

Ministère des Enseignements Secondaire et  
Supérieur

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU



BURKINA FASO

Unité-Progress-Justice



Unité de Formation et de Recherche en  
Science De la Santé  
(UFR/SDS)

SECTION MEDECINE

Année universitaire 2011-2012

Thèse n° 187

**Efficacité comparée du  
traitement préventif intermittent et du  
traitement après dépistage intermittent du  
paludisme, sur l'infection palustre et  
l'anémie au cours de la grossesse dans le  
district sanitaire de Ziniaré, Burkina Faso.**

**THESE** présentée et soutenue publiquement le 3 décembre 2012 par

**Alamissa SOULAMA**

Né le 18 juin 1981 à Tionouna (Burkina Faso)

**POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**(Diplôme d'Etat)**

**Directeur de thèse :**

Pr. Robert Tinga GUIGUEMDE

**Co-directeur de thèse :**

Pr. Ag. Sheick Oumar COULIBALY

**Président du jury :**

Pr. Blandine BONANE/THIEBA

**Membres du jury :**

Pr. Ag. Ali OUEDRAOGO

Pr. Ag. Sheick Oumar COULIBALY

Dr. Apoline SONDO/OUEDRAOGO

**LISTE DES RESPONSABLES  
ADMINISTRATIFS ET DES  
ENSEIGNANTS DE L'UFR / SDS  
ANNEE ACADEMIQUE  
2011-2012**

**DEDICACES /  
REMERCIEMENTS**

## **DEDICACES**

*Ce présent travail sanctionne la fin de ma formation en vue de l'obtention du diplôme d'Etat de Doctorat en Médecine. C'est l'occasion pour moi de rendre grâce à Allah Tout Puissant et de témoigner ma profonde gratitude et ma reconnaissance à toutes les personnes physiques ou morales qui, de près ou de loin, n'ont ménagé aucun effort pour apporter leur soutien à la réalisation de ce document.*

*Je dédie cette thèse particulièrement :*

***A mon père.** C'est grâce à tes bénédictions que j'ai pu réaliser ce travail qui est le fruit de tes multiples sacrifices. A toi, mon affection et ma gratitude éternelle. Puisse ce modeste travail te donner une légitime fierté. Que Dieu te garde encore longtemps près de nous !*

***A ma mère.** Ceci est le fruit de tant de souffrances et de prières consenties à notre égard depuis des années. Ce travail t'est particulièrement dédiée mère bien aimée. Puisse Dieu te garder encore plus longtemps parmi nous afin que tu te reposes sous l'ombre de l'arbre que tu as tant protégé des intempéries. Toute ma tendresse !*

***A ma grand-mère.** Tes conseils et tes prières sans cesse renouvelés m'ont beaucoup guidé. Puisse Dieu te garder encore plus longtemps à nos côtés ! Tendresse !*

***A Abi (in memorium).** Ma sœur chérie qui s'en est prématurément allée. Tu m'as toujours soutenu depuis mes premiers pas à l'école. J'aurais été particulièrement fier que tu sois présente pour partager ces moments de joie. Que le Très et Infini miséricordieux t'accepte afin que tu reposes en paix dans sa grâce abondante !*

***A Alassoni (in memorium).** Mon frère bien aimé. Tu m'as apporté un soutien inestimable durant mon parcours. Que ton âme repose en paix !*

***A mes frères et sœurs Drissa, Solbié, Némara, Djaban, Oumar, Massaïké.** J'ai parcouru ce long chemin en m'appuyant sur la foi que vous avez placée en moi. La réussite de ce travail est la vôtre. Amour fraternel !*

***A mon oncle Abdoulaye à Banfora, à ma tante Djénéba.*** Vous avez été un père et une mère pour moi. Chacune des pages de ce travail porte en elle vos empreintes. Qu'Allah vous bénisse !

***A mes oncles Gbaroumbié, Badaï, Mogomaké, Kédouma, Baba. A ma tante Tanin.*** Vous m'avez accompagné tout au long de mes études. Toute ma gratitude !

***A ma tante Kéressi à Ouaga et à mes cousins et cousines Virginie, Jean, Alassane, Mariette.*** Vous avez été depuis toujours une famille pour moi. Merci pour tout. Toute ma gratitude !

***A mon oncle Fabarga à Ouaga, à ma tante Matou.*** Votre soutien, vos conseils et encouragements ont été d'un apport inestimable. Gratitude !

***A M. Ardjouma Héma.*** Vos précieux conseils, votre soutien inestimable m'ont servi de guide. Puisse Allah accorder sa grâce abondante et sa bénédiction à toute votre famille. Toute ma gratitude !

***A mes cousins et cousines Aïssata, Kadidia, Mariam, Issiaka, Yaya, Mama.*** Que ce travail vous serve d'exemple et soyez la fierté de vos parents! Merci !

***A Obagnin, Sadolba, Fatogoma, Karim, Mohamed, Issouf, Hamed.*** Amis et frères.

***A mes amis de faculté : Apollinaire, Boureima, Fatimata, Honoré, Ibraïma, Mahamadou, Mamadou, Maurice, Moussa, Mireille, Oumarou, Safiatou, Tony.*** Amis pour toujours.

***A Sidouane, à Jerôme.*** Ce travail est le fruit de notre complicité au travail.

***A mes amis du quartier Wemtenga à Ouagadougou : Arouna, Oumar, Traoré, Inoussa, Kolo, Issa, Emilie, Soumousso, Cheick, Tidiane, Phillippe, Sévérain, Alain, Valantin.***

***A mes voisins de Banfora Assétou, Ben, Brahima, Cheick, Kader.***

## REMERCIEMENTS

Mes remerciements s'adressent :

Au Dr **Edgar Dabira**. Votre exigence du travail bien fait et vos soutiens multiformes ont été d'un grand apport pour l'accomplissement de ce travail.

Au Dr **Richard Bationo**. Vous avez été plus qu'un co-équipier, mais un exemple pour moi. Merci pour votre soutien inestimable.

A M. **Aboubakary Sourabié**, M<sup>lle</sup> **Annick Ouédraogo**, M. **Joanny Tiendrebéogo**. Merci pour votre disponibilité constante pour la réalisation de ce document.

A M. **Emmanuel Dabiré**, M. **Hervé Tioyé** M. **Manké Héma**, M. **Sabati Diané**, M **Victor Ouédraogo**. Merci pour tous vos soutiens.

A l'**équipe cadre du district sanitaire** de Ziniaré.

A tous les **agents des CSPS** de Manéga, de Nagéongo, de Loumbila, de Ourgou, de Sawana, de Zitenga et du CSPS urbain de Ziniaré dans le district sanitaire de Ziniaré. Merci pour votre apport combien indispensable dans l'élaboration de ce travail.

A **toutes les femmes** qui ont accepté participer à cette étude. Soyez fières d'avoir considérablement contribué à l'avancée de la recherche en santé maternelle et infantile. Merci pour tout.

A M<sup>lle</sup> **Augustine Sia**. Merci pour votre soutien multiforme à la réalisation de ce travail.

A M. **Zakaria Ganamé**. Vous n'avez ménagé aucun effort pour apporter votre contribution à la réalisation de ce document. Merci.

A  
NOS MAITRES  
ET JUGES

***A notre maître et directeur de thèse***

**Le Professeur Tinga Robert GUIGUEMDE**

*Médecin parasitologiste,*

*Professeur titulaire de parasitologie-mycologie à l'UFR/SDS et à l'INSSA,*

*Directeur de l'Institut Supérieur des Sciences de la Santé (INSSA/Université polytechnique de Bobo-Dioulasso),*

*Chef de l'unité de recherche sur le paludisme et les maladies tropicales négligées du centre Muraz de Bobo-Dioulasso,*

*Coordonnateur du Réseau II d'Afrique de l'Ouest pour le Traitement Antipaludique (RAOTAP II),*

*Expert de l'OMS,*

*Docteur Honoris Causa de l'Université de Bordeaux II,*

*Membre de l'Académie Africaine des Sciences,*

*Membre du Comité Exécutif de l'Inter Academy Medical Panel (IAMP-EC)*

*Président de la conférence Africaine des Doyens et des Facultés de médecine d'Expression Française (CADMEF),*

*Général de division des Forces Armées Nationales Burkinabè.*

Nous avons bénéficié de vos enseignements à travers le cours de Parasitologie. C'est un privilège et une fierté pour nous d'être compté parmi les étudiants ayant bénéficié de votre encadrement.

Vous alliez avec perfection de grandes qualités humaines et pédagogiques à une rigueur scientifique qui forcent l'admiration des étudiants qui ont bénéficié de vos enseignements et de tous ceux qui vous approchent.

Honorable maître, permettez-nous en ce jour solennel, de saluer votre immense savoir et votre remarquable expérience qui ennoblissent la profession médicale et imposent le respect.

Malgré vos multiples occupations, vous avez accepté de diriger cette thèse. Puisse Dieu vous combler de grâces et de bénédictions !

***A notre maître et juge***

**Le Docteur Apoline SONDO/OUEDRAOGO,**

*Médecin infectiologue au Centre Hospitalier Universitaire Yalgado OUEDRAOGO (CHU-YO) de Ouagadougou,*

*Assistante de maladies infectieuses à l'UFR/SDS de l'université de Ouagadougou,*

Cher maître, vous nous honorez en acceptant de sacrifier un peu de votre précieux temps pour juger ce modeste travail.

Votre rigueur au travail, vos qualités scientifiques et humaines et votre humilité font de vous un maître admiré et un exemple à suivre.

Veillez accepter nos hommages respectueux et notre profonde gratitude.  
Sincères remerciements.

Que Dieu vous bénisse et bénisse votre famille!

***A notre maître et co-directeur de thèse***

**Le Professeur Agrégé Sheick Oumar COULIBALY.**

*Médecin - biologiste,*

*Professeur agrégé en parasitologie-mycologie à l'UFR/SDS de l'Université de Ouagadougou,*

*Directeur de la Recherche et de la Formation au Laboratoire National de Santé Publique (LNSP),*

Cher maître, ce fut pour nous un réel honneur d'avoir été parmi les étudiants de l'UFR/SDS à bénéficier de vos enseignements en parasitologie et en pathologie parasitaire. Nous avons pu apprécier l'immensité de vos qualités d'homme de science.

C'est un honneur et un privilège immense que vous nous avez faits en nous confiant ce travail et en acceptant de nous guider malgré vos multiples occupations et sollicitations. Vous avez toujours su, par vos qualités humaines, pédagogiques et scientifiques, nous initier et nous communiquer la flamme et l'amour de la recherche.

Honorable maître, par votre dynamisme, votre rigueur et votre amour pour le travail bien fait, vous êtes un modèle dans le monde de la recherche scientifique.

En ce jour solennel, vous nous donnez l'occasion de vous dire, tout simplement mais très sincèrement, merci.

Cher maître, permettez-nous de vous adresser nos vives félicitations pour votre brillante réussite au concours de l'agrégation de cette année 2012!

Qu'Allah vous bénisse et bénisse votre famille!

***A notre maître et juge***

**Le Professeur Agrégé Ali OUEDRAOGO,**

*Médecin gynécologue-obstétricien au Centre Hospitalier Universitaire Yalgado  
OUEDRAOGO (CHU-YO) de Ouagadougou,*

*Professeur agrégé de gynéco-obstétrique à l'UFR/SDS de l'université de  
Ouagadougou,*

*Ancien Interne des Hôpitaux de Ouagadougou,*

Nous sommes très heureux de l'honneur et du privilège que vous nous faites en acceptant de juger ce travail malgré vos multiples sollicitations.

Votre rigueur au travail, vos connaissances scientifiques, votre humilité et vos qualités humaines forcent l'admiration.

Trouvez là, cher maître, l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde gratitude.

Honorable maître, permettez-nous de vous adresser nos vives félicitations pour votre brillante réussite au concours de l'agrégation de cette année 2012 !

Que Dieu vous bénisse et bénisse votre famille !

***A notre maître et Président du jury***

**Le Professeur Blandine BONANE/THIEBA,**

*Médecin gynécologue-obstétricienne,*

*Professeur titulaire de gynécologie et d'obstétrique à l'Unité de Formation et de Recherche en Science de la Santé de l'Université de Ouagadougou (UFR/SDS),*

*Chef de service adjoint du service de gynécologie et d'obstétrique du Centre Hospitalier Universitaire Yalgado OUEDRAOGO (CHU-YO) de Ouagadougou,*

*Directrice exécutive de la Société des Gynécologues et Obstétriciens du Burkina (SOGOB),*

*Coordonnatrice nationale de l'Alliance du Ruban Blanc (ARB),*

*Chevalier de l'ordre national.*

Nous avons eu la chance de bénéficier de vos enseignements théoriques et pratiques en gynécologie obstétrique au cours de notre formation et nous avons toujours été marqué par l'immensité de vos qualités humaines et scientifiques, qui pour nous restent un modèle.

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury et de contribuer à l'amélioration de ce travail.

Veillez, bien au-delà de nos insuffisances et de nos lacunes, considérer ce modeste travail comme un hommage, faible à notre avis, à votre personnalité.

Que Dieu vous bénisse et bénisse votre famille!

# SOMMAIRE

SIGLES ET ABREVIATIONS .....	XVI
LISTES DES TABLEAUX ET DES FIGURES .....	XIX
INTRODUCTION .....	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LE PALUDISME.....	4
I.DEFINITION. ....	5
II. HISTORIQUE.....	5
III. EPIDEMIOLOGIE. ....	7
III.1. Agent pathogène. ....	7
III.1.1. Généralités sur l'agent pathogène.....	7
III.1.2. Forme et biologie du plasmodium. ....	8
III.1.3. Cycle évolutif du plasmodium.....	8
III.2. Vecteur du paludisme.....	11
III.3. Transmission du paludisme.....	12
III.4. Evaluation épidémiologique.....	12
III.4.1. Indicateurs paludométriques.....	13
III.4.2. Niveaux d'endémicité du paludisme. ....	13
III.4.3. Faciès et strates épidémiologiques du paludisme. ....	14
IV. PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME. ....	15
IV.1. Paludisme simple.....	15
IV.2. Paludisme grave. ....	16
IV.3. L'infection placentaire du paludisme. ....	16
V. IMMUNITE ANTIPALUSTRE.....	17
V.1. Résistance innée au paludisme. ....	17
V.2. Immunité passive materno-transmissible.....	17
V.3. Prémunition.....	18
V.4. Modifications de l'immunité antipalustre pendant la grossesse. ....	18
VI. ASPECTS CLINIQUES DU PALUDISME. ....	19
VI.1. Paludisme simple.....	19
VI.1.1. Accès de primo infection. ....	19
VI.1.2. Accès palustres intermittents.....	20
VI.2. Paludisme grave. ....	20

VI.3. Paludisme, grossesse et anémie .....	21
VI.3.1. Association paludisme et grossesse. ....	21
VI.3.2. Association anémie et grossesse.....	22
VII. DIAGNOSTIC DU PALUDISME. ....	23
VII.1. Diagnostic clinique. ....	23
VII.2. Diagnostic biologique.....	23
VII.2.1. Arguments directs.....	23
VII.2.2. Arguments indirects.....	25
VIII. ASPECTS PREVENTIFS ET THERAPEUTIQUES.....	25
VIII.1. Prévention.....	25
VIII.1.1. Lutte anti-vectorielle.....	25
VIII.1.2. Chimio prophylaxie anti-palustre.....	26
VIII.1.3. Vaccins anti-palustres.....	27
VIII.2. Traitement curatif. ....	28
VIII.2.1. Médicaments. ....	28
VIII.2.2. Indications thérapeutiques. ....	33
VIII.3. Résistance aux antipaludiques. ....	35
VIII.3.1. Définition.....	35
VIII.3.2. Apparition de la chimiorésistance. ....	35
VIII.3.3. Mécanisme de la chimiorésistance. ....	35
VIII.3.4. Facteurs favorisant la propagation de la chimiorésistance.....	36
VIII.3.5. Méthodes d'étude de la chimiorésistance.....	36
VIII.3.6. Cas de la résistance à la sulphadoxine-pyriméthamine. ....	37
IX. REVUE DE LA LITTERATURE SUR LE « CONTROLE DU PALUDISME PENDANT LA GROSSESSE ».....	37
DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE.....	41
I. OBJECTIFS.....	44
I.1. Objectif général.....	45
I.2. Objectifs spécifiques.....	45
II. MATERIEL ET METHODES .....	46
II.1. Cadre de l'étude. ....	47

II.1.1. Burkina Faso.....	47
II.1.2. District sanitaire de Ziniaré .....	49
II.2. Type et durée de l'étude.....	50
II.3. Population et méthode d'étude.....	51
II.3.1. Taille de l'échantillon.....	51
II.3.2. Population d'étude.....	51
II.3.3. Procédure d'inclusion et de suivi. ....	52
II.4. Participation des agents de santé du district sanitaire de Ziniaré.....	54
II.5. Outils et méthodes de collecte des données .....	54
II.5.1. Examen physique. ....	55
II.5.2 Examens biologiques. ....	56
II.6. Mesures thérapeutiques au cours de l'étude.....	57
II.6.1. Médicaments de l'étude.....	57
II.6.2. Traitements de recours. ....	58
II.6.3. Traitement supplémentaire.....	59
II.6.4. Autres traitements. ....	59
II.7. Considérations éthiques. ....	59
II.8. Définitions opérationnelles. ....	60
II.8.1. Définitions opérationnelles cliniques. ....	60
II.8.2. Définitions opérationnelles biologiques.....	61
II.9. Analyse des données.....	61
III. RESULTATS .....	63
III.1. Résultats généraux.....	64
III.1.1. Recrutement des patientes.....	64
III.1.2. Caractéristiques générales des gestantes à l'inclusion.....	66
III.1.3. Observance des visites de suivi. ....	68
III.1.4. Visites non programmées dans l'ensemble des 2 groupes. ....	68
III.1.5. Evènements indésirables graves dans les 2 groupes. ....	68
III.1.6. Issue de la grossesse dans les 2 groupes.....	69
III.2. Infection palustre. ....	69
III.2.1. Prévalence de l'infection palustre à l'inclusion.....	70

III.2.2. Incidence de l'infection palustre au cours des différentes visites de contrôle.....	71
III.2.3. Infection palustre à l'accouchement.....	74
III.3. Anémie.....	76
III.3.1. Anémie à l'inclusion.....	78
III.3.2. Anémie à la visite 3.....	79
III.3.3. Anémie à l'accouchement.....	80
III.4. Relation entre anémie et infection palustre.....	82
IV. DISCUSSION.....	83
IV.1. Limites et contraintes de l'étude.....	84
IV.2. Caractéristiques générales des patientes.....	84
IV.3. Evènements indésirables graves et issue de la grossesse.....	84
IV.4. Infection palustre.....	85
IV.4.1. Saison de forte transmission.....	85
IV.4.2. Infection palustre à l'inclusion.....	85
IV.4.3. Infection palustre à la visite 1.....	86
IV.4.4. Infection palustre à la visite 2 et à la visite 3.....	87
IV.4.5. Infection palustre à l'accouchement.....	87
IV.5. Anémie.....	89
IV.5.1. Résultats globaux sur l'anémie.....	89
IV.5.2. Anémie en fonction de la gestité.....	90
IV.5.3. Influence de la saison de forte transmission palustre sur l'anémie.....	90
IV.5.4. Anémie à l'inclusion.....	91
IV.5.5. Anémie à la visite 3.....	91
IV.5.6. Anémie à l'accouchement.....	92
V. CONCLUSION.....	94
VI. SUGGESTIONS.....	96
VII. REFERENCES.....	97
VIII. RESUME-ABSTRACT.....	110
IX. ANNEXES.....	114

# SIGLES ET ABREVIATIONS

<i>A. arabiensis</i>	: <i>Anopheles arabiensis</i>
<i>A. funestus</i>	: <i>Anopheles funestus</i>
<i>A. gambiae</i>	: <i>Anopheles gambiae</i>
<i>A. moucheti</i>	: <i>Anopheles moucheti</i>
<i>A. nili</i>	: <i>Anopheles nili</i>
ADN	: Acide Désoxyribo Nucléique
AL	: Artéméther-luméfantrine
ASAQ	: Artésunate-amodiaquine
AS	: Artésunate
AQ	: Amodiaquine
BF	: Burkina Faso
CMA	: Centre Médical avec Antenne Chirurgicale
CNLP	: Centre national de lutte contre le paludisme
CNRFP	: Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme
Cp	: Comprimé
CQ	: Chloroquine
CRF	: Case Report Form
CSPS	: Centre de Santé et de Promotion Sociale
CTA	: Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine.
DDT	Dichloro Diphényl Trichloroéthane
dl	: Décilitre
DP	: Dihydroartémisinine-Pipéraquine
DHA	: Dihydroartémisinine
Dhfr	: Dihydrofolate réductase
Dhps	: Dihydropteroate synthétase
ECT	: Echec Clinique Tardif
EPT	: Echec Parasitologique Tardif
ETP	: Echec Thérapeutique Précoce
ETT	: Echec Thérapeutique Total
g	: Gramme
GE	: Goutte Epaisse
ELISA	: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
G6PDH	: Glucose 6 Phosphate déshydrogénase
GRP	: Globules rouges parasités
Hb	: Hémoglobine
HRP-2	: Histidine Rich Protein
INSD	: Institut National de la Statistique et de la Démographie
IPT	: Intermittent Preventive Treatment
IRSS	: Institut de Recherche en Sciences de la Santé
IST	Intermittent screening and treatment
Kg	: Kilogramme

Km	: Kilomètre
Km <sup>2</sup>	: Kilomètre carré
l	: Litre
mg	: Milligramme
MEG	: Médicaments Essentiels Génériques
MII	Moustiquaire Imprégnée d’Insecticide
MILDA	: Moustiquaire Imprégnée à Longue durée d’Action
mm	: Millimètre
mmHg	: Millimètre de mercure
mmol/l	Millimol /litre
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
<i>P. falciparum</i>	: <i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. malariae</i>	: <i>Plasmodium malariae</i>
<i>P. ovalae</i>	: <i>Plasmodium ovalae</i>
<i>P. vivax</i>	: <i>Plasmodium vivax</i>
PBS	: Phosphate Buffered Saline
PCR	: Polymerase Chain Reaction
<i>pfATPase</i>	: <i>Plasmodium falciparum</i> Adénosine Triphosphatase
PID	: Pulvérisation Intra Domiciliaire
pLDH	plasmodium specific Lactate Dehydrogenase
PNLP	: Programme National de Lutte contre le Paludisme
QBC	: Quatitative buffy Coat
RCIU	: Retard de croissance intra-utérine
RCPA	: Réponse Clinique et Parasitologique Adequate.
SIDA	: Syndrome d’Immuno Déficience Humaine Acquise
SD	: Standard deviation
SP	: Sulfadoxine-Pyrimethamine
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TA	: Tension Artérielle
TDR	: Test de Diagnostic Rapide
TIE	: Taux d’Inoculation Entomologique
TPI	: Traitement Préventif Intermittent
VNP	: Visite Non Programmé
WHO	: World Health Organisation (Organisation Mondiale de la Santé)

# LISTES DES TABLEAUX ET DES FIGURES

## **LISTE DES TABLEAUX.**

<b>Tableau I:</b> Planning du suivi clinique et biologique. ....	55
<b>Tableau II:</b> Correspondance entre hauteur utérine et âge gestationnel.....	56
<b>Tableau III:</b> Caractéristiques générales et comparatives entre les deux groupes de traitement à l'inclusion. ....	67
<b>Tableau IV:</b> Effectifs et proportions des sujets vus lors des différentes visites de contrôle .....	68
<b>Tableau V:</b> Evènements indésirables graves.....	69
<b>Tableau VI :</b> Issue de la grossesse dans les deux groupes.....	69
<b>Tableau VII :</b> Proportions de l'infection palustre périphérique dans les deux groupes.....	70
<b>Tableau VIII :</b> Variation de l'infection palustre en fonction de la gestité et des saisons dans chaque groupe à l'inclusion.....	70
<b>Tableau IX:</b> Variation de l'infection palustre en fonction de la gestité et de saison de transmission dans chaque groupe au cours des visites programmées et des VNP.....	73
<b>Tableau X:</b> Répartition des épisodes d'infection par femme au cours des VNP.....	74
<b>Tableau XI:</b> Variation de l'infection palustre maternelle en fonction de la gestité et des saisons dans chaque groupe à l'accouchement. ....	75
<b>Tableau XII:</b> Variation de l'infection placentaire et de l'infection du cordon en fonction de la gestité et des saisons dans chaque groupe.....	76
<b>Tableau XIII:</b> Variations de l'anémie en fonction du groupe d'intervention. ....	77
<b>Tableau XIV :</b> Répartition de l'anémie sévère en fonction de la gestité et du groupe d'intervention.....	78
<b>Tableau XV:</b> Moyennes des taux d'hémoglobine. ....	78
<b>Tableau XVI:</b> Répartition de l'anémie en fonction de la gestité et de la saison dans chaque groupe à l'inclusion. ....	79
<b>Tableau XVII:</b> Répartition de l'anémie en fonction de la gestité et de la saison dans chaque groupe à la visite 3.....	80

<b>Tableau XVIII:</b> Variation de l'anémie en fonction de la gestité et de la saison dans chaque groupe à l'accouchement. ....	81
<b>Tableau XIX:</b> Association anémie à l'accouchement et anémie à l'inclusion.....	82
<b>Tableau XX:</b> Relation entre anémie et infection palustre.....	82

## **LISTE DES FIGURES.**

<b>Figure 1:</b> Cycle évolutif de Plasmodium .....	11
<b>Figure 2:</b> Situation géographique de Ziniaré et zones climatiques du Burkina Faso.....	48
<b>Figure 3 :</b> Carte sanitaire du district de Ziniaré .....	50
<b>Figure 4 :</b> Graphique de flux de l'essai.....	65
<b>Figure 5 :</b> Evolution de l'infection palustre dans les deux groupes au cours des visites programmées.....	71
<b>Figure 6 :</b> Infection placentaire et infection du cordon par groupe.....	75
<b>Figure 7 :</b> Variation comparative des cas d'anémie au cours du suivi dans chaque groupe.....	77

# **INTRODUCTION**

Le paludisme est une parasitose hémolysante fébrile et potentiellement mortelle due à un hématozoaire du genre *Plasmodium* transmis à l'homme par la piqûre infestante d'un moustique du genre *Anopheles*. Cette parasitose est un véritable problème de santé publique. En effet dans le monde, selon l'OMS en 2010, on estimait à 216 millions le nombre de cas de paludisme dont 781.000 cas mortels. La plupart des cas surviennent dans les populations pauvres. Environ 90% des décès liés au paludisme sont observés en Afrique au sud du Sahara [1]. Les femmes enceintes constituent la population d'adultes la plus vulnérable à cette infection [2,3]. On estime à environ 25 millions le nombre de grossesses survenant chaque année dans les zones endémiques du paludisme à *Plasmodium falciparum* en Afrique [4]. Chez la femme enceinte le paludisme est particulièrement redoutable à cause des conséquences qu'il entraîne, notamment l'anémie, les avortements, la prématurité, le faible poids de naissance, la mortalité et la morbidité périnatales [5-10]. Chaque année en Afrique, l'association paludisme et faible poids de naissance est corrélée à environ 100.000 décès néonataux [4]. La vulnérabilité particulière de la gestante face au paludisme est liée à une baisse de l'immunité antipalustre provoquée par des modifications physiologiques survenant au cours de la grossesse [11]. Cette baisse de l'immunité pendant la grossesse est surtout marquée chez les femmes au cours de leurs premières grossesses [12,13]. D'autre part, en zone d'endémie, le paludisme pendant la grossesse est le plus souvent asymptomatique, et les signes cliniques sont atypiques [14]. De ce fait, et de plus en plus, on a recours aux tests de diagnostic rapide (TDR) pour le diagnostic de routine du paludisme pendant la grossesse [15].

