responsable de l'hypoglycémie. Ces mêmes auteurs ont prouvé que les antimalariques synthétiques ne stimulent pas la sécrétion de l'insuline, ainsi un autre stimulant incluant le parasite doit être recherché.

En 1925 HUGHES montra que le sucre sanguin était occasionnellement faible dans le paludisme alors que FITZ décrit un cas de "paludisme" à *falciparum* où les symptômes cérébraux progressent après perfusion de sérum glucosé et où le patient finit par présenter une sévère hypoglycémie [83].

Des récentes études en Thaïlande, Gambie, Tanzanie, Inde et en Zambie ont montré que l'hypoglycémie est une importante complication de la "malaria" [51]. Les patients thaïlandais avec hypoglycémie avaient une hyperinsulinémie et puisque la quinine stimule le transfert de l'insuline des cellules pancréatiques, la thérapie à la quinine a été longuement impliquée dans la physiopathologie. Cependant certains patients avaient une hypoglycémie avant le début du traitement.

Paradoxalement d'autres auteurs ont rapporté chez l'homme une hyperglycémie survenant au paroxysme de la fièvre [41]. L'hypoglycémie vraisemblablement existe. Toutes les études ont montré que la mortalité est plus élevée chez les sujets hypoglycémiques que chez les autres. Il reste à savoir le mécanisme réel de cette hypoglycémie. Les hypothèses avancées pour expliquer la physiopathologie du paludisme sont nombreuses et souvent contradictoires. Les expériences faites sur les animaux ne sont toujours pas extrapolables à l'homme. La mortalité due au *Plasmodium falciparum* continue d'augmenter, les mécanismes par lesquels l'infection progresse et tue doivent être mieux compris. Les recherches doivent être encore poursuivies pour mieux élucider la physiopathologie du paludisme. *La néphrite aiguë peut s'accompagner de dépôts d'IgM sur les glomérules ; il semble bien que le syndrome néphrotique (paludisme à *Plasmodium malaria*) soit en rapport avec des dépôts de complexes immuns et de compléments sur la paroi glomérulaire.

5-3-2 Rappel sur la grossesse.

La grossesse, un état physiologique particulier, une hospitalité d'exception.

En dépit de toutes les règles habituelles de l'immunité qu'un organisme puisse tolérer pendant neuf mois, la présence d'un organe étranger qui fonctionne à la fois comme une greffe, une tumeur et un parasite. Voilà quelque chose qui relève à proprement parlé de l'inexplicable. C'est pourtant bien ce qui se passe. Cette exception nous instruit d'un amour unique dans son genre, un amour biologique. On a d'ailleurs comparé l'embryon, le fœtus et ses annexes à une allogreffe, à une tumeur ou à un parasite.

-De l'allogreffe, il est extrêmement proche puisqu'il possède des antigènes étrangers à la mère, hérités du père. Mais cette allogreffe n'est pas rejetée comme le sont les autres allogreffes expérimentales et chirurgicales. Ainsi se trouve posé un problème immunologique majeur.

-De la tumeur, le conceptus possède la capacité de croissance cellulaire considérable par son placenta, la capacité d'invasion des tissus maternels, d'érosion des vaisseaux et même par ses cellules trophoblastiques, une capacité de migrer comme des métastases, d'essaimer à distance, en particulier dans les poumons par des vaisseaux sanguins. Mais contrairement à ce qui se passe dans le cancer, cette croissance reconnaît des limites précises, cette invasion s'arrête à temps. Il se pose donc le problème de contrôle de la croissance, de la prolifération et de l'invasion cellulaire.

-Du parasite, le fœtus partage la nécessité absolue de vivre jusqu'à la délivrance dans un organisme hôte où il peut puiser tous les éléments de sa nourriture de sa respiration et de son développement ; il y rejette ses produits de dégradations. Comme beaucoup de parasites, il est entouré d'une véritable coque protectrice à laquelle participent ses propres éléments entourés d'éléments élaborés par l'hôte. Cependant dans le cas de la grossesse, l'hôte parasité ne présente pas d'affaiblissement et d'intoxication habituels dans les parasitoses. Il y a donc là un problème d'adaptation métabolique.

De l'histoire de cette allogreffe, de cette tumeur et de ce parasite, que faut-il savoir pour comprendre l'extraordinaire complaisance maternelle qui revêt bien des

apparences d'un véritable amour biologique mais où en réalité l'embryon, le fœtus va dicter ses conditions à sa mère sur laquelle il règne déjà en maître, ayant rapidement assez à faire avec son propre développement. Il confiera cette tâche à son intendant tout dévoué, le placenta.

Modifications et réactions physiologiques de la mère.

Tous les éléments nutritifs proviennent de la mère ; le placenta ne fait que les transformer pour les rendre indirectement assimilables au fœtus. C'est dire l'importance des adaptations auxquelles 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, en témoignent la prise du poids pouvant atteindre 20 kg et plus, l'augmentation de tous les lipides sanguins, les perturbations des protéines sanguines, les unes diminuant les autres augmentant, d'autres apparaissent. De nombreuses enzymes augmentent ou apparaissent. Le métabolisme des sucres est perturbé, l'insuline augmente, une cétonurie n'est pas rare : c'est le phénomène du jeune accéléré car le fœtus "mange entre les repas".

-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 la masse sanguine qui porte plus sur la masse plasmatique que sur la masse globulaire, a 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 d'anémie physiologique de la grossesse qui n'est qu'apparente. Les globules blancs réagissent eux en augmentant en nombre. Il faut noter également que le sang devient plus coagulable rendant plus facile l'arrêt d'une hémorragie.

*Au niveau de la mécanique circulatoire : le cœur 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 la minimale avec une baisse des résistances périphériques et une

augmentation de la pression veineuse dans les membres inférieurs, ce qui prédispose aux oedèmes.

-La respiration est modifiée car la mère doit également respirer pour le fœtus. Là encore elle le fait surtout en augmentant le volume, 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 en 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) ; la filtration du plasma par les glomérules rénaux maternels est augmentée et les fonctions des tubes rénaux sont modifiées.

-Les fonctions endocriniennes sont elles mêmes très modifiées. Toutes les glandes endocrines qui sécrètent des hormones vont s'adapter et réagir pour aider au développement fœtal. L'hypophyse antérieure, chef d'orchestre habituel du concert endocrinien, se voit en grande partie supplantée par le placenta et obligée de s'adapter aux circonstances. Elle 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 T4 et de la T3, constitue une adaptation du fonctionnement de la grossesse.

Placenta

Le placenta est l'organe d'échange entre la mère et le fœtus. C'est un organe fœtal, né en même temps que l'embryon. De son étude, on ne peut séparer celle de la muqueuse utérine sur laquelle il se greffe. Il se compose de différentes couches dont le ***syntitiotrophoblaste***.

En effet, le placenta humain est de type ***hémo-chorial***, celui qui réalise le contact le plus intime entre les éléments maternels et fœtaux. Le chorion baigne directement dans le sang maternel sans interposition de tissu au lieu de la simple juxtaposition rencontrée en général dans les espèces animales (***épithelio-chorial, syndesmo-chorial, endothélio-chorial***). Les éléments fœtaux pénètrent dans la muqueuse utérine par

fondement remanié sur toute leur surface d'insertion. Malgré l'intrication des éléments maternels et fœtaux, les deux circulations ne communiquent pas directement, chaque système reste clos. Les échanges se font par l'intermédiaire des villosités.

A ce rôle essentiel d'échanges (assurant sa nutrition et sa respiration par des éléments tels que l'oxygène, le gaz carbonique, l'eau, les sels minéraux, le fer, le calcium, les protéines et les substances azotées, les acides amines, les glucides, les lipides, et certaines vitamines avec des degrés de transport) s'ajoute un rôle endocrine, et aussi un rôle protecteur capital, rôle dévolu au trophoblaste des villosités.

Immunologie du placenta.

Le placenta directement ou indirectement est à l'origine des substances immunodépressives. En effet le placenta par certaines de ses substances, est responsable de la déviation de la réaction immunitaire maternelle.

Au niveau local de l'interface fœto-maternel, le rôle du placenta est formidable. Il inhibe l'induction d'une réaction immunitaire maternelle anti-fœtale, aussi bien que l'action d'agents immuns d'une réaction de rejet anti-conceptus. Il y réussit en agissant de trois manières :

-Il élève des barrières circulatoires, cellulaires et moléculaires : diverses substances revêtent ou doublent le trophoblaste et inhibent l'approche des lymphocytes maternels.

-Il modifie la présentation des antigènes de transplantation du conceptus à l'interface fœto-maternel ; les rendant peu reconnaissables par le système de défense immunitaire maternel. Le fœtus et l'intérieur des villosités placentaires ont des antigènes, mais pas en contact avec le sang de la mère ou les tissus maternels. La reconnaissance de ces antigènes par la mère est peut être nécessaire à l'établissement d'une réaction immunitaire favorable.

-Enfin, toujours au niveau local, le placenta inhibe les agents effecteurs de la réaction immunitaire anti-fœtale.

Le système immunitaire de la mère élabore normalement des anticorps contre les antigènes étrangers, microbiens ou viraux. La mère possède en outre tout un

échantillonnage d'anticorps élaborés lors d'infections antérieures, connues ou non. Les immunoglobulines gamma (IgG), vont pouvoir traverser le placenta. Il existe même un système de transport spécialisé permettant leur passage à travers les cellules trophoblastiques. Ainsi va pouvoir être assurée la défense antimicrobienne du fœtus et même du nouveau-né, jusqu'à ce que ce dernier assure sa propre production d'anticorps. Le placenta capte les anticorps élaborés par la mère contre les antigènes correspondants, les anticorps maternels anti-fœtus (IgG) vont pouvoir passer et avoir, éventuellement, une influence défavorable. Lorsqu'une souris gestante est immunisée contre des cellules de lignée paternelle, elle devient capable de rejeter de manière accélérée une greffe d'origine paternelle ; mais l'évolution du fœtus n'est pas affectée pour autant. Le rôle inhibiteur local est obtenu par des procédés immunologiquement spécifiques.

Utilisation du fer et de l'acide folique pour l'érythropoïèse.

Les mouvements de fer dans l'organisme sont représentatifs de la fourniture pour la synthèse d'hémoglobine ; celle-ci en effet contient la plus grande partie du fer chez l'homme. Le fer est la clé de voûte de l'érythropoïèse normale, indispensable à la synthèse de l'hème. La carence en fer aboutit à une érythropoïèse de mauvaise qualité que caractérise l'hypochromie, liée à une hémoglobinisation médiocre et, la microcytose car le contenu s'adapte au contenant. La synthèse de la globine doit s'harmoniser avec celle de l'hème. Elle peut être altérée par des carences protidiques profondes. La synthèse de l'ADN exige comme toute population à renouvellement rapide un apport suffisant en acide folique.

Sur le plan conceptuel, l'étude du métabolisme du fer est très complexe. Les mouvements du métal dépendent en effet, non seulement de l'utilisation pour la synthèse héminique, mais aussi des échanges avec les réserves, de la cinétique de compartiments échangeables avec le placenta, de la libération et de la vitesse de recyclage du fer des hématies détruites [8].

5-3-3 Anémie de la grossesse.

Selon l'OMS [1972], une anémie au cours de la grossesse se définit par une valeur d'hémoglobine inférieure à 110 g/l (ou un hématocrite de moins de 33%). Chez la femme non enceinte, le seuil serait de 120 g/l (ou un hématocrite inférieur à 36%) [90,105]. Il faut cependant distinguer l'anémie dite physiologique survenant à la fin de la grossesse et les anémies observées, soit au début, soit en fin de grossesse, mais avec des taux d'hémoglobine plus bas que les chiffres considérés comme physiologiques.

L'anémie physiologique.

Elle commence à partir de la 8^{ème} semaine de la grossesse par une baisse du taux d'hémoglobine. Elle se poursuit jusqu'à la 32^{ème} semaine de la grossesse où elle se stabilise autour de 11 g d'hémoglobine/dl, après la 32^{ème} semaine, elle peut s'accroître jusqu'à 10,5 g d'hémoglobine/dl lors de l'accouchement.

Le myélogramme reste normal. La masse sanguine augmente de 40% de la valeur normale ; la masse globulaire est souvent aussi augmentée, toujours inférieure à 20%. L'anémie physiologique est due au phénomène de l'hémodilution. Cette anémie disparaît rapidement après l'accouchement.

Le caractère physiologique de cette anémie par hémodilution a été contesté par certains auteurs qui ont obtenu une correction du taux de l'hémoglobine ou de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) par un traitement martial systématique seul ou associé à un traitement par l'acide folique dans l'hypothèse d'une carence mixte [38].

Les anémies vraies de la grossesse.

Ce sont des anémies définies par :

- un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl,
- des anomalies des lignées granuleuses ou plaquettaires.

Ces anémies sont retrouvées chez 10 à 20% des femmes des pays développés. Elles sont beaucoup plus fréquentes chez les femmes enceintes des pays en développement à cause de régimes alimentaires particuliers, car ce sont surtout des anémies carencielles [38].

Les anémies carentielles.

Elles sont très fréquentes, et sont le fait d'une carence en fer et /ou en folates.

-Les anémies par carence en *fer*.

Elles sont dues à une augmentation des besoins en fer au cours de la grossesse. Ce sont des anémies hypochromes microcytaires hyposidérémiques. La ferritine est effondrée. Ces anémies sont favorisées par des apports alimentaires insuffisants, les grossesses répétées et /ou rapprochées.

-Les anémies par carence en *folates*.

L'anémie par carence en folates est favorisée par une augmentation des besoins en folates et une diminution des apports alimentaires liés aux vomissements et aux conditions socio-économiques ou aux variations saisonnières de l'alimentation.

Les anémies mégaloblastiques sont retrouvées dans 0,01 à 5% des grossesses dans les pays développés. Elles semblent surtout fréquentes quand les conditions socio-économiques sont médiocres.

La carence en folates engendrerait une fréquence élevée d'avortement spontanés, alors que la supplémentation systématique augmente la durée de la grossesse [93].

-Anémie par carence *mixte*.

Les anémies par carence en fer et en folates sont très fréquentes, le traitement isolé de l'une démasquant parfois les signes biologiques de l'autre.

Les anémies inflammatoires.

Elles sont en général secondaires à des infections urinaires. Ce sont des anémies microcytaires ou normocytaires avec ferritinémie normale ou augmentée, une transferrinémie basse [38,93].

***Les anémies constitutionnelles* (anémies congénitales).**

Ce sont des anémies par anomalie de l'hémoglobine dont la plus fréquente est la drépanocytose. Ces anémies sont aggravées par la grossesse. La grossesse influence en général l'anémie par un déficit enzymatique. C'est le cas du déficit en Pyruvate-kinase.

Les anémies par agression du globule rouge.

On distingue :

-Les anémies d'origine immunologique par autoanticorps dirigés contre le globule rouge ou anémies hémolytiques extracorporelles acquises en cours de grossesse. Elles sont rares. Elles apparaissent le plus souvent au cours du premier trimestre, parfois au deuxième trimestre de la grossesse. Il s'agit parfois d'anémies hémolytiques à auto-anticorps décelables. Elles disparaissent après l'accouchement et peuvent se répéter au cours des grossesses suivantes.

-Les anémies par aplasie médullaire : Elles sont exceptionnelles. Leur relation avec la grossesse est très incertaine.

Fleming distingue 3 stades cliniques de progression de l'anémie :

*stade compensé avec essoufflement à l'effort Hb supérieur à 70 g/l,

*stade de décompensation avec dyspnée de repos et Hb inférieur à 70 g/l,

*stade d'insuffisance cardiaque avec Hb inférieur à 30 g/l.

Avant l'introduction d'un système efficace de transfusion à Ibadan, le taux de mortalité associé à cet état dépassait 50% [45].

L'anémie de la grossesse est une entité très fréquente dans le monde entier. Sa prévalence en Afrique de l'Ouest se situe entre 24 et 99% chez les femmes enceintes [90].

Beaucoup d'auteurs ont décrit les effets néfastes de l'anémie de la grossesse et ses conséquences sur la santé de la mère et de l'enfant.

Au Pakistan, une étude portant sur 2500 femmes enceintes souffrant d'une anémie pendant la grossesse, menées à Karachi entre 1957 et 1960, a révélé une nette différence de mortalité et de morbidité maternelles entre celles qui avaient été soignées pour une anémie pendant la grossesse et celles qui ne s'étaient jamais rendues au centre de soins prénataux [68].

A Multân (Pakistan) entre 1954 et 1965, 13% des décès maternels étaient dus à une anémie [92].

Azize à Lahore a trouvé que 80% des décès maternels étaient liés à une anémie [4].

A Kuala Lumpur (Malaisie), entre 1953 et 1962, le taux de mortalité maternelle chez les femmes enceintes qui souffraient d'une anémie grave était de 15,5 pour 1000 par rapport à 3,5 pour 1000 chez les femmes non anémiques [90].

En Inde, à l'hôpital Universitaire de Nagpur entre 1955 et 1964, 20 à 40% des décès maternels qui se sont produits étaient dus à une anémie [29].

Au Mali, la prévalence de l'anémie chez les femmes enceintes définie selon les normes de l'OMS, était chez la mère de 58,4% et chez le nouveau-né de 53,7% [93]. Diallo dans son étude trouvait que 60% des femmes enceintes étaient anémiques [30], pour Dompnier l'incidence de l'anémie était de 63% chez les primipares [35]. Au cours de la grossesse survenait une baisse du taux de l'hémoglobine, d'environ 20 g/l, due à une hémodilution. Cette pseudo-anémie était associée à une diminution de l'hématocrite, mais n'était pas accompagnée par une hypochromie [60].

Une anémie au cours de la grossesse est due à plusieurs causes.

Au cours de la grossesse les besoins accrus en fer, en acide folique et en vitamine B12 contribuent au développement de l'anémie.

Dans la plupart des régions du monde, les pertes de sang menstruelles et la carence en fer sont considérées comme étant les causes principales d'anémie de la grossesse [90].

Dans une étude concernant 120 femmes enceintes anémiques, 25% des cas étaient dus à une carence en fer, avec une déplétion totale des réserves de fer [77].

Dans une étude au Nigeria, 74% des anémies de la grossesse étaient type mégaloblastiques, probablement causées par une carence en acide folique [77].

Au Niger, Amblard dans une étude a trouvé que, 31% des anémies de la grossesse étaient probablement dues à une carence martiale, contre 27% des femmes non enceintes [1].

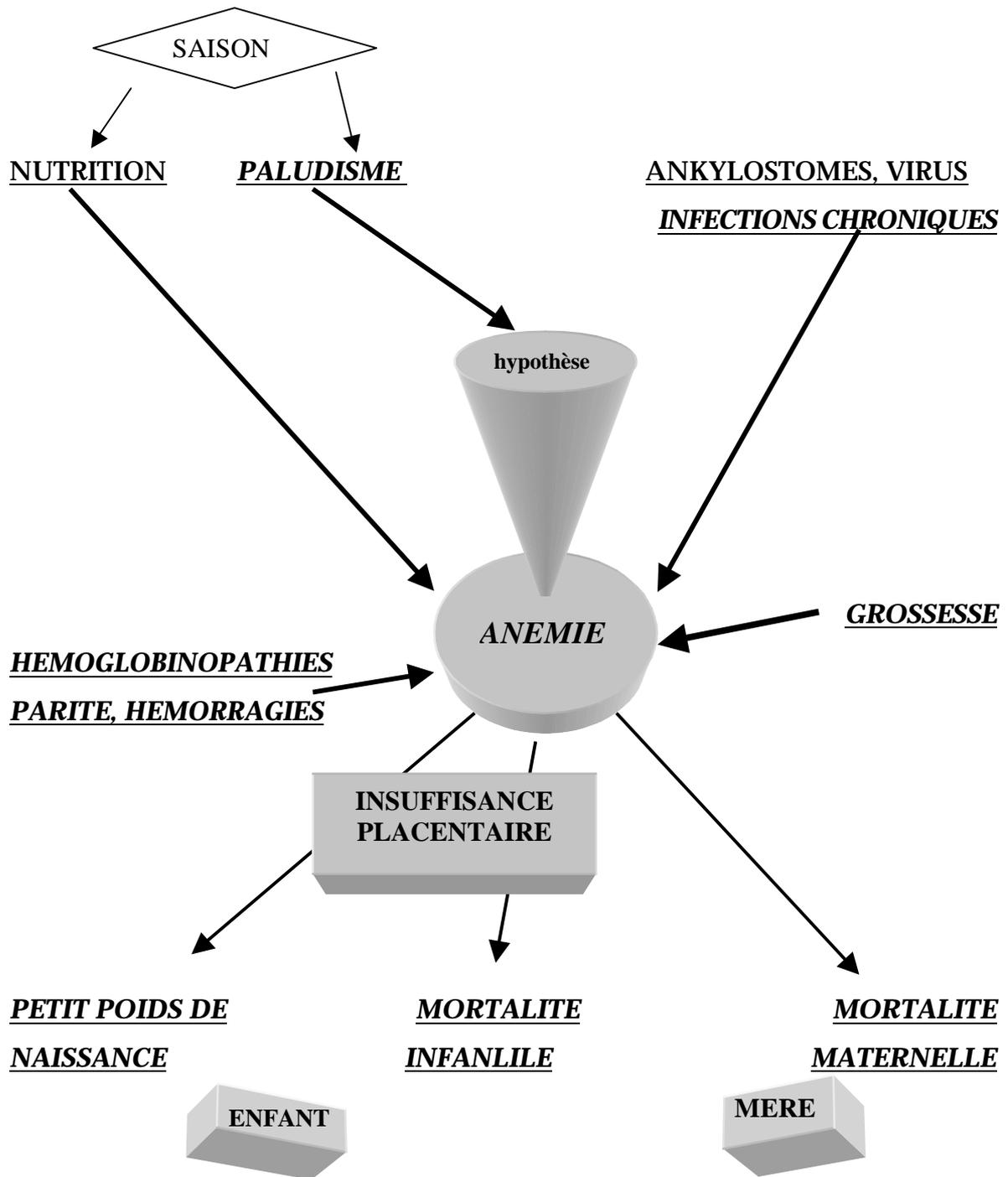
En Tanzanie et en Zambie les parasites intestinaux, en particulier *Ankylostoma duodénale* et dans une moindre mesure *Necator americanus*, peuvent jouer un rôle important dans l'anémie de la grossesse [90].