Les ambitions de lutte contre le paludisme pendant la grossesse sont anéanties par l'apparition et la propagation de la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques. C'est ainsi qu'en Afrique, pendant que l'utilisation de la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) en Traitement Préventif Intermittent pendant la grossesse (TPI) n'était pas encore effective dans tous les pays, son efficacité était déjà remise en cause par un accroissement des niveaux de résistance [16-23]. Dans ce contexte, il n'est pas évident que les femmes enceintes utilisant uniquement les moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII) soient moins protégées contre l'infection palustre et l'anémie que

celles qui en plus reçoivent la SP en TPI. Au Kenya occidental, une étude avait montré que l'utilisation de MII chez les primigestes sous TPI n'est pas significativement plus efficace pour la prévention de l'anémie que l'utilisation exclusive de MII [24]. En Gambie, chez les secondigestes et les multigestes utilisant des MII, aucun effet bénéfique supplémentaire sur la prévention de l'anémie n'a été constaté avec l'adjonction du TPI avec la SP [25]. Aussi, le TPI avec la SP augmenterait-il le port gamétocytaire chez la gestante [26].

En alternative à la SP, d'autres molécules telles que la chloroquine, l'amodiaquine, le proguanil ou l'azythromycine en combinaison avec la SP ont été proposées par certains auteurs en TPI; mais ces molécules ont été remises en cause par leur inefficacité ou leur mauvaise tolérance [27-30]. Plusieurs études ont été faites aussi sur l'utilisation des dérivés de l'artémisinine et ont montré leur innocuité pendant les deux derniers trimestres de la grossesse [31-38]. Pour le premier trimestre, les données sont plus limitées [39]. Néanmoins les malformations et les avortements seraient peu fréquents même à ce stade de la grossesse [32,39]. Ces données sont valables en particulier pour l'association artéméther-luméfantrine (AL) [32,40].

Face à la résistance de plus en plus accrue à la SP, à l'échec des différentes stratégies alternatives, ne serait-il pas impératif de trouver une méthode plus efficace afin de venir à bout de ce problème de santé publique ? Au Burkina Faso, en 2009 à Saponé, une étude faite sur le fardeau du paludisme chez les femmes enceintes suggérait d'envisager de nouvelles approches de prévention ciblées chez les paucigestes [41]. Une stratégie alternative à la chimioprophylaxie antipalustre pendant la grossesse serait le dépistage au cours des consultations prénatales de routine et traitement curatif de toutes les gestantes infestées. Une première étude menée en 2007 au Ghana a montré que cette stratégie est applicable pour le contrôle du paludisme pendant la grossesse [31]. Dans ce travail il s'agira pour nous, pour la première fois dans le district sanitaire de Ziniaré et au Burkina Faso, de comparer l'efficacité des deux stratégies, TPI (avec la SP) et traitement après dépistage intermittent ou TDI (avec l'AL), sur l'infection palustre et l'anémie au cours de la grossesse et à l'accouchement.

**PREMIERE PARTIE :  
GENERALITES SUR LE  
PALUDISME**

## I. DEFINITION.

Du latin palus (marais) ou mal aria (mauvais air) le paludisme (malaria en anglais) est une érythrocytopathie parasitaire humaine due à un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis par un moustique du genre *Anopheles*. On distingue le paludisme-infestation ou paludisme asymptomatique correspondant à la présence du parasite sans signes cliniques et le paludisme-maladie correspondant à la présence du parasite associée à des signes cliniques dominés par la fièvre.

C'est une infection endémo-épidémique prédominant en zone tropicale et intertropicale. Cinq espèces de *Plasmodium* sont responsables du paludisme chez l'homme : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax* et *Plasmodium knowlesi*. La mortalité est principalement due à *P. falciparum* qui est l'espèce la plus pathogène.

## II. HISTORIQUE. [42]

Le paludisme est l'une des plus anciennes affections de l'humanité. Des monuments de l'Égypte ancienne faisaient référence à une maladie associant frissons, fièvre et splénomégalie. Hippocrate et Gallien distinguaient, eux aussi, ces fièvres particulières. Dès le 2<sup>ème</sup> siècle avant Jésus Christ, les Grecs et les Romains faisaient la relation entre la présence de ces fièvres et la proximité des terrains marécageux.

En 1630, après la conquête de l'Amérique, Don Francisco Lopez constatait les vertus de l'écorce de quinquina dont l'administration luttait spectaculairement contre ces fièvres intermittentes ; ainsi les fièvres avaient été divisées en deux groupes, selon leur sensibilité ou leur résistance à cette substance. En 1820, Pelletier et Caventou isolaient à Paris l'alcaloïde actif qu'est la quinine. L'agent pathogène a été découvert dans le sang humain à Constantine en 1880 par un chirurgien militaire français, Alphonse Laveran qui l'a dénommé *Plasmodium malariae*. Marchiafava, Celli et Golgi, distinguaient trois espèces de ces parasites

de l'Homme : *Plasmodium falciparum* (P.f), *Plasmodium vivax* (P.v), et *Plasmodium malariae* (P.m).

De 1895 à 1897, la transmission de cette affection par des moustiques du genre *Anopheles* était soupçonnée par Ross, puis confirmée par Grassi en 1898. Une quatrième espèce plasmodiale, dénommée *P. ovale*, a été isolée en 1922 par Stephens. En 1948, Shortt et Garnham ont mis en évidence l'existence de parasites exo-érythrocytaires dans le foie et, en 1980, leur découverte a été complétée par la description de formes parasitaires quiescentes dans les hépatocytes par Krotoski et Garnham, expliquant ainsi les longues incubations et la survenue de rechutes tardives. *Plasmodium knowlesi* est une espèce jadis reconnue comme infestant les macaques à longue queue ; mais cette espèce peut être transmise à l'Homme. Le premier cas de paludisme à *P. knowlesi* naturellement transmis à l'Homme a été rapporté depuis 1965 en Malaisie [43]. Cette espèce peut être la cause de formes graves de paludisme [44].

D'un point de vue thérapeutique, de 1820 jusqu'en 1940, aucun progrès n'avait été réalisé outre la découverte du premier anti-malarique de synthèse (la pamaquine) en 1924. L'utilisation d'insecticides interviendra dès la fin de la 2<sup>ème</sup> guerre mondiale et, en 1957 l'OMS lançait une vaste campagne d'éradication du paludisme basée sur la lutte anti-vectorielle au dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) et la chimioprophylaxie de masse. Mais très vite les vecteurs développèrent une résistance aux insecticides et cette campagne fut un échec. A partir de 1960, l'avenir s'est assombri par la découverte de souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine, antipaludique de synthèse le plus largement utilisé, en Asie du sud-est et en Amérique latine. Simultanément, de nombreuses souches d'anophèles résistantes aux insecticides sont apparues.

Dans le domaine épidémiologique, tous les efforts de l'OMS étaient dirigés vers l'éradication du paludisme. Mais ce but est apparu irréaliste et l'OMS a dû renoncer, en 1968, à ce programme ambitieux et s'en tenir à des projets plus limités au contrôle de la morbidité et de la mortalité liée au paludisme. Ainsi, l'OMS a initié en 1998, une stratégie globale de lutte contre le paludisme nommée: "Roll Back Malaria" (faire reculer le paludisme) [45]. En Afrique les différents Etats

ont adopté cette initiative lors du sommet d'Abuja au Nigeria le 25 Avril 2000 à travers une déclaration dite « Déclaration d'Abuja ».

En somme, les principaux problèmes que soulève le paludisme, en dehors de la lutte anti-vectorielle, sont d'ordre préventif et thérapeutique et sont orientés vers:

- la recherche de nouveaux antipaludiques de synthèse, permettant de traiter ou de protéger le patient en administration brève, actifs sur les souches résistantes de *P. falciparum* ;
- la découverte d'antimalariques plus efficaces sur les formes exo-érythrocytaires et mieux tolérés et
- la recherche immunologique en vue d'une immunoprophylaxie et une immunothérapie.

Au Burkina Faso, la politique nationale de lutte contre le paludisme s'inspire des objectifs et des cibles définis par ce sommet d'Abuja. Un programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) existe depuis 1991. Il travaille en collaboration avec plusieurs structures de recherche nationales.

### **III. EPIDEMIOLOGIE.**

#### **III.1. AGENT PATHOGENE.**

##### **III.1.1. Généralités sur l'agent pathogène.**

Le paludisme est causé par des parasites hématozoaires. Il s'agit de protozoaires appartenant à l'embranchement des sporozoaires, et du genre *Plasmodium*.

Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* (plus de 400), touchant diverses espèces animales mais seulement cinq (05) de ces espèces sont retrouvées en pathologie humaine. Il s'agit de: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi*.

Les 3 premières espèces sont spécifiquement humaines. *P. malariae* et *P. knowlesi* sont communs à l'Homme et aux grands singes africains. *P. knowlesi* peut être à

l'origine de formes graves de paludisme [44]. Le diagnostic du paludisme à *P. knowlesi* demeure difficile, même avec la polymérase chain reaction (PCR) [46].

Ces cinq espèces diffèrent par des critères biologiques, cliniques, par leur répartition géographique et par leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques. *P. falciparum* se distingue des quatre autres espèces comme étant l'espèce la plus répandue à travers le monde, qui développe des résistances aux antipaludiques et qui est responsable des formes cliniques les plus graves et potentiellement mortelles.

### **III.1.2. Forme et biologie du plasmodium.**

Les plasmodies ont une forme amiboïde ou une forme fusiforme et leurs dimensions varient de 1 à 60 microns selon le stade évolutif. Ils ont deux modes de reproduction : une multiplication asexuée ou schizogonie, et une multiplication sexuée ou sporogonie. La morphologie des différents stades parasites est décrite dans le cycle évolutif du parasite ci-dessous.

### **III.1.3. Cycle évolutif du plasmodium.**

L'accomplissement du cycle évolutif des plasmodies nécessite la présence de deux hôtes (figure 1). D'une part l'homme, hôte intermédiaire chez lequel a lieu la multiplication asexuée ou schizogonie qui est toujours intracellulaire, et d'autre part l'anophèle femelle, hôte définitif chez lequel a lieu la multiplication sexuée ou sporogonie partiellement extracellulaire.

#### **➤ Phase asexuée.**

Chez l'homme le développement du parasite se déroule d'abord dans le foie et ce cycle est dit exo-érythrocytaire ou pré-érythrocytaire, puis dans le sang où va s'effectuer le cycle érythrocytaire ou endo-érythrocytaire.

#### **• Cycle exo-érythrocytaire ou cycle hépatique.**

Lors de son repas sanguin sur l'homme, l'anophèle femelle infecté injecte des formes plasmodiales appelées sporozoïtes contenues dans sa salive. Ces sporozoïtes restent pendant une trentaine de minutes maximum dans la peau, la

lymphe et le sang. Ils sont détruits en majorité par les macrophages mais certains parviennent à gagner les hépatocytes. On les retrouve dans les hépatocytes sous forme de trophozoïtes exo-érythrocytaires. Ces trophozoïtes se multiplient par schizogonie dans l'hépatocyte pour donner des schizontes exo-érythrocytaires. Les schizontes mûrs appelés corps bleus renferment 10000 à 30000 mérozoïtes qui seront libérés dans le courant sanguin après éclatement des hépatocytes. La durée du cycle hépatique varie de 7 à 10 jours. La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes.

Dans le cas de *P. vivax* et de *P. ovale*, il existe un deuxième mode d'évolution des sporozoïtes inoculés par l'anophèle. En effet, après pénétration dans l'hépatocyte, certains sporozoïtes particuliers restent quiescents pendant des périodes variant de 1 à 13 mois selon la souche et l'espèce plasmodiale. Ce qui explique les reviviscences tardives observées avec ces deux espèces. On les appelle les hypnozoïtes. Ils reprennent leur développement pour donner des trophozoïtes, des schizontes et des mérozoïtes.

#### • Cycle endo-érythrocytaire ou cycle sanguin.

Après l'éclatement des schizontes hépatiques, les mérozoïtes sont libérés dans le sang et pénètrent activement dans les hématies au bout de quelques minutes. Le mérozoïte prend alors une forme en anneau appelé « ring form » : c'est le trophozoïte sanguin. Les trophozoïtes se développent en se nourrissant de l'hémoglobine dont les résidus, visibles sous forme de grains de pigment dans le cytoplasme, sont appelés hémozoïnes. Le noyau du trophozoïte se divise pour donner une forme à deux noyaux puis quatre et huit pour donner les schizontes. Les schizontes mûrs ou rosaces, après éclatement de l'hématie, libèrent 8-32 mérozoïtes. Les mérozoïtes pénètrent dans de nouveaux globules rouges et débutent un nouveau cycle de réplication. Cette partie du cycle correspond à la phase clinique : la parasitémie s'élève, le sujet devient fébrile, c'est l'accès palustre. En l'absence de traitement, tous les parasites évoluent progressivement au même rythme (on dit que les cycles deviennent synchrones), tous les schizontes érythrocytaires arrivent à maturation au même moment, entraînant la

destruction d'un grand nombre de globules rouges de manière périodique, toutes les 48 heures (fièvre tierce de *P. falciparum*, *P. vivax* ou *P. ovale*) ou toutes les 72 heures (fièvre quarte de *P. malariae*). Après un certain nombre de cycles érythrocytaires, certains mérozoïtes subissent une maturation d'une dizaine de jours, accompagnée d'une différenciation sexuée: ils se transforment en gamétocytes mâles (ou microgamétocytes) ou femelles (ou macrogamétocytes).

➤ **Phase sexuée.**

Lors de la piqûre d'un sujet infecté l'anophèle femelle absorbe les parasites à différents stades. Dans l'estomac de ce dernier seuls les gamétocytes ne sont pas digérés. Le macrogamétocyte se transforme en gamète femelle haploïde par élimination des corpuscules chromatinien. Le microgamétocyte donne, après division du noyau, 8 noyaux fils qui par exflagellation se transforment en gamètes mâles haploïdes et très mobiles qui vont à la rencontre des gamètes femelles. La fécondation a lieu dans l'estomac ; après fécondation les deux noyaux fusionnent pour donner un œuf diploïde, mobile : c'est l'ookinète. Celui-ci traverse la paroi de l'estomac du moustique et se retrouve à la face externe. Il perd alors sa mobilité, s'arrondit et grandit. Il subit une méiose qui le transforme en élément haploïde, s'entoure ensuite d'une enveloppe : c'est l'oocyste. Le noyau se divise plusieurs fois et cette schizogonie aboutit à plus de 10 000 éléments fils : ce sont les sporozoïtes. Ils sont libérés par rupture de l'oocyste dans la cavité générale du moustique. Ils gagnent les glandes salivaires d'où ils sont expulsés lors de la piqûre infestante.

La durée de ce cycle sporogonique varie de 9 à 20 jours selon l'espèce plasmodiale et est influencée par la température. Ainsi le développement diminue avec le froid soit à 16°C pour le *P. vivax* et 18°C pour le *P. falciparum*. La multiplication s'arrête à 45°C.

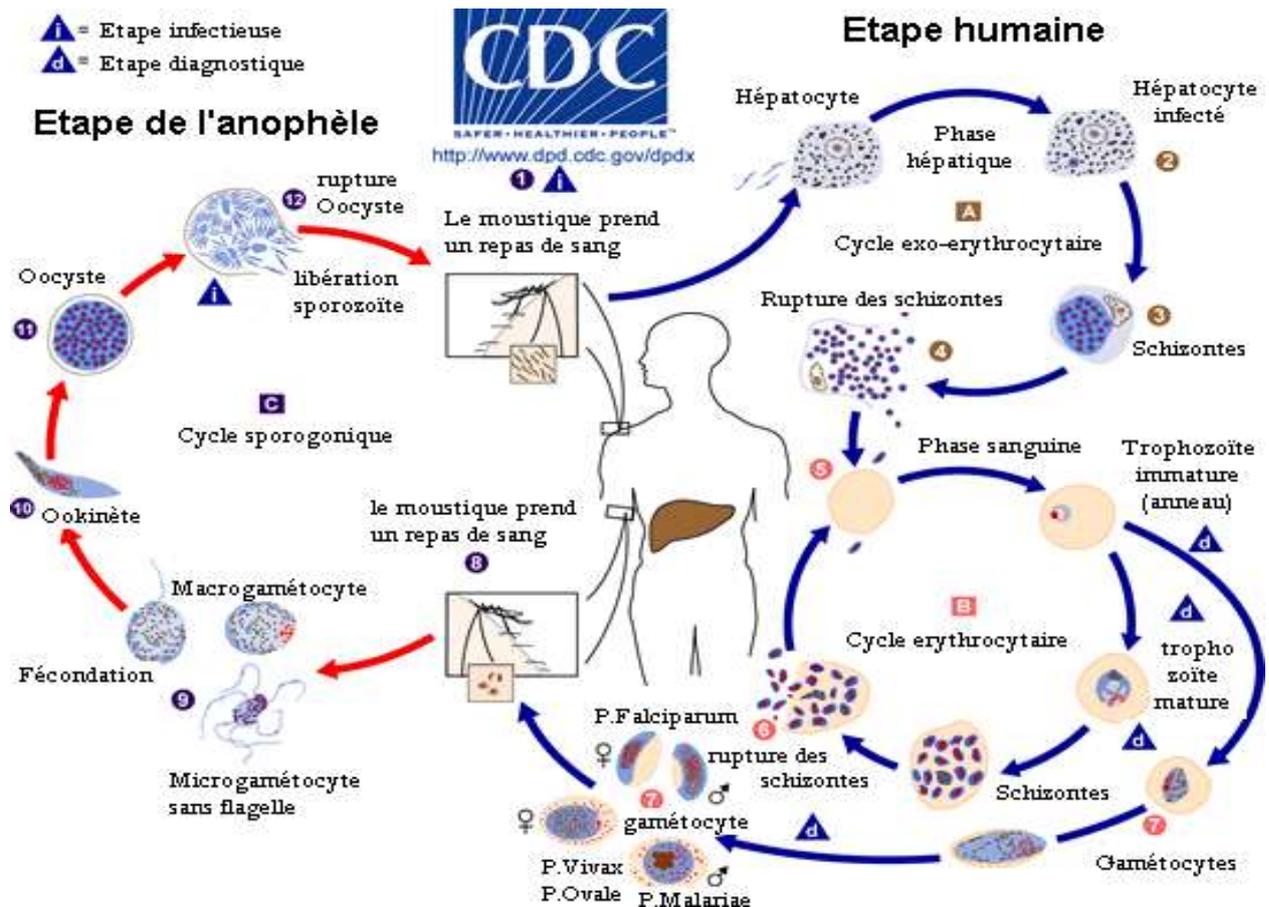


Figure 1: Cycle évolutif de Plasmodium

Source : Center for Disease Control (<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>, date de consultation : 15 Juin 2011).

### III.2. VECTEUR DU PALUDISME.

Les vecteurs du paludisme sont les anophèles. Ce sont des Arthropodes de la classe des Insectes, de l'ordre des Diptères nématocères, de la famille des *Culicidés* et de la sous-famille des *Anaphelinae*. On décrit plus de 400 espèces dont une vingtaine peut jouer un rôle de vecteur du paludisme. Parmi elles, il y a des vecteurs majeurs tels qu'*Anopheles gambiae s.l.*, *Anopheles funestus*, *Anopheles maculipennis*, *Anopheles nili*, *Anopheles moucheti*. Leur développement passe par :

- Une phase aquatique : les œufs sont pondus sur l'eau. La femelle choisit sa gîte larvaire en général sur les petites collections d'eau ensoleillées et non polluées par les pesticides et les produits chimiques ménagers. Les œufs vont éclore pour donner des larves qui subissent 3 mues successives pour donner les nymphes. La nymphe subit une mue importante appelée nymphose pour aboutir à l'imago ou insecte adulte. La durée totale du passage de l'œuf à l'imago est de 10 jours à température optimale.

- Une phase aérienne : l'imago reste quelques instants à la surface de l'eau, sa cuticule se durcit, puis il s'envole.

Après la fécondation les œufs ne deviennent matures que si la femelle, à jeun, recherche l'hôte et trouve son premier repas sanguin.

### **III.3. TRANSMISSION DU PALUDISME.**

Dans la majorité des cas le paludisme est transmis par la piqûre infestante d'un moustique : l'anophèle femelle. Les piqûres surviennent en majorité entre 23 heures et 04 heures du matin. Des piqûres peuvent survenir plus tôt dès 18 heures et 19 heures, mais elles proviennent surtout des jeunes femelles peu infestantes [47]. Cela justifie l'importance de l'utilisation des moustiquaires. Cependant trois autres modes de transmission sont possibles : la transmission par voie placentaire à l'origine du paludisme congénital est la seule voie de transmission inter-humaine directe ; la transmission par la transfusion sanguine est rare ainsi que la contamination avec une aiguille contenant du sang infecté.

### **III.4. EVALUATION EPIDEMIOLOGIQUE.**

Dans une population donnée, pour quantifier la situation épidémiologique du paludisme, on utilise un certain nombre de paramètres appelés indicateurs paludométriques. Ces indicateurs permettent de se renseigner sur l'évolution de l'endémie palustre dans le temps.

### III.4.1. Indicateurs paludométriques.

- **Incidence** : c'est le nombre de nouveaux cas survenant sur une période déterminée au sein d'une population donnée, généralement rapporté à 1000 habitants.
- **Indice splénique (IS)** : c'est le pourcentage des sujets présentant une rate palpable à l'examen clinique dans une population examinée.
- **Densité parasitaire moyenne** : la moyenne géométrique des numérations parasitaires au sein d'une population donnée.
- **Indice plasmodique (IP)** : c'est le pourcentage de sujets dans une population examinée, dont les étalements sanguins révèlent la présence de plasmodies, à un moment donné. Il renseigne sur le degré d'endémicité dans une collectivité.
- **Indice gaméocytaire ou gaméocytaire** : c'est le pourcentage de personnes dont les étalements sanguins révèlent la présence de formes sexuées de plasmodies quelle que soit l'espèce, dans une population donnée à un moment donné. Il permet de quantifier le réservoir humain de virus.
- **Indice sporozoïtique** : c'est la proportion d'anophèles femelles porteurs de sporozoïtes.
- **Capacité vectorielle** : la capacité vectorielle est définie comme le taux quotidien d'inoculations futures initiées par chaque cas d'infection palustre, pour un vecteur donné, dans un lieu donné, pendant une période donnée [48].

### III.4.2. Niveaux d'endémicité du paludisme.

L'étude de l'indice splénique et de l'indice plasmodique permet de classer les zones impaludées en différents niveaux de transmission. Selon la classification de Kampala (novembre 1950), qui est fonction de la fréquence de l'indice splénique (IS), et celle de Yaoundé (juillet 1962), qui prend comme critère l'indice plasmodique (IP), une zone est dite :

- **Hypo-endémique** si  $IS = 0 \text{ à } 10\%$ ,  $IP \leq 25\%$ . Dans cette zone, l'état de prémunition de la population est faible. Il existe un risque d'épidémie grave en

fonction des conditions climatiques. Le paludisme touche tant les enfants que les adultes.