Au Mali, des anémies de la grossesse probablement dues à une carence martiale variaient de 25 à 60% [30,93].

Auparavant on attribuait au trait drépanocytaire une cause fréquente d'anémie de la grossesse, mais maintenant de nombreuses études ont montré qu'il n'existe pas de rapport entre le trait drépanocytaire, l'anémie et le paludisme de la grossesse.

En Afrique, la majorité des anémies de la grossesse est d'origine multiple, les différentes causes amplifiant leurs effets par des interactions réciproques. Selon Fleming, les principales causes sont le paludisme, la carence en fer, auxquelles s'ajoutent la drépanocytose et, depuis quelques années, le sida[46]. [fig1]

Fig1 : Facteurs impliqués dans la genèse de l'anémie de la grossesse.



SANTE MATERNELLE ET INFANTILE

5-3-4 Relation entre paludisme et grossesse.

-Impact de la grossesse sur le paludisme.

Il semble que la grossesse en tant que phénomène physiologique diminue les défenses immunitaires de la femme et favorise les rechutes de paludisme, même en dehors de réinfestations [6].

-L'influence de la gestation sur le paludisme est particulièrement nette chez les femmes prémunies des zones d'endémie (en Afrique subsaharienne) par des mécanismes non encore élucidés. Elle entraîne une diminution des défenses immunitaires, qui se traduit par une augmentation de la fréquence et de la gravité des accès, leur fréquence est maximale au cours du second trimestre de la grossesse et surtout chez les primigestes ; la gravité est plus marquée au cours du troisième trimestre, au cours du travail et dans les suites de couches [53].

-Impact du paludisme sur la grossesse.

Le paludisme favorise l'apparition de nombreuses complications au cours de la grossesse, dont l'avortement, la mortinatalité, la prématurité, les nouveau-nés de faible poids de naissance, etc....[6].

Durant la grossesse, 44,5% des femmes enceintes font le paludisme, dont 67% des *nullipares (primigestes)* avec 20 à 30% d'infection placentaire [91].

A la même période, la proportion des petits poids de naissance serait de 16,6% dont 28% chez les enfants des *primipares*.

-L'influence du paludisme sur la grossesse est plus difficile à apprécier en zone d'endémie du fait de la coexistence d'autres affections et de carences nutritionnelles (fer, acide folique) [84]. Des nombreuses études ont mis en évidence la dépression du système immunitaire au cours de la grossesse rendant la femme et l'enfant plus vulnérables aux formes graves et compliquées du paludisme [13]. Les complications apparaissent aussi bien pendant la grossesse que dans la période du post-partum immédiat [6,91].

-Au cours du premier trimestre : on assiste souvent à une accentuation des phénomènes d'intolérance avec aggravation de tous les signes sympathiques de la grossesse et notamment des vomissements, un avortement, une rétention d'œuf mort et un décollement prématuré du placenta [91].

-Au cours du deuxième et troisième trimestre, le paludisme peut interrompre la grossesse [21,55,65,69]. Cet avortement du second trimestre et l'accouchement prématuré sont les complications habituelles dans 19 à 28% des cas. Le retard de croissance intra-utérin, la mort in utero (0,7%) ou intra-partum sont beaucoup plus rarement néonatale précoce en raison d'une incidence plus rare du paludisme congénital.

L'infection placentaire par le *Plasmodium* peut entraîner un hématome rétroplacentaire et une rupture prématurée des membranes [91].

-Dans les suites de couches, sont observées : une hémorragie du post-partum, une diminution des lochies, une diminution de la sécrétion lactée et une survenue de sur-infections bactériennes [6].

Le *Plasmodium* reste l'une des principales causes de l'anémie durant la grossesse en zone d'endémie palustre [102].

-D'autres complications graves du paludisme mettant en jeu le pronostic vital de la mère et du fœtus : une albuminurie et une hyperazotémie pouvant évoluer vers la néphrite chronique, une myocardite, une rupture de la rate paludéenne, une insuffisance rénale aiguë ont été signalées au cours de la grossesse [11].

Le problème de la stérilité d'origine paludéenne observée en cas de cachexie (paludisme viscérale évolutif) reste posé par certains auteurs [80]. Elle se manifeste par une aménorrhée liée à une absence d'ovulation par une atteinte centrale de l'hypophyse.

Chez la femme enceinte, la crise du paludisme peut revêtir une allure plus sévère. Il faut rappeler qu'au moins trois critères des dix critères de gravité du paludisme selon l'OMS (convulsions, anémie, hémorragies) peuvent se retrouver facilement chez la femme enceinte. Il faut ajouter à cela la diminution des défenses immunitaires de la femme enceinte.

Une étude faite sur 143 cas de grossesse infectés par *Plasmodium falciparum* rapporte que le taux de prématurité, d'hypotrophie et de mortalité prénatale est trois fois plus élevé dans la population des gestantes impaludées ; les conséquences fœtales sont d'autant plus graves que l'infection est importante [50]. Selon les mêmes sources, la parasitémie et les modifications placentaires sont plus fréquentes lors de

la *première* ou de la *deuxième grossesse* et qu'elles sont liées à une diminution, en fin de grossesse, des anticorps inhibant la pénétration des mérozoïtes.

Le placenta est un site préférentiel de séquestration et de développement parasitaire. La multiplication du parasite dans le placenta peut entraîner une insuffisance placentaire avec une diminution du transfert transplacentaire de nutriments vers le fœtus. Comme dans d'autres parties de l'appareil circulatoire, une obstruction de la micro-circulation et une compétition pour les substrats métaboliques peuvent contribuer à cette situation. Une insuffisance placentaire aiguë peut en résulter entraînant une mortalité foetale, un œdème pulmonaire aiguë et une hypoglycémie chez la mère.

5-3-5 Données épidémiologiques sur anémie, paludisme et grossesse.

5-3-5-1 Anémie palustre et grossesse.

De nombreuses études en zone d'endémie ont mis en évidence le rôle étiologique du paludisme sur l'anémie au cours de la grossesse en Afrique tropicale [43,102].

Il arrive que 70 à 80% des femmes enceintes des régions impaludées soient anémiques [15].

Le paludisme peut contribuer à causer une anémie pendant la grossesse suivant des mécanismes différents :

-**Destruction des érythrocytes parasités** : l'explication habituelle de l'anémie du paludisme est la destruction directe des érythrocytes par les plasmodies. Pour Mc Gregor, l'hémolyse palustre est la cause principale de l'anémie [70].

-**Dysérythropoïèse** : le deuxième mécanisme à l'origine de l'anémie du paludisme paraît être un trouble de l'érythropoïèse secondaire à cette lyse érythrocytaire massive [70].

-**Hémolyse auto-immune** : outre ces mécanismes ci-dessus cités, des phénomènes d'auto-immunité joueraient un rôle important dans la genèse de l'anémie du paludisme [39].

-**Splénomégalie paludique hyper-réactive** : ce syndrome, également connu sous le nom de syndrome de splénomégalie tropicale, peut survenir à tout âge, une fois qu'une immunité antimalarique est constituée. Il s'agit d'une augmentation

importante du volume de la rate (plus de 10 cm en dessous du rebord costal) avec anémie, régressant favorablement au traitement anti-malarique [7]. Il faudrait signaler que les hématozoaires sont rarement détectés dans le sang périphérique de ces patients.

Ce syndrome se complique souvent d'une anémie hémolytique aiguë, avec un ictère et des urines foncées.

-Augmentation des besoins en acide folique: l'infection palustre entraîne une augmentation des besoins en acide folique, par réaction médullaire à la lyse érythrocytaire. Cette augmentation de la demande en acide folique s'ajoute à celle causée par la grossesse elle-même [66].

-Par ailleurs le paludisme pendant la grossesse entraînerait un hypercortisonisme avec une baisse d'immunité, favorisant ainsi la survenue d'une anémie [72].

5-3-5-2 Faible poids de naissance et paludisme.

En Afrique beaucoup d'auteurs attribuent le faible poids à la naissance au paludisme et à la malnutrition de la mère [90].

Le petit poids de naissance représente une conséquence fréquente du paludisme sur la grossesse et est surtout marqué chez les primigestes [70].

Le paludisme maternel serait associé à une diminution du diamètre placentaire [2].

Bah avait trouvé à Dakar que 17% (35/206) des enfants dont les mères avaient une infection placentaire présentaient un poids à la naissance inférieur à 2500 g [6].

En République Centrafricaine, une diminution significative du poids moyen de naissance des nouveau-nés issus de mères présentant un placenta parasité a été observée [99]. Cependant le mécanisme par lequel le paludisme entraîne un petit poids de naissance n'est pas totalement élucidé [71]. L'hypotrophie du nouveau-né d'une mère impaludée à la naissance est fréquente.

Pour Brahin, le lien entre le poids à la naissance et le paludisme est tellement important qu'il propose de faire de la prévalence des faibles poids à la naissance un indicateur de succès des programmes de contrôle du paludisme [15].

Les enfants de poids inférieur à 2500 g à la naissance représentent 13,42% de toutes les naissances recensées à Bamako [25]. La part du paludisme n'est pas clairement identifiée dans cette étude malienne.

Mme Keita dans son étude trouve que les femmes enceintes de faible parité et jeunes sont les plus touchées par le paludisme, donc des mères qui donnaient des nouveau-nés de faible poids de naissance [27]. Mais le mécanisme probable pourrait s'expliquer par une insuffisance placentaire.

5-3-6 Attitudes prophylactiques recommandées.

Pour réduire les risques de complications liés au paludisme que courent la femme enceinte et le fœtus en zone d'endémie palustre, l'OMS recommande la chimioprophylaxie durant la grossesse. Chaque programme de lutte choisit une stratégie chimioprophylactique selon la sensibilité des souches plasmodiales locales aux antimalariques.

En Gambie, l'administration tous les 15 jours de la Dapsone à raison de 100 mg, associée à la pyriméthamine 12,5 mg (Maloprim®) a augmenté le poids à la naissance chez les enfants nés des femmes primipares [78].

Parmi tous les antimalariques utilisés en chimioprophylaxie la chloroquine reste le médicament le plus utilisé dans la prophylaxie anti-palustre chez la femme enceinte conformément à la stratégie du Programme National de Lutte Antipaludique de notre pays à raison de 300 mg par semaine. La chloroquine est moins coûteuse, plus accessible, bien tolérée et facilement administrable.

Cependant la récente apparition rapide des résistances de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine en Afrique et sa propagation posent de sérieux problèmes dans la pratique de la chimioprophylaxie [19,44,52,78,101]. Les programmes de prophylaxie à la chloroquine ne devraient par conséquent être poursuivis que là où la résistance à ce médicament n'existe pas ou est faible [78].

Au Mali, la chloroquino-résistance est désormais un phénomène réel [64].

Le taux de prévalence de la chloroquino-résistance *in vitro* varie de 5 à 30% mais celui de la résistance *in vivo* est toutefois inférieur à 10% [64].

Cependant des études prophylactiques à la sulfadoxine-pyriméthamine effectuées au Mali dans une zone péri-urbaine font état de résultats intéressants [61,76]. Des études similaires au Malawi et en Tanzanie ont donné également des résultats comparables [103]. Mais l'embryotoxicité de la pyriméthamine, les contre-indications de la sulfadoxine en fin de grossesse nous incitent à une meilleure évaluation au Mali. A Sikasso une prophylaxie associant la chloroquine 300 mg par semaine au proguanil (Paludrine®) 200 mg en prise journalière entraînait une diminution de la prévalence de l'anémie de 41,2% à 16,2% dans la population des femmes enceintes avec une diminution hautement significative ($p=0,0002$) de la parasitémie [27]. Elle engendrait un effet positif sur le petit poids de naissance des enfants nés des primipares et des nullipares ayant suivi une chimioprophylaxie d'au moins 20 semaines durant la grossesse.

Les stratégies préventives varient suivant le statut des femmes. Dans les schémas prophylactiques des femmes enceintes il faut distinguer les femmes rurales, urbaines et les expatriées ou immigrées.

La prévention doit se poursuivre 2 mois après l'accouchement.

La chimioprophylaxie antipaludique doit être complétée par une supplémentation en fer. La prévention est primordiale dans la lutte contre le paludisme. Cette prévention chimique doit être complétée par les moyens de prévention individuelle et collective.

5-4 Faciès épidémiologiques.

La république du Mali est un vaste pays continental d'une superficie de 1 204 192 km² situé en Afrique Occidentale. Sa population est estimée à 9 700 000 habitants selon les résultats provisoires du Recensement Général de la Population et de l'Habitat réalisé en avril 1998. La population est essentiellement rurale et est caractérisée par sa jeunesse : 46% de la population sont âgés de moins de 15 ans. Les femmes en âge de procréer (15 à 49 ans) représentent 21% de la population totale. Le niveau de fécondité est assez élevé, estimé à 6,7 enfants par femme durant la période 1982-1987 [42]. Ce taux est de 7,3 en milieu rural. Le taux brut de natalité est de 45‰ pour l'ensemble du pays. Un taux d'alphabétisation très bas 22,9% en

1994 (9,3 en milieu rural) et une faible couverture sanitaire : 30% dans un rayon de 15 Km selon le plan décennal de développement sanitaire et social (Draft1, Juillet 1997). Comme l'écrasante majorité des états africains en général, en particulier ceux de l'Afrique au sud du Sahara, le Mali a une économie dont les ressources proviennent en premier chef du secteur primaire (agriculture, élevage et pêche) [42]. C'est un des pays dont le PIB est parmi les plus bas du monde (543 USD par habitant en 1997) selon le rapport mondial sur le développement humain du PNUD.

Cinq faciès épidémiologiques ont été décrits au Mali.

-La zone de transmission saisonnière longue de 4 à 6 mois. Elle correspond à la zone soudano-guinéenne. Le paludisme y est holoendémique avec un indice plasmodique (IP) supérieur à 85% de juin à novembre.

-La zone de transmission saisonnière courte de 3 à 4 mois. Ce sont les zones de savane Nord-soudanienne et le sahel. Le paludisme y est hyperendémique avec un indice plasmodique variant entre 50 et 75%.

-La zone sub-saharienne au Nord, la transmission y est sporadique voire épidémique, l'indice plasmodique est inférieur à 50%.

-Le delta intérieur du fleuve Niger et les zones de retenues d'eau et de riziculture (barrages) : la transmission y est bimodale voire plurimodale en début de pluie, période de décrue et de mise en eau des casiers rizicoles. Elle est de type méso-endémique. L'indice plasmodique est inférieur à 40%.

-Le milieu urbain : le paludisme y est de type hypoendémique, l'indice plasmodique est inférieur à 10%. Il peut être divisé en deux sous milieux : le centre ville et le milieu péri-urbain. Le milieu péri-urbain est généralement caractérisé par une prolifération de quartiers spontanés "Bidonvilles", la transmission est méso-endémique [37].

METHODOLOGIE

6. METHODOLOGIE.

6-1 Lieu d'étude.

Notre étude s'est déroulée dans la région de Mopti à Bandiagara et à Koro.

6-1-1 Bandiagara.

Le cercle de Bandiagara est situé à 70 km de Sevaré dans la région de Mopti (5^{ème} région administrative). Il couvre une superficie de 7700 km² (Développement Régional du Plateau Dogon) et comprend 413 villages regroupés en 21 communes (une urbaine et vingt rurales). Il se situe en zone sahélienne sur le plateau Dogon. Il est limité au Nord par le cercle de Douentza, au Sud par les cercles de Bankasse et Tominian (région de Ségou), à l'Est le cercle de Koro et à l'Ouest par les cercles de Mopti et Djenné. Bandiagara est entouré de petits villages avec lesquels il constitue l'aire de santé communautaire centrale.

6-1-1-1 Historique.

Bandiagara serait la déformation de deux mots Dogons « bandia et gara » qui signifient grande écuelle. Nangabanou TEMBELY grand chasseur est né à Gandakilémo en 1227 dans le Kama (arrondissement de Sangha). Fils de Térédiougou TEMBELY et de Yacounindiou KODIO, Nangabanou est arrivé à l'actuel Bandiagara à l'âge de 35 ans en 1262. Parti à la recherche de sa sœur Sabary disparue depuis plusieurs saisons d'hivernage ; il se dirigea vers l'Ouest, région très accidentée. Il traversa monts et vallées puis il arriva à Sokolo pey. Sur les indications du doyen Amagolou Pala KAREMBE, il retrouva à Badiéna, sa sœur mariée à Andou Noudoudiou OUOLOGUEM.

Nangabanou installa son hangar à un carrefour de route reliant la falaise à la zone inondée et se livra à la chasse. Un jour sur les berges du Yamé, il abattit un gigantesque éléphant. Les habitants de Doucoumbo et les voyageurs qui allaient et revenaient de Sangha chargés de sel profitèrent des largesses de Nangabanou. En effet, pour quelques cauris, du mil, du fonio, du haricot etc....l'éminent chasseur donnait le contenu d'une grande écuelle de viande.

De bouche à oreille, les habitants de Doucoumbo (village situé à 5 km de Bandiagara) disaient : nous allons là où on remplit la grande écuelle de viande.

Ainsi le lieu où vit, Nangabanou TEMBELY fut appelé « bandia-gara » et après Bandiagara. Le grand chasseur mourut en 1309.

6-1-1-2 Le relief.

Il est essentiellement constitué par les prolongements du plateau dogon. Le plateau forme un massif rocheux de grès d'une altitude de 400 à 600 mètres, entouré de plaines d'une hauteur comprise entre 250 et 300 mètres. Les falaises forment des bordures orientales et septentrionales. L'ensemble du plateau est faiblement incliné vers l'Ouest et drainé par des cours d'eaux s'écoulant vers le fleuve Niger.

La partie nord-est du plateau est très accidentée. Les falaises et les rivières représentent les principaux obstacles géographiques rendant l'accès de la plupart des villages très difficile même à pied.

6-1-1-3 Climat et Végétation.

Le climat est de type sahélien ; l'alternance de la mousson et de l'harmattan divise l'année en deux saisons :

-une saison humide pluvieuse qui s'étend de mai à octobre, avec un maximum de pluies en août : c'est la période de transmission intense du paludisme.

-une saison sèche qui se divise en :

* période froide de novembre à janvier,

* période chaude de février à mai avec une température maximale observée au mois de mai.

La végétation joue un rôle très important en tant que ressource naturelle particulièrement dans l'écosystème du plateau Dogon.

Elle est de type savane arbustive avec un tapis herbacé. On distingue :

-La strate herbeuse surtout abondante en saison pluvieuse et composée essentiellement des espèces suivantes : *Schoenefeldia gracilis* une graminée dominante poussant par plages, souvent sur des petites micros dunes sableuses, *Cenchrus biflorus* une graminée caractéristique de la zone.

-la strate arborée, en voie de dégradation à cause des multiples coupes incontrôlées du bois de chauffage, est dominée par des espèces épineuses (dattiers sauvages, tannins, gommier) et d'autres telles que les balanzans (*Accacia albida*) et

les raisins sauvages (*Leana acida*). Malgré cette pauvreté de la forêt, la cueillette constitue une des principales activités économiques des femmes.

La faune est constituée des vertébrés (les reptiles, plusieurs espèces d'oiseaux et de petits mammifères). Elle est aussi entomologique dont le groupe des culicidés (les Anophèles, Culex et Aèdes),

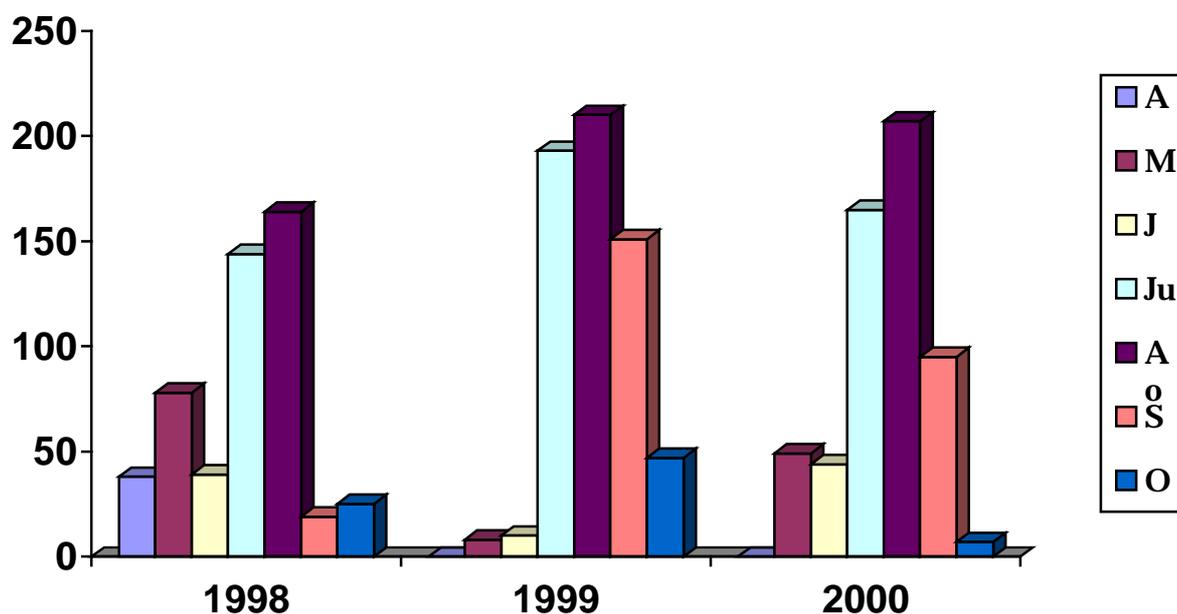
6-1-1-4 Hydrographie.

La ville de Bandiagara est arrosée par une importante rivière : le Yamé.

Il couvre une superficie de 4.520 km² à son exutoire du pont de Fatoma, le Yamé de Bandiagara est divisé en huit affluents et se jette dans le fleuve Niger. Le Yamé coule d'Est en Ouest et est alimenté à moitié par les eaux de ruissellement des collines avoisinantes. Le Yamé garde de l'eau pendant toute l'année à cause des petits barrages tout au long de la rivière que les habitants exploitent pour la culture maraîchère dont la plus importante est l'échalote ou oignon du plateau dogon. Cette rivière constitue malheureusement des gîtes permanents pour le développement des Anophèles et les bilharzies.

Relevés pluviométriques (SLACAR Bandiagara).

Campagnes des années : 1998 ; 1999 et 2000 (en mm d'eau), les hauteurs de pluies enregistrées étaient d'avril à octobre :



La pluviométrie moyenne annuelle était de 668,3 mm en 1998 ; 618,6 mm en 1999 et de 567,7 mm en 2000. Nous constatons une diminution de la pluviométrie au cours des deux dernières années.

Il a été enregistré un maximum mensuel de pluviométrie surtout au mois d'août avec 206,7 mm de pluie en 2000 ; 209,9 mm en 1999 et 164 mm en 1998.

NB : A=Avril, M=Mai, J=Juin Ju=Juillet, Ao=Août, O=Octobre, N=Novembre, D=Décembre

6-1-1-5 Population.

La population de Bandiagara est estimée à 12 500 habitants (recensement général de la population, DEAP 1999).

Le taux brut de natalité est de 49‰.

La mortalité infantile passe de 77,5‰ pour la classe d'âge 15-19 ans à 127‰ pour la classe d'âge 20-35 et à 151,5‰ pour la classe d'âge de 36 ans et plus [107].

Cette population se compose essentiellement de Dogon environ 95% et quelques Peuhls, Toucouleurs, Bambara et Bobos.

Le nombre élevé des dialectes Dogons constitue un obstacle pour la communication entre les populations (il existe 12 dialectes principaux parlés).

Les différents types d'habitations rencontrées sont :

- les traditionnelles maisons rectangulaires en terrasse (les plus nombreuses),
- les maisons rectangulaires en tôle.

Dans la cours de la plupart de ses habitations se trouvent des enclos de branchages servant de bergerie, de lieu de repos pour les porcs et la volaille.

La religion dominante est l'islam. A coté on y trouve des chrétiens (catholiques et protestants) mais aussi des pratiquants des religions traditionnelles. La forte présence des religions traditionnelles explique le recours fréquent aux tradipraticiens en cas de maladie.

6-1-1-6 Infrastructures socio-sanitaires.

La ville de Bandiagara est dotée d'une structure socio-sanitaire bien développée avec un centre de santé de référence, un centre de santé communautaire (C.S.COM), un Centre de Recherche de Médecine Traditionnelle (C.R.M.T.), un cabinet de soins et une pharmacie privée.

Le paludisme demeure le premier motif de consultation mais aussi la première cause de mortalité dans le cercle.

De 1998 à nos jours la ville de Bandiagara et environnant bénéficient de la présence de deux équipes (BMP, CDC) œuvrant dans la lutte contre le paludisme, dirigées par le professeur Ogobara DOUMBO. L'action de ces structures de recherche a permis de diminuer notablement la mortalité maternelle et infantile liée au paludisme.

Les autres endémies locales :

-La Dracunculose : des gros efforts ont été fournis en 1995, il a été enregistré 388 cas en 1999 et 6 cas tous isolés en 2000.

-La Schistosomiase : 104 villages du cercle bénéficiaient du traitement de masse tous les trois ans. Cette tradition a pris fin depuis 1995.

-SIDA/*VIH* : faute de données permanentes, il est difficile d'apprécier l'importance du problème. En 1999, il a été enregistré 15 cas positifs par le test rapide.

Depuis l'avènement des écoles communautaires le taux de fréquentation a considérablement augmenté (75%).

Le taux d'alphabétisation s'est amélioré avec l'augmentation du nombre des associations et ONG opérant dans le cercle.

6-1-1-7 Activités économiques.

L'économie du cercle est essentiellement basée sur le système agropastoral. Le Dogon est avant tout un agriculteur de mil (80% de la superficie cultivée).

La culture maraîchère, la plus importante et la cueillette constituent l'activité principale de la femme dogonne.

Les barrages occupent une place importante dans l'économie du cercle (culture maraîchère) mais présentent une menace considérable pour la santé de la population exploitante (paludisme, schistosomiase et autres).

L'artisanat et le commerce jouent un rôle marginal du fait du faible pouvoir d'achat, du manque d'équipements appropriés, de capital et de matières premières.

Le pays dogon représente un des principaux centres d'attraction touristique du Mali. L'UNESCO propose son inscription au patrimoine culturel mondial à cause

de son paysage unique au monde. Le tourisme joue un rôle économique peu considérable dû peut être à une mauvaise organisation.



Source : Unité GIS du MRTC/FMPOS.

6-1-2 Koro.

La ville de Koro est située au Sud-est de Mopti. Elle est située dans le Séno distant de 175 km de Mopti et de 100 km de Ouahiguiha sur le territoire burkinabé. Tout comme Bandiagara, Koro est entouré de petits villages avec lesquels il constitue l'aire de santé communautaire centrale.

6-1-2-1 Historique.

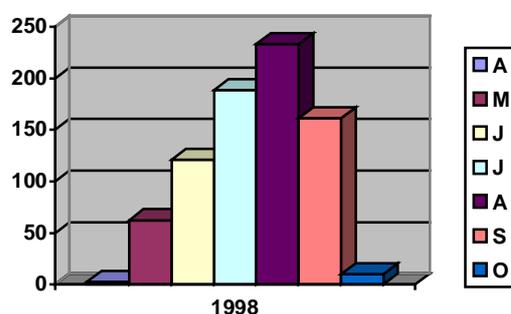
Selon la tradition orale, la ville de Koro aurait été créée par un chasseur du nom de Anaye GUINDO originaire de Kani-bonzon (premier site des Dogons après le Mandé) au 16^{ème} siècle. Le vieux Anaye trouva un village de Téléms du nom de Sogou dans la zone. Il s'installa à côté d'une mare sacrée du nom de Bourogounou. Il accrocha sa gibecière et ses armes de chasse à un grand arbre : le geste ainsi accompli s'exprime en Dogon *Kolo* qui deviendra plus tard Koro.

Le vieux Anaye a épousé deux femmes, une première Yadiem et une seconde Yabere (celle trouvée dans la mare) qui était une nymphe que le vieux a transformé en une jeune fille grâce à son pouvoir mystique. Après quelques années il regagna son frère Atanou qui lui demanda les raisons d'une si longue absence. Anaye lui expliqua son long trajet qui signifie *Ossou-gourou* désignant ainsi ces descendants : ce sont les Niangaly, les Bamadio, les Djimdé et les Dama.

6-1-2-2 Relief et Hydrographie.

La ville de Koro occupe le lit d'une mare à substrat argileux. Il n'y a pas de cours d'eau mais pendant la saison pluvieuse il se forme des collections d'eau tout au tour de la ville et dans les rues qui constituent des gîtes larvaires.

Relevés pluviométriques de l'année 1998 (en mm d'eau).



La pluviométrie annuelle était de 780,4 mm durant l'année 1998. Il a été enregistré un maximum mensuel de pluviométrie en août. Les autres années n'ont pas été enregistrées faute de matériels.

6-1-2-3 Climat et Végétation (cf. Bandiagara).

6-1-2-4 Population.

La ville de Koro compte environ 9336 habitants selon le recensement de la mission de décentralisation en 1998. La population est composée essentiellement de Dogons, de Peuhls et de Mossi. On y trouve également des Téléms, des Bambaras, des Sonrhais...

Les habitats sont en banco, les plus nombreux ; en semi-dur ou parfois en dur. Les toits sont en terrasse, en tôle ou en paille.

6-1-2-5 Infrastructures socio-sanitaires.

La ville de Koro dispose d'un centre de santé de référence, d'un CSCOM "ORSIN-KANDAGA", d'un cabinet privé de soins et d'une pharmacie.

Koro dispose d'un lycée, d'un groupe scolaire et de nombreuses écoles de base. Notons la présence de services administratifs, techniques et des ONG : CIDR, CARE-MALI, ASF, EQUIPE-PALU, WORD-VISION, Radio FM rurale.

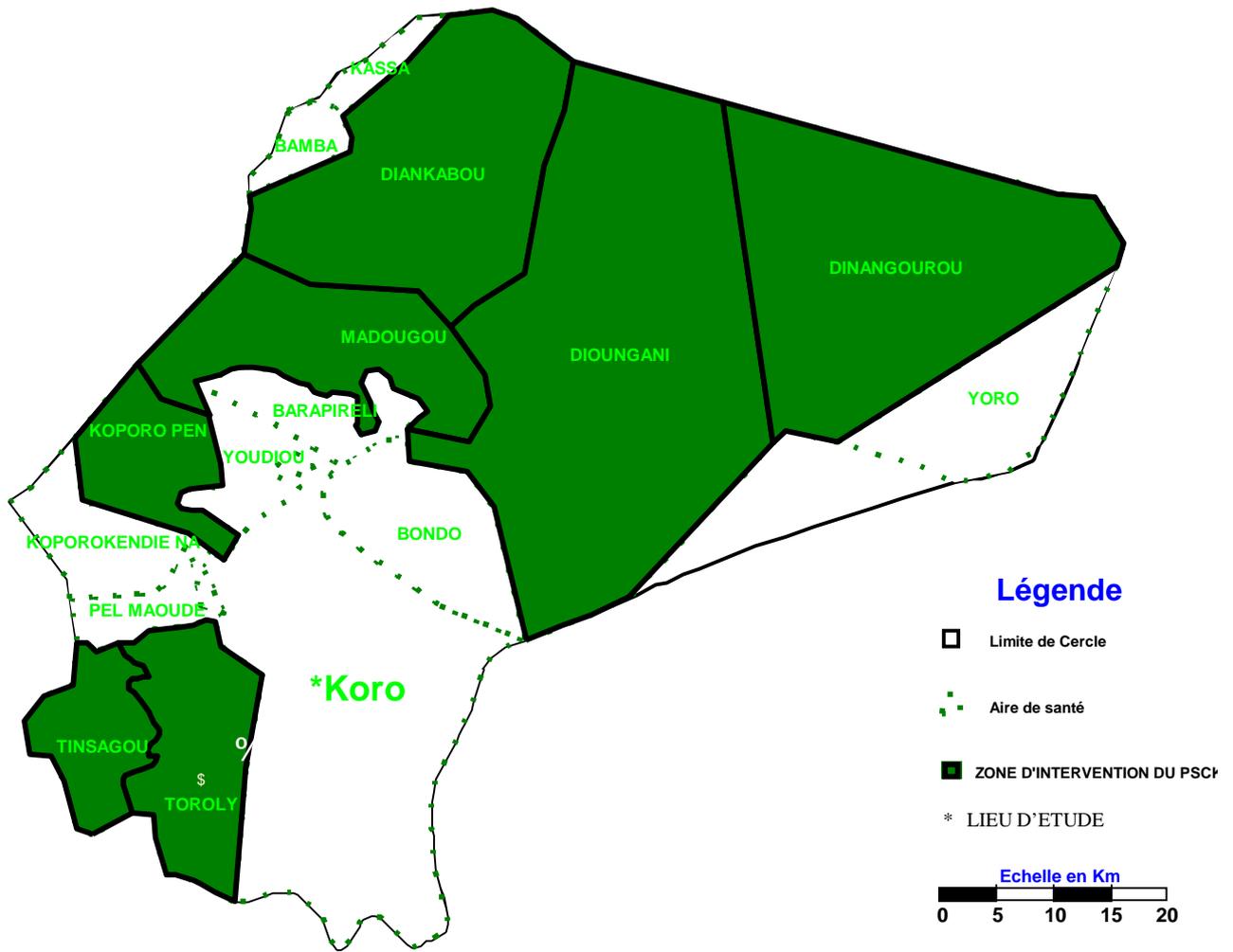
6-1-2-6 Activités socio-économiques.

L'économie est essentiellement agropastorale. Le petit mil est la première denrée suivie du sorgho, de l'arachide, des pois de terres et du fonio...

Le commerce y est développé grâce aux échanges avec le Burkina-Faso et la ville de Mopti.

L'islam et le christianisme sont pratiqués. Les pratiques animistes se raréfient de plus en plus.

Cercle de Koro



Données recueillies au centre de santé (ref. CROCEPSS).

6-2 Période d'étude.

Notre étude s'est déroulée sur trois ans de mars 1998 à mars 2001.

6-3 Type d'étude.

C'est un essai clinique randomisé ouvert, comparatif entre trois groupes de femmes enceintes soumises chacun à l'un des trois schémas ci-dessous jusqu'à l'accouchement.

-Schéma I : une dose curative de chloroquine au deuxième trimestre suivie de 300 mg de chloroquine par semaine jusqu'à l'accouchement.

-Schéma II : une dose curative de chloroquine au 2^{ème} et au 3^{ème} trimestres de la grossesse.

-Schéma III : une dose curative de sulfadoxine-pyriméthamine au 2^{ème} et au 3^{ème} trimestres de la grossesse en évitant le 9^{ème} mois.

6-4 Population d'étude et échantillonnage.

6-4-1 Population d'étude.

Notre population d'étude a porté sur les femmes enceintes toutes des primigestes et secondigestes. Ces femmes ont participé aux études parasitocliniques et à l'évaluation des différentes drogues (la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine). Après une large sensibilisation, chaque femme était identifiée par un numéro de cinq chiffres : les deux premiers étaient relatifs au groupe et au site, les trois derniers à l'ordre d'enregistrement de la femme.

Critères d'inclusion :

- primigestes ou secondigestes, au 2^{ème} trimestre de la grossesse (entre les 16^{ème} et 26^{ème} semaines d'aménorrhée incluses) ;
- habiter la ville de Bandiagara, de Koro ou dans un rayon de 15 km de ces deux villes ;
- avoir le consentement éclairé du volontaire et /ou de son mari ou du tuteur.

Critères de non-inclusion :

- allergie connue à une des différentes drogues.

6-4-2 Echantillonnage.

Toutes les femmes se présentant et ayant accepté les conditions d'inclusion.

La taille de notre échantillon était calculée sur la base des données suivantes :

$\alpha=5\%$, Puissance= 80% , la prévalence de l'infection placentaire était de $15\% \pm 5$ chez les primigestes et les secondigestes au Malawi.

Ceci donnait une taille de 600 femmes pour les trois groupes de traitement.

L'expérience au Malawi a montré que 50% des primigestes et secondigestes n'accouchaient pas à l'hôpital. Nous avons prévu alors 50% de pertues de vue.

La taille pour les trois groupes a été donc d'un total de 1200 femmes.

6-5 Variables mesurées.

Les principales variables mesurées au cours de l'étude étaient :

*La gestité : les femmes étaient réparties en primigestes (première grossesse) et en secondigestes (deuxième grossesse).

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

*Le poids des femmes a servi à l'administration de la dose des médicaments utilisés.

*La température (température axillaire corrigée) chez la femme, on parlait de fièvre si la température était supérieure ou égale à 99.5°F ou $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$. (cf. annexe)

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

L'anémie légère a été définie d'après les recommandations de l'O.M.S. comme une valeur d'hémoglobine inférieure à 11 g/dl [78]. Une anémie modéré a été définie comme un taux d'hémoglobine compris entre 11 à 7 g/dl et une anémie grave un taux d'hémoglobine inférieur à 7 g/dl .

*Le poids des nouveau-nés était apprécié et on parlait de petit poids lorsque celui-ci était inférieur à 2500g à la naissance.

*L'âge gestationnel à l'accouchement était estimé par le DUBOWITZ [40] : l'examen du nouveau-né permet de donner l'âge approximatif de la grossesse à partir d'un score appelé score du Dubowitz. (cf. annexe)

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

*La taille des femmes était mesurée par un mètre ruban. On parlait de petite taille lorsque celle-ci était inférieure à 150 centimètres.

6-6 Personnel.

Il était composé de l'équipe de recherche et du personnel des CSCOM.

Au niveau des CSCOM, le personnel assurant les consultations prénatales et les accouchements était impliqué dans l'étude. Il assurait la sélection des femmes au moment des consultations avant de les référer à l'équipe de recherche.

L'équipe de recherche était composée du chercheur principal, d'un médecin du Département Epidémiologique des Affections Parasitaires qui avait une large expérience de la recherche et des enquêtes du même genre, deux internes en médecine, deux internes en pharmacie et deux biologistes tous du même département.

Quatre guides issus de la communauté étaient recrutés sur la base de leur profil (trois jeunes diplômés sans emploi de niveau secondaire et un animateur).

Les visites étaient assurées à domicile par les guides pour la distribution des doses hebdomadaires de chloroquine. Ces doses étaient données à main propre aux femmes qui les prenaient à leur présence.

Le contrôle de la qualité des données récoltées était assuré par :

- la relecture des lames par un paludologue du DEAP ;
- le contrôle des fichiers par le chercheur principal.

6-7 Matériel et Techniques d'étude utilisée.

6-7-1 Evaluation clinique

* *Matériel* : il se compose de :

- mètre ruban,
- pèse-personne,

- pèse-bébé électronique,
- appareil à tension,
- stéthoscope,
- otoscope,
- abaisse-langue,
- thermomètres électroniques,
- stock de médicaments (surtout antipaludéens),
- bics et crayons,
- registre de recensement.

****Variables cliniques.***

La hauteur utérine, la taille, le poids et la température étaient mesurés par l'équipe du CSCOM conformément aux procédures des services de santé de la reproduction élaborées par le Ministère de la Santé du Mali. Ces mesures étaient reprises par nous même pour avoir plus de précision.

6-7-2 Etude parasitologique :

6-7-2-1 La goutte épaisse.

****matériel et réactifs :*** ils se composent de :

- registre,
- lames porte-objets neuves,
- coton hydrophile,
- alcool 90°, alcool wipes en papier,
- gants en polyvinyle,
- vaccinostyles (lancettes) stériles,
- boîtes OMS de collection des lames,
- solution de Giemsa à 3%,
- éprouvettes graduées de 10 ml et de 500 ml,
- eau tamponnée,
- savon,
- papier hygiénique,
- râtelier,

- bacs de coloration,
- marqueurs indélébiles,
- crayons et bics,
- un appareil sèche cheveux,
- microscope de marque Nikon[®],
- appareil à minuterie,
- huile d'immersion,
- groupe électrogène,
- poubelle.

La goutte épaisse était utilisée pour le dépistage des infections à *Plasmodium*. Elle a permis de quantifier la charge parasitaire.

****Mode opératoire.***

Nous avons nous même pratiqué ces techniques de la façon suivante :

On marquait sur chaque lame le numéro d'identification de la femme avec l'initiale de son groupe, la date de prélèvement et le numéro de la visite.

Le troisième doigt de la main gauche était désinfecté au tapon d'alcool indemne toute pathologie. On essuyait l'excès d'alcool avec un coton sec. On piquait d'un coup sec à l'aide d'un vaccinostyle stérile la partie désinfectée de la pulpe digitale.

La première goutte de sang était éliminée avec du coton sec. La seconde goutte était déposée au centre d'une lame ; grâce à l'angle d'une autre lame nous procédions à la défibrination mécanique par un mouvement circulaire de façon à étaler le sang en un cercle d'environ un cm de diamètre. Les lames marquées étaient mises dans des boîtes de collection pour séchage à l'abri des mouches et de la poussière.

****Coloration des lames.***

La technique de coloration au Giemsa 3% à un seul temps (30 minutes) a été choisie. Après séchage les lames étaient rangées une à une dans le bac de coloration. La solution de Giemsa était versée dans le bac en prenant soins d'immerger toutes les lames. La fine pellicule de colorant était chassée avec l'eau tamponnée (pH = 7,2). Les lames étaient ensuite rincées avec l'eau de robinet en imprimant au bac de légers mouvements de translation. Elles étaient enfin exposées sur le râtelier pour le séchage.

***Lecture.**

Les lames colorées, séchées étaient examinées au microscope à objectif 100 (objectif d'immersion 100 X) sur le terrain. Chaque lame était examinée pendant 10 minutes. La densité parasitaire a été établie par comptage des parasites (trophozoites) sur 300 leucocytes et les résultats exprimés en nombre de parasites par millimètre cube de sang humain sur la base de 7500 leucocytes comme moyenne du nombre leucocytaire [24].

Les lames étaient mises par paquets de 50 et scellées avec du scotch et étiquetées après la lecture par le biologiste. Elles étaient ensuite transportées au laboratoire du D.E.A.P. pour un contrôle de qualité.

***Mode de calcul de la parasitémie.**

- soit 7500 leucocytes par millimètre cube de sang humain considérés comme la moyenne du nombre de leucocytes ;
- soit X le nombre de parasites (trophozoites) comptés au microscope et Y le nombre de leucocytes correspondant comptés en général 300 leucocytes :
- le nombre de parasites N par millimètre cube de sang est égal à 7500 multiplié par X et divisé par 300 (Y).

6-7-2-2 L'apposition placentaire.

***Matériel :** Il ne diffère en rien du matériel nécessaire pour la confection de la goutte épaisse sauf qu'à la place du vaccinostyle on avait un bistouri.

***Technique :** A l'aide d'un bistouri, on incisait une partie du placenta sur la face maternelle, après avoir bien nettoyé la partie avec du papier hygiénique. On effectuait un prélèvement d'une goutte de sang à l'aide du bistouri qu'on déposait sur le centre de la lame numérotée afin de confectionner la goutte épaisse.

La coloration et la lecture sont identiques à la goutte épaisse.

6-7-2-3 Le prélèvement au niveau du sang du cordon ombilical.

A l'aide d'une seringue, au niveau du cordon le sang était aspiré. Une goutte était déposée sur la lame pour la défibrination.

La coloration et la lecture sont identiques à la goutte épaisse.

6-7-3 Etude hématologique.

***Matériel.** Il se compose de :

- alcool à 90°,
- vaccinostyle stérile,
- coton sec,
- HemoCUE^R [John & Lewis, 1989],
- cuvette à HemoCUE^R.

***Réalisation pratique.**

Pour évaluer l'anémie chez la femme nous avons utilisé un appareil électronique à batterie de marque HemoCUE^R.

A la suite de la seule ponction capillaire pour la confection de la goutte épaisse, nous avons fait en même temps les prélèvements pour l'hémoglobine.

A l'aide d'une cuvette à HemoCUE^R, une goutte de sang était récupérée. La cuvette était mise dans l'appareil qui affichait le taux d'hémoglobine sur l'écran.

L'appareil était calibré au préalable avec une cuvette test avant chaque séance de prélèvement.

6-7-4 Tests de dépistage des antipaludiques dans les urines.

6-7-4-1 Test de Saker-Salomons.

C'est une variante du test de Saker-Salomons pour la détection de la chloroquine et ses métabolites dans l'urine. Il s'agit d'une méthode colorimétrique qui en plus de la chloroquine et de ses dérivés peut détecter la quinine, l'amodiaquine, le proguanil, la méfloquine et leurs métabolites.