- **Méso-endémique** si IS = 11 à 50%, IP = 26 à 50%. Dans cette zone, l'état de la prémunition moyen de la population est faible ; le risque d'épidémie existe. Des cas de paludisme graves sont rencontrés chez les adultes jeunes.
- **Hyper-endémique** si IS = 51 à 75%, IP = 51 à 75%. L'état de prémunition est correct. Il n'existe pas de risque d'épidémie (sauf en milieu urbain). Le risque y est important pour le nouvel arrivant. La forte mortalité infantile dans cette zone est liée au paludisme. Le paludisme viscéral évolutif y est présent.
- **Holo-endémique** si IS > 75% et IP > 75%. L'état de prémunition y est correct. On y note une forte mortalité infantile liée au paludisme, l'existence de splénomégalie palustre de l'adulte et une morbidité importante.

### III.4.3. Faciès et strates épidémiologiques du paludisme.

Un faciès est un ensemble de lieux dans lesquels les conditions de transmission, la stabilité de la maladie, la prévalence parasitaire et l'incidence des cas cliniques sont similaires. Ces faciès peuvent être regroupés en strates épidémiologiques qui recouvrent les grandes régions naturelles de l'Afrique [49].

- **Strate équatoriale** : elle recouvre les forêts et les savanes post-forestières d'Afrique centrale et d'Afrique de l'Ouest. Le principal vecteur est *A. gambiae*. La transmission est permanente et le nombre de piqûres infectantes peut atteindre 1000/an et par personne au Congo.
- **Strate tropicale** : elle prolonge au Nord, à l'Est et au Sud la strate équatoriale. Les vecteurs sont essentiellement *A. gambiae*, *A. arabiensis* et *A. funestus*. La proportion de *A. gambiae* augmente pendant la saison des pluies. Dans cette zone, le nombre de piqûres infectantes reçues par homme et par an est du même ordre que dans la strate équatoriale, mais ces piqûres sont groupées sur une saison au lieu d'être réparties sur toute l'année.
- **Strates sahélienne et subdésertique** : dans ces zones, la pluviométrie varie de 500 mm par an au Sud Sahel à 100 mm au Sahara et la saison humide dure moins de 6 mois, le plus souvent moins de 3 mois. Ces deux zones présentent un

dégradé de végétation qui va en s'appauvrissant du Sud au Nord. La répartition des vecteurs a les mêmes tendances. Dans la bande sahélienne, le paludisme présente une stabilité intermédiaire. Plus au Nord en bordure du Sahara et dans la corne de l'Afrique, il est instable.

- **Strate montagnarde :** on considère comme appartenant à la strate montagnarde, les régions entre 1400 et 2200 m d'altitude dans lesquelles le paludisme est concentré dans les vallées. Le paludisme en montagne est très variable d'une région à l'autre suivant le relief, la végétation et les cultures.

#### **IV. PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME.**

La physiopathologie du paludisme n'est pas parfaitement connue. Les conséquences de cette infection parasitaire sont liées à la schizogonie érythrocytaire. Les stades exo-érythrocytaires (hépatiques) ne donnent lieu à aucune pathologie. La symptomatologie est essentiellement liée à la lyse des hématies et aux substances ainsi libérées. Ces substances libérées vont entraîner directement ou indirectement des conséquences systémiques. En outre la pénétration des parasites à l'intérieur des hématies modifie leur forme (« rosettes ») et leur physiologie (cytoadhérence) avec pour conséquence une obstruction des petits vaisseaux sanguins.

##### **IV.1. PALUDISME SIMPLE.**

- **La fièvre :** elle est d'une part provoquée par des substances pyrogènes d'origine endogène synthétisées à la suite de la libération de toxines polysaccharidiques après la rupture des hématies. D'autre part, l'hémozoïne, produit de la digestion de l'hémoglobine par le plasmodium, provoque la genèse de la fièvre par stimulation directe des centres thermorégulateurs bulbaires et hypothalamiques.
- **Les céphalées et les arthralgies :** elles seraient secondaires à une diminution de la perfusion capillaire cérébrale ou osseuse consécutive à une obstruction des artérioles et des veinules par des hématies parasitées devenues peu déformables.

- **La splénomégalie et l'hépatomégalie** sont les conséquences de l'hyperactivité du système de défense monocyte-macrophage.

#### **IV.2. PALUDISME GRAVE.**

- **L'anémie sévère** : elle est due d'une part à la lyse des hématies et d'autre part à l'érythrophagocytose par les macrophages et les monocytes, à la séquestration du fer par les macrophages et à une dysérythropoïèse en phase aiguë du paludisme.
- **Les troubles de la conscience, les convulsions** : sont dues à une anoxie cérébrale liée à une hypoperfusion cérébrale provoquée par des microthromboses. Ces thromboses vont en outre entraîner des lésions vasculaires et hémorragiques, provoquant des altérations dégénératives des cellules nerveuses, entourées d'infiltrats cellulaires.
- **L'acidose métabolique, l'hypoglycémie et l'hyperlactatémie**: elles sont liées à des désordres métaboliques provoqués par les substances libérées.
- **L'insuffisance rénale** : elle est liée à l'hypo-perfusion rénale, à une nécrose tubulaire aiguë provoquée par des substances toxiques libérées par les hématies parasitées.
- **L'hémoglobinurie macroscopique** : elle est le passage par le rein de l'hémoglobine partiellement transformée par le foie en bilirubine. Ce phénomène est provoqué par la libération massive de l'hémoglobine et à la défaillance des fonctions rénales.

#### **IV.3. L'INFECTION PLACENTAIRE DU PALUDISME.**

Les villosités placentaires baignent dans de larges sinus où le sang maternel circule au ralenti. Cet engorgement va causer un blocage des espaces intervillositaires et une thrombose placentaire. Ces espaces entre les villosités deviennent un excellent refuge pour les globules rouges parasités par *P. falciparum*. L'accumulation des hématies parasitées, collant les unes aux autres, détruites sur place, crée un appel de macrophages. Par conséquent l'espace vacuolaire utéro-placentaire demeure un site de séquestration et de développement des parasites.

Ce qui va aboutir à une fibrose qui réduit le transport des micronutriments à travers le placenta et permet le passage de globules rouges parasités dans la circulation fœtale [50].

## **V. IMMUNITE ANTIPALUSTRE.**

Différents types de résistances permettent à l'organisme de s'opposer à l'infection palustre.

### **V.1. RESISTANCE INNEE AU PALUDISME.**

Il s'agit d'un état réfractaire à l'infection de l'érythrocyte par les plasmodies conféré par certaines anomalies génétiques. De ce fait les sujets n'ayant pas les antigènes érythrocytaires du groupe Duffy notamment les noirs africains et américains résistent au *Plasmodium vivax*.

Du fait des anomalies de leur cytosquelette les ovalocytes n'hébergent aucune espèce plasmodiale, les elliptocytes ont une résistance vis-à-vis du *P. falciparum*.

Les hémoglobinopathies avec modification structurale (hémoglobines S, C, E, F) ou avec modification du nombre de chaînes (thalassémies) et le déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) réduisent ou retardent le développement du *P falciparum*.

L'hémoglobine fœtale dans les hématies retarde la multiplication du *P. falciparum*.

### **V.2. IMMUNITE PASSIVE MATERNO-TRANSMISSIBLE.**

C'est le transfert *in utero* des immunoglobulines G (IgG) de la mère prémunie à son enfant, le protégeant pendant les 4 à 6 premiers mois de la vie. L'immunité de l'enfant dépend du niveau de la prémunition maternelle [11]. Les enfants nés de mères vivant dans des zones de transmission stable de paludisme sont relativement plus protégés contre les formes graves [51].

### **V.3. PREMUNITION.**

La prémunition est le résultat d'un processus lent et progressif qui donne une immunité partielle, non stérilisante incomplète. Elle est induite et entretenue par les charges parasitaires permanentes soit du fait de la longévité des parasites chez l'hôte, soit du fait des réinfections fréquentes. Cette immunité est spécifique d'espèces et de stades évolutifs du parasite.

Elle est labile et disparaît 12 à 24 mois après que le sujet ait quitté la zone d'endémie ou après une chimioprophylaxie antipalustre.

### **V.4. MODIFICATIONS DE L'IMMUNITÉ ANTIPALUSTRE PENDANT LA GROSSESSE.**

Au cours de la grossesse l'immunité maternelle se modifie pour s'adapter à la présence du fœtus qui représente un allogreffe. Cela diminue l'immunité anti palustre. Cette modification de l'immunité est causée par la présence de substances immunosuppressives directement ou indirectement synthétisées par le placenta [11]. En effet, au niveau de l'interface fœto-maternel, le placenta inhibe l'induction de la réaction immunitaire maternelle anti-fœtale. Pour cela, il agit de trois manières:

- Il élève des barrières circulatoires, cellulaires, moléculaires : diverses substances revêtent (ou dédoublent) le trophoblaste et inhibent ainsi le déplacement des lymphocytes maternels.
- Il modifie la présentation des antigènes de transplantation du produit de conception 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 ne sont pas en contact avec le sang ou les autres tissus de la mère.
- Enfin, il inhibe les agents effecteurs de la réaction immunitaire anti-fœtale.

Cependant, cette barrière placentaire est facilement traversée par les IgG maternels qui confèrent au fœtus une immunité passive qui dure 4 à 6 mois après la naissance.

La baisse de l'immunité maternelle est plus marquée au cours des premières grossesses. En effet, en zone d'endémie des anticorps de type IgG appelés "variant de surface" sont synthétisés par la jeune fille contre les antigènes plasmodiaux. Cette action est dirigée en particulier contre les protéines PfEMP1 (*Plasmodium falciparum* Erythrocyt Membran Protein 1). Au cours des premières grossesses, les hématies parasitées s'agglutinent dans le placenta sous l'action de la chondroïtine sulfate A et empêchent l'action de ces anticorps IgG contre les protéines PfEMP1, expliquant ainsi la susceptibilité accrue des primigestes et des secondigestes au paludisme. En conséquence, il apparaît encore d'autres anticorps dirigés contre la chondroïtine sulfate A. Ces anticorps apparaissent chez les primigestes à partir du deuxième trimestre. Par contre, du fait de l'exposition répétée, cette protection immunitaire apparaît plutôt et se consolide au fil des grossesses [52].

## **VI. ASPECTS CLINIQUES DU PALUDISME.**

La gravité des manifestations du paludisme dépend de l'espèce plasmodiale, de la densité parasitaire et du degré de prémunition de l'hôte. Nous décrivons ci-dessous quelques formes cliniques.

### **VI.1. PALUDISME SIMPLE.**

#### **VI.1.1. Accès de primo infection.**

L'incubation dure 10 à 20 jours après la piqûre infestante. Cet accès de primo infection survient en général chez les sujets non immuns particulièrement les enfants de 4 mois à 4 ans. La symptomatologie est faite de fièvre continue, frissons, céphalées, et troubles digestifs à type d'anorexie, de diarrhée et vomissement. Parfois on note une splénomégalie, une hépatomégalie douloureuse, un bouquet d'herpès labial, une oligurie. Non reconnue ni traitée, cet accès peut guérir spontanément, mais évolue le plus souvent soit vers les accès intermittents soit vers l'aggravation [53].

## VI.1.2. Accès palustres intermittents.

Ils évoluent en trois stades qui se suivent de façon stéréotypée :

- Un stade de frissons, parfois intenses, la température peut atteindre 39°C.
- Un stade de chaleur : les frissons s'arrêtent, la peau devient sèche et brûlante. La température augmente jusqu'à 40 – 41°C.
- Un stade fait de sueurs abondantes ; la température s'abaisse.

Ces accès suivent un rythme dépendant de chaque espèce plasmodiale : tierce pour *P. vivax*, *P. ovale* et *P. falciparum* et quarte pour *P. malariae*.

## VI.2. PALUDISME GRAVE.

Il se définit comme un cas de paludisme à *P. falciparum* associé à au moins un des 15 critères (cliniques ou biologiques) indiqués dans la liste ci-dessous [54].

Liste des critères cliniques et des critères biologiques du paludisme grave

Critères cliniques	Précisions du texte de l'OMS
Coma vrai: neuropaludisme	Score de Glasgow < 10
	Score de Blantyre < 3
Troubles de la conscience	Score de Glasgow < 15 et > 9
	Score de Blantyre < 5 et > 2
Respiration acidosique	Détresse respiratoire chez l'enfant
Convulsions répétées	>1/24 heures
Collapsus cardiovasculaire	Pression artérielle systolique < 80 mm Hg signes périphériques d'insuffisance respiratoire
Œdème pulmonaire	Définition radiologique
Saignement anormal	Définition clinique
Ictère	Définition clinique
Hémoglobinurie macroscopique	Urines rouges foncées ou noires
Critères biologiques	Précisions du texte de l'OMS
Anémie sévère	Enfant: Hb < 5 g/dl
	Adulte: Hb < 7 g/dl
Hypoglycémie	Glycémie < 2,2 mmol/l (40 mg/dL)
Acidose métabolique	Bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L
Hyperlactatémie	Lactates plasmatiques > 5 mmol/l
Hyperparasitémie	Parasitémie ≥ 4% chez le sujet non immun
Insuffisance rénale	Créatininémie > 265 µmol/l (> 3 mg/dl)

### VI.3. PALUDISME, GROSSESSE ET ANEMIE

#### VI.3.1. Association paludisme et grossesse.

➤ ***Retentissement de la grossesse sur le paludisme.***

La grossesse, véritable « stress » immunologique, provoque une chute de l'immunité antipalustre et, de ce fait, peut démasquer un paludisme latent, ou favoriser la survenue de formes graves.

Au cours de la grossesse, la prévalence et la gravité du paludisme augmentent dans les premières semaines, atteignent leur pic au deuxième trimestre, puis baissent jusqu'à l'accouchement [4].

Les conséquences sont différentes selon le niveau d'endémicité paludéenne de la région considérée. En zone d'hyperendémie, l'immunité est solide et les manifestations pathologiques sont rares. En zone d'hypoendémie, l'immunité est précaire et le risque de contracter un paludisme patent est assez élevé chez la femme enceinte [4]. Les signes classiques du paludisme sont accentués. Et quelque soit l'âge de la grossesse, l'infestation palustre à *P. falciparum* est corrélée à un risque important d'évolution vers un paludisme grave en l'absence de traitement adapté.

➤ ***Retentissement du paludisme sur la grossesse.***

Le paludisme est une cause de grossesse pathologique. Les effets néfastes du paludisme sur la grossesse s'observent tout au long de la grossesse et aussi en période du post-partum :

▪ **Au début**, le paludisme entraîne une exacerbation des « signes sympathiques » de la grossesse. La nidation peut être perturbée en cas de paludisme viscéral évolutif avec une splénomégalie importante : la conséquence en est une grossesse extra-utérine. Le paludisme, provoquant une hémolyse, aggrave une anémie déjà fréquente chez les femmes enceintes. Aussi augmente-t-il le risque d'avortement, de retard de croissance intra-utérine (responsable du faible poids de naissance), et de mort fœtale in utéro.

- **A l'approche du terme et à l'accouchement**, le paludisme est un facteur important de prématurité. Les dystocies dynamiques sont fréquentes et probablement liées à une hypoxie utérine.
- **Dans le post-partum**, une certaine hypogalactémie est constatée chez les mères infectées (mais cela ne contre-indique pas l'allaitement maternel).
- **D'autre part**, le paludisme augmente la morbidité et la mortalité néonatales.

### **VI.3.2. Association anémie et grossesse.**

Le paludisme est une cause importante d'anémie. Chez les femmes enceintes, le risque de survenue de l'anémie est accru à cause de la vulnérabilité particulière de ce groupe face au paludisme et de l'anémie physiologique ferriprive pendant la grossesse.

#### **➤ Influence de l'anémie sur la grossesse**

- **Au cours de la grossesse** : il y a un risque d'avortement, d'accouchement prématuré, de retard de croissance intra utérine, de souffrance fœtale chronique ou de mort fœtale in utéro [55].
- **Pendant le travail d'accouchement** : l'anémie peut aboutir à une dystocie dynamique par défaut d'oxygénation du muscle utérin ou par difficultés de poussée maternelle.
- **Dans les suites de couches** : il faut craindre une endométrite, une phlébite ou un retard à la cicatrisation d'une épisiotomie éventuelle.

#### **➤ Influence de la grossesse sur l'anémie.**

Le risque majeur est représenté par une décompensation en insuffisance cardiaque pouvant survenir à tout moment de la grossesse mais surtout au cours du travail pendant la phase expulsive du fœtus.

## **VII. DIAGNOSTIC DU PALUDISME.**

### **VII.1. DIAGNOSTIC CLINIQUE.**

La reconnaissance des signes cliniques du paludisme est la méthode de diagnostic la plus couramment utilisée, de façon générale en Afrique subsaharienne et particulièrement au Burkina Faso. Ce diagnostic est présomptif. Mais, chez les grands enfants et chez les femmes enceintes particulièrement, il est recommandé de faire la preuve biologique du paludisme avant d'instaurer le traitement [56]. Actuellement au Burkina Faso, le cas de paludisme est défini par la présence de fièvre ou d'antécédent de corps chaud récent ou de signes de paludisme grave associée à la mise en évidence de la présence de plasmodies dans le sang (*P. falciparum* pour le paludisme grave) par la goutte épaisse ou le TDR [57].

### **VII.2. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.**

C'est le diagnostic de certitude. Il se base sur des arguments directs qui permettent de mettre en évidence la présence du parasite ou les antigènes de ce dernier et des arguments indirects basés sur la sérologie.

#### **VII.2.1. Arguments directs.**

##### **➤ Goutte épaisse et frottis sanguin mince.**

Ce sont les deux techniques les plus couramment utilisées. Complémentaires, elles doivent être systématiquement associées.

La goutte épaisse réalise une concentration des hématies et permet ainsi de détecter des parasitemies faibles avec un seuil de détection de 6 à 12 parasites/ $\mu$ l de sang.

Le frottis sanguin est moins sensible avec un seuil de détection de 50 parasites/ $\mu$ l de sang. Son intérêt réside dans le fait qu'il permet, outre la quantification de la parasitemie, le diagnostic d'espèce et la mise en évidence des différents stades évolutifs du parasite.

➤ ***Diagnostic de l'infection palustre placentaire***

Ce diagnostic se fait par apposition ou frottis placentaire qui permet de visualiser les pigments malariques ou les parasites. Il peut aussi se faire par examen anatomopathologique de biopsies placentaires pour mettre en évidence les lésions histologiques dues à l'infection palustre placentaire.

➤ ***Polymerase Chain Reaction (PCR) :***

C'est une technique de biologie moléculaire dont le principe est basé sur des réactions de polymérisation en chaîne d'ADN, aboutissant à une amplification élective d'une portion spécifique de la chaîne d'ADN du parasite. Il s'agit d'une méthode essentiellement qualitative ; son coût ne permet pas son utilisation en pratique médicale courante mais elle reste une technique de référence.

➤ ***QBC (Quantitative Buffy Coat) :***

Cette technique est rapide, détecte des parasitémies très basses de l'ordre d'un parasite/ $\mu$ l. Cependant elle ne permet pas de déterminer la densité parasitaire et le diagnostic d'espèce est difficile.

➤ ***Test de diagnostic rapide (TDR).***

Ce sont des tests immunochromatographiques de détection d'antigènes circulants de *Plasmodium* sp. sur membrane de nitrocellulose. Ils sont facilement réalisables et produisent un résultat au bout de 15 minutes en moyenne. Cette méthode est de plus en plus utilisée dans le diagnostic du paludisme. En 2007, plus de 70 millions de tests ont été produits [58].

Certains détectent l'antigène HRP-2 (histidine rich protein 2) spécifique de *P. falciparum*, d'autres détectent les enzymes de type lactate déshydrogénase ou plasmodium specific lactate dehydrogenase (pLDH) ou aldolase communes à toutes les espèces plasmodiales. Du fait que chez les paludéens sous traitement, une réponse cellulaire de type PfMSP5 témoin de la présence antigénique du *P. falciparum* puisse persister jusqu'au 28<sup>ème</sup> jour après le début du traitement [59,60], la prescription d'un antipaludique pendant cette période ne devrait pas être systématique en cas de TDR positif.

Ci-dessous quelques exemples de tests :

- **First Response Malaria Combo (pLDH/HRP2)** [61] : C'est un test combiné permettant d'une part le diagnostic du paludisme à *P. falciparum*, d'autre part celui des autres espèces plasmodiales. Ce test est constitué d'une plaquette contenant une fine membrane où sont fixés deux types d'anticorps monoclonaux fixés séparément sur des bandes répondant aux antigènes pLDH et HRP-2.
- **Carestart** : les 2 tests pLDH et HRP-2 sont sur des cassettes distinctes ou peuvent être combinés.
- **Parasight-F\* de Bekton Diockinson** : cette technique repose sur la détection de HRP-2.

➤ ***Les tests de détection des anticorps du paludisme***

Ces tests sérologiques utilisent plusieurs techniques immunologiques, principalement : l'immunofluorescence, l'immunoélectrophorèse, l'immunoenzymologie ou ELISA, l'hémagglutination, et l'immunodiffusion. Ces techniques ne sont pas utilisées à des fins de diagnostic d'urgence, mais à des fins d'études épidémiologiques, de prévention du paludisme post transfusionnel. Elles présentent peu d'intérêt dans un but thérapeutique dans les zones d'endémie.

### **VII.2.2. Arguments indirects.**

Certaines anomalies biologiques peuvent être dues au paludisme : anémie normochrome normocytaire, thrombopénie, etc.

## **VIII. ASPECTS PREVENTIFS ET THERAPEUTIQUES.**

### **VIII.1. PREVENTION.**

#### **VIII.1.1. Lutte anti-vectorielle.**

➤ ***Lutte anti-larvaire.***

Elle consiste en :

- La destruction des gîtes larvaires par modification de l'environnement (drainage, assèchement, assainissement...);

- La lutte chimique : épandage d'insecticides (Téméphos) dans les gîtes larvaires ;
- La lutte biologique : utilisation de poissons larvivores (*gambusia*) ou de bacilles (*Bacillus sphaericus*).

➤ **Lutte contre les anophèles adultes.**

Les insecticides actifs sur les formes adultes sont soit pulvérisés, soit appliqués sur les murs des habitations. Les principaux insecticides sont : les organochlorés (DDT, HCH), les organophosphorés (malathion), les carbamates (propoxur) et les pyréthrinoïdes (perméthrine, deltaméthrine, lamda-cyhalothrine). Leur utilisation peut se faire au niveau individuel ou collectif.

• **Protection individuelle :**

- ✓ L'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides à effet rémanent (pyréthrinoïdes) : Il a été prouvé en Afrique que cette protection individuelle chez la femme enceinte réduit l'infection périphérique et placentaire, protège contre l'anémie maternelle et le faible poids de naissance et réduit la mortalité néonatale [62].
- ✓ L'utilisation de crèmes répulsives à base d'insecticides à appliquer sur les parties découvertes du corps.

• **Protection collective :**

- ✓ L'utilisation de rideaux imprégnés d'insecticides placés aux portes et fenêtres des bâtiments et surtout des logements,
- ✓ L'utilisation de grillages aux portes et fenêtres,
- ✓ Les pulvérisations intra domiciliaires d'insecticides.

**VIII.1.2. Chimio prophylaxie anti-palustre.**

La chimio prophylaxie anti-palustre peut être définie comme l'administration d'une substance chimique non immunisante chez un sujet dans le but d'empêcher l'apparition du paludisme. Elle n'est pas recommandée pour la population générale. De façon générale, la chimio prophylaxie est indiquée pour :

- la protection des sujets non immuns voyageant vers une zone d'endémie palustre ;
- la protection des populations sensibles des zones d'endémie palustre, notamment les femmes enceintes.

En Mars 2010, l'OMS avait recommandé le traitement présomptif intermittent du paludisme avec la SP chez les enfants de moins de cinq ans [63].

Cette année (en mars 2012), une autre recommandation faite par l'OMS consiste au TPI pendant la saison de forte transmission palustre chez les enfants en zones de transmission fortement saisonnière de l'Afrique sub-saharienne. Selon cette dernière recommandation, la SP doit être administrée mensuellement pendant la saison de forte transmission chez les enfants de 0 à 59 mois. A chaque dose de SP, débute concomitamment un traitement avec l'amodiaquine d'une durée de trois jours [64].

### **Cas de la chimioprophylaxie du paludisme chez la femme enceinte.**

La chimioprophylaxie antipalustre au cours de la grossesse en vigueur au Burkina Faso est le Traitement Préventif Intermittent (TPI) avec la SP. La SP est une combinaison fixe de 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine par comprimé. Une dose du TPI/SP correspond à trois comprimés de SP en prise unique, de préférence sous l'observation directe du prestataire de service. Deux doses sont recommandées aux deuxième et troisième trimestres de grossesse ; les doses doivent être espacées d'au moins un mois. Pour les femmes enceintes infectées par le VIH, une troisième dose de SP est préconisée avant la 36<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.

### **VIII.1.3. Vaccins anti-palustres.**

Trois types de vaccin sont à l'étude visant chacun un des stades de développement du parasite chez l'homme. Ce sont :

- les vaccins anti-stade exo-érythrocytaire : ils visent à empêcher le sporozoïte de pénétrer ou de se développer dans les cellules hépatiques.