***Principe**

A partir de l'urine tamponnée (pH = 8), la chloroquine était extraite dans une solution d'ester éthylique de tétrabromophénolphtaleine (TBPEE) dans le chloroforme, qui virait au violet. L'intensité des concentrations était proportionnelle à la somme des concentrations de la chloroquine et de ses métabolites. Le test était destiné aux essais qualitatifs, mais pouvait détecter des concentrations comprises entre 0 et 3 µg.

***Réactifs.**

Les réactifs utilisés étaient :

- phosphate monobasique de potassium (KH_2PO_4),
- phosphate dibasique de potassium ($\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$),
- eau distillée,
- tétrabromophénolphtaleine éthyle ester (De Eastman Chemicals, Rochester, NY-US),
- le chloroforme (CHCl_3),
- acide chlorhydrique (HCl , 2N),
- chloroquine diphosphate (5 mg de base),
- papier pH ou ph-mètre.

***Préparation des réactifs.**

- solution tampon pH8 : diluer 162 g de phosphate dibasique dans 500 ml d'eau distillée, ajouter 5 g de phosphate monobasique et ajuster pour obtenir un pH = 8 à l'aide du ph-mètre.
- solution TBPEE : déposer 50 mg de poudre de tétrabromophénolphtaleine éthyle ester dans un Erlenmeyer de 125 ml, diluer avec 100 ml de chloroforme puis 10 ml d'acide chlorhydrique 2N. Après séparation des deux phases (phase aqueuse au-dessus de la phase chloroformique), prélever à l'aide d'une pipette pasteur 1 à 2 ml de la solution aqueuse. La solution ainsi obtenue était conservée au réfrigérateur en ajoutant 10 ml de solution tampon pH8 à 4°C.
- solution de chloroquine standard : diluer 5 mg de chloroquine base en poudre dans 5 ml d'eau déionisée ou dans du méthanol.

NB : Le chloroforme doit être manipulé rapidement avec beaucoup de précaution, car il est volatil (anesthésique).

A ne pas stocker dans des récipients plastiques.

***Matériel.** Il se composait de :

- erlenmeyer,
- pipette Pasteur,
- poire,
- éprouvettes graduées,

- pipettes et embouts de marque Clay-Adams,
- flacons en verre avec bouchon de 300 à 500 ml,
- seringues de 50 ml de marque Hamilton,
- compte-gouttes en verre,
- tubes à essais coniques en verre de 15 ml avec bouchon à vis,
- portoirs de tube à essai,
- tubes à essai plastique pour le prélèvement des urines,
- balance de précision,
- becher.

****Mode opératoire.***

Préparation des tubes témoins positifs :

L'urine témoin utilisée, était prélevée chez une personne n'ayant pas pris d'antipaludiques pendant au moins un mois.

La technique consistait à déposer la solution de chloroquine standard dans les tubes coniques à des concentrations croissantes comme suite :

tube 0.....	0 µl
tube 1.....	2 µl
tube 2.....	4 µl
tube 3.....	6 µl

Dans chaque tube on ajoutait 2 ml d'urine témoin, 1 ml de solution tampon pH8,

Verser 0,2 ml de la solution TBPEE dans chaque tube,

Fermer et agiter vigoureusement pendant 30 secondes,

Laisser décanter pendant 10 minutes,

Il y a virage de la solution du jaune-verdâtre au violet-rouge dans les tubes contenant la chloroquine.

Pour les urines à tester, la procédure était identique mais la solution de chloroquine standard n'était pas utilisée.

****Lecture.***

La lecture était faite par comparaison de la coloration des échantillons à celles des tubes témoins comme suite :

- tube 0..... concentration 0
- tube 1..... concentration 1
- tube 2..... concentration 2
- tube 3..... concentration 3

Par rapport au test de Dill et Glasko, le test de Saker-Salomons était plus fiable et plus sensible avec une concentration limitée de métabolites décelables de 1,0 ug/ml (Quinine, Proguanil, Méfloquine) [75].

6-7-4-2 Test de dépistage de la sulfadoxine.

C'est un test qui permet de détecter la présence de sulfamides (la sulfadoxine, la sulfamethoxazole, sulfalène,.....) dans les urines.

****Principe***

Le principe était basé sur l'extraction de la sulfadoxine de l'urine dans une solution d'éthyle acétate. La révélation était faite avec une solution méthanolique de p-diméthylaminocinnamaldehyde : il y a formation d'une coloration violet-rouge. L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration des dérivés sulfamides.

****Réactif***

- poudre de p-diméthylaminocinnamaldehyde (flacon de 300 mg),
- phosphate de potassium monobasique et dibasique,
- SAG-10 silicone antifoam émulsion,
- éthyle acétate,
- sulfadoxine standard : 1 mg/ml dans l'éthanol,
- méthanol,
- acide sulfurique concentré (H₂SO₄).

****Matériel***

Le matériel utilisé pour le test de la sulfadoxine était identique à celui de la chloroquine, à la différence que les tubes coniques de 15 ml étaient remplacés par des tubes en verre de 6 ml munis de fermeture.

****Préparation des réactifs.***

- solution tampon de pH5,5 : diluer 85 g de phosphate monobasique et 11 g du phosphate dibasique dans 500 ml d'eau distillée puis ajuster le pH à 5,5.
- solution de p-diméthylamino-ciannamaldehyde (DMACNA) : déposer 300 mg de DMACNA en poudre dans un Becher puis ajouter 0,6 ml d'acide sulfurique, diluer le tout dans 100 ml de méthanol. La solution ainsi obtenue était conservée à 4°C au réfrigérateur.
- solution émulsionnante : diluer la SAG-10 à 50% avec l'eau distillée.
- solution de sulfadoxine standard : elle était obtenue en diluant 5 mg de poudre de sulfadoxine dans 5 ml de méthanol.

****Mode opératoire.***

La technique utilisée était identique à celle de la chloroquine, mais les réactifs étaient différents.

Pour les tubes témoins numérotés 0, 1 et 3 déposer au fond 0µl, 2µl et 6µl de la solution de sulfadoxine standard respectivement ; on y ajoutait 0,5ml d'éthyle acétate, 0,5 ml de solution tampon pH5,5 et 2 ml d'urine témoin négatif.

Fermer bien les tubes et inverser les à la main suivant des mouvements doux de va et vient, 20 fois environ. Une fois qu'on obtnait la phase d'éthyle acétate au-dessus de la solution préparée, ajouter une goutte de l'émulsionnant pour mélanger les deux phases.

En fin pour terminer, on ajoutait 3 gouttes de la solution DMACNA, il se formait une coloration rouge-violette très fugace indiquant la présence de sulfamides [74].

NB : Dans ce cas précis, la manipulation des échantillons était faite en même temps que les témoins parce que la dernière phase était très instable.

Le traitement des échantillons d'urine et la lecture étaient identiques à celles du test à la chloroquine.

6-8 Organisation du travail.

6-8-1 Les préalables.

Nous avons organisé une réunion de prise de contact avec le personnel des CSCOM afin de les informer de nos objectifs. La répartition des tâches et les modalités pratiques de l'étude ont été dégagées.

Les médecins chefs et le personnel des CSCOM ont reçu une formation par l'équipe de recherche sur les différents prélèvements à effectuer.

Les villageois ont reçu d'amples informations.

6-8-2 Le travail proprement dit :

Toutes les femmes qui se présentaient en consultation prénatale au niveau des CSCOM étaient reçues par la sage femme. Elles étaient ensuite adressées à l'équipe de recherche lorsqu'elles répondaient aux critères d'inclusion.

PREMIERE VISITE DE LA FEMME = INCLUSION = J0

1- Nous analysons la fiche de consultation prénatale de la femme pour s'assurer qu'elle était inclusive.

2- La femme qui répondait aux critères d'inclusion, recevait les explications du protocole pour son consentement et/ou celui de son mari ou du tuteur.

3- Nous nous assurons à travers des questions qu'elle n'avait pas de réactions aux différents médicaments que nous utilisons.

4- Une fois ces critères remplie, la femme tirait au hasard son groupe de traitement (I, II, III). Chaque femme retenue avait un carton sur lequel était inscrit son numéro d'identification.

5- Une rigueur était appliquée au cours du remplissage des dossiers.

Les coordonnées des femmes admises étaient enregistrées par les guides.

6- Les cahiers de suivi des femmes étaient remplis en précisant à chaque fois le prochain rendez-vous.

7- La carte d'inclusion à l'étude de la femme portait son numéro, son nom et prénom et la date de sa prochaine visite.

8- L'examen clinique des femmes comprenait les mesures suivantes :

- la taille en position debout mesurée avec une toise, l'unité de mesure était le cm ;
- le poids sur une balance digitale, l'unité de mesure était le kg ;
- la hauteur utérine, la mesure se faisait avec un mètre ruban centimétrique souple selon une technique bien précise.
- l'examen de la femme se faisait à l'écart, dans une salle de consultation du CSCOM aménagée et réservée à cet effet, à l'abri des regards ou visites extérieures. Une grande attention était portée au respect de l'intimité des femmes.

9- La fiche qui conduisait la femme au laboratoire portait :

- le numéro d'étude,
- le nom et le prénom,
- le type de visite (enregistrement pour J0),
- les tests de laboratoire à J0 (GE, taux Hb, Urine test),
- le traitement de la femme avec la dose correcte (chloroquine ou sulfadoxine-pyriméthamine).
- Pour les groupes I et II, nous avons administré 25 mg/kgp de chloroquine à dose curative pendant trois jours repartis comme suit :
 - 10 mg/kgp au premier jour suivi de,
 - 10 mg/kgp au deuxième jour et
 - 5 mg/kgp au troisième jour.
- Pour le groupe III, nous avons administré 3 comprimés de sulfadoxine-pyriméthamine dosés chacun à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine en prise unique. Les femmes étaient observées pendant au moins 60 minutes pour surveiller la survenue d'éventuels vomissements. En cas de vomissements dans les 30 minutes qui suivait la prise médicamenteuse, la dose totale était aussitôt renouvelée. Entre 30 et 60 minutes la moitié de la dose était administrée toujours en cas de vomissement.
- La supplémentation en fer, conformément aux normes de la division Santé Familiale et Communautaire, était administrée à toutes les femmes à la dose de 120 mg de fer et 500 µg d'acide folique par jour jusqu'à l'accouchement. Des conseils étaient donnés aux femmes pour éviter la prise d'autres médicaments.

10- Nous nous assurons que les femmes qui passaient au laboratoire étaient dans les normes.

11- Nous vérifions que les tests demandés ont été effectivement réalisés. Les résultats étaient soigneusement inscrits dans le dossier de la femme au poste clinique avant le 14^{ème} jour.

12- Numérotation des lames à J0 : chaque femme recevait un numéro qui correspondait à son groupe de traitement, la date du jour et la lettre E qui notifiait l'enregistrement.

13- La prise en charge sanitaire des femmes était gratuite dès l'adhésion à l'étude.

SUIVI DES FEMMES AVANT ACCOUCHEMENT.

- ***GROUPE I*** (Groupe CQ) : Prophylaxie hebdomadaire par la chloroquine.

1- Elle commençait 14 jours après l'inclusion. La goutte épaisse de contrôle était effectuée. Si la goutte épaisse était positive nous administrions à la femme 3 comprimés de sulfadoxine-pyriméthamine en prise unique.

2- A partir de J14, les visites étaient mensuelles, programmées en semaine. La date de son prochain passage était inscrite aussi bien sur sa carte que dans les registres.

3- La prise de la chloroquine était effectuée en notre présence lors des visites mensuelles et celle des guides pour les doses hebdomadaires (300 mg de chloroquine) à domicile. Les guides demandaient et notaient les ennuis de santé que la femme a eu après leur dernier passage et des médicaments qu'elle avait consommés. Celles qui ont eu des ennuis passaient à la clinique le même jour ou plus tard le lendemain pour une prise en charge.

4- Les dossiers étaient mis à jour.

5- La dotation mensuelle en fer et la dose de 300 mg de chloroquine étaient données à la femme le même jour à la clinique.

6- Entre la 30^{ème} et la 34^{ème} semaine de grossesse, nous procédions au dosage du taux d'hémoglobine.

7- A partir du troisième trimestre de la grossesse, nous informions la femme de la date probable de son accouchement. Nous rappelions aussi son mari et ses collatéraux que l'accouchement devait se faire au centre de santé. Son mari ou un

parent venaient nous aviser tôt lorsque le travail d'accouchement commençait (pour les femmes venant des environs de la ville).

8- Numérotation des lames à J14 : elle était identique à la numérotation de J0 mais ici la lettre E (enregistrement) était remplacée par J14.

9- La femme pouvait venir en visite imprévue. Une goutte épaisse était faite si elle présentait des signes en faveur de paludisme. Si la goutte épaisse est positive nous la traitons en fonction de son groupe de traitement.

- **GROUPE II** (groupe CQ/CQ) **ET GROUPE III** (groupe SP/SP) : Traitement Présomptif Intermittent (TPI).

Nous procédions de la même manière que dans le premier groupe sauf qu'ici :

1- Nous ne donnions pas de dose hebdomadaire dans ces deux groupes.

2- Si la femme se présentait à la 28^{ème} semaine de grossesse, elle recevait sa seconde dose curative de chloroquine pour le groupe II et de sulfadoxine-pyriméthamine pour le groupe III de la même façon qu'à J0.

3- Nous demandions le test d'urine avant l'administration de la seconde dose curative qui était donnée de la même façon qu'à J0 à la recherche de la consommation anormale des différentes drogues utilisées.

NB : Les femmes incluses à leur 26^{ème} semaine de gestation recevaient leur seconde dose à la 30^{ème} semaine de gestation de la même façon qu'à la 28^{ème} semaine.

ACCOUCHEMENT

-**A l'ADMISSION :**

1- Nous identifions la femme à partir de sa carte de visite.

2- Un pot était donné à la femme pour le recueil des urines et immédiatement nous pratiquons une goutte épaisse au cour du travail d'accouchement.

-**APRES ACCOUCHEMENT.**

A la clinique :

3- Nous examinons le nouveau-né tout en appliquant le DUBOWITZ.

4- Le questionnaire pour l'accouchement était rempli.

5- Nous procédions à la programmation des visites de suivi de l'enfant au troisième et trentième jour de la naissance afin d'appliquer respectivement le questionnaire suivi enfant à j3 et le questionnaire suivi enfant à j33.

Au laboratoire :

6- Nous numérotions les lames selon le groupe de traitement et la date du jour.

7- Le recueil des urines et la GE de la mère si ceux-ci n'étaient pas effectués.

8- L'apposition du placenta et du cordon étaient effectuées.

9- La lecture des lames et le traitement des urines étaient effectués le même jour.

10- Si la goutte épaisse de la mère était positive, elle était suivie d'une autre goutte épaisse le troisième jour.

Si cette dernière était positive nous administrions la chloroquine à raison de 25 mg/kgp pendant trois jours suivis d'une goutte épaisse de contrôle à J14.

Si le cordon était positif, nous pratiquions une goutte épaisse au nouveau-né le troisième jour de naissance. Au cas où elle était positive, on donnait la chloroquine sirop à raison de 5 mg/kgp/j pendant 5 jours plus un contrôle à J14.

Si le placenta était positif on traitait la mère comme précédemment signalé en haut.

NB : Identification des lames : M = mère, P= placenta, C= cordon, Mflup = GE de la mère au troisième jour de suivi, Iflup = GE du nouveau-né au troisième jour de suivi.

Les prélèvements étaient mis à jour avant que la femme ne soit libérée de la salle d'accouchement.

SUIVI DE L'OBSERVANCE DU TRAITEMENT PAR LA CHLOROQUINE

Des visites imprévues étaient faites chez plusieurs femmes dans le groupe de la chloroquine afin de vérifier l'assiduité des guides au travail.

En plus, à chaque visite mensuelle de consultation prénatale les femmes étaient interrogées sur le passage effectif des guides et le déroulement de l'entrevue.

Le chercheur principal effectuait des visites de supervisions aux femmes à domicile.

6-9 Innocuité des médicaments utilisés pendant la grossesse.

6-9-1 La chloroquine.

La chloroquine est un antipaludique du groupe des amino-4-quinoléines. En clinique humaine, elle est atoxique durant la grossesse, utilisée aux doses habituelles. De nombreuses publications démontrent son innocuité chez l'homme. En prophylaxie, notamment, cette absence de toxicité est démontrée.

La chloroquine est recommandée par l'OMS en prophylaxie chez la femme enceinte dans les zones où il n'y a pas de chloroquino-résistance ou est faible. Elle est de ce fait proposée dans de nombreux pays en Afrique par les programmes nationaux de lutte contre le paludisme à la dose prophylactique de 300 mg/semaine après une dose curative de 25 mg/kg de poids en trois jours [16].

6-9-2 La sulfadoxine-pyriméthamine.

C'est une association faisant partie du groupe des antifolate-antifoliniques.

Chez l'homme l'innocuité de cette association pendant les deux derniers trimestres de la grossesse est démontrée.

-La pyriméthamine : la plupart des auteurs notent une bonne tolérance de cette substance durant la grossesse. Son utilisation est toute fois déconseillée au début de la grossesse (1^{er} trimestre).

-La sulfadoxine : chez l'homme, il n'a pas été mis en évidence d'action tératogène de la sulfadoxine. L'utilisation des sulfamides, pour traiter notamment les infections urinaires lors de la grossesse, n'a pas entraîné d'anomalies et a même réduit les risques pour le fœtus. Il n'y a pas de travaux prouvant la toxicité de l'association sulfadoxine-pyriméthamine durant la grossesse. Le produit est contre-indiqué durant le premier trimestre et les deux dernières semaines de la grossesse. Son utilisation est autorisée par Food Drug Administration (FDA). Les attitudes vis-à-vis de la sulfadoxine-pyriméthamine paraissent divergentes selon les pays. Au Malawi, le produit est utilisé pendant la grossesse. La restriction concerne le premier trimestre et les deux dernières semaines de la grossesse conformément aux restrictions émises par le fabricant et l'OMS. La dose curative est de 3 comprimés dosés chacun à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine en prise unique. Elle n'est pas couramment utilisée en prophylaxie au Mali.

6-10 Critères de jugement clinique de l'efficacité des schémas.

Ce sont :

****Au cours de la grossesse :***

- l'incidence des accès palustres,
- la prévalence de l'anémie modérée et de l'anémie grave.
- la proportion des fausses couches.

****A l'accouchement :***

- le poids moyen de naissance et la proportion du faible poids de naissance.
- la proportion des prématurés,
- la proportion de mortinaissance.

6-11 Contraintes.

La réalisation d'une telle enquête nécessite des moyens humains, matériels, techniques et financiers importants. L'implication effective et active de l'ensemble du personnel du site de l'enquête était déterminante pour la conduite du travail.

L'adhésion des communautés à l'étude était une condition d'atteinte des objectifs à l'égard de la durée de l'étude. Pour maintenir l'enthousiasme et le suivi des activités, le crieur public de chaque village était mobilisé une fois par mois par l'équipe de recherche pour assurer l'information continue auprès des populations.

Des messages de sensibilisation en collaboration avec le personnel de la maternité étaient régulièrement passés à la radio rurale bien écoutée par les populations.

6-12 Supports des données.

Les données ont été recueillies dans les questionnaires testés et validés avant l'étude proprement dite. Le questionnaire a été développé en collaboration avec le CDC d'Atlanta puis testé sur le terrain. Il renfermait tous les paramètres mesurés.

6-13 Saisie et analyse des données.

Les données ont été saisies sur le logiciel « Epi-Info » Version 0.6 du CDC d'Atlanta/OMS et analysées par le chercheur principal Dr Kayentao sous la direction du Pr Ogobara DOUMBO.

Le test de Chi² a été utilisé pour les comparaisons des proportions.

La correction de Yates a été faite au besoin en fonction des effectifs.

La comparaison des moyennes a été faite par le test t de Student pour l'analyse de la variance.

6-14 Considérations éthiques.

Le protocole d'étude a été approuvé d'une part par le comité d'éthique de la faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie de l'Université du Mali et d'autre part par celui du Centre de Contrôle et de Prophylaxie des maladies (CDC) d'Atlanta avant son exécution sur le terrain. Une fois sur le terrain, nous avons organisé des réunions d'information au niveau des populations sous la direction des autorités sanitaires de la localité concernée. Successivement nous avons rencontré les notables de la ville, le comité des différents CSCOM et les représentantes des femmes. La collaboration a été franche avec les différents partenaires. Le consentement des femmes a été sollicité pour le suivi de leur grossesse. Les informations étaient données à ces femmes pour les sensibiliser en insistant sur les avantages de l'étude :

- l'évaluation de l'importance du paludisme parmi les causes de décès maternel dans la sous région et dans le reste du monde.
- le suivi de la grossesse (avec prélèvement du sang pour la goutte épaisse et le taux d'hémoglobine).
- les soins gratuits suivis des motivations en matériels de ménage et une prise en charge de trois jours après l'accouchement étaient fait.

RESULTATS

7. RESULTATS.

7-1 Résultats descriptifs.

7-1-1 Résultats globaux : Caractéristiques des femmes à l'inclusion.

Tableau I : Répartition de l'échantillon selon le groupe de traitement.

Groupes	Effectifs	Proportions
CQ	396	33,5
CQ/CQ	389	33,0
SP/SP	395	33,5
Total	1180	100

Sur les 1180 femmes incluses, nous avons enregistré 396 femmes dans le groupe CQ, 389 femmes dans le groupe CQ/CQ et 395 femmes dans le groupe SP/SP.

Tableau II : Répartition de l'échantillon selon l'âge (ans) de la femme.

Age	Effectifs	Proportions
14-19	705	59,7
20-35	473	40,1
>35	2	0,2
Total	1180	100

Les femmes âgées de 14-19 ans représentaient plus de la moitié (59,7%) de notre échantillon. Celles de plus de 35 ans ne représentaient que 0,2% de l'échantillon.

Tableau III : Répartition des femmes selon le groupe ethnique.

Ethnies	Effectifs	Proportions
Dogon	953	80,8
Peuhl	52	4,4
Mossi	102	8,6
Bambara	59	5
Autres	14	1,2
Total	1180	100

Autres : Sonrhais, bēlas.

L'observation de ce tableau montre que 80,8% des femmes de notre échantillon étaient des Dogons.

Tableau IV : Répartition des femmes de l'échantillon selon le niveau scolaire.