- les vaccins anti-stade sanguin asexué (antimérozoïte) : ils empêchent les mérozoïtes de pénétrer ou de se développer dans les hématies.
- les vaccins bloquant la transmission : ils induisent des anticorps empêchant la maturation des stades sexués du parasite chez l'anophèle.

## VIII.2. TRAITEMENT CURATIF.

Le traitement curatif du paludisme est nécessaire pour éliminer le parasite.

L'antipaludique sera choisi en fonction des facteurs suivants :

- le niveau de chimiosensibilité des souches de *Plasmodium* de la zone donnée ;
- la forme clinique du paludisme ;
- le niveau de prémunition du sujet ;
- les contre-indications de l'antipaludique.

### VIII.2.1. Médicaments.

#### ➤ *Schizonticides.*

#### • Les arylméthanols

✓ **La quinine**: c'est un antipaludique naturel extrait de l'écorce du quinquina (*Cinchona succirubra*). C'est un schizonticide et faiblement gamétocytocide, actif sur toutes les espèces plasmodiales. La demi-vie d'élimination est de 12 heures. Elle est métabolisée au niveau du foie et son élimination est rénale. Les effets secondaires sont: l'hypoglycémie, l'hypotension artérielle, la thrombopénie, une fièvre, une urticaire, l'hémolyse, l'agranulocytose, le choc anaphylactique et le cinchonisme qui associe: acouphènes, hypoacousie, vertiges, céphalées.

✓ L'**halofantrine**: c'est un schizonticide actif sur les quatre espèces plasmodiales.

✓ La **méfloquine**: c'est un schizonticide actif sur les schizontes érythrocytaires des espèces plasmodiales, mais elle n'a aucune efficacité sur les formes intra-hépatiques.

#### • Les amino-4-quinoléines.

✓ La **chloroquine**: c'est un anti paludique de synthèse et jadis le plus utilisé jusqu'à l'émergence de la chimiorésistance du *Plasmodium* à ce médicament.

✓ **L'amodiaquine**: son spectre d'activité est comparable à celui de la chloroquine, cependant l'amodiaquine garde une efficacité supérieure sur les souches de *P. falciparum* chloroquinorésistantes. Les effets secondaires sont à type de prurit, d'éruptions cutanées, de pigmentation ardoisée des muqueuses et des ongles, de toxicité hématologique et hépatique du type neutropénie, agranulocytose et hépatite toxique.

• **L'artémisinine.**

C'est un sesquiterpène lactone extrait d'un arbuste, *Artemisia annua* (ou quinghaosu). Il existe trois dérivés: l'artésunate, l'artééther et l'artéméther. Ils ont pour action la réduction sensible de la biomasse parasitaire, la disparition sensible des symptômes cliniques et la réduction de la charge gamétocytaire. Ils sont efficaces sur les souches de *P. falciparum* polychimiorésistantes. Par voie orale, les dérivés de l'artémisinine sont rapidement absorbés. Dans le foie, l'artésunate, l'artéméther et l'artémisinine sont rapidement transformés en dihydroartémisinine, métabolite actif.

✓ **L'artéméther** est une dihydroartémisinine méthyl-éther. Son activité est liée à la destruction des formes érythrocytaires asexuées de *P. falciparum* et *P. vivax* par inhibition de la synthèse protéique lors de la croissance des trophozoïtes. Son pic plasmatique est atteint en 03 heures après prise orale. Le temps de demi-vie est en moyenne de 07 heures. Il est disponible sous forme orale, injectable et intra rectale.

✓ **L'artésunate** existe sous forme orale et injectable.

Les effets secondaires de l'artéméther et de l'artésunate sont: la baisse du nombre de réticulocytes, l'augmentation des transaminases hépatiques, des nausées, des vomissements des douleurs abdominales et des troubles du rythme cardiaque.

• **Les antifoliques et les antifoliniques.**

Ce groupe d'antipaludiques agit en bloquant la synthèse des acides nucléiques de l'hématozoaire.

✓ Les **antifoliques**: ils bloquent la transformation de l'acide para-amino-benzoïque (PABA) en acide folique par action sur la dihydroptéroate synthetase (*dhps*). Ce sont les sulfamides et les sulfones.

La **Sulfadoxine** et le **sulfalène**: ce sont des sulfamides antipaludiques à longue durée de demi-vie d'élimination plasmatique (07 à 08 heures pour la Sulfadoxine et 03 jours pour le sulfalène). Leur activité sur les schizontes érythrocytaires de *P. falciparum* est bonne quoiqu'un peu lente, mais elle est nulle sur *P. vivax* et *P. ovale*. La tolérance est en général bonne. Cependant, des effets secondaires sont parfois observés à type d'érythème cutané, de toxidermies bulleuses (syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell), engageant le pronostic vital. Une toxicité hématologique est parfois observée lors du traitement prolongé à type de neutropénie, d'agranulocytose et d'hémolyse chez les sujets ayant un déficit en G6PD. Ils sont contre-indiqués chez la femme enceinte au cours du dernier mois de la grossesse et chez le nouveau-né surtout prématuré du fait d'un risque d'ictère nucléaire lié à l'immaturité du système enzymatique hépatique.

**Les sulfones**: le seul sulfone utilisé est la dapson. L'activité schizonticide est comparable à celle des sulfamides. La tolérance à la dapson est bonne. A doses fortes elle peut entraîner une méthémoglobinémie.

Actuellement, les sulfamides et sulfones sont toujours utilisés en paludologie en association avec un autre antipaludique en particulier les antifoliques.

✓ **Les antifoliques**: ils agissent par inhibition de la dihydrofolate réductase (*dhfr*). Ce sont le proguanil et la pyriméthamine.

Le proguanil: son métabolite actif, le cycloguanil agit sur les schizontes érythrocytaires et les chimiorésistances apparaissent rapidement. La tolérance est bonne. Le proguanil n'est pas contre-indiqué chez la femme enceinte.

La pyriméthamine est la plus efficace des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase. Elle est bien absorbée, avec un pic plasmatique obtenu en 02 à 03 heures après l'administration. Le temps de demi-vie est de 04 à 05 jours. L'élimination se fait par voie rénale. Elle est efficace sur les schizontes

érythrocytaires mais son utilisation fait apparaître également l'émergence d'une chimiorésistance. Le médicament est bien toléré aux doses préconisées en prophylaxie.

• **La luméfantrine.**

La luméfantrine est un schizonticide appartenant à la famille des amino alcools. Son absorption débute dans les deux heures après administration orale. Le pic plasmatique est atteint en 06 à 08 heures après la prise. Sa biodisponibilité est meilleure par voie orale, lorsqu'elle est prise avec un repas riche en graisses.

• **La pipéraquine.**

C'est une bisquinoline sensiblement plus efficace que la chloroquine contre les parasites chloroquinorésistants. La molécule est bien tolérée. Quelques rares cas d'éruptions cutanées sont observés et quelques rares cas de résistance ont été signalés à la molécule en Chine méridionale.

• **Les antibiotiques.**

✓ Les **cyclines**: ce sont des schizonticides sanguins, dont l'activité se manifeste lentement à partir du deuxième jour du traitement. Elles sont actives sur les souches de *P. falciparum* résistantes aux quinoléines. La tétracycline est utilisée dans le traitement curatif en association avec un autre antipaludique. La doxycycline est utilisée soit pour le traitement curatif soit en prophylaxie. Elle a une meilleure absorption et une meilleure tolérance. Quelques effets secondaires sont possibles lors du traitement aux cyclines: nausées, douleur abdominales, éruptions cutanées.

✓ Les **macrolides**: ils sont utilisés seuls ou en association avec d'autres antipaludiques dans les cas de chimiorésistance du *P. falciparum*. Les molécules les plus utilisées sont: l'érythromycine, la spiramycine et la clindamycine. Ils ont une bonne activité schizonticide.

✓ Les **fluoroquinolones** tels que la ciprofloxacine, la norfloxacine, et l'énoxacine ont une activité antipaludique intéressante mais le risque de photosensibilité et

de toxicité sur le cartilage de conjugaison contre indique leur usage dans la population d'âge pédiatrique.

➤ ***Gamétocytocides.***

Leur action permet d'empêcher la formation des gamètes. Parmi les gamétocytocides seule la primaquine est disponible dans certains pays. L'activité de la primaquine est bonne sur les schizontes hépatiques primaires de *P. falciparum* et *P. vivax*, ainsi que sur les hypnozoïtes de *P. vivax*. Elle est également très active sur les gamétocytes de toutes les espèces plasmodiales. Les effets secondaires sont: nausées, vomissements, douleur gastrique, cyanose, anémie hémolytique grave chez les sujets déficitaires en G6PD. Ces effets secondaires limitent l'utilisation de la molécule.

➤ ***Associations médicamenteuses.***

Selon l'OMS les combinaisons thérapeutiques antipaludiques consistent à utiliser simultanément deux ou plusieurs schizontocides sanguins ayant des modes d'action indépendants et donc des cibles biochimiques différentes chez l'hématozoaire. Le concept est basé sur le potentiel qu'ont deux ou plusieurs schizontocides administrés simultanément et ayant des modes d'action indépendants d'améliorer l'efficacité thérapeutique et aussi de retarder l'apparition d'une résistance contre chacun des médicaments de l'association pris individuellement [65].

Il y a des associations libres, des associations fixes et des associations coformulées. Parmi ces associations thérapeutiques les associations à base d'artémisinine sont actuellement les plus utilisées. Parmi ces dernières, on distingue :

- L'association **amodiaquine plus artésunate (ASAQ)**: des essais conduits en Afrique, ont montré l'innocuité de l'utilisation de cette association pendant la grossesse [27,31].
- L'association **dihydroartémisinine plus pipéraquline (DHP)**: des essais cliniques au Vietnam, en Chine et au Cambodge ont montré une bonne efficacité

et une bonne tolérance de la molécule dans les zones de multi résistance et dans les zones où la résistance à la pipéraquine était élevée [66,67].

- L'association **artéméther-luméfantrine (AL)**: c'est une combinaison à dose fixe d'artéméther et de luméfantrine, efficace sur toutes les espèces plasmodiales. Des essais cliniques ont montré l'innocuité et l'efficacité de cette combinaison pendant la grossesse [32,37,40,68]. Cependant, il a été constaté une élimination plus rapide des métabolites pouvant nécessiter une augmentation de la durée de traitement. L'artéméther est éliminé plus rapidement, la concentration de luméfantrine restante ne serait pas suffisante pour l'élimination des parasites résiduels. Certains auteurs proposent alors une durée de traitement plus longue de 5 à 7 jours [39,69].
- L'**artésunate plus la méfloquine (MAS)**: c'est une combinaison efficace, utilisée essentiellement en Asie du Sud-Est où elle est le traitement de première ligne du paludisme simple.
- La **sulfadoxine-pyriméthamine (SP)** : cette association a montré son efficacité en TPI pendant la grossesse. Au Burkina Faso, comme dans beaucoup d'autres pays africains, c'est la molécule utilisée en TPI.

### VIII.2.2. Indications thérapeutiques.

#### ➤ *Paludisme simple.*

Dans les zones de chloroquinorésistance, il est recommandé actuellement l'utilisation des combinaisons thérapeutiques, de préférence celles à base de dérivés de l'artémisinine. Deux combinaisons sont préconisées au Burkina Faso :

- Artéméther + Luméfantrine
- Artésunate + Amodiaquine

Les posologies sont:

- 10 mg/kg pour l'amodiaquine
- 3,6 mg/kg pour l'artésunate
- 4,2 mg/kg pour l'artéméther

- la posologie de la luméfantine est estimée en fonction de celle de l'artéméther avec le rapport 1/6 : pour 1 mg d'artéméther, il faut associer 6 mg de luméfantine.

Le traitement dure trois (03) jours.

### **Cas de la femme enceinte :**

Etant donné le manque de données suffisantes sur l'innocuité des dérivés de l'artémisinine chez la femme enceinte, le traitement du paludisme simple se fait à base de quinine comprimé avec une posologie de 10 mg/kg toutes les 8h sans dépasser 1,8 g/j. Le traitement dure 7 à 10 jours.

#### ➤ ***Paludisme grave.***

Compte tenu de la gravité de cette infection, seule la voie parentérale intraveineuse lente sous forme de perfusion est recommandée.

- Le médicament de premier choix pour le traitement du paludisme grave est la quinine.

La posologie recommandée est la suivante:

✓ en **dose de charge** : 16 mg/Kg de quinine base à diluer dans 10 ml/Kg de sérum glucosé isotonique (SGI) à faire passer en 4 heures ;

✓ puis en **dose d'entretien** : 8 mg/Kg de quinine base dans 10 ml/Kg de SGI toutes les 8 heures chez l'adulte et toutes les 12 heures chez l'enfant.

- En dehors de la quinine, les dérivés de l'artémisinine peuvent être administrés :

✓ Artésunate : 2,4 mg/kg en intraveineuse directe, suivi de 1,2 mg/kg 12h après puis 1,2 mg/kg /jour pendant 6 jours.

✓ Artéméther :

- Enfant : 3.2 mg/kg en intramusculaire (IM) le 1<sup>er</sup> jour, puis 1.6 mg/kg/j jusqu'à ce que l'enfant puisse prendre un médicament antipaludique par voie orale (3 jours maximum).

- Adultes : 160 mg en IM le 1<sup>er</sup> jour puis 80 mg pendant les 4 jours suivants.

Ce traitement parentéral sera complété par la voie orale avec des formes comprimées des dérivés de l'artémisinine pendant 3 jours.

### **VIII.3. RESISTANCE AUX ANTIPALUDIQUES.**

#### **VIII.3.1. Définition.**

Selon l'OMS, la chimiorésistance aux antipaludiques est l'aptitude d'une souche de parasite du paludisme à survivre et à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament anti-paludique utilisé à des doses égales ou supérieures aux doses recommandées mais comprises dans les limites de tolérance du sujet [70].

#### **VIII.3.2. Apparition de la chimiorésistance.**

L'apparition de la chimiorésistance à *P. falciparum* nécessite la présence de l'hôte humain, du parasite et de l'antipaludique. Ainsi, l'utilisation de faibles doses d'antipaludiques (prophylactiques ou infra cliniques) contribue à sélectionner chez le malade des parasites asexués résistants. La rapidité de la sélection est directement proportionnelle à la pression médicamenteuse, au nombre de parasites exposés et au taux de mutation chez le parasite. Elle augmente aussi avec la longueur de la demi-vie de l'antipaludique utilisé.

D'autre part l'apparition de la chimiorésistance peut être due à une résistance croisée avec des antipaludiques présentant une parenté structurale ou un mécanisme d'action semblable. Cela dépend aussi de l'immunité du sujet vis-à-vis du parasite ; l'apparition de la résistance est tardive chez les sujets prémunis et résidant en zones d'endémie palustre et se manifeste précocement chez les sujets non immuns.

#### **VIII.3.3. Mécanisme de la chimiorésistance.**

La chimiorésistance de Plasmodium proviendrait de plusieurs mécanismes :

- Une mutation génétique spontanée et stable suivie d'une sélection des mutants résistants ;

- Une diminution de l'affinité de la molécule antipalustre pour les récepteurs érythrocytaires ;
- Une réduction des mécanismes de concentration ;
- Une altération des enzymes parasites.

#### **VIII.3.4. Facteurs favorisant la propagation de la chimiorésistance.**

Plusieurs facteurs interviennent dans l'apparition et la propagation de la chimiorésistance :

- la pression médicamenteuse ;
- la présence d'une population non immune ou faiblement immune ;
- la densité anophélienne vectrice ;
- l'avantage biologique des souches résistantes sur les souches sensibles ;
- les mouvements des populations vers les zones d'endémie palustre.

#### **VIII.3.5. Méthodes d'étude de la chimiorésistance.**

Il existe trois principales méthodes d'étude de la chimiorésistance.

- Les tests *in vivo* ont été standardisés par l'OMS, ces tests rendent compte de la nature biologique des traitements antipaludiques. Des patients souffrant de paludisme sont sélectionnés, traités avec un antipaludique puis sont suivis sur le plan clinique et biologique pendant 28 ou 42 jours. Les résultats sont définis en termes d'échec thérapeutique précoce (ETP), d'échec clinique tardif (ECT), d'échec parasitologique tardif (EPT) et de réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA).
- Les tests *in vitro* sont basés sur la capacité des médicaments à inhiber la croissance de Plasmodium en milieu de culture.
- Les techniques de biologie moléculaire ont permis l'élucidation des mécanismes moléculaires de la chimiorésistance et l'identification de marqueurs moléculaires de la chimiorésistance de Plasmodium aux antipaludiques.

### **VIII.3.6. Cas de la résistance à la sulphadoxine-pyriméthamine.**

La résistance de *P. falciparum* à la pyriméthamine est due à une mutation ponctuelle au niveau des codons 6, 50, 51, 59, 108 et 159 du gène codant pour la dihydrofolate réductase (*dhfr*) [71,72]. Celle de la sulfadoxine est due à une mutation des codons 436, 437, 540, 581 et 613 de la dihydropteroate synthétase (*dhps*) [73,74].

## **IX. REVUE DE LA LITTERATURE SUR LE « CONTROLE DU PALUDISME PENDANT LA GROSSESSE ».**

Cette revue de la littérature portera sur l'évaluation du TPI, l'utilisation des dérivés de l'artémisinine chez la femme enceinte et la stratégie IST, d'une part au Burkina Faso et d'autre part dans le reste du monde.

### **➤ Evaluation du TPI**

#### **• Au Burkina Faso.**

Entre 2003 et 2005, Coulibaly SO et *Coll.* avaient conduit à Ouagadougou une étude randomisée comparant le TPI à la SP (IPT/SP), le TPI à la chloroquine (IPT/CQ) et la chimioprophylaxie hebdomadaire à la chloroquine (WCQ). Six cent onze primigestes et secondigestes ont été incluses à un âge gestationnel compris entre 16 et 26 semaines d'aménorrhée, et suivies jusqu'à l'accouchement. A l'accouchement, les proportions d'infection périphérique étaient significativement différentes et de 3,9%, de 13,9% et 5,7% respectivement dans les bras IPT/SP, IPT/CQ et WCQ. L'infection placentaire était notée dans 3,9%, 13,0% et 5,7% des cas respectivement dans les bras IPT/SP, IPT/CQ et WCQ avec une différence statistiquement significative. En dehors du groupe IPT/CQ (1,1%), aucun cas d'infection du cordon n'a été noté dans les deux autres groupes. Les proportions d'anémie sévère à l'accouchement étaient respectivement de 0,7%, 1,3% et 2,8% dans les bras IPT/SP, IPT/CQ et WCQ [21].

Entre 2004 et 2006 Gies S et *Coll.* ont réalisé une étude longitudinale visant à évaluer l'efficacité de la SP dans le TPI chez les femmes enceintes primigestes et

secondigestes. L'étude s'est déroulée dans le district sanitaire de Boromo au Burkina Faso. Après l'inclusion, les femmes ont été vues à la 32<sup>ème</sup> semaine puis à l'accouchement. L'étude a rapporté que 81 femmes n'avaient pas reçu la SP, 483 ont reçu une dose et 877 ont reçu au moins deux doses (dont 38,8% possédaient une moustiquaire). La proportion de l'infection palustre périphérique chez les femmes sous TPI était de 18,3% à l'accouchement, soit une réduction de 77% chez les femmes ayant reçu 2 doses de SP par rapport à celles qui n'ont reçu aucune dose [75].

En 2004, Sirima SB et *Coll.* ont évalué le fardeau du paludisme chez la femme enceinte une année après l'introduction à titre pilote du TPI à la SP dans le district sanitaire de Koupéla au Burkina Faso. Au total, 826 femmes ont été recrutées dont 517 primigestes et secondigestes. La proportion de l'infection palustre était de 20,6% et de 18,6% respectivement chez les primigestes et chez les secondigestes à l'accouchement. La proportion d'anémie sévère était de 3,5% pendant la grossesse aussi bien chez les primigestes que chez les secondigestes ayant reçu au moins une dose de SP [76].

Les travaux de Valéa I et *Coll.* dans le district sanitaire de Houndé, de 2006 à 2008 ont montré que l'apport d'une troisième dose de SP au classique schéma de deux doses selon la politique nationale contribue à réduire le risque de survenue de l'anémie. Cette étude de suivi longitudinal a comparé deux groupes de gestantes de toute gestité ayant reçu respectivement deux doses et trois doses de SP au cours de leur grossesse. L'étude a concerné 1296 femmes dont 265 primigestes. La prévalence de l'anémie sévère chez les primigestes ayant reçu deux doses de SP (5,2%) était significativement plus élevée que celle évaluée chez les primigestes ayant reçu trois doses (1,5%) [77].

Débé S, dans le cadre de sa thèse en médecine a étudié le fardeau du paludisme chez la femme enceinte dans le district sanitaire de Saponé. Il s'agissait d'une étude transversale qui s'est tenue en 2008. Cinq cent vingt-neuf femmes enceintes ont été recrutées à différents trimestres de grossesse dont 185 n'avaient pris aucune

dose de SP pour le TPI, 255 avaient reçu une dose, 104 ont reçu deux doses et 15 avaient bénéficié de 3 doses de SP. Dans le groupe des gestantes ayant reçu deux doses de SP, la prévalence de l'anémie sévère chez les paucigestes était de 13,6% ; celle de l'infection palustre périphérique était de 11,3%. Cette étude suggérait d'envisager de nouvelles approches de prévention ciblées chez les paucigestes [41].

• **Dans le reste du monde.**

En 1998, en 2000 et en 2006, Mockenhaupt PF et *Coll* au Ghana ont fait des recherches sur la résistance à la SP dans la prise en charge du paludisme pendant la grossesse. Les résultats avaient montré que la triple mutation de la *dhfr* a doublé de 36 à 73% de 1998 à 2006. En particulier en 2006 la prévalence du paludisme était pratiquement identique chez les gestantes ayant reçu la SP que chez celles ne l'ayant pas reçu [22].

Kayentao K et *Coll.* ont conduit au Mali un essai clinique sur l'efficacité de la SP en TPI en comparaison avec l'utilisation de la chloroquine chez des paucigestes entre Mars 1998 et 2001. L'anémie sévère a été évaluée à 2,5% dans le groupe des 369 parturientes ayant reçu la SP. Dans ce même groupe l'infection du cordon était de 0,3% [78].

Au Gabon, Bouyou-Akotet MK et *Coll.* ont étudié entre 2005 et 2006, à partir d'une étude transversale, le fardeau du paludisme à Libreville après l'implémentation du TPI à la SP. Cette étude a concerné 203 parturientes de toute geste et avait montré que l'utilisation de moustiquaires réduisait considérablement les proportions d'infection périphérique et d'anémie. Il a été rapporté que 14% des femmes avaient reçu la SP et utilisaient une moustiquaire. La prévalence de l'anémie dans ce groupe de femmes était de 33%, celle de l'infection du cordon était de 3% [79].

➤ ***Utilisation des dérivés de l'artémisinine seuls pendant la grossesse ou en comparaison avec le TPI avec la SP.***

• **Au Burkina Faso.**

Entre 2010 et 2011, Rouamba T dans le cadre de sa thèse en médecine, a mené une étude comparant l'efficacité et l'innocuité des combinaisons artéméther-

luméfantrine (AL) et artésunate-amodiaquine (ASAQ) en prise supervisée pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse à Nanoro. Des femmes multigestes et paucigestes ont été suivies à J<sub>1</sub>, J<sub>2</sub>, J<sub>3</sub>, J<sub>7</sub>, J<sub>14</sub>, J<sub>21</sub>, J<sub>28</sub>, J<sub>35-56</sub>, J<sub>63</sub>, à l'accouchement, à 4 à 6 semaines post-partum. Trois cents gestantes répondant aux critères d'inclusion ont été enrôlées, dont 100 dans le groupe AL et 97 dans le groupe ASAQ. L'analyse en per protocole à J<sub>42</sub> avait décelé un taux de RCPA de 67,7% pour AL vs 79,4% pour ASAQ et 57,1% pour AL vs 87,0% pour ASAQ respectivement chez les primigestes et chez les secondigestes. Le taux de prématurité était de 8,8% et 12% respectivement dans les groupes AL et ASAQ. Neuf cas de décès maternels ont été enregistrés, cependant aucun évènement indésirable grave n'a été considéré comme étant en relation probable avec les médicaments. De façon générale, les deux combinaisons ont été bien tolérées sur le plan biologique. Au terme de cette étude, il est ressorti que ces deux combinaisons avaient une bonne efficacité et une bonne innocuité au cours des deux derniers trimestres de la grossesse [38].

- **Dans le reste du monde.**

En Zambie, de 2004 à 2008 Manyando C et *Coll.* ont mené une étude de cohorte visant à évaluer la tolérance de la combinaison artéméther- luméfantrine (AL) pendant la grossesse (en incluant le premier trimestre) en comparaison avec le TPI avec la SP. Il a été rapporté que l'utilisation de l'AL était aussi tolérée que celle de la SP. Ainsi 8% d'avortements ont été observés dans le groupe SP contre 7% dans le groupe AL. Les proportions des cas de malformations étaient de 4,1% et 6,5% respectivement dans les groupes SP et AL [40].

En Tanzanie, entre 2004 et 2006, Mutabingwa TK et *Coll.* ont mené chez des femmes enceintes de toute gestité, un essai clinique comparant les combinaisons suivantes : artesunate+amodiaquine (AQ+AS), sulfadoxine-pyriméthamine +amodiaquine (SP+AQ), chlorproguanil-dapsone (CD) et sulfadoxine-pyriméthamine (SP). Le nombre de gestantes randomisées dans chacun des bras d'étude AQ+AS, SP+AQ, CD et SP était respectivement de 83, 80, 81 et 28. Au terme

d'un suivi hebdomadaire jusqu'au jour 28, il a été décelé des taux d'échec parasitologique de 9% et 15% respectivement aux combinaisons AQ+AS et SP [23].

En Thaïlande, McGready R et *Coll.* ont conduit au deuxième et au troisième trimestre de grossesse, un essai clinique évaluant l'efficacité comparée de l'AL et de l'artésunate (AS7) au bout de 42 jours de suivi en 1995, en 1998 et en 2004. Cette étude avait concerné 128 et 125 gestantes de toute geste respectivement dans les groupes AS7 et AL. Au bout du suivi, respectivement 45,3% et 55,2% des femmes des bras AS7 et AL ont présenté au moins une infection palustre. Aucun cas d'infection du cordon n'a été constaté. L'étude avait conclu que les forts taux d'infection périphérique étaient liés aux faibles concentrations du médicament vers la fin du suivi. Toute chose qui suggérerait une augmentation de la durée ou de la fréquence du traitement [32].

#### ➤ *Utilisation de la méthode IST.*

##### • **Au Burkina Faso.**

Aucune étude n'a été faite sur cette stratégie au Burkina Faso. Notre étude était, en effet, la toute première fois que la méthode IST était conduite au Burkina Faso.

##### • **Dans le reste du monde.**

Notre revue de la littérature a retrouvé une seule étude qui a évalué la stratégie IST pour la prise en charge du paludisme chez la femme enceinte. Cet essai clinique a été réalisé au Ghana par Tagbor H et *Coll.* entre 2007 et 2008. L'étude comparait 3 bras d'intervention à savoir le schéma classique du TPI avec la SP, le dépistage puis traitement curatif avec la SP (IST-SP) et le dépistage suivi du traitement avec l'association amodiaquine+artésunate (IST-AQAS). Dans cet essai, 3333 gestantes de toute gestité ont été recrutées dont 1111 dans le groupe TPI, 1112 du bras IST-SP et 1110 de la stratégie IST-AQAS. La prévalence de l'anémie sévère au dernier trimestre était de 1,4%, 1,7% et de 1,7% respectivement dans les groupes TPI, IST-SP et IST-AQAS. L'étude a conclu que la stratégie IST avait une tolérance bonne et pouvait être utilisée comme stratégie de prise en charge du paludisme pendant la grossesse [31].

Au terme de cette revue de la littérature, il découle que face à la résistance du *P. falciparum* à la SP, il y a un besoin impératif de trouver une méthode alternative pour le contrôle du paludisme pendant la grossesse. Cette revue de la littérature nous renseigne aussi que les dérivés de l'artémisinine peuvent être utilisés chez la femme enceinte. Cependant, l'étude de la stratégie IST n'a été rapportée qu'au Ghana. Il devient donc opportun d'évaluer pour la première fois cette stratégie au Burkina Faso.

**DEUXIEME PARTIE :**  
**NOTRE ETUDE**

# **I. OBJECTIFS**

### **I.1. OBJECTIF GENERAL.**

Comparer l'efficacité du TPI à celle du traitement après dépistage intermittent (TDI) sur l'infection palustre et sur l'anémie pendant la grossesse et à l'accouchement chez des femmes dormant sous moustiquaires imprégnées, dans le district sanitaire de Ziniaré.

### **I.2. OBJECTIFS SPECIFIQUES.**

1. Comparer l'incidence de l'infection palustre périphérique au cours de la grossesse et à l'accouchement chez les femmes sous IPT (groupe TPI) et chez les femmes sous TDI (groupe TDI).
2. Comparer les proportions d'infection placentaire chez les femmes dans le groupe TPI et chez les femmes dans le groupe TDI.
3. Comparer les taux d'hémoglobine au dernier trimestre de la grossesse et à l'accouchement chez les femmes dans le groupe TPI et chez les femmes dans le groupe TDI.
4. Déterminer les facteurs liés à l'anémie dans les deux groupes d'intervention.

## **II. MATERIEL ET METHODES**

## II.1. CADRE DE L'ETUDE.

L'étude s'est déroulée dans le district sanitaire de Ziniaré, dans la région du plateau central, au Burkina Faso.

### II.1.1. Burkina Faso.

Le Burkina Faso est un pays sahélien enclavé situé au cœur de l'Afrique de l'Ouest et couvre une superficie de 274.200 km<sup>2</sup>. Le pays comptait 15.730.977 habitants en 2010 composant plus de soixante ethnies <sup>[80]</sup>. Près d'un million de grossesses surviennent chaque année (851.970 en 2010) <sup>[80]</sup>. L'économie est essentiellement basée sur l'agriculture et l'élevage. La plupart de la population vit en-dessous du seuil de pauvreté (46,4% en 2003) <sup>[80]</sup>. En fonction de la pluviométrie, on distingue 3 zones climatiques (du Nord vers le Sud) représentées dans la figure 2 et décrites comme suit:

- **Une zone sahélienne** caractérisée par une pluviométrie annuelle comprise entre 400 et 600 mm pour une durée de 3 à 4 mois. La bande sahélienne est caractérisée par une steppe arborée de balanite et acacias radia avec un tapis de graminées sur les dunes et le long des dépressions.
- **Une zone soudano-sahélienne** (nord-soudanienne), recevant une pluviométrie comprise entre 600 et 1.000 mm avec une saison pluvieuse d'environ 4 à 5 mois. La végétation est une juxtaposition de formations arbustives et herbeuses;
- **Une zone soudanienne** (sud-soudanienne), plus arrosée avec une pluviométrie comprise entre 1.000 et 1.300 mm et une saison pluvieuse qui s'étale sur au moins 6 mois. La végétation est composée de forêts claires et de galeries forestières en bordure des cours d'eau permanents.

Le réseau hydrographique s'organise en trois bassins internationaux qui sont le bassin de la Volta, le bassin de la Comoé et le bassin du Niger.

Le Burkina Faso est un pays d'endémie palustre. Le paludisme y est la première cause de consultation, d'hospitalisation et de décès <sup>[81]</sup>. Le territoire burkinabé

peut être divisé en 3 faciès épidémiologiques vis-à-vis du paludisme correspondant aux 3 zones climatiques. Ainsi, la transmission est :

- **Saisonnier courte** (2-3 mois) au Nord avec des risques potentiels d'épidémie ;
- **Saisonnier longue** au centre sur 4-6 mois ;
- **Permanente** dans les régions du Sud et du Sud-Ouest.

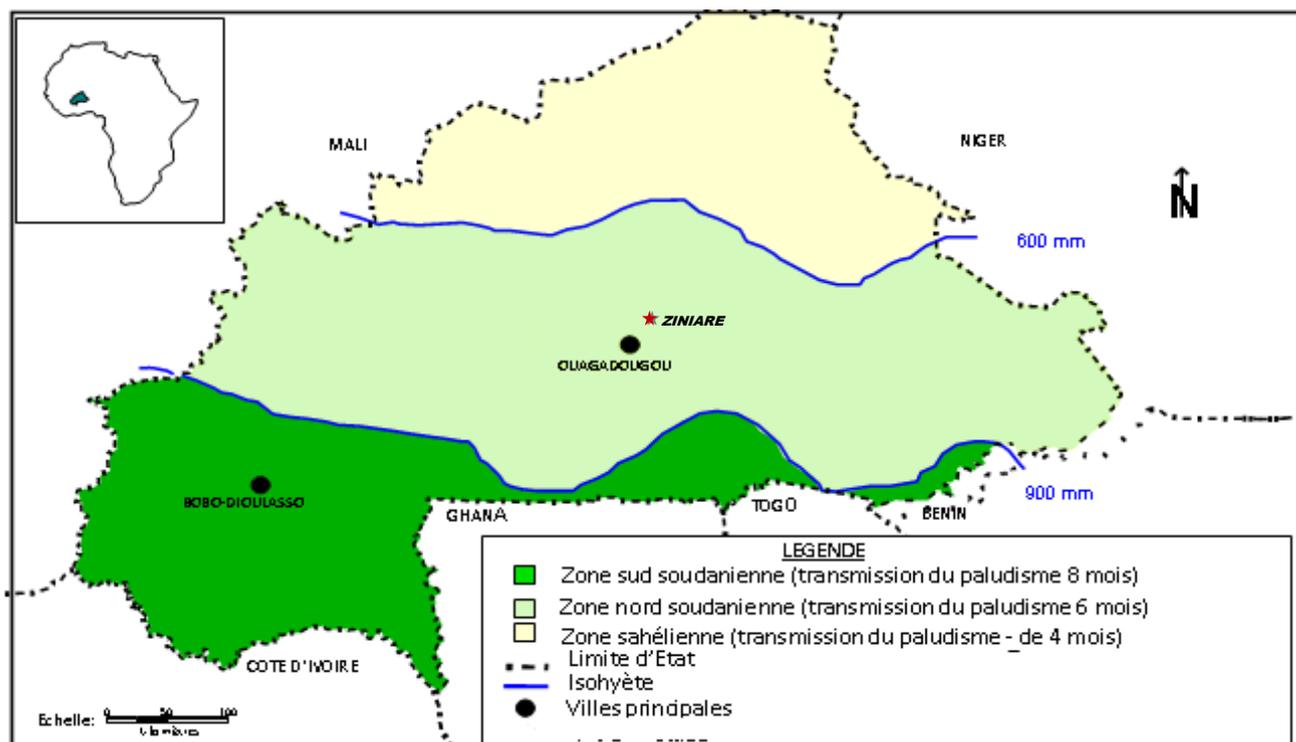


Figure 2: Situation géographique de Ziniaré et zones climatiques du Burkina Faso.

Source : <http://napa-napa.org/worshops/burkina>.

Sur le plan sanitaire, le système de santé est de plus en plus décentralisé et comptait en 2008, 63 districts sanitaires; mais le rayon moyen d'action théorique était de 7,5 km, le taux de fréquentation des formations sanitaire de 51,8% et le taux d'accouchements assistés de 65,2% [81].

Sur le plan administratif, le pays est subdivisé en 13 régions administratives et 45 provinces. Il compte 13 régions sanitaires.

### **II.1.2. District sanitaire de Ziniaré <sup>[82]</sup>.**

Les limites du district sanitaire de Ziniaré épousent celles de la province de l'Oubritenga. La ville de Ziniaré, chef-lieu de la province, est située à 35 km au Nord de Ouagadougou (voir figure 3). Située dans la région du Plateau Central, la province d'Oubritenga se trouve dans la zone soudano-sahélienne du pays. Le climat y est alors typique de la savane soudanienne avec une saison sèche et fraîche de Novembre à Février, une saison sèche et chaude de Mars à Mai, puis une saison pluvieuse de Juin à Octobre. Les précipitations annuelles étaient de 674,5 mm en 2007 et 900 mm en 2008. Les températures ambiantes moyennes annuelles oscillent entre 23 et 33°C.

Le paludisme y est endémique avec une transmission fortement saisonnière. C'est la première cause de morbidité et de mortalité dans le district en 2009. Environ 20% des femmes enceintes vues en consultation prénatale ont présenté des signes de paludisme.

En 2009 la population totale dans le district était estimée à 261.892 habitants avec 23,5% de femmes en âge de procréer. Environ 14.600 grossesses étaient attendues en 2010 <sup>[81]</sup>. Les mossé constituent l'ethnie majoritaire suivis des peuls. La population est en majorité non alphabétisée (taux brut de scolarisation chez les filles de 64,40%). L'agriculture et l'élevage constituent la principale source de revenu des habitants.

Le personnel du district sanitaire est constitué de 291 agents répartis entre 28 emplois dont 19 spécifiques à la santé et appartenant aux familles socio-professionnelles médicale, infirmière, de diagnostic biomédical, d'administration hospitalière, de génie sanitaire, d'administration générale et d'appui.

Les infrastructures sanitaires publiques se répartissent de la façon suivante : 1 CMA, 39 CSPS, 3 dispensaires isolés, 2 maternités Isolées, 3 infirmeries. Le CMA est à Ziniaré.

Notre étude a été conduite dans sept (7) CSPS, à savoir les CSPS de Zitenga, de Loumbila, de Nagréongo, de Manéga, d'Ourgou, de Sawana et le CSPS Urbain de Zinaré (Figure 3).

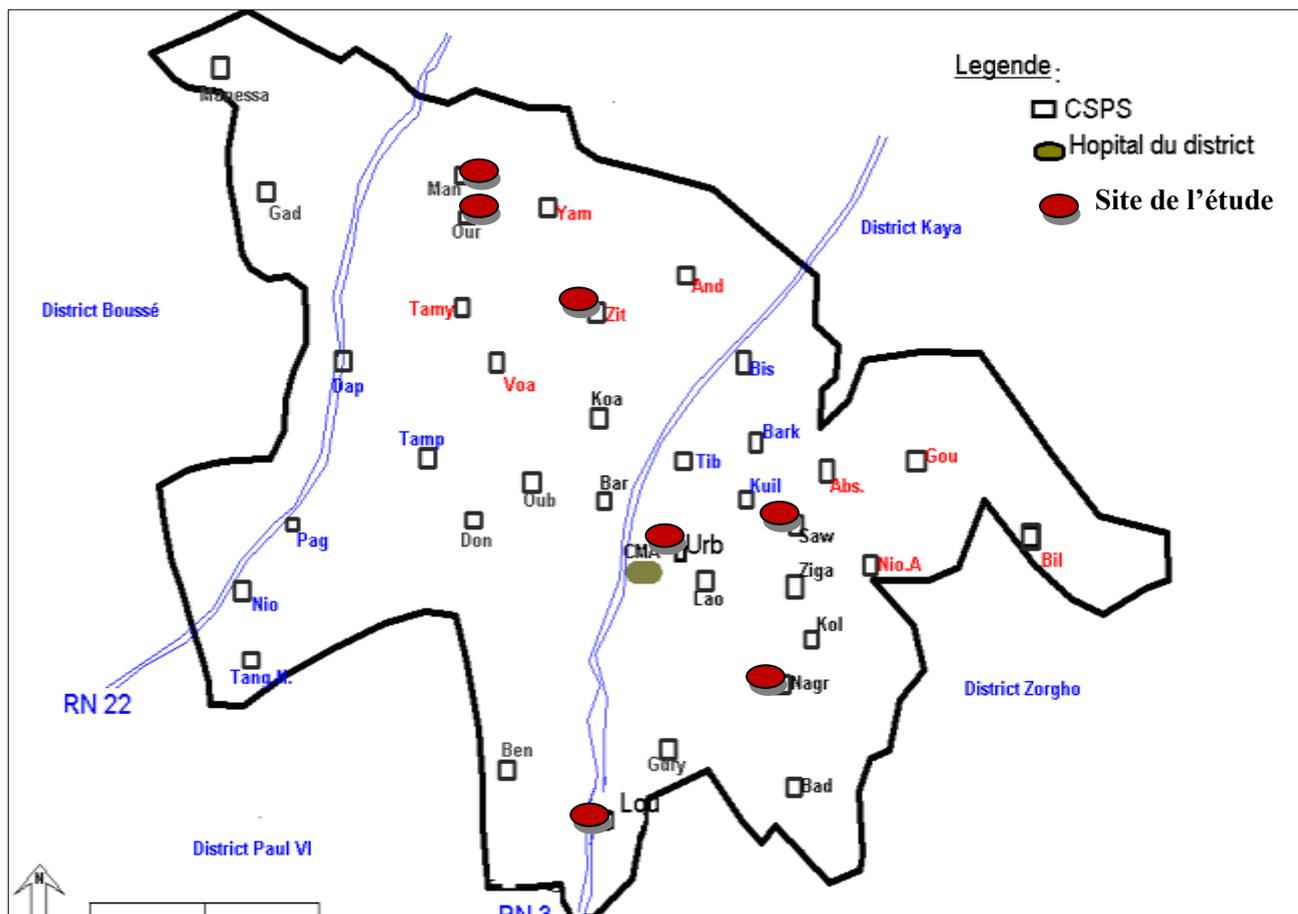


Figure 3 : Carte sanitaire du district de Zinaré

Source : Plan d'action du district sanitaire de Zinaré 2010

## II.2. TYPE ET DUREE DE L'ETUDE.

Il s'agissait d'un essai clinique randomisé ouvert, de non infériorité à 2 bras comparant 2 stratégies de prise en charge du paludisme pendant la grossesse.

Notre étude s'est déroulée de juin 2010 à juin 2011.

## II.3. POPULATION ET METHODE D'ETUDE.

### II.3.1. Taille de l'échantillon.

La taille de l'échantillon a été calculée en tenant compte du fait qu'il s'agissait d'une comparaison de deux proportions de cas d'anémie dans deux échantillons indépendants de tailles égales.  $n$ . Ce qui permet d'appliquer la formule suivante :

$$n = \frac{\left[ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\pi(1-\pi)} + z_{1-\beta} \sqrt{\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)} \right]^2}{(\pi_1 - \pi_2)^2} ; \text{ avec } \pi = \frac{\pi_1 + \pi_2}{2} .$$

Les proportions  $\pi_1$  et  $\pi_2$ , désignant respectivement les proportions des cas d'anémie des groupes TPI et TDI ont été tirées d'une étude préliminaire réalisée au Ghana en 2007 [31].

Ainsi, si l'approximation normale d'une distribution binomiale est valide, pour détecter avec une probabilité  $(1-\beta)$  de 80% et un niveau de signification ( $\alpha$ ) de 5% une différence significative de proportion d'anémie, il fallait inclure 325 femmes dans chaque groupe d'intervention. Ayant anticipé sur un taux de pertes de vue et d'accouchements à domicile d'environ 10%, la taille finale de l'échantillon a été estimée à 358 sujets dans chaque bras de l'intervention.

### II.3.2. Population d'étude.

L'étude a concerné des femmes enceintes primigestes et secondigestes résidant sur les aires sanitaires des différentes formations sanitaires du district sanitaire de Ziniaré désignées pour l'étude, et fréquentant les centres de santé.

Les formations sanitaires sites de l'étude ont été choisies en fonction de leur fréquentation annuelle par les femmes enceintes, ceci dans le but d'optimiser les ressources et la durée de l'étude.

#### ➤ *Sélection des sujets*

##### • Critères d'inclusion.

Ont été incluses dans l'étude toutes les femmes remplissant les critères suivants :

- ✓ Etre à sa première ou deuxième grossesse ;

- ✓ N'avoir encore pris aucune dose de sulphadoxine-pyriméthamine ;
- ✓ Etre résidente de la zone d'étude et avoir l'intention d'y rester pendant toute la durée de l'étude ;
- ✓ Avoir une grossesse dont l'âge gestationnel est compris entre 16 et 30 semaines d'aménorrhée ;
- ✓ Donner son consentement éclairé et écrit ;
- ✓ Ne pas avoir un antécédent de réactions défavorables à un des médicaments de l'étude;
- ✓ Ne pas présenter le paludisme ou une autre maladie grave exigeant une hospitalisation.

• **Critères de non inclusion.**

- ✓ Etre VIH positif connu ;
- ✓ Avoir toute maladie ou toute condition médicale qui de l'avis de l'investigateur pourrait constituer pour le sujet un risque plus élevé en participant à l'étude.

• **Critères de retrait.**

- ✓ Retrait de consentement ;
- ✓ Intention de quitter la zone d'étude.

➤ ***Type d'échantillonnage.***

L'échantillon a été constitué par un recrutement exhaustif de toutes les femmes enceintes qui remplissaient les critères d'inclusion et de non inclusion et qui se sont présentées aux différentes formations sanitaires pendant la période de l'étude.

**II.3.3. Procédure d'inclusion et de suivi.**

Une anamnèse brève et un examen clinique ont été réalisés par l'équipe d'investigation pour chaque femme afin de s'assurer que celle-ci remplissait les critères d'inclusion. Toutes les gestantes qui remplissaient les critères d'inclusion ont signé (ou apposé leur empreinte digitale sur) un consentement écrit.

Les femmes ayant consenti à l'étude ont été réparties, de façon aléatoire selon une liste de randomisation générée par un ordinateur, en deux groupes :

- Groupe 1 ou groupe TPI : c'est le groupe de référence. Conformément aux recommandations de l'OMS et au régime de prise en charge du paludisme chez la femme enceinte au Burkina Faso, les gestantes ont reçu deux doses de sulphadoxine-pyriméthamine administrées à partir du deuxième trimestre et séparées d'au moins quatre semaines.
- Groupe 2 ou groupe TDI : à chaque visite prénatale ces femmes ont fait l'objet d'un test de diagnostic rapide (TDR) pour le paludisme et couvrant toutes les espèces plasmodiales. Celles qui ont présenté un résultat positif ont reçu la combinaison artéméther-luméfantrine (AL).

Chaque femme avait deux à quatre rendez-vous (ou visites) programmés avant l'accouchement. Les visites ont été prévues selon le programme suivant :

- Après l'inclusion (ou visite 0) que nous avons faite à un âge gestationnel compris entre 16 et 30 semaines d'aménorrhées, les gestantes ont été invitées à revenir quatre à huit semaines plus tard pour la visite 1.
- La visite 2 est programmée quatre à huit semaines après la visite 1, de telle sorte que la visite 3, programmée au moins deux semaines après, soit située entre la 36<sup>ème</sup> et la 38<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. La visite 3 correspondait à la visite d'évaluation.
- La visite 4 correspondait à l'accouchement.

En dehors des visites prénatales programmées, toutes les femmes dans les deux groupes qui se sont présentées au centre de santé en cas de fièvre ou d'autres malaises ont été reçues (ce sont les visites non programmées ou VNP) et ont fait l'objet d'un TDR. Celles qui ont présenté un résultat positif ont reçu la combinaison AL.

#### **II.4. PARTICIPATION DES AGENTS DE SANTE DU DISTRICT SANITAIRE DE ZINIARE.**

Les agents de santé des maternités (sages-femmes, maïeuticiens et accoucheuses) ont été formés avant le début de l'étude sur les buts, les objectifs et les procédures de l'étude. Ils ont aussi été formés pour la réalisation des différents prélèvements. Leur participation a été décisive pour la prise en charge et la réalisation des prélèvements au cours des VNP et des accouchements.

#### **II.5. OUTILS ET METHODES DE COLLECTE DES DONNEES (VOIR TABLEAU I).**

Les données de notre étude ont été recueillies sur des formulaires de recueil de données ou « case report form » (ou CRF). Chaque sujet de l'étude a été identifié par un code unique et un dossier comportant les données recueillies depuis l'inclusion jusqu'à l'accouchement (confère annexe 2 : fiche de collecte).

A l'interrogatoire nous avons recueilli les caractéristiques socio-démographiques, les antécédents médicaux, les antécédents gynéco-obstétriques, l'histoire de la grossesse actuelle et les plaintes de chaque gestante. L'ensemble des procédures de l'étude au cours des différentes visites est résumé dans le tableau I.

Tableau I: Planning du suivi clinique et biologique.

PROCEDURES DE L'ETUDE	PROGRAMME DES VISITES DE SUIVI					
	Visite 0 (Inclusion)	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite Non Program mées	Visite 4 (Accou- chement)
Inclusion des femmes	+					
Administration consentement	+					
Randomisation	+					
Données démographiques, médicales et obstétricales (histoire et examen physique)	+					
Recherche de symptômes	+	+	+	+	+	+
TDR et traitement du paludisme (AL)	+	+	+		+	
Administration SP	+	+				
Prélèvement GE/ FM	+	+	+	+	+	+
Confettis pour PCR	+	+	+	+	+	+
Taux d'hémoglobine	+			+	+	+
Evènements adverses		+	+	+	+	+
Biopsie placentaire						+
Poids de naissance						+
Examen nouveau-né et enregistrement anomalie congénitale						+

### II.5.1. Examen physique.

A chaque rendez-vous, les femmes enceintes ont fait l'objet d'un examen complet. Plus précisément, nous avons recherché les éléments suivants :

- A l'inclusion et au cours des visites de suivi : Température, tension artérielle, pâleur conjonctivale ou cutanée, ictère, hauteur utérine, bruits du cœur fœtal, la présence de métrorragie.
- A l'accouchement : Etat de vitalité du nouveau-né, poids de naissance, présence de malformations.

En fonction de la hauteur utérine, l'âge gestationnel a été estimé à partir du tableau de conversion ci-dessous (tableau II) :

Tableau II: Correspondance entre hauteur utérine et âge gestationnel.

semaines d'aménorrhée	Valeur moyenne de la H.U. (cms)	Valeur limite inférieure de la H.U. (cms)
16		9
20	16	13.5
24	20	17.5
28	24	21.5
32	28	24.5
36	30-31	27.5
40	32-34	29.5

**Sources:** Pierre F. Bertrand J., Obstétrique: Mémento, Maloine, 2000

## II.5.2 Examens biologiques.

### ➤ *Test immunologique de diagnostic rapide du paludisme (TDR).*

Le TDR pour le paludisme à l'inclusion puis aux visites de suivi 1 et 2 pour les sujets du groupe TDI a été réalisé. Cet examen a aussi été réalisé au cours des différentes visites non programmées pour toutes les femmes des deux groupes.

Ce test immunologique a été fait dans le seul but de poser le diagnostic précoce du paludisme et de prendre une décision thérapeutique immédiate. Les rares tests de résultat indéterminé ont été repris pour avoir un résultat déterminé.