Niveau de scolarisation	Effectifs	Proportions
0	828	70,2
1-6	178	15
7-9	108	9,2
10-12	50	4,2
>12	16	1,4
Total	1180	100

0=non scolarisées, 1-6=1^{er} cycle, 7-9=2^e cycle, 10-12=secondaires, >12=supérieur.

La grande majorité des femmes (70,2%) de l'échantillon n'était pas scolarisée et seulement 1,4% ont fait des études supérieures.

Tableau V : Répartition de l'échantillon selon la gestité.

Gestité	Effectifs	Proportions
Primigestes	731	61,9
Secondigestes	449	38,1
Total	1180	100

Les primigestes étaient plus représentées dans notre échantillon (61,9%).

Tableau VI : Répartition des femmes selon leur profession.

Professions des femmes	Effectifs	Proportions
Ménagères	998	84,5
Commerçantes	44	3,7
Elèves/étudiantes	108	9,2
Fonctionnaires	21	1,8
Artisanes	9	0,8
Total	1180	100

La plus grande majorité des femmes de notre échantillon était des ménagères 84,5% et seulement 9,2% étaient des élèves ou étudiantes.

Tableau VII : Répartition de l'échantillon selon le statut matrimonial.

Statut matrimonial	Effectifs	Proportions
Mariées	970	82,2
Célibataires	210	17,8
Total	1180	100

Nous constatons que 17,8% des femmes de notre échantillon étaient des célibataires contre 82,2% des femmes mariées.

Tableau VIII : Répartition des conjoints suivant leur profession.

Professions des conjoints	Effectifs	Proportions
Agriculteurs	621	64
Artisans	80	8,2
Commerçants	96	9,9
Elèves/étudiants	13	1,3
Fonctionnaires	113	11,6
Autres	47	4,8
Total	970	100

Autres : bouchers, marabouts.

L'analyse de ce tableau montre que 64% des femmes de notre échantillon étaient mariés à des agriculteurs.

Tableau IX : Répartition des femmes selon les antécédents de consultation prénatale et de l'état vaccinal contre l'anatoxine tétanique.

	Consultation prénatale n (%)	Etat vaccinal n (%)
Oui	217 (18,4)	541 (45,8)
Non	963 (81,6)	639 (54,2)
Total	1180 (100)	1180 (100)

Seulement 18,4% des femmes de notre échantillon avaient fait une consultation prénatale avant l'inclusion alors que 45,8% étaient vaccinées contre l'anatoxine tétanique.

Tableau X : Traitement antipaludique chez les femmes.

	Chloroquine n (%)	Sulfadoxine- pyriméthamine n (%)
Oui	169 (14,3)	13 (1)
Non	1011 (85,7)	1163 (99)
Total	1180 (100)	1180 (100)

Parmi les femmes 14,3% avaient utilisé la chloroquine contre 1% de la sulfadoxine-pyriméthamine.

Tableau XI : Antécédents de fièvre et accès fébriles objectivés chez les femmes.

	Antécédents de fièvre n (%)	fièvre objectivée n (%)
Oui	489 (41,4)	94 (8)
Non	691 (58,6)	1081 (92)

Total	1180 (100)	1175 (100)
--------------	-------------------	-------------------

A l'inclusion, 41,4% (489/1180) des femmes avaient eu au moins un épisode de fièvre et seulement 8% (94 /1175) étaient fébriles.

NB: Cinq femmes n'ont pas bénéficié de la prise de température.

Tableau XII : Répartition des femmes suivant la gravité de l'anémie.

Anémie	Effectifs	Proportions
Modérée	868	73,6
Grave	58	4,9
Non anémie	254	21,5
Total	1180	100

L'observation de ce tableau montre que 78,5% des femmes avaient développé une anémie.

Tableau XIII : Répartition des femmes suivant l'indice plasmodique.

Goutte épaisse	Effectifs	Proportions
Positive	688	58,4
Négative	491	41,6
Total	1179	100

L'indice plasmodique des femmes était de 58,4%.

NB : une lame était altérée par les mouches.

- La moyenne géométrique de la densité parasitaire était de 3480 trophozoïtes par mm³ de sang (Ecart Type = 6427).

7-2 Résultats analytiques.

7-2-1 Taux de perdues de vue.

Tableau XIV : Comparaison des groupes par rapport au taux de perdues de vue au cours du suivi.

Perdue de vue	CQ n=396	CQ/CQ n=389	SP/SP n=395	Total N=1180
Refus	3	1	1	5
Voyage	9	14	12	35
Inéligibilité	2	8	6	16
Total non suivi %	14 (3,5)	23 (5,9)	19 (4,4)	56 (4,7)
Total suivi	382	366	376	1124

L'analyse de ce tableau montre que les groupes étaient comparables du point de vue taux de perdues de vue ($\text{Chi}^2=7,15$; $p=0,30$). Le motif le plus fréquent était le

voyage avec 3%. Nous avons perdu au total 56 femmes soit 4,7% le taux de perdues de vue.

7-2-2 Comparabilité des groupes à l'inclusion.

7-2-2-1 Paramètres socio-démographiques.

Tableau XV : Répartition des femmes selon les paramètres socio-démographiques.

	CQ n=396	CQ/CQ n=389	SP/SP n =395	Total N=1180	Valeur de p
Age moyen ±Ecart Type	19±3,2	19±3,0	19±3,4	19±3,2	0,34
Dogons %	80	81	82	81	0,86
Primigestes %	60	64	62	62	0,65
Femmes non scolarisées %	68	73	69	70	0,45
Femmes mariées %	81	83	83	82	0,76
Conjoints non scolarisés %	66	68	62	65	0,41
Taille < 150 centimètres %	4	6	5	5	0,64

Poids < 50 kilogrammes %	17	16	17	17	0,82
------------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-------------

Nous n'avons pas trouvé de différence statistique significative entre les trois groupes de femmes par rapport aux variables socio-démographiques ($p \geq 0,34$).

7-2-2-2 Paramètres socio-économiques.

Tableau XVI : Répartition des femmes selon les caractéristiques socio-économiques.

	CQ n=396	CQ/CQ n=389	SP/SP n=395	Total N=1180	Valeur de p
Ménagères %	87	84	86	86	0,59
Habitats en banco %	89	89	89	89	0,95
Agriculteurs %	60	67	65	64	0,15

Les femmes de notre échantillon étaient comparables sur l'ensemble des caractéristiques socio-économiques sus-cités ($p \geq 0,15$).

7-2-2-3 Paramètres cliniques et biologiques.

Tableau XVII a : Répartition des femmes selon les variables cliniques.

	CQ n=396	CQ/CQ n=389	SP/SP n=395	Total N=1180	Valeur de p
Age gestationnel moyen ± Ecart Type	21±3,2	21±3,1	21±2,9	21±3,1	0,47
Antécédent de fièvre %	42	41	41	41	0,90
Fièvre objectivée %	11	7	6	8	0,03
Consultations prénatales %	18	20	17	18	0,52
Etat vaccinal %	45	47	45	46	0,85
Chloroquine %	15	14	13	14	0,72
Sulfadoxine- pyriméthamine %	1	0,5	1,7	1,1	0,23

Nous n'avons pas observé de différence statistique significative entre les trois groupes de femmes au niveau des variables cliniques ($p \geq 0,23$) mais le nombre d'épisodes de fièvre objectivée était statistiquement plus élevé dans le groupe CQ ($p=0,03$).

Tableau XVII b : Répartition des femmes selon les paramètres biologiques.

	CQ n=396	CQ/CQ n=389	SP/SP n=395	Total N=1180	Valeur de p
Taux moyen d'hémoglobine \pm ET	9 \pm 1,57	9 \pm 1,59	9 \pm 1,58	9 \pm 1,58	0,17
Anémie %	79	80	77	78	0,70
Anémie grave %	6	4	5	5	0,49
Goutte épaisse (+) %	59	57	59	58	0,94

ET= Ecart Type

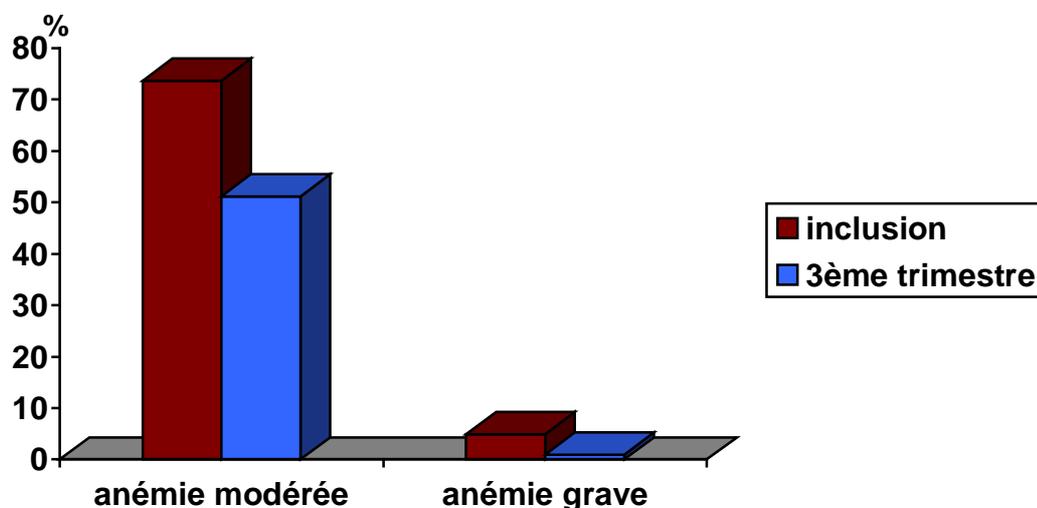
L'observation de ce tableau montre qu'il n'existe aucune différence statistique significative entre les trois groupes par rapport au taux moyen d'hémoglobine, la gravité de l'anémie ou la positivité de la goutte épaisse ($p \geq 0,17$).

7-2-3 Impact de la chimioprophylaxie.

Tableau XVIII : Impact de la chimioprophylaxie sur la gravité de l'anémie au cours de la grossesse.

Anémie	J0 (inclusion) N=1180 n (%)	3 ^{ème} trimestre N=1061 n (%)
Modérée	868 (73,6)	542 (51,1)
Grave	58 (4,9)	10 (0,9)
Non anémie	254 (21,5)	509 (48)

Graphique 1 : Incidence de l'anémie sous chimioprophylaxie.



L'analyse de ce tableau montre qu'il y a eu une réduction statistique hautement significative de l'anémie de l'inclusion au 3^{ème} trimestre de la grossesse (Chi2=174 ; p=10⁻⁶). L'anémie a été diminuée de 26,5% de l'inclusion au 3^{ème} trimestre de la grossesse.

7-2-4 Etude comparative de l'efficacité des schémas.

7-2-4-1 Accès palustres.

Tableau XIX : Comparaison des groupes par rapport à la survenue des accès palustres au cours du suivi.

Accès palustres	CQ <i>n1=171</i>		CQ/CQ <i>n2=155</i>		SP/SP <i>n3=140</i>		Total <i>N=466</i>	
	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
Oui	103	(60,2)	105	(67,7)	76	(54,3)	284	(60,9)
Non	68	(39,8)	50	(32,3)	64	(45,7)	182	(39,1)

L'analyse de ce tableau montre que les accès palustres étaient plus fréquemment rencontrés dans les groupes de chloroquine que dans le groupe de SP/SP.

Il existe une différence statistiquement significative entre les groupes de traitement (Chi2=5,65 ; p=0,05).

7-2-4-2 Anémie.

Tableau XX a : Comparaison des groupes par rapport à l'anémie au 3^{ème} trimestre de la grossesse.

Anémie	CQ n1=358	CQ/CQ n2=349	SP/SP n3=354	Total N=1061
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grave	4 (1,1)	5 (1,4)	1 (0,3)	10 (0,9)
Modérée	204 (57)	197 (56,4)	141 (39,7)	542 (51)
Non anémie	150 (41,9)	147 (42,2)	212 (60)	509 (48,1)

Nous n'avons pas observé de différence statistique entre les groupes au troisième trimestre de la grossesse du point de vue de l'anémie grave (Chi2=2,67 ; p=0,26). Par contre les cas d'anémie modérée étaient plus représentés dans les groupes CQ (57%) et CQ/CQ (56,4%) que dans le groupe SP/SP (39,7%). Il existe une différence statistique hautement significative entre les trois groupes du point de vue anémie modérée (Chi2=26,94 ; p=0,000001).

Tableau XX b : Relation entre l'anémie et le paludisme chez les femmes au cours du suivi de la grossesse.

Anémie	Oui	Non	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
Goutte épaisse Positive	166 (61,0)	106 (39,0)	272 (26,4)
Négative	372 (49,0)	388 (51,0)	760 (73,6)

Total	538 (52,1)	494 (47,9)	1032 (100)
-------	------------	------------	------------

L'observation de ce tableau montre que sur 272 cas de goutte épaisse positive observés, l'anémie y était associée dans 61,0% (Chi2=11,72 ; p=0,0006).

7-2-4-3 Fausses couches.

Tableau XXI : Proportion des fausses couches dans les trois groupes.

Fausses couches	CQ n1=376	CQ/CQ n2=358	SP/SP n3=369	Total N=1103
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Oui	10 (2,7)	6 (1,7)	10 (2,7)	26 (2,4)
Non	366 (97,3)	352 (98,3)	359 (97,3)	1077 (97,6)

Au total 26 femmes soit 2,4% ont avorté au cours du suivi. La proportion de fausses couches était de 2,7% dans les groupes CQ et SP/SP contre 1,7% dans le groupe CQ/CQ mais le taux de fausses couches était globalement comparable entre les trois groupes (Chi2=1,07 ; p=0,58).

7-2-4-4 Poids des nouveau-nés.

Tableau XXII a : Poids (gramme) moyen des nouveau-nés dans les trois groupes.

	Poids moyen à la naissance	Variance	Poids minimum	Poids maximum	Effectifs N=1030
CQ	2692	154704,95	1350	4470	356
CQ/CQ	2625	196128,04	900	3750	334
SP/SP	2726	171130,45	900	4150	340

Le poids moyen était 2726 g dans le groupe SP/SP contre 2692 g et 2625 g respectivement dans les groupes CQ et CQ/CQ. La différence était statistiquement significative entre les trois groupes de traitement (t = 5,13 ; p=0,006).

Par ailleurs le poids moyen des nouveau-nés était supérieur à 2500 g dans les trois groupes.

Tableau XXII b : Comparaison des groupes par rapport au petit poids de naissance.

Petit poids	CQ <i>n1=356</i>	CQ/CQ <i>n2=334</i>	SP/SP <i>n3=340</i>	Total <i>N=1030</i>
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Oui	107 (30,1)	112 (33,5)	80 (23,5)	299 (29,0)
Non	249 (69,9)	222 (66,5)	260 (76,5)	731 (71,0)

La prévalence du petit poids de naissance était de 29%.

Les petits poids de naissance étaient plus fréquents dans les groupes chloroquine avec 30,1% pour le groupe CQ et 33,5% pour le groupe CQ/CQ que dans le groupe SP/SP (23,5%). La différence était statistiquement significative entre les groupes CQ, CQ/CQ et le groupe SP/SP (Chi²=8,46 ; p=0,014).

7-2-4-5 Prématurés.

Tableau XXIII : Comparaison des groupes par rapport à la prématurité.

Prématurés	CQ <i>n1=355</i>	CQ/CQ <i>n2=333</i>	SP/SP <i>n3=339</i>	Total <i>N=1027</i>
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Oui	8 (2,3)	23 (6,9)	9 (2,7)	40 (3,9)
Non	347 (97,7)	310 (93,1)	330 (97,3)	987 (96,1)

La prévalence des prématurés était de 3,9%.

Les cas de prématurité étaient plus fréquents dans le groupe CQ/CQ avec 6,9% que dans les groupes CQ et SP/SP avec respectivement 2,3% et 2,7%. La différence était statistiquement significative entre les groupes CQ, SP/SP et le groupe CQ/CQ (Chi2=12,02 ; p=0,0024).

7-2-4-6 Mort-nés.

Tableau XXIV : Comparaison des groupes par rapport aux mort-nés.

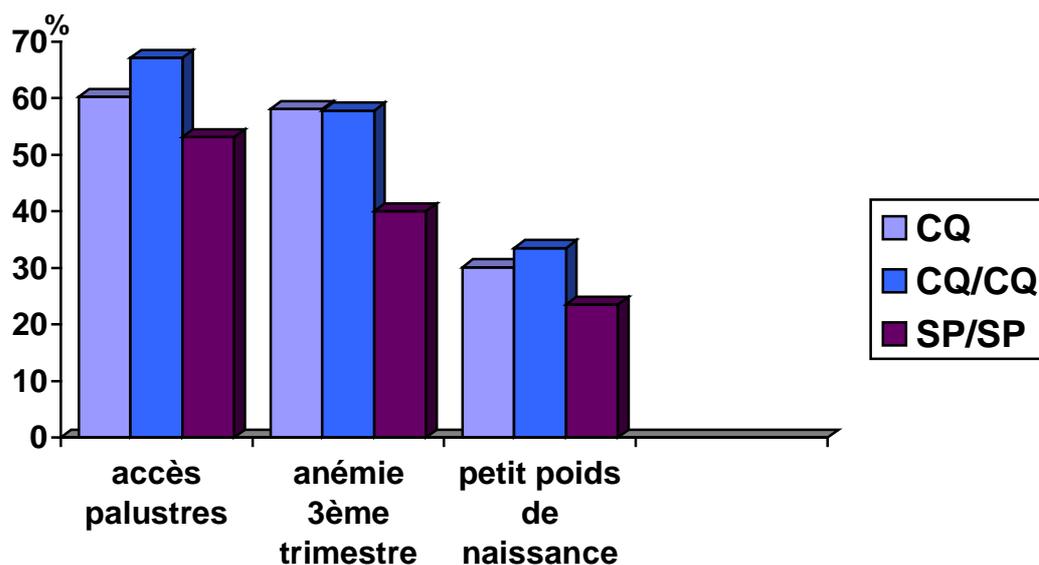
Mort-nés	CQ <i>n1=366</i> <i>n (%)</i>	CQ/CQ <i>n2=352</i> <i>n (%)</i>	SP/SP <i>n3=359</i> <i>n (%)</i>	Total <i>N=1077</i> <i>n (%)</i>
Oui	9 (2,5)	12 (3,4)	18 (5,0)	39 (3,6)
Non	357 (97,6)	340 (96,6)	341 (95,0)	1038 (96,4)

La prévalence des mort-nés était de 3,6%. La différence statistique n'était pas significative entre les trois groupes de traitement pour ce paramètre (Chi2=3,46 ; p=0,17).

Tableau XXV : Récapitulatif d'efficacité clinique des schémas.

Groupe de traitement	nombre des cas d'accès palustres <i>N=284</i> <i>n (%)</i>	anémie au 3 ^{ème} trimestre <i>N=552</i> <i>n (%)</i>	nombre de bébés au poids insuffisant <i>N=299</i> <i>n (%)</i>
CQ	103 (60,2)	208 (58,1)	107 (30,1)
CQ/CQ	105 (67,1)	202 (57,8)	112 (33,5)
SP/SP	76 (54,1)	142 (40)	80 (23,5)
Valeur de p	0,05	0,000001	0,014

Graphique 2 : Distribution des paramètres cliniques suivant les groupes de traitement.



Nous constatons que le groupe SP/SP a une plus grande efficacité que les groupes CQ et CQ/CQ sur la prévalence des accès palustres, de l'anémie et du petit poids de naissance. Par contre les groupes CQ et CQ/CQ ont une efficacité comparable.

7-2-5 Etude des effets adverses des médicaments utilisés.

7-2-5-1 Chez les femmes.

Tableau XXVI a : Répartition des femmes selon les effets adverses des médicaments utilisés entre les groupes de traitement.

Effets adverses	CQ <i>n=387</i>	CQ/CQ <i>n=381</i>	SP/SP <i>n=387</i>
Nausées	2	0	1
Vomissements	7	9	1
Vertiges	2	0	0
Troubles de la vision	0	0	0

Prurit	5	3	3
Rash	1	0	0
Réactions cutanées sévères	0	0	0

Nous n'avons observé aucun cas de troubles de la vision ou de réactions cutanées sévères. Il n'existe aucune différence statistique significative entre les groupes de traitement concernant les différentes variables ($p>0,05$).

7-2-5-2 Chez les nouveau-nés.

Tableau XXVI b : Répartition des enfants selon les manifestations cliniques dans les groupes de traitement au 3ème jour de la vie.

Manifestations cliniques	CQ <i>n=361</i>	CQ/CQ <i>n=331</i>	SP/SP <i>n=339</i>
Ictère	7	7	2
Fièvre	4	8	6
Toux	2	1	2
Rash	2	1	1
Infections de la peau	7	4	1
Infections des yeux	25	28	19
Vomissements	2	1	3
Mortalité néonatale	4	7	5

Les symptômes les plus fréquents étaient : les infections oculaires (72 cas), la fièvre (18 cas) et l'ictère (16 cas). Nous n'avons pas observé de différence statistique significative entre les groupes pour l'ensemble des manifestations cliniques étudiées ($p>0,05$).

Tableau XXVI c : Répartition des enfants selon les manifestations cliniques dans les groupes au 1^{er} mois de la vie.

Manifestations cliniques	CQ <i>n=351</i>	CQ/CQ <i>n=316</i>	SP/SP <i>n=328</i>
Ictère	1	0	1

Fièvre	31	35	39
Toux	64	64	73
Rash	2	1	2
Infections de la peau	4	8	12
Infections des yeux	22	23	17
Vomissements	12	14	9
Mortalité néonatale	8	12	7

Les cas de fièvre (105 cas), de toux (201 cas), d'infection de la peau (62 cas) et de vomissement (35 cas) étaient les plus représentés. Il n'existe aucune différence statistique significative entre les groupes quant à ces différentes manifestations ($p > 0,05$).

7-2-6 Influence de la gestité sur quelques paramètres mesurés chez les femmes.

Tableau XXVII : Répartition du taux de perdues de vue par groupe selon la gestité.

	primigestes			secondigestes		
	<i>n</i>	<i>cas</i>	%+	<i>n</i>	<i>cas</i>	%+
CQ	235	9	3,8	158	2	1,3
CQ/CQ	249	13	5,2	138	8	5,8

SP/SP	244	7	2,9	146	7	4,8
Total	728	29	4,0	442	17	3,8

%+ = proportion des cas

Nous avons perdu de vue 4,0% des primigestes contre 3,8% des secondigestes. Il n'existait pas de différence significative entre des taux de perdues de vue par rapport à la gestité (Chi2=0,01 ; p=0,90).