Le TDR utilisé, FIRST RESPONSE® MALARIA Ag. pLDH/HRP2 Combo Card Test, a été fourni par le laboratoire « Premier Medical Corporation Ltd ». Il est facile à utiliser, fiable et couvre toutes les espèces de plasmodium. Sa sensibilité et sa spécificité pour le *P. falciparum* sont respectivement de 96% et 95% [61].

### ➤ *Parasitologie*

- Nous avons confectionné la goutte épaisse et le frottis mince pour la recherche de la parasitémie périphérique à toutes les visites et les visites non programmées, ainsi qu'à l'accouchement ;
- Le frottis placentaire a été confectionné pour diagnostiquer l'infection placentaire et quantifier les parasites ;

- La goutte épaisse a été réalisée avec le sang du cordon pour évaluer la parasitémie néonatale ;

Toutes les lames de goutte épaisse et de frottis placentaire ont été colorées au GIEMSA dilué à 2% pendant 30 min après fixation du frottis mince avec du méthanol. Les lames ont été ensuite lues au microscope optique en double par un personnel qualifié ; dans les cas de résultats non concordants nous avons eu recours à un troisième lecteur.

### ➤ *Hématologie*

Nous avons mesuré le taux d'hémoglobine à l'aide d'un analyseur automatique de marque : Hb 301 Hemocue® analyseurs (HemoCue, Ängelholm, Sweden). Cette mesure a été faite à l'inclusion, à la visite de suivi 3 et à l'accouchement pour l'évaluation de l'anémie.

## **II.6. MESURES THERAPEUTIQUES AU COURS DE L'ETUDE.**

A l'inclusion, toutes les femmes de l'étude ont reçu chacune une moustiquaire imprégnée d'insecticides à longue durée d'action (MILDA). A toutes les visites, les gestantes ont été encouragées à utiliser quotidiennement leur moustiquaire.

### **II.6.1. Médicaments de l'étude.**

Nous avons utilisé dans notre étude les associations médicamenteuses sulphadoxine-pyriméthamine et artéméther-luméfantrine.

- Sulphadoxine-pyriméthamine : ce médicament est présenté sous forme de comprimés dosés à 500 mg de sulphadoxine et 25 mg de pyriméthamine. Il provient des laboratoires SmithKline Beekam Pharmaceuticals. La SP est administrée, au deuxième et au troisième trimestre de grossesse, à raison de 3 comprimés en une prise unique.
- Artéméther-luméfantrine : cette association médicamenteuse provient des laboratoires Novartis sous le nom commercial Coartem® et est présentée en comprimés dosé à 20/120 mg (soit 20 mg d'artéméther et 120 mg de

luméfantrine). Nous avons administré cette combinaison à raison de 4 comprimés dès que le diagnostic de paludisme est posé à partir des TDR. Cette dose est répétée 8 heures plus tard le premier jour, puis 4 comprimés administrés deux fois par jour pendant les deux jours suivants; soit une durée de traitement de 3 jours. Ce médicament est administré à chaque fois que le diagnostic de paludisme est posé à base du résultat du TDR sauf dans le cas où la gestante présente un TDR positif à des visites consécutives séparées de moins de 4 semaines. Dans ce dernier cas nous avons administré la quinine.

Les médicaments ont été conservés dans les conditions de sécurité et de température requises par le fabricant c'est-à-dire un environnement isolé, aéré et sec et à des températures comprises entre 15 et 25°C. Une fois incluses, les gestantes ont reçu le traitement correspondant au groupe d'intervention indiqué dans les enveloppes de randomisation. La prise de la SP a été supervisée au centre de santé. Quant à l'AL, seule la première prise a été supervisée. Les autres prises n'ont pas été supervisées. Dans les cas de vomissement après l'administration d'une dose dans un délai de moins de 30 minutes, la dose a été renouvelée.

Tous les cas d'évènements adverses sévères ont bénéficié d'une prise en charge adéquate.

### **II.6.2. Traitements de recours.**

Dans les cas où la gestante a présenté un TDR positif (avec goutte épaisse positive) lors de deux visites consécutives séparées de moins de 4 semaines, nous avons procédé à l'administration de la quinine par voie orale à raison de 10mg/kg toutes les 8 heures sans dépasser 1.8 g/j pendant 7 jours.

Dans les cas de vomissements persistant après l'administration de AL malgré l'administration d'un anti-émétique ou en cas de paludisme grave, la quinine a été administrée par voie parentérale à raison de :

- 16 mg/kg de quinine base dans 500 ml de sérum glucosé isotonique à faire passer en 4 heures. Puis 8 heures plus tard,

- 8 mg/kg dans 500 ml à faire passer en 4 heures. Cette dernière dose était à renouveler toutes les 8 heures pendant 3 à 4 jours puis relayer dès que possible par la voie orale pour compléter la durée du traitement à 7 jours.

### **II.6.3. Traitement supplémentaire.**

Conformément à la réglementation nationale, et en vue de la prévention antianémique, toutes les femmes ont reçu une supplémentation quotidienne non supervisée en fer et en acide folique pendant toute la durée de gestation et dans le post-partum. Chacun de ces médicaments était sous forme de comprimés qui étaient administrés à raison d'un comprimé par jour. Les comprimés étaient dosés à 200 mg de sulfate ferreux et 400 µg d'acide folique, chaque comprimé de sulfate ferreux contenant 65 mg de fer élément.

### **II.6.4. Autres traitements.**

D'autres médicaments ont été administrés :

- Le paracétamol en cas de fièvre
- L'amoxicilline en cas d'infections bactériennes
- Le phloroglucinol en cas de douleurs pelviennes
- Le métopimazine en cas de vomissements.
- Le mébendazole pour le déparasitage en cas d'helminthiase intestinale.

En dehors du mébendazole, tous les autres médicaments ont été fournis par l'équipe de recherche.

## **II.7. CONSIDERATIONS ETHIQUES.**

Les deux médicaments utilisés en intervention dans cette étude sont la SP et l'AL. La SP est le médicament actuel utilisé en TPI dans la politique nationale de prise en charge du paludisme chez la femme enceinte. L'AL n'est pas encore autorisé en thérapeutique courante chez la femme enceinte au Burkina Faso, mais des études précédentes ont démontré l'innocuité de son utilisation. Le protocole de cette étude a obtenu l'approbation des comités d'éthique en santé du Burkina Faso et

de la London School of Hygiene and Tropical Medicine, sponsor de ce projet d'étude. Le but de l'étude, les procédures à suivre, les risques et les avantages de la participation à la dite étude ont été expliqués aux autorités locales de la province de l'Oubritenga représentant les communautés, aux responsables provinciaux et régionaux du ministère de la santé. Toutes les femmes ont reçu une explication complète de l'étude proposée incluant les risques potentiels et les bénéfices ainsi que la confidentialité des données. Avant l'inclusion dans l'étude, un consentement éclairé écrit a été obtenu (voir annexe 1). Les sujets étaient libres de se retirer de l'étude à tout moment pour n'importe quelle raison et leur décision de ne pas participer à l'étude n'aurait en aucun cas compromis leur accès aux soins.

## **II.8. DEFINITIONS OPERATIONNELLES.**

### **II.8.1. Définitions opérationnelles cliniques.**

- **TPI** : Il s'agit du Traitement Préventif intermittent.
- **TDI** : C'est le Traitement après Dépistage Intermittent du paludisme pendant la grossesse.
- **Evènements indésirables graves** : toutes les situations d'incapacité ou d'invalidité ou toute situation de mort ou de menace de mort de la mère ou du fœtus ont été considérées comme évènements indésirables graves.
- **Visites non programmées ou VNP** : les VNP étaient les consultations prénatales pour paludisme enregistrées en dehors des visites programmées et de l'accouchement.
- **Primigestes** : ce terme désignait les gestantes qui sont à leur première grossesse
- **Secondigestes** : ce terme désignait les femmes qui étaient à leur deuxième grossesse
- **L'accouchement à terme** : il s'agissait d'un accouchement entre la 37<sup>ème</sup> et la 42<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée calculées à partir de la hauteur utérine mesurée le jour de l'inclusion.

- **L'accouchement prématuré** était un accouchement survenu entre la 28<sup>ème</sup> et la 37<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.
- **L'avortement** était l'expulsion du produit de conception avant la 28<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.
- **Saison de forte transmission** : c'était la saison où on avait observé la plus grande proportion de cas de paludisme, légèrement décalée par rapport à la saison humide. Cette saison allait du mois de juillet au mois de décembre.
- **Saison de faible transmission** : cette saison allait de janvier à juin.

### II.8.2. Définitions opérationnelles biologiques.

- **L'anémie maternelle** : elle a été définie par un taux d'Hb (hémoglobine) < 11 g/dl (guide OMS, 2002).
- **L'anémie sévère** : il s'agissait d'une anémie avec un taux d'Hb < 8 g/dl (guide OMS, 2002).
- **L'anémie** a été considérée **modérée** lorsque on avait :  $8 \leq \text{taux d'Hb} < 10 \text{ g/dl}$ .
- **L'anémie légère** a été définie par :  $10 \leq \text{taux d'Hb} < 11 \text{ g/dl}$ .
- **L'infection périphérique** a été définie par la présence des formes asexuées de plasmodium dans une goutte épaisse de sang périphérique maternel.

### II.9. ANALYSE DES DONNEES.

L'enregistrement des données a été fait à partir du système Teleform (Cardiff Software Inc., Vista CA) qui est un système de gestion des données par reconnaissance optique des caractères. En effet les CRF sont imprimés à partir d'un ordinateur muni d'un logiciel conçu à cet effet. Ces CRF ont été utilisés pour recueillir les données au cours de l'inclusion et de tout le suivi. Puis un scannage de ces CRF utilisés était fait au fur et à mesure que les données étaient recueillies pour constituer une base de données. La base de données a été présentée sous forme de fichier Microsoft Office Access 2007. L'analyse a été faite avec les logiciels SPSS dans sa version 17.0 et Open Epi dans sa version 2.3.

L'analyse comparative de l'efficacité des deux stratégies a été faite en intention de traiter pour les femmes n'ayant pas été perdues de vue avant l'accouchement.

Nous avons utilisé le test de Student pour la comparaison des moyennes, et les tests de Fisher et de Chi-carré pour la comparaison des proportions avec un seuil de signification de 5% ( $p < 0,05$ ). Le risque relatif a été estimé pour mesurer la force de l'association dans les cas où la différence était statistiquement significative entre les proportions.

## **III. RESULTATS**

### **III.1. RESULTATS GENERAUX.**

#### **III.1.1. Recrutement des patientes.**

Au cours de la période allant de juin 2010 à juin 2011, un total de 837 femmes primigestes et secondigestes ont été reçues dans les différents sites de recrutement. Parmi elles, 746 ont été incluses dont 373 dans chacun des bras de l'étude : TPI et TDI. Quatre-vingt-et-onze n'ont pas été incluses principalement à cause de l'âge avancé de la grossesse (77/91) suivant les critères d'inclusion.

Au cours du suivi, 20 femmes ont été perdues de vue (soit 2,7%), deux ont été retirées de l'étude pour avoir quitté la zone d'étude et un décès est survenu.

De l'échantillon de sujets inclus, 723 accouchements ont été enregistrés dont 360 dans le groupe TPI et 363 dans le groupe TDI. Cependant 27 (3,7%) accouchements sont survenus à domicile et par conséquent pour ces sujets les données relatives à l'accouchement et aux nouveau-nés n'ont pu être récoltées. Au total il a été enregistré une proportion de 6,7% de perdues de vue, d'accouchements à domicile, et de retraits.

La figure 4 résume la répartition des femmes enceintes par groupe de traitement au cours du suivi.

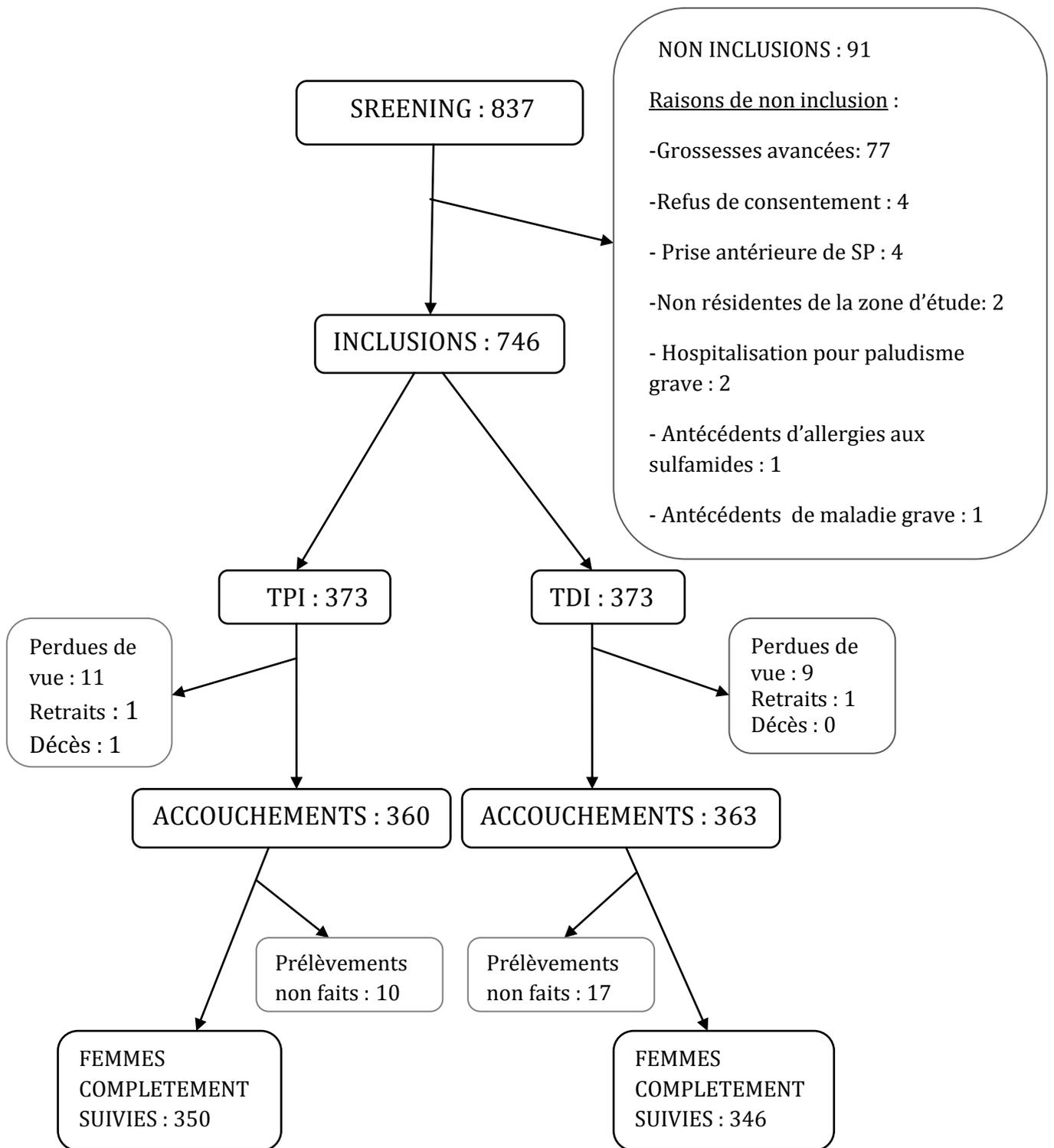


Figure 4 : Graphique de flux de l'essai

### **III.1.2. Caractéristiques générales des gestantes à l'inclusion.**

Les caractéristiques des sujets de l'échantillon à l'inclusion sont rapportées dans le tableau III. L'âge moyen à l'inclusion était de  $20,4 \pm 2,7$  ans et le mode était 18 ans. La moyenne d'âge des primigestes ( $19,1 \pm 2,5$  ans) était inférieure à celle des secondigestes qui était de  $21,7 \pm 2,7$  ans ( $p < 0,05$ ).

Les femmes étaient mariées dans 96,8% des cas, non scolarisées dans 76,8% des cas, et 93% d'entre-elles étaient paysannes. Dans 50,4% des cas, les gestantes ont utilisé une moustiquaire la nuit précédant le jour de l'inclusion.

L'âge gestationnel moyen chez les primigestes était de  $24,1 \pm 2,9$  semaines d'aménorrhée; celui enregistré chez les secondigestes était de 24 ( $\pm 2,3$ ) semaines d'aménorrhée.

La température moyenne à l'inclusion était de  $37 \pm 0,4^\circ\text{C}$ . Quarante-trois cas de fièvre (6%) ont été enregistrés.

La prévalence de l'infection palustre était de 54,9% dans l'échantillon et celle de l'anémie de 70,4%.

Tableau III: Caractéristiques générales et comparatives entre les deux groupes de traitement à l'inclusion.

	TOTAL		TPI (n=360)		TDI (n=363)		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Moyenne d'âge (ans) (±SD)</b>	20,4(±2,7)		20,5(±2,4)		20,4(±2,9)		0,42
<b>Gestité</b>							
1	348	48,1	168	46,7	180	49,6	0,48
2	375	51,9	192	53,3	183	50,4	
<b>Niveau d'instruction</b>							
Absence d'instruction	555	76,8	284	78,9	271	74,7	0,2
Primaire	105	14,5	49	13,6	56	15,4	0,55
Secondaire	62	8,6	26	7,2	36	9,9	0,24
Supérieur	1	0,1	1	0,3	0	0	0,99
<b>Profession</b>							
Paysanne	672	93	338	93,9	334	92	0,4
Commerçante	15	2	6	1,7	9	2,5	0,61
Ouvrière	3	0,4	0	0	3	0,8	0,25
Autre	33	4,6	16	4,4	17	4,7	0,98
<b>Statut marital</b>							
Marié	700	96,8	349	96,9	351	96,7	0,98
Célibataire	23	3,2	11	3,1	12	3,3	
<b>Religion</b>							
Islam	554	76,6	279	77,5	275	75,8	0,64
Christianisme	167	23,1	80	22,2	87	24	0,64
Aucune	2	0,3	1	0,3	1	0,2	0,99
<b>Possession de moustiquaires</b>							
Oui	502	69,4	245	68,1	257	70,8	0,47
Non	221	30,6	115	31,9	106	29,2	
<b>Utilisation de moustiquaire la nuit précédant l'inclusion</b>							
Oui	364	50,4	176	48,6	188	51,8	0,48
Non	359	49,6	184	51,4	175	48,2	
<b>Température à l'inclusion (°C)</b>							
T°>37°5	43	6	19	5,3	24	6,6	0,55
T°≤37°5	680	94	341	94,7	339	93,4	
Moyenne ±SD	37,0 ±0,4		36,9 ±0,4		37,0 ±0,3		0,08
<b>Taux d'hémoglobine (g/dl)</b>							
Hb ≥ 11	214	29,6	103	28,6	111	30,6	0,62
10 ≤ Hb < 11	203	28,1	106	29,4	97	26,7	0,46
8 ≤ Hb < 10	253	35	122	33,9	131	36,1	0,59
Hb < 8	53	7,3	29	8,1	24	6,6	0,55
Moyenne ±SD	10,25 ±0,17		10,24 ±0,16		10,26 ±0,15		0,43
<b>Infection palustre</b>							
Oui	397	54,9	197	54,7	200	55,1	0,92
Non	326	45,1	163	45,3	162	44,9	

Les deux groupes étaient comparables pour les principaux critères que sont l'âge, la gestité, le niveau d'instruction, l'occupation professionnelle, l'utilisation

antérieure de moustiquaires et la température ( $p>0,05$ ). Il en était de même pour l'anémie ainsi que pour l'infection palustre.

### III.1.3. Observance des visites de suivi.

Le tableau IV illustre l'observance du calendrier de suivi des sujets de l'étude qui ont complété l'essai. Les taux de présence aux différentes visites de suivi étaient tous supérieurs à 80% et jugés acceptables.

*Tableau IV: Effectifs et proportions des sujets vus lors des différentes visites de contrôle*

	<b>Inclusion</b>	<b>Visite 1</b>	<b>Visite 2</b>	<b>Visite 3</b>	<b>Accouchement</b>
<b>Effectif</b>	723	703	638	598	696
<b>Pourcentage</b>	100	97,2	88,2	82,7	96,3

Dans certains cas la visite 4 (l'accouchement) est survenue avant les visites 1, 2 ou 3 ; il s'est agi alors d'un avortement, ou d'un accouchement prématuré. La visite 2 n'a pas figuré dans d'autres programmations, compte tenu de l'âge gestationnel limite à l'inclusion de la femme.

### III.1.4. Visites non programmées dans l'ensemble des 2 groupes.

Pendant le suivi et outre les rendez-vous programmés pour le suivi régulier des femmes, 184 visites non programmées (VNP) ont été enregistrées dont 84 (45,7%) dans le groupe TPI et 100 (54,4%) dans le groupe TDI ( $p>0,05$ ).

Les principaux motifs des VNP étaient les céphalées, les algies pelviennes, la fièvre, les arthralgies et les vomissements.

### III.1.5. Evènements indésirables graves dans les 2 groupes.

Des évènements indésirables graves (tableau V) ont été notés dans les deux groupes de façon comparable. Le décès survenu dans le groupe TPI a été constaté au cours du mois de janvier au deuxième trimestre de grossesse, dans un tableau infectieux sévère. Un diagnostic définitif n'a pas été posé, mais, il s'agirait très vraisemblablement d'un paludisme grave ou d'une méningite.

Tableau V: Evènements indésirables graves.

	TOTAL (n=723)		TPI (n=360)		TDI (n=363)		p
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%	
<b>Hospitalisations</b>	5	0,7	2	0,6	3	0,8	0,99
<b>Avortements</b>	5	0,7	2	0,6	3	0,9	0,98
<b>Mort -nés</b>	14	2	6	1,7	8	2,2	0,8
<b>Décès maternels</b>	1	0,1	1	0,3	0	0	0,99
<b>Malformations néonatales</b>	6	0,9	2	0,6	4	1,1	0,69
<b>TOTAL</b>	28	4	13	3,8	15	4,1	0,86

p : seuil de signification entre TPI et TDI ;

n=nombre total de femmes vues à l'inclusion par groupe d'intervention.

### III.1.6. Issue de la grossesse dans les 2 groupes.

L'issue de la grossesse est représentée dans le tableau VI de façon comparative dans les 2 groupes. Les neuf dixièmes des accouchements ont eu lieu à terme dans les deux bras d'intervention ( $p>0,05$ ).

Tableau VI : Issue de la grossesse dans les deux groupes.

	TOTAL		TPI		TDI		p
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%	
<b>Terme</b>	626	88,7	306	87,4	320	89,9	0,36
<b>Prématurité</b>	75	10,6	42	12	33	9,3	0,29
<b>Avortement</b>	5	0,7	2	0,6	3	0,9	0,98
<b>Total</b>	706	100	350	100	356	100	0,61

### III.2. INFECTION PALUSTRE.

L'infection palustre des sujets de l'étude a été trouvée dans les deux bras de l'étude et à toutes les étapes du suivi. Elle était due essentiellement à *P. falciparum*. Dans le tableau VII, les proportions de l'infection palustre à l'inclusion, au cours des visites de contrôle et à l'accouchement sont présentées de façon comparative dans les deux groupes.

Tableau VII : Proportions de l'infection palustre périphérique dans les deux groupes.

	TOTAL (%)	TPI (%)	TDI (%)	p
<b>Inclusion</b>	55 (n=723)	54,7 (n= 360)	55,1 (n=363)	0,98
<b>Visite 1</b>	10,6(n=703)	6,6 (n= 349)	14,4 (n= 354)	0,00 <sup>a</sup>
<b>Visite 2</b>	9,6(n=638)	7,5 (n= 320)	11,6 (n= 318)	0,10
<b>Visite 3</b>	9 (n=695)	10,4 (n= 289)	7,8 (n= 309)	0,33
<b>VNP</b>	52,7(n=184)	48,8 (n= 84)	59 (n=100)	0,21
<b>Accouchement</b>	9,5(n=695)	10 (n= 350)	9 (n= 345)	0,74
<b>TOTAL</b>	21,2(n=3541)	19,9(n=1752)	23,7(n=1789)	0,08

n= nombre total d'échantillons analysés aux différentes visites.

α: rr=risque relatif=2,2 (IC<sub>95%</sub>=1,4-3,5).

### III.2.1. Prévalence de l'infection palustre à l'inclusion.

Cinquante-cinq pour cent des sujets de l'étude étaient infectés à l'inclusion. La proportion de l'infection palustre dans le groupe TPI de 54,7% était comparable à celle dans le groupe TDI qui était de 55,1% ( $p < 0,05$ ) (voir tableau VII).

Le tableau VIII présente la fréquence de l'infection palustre dans l'échantillon ; cette dernière est liée à la gestité en étant plus fréquente chez les primigestes en général et dans chaque groupe ( $p < 0,05$ ). Pendant la saison de forte transmission palustre, les proportions de cas d'infection étaient significativement plus élevées dans chacun des groupes d'intervention ( $p > 0,05$ ).

Tableau VIII : Variation de l'infection palustre en fonction de la gestité et des saisons dans chaque groupe à l'inclusion.

	TOTAL	p	rr	TPI	p	rr	TDI	p	rr
<b>GESTITE</b>									
Primigestes(%)	67,1 (n=346)	0,00	1,5	68,3 (n=167)	0,00	1,6	65,9 (n=179)	0,00	1,4
Secondigestes(%)	44,3 (n=377)			43 (n=193)			45,7 (n=184)		
<b>SAISONS</b>									
Saison 1(%)	63,6 (n=442)	0,00	1,5	61,6 (n=224)	0,00	1,4	65,6 (n=218)	0,00	1,6
Saison 2(%)	42 (n=281)			43,4 (n=136)			40,7 (n=145)		

p : seuil de signification entre primigestes et secondigestes ou entre les 2 saisons.

saison 1 : saison de forte transmission du paludisme (de juillet à décembre) ;

saison 2 : saison de faible transmission du paludisme (de janvier à juin) ;

n=nombre de femmes incluses par saison ou par gestité.

### III.2.2. Incidence de l'infection palustre au cours des différentes visites de contrôle.

#### ➤ *Visites programmées*

Une différence statistiquement significative de l'infection palustre était observée entre les deux groupes à la visite 1 ( $p < 0,05$ ) (voir tableau VII). A cette visite, les femmes du groupe TDI étaient 2 fois plus infectées (14,4%) que celles du groupe TPI (6,6%) [ $rr=2,2$  ( $IC_{95\%}=1,4-3$ )]. Après cette visite, aucune différence significative n'a été constatée dans les deux groupes aux visites 2 et 3. On constate aussi dans le groupe TDI, une régression progressive significative de l'infection palustre de la visite 1 à la visite 3 ( $p < 0,05$ ). Cependant l'augmentation progressive de l'infection palustre dans le groupe TPI n'était pas statistiquement significative entre les visites 1 et 3 ( $p > 0,05$ ). Ces tendances sont présentées dans la figure 5 ci-dessous.

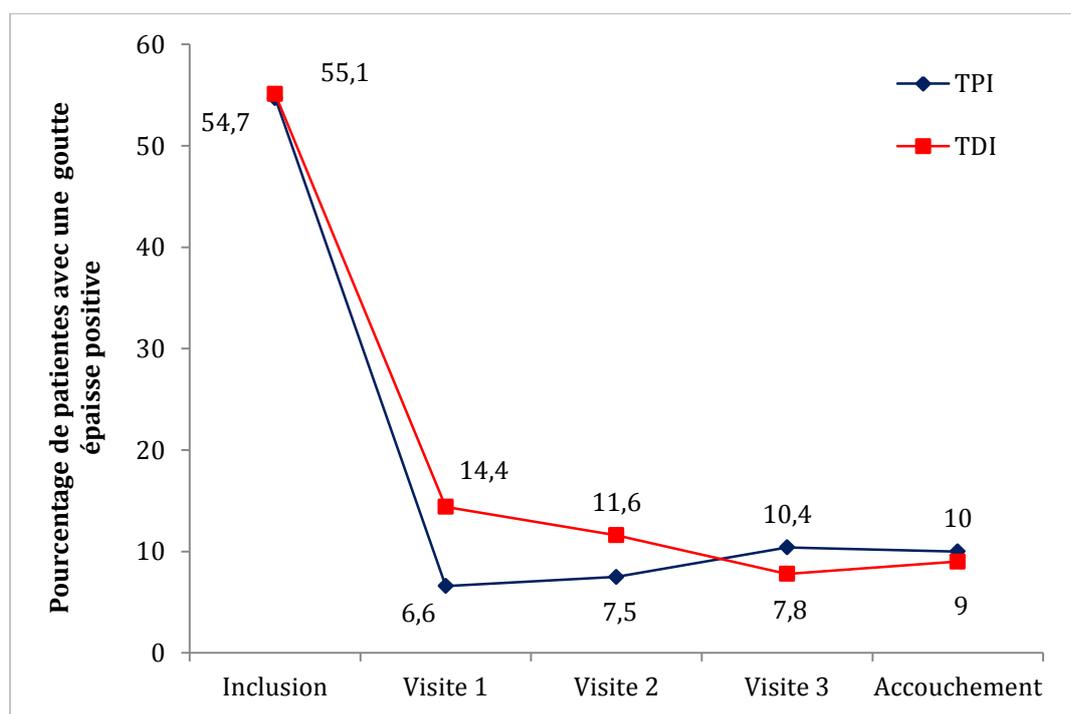


Figure 5 : Evolution de l'infection palustre dans les deux groupes au cours des visites programmées.

Les fréquences d'infection palustre en fonction de la gestité et des saisons dans chaque groupe au cours des visites programmées sont présentées dans le tableau IX.

Contrairement à l'inclusion, les proportions de l'infection palustre en fonction de la gestité n'avaient pas statistiquement varié au cours des visites programmées de contrôle et des VNP dans les bras de l'étude ( $p>0,05$ ). Cependant, la saison de forte transmission a fortement favorisé la survenue de l'infection palustre dans chacun des deux groupes ( $p<0,05$ ).

Tableau IX: Variation de l'infection palustre en fonction de la gestité et de saison de transmission dans chaque groupe au cours des visites programmées et des VNP.

	TOTAL	<i>p</i>	rr	TPI	<i>p</i>	rr	TDI	<i>p</i>	rr
<b>GESTITE</b>									
<b>Visite 1</b>									
Primigestes(%)	11,5 (n=323)	0,64		7,3 (n=150)	0,96		15 (n=173)	0,84	
Secondigestes(%)	10 (n=370)			6,4 (n=188)			13,7 (n=182)		
<b>Visite 2</b>									
Primigestes(%)	10,9 (n=304)	0,29		9,2 (n=152)	0,38		12,5 (n=152)	0,63	
Secondigestes(%)	8,1 (n=334)			6 (n=167)			10,2 (n=167)		
<b>Visite 3</b>									
Primigestes(%)	8,2 (n=281)	0,61		7,6 (n=132)	0,21		8,7 (n=149)	0,67	
Secondigestes(%)	9,7 (n=319)			12,7 (n=157)			6,8 (n=162)		
<b>VNP</b>									
Primigestes(%)	55,4 (n=112)	0,45		45,8 (n=48)	0,88		64,5 (n=62)	0,45	
Secondigestes(%)	48,6 (n=70)			50 (n=34)			47,2 (n=36)		
<b>SAISONS</b>									
<b>Visite 1</b>									
Saison 1 (%)	18,7 (n=321)	0,00	5,1	10,4 (n=164)	0,01	3	27,4 (n=157)	0,00	6,7
Saison 2 (%)	3,7 (n=381)			3,2 (n=186)			4,1 (n=196)		
<b>Visite 2</b>									
Saison 1 (%)	23,6 (n=220)	0,00	12,2	19,8 (n=111)	0,00	20	27,5 (n=55)	0,00	9,5
Saison 2 (%)	1,9 (n=413)			1 (n=205)			2,9 (n=264)		
<b>Visite 3</b>									
Saison 1 (%)	29,1 (n=148)	0,00	7,1	32,4 (n=71)	0,00	6,7	26 (n=77)	0,00	7,8
Saison 2 (%)	2,4 (n=516)			3,2 (n=217)			1,7 (n=233)		
<b>VNP</b>									
Saison 1 (%)	66,4 (n=122)	0,00	2	61,5 (n=52)	0,00	2,2	70 (n=70)	0,00	1,9
Saison 2 (%)	32,3 (n=62)			28,12 (n=32)			36,7 (n=30)		

*p* : seuil de signification entre primigestes et secondigestes ou entre les 2 saisons ;  
saison 1 : saison de forte transmission du paludisme (de juillet à décembre) ;  
saison 2 : saison de faible transmission du paludisme (de janvier à juin) ;  
n=nombre d'échantillons analysés par saison ou par gestité.

➤ **Visites non programmées**

Au cours des VNP, il a été observé au total 100 épisodes confirmés (54,3%) d'infection palustre dont 41 (48,8%) dans le groupe TPI et 59 (51,2%) dans le groupe TDI mais sans différence significative entre les deux groupes ( $p>0,05$ ).

Il n'y avait pas de différence significative entre primigestes et secondigestes. Dans chaque groupe les proportions d'infection palustre étaient plus fréquentes pendant la saison de forte transmission (voir tableau IX).

La répartition des épisodes d'infection par femme dans les différents groupes de traitement est présentée dans le tableau X.

Tableau X: Répartition des épisodes d'infection par femme au cours des VNP.

		<b>TPI</b>	<b>TDI</b>	<b>p</b>
<b>Nombre d'épisodes d'infection palustre par femme au cours des VNP</b>	0	43	41	0,21
	1	33	35	0,65
	2	4	9	0,4
	3	0	2	0,55
	TOTAL	84	100	0,36

Les cents épisodes d'infection palustre au cours des VNP ont été enregistrés chez 33 femmes dans le groupe TPI et 35 dans le groupe TDI. Ces femmes infectées, dans chacun des groupes, avaient un risque comparable de faire un, deux ou trois épisodes d'infection.

### III.2.3. Infection palustre à l'accouchement.

➤ **Infection périphérique.**

Par rapport à l'inclusion, l'incidence de l'infection palustre a été 6 fois réduite à l'accouchement dans le groupe TDI [ $p<0,05$  ;  $rr=6,1$  ( $IC_{95\%}= 4,3-7,9$ )]. Dans le groupe TPI, cette réduction était plus faible [ $p<0,05$  ;  $rr=5,4$  ( $IC_{95\%}= 3,9-6,9$ )].

Dans le tableau XI est présentée la variation de l'infection palustre en fonction de la gestité et des saisons dans chaque groupe à l'accouchement. Dans le groupe TDI, les primigestes étaient plus infectées que les secondigestes ( $p<0,05$ ). Les taux

d'infection palustre étaient fortement élevés en saison de forte transmission dans chacun des groupes.

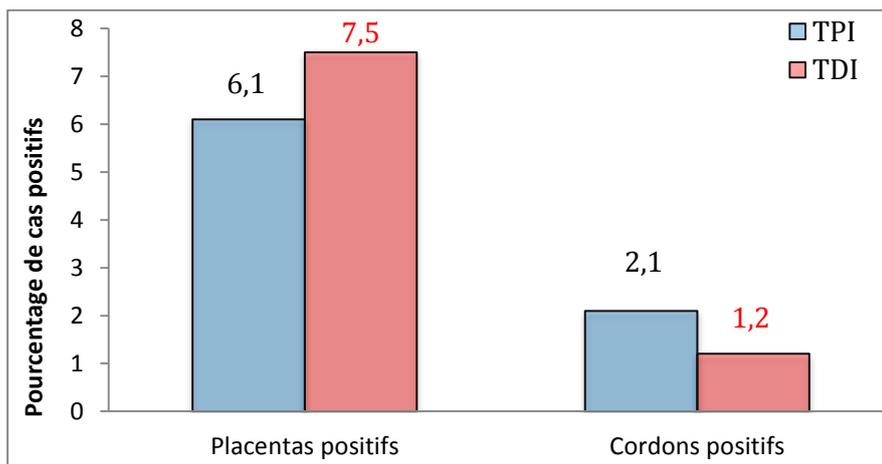
*Tableau XI: Variation de l'infection palustre maternelle en fonction de la gestité et des saisons dans chaque groupe à l'accouchement.*

	<b>TOTAL</b>	<b>p</b>	<b>rr</b>	<b>TPI</b>	<b>p</b>	<b>rr</b>	<b>TDI</b>	<b>p</b>	<b>rr</b>
<b>GESTITE</b>									
Primigestes (%)	12,6 (n=334)	0,01	1,9	12,3 (n=163)	0,25		13,1 (n=171)	0,01	2,5
Secondigestes (%)	6,6 (n=363)			8 (n=187)			5,1 (n=176)		
<b>SAISONS</b>									
Saison 1 (%)	32,3 (n=127)	0,00	7,3	30 (n=67)	0,00	5,6	35 (n=60)	0,00	9
Saison 2 (%)	4,4 (n=567)			5,3 (n=282)			3,5 (n=285)		

*p* : seuil de signification entre primigestes et secondigestes ou entre les 2 saisons ;  
saison 1 : saison de forte transmission du paludisme (de juillet à décembre) ;  
saison 2 : saison de faible transmission du paludisme (de janvier à juin) ;  
n=nombre d'échantillons analysés par saison ou par gestité.

➤ **Infections du placenta et du cordon.**

Nous n'avons pas noté de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant l'infection placentaire et l'infection du cordon ( $p > 0,05$ ). Les proportions d'infection du placenta et du cordon sont illustrées dans la figure 6.



*Figure 6 : Infection placentaire et infection du cordon par groupe.*

La variation de l'infection placentaire et de l'infection du cordon en fonction de la gestité et des saisons dans chaque groupe est présentée dans le tableau XII.

Pendant la saison de forte transmission palustre, il y avait une forte augmentation de la prévalence de l'infection du placenta et de celle du cordon dans chaque groupe ( $p < 0,05$ ). Aussi, dans le groupe TDI, les primigestes étaient 2,5 fois plus exposées à porter des plasmodies dans le placenta que les secondigestes [ $p < 0,05$  ;  $rr = 2,5$  ( $IC_{95\%} = 1,1-5,7$ )].

Tableau XII: Variation de l'infection placentaire et de l'infection du cordon en fonction de la gestité et des saisons dans chaque groupe.

	TOTAL	<i>p</i>	rr	TPI	<i>p</i>	rr	TDI	<i>p</i>	rr
<b>GESTITE</b>									
<b>Infection du placenta</b>									
Primigestes (%)	8,3 (n=325)	0,17		5,8 (n=154)	0,98		10,5 (n=171)	0,04	2,5
Secondigestes(%)	5,4 (n=336)			6,4 (n=172)			4,3 (n=164)		
<b>Infection du Cordon</b>									
Primigestes (%)	1,8 (n=328)	0,95		1,9 (n=157)	0,8		1,8 (n=171)	0,64	
Secondigestes(%)	1,5 (n=339)			2,3 (n=174)			0,6 (n=165)		
<b>SAISONS</b>									
<b>Infection du placenta</b>									
Saison 1(%)	21,8 (n=119)	0,00	6	22,6 (n=62)	0,00	9,8	21,1 (n=57)	0,00	4,5
Saison 2(%)	3,5 (n=540)			2,3 (n=263)			4,7 (n=277)		
<b>Infection du Cordon</b>									
Saison 1(%)	6,6 (n=122)	0,00	11,8	7,8 (n=64)	0,00	10	5,2 (n=58)	0,00	14
Saison 2(%)	0,6 (n=541)			0,8 (n=265)			0,4 (n=276)		
<p><i>p</i> : seuil de signification entre primigestes et secondigestes ou entre les 2 saisons ;  saison 1 : saison de forte transmission du paludisme (de juillet à décembre) ;  saison 2 : saison de faible transmission du paludisme (de janvier à juin) ;  n=nombre d'échantillons analysés par saison ou par gestité.</p>									

### III.3. ANEMIE.

Dans le tableau XIII, les proportions de cas d'anémie sont présentées en fonction des groupes à l'inclusion, à la visite 3 et à l'accouchement.

Tableau XIII: Variations de l'anémie en fonction du groupe d'intervention.

	TOTAL		TPI		TDI		p	rr
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%		
<b>INCLUSION</b>	<b>N=723</b>		<b>N= 360</b>		<b>N= 363</b>			
Légère	203	28,1	106	29,4	97	26,7	0,46	
Modérée	253	35	122	33,9	131	36,1	0,59	
Sévère	53	7,3	29	8,1	24	6,6	0,55	
TOTAL	509	70,4	257	71,4	252	69,4	0,62	
<b>VISITE 3</b>	<b>N=551</b>		<b>N= 263</b>		<b>N=288</b>			
Légère	146	26,5	83	31,6	62	21,5	0,01	1,46
Modérée	127	23,1	55	20,9	72	25	0,3	
Sévère	12	2,2	4	1,5	8	2,8	0,47	
TOTAL	284	51,8	142	54	142	49,3	0,31	
<b>ACCOUCHEMENT</b>	<b>N=692</b>		<b>N=346</b>		<b>N= 346</b>			
Légère	152	21,9	74	21,4	78	22,5	0,78	
Modérée	111	16,1	57	16,5	54	15,6	0,84	
Sévère	14	2	8	2,3	6	1,7	0,79	
TOTAL	277	40	139	40,2	138	39,8	0,99	

p: seuil de signification entre les proportions d'anémie des groupes TPI et TDI ;  
N=nombre total d'échantillons prélevés par groupe.

La figure 7 illustre, de façon comparative entre les deux groupes d'intervention, la diminution des cas d'anémie de l'inclusion à l'accouchement.

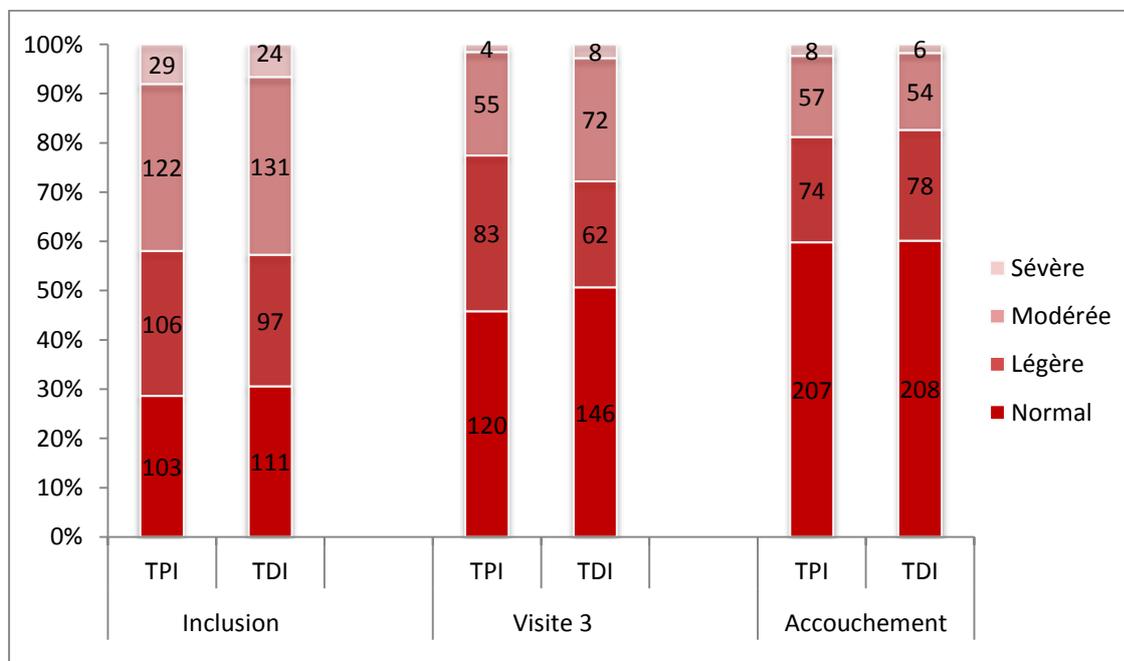


Figure 7 : Variation comparative des cas d'anémie au cours du suivi dans chaque groupe.

Dans le tableau XIV, est présentée la répartition de l'anémie sévère en fonction de la gestité dans chaque groupe.

*Tableau XIV* : Répartition de l'anémie sévère en fonction de la gestité et du groupe d'intervention.

	<b>TOTAL</b>	<b>p</b>	<b>TPI</b>	<b>p</b>	<b>TDI</b>	<b>p</b>
<b>INCLUSION</b>						
Primigestes (%)	9,5 (n=348)	0,008 <sup>a</sup>	10,7 (n=168)	0,002 <sup>b</sup>	9,4 (n=180)	0,02 <sup>c</sup>
Secondigestes (%)	4,3 (n=375)		4,2 (n=192)		3,3 (n=183)	
<b>VISITE 3</b>						
Primigestes (%)	3,5 (n=257)	0,08	2,5 (n=119)	0,48	4,4 (n=138)	0,23
Secondigestes (%)	1 (n=294)		0,7 (n=144)		1,3 (n=150)	
<b>ACCOUCHEMENT</b>						
Primigestes (%)	2,1 (n=325)	0,85	3,2 (n=158)	0,55	1,2 (n=167)	0,71
Secondigestes (%)	1,7 (n=359)		1,6 (n=186)		1,7 (n=173)	

n=nombre de primigestes et secondigestes dans le groupe concerné ;

p : seuil de signification entre % de primigestes et de secondigestes dans chaque groupe ;

a : rr=2,6 (IC<sub>95%</sub>=1,5-5);

b : rr=2,5 (IC<sub>95%</sub>=1,5-5,7);

c : rr=2 (IC<sub>95%</sub>=1,2- 6).

Le tableau XV illustre les variations des moyennes des taux d'hémoglobine de façon comparative entre les deux groupes.

*Tableau XV*: Moyennes des taux d'hémoglobine.

	<b>TPI</b>	<b>TDI</b>	<b>p</b>
<b>Inclusion (g/dl)</b>	10,2 (±0,2)	10,3 (±0,2)	0,43
<b>Visite 3 (g/dl)</b>	10,9 (±0,2)	10,9 (±0,2)	0,47
<b>Accouchement (g/dl)</b>	11,4 (±0,2)	11,5 (±0,2)	0,20

### III.3.1. Anémie à l'inclusion.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour l'anémie et l'anémie sévère entre les deux groupes à l'inclusion (tableau XIII). De plus les

moyennes des taux d'hémoglobine étaient comparables entre les deux groupes à l'inclusion (tableau XV).

Dans les deux groupes, les prévalences de l'anémie et de l'anémie sévère étaient plus élevées chez les primigestes que chez les secondigestes (tableaux XIV). En fonction de la saison de transmission, la prévalence de l'anémie n'avait pas statistiquement varié dans chacun des deux groupes (tableau XVI).

*Tableau XVI:* Répartition de l'anémie en fonction de la gestité et de la saison dans chaque groupe à l'inclusion.

	<b>TOTAL</b>	<b>p</b>	<b>TPI</b>	<b>p</b>	<b>TDI</b>	<b>p</b>
<b>GESTITE</b>						
Primigestes (%)	74 (n=348)	0,00 <sup>a</sup>	77,4 (n=167)	0,00 <sup>b</sup>	76,7 (n=180)	0,00 <sup>c</sup>
Secondigestes (%)	60,3 (n=375)		59,4 (n=193)		52,8 (n=183)	
<b>SAISONS</b>						
Saison 1 (%)	71 (n=442)	0,69	71,4 (n=224)	0,92	70,6 (n=218)	0,61
Saison 2 (%)	69,4 (n=502)		71,3 (n=136)		67,6 (n=145)	

*p* : seuil de signification entre primigestes et secondigestes ou entre les 2 saisons ;  
saison 1 : saison de forte transmission du paludisme (de juillet à décembre) ;  
saison 2 : saison de faible transmission du paludisme (de janvier à juin) ;  
n=nombre de femmes incluses par saison ou par gestité ;  
a : rr= 1,2 (IC<sub>95%</sub>=1,1-1,4) ;  
b : rr=1,3 (IC<sub>95%</sub>=1,1-1,5) ;  
c : rr=1,5 (IC<sub>95%</sub>=1,3-1,7).

### III.3.2. Anémie à la visite 3.

Les moyennes des taux d'hémoglobine étaient comparables entre les deux groupes ( $p > 0,05$ ) (tableau XV). Les proportions d'anémie et d'anémie sévère étaient sans différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $p > 0,05$ ). Cependant, dans le groupe TPI la proportion d'anémie légère était plus élevée que dans le groupe TDI ( $p < 0,05$ ) (tableau XIII).

Par rapport à l'inclusion, la proportion d'anémie avait significativement diminué dans le groupe TPI [ $p < 0,05$  ; rr = 1,3 (IC<sub>95%</sub>=1,2-1,5)]. Il en était de même dans le groupe TDI [ $p < 0,05$  ; rr = 1,4 (IC<sub>95%</sub>=1,2-1,6)].

La survenue de l'anémie était influencée par la saison de forte transmission palustre dans chaque groupe ( $p < 0,05$ ) (tableau XVII). Les proportions des cas d'anémie et d'anémie sévère étaient comparables chez les primigestes et chez les secondigestes dans chaque groupe (tableaux XIV et XVII).

*Tableau XVII: Répartition de l'anémie en fonction de la gestité et de la saison dans chaque groupe à la visite 3.*

	<b>TOTAL</b>	<b>p</b>	<b>TPI</b>	<b>p</b>	<b>TDI</b>	<b>p</b>
<b>GESTITE</b>						
Primigestes (%)	49,8 (n=257)	0,49	54,6 (n=119)	0,95	45,7 (n=138)	0,28
Secondigestes (%)	53,1 (n=294)		53,5 (n=144)		52,7 (n=150)	
<b>SAISONS</b>						
Saison 1 (%)	65,2 (n=138)	0,00 <sup>a</sup>	67,7 (n=65)	0,02 <sup>b</sup>	63 (n=73)	0,00 <sup>c</sup>
Saison 2 (%)	48,7 (n=413)		51 (n=198)		46,5 (n=215)	

*p* : seuil de signification entre primigestes et secondigestes ou entre les 2 saisons ;  
saison 1 : saison de forte transmission du paludisme (de juillet à décembre) ;  
saison 2 : saison de faible transmission du paludisme (de janvier à juin) ;  
n=nombre d'échantillons analysés par saison ou par gestité ;  
a : rr= 1,3 (IC<sub>95%</sub>=1,1-1,6).  
b : rr=1,3 (IC<sub>95%</sub>=1,1-1,6)  
c : rr=1,3 (IC<sub>95%</sub>=1,1-1,5)

### III.3.3. Anémie à l'accouchement.

Les moyennes des taux d'hémoglobine étaient comparables dans les deux groupes à l'accouchement (tableau XV). La proportion d'anémie à l'accouchement de 40,2% dans le groupe TPI était comparable que celle enregistrée dans le groupe TDI qui était de 39,8% ( $p > 0,05$ ) (tableau XIII). Le même constat était fait pour l'anémie sévère dont la prévalence était respectivement de 2,3% et 1,7% dans les groupes TPI et TDI.