Tableau XXVIII : Répartition des accès palustres par groupe de traitement selon la gestité.

	primigestes			secondigestes		
	n	cas	%+	n	cas	%+
CQ	103	73	70,9	68	30	44,1
CQ/CQ	103	75	72,8	52	30	57,7
SP/SP	89	51	57,3	51	25	49,0
Total	295	199	67,5	171	85	49,7

La proportion des accès palustres était de 67,5% et de 49,7% respectivement chez les primigestes et les secondigestes. La différence était statistiquement significative (Chi2=14,33 ; p=0,0001).

Par ailleurs, chez les primigestes la survenue des accès palustres était significativement plus fréquente pour les groupes CQ, CQ/CQ que pour le groupe SP/SP (Chi2=6,07 ; p=0,04), par contre cette différence statistique n'est pas significative entre les trois groupes chez les secondigestes (Chi2=2,19 ; p=0,33).

Tableau XXIX : Répartition des cas d'anémie par groupe de traitement selon la gestité.

	primigestes			secondigestes		
	<i>n</i>	<i>cas</i>	%+	<i>n</i>	<i>cas</i>	%+
CQ	208	125	60,1	150	83	55,3
CQ/CQ	222	134	60,4	127	68	53,5
SP/SP	218	85	39	136	57	41,9
Total	648	344	53,1	413	208	50,4

La proportion des cas d'anémie était de 53,1% chez les primigestes et de 50,4% chez les secondigestes. L'analyse montre qu'il n'existe pas de relation entre la gestité et l'anémie ($\text{Chi}^2=0,82$; $p=0,36$).

Chez les primigestes, il existe une différence hautement significative entre les groupes CQ, CQ/CQ par rapport au groupe SP/SP du point de vue anémie ($\text{Chi}^2=26,21$; $p=0,000002$). Cependant chez les secondigestes la différence était statistique significative entre les trois groupes de traitement ($\text{Chi}^2=5,88$; $p=0,05$).

Tableau XXX : Proportion des fausses couches par groupe de traitement selon la gestité.

	primigestes			secondigestes		
	<i>n</i>	<i>cas</i>	%+	<i>n</i>	<i>cas</i>	%+
CQ	222	6	2,7	154	4	2,6
CQ/CQ	233	5	2,1	125	1	0,8
SP/SP	231	9	3,9	138	1	0,7

Total	686	20	2,9	417	6	1,4
--------------	------------	-----------	------------	------------	----------	------------

La proportion des fausses couches était de 2,9% chez les primigestes et de 1,4% chez les secondigestes. Cette proportion ne variait pas avec la gestité (Chi2=2,46 ; p=0,11). Elle ne variait pas non plus entre les groupes de traitement aussi bien chez les primigestes que chez les secondigestes (p>0,05).

Tableau XXXI : Comparaison des proportions de petit poids de naissance par groupe de traitement selon la gestité.

	primigestes			secondigestes		
	<i>n</i>	<i>cas</i>	%+	<i>n</i>	<i>cas</i>	%+
CQ	211	88	41,7	145	19	13,1
CQ/CQ	216	90	41,7	118	22	18,6
SP/SP	207	65	31,4	133	15	11,3
Total	634	243	38,3	396	56	14,1

La prévalence des petits poids de naissance était de 38,3% chez les primigestes et de 14,1% chez les secondigestes, la proportion du petit poids était significativement plus élevée chez les primigestes (Chi2=69,71 ; p= 10⁻⁶).

Nous avons aussi observé une différence statistiquement significative par rapport au petit poids de naissance entre les groupes thérapeutiques chez les primigestes (Chi2=6,24 ; p=0,04) mais pas chez les secondigestes (Chi2=3,0 ; p=0,22).

Tableau XXXII : Proportion des prématurés par groupe de traitement selon la gestité.

	primigestes			secondigestes		
	<i>n</i>	<i>cas</i>	%+	<i>n</i>	<i>cas</i>	%+

CQ	210	7	3,3	145	1	0,7
CQ/CQ	216	16	7,4	117	7	6,0
SP/SP	206	5	2,4	133	4	3,0
Total	632	28	4,4	395	12	3,0

La proportion des cas de prématuré était de 4,4% chez les primigestes et de 3,0% chez les secondigestes. Cette proportion ne variait pas selon la gestité (Chi2=1,26 ; p=0,26).

Par ailleurs nous avons observé une différence statistique significative entre les groupes de traitement aussi bien chez les primigestes (Chi2=6,10 ; p=0,04) que chez les secondigestes (Chi2=6,16 ; p=0,04).

Tableau XXXIII : Proportion des mort-nés par groupe de traitement selon la gestité.

	primigestes			secondigestes		
	<i>n</i>	<i>cas</i>	%+	<i>n</i>	<i>cas</i>	%+
CQ	216	5	2,3	150	4	2,7
CQ/CQ	228	8	3,5	124	4	3,2
SP/SP	222	14	6,3	137	4	2,9

Total	666	27	4,1	411	12	2,9
--------------	------------	-----------	------------	------------	-----------	------------

La proportion des cas de mort-nés était de 4,1% chez les primigestes et de 2,9% chez les secondigestes. Nous n'avons pas observé de relation entre la survenue des mort-nés et la gestité (Chi2=0,94 ; p=0,33).

Les groupes de traitement étaient comparables chez les primigestes et chez les secondigestes quant à la survenue des mort-nés (p>0,05).

7-3 Plaintes courantes chez les femmes.

Les affections ont été identifiées à partir des diagnostics de présomption qui étaient basés sur les prescriptions faites par nous même à partir des plaintes des patientes. A la première consultation (inclusion), 11,44% (135 /1180) des femmes ont reçu une prescription de médicaments. Les diagnostics présomptifs ont été :

- les vulvo-vaginites isolées 8,5% (10 /135),
- les infections urinaires associées aux vulvo-vaginites 15,3% (18 /135),
- les troubles gastriques 27,1% (32 /135),
- les affections respiratoires 31,4% (37 /135),
- les céphalées 17,8% (21 /135).

Au cours de suivi:

Tableau XXXIV : Répartition des plaintes courantes chez les femmes entre les groupes de traitement au cours du suivi.

	infections urinaires <i>n1=84</i> <i>n (%)</i>	vulvo- vaginites <i>n2=32</i> <i>n (%)</i>	céphalées isolées <i>n3=110</i> <i>n (%)</i>	troubles gastriques <i>n4=56</i> <i>n (%)</i>	affections respiratoires <i>n5=103</i> <i>n (%)</i>	Total <i>N=385</i> <i>n (%)</i>
CQ	25 (20,7)	9 (7,4)	32 (26,4)	17 (14,0)	38 (31,4)	121 (31,4)

CQ/CQ	30 (22,9)	9 (6,9)	44 (33,6)	20 (15,3)	28 (21,4)	131 (34,1)
SP/SP	29 (21,8)	14 (10,5)	34 (25,6)	19 (14,3)	37 (27,8)	133 (34,5)

Les céphalées isolées étaient plus courantes (28,6%) que les autres affections. L'analyse de ce tableau montre qu'il n'existait aucune différence statistique entre les trois groupes de traitement en considérant les affections sus citées ($p > 0,05$).

7-4 Coût des schémas appliqués.

Les prix sont ceux appliqués dans les centres d'achats autorisés au Mali et utilisés couramment par les patientes. Il s'agit des dépôts de médicaments des CSCOM, des centres de santé de commune et les pharmacies privées.

Le coût des schémas était estimé:

-Pour le groupe CQ :

A l'inclusion : le traitement curatif : il a duré 3 jours au cours desquels en moyen 15 comprimés de chloroquine dosée à 100 mg étaient administrés. Le prix unitaire d'un comprimé étant de 10^F CFA, alors le traitement a coûté 150^F CFA en moyenne pour chaque femme.

Le suivi : la durée moyenne d'un suivi a été de 18 semaines. Toutes les semaines 3 comprimés de chloroquine étaient administrés, cela a coûté 30^F CFA. En 18 semaines, chaque femme aurait consommé $18 \times 3 = 54$ comprimés. Le coût du traitement pendant les 18 semaines a coûté $54 \times 10 = 540^F$ CFA.

La prise en charge d'antipaludique peut être estimée à $540 + 150 = 690^F$ FCA.

-Pour le groupe CQ/CQ : 15 comprimés de chloroquine dosée à 100 mg par dose curative, soit 30 comprimés par femme suivie. Cela a coûté 300^F CFA.

-Pour le groupe SP/SP : la dose curative de sulfadoxine-pyriméthamine (3 comprimés) en moyenne a coûté 90^F CFA. Les deux doses par femme suivie ont coûté 180^F CFA.

8. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.

Notre étude s'inscrit dans l'optique d'une contribution à la réflexion sur la problématique de la prise en charge efficace du paludisme chez les femmes enceintes au Mali. Elle vise à proposer un schéma à la fois efficace et moins onéreux pouvant servir d'alternative au schéma actuel en raison de la mauvaise observance de ce schéma et de l'émergence de la chloroquino-résistance. L'étude a

eu pour objectif principal de comparer l'efficacité clinique de trois schémas de traitement antipaludique à visée prophylactique chez les femmes (primigestes et secondigestes) au Mali.

Elle a été menée en milieu sahélien dans la région de Mopti sur une période de 3 ans, mars 1998 à mars 2001. Elle nous a permis de constituer trois groupes de femmes similaires quant à la quasi-totalité des caractéristiques étudiées à l'inclusion.

La taille de notre échantillon a été de 1180 femmes parmi lesquelles 785 ont été traitées à la chloroquine (396 pour le groupe CQ et 389 pour le groupe CQ/CQ) et 395 à la sulfadoxine-pyriméthamine (groupe SP/SP).

8-1 Taux de perdues de vue.

Au cours du suivi, 4,7% (56 /1180) des femmes ont quitté l'étude pour diverses raisons : parmi celles-ci, 35 femmes ont voyagé et 5 femmes ont refusé de venir au rendez-vous par manque de coopération. Nous avons éliminé 16 femmes pour inéligibilité (erreur de diagnostic de la grossesse, indiscipline et prurit).

Les trois groupes de traitement étaient comparables sur l'ensemble des caractéristiques étudiées ($p>0,05$).

8-2 Facteurs épidémiologiques.

8-2-1 Facteurs socio-économiques.

La grande majorité des femmes était des ménagères 84,5% (998 /1180). Plus de 64% des femmes étaient mariées à des agriculteurs. Il n'existait pas de différence statistique significative entre les trois groupes de traitement du point de vue de leur profession, ni de celle de leurs conjoints ($p>0,05$).

Par rapport au type d'habitat, 89% des femmes vivaient dans des maisons en banco. Il n'existait pas de différence statistique significative entre les trois groupes de traitement ($p=0,95$).

Plusieurs études attestent que les femmes enceintes les plus vulnérables au paludisme sont celles à conditions socio-économiques basses vivant en zone semi-urbaine avec un niveau d'éducation bas et une mauvaise hygiène maternelle et

infantile [6,63]. Le pourcentage d'impaludation chez les femmes à niveau socio-économique très bas est de 63,2% contre 41,3% de celles de niveau socio-économique élevé. Kouma avait eu 41,9% contre 9,8% [63].

8-2-2 Facteurs socio-démographiques.

Dans notre échantillon, la grande majorité des femmes n'était pas scolarisée soit 70,2%. Toutefois le niveau de scolarisation des femmes était comparable dans les trois groupes de traitement. La prédominance des femmes non scolarisées dans notre échantillon est un phénomène relativement fréquent au Mali [27,58,61,76].

L'âge moyen des femmes était de 19 ans (Ecart type = 3,2) ; l'âge minimum était de 15 ans et l'âge maximum 40 ans. Les femmes âgées de 15-19 ans étaient plus fréquentes (59,7%). Cela pouvait s'expliquer par le fait que notre échantillon était constitué uniquement par des primigestes et des secondigestes. L'âge était un facteur favorisant la survenue du paludisme chez les femmes. Le groupe d'âge 15-19 ans était le plus touché. L'âge constituait donc un facteur de risque quant à la survenue du paludisme chez les femmes. Nos résultats sont comparables à ceux de Bougoula-Hameau dans la région de Sikasso où l'âge 15-21 ans était le groupe le plus touché par l'infection palustre [27]. Par ailleurs nos résultats sont différents de ceux de Bah [6], Bohoussou [9], Kouma [63] et de Haidara [58]. Plusieurs études ont montré que les femmes enceintes moins de 20 ans sont des femmes à risque, qui n'ont pas assez d'immunité, leur croissance n'est pas terminée, en plus la grossesse entraîne une baisse d'immunité par suite des perturbations hormonales.

L'impaludation pendant la grossesse est plus fréquente chez les femmes plus jeunes, et surtout chez les primigestes (64,6%), voire les secondigestes (48,3%). Nos résultats sont comparables à ceux de Hawa qui a trouvé que les primigestes (53,84%) sont plus touchées par le paludisme que les secondigestes (33,33%) voire les tercigestes (17,04%) [27].

Par contre nos résultats sont différents de ceux de Haidara qui a indexé les multipares avec 25% comme plus atteintes que les paucipares avec 0% à l'hôpital Gabriel Touré [58]. Pour certains auteurs, en zone d'endémie, la grossesse

s'accompagne chez la mère d'une diminution de l'immunité acquise, particulièrement chez les primigestes, entraînant une augmentation de l'intensité et de la fréquence de la parasitémie [13].

Les premières grossesses réactivent davantage le paludisme que les grossesses ultérieures [2,9,13,45,63,82].

La parité constitue un facteur de confusion potentiel dans la relation entre paludisme et anémie pendant la grossesse. Il existe en effet une forte association négative entre la parité et l'anémie d'une part et d'autre part entre la parité et le paludisme, celui-ci étant plus fréquente et plus sévère chez les primipares [27].

8-3 Techniques utilisées.

La goutte épaisse est l'examen de choix dans le diagnostic du paludisme. C'est un examen facile à réaliser moins cher mais le temps de séchage est assez long, donc elle n'est pas une technique d'urgence. En plus la goutte épaisse peut être négative alors que le malade est parasité.

Il y a toujours une insuffisance des indicateurs cliniques de l'infection paludique. Les indicateurs disponibles sont soit trop sensibles et non spécifiques pour une infection récente (par exemple la sérologie), soit trop peu sensibles (par exemple la parasitémie). La fièvre n'est pas un bon critère de diagnostic du paludisme chez la femme enceinte. Le paludisme de la femme enceinte est généralement asymptomatique [27].

Le dosage de l'hémoglobine par la technique de l'Hemocue est une technique rapide dans l'évaluation de l'anémie. Cette technique est facilement réalisable dans les conditions de terrain. Elle ne permet pas de faire une classification hématologique de l'anémie.

En plus d'un système de suivi et de supervision, nous avons utilisé deux tests d'urines pour vérifier l'observance des femmes aux différentes drogues : le test de Sakers Salomon pour la chloroquine et celui de la sulfadoxine. Ces tests étaient appliqués à l'inclusion, à la seconde dose et à l'accouchement chez toutes les femmes. Ils nous ont permis de contrôler la consommation anormale des drogues. Le choix du test de Sakers Salomon et celui de la sulfadoxine utilisés pour

détecter les antipaludiques bien que n'étant pas spécifiques ont l'avantage d'être sensibles et facilement applicables sur le terrain [75].

8-4 Fièvre et traitement antipaludéen.

Nous avons observé que sur 684 femmes porteuses de *Plasmodium* seulement 94 femmes étaient fébriles (8%) à l'inclusion. Nous ne pouvons pas dire que cette fièvre était liée au portage de *Plasmodium*. Haidara et Kouma avaient eu respectivement 55% et 35,45% [58,63]. Tous ces résultats démontraient que la fièvre seule n'était pas suffisante pour le diagnostic du paludisme chez la femme enceinte.

La fièvre, en milieu tropical et surtout chez la femme enceinte peut avoir plusieurs causes. Les infections urinaires hautes et/ou gynécologiques assez fréquentes chez la femme enceinte peuvent être génératrices de fièvre.

Au Mali, dans la région de Sikasso une étude menée en 1983 chez des enfants de 1 à 12 ans a montré que même une forte parasitémie ne provoque pas directement la fièvre, mais doit être considérée comme un indicateur qui augmente la probabilité d'avoir la fièvre due au paludisme [43].

A l'inclusion 41,4% des femmes avaient eu au moins un épisode de fièvre. Les groupes de traitement étaient comparables du point de vue antécédent de fièvre ($p=0,90$). Parmi celles-ci 20,5% déclaraient avoir pris des médicaments. La chloroquine était le médicament le plus utilisé (70,5% contre 5,5% des femmes qui avaient utilisé la sulfadoxine). Cela montre qu'avant notre arrivée les femmes utilisaient déjà la sulfadoxine.

La prise d'antipaludiques ne variait pas de façon significative au moment de l'inclusion des femmes ($p=0,45$).

Le test de Sackers Salomon a montré que 32% des femmes avaient utilisé la chloroquine. Celui de la sulfadoxine a montré que 14,8% des femmes avaient utilisé la sulfadoxine avant l'inclusion. Ces tests ne sont pas toutefois spécifiques cause pour la quelle nous n'étions pas surpris. Il n'existe par ailleurs aucune différence statistique significative entre les groupes de traitement du point de vue utilisation des antipaludiques ($p>0,05$).

8-5 Anémie.

La prévalence de l'anémie chez les femmes de notre échantillon était de 78,5% à l'inclusion. Les trois groupes de traitement étaient comparables ($\text{Chi}^2=0,90$; $p=0,63$). Cependant dans le groupe des paludéennes, 64,8% souffraient de l'anémie. Cette prévalence était également liée à une faible gestité et au jeune âge. Nos résultats sont comparables à ceux de Hawa qui avait trouvé que la prévalence de l'anémie était liée à la faible parité et au jeune âge en particulier durant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse [27].

Le paludisme est la première cause d'anémie chez la femme enceinte en zone tropicale [13,46,47,60,71,87,102]. Cette anémie hémolytique est normochrome et normocytaire [89]. Elle apparaît toujours au deuxième trimestre de la grossesse. Les taux d'hémoglobine et de transferrine sont plus faibles chez les femmes avec une goutte épaisse positive après accouchement [88].

Les femmes enceintes en particulier les primigestes, ont une tendance accrue à développer une hémolyse due au paludisme en raison d'une baisse physiologique de l'immunité à médiation cellulaire [45].

La prévalence de l'anémie dans notre échantillon est plus élevée que celle rencontrée à Sabalibougou (40%) [61], (23,4%) [76] en zone péri-urbaine de Bamako chez les femmes enceintes toute parité confondue ; Haidara avec 58,3% [58] et Bah avec 35,41% [6]. Le taux élevé de l'anémie pourrait s'expliquer par la faible parité et le jeune âge des femmes de notre échantillon.

Dans notre étude, nous avons trouvé une relation statistique hautement significative entre l'anémie chez les femmes et l'indice plasmodique ($\text{Chi}^2=75,92$; $p=0,0000000$). Ce résultat ne concorde pas avec ceux observés à Sikasso et à Sabalibougou. Ils ont expliqué ce phénomène par le caractère fugace de la parasitémie, alors que l'anémie qui en résulterait peut persister après la disparition des parasites dans le sang périphérique. En fin d'une crise palustre ou de l'administration d'un traitement antipaludéen, il est possible d'observer une hématoците très basse sans pouvoir détecter de parasites [14].

De même cette absence de liaison peut s'expliquer par l'association au paludisme d'autres affections génératrices d'anémie. Il ne faut pas oublier la place de l'anémie par hydrémie physiologique de la grossesse aggravée par le paludisme. Bandiagara et Koro sont des zones tropicales chaudes, la présence d'autres parasitoses comme l'ankylostomiase, les schistosomiasis en dehors du paludisme ne sont pas à exclure dans la survenue de l'anémie.

Dans cette optique nous avons examiné les selles et les urines d'un échantillon de 200 femmes. Sur 164 selles et urines examinées nous avons enregistré 45 cas de portages des œufs de schistosomiasis (27%). Par ailleurs nous n'avons pas trouvé de relation entre le portage des œufs de schistosomiasis et l'anémie chez les femmes. Cette relation est démontrée par d'autres auteurs [48].

Les parasitoses intestinales *Ankylostoma duodénale* et dans une moindre mesure, *Necator americanus* interviennent dans l'anémie de la grossesse en Zambie et en Tanzanie [90]. En Afrique beaucoup d'auteurs attribuent l'anémie à une anémie carencielle [1,30,77,90,93].

Les femmes en âge de procréer sont toutes particulièrement exposées aux risques d'anémie. Une femme en bonne santé perd environ 40 ml de sang chaque mois. Ceci équivaut à une perte quotidienne de fer de 0,6 mg. Chez une petite proportion de femmes, les pertes en fer menstruelles sont beaucoup plus élevées. Les dispositifs intra-utérins augmentent les pertes menstruelles moyennes ce qui entraîne une élévation de déperdition quotidienne de fer par menstruation de 0,8 à 1,5 mg [90]. Sidibé trouve que 58,4% des femmes enceintes sont anémiées au Mali dont 25% sont d'origine carencielle [93]. Son enquête s'est déroulée uniquement en saison sèche où il y avait moins de cas de paludisme par rapport à la saison des pluies.

Sur le plan nutritionnel, il semble logique que des niveaux plus élevés de fer et d'acide folique rendent une femme plus forte et, par conséquent, préviennent l'infection paludéenne. Des études antérieures ont soulevé certaines préoccupations, indiquant que la supplémentation en fer pouvait augmenter le risque de contracter le paludisme mais des études plus récentes indiquent que des niveaux normaux de supplémentation en micro-nutriments n'augmentent pas les

taux de paludisme chez les femmes enceintes (à l'exception de celles avec trait drépanocytaire) [20].

La région de Mopti constitue une zone où le revenu est faible, dans cet ordre d'idée nous pouvons dire que la part de l'anémie nutritionnelle dans cette zone est grande.

L'anémie due aux hémoglobinopathies peut être soulignée car nous n'avons pas cherché les autres causes d'anémie de la grossesse. L'hétérozygotie pour l'hémoglobine S ne semblait pas jouer de rôle dans le développement de l'anémie maternelle, ni dans la fréquence de la goutte épaisse selon certains auteurs [88,102].

Mais la présence des accès palustres chez la femme enceinte, la réduction du taux de prévalence de l'anémie chez les femmes enceintes par la chimioprophylaxie nous permettent de conclure que le paludisme est responsable de l'anémie chez la femme enceinte ou en tout cas la principale cause dans cette zone.

Plusieurs études ont montré une association importante entre le paludisme et l'anémie au cours de la grossesse [60,71,102]. Il existe une relation entre l'anémie exprimée par le taux d'hémoglobine et la présence d'anticorps antipalustres [35,44,54,].

Kouma a trouvé que toutes les femmes qui accouchaient et qui avaient une goutte épaisse positive étaient cliniquement anémiées mais il n'avait pas fait d'examen biologique pour confirmer l'anémie [63].

Nous pouvons conclure que le paludisme joue un grand rôle dans l'anémie de la femme en âge de procréer en milieu tropical bien que cette anémie soit d'origine multifactorielle nuancée chez les paucigestes.

8-6. Petit poids de naissance.

La proportion de nouveau-nés de poids insuffisant a été retenue par l'OMS, à la 34e Assemblée Mondiale de la Santé, comme l'un des indicateurs de l'état d'avancement des stratégies de santé dans les pays du tiers monde. L'insuffisance pondérale à la naissance a été définie comme correspondant à un poids inférieur à

2500 g, en considérant deux catégories de poids de naissance : normal quand il est à plus de 2500 g, et faible quand il est à moins de 2500 g.

Les principaux facteurs causant un faible poids de naissance sont la parité de la mère, son état nutritionnel, l'anémie et le paludisme [87]. Il est difficile de dire quelle est la part jouée par chacun de ces facteurs. L'hypotrophie foetale d'une mère impaludée est très fréquente [10], en moyenne 150 à 200 g [59], 566 g [21] de moins que le poids normal. Une conséquence fréquente du paludisme dans la grossesse est le petit poids de naissance [70].

Dans notre étude il existe une relation significative entre la faible gestité et le petit poids de naissance ($\chi^2=69,71$; $p=10^{-6}$). Nos résultats sont comparables à ceux de Hawa [27], concordent avec ceux de Reinhardt [87] qui trouvent que les mères primipares donnaient des bébés de poids de naissance moyen plus bas. Nous n'avons pas trouvé de relation entre le petit poids de naissance et l'anémie maternelle ($\chi^2=0,59$; $p=0,28$).

Par ailleurs l'anémie maternelle, grave, augmente le risque de faible poids de naissance chez l'enfant chaque diminution de 2% de l'hématocrite, le poids de naissance diminue de 100 g en moyenne [15].

D'autres facteurs pourraient probablement jouer un rôle important sur les faibles poids de naissance comme les infections d'origine bactérienne ou virale, les travaux agricoles et d'autres activités physiques des femmes.

8-7 Impact de la chimioprophylaxie sur l'anémie et le petit poids de naissance.

La meilleure démonstration du rôle étiologique du paludisme dans diverses complications telles que l'anémie et le petit poids de naissance, consiste à démontrer l'effet bénéfique de la prévention du paludisme sur ces paramètres.

La chimioprophylaxie a eu un impact important sur l'anémie chez la femme car cette anémie qui affectait 78,5% avant intervention est réduite à 52%.

La chimioprophylaxie antipaludique plus l'administration de fer et l'acide folique pendant la grossesse est une bonne stratégie de prévention de l'anémie de la grossesse. Elle diminue la prévalence de l'anémie de la grossesse. Beaucoup

d'auteurs ont montré que la chimioprophylaxie a un impact important sur l'anémie de la grossesse [27,58,61,76].

Brahin a démontré que l'infection palustre est un facteur de l'anémie chez la femme enceinte en zone d'endémie palustre sans être le seul facteur [15].

La prévalence du petit poids de naissance dans notre étude est de 29% ; celle rencontrée dans l'étude pilote sur 152 femmes non suivies était de 37,1%. Nous pouvons dire que les trois schémas ont eu un impact positif sur le petit poids de naissance.

Hawa a montré un effet positif de la chimioprophylaxie du paludisme sur le poids de naissance chez les nouveau-nés de mère nulli ou primipares ayant suivi une prophylaxie pendant au moins 20 semaines pendant la grossesse [27]. Ceci est confirmé par Greenwood [56].

Cependant à Banfora (Burkina faso) une zone très proche de Sikasso, il a été observé que la prophylaxie par la chloroquine pendant la grossesse n'était pas associée avec une augmentation de la moyenne des petits poids de naissance, ni avec une diminution de la prévalence des petits poids de naissance, malgré un effet net du traitement sur la prévalence des infections placentaires [22]. Cette absence d'effet de la prophylaxie pourrait être due à l'effet prédominant d'autres facteurs sur le petit poids de naissance.

Pour Paluku, il n'est pas nécessaire de formuler la recommandation de chimioprophylaxie en terme de prévention du petit poids de naissance [81].

8-8 Comparaison des schémas appliqués.

8-8-1 Sur les accès palustres.

Nous avons défini un accès palustre comme étant l'association d'une goutte épaisse positive quel que soit la parasitémie et les signes les plus fréquents de l'infection palustre. Fièvre, frissons, céphalées, douleurs articulaires et anorexie sont parmi les signes les plus courants du paludisme. Les cas plus graves sont également accompagnés d'extrême faiblesse, urine foncée, convulsion ou changement de comportements, difficulté à respirer, anémie et ictère.

La prévalence des accès palustres était de 60,7% chez les 466 femmes qui se plaignaient durant l'étude. Nous avons observé une différence statistique significative entre les trois groupes thérapeutiques pour la survenue des accès palustres ($p=0,05$). Il y a eu moins d'accès palustre dans le groupe SP/SP que dans les groupes chloroquine. Par ailleurs nous avons observé une influence statistiquement significative de la gestité par rapport aux accès palustre ($p=0,0002$).

Au cours de notre étude nous avons pu observer des cas de consultations pour fièvre et les gouttes épaisses réalisées par l'équipe de recherche étaient négatives. La quasi-totalité de ces cas de fièvre ont cédé au traitement antibiotique avec un diagnostic présomptif d'infection urinaire.

Par contre sur 272 cas de goutte épaisse positive à l'accouchement, 61% étaient anémiées contre 39% des femmes non anémiées [$\text{Chi}^2=11,7$; $p=0,0006$]. D'autre part l'anémie observée au cours de notre étude serait liée à d'autres causes 49% (anémie physiologique, carences nutritionnelles, jeune âge etc.....).

8-8-2 Sur l'anémie.

La prévalence de l'anémie modérée était de 57% dans le groupe CQ, de 56,4% dans le groupe CQ/CQ et de 39,7% dans le groupe SP/SP.

Cette prévalence n'est pas comparable dans les trois groupes de traitement. La différence était hautement significative entre le groupe SP/SP et les autres groupes de traitement ($p=0,000001$). Nous avons observé plus des cas d'anémie modérée dans les groupes CQ et CQ/CQ que dans le groupe SP/SP. Par contre la prévalence de l'anémie était comparable dans les groupes chloroquine.

Nos résultats sont différents de ceux de Kassambara et de Niangaly qui n'ont trouvé aucune différence entre les différents schémas appliqués par rapport à l'anémie [61,76].

L'anémie grave a subi une réduction significative dans les trois groupes ; elle était comparable entre les trois groupes ($p=0,26$). Ce résultat est différent de celui de Niangaly [76]. Elle trouvait que l'anémie grave était plus élevée dans le groupe SP/SP que dans le groupe CQ/CQ.

Par contre une étude réalisée au Malawi sur des primigestes et des secondigestes a montré après l'administration de deux doses de sulfadoxine-pyriméthamine des niveaux d'hémoglobine plus élevés au moment de l'accouchement avec tous les résultats positifs que cela représentait pour leur bébé [96]. Une autre étude confirme cette hypothèse en montrant des niveaux d'anémie plus élevés dans le groupe placebo avec 81% contre 76% du groupe sulfadoxine-pyriméthamine [18].

Verhoeff trouve que l'administration de deux doses de sulfadoxine-pyriméthamine chez les primigestes et les secondigestes donnait des niveaux d'anémie grave plus bas avec 8,6% qu'une dose mensuelle avec 10% ou une seule dose pour toute la grossesse avec 10% [103]. Cela démontre qu'une seule dose de sulfadoxine-pyriméthamine peut protéger la femme enceinte contre l'anémie grave due au *Plasmodium falciparum*.

Au Kenya, Monica trouvait des niveaux d'anémie plus bas en administrant deux doses de sulfadoxine-pyriméthamine (68%) qu'en traitant les femmes par la sulfadoxine-pyriméthamine lorsqu'elles présentaient des signes en faveur du paludisme avec une goutte épaisse positive (74%) [73].

8-8-3 Sur le poids des nouveau-nés.

Le poids moyen des nouveau-nés à la naissance était de 2692 g chez les femmes sous CQ, 2625 g chez les femmes sous CQ/CQ et 2725 g chez les femmes sous SP/SP. Le poids moyen était supérieur à 2500 g et n'était pas comparable entre les trois groupes de traitement ($p=0,006$).

Nos résultats sont différents de ceux de Kassambara et de Niangaly [61,76]. Par ailleurs la prévalence du petits poids de naissance était de 29% et n'était comparable entre les trois groupes ($p=0,014$). La prévalence du petit poids de naissance de notre échantillon était largement supérieure à ceux de Niangaly (18,1%) [76], de Monica (10,2%) au Kenya [73] et de Linda (19,6%) [67]. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que dans l'étude de Niangaly les femmes étaient de toute parité confondue avec un petit échantillon, dans l'étude de Monica les schémas étaient différents et dans l'étude de Linda, l'échantillon était petit. Nous avons enregistré moins de petits poids à la naissance dans le groupe

SP/SP que dans les autres groupes. Ce bénéfice porté sur le groupe SP/SP était démontré par Linda [67]. Ce qui nous a amené à dire que le protocole de traitement le plus efficace du paludisme est celui suivi par les deux doses de sulfadoxine-pyriméthamine. Nous avons constaté que le traitement intermittent de sulfadoxine-pyriméthamine favorisait de longues périodes où le placenta n'était pas infecté source indirecte de petits poids de naissance. Par ailleurs nous avons observé une relation hautement significative entre le petit poids de naissance et la gestité ($p=0,000000$).

Stephen a montré que les femmes enceintes (primi et secondigestes) ayant reçu deux doses de sulfadoxine-pyriméthamine avaient 20-25% en moins de bébés de poids insuffisant que les femmes qui n'avaient pas pris la sulfadoxine-pyriméthamine [96].

Verhoeff trouvait une différence statistiquement significative sur le petit poids de naissance en administrant deux doses de sulfadoxine-pyriméthamine (13,5%) qu'une seule dose de sulfadoxine-pyriméthamine (33,9%) [103].

8-8-4 Sur la proportion de fausses couches et de mort-nés.

La relation fausses couches, mort-nés et paludisme est probablement due à la présence de parasites dans le placenta et au blocage subséquent des nutriments passant de la mère au fœtus [20]. Elle pouvait être due à une fièvre élevée ou à une insuffisance d'oxygène arrivant au bébé suite à l'anémie maternelle.

La prévalence des fausses couches et des mortinaissances était respectivement de 2,4% et de 3,6%. Nous n'avons pas observé de différence significative du point de vue fausses couches ($p=0,58$) ni des cas de mort-né ($p=0,17$) entre les trois groupes de traitement. D'autre part la différence n'était pas significative entre la gestité et les cas de fausses couches ni entre la gestité et les cas de mort-nés ($p>0,05$).

La prévalence des prématurés était de 3,9%. Il existe une différence statistiquement significative entre les groupes du point de vue de la prématurité ($p=0,0024$). Il y a plus des cas de prématurité dans le groupe CQ/CQ que les groupes CQ et SP/SP. Par contre nous n'avons pas observé de différence entre la gestité et la proportion des prématurés ($p=0,26$).

8-8-5 Sur les effets adverses des médicaments utilisés.

-**Chez la mère:** Nous n'avons pas observé de différence statistique entre les trois groupes de traitement à la survenue de nausées, vomissements, rash, prurit et d'asthénie ($p>0,05$). Par ailleurs nous n'avons pas enregistré des cas des réactions cutanées sévères et des troubles de la vision.

-**Chez le nouveau-né:** Nous avons enregistré 7 cas d'ictère dans les groupes CQ, CQ/CQ chacun et 2 cas d'ictère dans le groupe SP/SP. La différence n'était pas statistiquement significative entre les trois groupes. Signalons que les cas d'ictère observés au 3^{ème} jour de la visite étaient des cas physiologiques (bénins), mais nous avons enregistré 2 cas au 33^{ème} jour de suivi sans symptômes associés.

8-8-6 Sur les décès maternels et néonataux.

Le paludisme est un facteur de mortalité à la fois maternelle et foetale. Là encore, le déficit est plus important chez les primipares [59]. Cinq femmes étaient décédées au cours du suivi dont trois du groupe CQ/CQ et deux du groupe SP/SP soit 0,4%. Parmi celles ci, une femme était décédée au cours du travail, une au cours de l'évacuation et trois dans les suites de couches.

Dans les suites de couches une femme était décédée par suite d'éclampsie et les deux autres probablement de septicémie.

Le traitement rapide du paludisme, et mieux sa prévention par une chimioprophylaxie doit permettre d'améliorer le pronostic maternel [9].

Nous n'avons pas observé de différence entre les groupes du point de vue des signes cliniques après un suivi d'un mois chez les enfants au 3^{ème} jour aussi bien qu'au 33^{ème} jour de la visite ($p>0,05$).

La proportion de décès néonataux n'était pas significative entre les trois groupes de traitement ($p>0,05$). Cette proportion était de 1,5% au 3^{ème} jour et 2,7% au 33^{ème} jour.

8-9 Coût des schémas appliqués.

L'évaluation du coût des trois schémas thérapeutiques appliqués a pu être faite.

Le coût du schéma (CQ) a été estimé en moyenne à 690F CFA pour un suivi de 18 semaines. Les deux doses de chloroquine (CQ/CQ) administrées en traitement

curatif à visée prophylactique ont coûté en moyenne 300F CFA et celle de la sulfadoxine-pyriméthamine (SP/SP) à 180F CFA.

Le schéma SP/SP a coûté deux fois moins chère que le schéma CQ/CQ et trois fois moins chère que le schéma CQ.

CONCLUSION

9. CONCLUSION.

Au Mali, le paludisme pose un problème grave de santé publique pour la femme enceinte particulièrement les primigestes voire les secondigestes et le nouveau-né. Cette étude a démontré que l'utilisation de la sulfadoxine-pyriméthamine a réduit de façon significative la fréquence des accès palustres, de l'anémie maternelle et des petits poids de naissance comparée à la chloroquine dans la région de Mopti. Il existe des arguments en faveur de chacun des trois schémas.

D'une part, la sulfadoxine-pyriméthamine est plus efficace que la chloroquine ; elle est facilement administrable et moins chère que cette dernière.

D'autre part la chloroquine est atoxique durant toute la grossesse, utilisée aux doses habituelles. Par ailleurs les schémas (CQ et CQ/CQ) ont une efficacité comparable mais le schéma CQ/CQ est moins chère que le schéma CQ.

Le traitement intermittent de présomption à la sulfadoxine-pyriméthamine et à la chloroquine pourrait être proposé à des fins de prophylaxie en raison de son efficacité clinique.

Nous proposons le schéma CQ/CQ à cause de la mauvaise observance du schéma actuel et en cas de chloroquino-résistance ou de prurit, le choix sera plutôt porté sur la sulfadoxine-pyriméthamine tout en prohibant sa prescription au 1^{er} trimestre et au 9^{ème} mois de la grossesse. Toutefois, avant de généraliser leur utilisation, ces résultats devront être confortés par des études similaires dans d'autres zones du pays présentant des faciès épidémiologiques différents.

RECOMMANDATIONS

10. RECOMMANDATIONS :

La grossesse, un état physiologique particulier exposant un nombre élevé de femmes aux effets du paludisme et surtout les premières grossesses méritent une attention particulière. Ainsi au terme de notre étude nous formulons les recommandations suivantes :

-Aux responsables étatiques de décision :

- appuyer les études de recherche d'alternative au schéma actuel de 300 mg de chloroquine par semaine dans un contexte de chloroquino-résistance croissante en vue de garantir une prise en charge efficace du paludisme pendant la grossesse.
- instaurer une surveillance de la chloroquino-résistance, et préconiser la prophylaxie à la sulfadoxine-pyriméthamine à dose curative dans les zones du pays où la chloroquino-résistance *in vivo* dépasse 30%.

-Aux responsables de la santé :

- instaurer une surveillance prénatale comportant un bilan hématologique simple (taux d'hémoglobine) et la recherche systématique d'hématozoaires du paludisme.
- cibler les adolescentes avant la première grossesse pour encourager l'utilisation des services prénatals et autres services de santé.
- améliorer le sort de la femme et de son enfant par une prise en charge rapide de la femme enceinte paludéenne surtout les premières grossesses.
- évaluer la part des parasitoses intestinales (Ankylostome, etc....) dans l'anémie de la grossesse.
- mener une étude multidisciplinaire visant à préciser la place des différentes causes dans la genèse de l'anémie de la grossesse.

-A la population générale :

- prendre conscience de la vulnérabilité de la femme enceinte en conséquence avoir une attention particulière sur sa santé en la faisant bénéficier assez tôt d'une prise en charge prénatale.

11. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

1. Amblard J.

Carence Martiale et Grossesse. A propos d'une enquête menée dans un centre de santé maternelle et infantile de quartier de Niamey (Niger).

Méd Trop, 1990 ; 3 : 287-291.

2. Anagnos D ; Lanoie LO ; Palmieri JR, Ziefer A, Connor D H.

Effects of placenta malaria on mothers and neonates from Zaire.

Z Parasiten Kd, 1986 ; 72 : 57-64.

3. Archibald HM.

Malaria in South-Western and North-Western Nigeria communities.

Bull WHO, 1956 ; 15 : 695-709.

4. Aziz S.

A role of iron and importance of anaemia in obstetrics and gynaecology in developing countries:

Pakistan Med Rev, 1970 ; 4 : 61.

5. B Maubert, D Riche et Ph Deloron.

"An in vitro microassay to assess the ability of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to bind the human syncytiotrophoblast".

American Journal of Reproductive Immunology, 1998 ; 40 : 401-407.

6. Bah MD.

Association paludisme et grossesse : Position actuelle de l'expérience Dakaroise.

Thèse Médecine, Dakar, 1976 ; n°45 P265.

7. Bates I.

Hyperreactive malaria in pregnancy.

Tropical Docteur, 1991 ; 21 : 101-103.

8. Bernard J, Levy JP, Varet B.

Hématologie tome 1 édit Flammarion, Médecine-science, 1976.

9. Bohoussou, Nouhou K, Penali K, Koné M, Anoma M, Djanhan Y, Diby A.
Paludisme et grossesse.

Pub Méd Afr, 1989 ; 100 : 22-28.

10. Boukari BS, Napo-Koura G, Kambatibe N, Kpodzro K, Rabineau (D) et Vovor M.

Le paludisme congénital : considérations cliniques, parasitologiques et histologiques. A propos de 200 observations colligées au CHU de Lomé et à l'hôpital de Kpalimé.

Bull. Soc. Path. Ex, 1991 ; 84 : 448-457.

11. Bourdais A, Monnier A, Lartisien D, Derrier JP, Thomas J.
Insuffisance rénale aiguë provoquée par le paludisme à *Plasmodium falciparum* en fin de grossesse.
Méd Trop, 1978 ; 1 : 35-42.
12. Bourée P.
Maladies Tropicales et grossesse. In : Traité d'obstétrique, sous la direction de Volkaer R, Barrat J, Bossart H, Lewin D, Renaud Reds. Tome 3.
Pathologie Medico-chirurgicale de la grossesse.
Masson. Paris, 1988 ; P289-298.
13. Bourée P, Palies B.
Paludisme et grossesse.
Rev. Fr Gyn. Obs, 1986 ; 10 : 559-562.
14. Bouvier M G.
Le phénomène d'haptoglobulinémie comme indicateur épidémiologique du paludisme.
Thèse Médecine, Genève, 1991.
15. Brabin JB.
Les risques du paludisme pendant la grossesse ;
Santé du Monde magazine de l'OMS, 1991 ; 26.
16. Bricaire F., Danis M., Gentilini M.
Antipaludiques et grossesse, synthèse,
Cahier Santé, 1991 ; 1 : 39-46.
17. Camara F.
Evolution de la chimiosensibilité des souches maliennes de *Plasmodium falciparum* aux Amino-4-Quinoléines de 1985 à 1991.
Thèse Médecine, Bamako, 1991 ; n°41 P80.
18. C E Shulman., E K Dorman, F Cutts, K Kawuondo, J N Bulmer, N Peshu, & K Marsh.
Intermittent sulfadoxine-pyriméthamine to prevent severe anaemia secondary to malaria in pregnancy : a randomised placebo-controlled trial.
Lancet, 1999 ; 353 : 632-636.
19. Chippaux JP, Zohount.T, Sadeler B.C, Massougbody A, Akogbeto M, Josse R.
Evaluation de la chimiosensibilité de Plasmodium falciparum à la chloroquine et à la Mefloquine au Bénin entre 1980-1989.
Bull Soc. Path Ex, 1990 ; 74 : 829-836.

20. Clara Menendez.

Malaria during pregnancy : A priority area of malaria research and control.
Parasitology Today, 1995 ; 11 : 178-183.

21. Correa P, Bah MD, Diallo S, Fall M, Sow A, Ndiaye P.

Paludisme et grossesse : Congrès de la fédération des gynécologues et obstétriciens de langue française.

J Gynécol Obstet biol Report, 1982 ; 11 : 3-42.

22. Cot M, Roisin A, Barro D, Yada A, Verhave J.P, Carnevale P, Breart G.

Effect of chloroquine chemoprophylaxis during pregnancy on birth weight: results of a randomized trial.

Am J Trop Hyg, 1992 ; 46 : 21-27.

23. Coulibaly D.

Epidémiologie clinique du paludisme dans la ville de Bandiagara et niveau de sensibilités de P.falciparum à la chloroquine.

Thèse Médecine, Bamako, 1998 ; n°54 P81.

24. Coulibaly Y.

Epidémiologie du paludisme en milieu péri-urbain de Bamako et essai d'une stratégie de lutte basée sur l'utilisation des supports imprégnés de perméthrine et le traitement systématique des accès fébriles.

Thèse Médecine, Bamako, 1996 ; n°51 P113.

25. Dao H.

Les nouveau-nés de petits poids de naissance devenir immédiat.

Thèse Médecine, Bamako, 1987 ; n°15 P90.

26. DEAP/FMPOS/Bamako.

Amélioration de la mortalité et de la morbidité maternelle et infantile liées au paludisme dans la région de Koulikoro (Etude faite en 1996, rapport 97).

27. Dembélé H.

Paludisme et grossesse, saisonnalité et relations avec anémie et petit poids de naissance à Bougoula-Hameau (Sikasso, Mali) .

Thèse Médecine, Bamako, 1995 ; P91.

28. Dembélé G.

Place du paludisme dans les hospitalisations pédiatriques de l'hôpital Gabriel Touré durant 12 mois, janvier-décembre 1990.

Thèse Médecine, Bamako, 1990 ; n°25 P95.

29. Devi PK.

Observation of anaemia in pregnancy in India Israel Journal of Med Science, 1966 ; 2 : 494.

30. Diallo D, Yvart J, Archambeau M.P, Ducot B ; Diakité S ; Fouré C; Soula G ; Pichart E ; Ctchernia.

Incidence de la carence martiale chez les femmes enceintes au Mali.

Répercussion sur le nouveau-né.

Med'Afr Noire, 1991 ; 38 : 408-412.

31. Diani F.

Evaluation de la situation sanitaire au Mali.

Thèse Pharmacie, Bamako, 1985 ; n°1 P145.

32. Diawara F.

Contribution à l'étude des convulsions fébriles de l'enfant et nourrisson à l'hôpital Gabriel Touré de Bamako.

Thèse Médecine, Bamako, 1988 ; n°7.

33. Dicko A.

Epidémiologie du paludisme dans la région de Mopti en vue de l'élaboration d'un programme régional de lutte.

Thèse Médecine, Bamako, 1995 ; n°19.

34. Diourté Y, Djimé A, Doumbo O K, Coulibaly Y, Dicko A, Diallo M, Diakité M, Cortese J F, Plowe C V.

Pyrimétamine-sulfadoxine efficacy and selection for mutations in *plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase and dihydropteorate synthetase in Mali.

Am J Trop Med Hyg, 1999 ; 60(3) : 475-478.

35. Dompnier J P.

Etude épidémiologique de l'anémie de la grossesse dans deux communautés rurales du Mali.

Thèse Médecine, Marseille, 1976.

36. Doumbo O.

Epidémiologie du paludisme au Mali. Etude de la chloroquino-résistance. Essai de stratégie de contrôle basée sur l'utilisation des rideaux imprégnés de perméthrine associée au traitement systématique des accès fébriles.

Thèse de Doctorat Science Biologiques (Parasitologie, Pathologie, Ecologie), Montpellier, France, 1992.

37. Doumbo O., Ouattara N. I., Koita O., Maharaux A., Touré Y.T., Traoré S.F., Quilici M.

Approche éco-géographique du paludisme en milieu urbain. La ville de Bamako au Mali. *Ecol. Hum*, 1989 ; 8(2,3) : 15.

38. Dreyfus B, Breton-Gorius J, Rochant H, Reyes F, Verart JP.

Hématologie, Flammarion 2^{ème} édition, Paris, 1986 ; P654.

39. Drouin J.
Plasmodium falciparum malaria mimicking autoimmune hemolytic anemia during pregnancy ;
Can Med Ass J, 1985 ; 132 : 265-267.
40. Dubowitz LAS, Dubowitz V, Goldberg C.
Clinical assessment of gestational age in the newborn infant.
J Pediatr, 1970 ; 77 : 1-10.
41. Eduardo (DC), Maurois (P), Vernes (A) :
Physiopathologie du paludisme.
Médecine et Science, 1986 ; 2 ; 6, 322-330.
42. Enquête Démographique et de Santé.
Recensement général de la population et de l'habitat.
Résultats provisoires, Mali, 1995-1996.
43. ENMP.
Evaluation sanitaire des cercles de Kéniéba, Bafoulabé et Kita (région de Kayes, République du Mali).
Rapport final ENMP, 1981 ; P376.
44. Eva Marie.
Stratégie préventive du paludisme.
Santé et Vie, 1992 ; 10 : 23-25.
45. Fleming AF.
Anémie maternelle dans le Nord du Nigéria, causes et solutions :
Forum mondial de la santé, 1987 ; 8 : 365-370.
46. Fleming AF.
Tropical obstetrics and gynecology.1.Anaemi in pregnancy in tropical Africa.
Trans R Soc Trop Méd Hyg, 1989 ; 83 : 441-448.
47. Fleming AF, Ghatoura GBS, Harison KA, Briggs ND, Dunn DT.
The prevention of anaemia in pregnancy in primigravidae in the guinea savanna of Nigeria.
Ann Trop Med Parasitol, 1986 ; 80 : 211-233.
48. FMPOS/DEAP.
Schistosomiasis et Helminthiasis intestinales à Djikoroni-Quartier péri-urbain du district de Bamako, novembre 1998.
49. Fried M & Duffy P E.
Maternal malaria and parasite adhesion.
J Mol Med, 1998 ; 76(3-4) : 162-171.

50. Gazin P., Compaore M. P., Hutin Y., et Molez J. F.
Infection du placenta par les *Plasmodium* en zone d'endémie, les facteurs de risques.
Bull. Soc. Path. Ex, 1994 ; 87 : 97-100.
51. Gazin. P, Robert V. et Carnaval P.
Le paludisme urbain à Bobo-Dioulasso ; les indices paludologiques.
Cah. ORSTOM, Ser. Ent. Méd et Parasito, 1987 ; 15(1) : 27-31.
52. Gaye O, Bahi B, Victorious A, Benga E, Faye O.
Emergence du paludisme chloroquino-résistant à Dakar, Sénégal.
Ann. Soc. Belg. Méd Trop, 1990 ; 70 : 33-37.
53. Gentilini M, Duflo B.
Médecine tropicale, Flammarion 5^{ème} édition.
Médecine Science, 1986.
54. Gilles HM, Lawson JB, Sibelas M, Voller A, Allan N.
Malaria, anaemia and pregnancy.
Ann Trop Med Parasitol, 1969 ; 63 : 245-263.
55. Goullier-Fleuet A, Burnier M, Favier M.
Paludisme pendant la grossesse.
Revue du Gynécologue-Obstétricien, 1990 ; 4 : 4-22.
56. Greenwood BM, Greenwood AM, Snow RW, Byass P, Bennett S, Hatib Njie AB.
The effects of malaria chemoprophylaxis given by traditional birth attendants on the course and outcome of pregnancy.
Trans R Soc Trop Med Hyg, 1989 ; 83 : 589-594.
57. Gysin, J. Pouvelle, B., Fievet, N., Scherf, A. And Leplard, C.
Ex vivo desequestration of Plasmodium-infected erythrocytes from human placenta by chondroitin sulfate A.
Inf Immun, 1999 ; 67 : 596-602.
58. Haidara M.
Paludisme et grossesse dans le service de gynéco-obstétrique de l'hôpital Gabriel Touré.
Thèse Médecine, Bamako, 2000 ; n°84 P68.
59. Hennequin C, Bourée P.
Paludisme de la femme gestante et du nouveau-né.
Bull. Soc. Path. Soc, 1991 ; 84 : 465-470.

- 60. Jelliffe DB, Jelliffe EFP.**
Community nutritional assessment, with special reference to less technically developed countries.
Oxford Med Pub, Oxford, 1989.
- 61. Kassambara M.**
Efficacité chez les femmes enceintes et les nouveau-nés de deux schémas de traitement antipaludique à Bamako.
Mémoire - Diplôme d'Etude Approfondie.
Santé Publique et pays en voie de développement, Bamako, 1998 ; n°213.
- 62. Kodio M.**
Efficacité *in vivo* de trois antipaludiques (Chloroquine, Sulfadoxine-pyriméthamine, Méfloquine) dans le traitement d'accès palustre simple à Koro (Mopti).
Thèse Pharmacie, Bamako, 2000 ; n°44 P98.
- 63. Kouma D.**
Contribution à l'étude de l'association paludisme et grossesse dans le centre de santé de la commune II.
Thèse Médecine, Bamako, 1992 ; n°11 P87.
- 64. Kouriba B.**
Epidémiologie de la chloroquino-résistance au Mali : Intérêt d'un test rapide de détection des souches chloroquino-résistantes de *Plasmodium falciparum* par l'utilisation de l'hydrogène titrée (3H) et le Verapamil.
Thèse Pharmacie, Bamako, 1993 ; n°20.
- 65. Lewis R, Laversen NH, Birnbaum S.**
Malaria associated with pregnancy.
Obstet Gynecol, 1973 ; 42 : 696-700.
- 66. Liljestrand J, Bergstrom S, Birgegard.**
Aneamia of pregnancy in Mozambique.
Trans R Soc Trop Med Hyg, 1986 ; 80 : 249-255.
- 67. Linda J. Schultz, Richard W. Steketee, et al.**
The efficacy of antimalarial regimens containing sulfadoxine-pyrimethamine and/or chloroquine in preventing peripheral and placenta *Plasmodium falciparum* infection among pregnant women in Malawi.
American Journal of Tropical Medicine & Hygiene, 1994 ; 51 : 515-522.
- 68. Majid I.**
Public Health Problems connected with anaemia associated with pregnancy and its control. A survey of 2500 cases.
Medicus Karachi, 1960 ; 21 : 228.

69. Mbanzulu PN, Leng JJ, Kaba S et coll.
Paludisme et grossesse, Situation épidémiologique à Kinshasa (zaïre).
Rev Fr Gynecol Obstet, 1988 ; 83 : 99-103.
70. Mc Gregor IA.
The significance of parasitic infections in term of clinical disease : a personal view.
Parasitology, 1987 ; 94 : S159-S178.
71. Mc Gregor IA, Wilson ME, Billewicz.
Malaria infection of the placenta in the Gambia, West Africa; its incidence and relationship to stillbirth, birthweight and placental weight.
Trans R Soc Trop Med Hyg, 1983 ; 77 : 232-244.
72. Michael P, Vleugels H, Bradin BJ, Wijinand MC, De Ruurd G.
Cortisol and Plasmodium falciparum infection in pregnant women in Kenya.
Trans R Soc Trop Med Hyg, 1989 ; 83 : 173-177.
73. Monica, P. E., Ayisi, J. G., Nahlen, B., Schultz, L. J., Misore, A., Muga, R., Oloo, A. J. & Steketee, R. W.
Efficacy of Sulfadoxine-pyriméthamine for prevention of placental malaria in an area of Kenya with a high prevalence of malaria and human immunodeficiency virus infection.
Am. J. Trop. Med. Hyg, 1998 ; 59(5) : 818-822.
74. Mount D.L, Green MD, Zucker JR, Were JBO, Todd GD.
Field detection of Sulfadoxines in urine: development of a new and sensitive test.
Am J Trop Med Hyg, 1996 ; 55(3) : 250-253.
75. Mount D.L, Nahlen B.L, Patchen L.C., Churchill F.C.
Adaptation of the Sacker-Salomons test : Simple, reliable colometric field Assay for chloroquine and its metabolites in urine.
Bulletin of WHO, 1989 ; 67(3) : 295-300.
76. Niangaly F.
Efficacité de la chloroquine et de la sulfadoxine-pyriméthamine dans la prévention du paludisme au cours de la grossesse en zone péri-urbaine de Bamako (Mali).
Thèse Pharmacie, Bamako, 2001 ; P147.
77. Obi GO, Chukudebelu WO.
The iron status of anaemic pregnant Igbo women in Nigeria.
Trop Geogr Med, 1981 ; 33 : 129-133.

- 78. Organisation Mondiale de la Santé (OMS).**
Principes directeurs pour le diagnostic et le traitement du paludisme en Afrique.
Cahier Technique Afro, 1992 ; 22 : 18.
- 79. OMS.**
Relevé épidémiologique hebdomadaire de l'OMS, 1997 ; 36 : 269-274,
37 : 277-283, 38 : 285-290.
- 80. Otchudiongo, Muberuka, Mutach, Leszczynsky.**
Problèmes posés par le paludisme en obstétrique. A propos de 145 cas.
Afr Méd, 1978 ; 17 : 497-502.
- 81. Paluku K M, Moore M., Gerniers M., Kisi M., Nelson A., Vernon A. et coll.**
Stratégies de chimioprophylaxie du paludisme chez la femme enceinte.
Résultats du traitement curatif mensuel à la chloroquine dans la ville
De Kinshasa.
Bull. Soc Path Ex, 1991 ; 84 : 471-492.
- 82. Patricia Jelliffe E.F.**
Low-Birth Weight and malaria infection of the placenta.
Bull. OMS, 1968 ; 38 : 69-78.
- 83. Philips (RE), Warrel (DA):**
The pathology of severe falciparum malaria.
Parasitology Today, 1986 ; 10 : 271-280.
- 84. P.N. Mbangulu, L Tona, W Nekwei, V Kobota, M Kisilé, M Makengo, T Bakambila, E Mambu.**
Traitement du paludisme de la femme enceinte à Kinshasa (RDC).
Rev.Fr . Gyn-Obst, 1998 ; 93(6) : 433-437.
- 85. R. W Steketee, Wirima JJ, Slutsker, Heymann DL, Breman JG.**
The problem of malaria and malaria control in pregnancy in sub-Saharan Africa.
The American Journal of Trop Med and Hyg, 1996 ; 55 : 2-7.
- 86. Rastogi A K, Joshi P L, Bhattacharya M, Dwivedi S, Singh G, Raj B.**
Resistant falciparum malaria in an endemic area of Allahabad (U.P).
Indian Journal of Malariology, decembre 1991 ; 28(4) : 215-217.
- 87. Reinhardt MC.**
Etiologie du faible poids à la naissance et conséquence pour la santé publique.
Etude dans une maternité à Abidjan (Côte d'Ivoire).
Méd Afr Noire, 1981 ; 28 : 153-163.

- 88. Reinhardt MC.**
Maternal anaemia in Abidjan.
Helv. Pédiat. Acta, 1978 ; 33 : 43-63.
- 89. Rougemont A, Boisson ME, Dompnier JP, Martaresche B, Quilici M, Bayle J, Ardisson JP, Defontaine MC, Delmont J.**
Paludisme et anémie de la grossesse en zone de savane africaine.
Bull Soc Path Exo, 1977 ; 70 : 265-273.
- 90. Royston E.**
La prévalence de l'anémie chez les femmes des pays en développement :
Etude critique des données.
World Health Stat Quart, 1982 ; 35 : 52-91.
- 91. Sangaré M.**
Paludisme et grossesse.
Vie et Santé, 1992 ; 10 : 13-14.
- 92. Seyal NA.**
Anaemia's in pregnancy.
Pakistan journal of Medical research, 1967 ; 6 : 109.
- 93. Sidibé H.**
L'anémie du couple mère-nouveau-né à Bamako. Place de la carence en fer et
en folates (A propos de 219 couples).
Thèse Médecine, Bamako, 1992 ; n°17 P110.
- 94. Snow, R. W., Craig, M., Deichmann, U. and Mrsh, K.**
Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's
non pregnant population.
Bull of WHO, 1999 ; 77(8) : 624-640.
- 95. Sogoba M.**
Paludisme : Epidémiologie, Choroquino-résistance et étude de la réinfection
Après traitement au Fansidar^R dans deux zones d'endémicité différente au
Mali.
Thèse Médecine, Bamako, 1999 ; n°67.
- 96. Stephen J. Rogerson et al.**
Intermittent sulfadoxine-pyriméthamine in pregnancy : Effectiveness against
malaria morbidity in Blantyre, Malawi, in 1997-99.
Trans R Soc Trop Med Hyg, 2000 ; 94 : 1-4.
- 97. Strang A, Lachman E, Pitsoe SB, Mars Zalek A, Hugh Philpott R.**
Malaria in pregnancy with fatal complications.
Case report Br/obstet Gynaecol, 1984 ; 91 : 408-113.

- 98. Thomas (Pierre.A Thomas); Carnaval (P), Felix (A), Mouchet (J).**
Le paludisme. Encyclopédie Médico-chirurgicale, Paris (France), maladies infectieuses, 1984 ; 80-89 A(10) et A(30).
- 99. Testa J, Awodabon J Lagarde N, Olivier T, Delmont J.**
Intérêt de l'apposition placentaire comme marqueur épidémiologique du paludisme.
Bull Soc Path Exo, 1991 ; 84 : 473-479.
- 100. Traoré M.A.**
Analyse de la situation du paludisme au Mali et les stratégies de prise en charge des formes graves et compliquées dans le service de Pédiatrie de l'hôpital National Gabriel Touré.
Thèse Médecine, Bamako, 2001 ; P83.
- 101. United State Agency for International Development.**
Africa Regional Project (698-0421).
Malaria prevention in pregnancy : the effects of treatment and chemoprophylaxis on placental malaria infection, low birth weight, and fetal, infant, and child survival. Mangochi Malaria Research Project (MMRP).
Center for Disease Control and Prevention (CDC).
Participating Agency Service Agreement (PASA), 1994 ; 0421 PHG 2233.
- 102. Van Dongen PWJ, Van't Hof MA.**
Sickle cell trait, malaria and anaemia in pregnant Zambia women.
Trans R Soc Trop Med Hyg, 1983 ; 77 : 402-404.
- 103. Verhoeff, F. H., Chimsuku, L., Kazembe, P., & Broadhead, R. L.**
An analysis of determinants of anaemia in pregnant women in rural Malawi—a basis for action.
Annals of tropical Medicine & Parasitology, 1999a ; 93 : 119-133.
- 104. Walter P, Garin JF, Blot P, Philippe E.**
Placenta et paludisme. Etude morphologique, parasitologique et clinique.
J Gynecol Obstet Biol Reprod, 1981 ; 10 : 535-542.
- 105. WHO.**
Nutritional anaemias.
Genève, Technical report series, 1972 ; 503.
- 106. WHO.**
Control of tropical diseases severe and complicated malaria,
2nd edition Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg, 1990 ; 84(suppl1.2), 1-65.

107. Yacouba Goïta.

Etude de la mortalité infantile dans le cercle de Bandiagara.

Thèse Médecine, Bamako, 1994 ; P60.

RESUME

Nom : MAIGA

Prénom : Hamma Ibrahim

Année de soutenance : 2001-2002

Pays d'origine : Mali

Ville de soutenance : Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali.

Titre de la thèse : Efficacité chez les primigestes et les secondigestes de trois schémas de prophylaxie antipaludique au Mali.

Secteurs d'intérêt : Parasitologie, Hématologie, Obstétrique et Santé publique.

12. RESUME

Le but de notre étude était de chercher des schémas aussi efficaces, moins onéreux et pouvant servir d'alternative au schéma actuel en raison de la difficulté d'observance de ce dernier et de l'émergence de la chloroquino-résistance à *Plasmodium falciparum*. L'objectif principal du travail était de comparer l'efficacité clinique chez les primigestes et les secondigestes de trois schémas de prophylaxie antipaludique. Nous avons effectué un essai clinique comparatif randomisé ouvert en zone sahélienne de Mopti. L'étude s'est déroulée de mars 1998 à mars 2001 et a porté sur 1180 femmes enceintes (primigestes et secondigestes). Parmi elles, 785 étaient traitées à la chloroquine (396 femmes pour le groupe CQ et 389 femmes pour le groupe CQ/CQ) et 395 traitées à la sulfadoxine-pyriméthamine (groupe SP/SP). Au total, 1124 femmes (95,3%) étaient suivies jusqu'à l'accouchement avec 4,7% le taux de pertues de vue. A l'inclusion les trois groupes étaient comparables pour l'ensemble des caractéristiques étudiées sauf pour la fièvre objectivée dont le nombre d'épisode était statistiquement plus élevé dans le groupe CQ ($p=0,03$).

Au cours de la grossesse, les résultats ont montré une différence statistiquement significative en faveur de la sulfadoxine-pyriméthamine par rapport à la chloroquine sur quatre de nos paramètres : les accès palustres ($p=0,05$), l'anémie ($p=0,000$) et le petit poids de naissance ($p=0,014$). Par contre les groupes étaient comparables quant à la proportion des fausses couches ($p=0,58$) et des mortinaissances ($p=0,17$). Par ailleurs les cas de prématurés étaient plus représentés dans le groupe CQ/CQ que dans les autres groupes ($0,002$).

Le sulfadoxine-pyriméthamine s'est avérée plus efficace que la chloroquine sur les accès palustres, l'anémie, le petit poids de naissance et les prématurés.

Mots clés : Paludisme, grossesse, essai thérapeutique, chimioprophylaxie, Mali.

Name : MAIGA

First name : Hamma Ibrahim

Year of viva : 2001-2002

Countries of origin : Mali

City of viva : Bamako

Place of deposit(warehouse) : Library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Odonto-Stomatologie of Mali.

Title of the thesis : Efficiency to primigestes and secondigestes of three plans of disease prevention antipaludique in Mali.

Sectors of interest : Parasitology, Hematology, Obstetrics and Public health.

12. Summary

The purpose of our study was to look for effective and affordable malaria prophylaxis regimen to use as alternative to the current prophylaxis regimen because of difficulty of compliance and resistance of *Plasmodium falciparum* to chloroquine. The objective of this study was to compare the clinical efficacy among primigestes and secondigestes of three malaria prophylaxis regimens. We conducted an open randomized clinical trial in sahelian area of Mopti's from March 1998 to March 2001. A total of 1180 pregnant women (primigestes and secondigestes) were enrolled and 1124 women (95,3%) were followed up to delivery. 396 received current chloroquine prophylaxis regimen of 300 mg/week (CQ). 389 received chloroquine 25 mg/Kg in 3 days during the second and the third trimester (CQ/CQ group) and 396 received sulfadoxine-pyriméthamine 3 tablets once during the second and third trimester of group three.

.At the inclusion, the three groups were comparable for all the characteristics except for fever which was more frequency in the CQ group. The frequencies of clinical malaria episode, anaemia, low birth weight and premature were significantly lower in the SP/SP group ($p=0,05$). While the frequency of abortion and still birth were similar the three groups.

The SP/SP regimen had a significant impact on clinical malaria episode and anaemia during the pregnancy, the frequency of low birth weight and the premature.

Keywords : Malaria, Pregnancy, Therapeutic attempt, Chimio-prophylaxie, Mali.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui se 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 les 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 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 leur père.

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

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