Par rapport à la visite 3, la proportion d'anémie a significativement diminué dans le groupe TPI [ $p < 0,05$  ; rr = 1,3 (IC<sub>95%</sub>=1,1-1,5)]. Le même constat était valable dans le groupe TDI [ $p < 0,05$  ; rr = 1,3 (IC<sub>95%</sub>=1 -1,5)].

En fonction de la gestité les proportions des cas d'anémie et d'anémie sévère étaient comparables entre primigestes et secondigestes dans chaque groupe

(tableaux XIV et XVIII). Les cas d'anémie étaient plus fréquents pendant la saison de forte transmission dans chacun des deux bras de l'étude (tableau XVIII).

*Tableau XVIII: Variation de l'anémie en fonction de la gestité et de la saison dans chaque groupe à l'accouchement.*

	<b>TOTAL</b>	<b>p</b>	<b>TPI</b>	<b>p</b>	<b>TDI</b>	<b>p</b>
<b>GESTITE</b>						
Primigestes (%)	38,5 (n=325)	0,45	40,5 (n=158)	0,96	36,6 (n=167)	0,26
Secondigestes (%)	41,6 (n=359)		40,1 (n=186)		43,4 (n=173)	
<b>SAISONS</b>						
Saison 1(%)	63,4 (n=123)	0,00 <sup>a</sup>	62,9 (n=35)	0,00 <sup>b</sup>	58,6 (n=29)	0,00 <sup>c</sup>
Saison 2(%)	34,9 (n=569)		37,7 (n=310)		38,2 (n=317)	

*p* : seuil de signification entre primigestes et secondigestes ou entre les 2 saisons ;

saison 1 : saison de forte transmission du paludisme (de juillet à décembre) ;

saison 2 : saison de faible transmission du paludisme (de janvier à juin) ;

n=nombre d'échantillons analysés par saison ou par gestité ;

a : rr= 1,8 (IC<sub>95%</sub>=1,3-2,2);

b : rr=1,7 (IC<sub>95%</sub>=1,3-2,2);

c: rr=1,8 (IC<sub>95%</sub>=1,4-2,4) .

### ➤ **Association anémie à l'accouchement et anémie à l'inclusion.**

Les femmes non anémiées à l'inclusion, comme le montre le tableau XIX, avaient 1,3 fois plus de chance de ne pas être anémiées à l'accouchement [ $p < 0,05$  ; rr = 1,3 (IC<sub>95%</sub>=1,2-1,5)]. De plus il n'y avait pas d'association entre anémie à l'inclusion et anémie sévère à l'accouchement ( $p > 0,05$ ).

Tableau XIX: Association anémie à l'accouchement et anémie à l'inclusion.

		Classes de taux d'hémoglobine à l'accouchement												
		≥11g/dl (N=415)			10-11g/dl (N=152)			8-10g/dl (N=108)			≤8 g/dl (n=14)			
Classes de taux d'hémo globine à l'inclu sion		n	p	rr	n	p	rr	n	p	rr	n	p	rr	
		≥11g/dl (N=204)	149	0,00	1,3	34	0,02	0,7	19	0,00	0,5	2	0,33	
		10-11g/dl (N=198)	12	0,00	1,3	45	0,87		22	0,04	0,6	5	0,78	
		8-10g/dl (N=239)	11	0,00	0,8	65	0,02	1,4	51	0,00	1,7	4	0,84	
		≤8 g/dl (N=48)	21	0,02	0,7	8	0,45		16	0,00	2,3	3	0,13	

N= nombre de femmes dans la classe de taux d'hémoglobine à l'accouchement ou à l'inclusion ;  
n= effectifs ;  
p : seuil de signification entre l'inclusion et l'accouchement ;  
rr : risque relatif pour les femmes à l'inclusion d'être dans la classe de taux d'hémoglobine à l'accouchement.

#### III.4. RELATION ENTRE ANEMIE ET INFECTION PALUSTRE.

La survenue de l'anémie était associée à l'infection palustre à l'inclusion et à la visite 3. A l'accouchement, cette association n'existait pas (voir tableau XX).

Tableau XX: Relation entre anémie et infection palustre.

	Anémie (%)	Absence d'anémie (%)	p	rr
<b>Infection palustre à l'inclusion (N=646)</b>	80,3 (n=351)	19,7 (n=351)	0,00	1,4
<b>Infection palustre à la visite 3 (N=551)</b>	74,5 (n=51)	25,5 (n=51)	0,00	1,4
<b>Infection palustre à l'accouchement (N=637)</b>	45,2 (n=62)	54,8 (n=62)	0,56	

N= nombre d'échantillons analysés aux différentes visites ;  
n= nombre de gouttes épaisses positives aux différentes visites ;  
p : seuil de signification entre présence d'anémie et absence d'anémie ;  
rr : risque relatif pour les femmes infectées d'avoir une anémie.

## **IV. DISCUSSION**

#### **IV.1. LIMITES ET CONTRAINTES DE L'ETUDE.**

Dans cette étude, plus de la moitié de la population habitait à plus de 5 km d'un centre de santé (environ 57%) et la population est en majorité non alphabétisée [82]. Cela pourrait expliquer les taux d'accouchements assistés bas dans le district (80% en 2008) [82]. Cependant avec l'appui des agents communautaires de santé, nous avons pu minimiser le taux d'accouchements à domicile et de pertes de vue à 6,7% pour un maximum attendu de 10%.

L'âge gestationnel a été estimé à partir de la hauteur utérine. Cela aurait pu entraîner un biais de sélection à l'inclusion et dans l'estimation du terme de grossesse. Ce biais aurait pu être minimisé en utilisant une estimation échographique de l'âge de la grossesse. Cependant cette méthode aurait nécessité plus de moyens dont nous ne disposions pas. Néanmoins, étant donné que les deux groupes étaient comparables à l'inclusion, ce biais n'influencerait pas la comparaison des différentes variables de l'étude.

Nonobstant les contraintes et les limites qu'a connues cette étude, nous avons pu successivement comparer nos résultats portant l'infection palustre et l'anémie avec ceux rapportés dans la littérature.

#### **IV.2. CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTES.**

Les différents paramètres de nos patientes étaient comparables à l'inclusion ( $p > 0,05$ ). Ces résultats témoignent du fait que la randomisation ait été bien faite et de l'importance de cette approche (par randomisation) dans ces types d'études.

#### **IV.3. EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES ET ISSUE DE LA GROSSESSE.**

Les proportions d'évènements indésirables graves étaient sans différence statistiquement significative dans les deux groupes ; on notait ainsi 0,6% d'avortements dans le groupe TPI et 0,9% dans le groupe TDI. Cela prouve que les deux stratégies comportaient des risques comparables dans la survenue d'évènements indésirables graves imputables soit aux molécules utilisées soit au paludisme.

#### **IV.4. INFECTION PALUSTRE.**

##### **IV.4.1. Saison de forte transmission.**

Les femmes suivies pendant la période allant de juillet 2010 à décembre 2010 étaient les plus touchées par l'infection palustre dans chaque groupe de traitement. Cette période constituait la période de forte transmission. Elle était calquée, mais légèrement décalée, autour de la saison humide de la zone d'étude. Coulibaly et *Coll.* au Burkina Faso avaient retrouvé la même tendance à Boromo en 2003 à l'issue de deux enquêtes transversales conduites respectivement en début de saison humide et en début de saison sèche [83]. Djanhan et *Coll.* en 1999 en Côte d'Ivoire avaient rapporté que la saison des pluies est une période de forte recrudescence du paludisme chez la parturiente [84]. En effet pendant la saison humide, les conditions climatiques deviennent favorables à la prolifération des anophèles. Cette prolifération des vecteurs va augmenter la capacité vectorielle avec pour conséquence l'augmentation de l'incidence du paludisme. Cet état de fait doit amener à intensifier la promotion des activités de prévention et de prise en charge du paludisme pendant cette saison.

##### **IV.4.2. Infection palustre à l'inclusion.**

Les prévalences de l'infection palustre retrouvées à l'inclusion dans les deux groupes étaient comparables (54,7% vs 55,1%). La moitié des femmes utilisaient déjà une moustiquaire. Débé, en 2008 à Saponé au Burkina Faso, avait retrouvé une fréquence de l'infection périphérique plus élevée à 56,6% avec un taux d'utilisation de moustiquaires de 32,4% [41]. Cette différence serait liée à l'usage antérieur de moustiquaires. En effet Bouyou-Akotet et *Coll.* au Gabon, entre 2005 et 2006, avaient rapporté une réduction considérable de l'infection palustre avec l'utilisation de moustiquaires chez des femmes enceintes [79]. Cela souligne l'importance de l'utilisation de moustiquaires imprégnées pendant la grossesse [85].

A Koupéla en 2004, Sirima et *Coll.* avaient rapporté respectivement chez les primigestes et les secondigestes des prévalences de 44,4% et 42,9% [76]. Ces

prévalences plus basses pourraient s'expliquer par le fait que l'étude de Koupéla n'avait concerné que les gestantes au dernier trimestre de grossesse. En effet, du fait de la baisse de l'immunité antipalustre, le risque de l'infection palustre est plus important en début de grossesse, maximal au deuxième trimestre puis décroît progressivement jusqu'à l'accouchement [4,75].

Entre 2004 et 2007 au Ghana, Clerk et *Coll.* avaient trouvé une proportion plus élevée de 58% d'infection chez des paucigestes recrutées au deuxième trimestre [86]. Kayentao et *Coll.* avaient rapporté un taux plus élevé de 58,8% chez des paucigestes au Mali entre 1998 et 2001 [78]. Ces différences pourraient s'expliquer par le fait que les sites d'enquête du Ghana et du Mali soient dans des zones à endémicité plus élevée par rapport à notre site.

#### **IV.4.3. Infection palustre à la visite 1.**

L'incidence de l'infection palustre était significativement plus élevée dans le groupe TDI que dans le groupe TPI. Cette différence n'a été constatée que pendant la saison de forte transmission palustre.

Cette observation pourrait se justifier autant par le fait que les paucigestes sont plus susceptibles au paludisme en deuxième trimestre de grossesse que par le fait que les femmes du groupe TDI n'aient pas reçu de traitement chimioprophylactique. En effet chez les multigestes, il y a une sécrétion à la surface placentaire d'anticorps dirigés contre les érythrocytes parasités [60]. Au cours des deux premières grossesses, cette acquisition d'anticorps est plus lente et tardive (à partir du deuxième trimestre). Cela rend les gestantes plus vulnérables à l'infection palustre surtout dans les deux premiers trimestres. Les femmes dans le groupe TPI, ayant reçu la SP, étaient donc plus protégées. Par contre, dans le groupe TDI, la proportion des cas d'infection palustre serait majorée par le fait que ces femmes n'eussent pas reçu un traitement préventif et que certaines de ces femmes jusque-là n'avaient reçu aucune dose d'AL. Malgré cette différence, nous n'avons pas observé de différence significative concernant la survenue des évènements indésirables graves dans les deux groupes. Cela nous

réconforte dans l'hypothèse que la différence d'infection palustre observée dans les deux groupes n'ait pas été corrélée à la survenue de ces événements indésirables graves.

#### **IV.4.4. Infection palustre à la visite 2 et à la visite 3.**

Ces deux visites avaient été programmées au dernier trimestre de la grossesse. L'incidence de l'infection palustre était comparable dans les 2 groupes. A la visite 3, les proportions d'infection palustre étaient de 10,4% et 7,8% respectivement dans les groupes TPI et TDI. Cela pourrait révéler que pendant cette période, la protection immunitaire naturelle acquise par les gestantes du groupe TDI, quoique comparable à la protection acquise par la prise de SP chez les femmes dans le groupe TPI, procure une diminution plus importante mais non significative de l'incidence du paludisme.

#### **IV.4.5. Infection palustre à l'accouchement.**

##### **➤ Infection périphérique.**

La proportion d'infection palustre à l'accouchement était de 10% dans le groupe TPI, comparable à celle du groupe TDI qui était de 9%. Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'il y ait eu un gain de protection comparable dans les 2 groupes. Cette différence bien que non significative, ajoutée à l'incidence plus basse à la visite 3, pourrait révéler la tendance à une susceptibilité des femmes du groupe TPI à faire plus d'infection en fin de grossesse. En effet, la chimioprophylaxie diminue la prémunition des sujets vivant en zone d'endémie. Etant donné que dans notre contexte de travail, l'âge gestationnel est très souvent imprécis, les praticants pourraient avoir tendance à administrer la dernière dose de SP bien avant l'accouchement, de peur de l'administrer au dernier mois (ce qui est une contre-indication). Cet état de fait pourrait exposer encore les femmes pendant un certain temps avant l'accouchement, une fois que la protection chimioprophylactique serait épuisée et avant le rétablissement de la prémunition.

Tagbor et *Coll.* ont enregistré en 2007 au Ghana, après une étude similaire, des taux d'infection palustre comparables de 12,3% pour les parturientes ayant reçu

la SP en TPI (SP-IPTp), de 12,4% et de 11,3% pour celles ayant bénéficié de la méthode TDI mais avec respectivement la SP (IST-SP) et la combinaison artésunate-amodiaquine (IST-AQAS) [31]. Ces proportions d'anémie, bien qu'ayant été comparables sont plus élevées que celles enregistrées dans notre étude. Cette différence serait encore plus visible si l'on considère que l'étude concernait aussi bien les primigestes, les paucigestes que les multigestes. Ces écarts seraient dus à la différence des niveaux d'endémicité palustre dans les différents sites d'étude.

➤ ***Parasitémie placentaire.***

La présence de plasmodies dans le tissu placentaire est importante à préciser car le placenta est un site de séquestration des parasites. Cette séquestration pourrait influencer sur les échanges placentaires et permettre le passage des plasmodies dans le cordon ombilical [53]. Les proportions de frottis placentaires positifs dans les deux bras de notre étude étaient sans différence significative.

En fonction de la gestité, contrairement au groupe TPI, dans le groupe TDI la présence de la parasitémie placentaire était liée à la première gestité. Ce résultat pourrait traduire le fait que l'absence de la chimioprophylaxie à la SP dans le groupe TDI ait entraîné une protection des secondigestes aux dépens des primigestes. Cet état de fait pourrait s'expliquer par le fait que la baisse de l'immunité naturelle plus marquée chez les primigestes entraîne une séquestration plus précoce des parasites dans leur placenta. L'association entre l'infection palustre périphérique et la première gestité à l'accouchement pourrait révéler une association entre la parasitémie périphérique et la parasitémie placentaire dans le groupe TDI.

Toutefois, cette séquestration placentaire si elle était importante aurait pu entraîner des conséquences sur les fonctions d'échanges du placenta. Ce qui aurait pu aboutir à des complications à type d'avortement, d'accouchement prématuré, de faible poids de naissance, de morbidité ou de mortalité périnatale [55,87]. Cependant, il n'y avait pas de différence statistiquement significative au niveau de l'infection du cordon entre primigestes et secondigestes du groupe TDI. Cela

pourrait nous réconforter dans l'hypothèse que cette différence n'avait pas eu une influence supplémentaire sur la morbidité et la mortalité néonatales.

➤ ***Infection du cordon.***

Aucune différence statistiquement significative n'a été notée dans les 2 bras. L'infection du cordon est un élément à prendre en compte dans l'appréciation de l'efficacité des deux stratégies car le passage des parasites à travers le cordon ombilical pourrait exposer au paludisme néonatal.

Contrairement au groupe TPI, dans le groupe TDI infection placentaire et infection du cordon ne variaient pas en fonction de la gestité. Cela pourrait nous réconforter dans l'hypothèse selon laquelle dans ce groupe, la survenue de l'infection du cordon n'était pas corrélée à l'infection placentaire.

Au terme de la discussion portant sur l'infection palustre, nous pouvons conclure, chez des gestantes utilisant des MILDA, à une équivalence de l'efficacité des deux stratégies dans la protection contre l'infection palustre. Même si une différence significative a été constatée à la visite 1, il n'y avait pas de différence significative pour les événements indésirables graves.

#### **IV.5. ANEMIE.**

##### **IV.5.1. Résultats globaux sur l'anémie.**

Les prévalences de l'anémie avaient significativement diminué dans chaque groupe entre l'inclusion et la visite 3 d'une part, et entre la visite 3 et l'accouchement d'autre part. Cela montre l'efficacité globale de notre intervention sur l'anémie. En effet le caractère longitudinal de notre étude aurait pu entraîner une meilleure observance de la supplémentation en fer et en acide folique. Cet état de fait pourrait rappeler l'importance de la supplémentation en fer+acide folique en période gestationnelle. Cependant, il a été montré qu'une supplémentation en acide folique journalière de plus de 5 mg compromet l'efficacité des antifoliques pendant la grossesse [88].

En plus de la supplémentation en fer et en acide folique, notre intervention a diminué la prévalence de l'infection palustre au cours de l'essai. Cette baisse de l'incidence du paludisme au dernier trimestre aurait pu entraîner une baisse de la prévalence de l'anémie. En effet plusieurs études s'accordent sur le fait que le paludisme est une importante cause d'anémie pendant la grossesse [10,89,90,91]. Et dans notre étude, la survenue de l'anémie était liée à l'infection palustre pendant la grossesse. Par conséquent, du fait de la baisse de l'incidence de l'infection palustre, la prévalence de l'anémie avait dû baisser. Cette relation implique le fait que devant une anémie sévère chez une femme enceinte, il faut toujours penser au paludisme [91].

#### **IV.5.2. Anémie en fonction de la gestité.**

Après l'inclusion, aucune différence significative n'a été constatée dans chaque groupe. Etant donné que l'anémie et l'infection palustre étaient associées à l'inclusion, le fait que l'anémie et la gestité n'eussent pas été associées pourrait être la conséquence du fait que l'infection palustre n'eussent pas été associée à la gestité. De même, l'absence de relation entre l'anémie et la gestité à l'accouchement dans le groupe TDI alors que l'infection et la gestité étaient liées seraient soutenues par l'absence de relation entre l'infection palustre et l'anémie. Au Ghana, Tagbor et *Coll.* avaient aussi rapporté que l'anémie sévère à l'accouchement n'était pas liée à la gestité dans l'ensemble des trois bras d'intervention [31].

#### **IV.5.3. Influence de la saison de forte transmission palustre sur l'anémie.**

C'est pendant cette saison que les femmes avaient été le plus exposées à l'anémie lors de l'intervention. Au Mali, Kayentao et *Coll.* avaient rapporté une influence significative de la saison pluvieuse sur l'anémie [78]. Cette influence, absente à l'inclusion était présente au dernier trimestre et à l'accouchement dans les deux groupes. Ce résultat s'expliquerait par le fait que la supplémentation en fer et en acide folique ait permis d'augmenter le taux d'hémoglobine. Ce qui aurait permis d'annuler le risque attribuable aux causes d'anémie non paludiques notamment les anémies d'origine physiologique et nutritionnelle. Par contre, du fait de la forte

influence de cette saison sur l'infection palustre et du fait du caractère non ferriprive de l'anémie d'origine paludique, l'effet surajouté de la supplémentation en fer et en acide folique n'aurait pas pu influencer cette association anémie et infection palustre. Dans ces conditions l'anémie aurait pu varier en fonction des saisons comme l'infection palustre.

#### **IV.5.4. Anémie à l'inclusion.**

Les taux d'anémie et d'anémie sévère enregistrés à l'inclusion étaient comparables dans les deux groupes. La proportion d'anémie dans notre échantillon était de 70,4% à l'inclusion. Débé, en 2008 à Saponé au Burkina Faso, avait trouvé une prévalence de l'anémie plus élevée de 74,4% [41]. Cette différence pourrait être expliquée par le fait que seulement 5,4% des femmes utilisaient une moustiquaire imprégnée. En effet, il a été démontré que l'utilisation de moustiquaires diminuait significativement la prévalence de l'anémie au cours des premières grossesses [79,92,93].

Au Mali entre 1998 et 2001, Kayentao et *Coll.* avaient rapporté 78,6% d'anémie [78]; Clerk et *Coll.* avaient enregistré 79% au Ghana [86]. Ces proportions plus élevées seraient dues aux différences des niveaux de transmission palustre dans les différentes zones. Bouyou-Akotet et *Coll.* au Gabon avaient trouvé 63% d'anémie en 2005-2006. Ce taux plus faible serait dû au fait que l'étude de Libreville avait inclus les multigestes.

#### **IV.5.5. Anémie à la visite 3.**

Les taux d'anémie dans les deux groupes étaient comparables au dernier trimestre et avant l'accouchement. Même si la réduction de l'anémie était plus grande dans le groupe TDI que dans le groupe TPI, les deux stratégies avaient la même puissance de diminuer les cas d'anémie dans une marge de proportion donnée.

#### **IV.5.6. Anémie à l'accouchement.**

##### **➤ Anémie sévère.**

Dans cette étude, la survenue de l'anémie sévère à l'accouchement n'était pas liée ni à la gestité, ni à l'anémie sévère à l'inclusion. Au Ghana, Tagbor et *Coll.* avaient rapporté des résultats similaires pour la gestité, mais il y avait une association entre anémie sévère à l'accouchement et anémie sévère à l'inclusion [31]. Cette différence s'expliquerait par le fait que l'anémie soit multifactorielle et donc que sur le site du Ghana, il ait eu d'autres facteurs qui auraient significativement influencé la survenue de l'anémie de l'inclusion à l'accouchement.

Les proportions des cas d'anémie sévère étaient 2,3% et 1,7% respectivement dans les groupes TPI et TDI sans différence statistiquement significative. Le même constat avait été fait par Tagbor et *Coll.* au Ghana [31]. En effet, Tagbor et *Coll.* avaient rapporté des résultats similaires et comparables concernant l'anémie sévère avec des proportions de 1,4%, de 1,7% et de 1,7% respectivement pour les gestantes dans les groupes SP-IPTp, IST-SP et IST-AQAS.

##### **➤ Anémie globale.**

Dans notre étude, les parturientes du groupe TPI étaient anémiées dans une proportion de 40,2% comparable à celle chez les parturientes du groupe TDI (39,8%). Au Ghana, Tagbor et *Coll.* n'avaient noté aucune différence significative entre les trois bras de traitement ayant utilisé la SP en TPI (SP-IPTp) et la SP et L'ASAQ en TDI (IST-SP et IST-AQAS) [31].

En outre cette étude de la région d'Ashanti au Ghana avait trouvé des moyennes de taux d'hémoglobine de 11,03(±1,3) g/dl, 10,98(±1,2) g/dl et 11,03(±1,3) g/dl respectivement dans les groupes SP-IPTp, IST-SP et IST-AQAS. Ces moyennes étaient comparables entre-elles comme celles trouvées dans notre étude à l'accouchement [11,4(±0,2) vs 11,5 (±0,2)]. Mais les moyennes de taux d'hémoglobine retrouvées par Tagbor et *coll.* étaient plus basses. Cela pourrait renforcer l'hypothèse que dans cette région du Ghana, il existait d'autres facteurs ayant favorisé la survenue de l'anémie.

Au terme de leur étude, Tagbor et *Coll.* avaient conclu qu'en zone de forte transmission palustre, la stratégie TDI pourrait être appliquée. Smith et *Coll.* avaient rapporté que l'acceptabilité des deux stratégies par les bénéficiaires était comparable [94].

Au vu de ces résultats, cette étude innovante devrait être menée dans d'autres régions du Burkina Faso où le niveau de transmission est plus élevé ou en utilisant d'autres combinaisons. Cela permettrait de mieux évaluer l'impact de ces deux stratégies sur la survenue de l'anémie. Si ces résultats sur l'anémie venaient à être confirmés, la stratégie TDI pourrait être appliquée en lieu et place du TPI.

## **V. CONCLUSION**

Notre étude visait à comparer, pour la première fois au Burkina Faso, l'efficacité entre deux stratégies de prise en charge du paludisme pendant la grossesse, l'une recommandée par l'OMS et l'autre étant toujours en étude.

Les résultats montrent que l'efficacité pendant la grossesse des deux stratégies sur l'infection palustre périphérique maternelle est satisfaisante, mais montre une différence en faveur du TPI au début de l'intervention. Les deux méthodes avaient une efficacité acceptable et comparable sur l'infection du placenta et du cordon.

Les prévalences de l'anémie et de l'anémie sévère étaient comparables dans les deux groupes d'intervention aussi bien au dernier trimestre qu'à l'accouchement. La saison humide a été le principal facteur influençant l'anémie dans chacun des groupes TPI et TDI. En outre, les deux stratégies avaient une tolérance acceptable et comparable.

Au vue de ces résultats, nous aboutissons à la conclusion que les deux stratégies sont équivalentes. Ce qui suggère qu'au Burkina Faso, en lieu et place de la stratégie TPI et pour faire face à la propagation de la résistance de *P. falciparum* à la SP, la stratégie TDI pourrait être adoptée comme stratégie de contrôle du paludisme chez la femme enceinte. Néanmoins, ces résultats devraient être complétés par ceux de la PCR, de la biopsie placentaire et des poids de naissance; de plus cette étude devrait être menée dans d'autres faciès épidémiologiques du paludisme du pays en utilisant d'autres combinaisons thérapeutiques.

## **VI. SUGGESTIONS**

### **Aux chercheurs.**

- Assurer une surveillance continue de l'efficacité du traitement préventif intermittent chez les femmes enceintes.
- Rechercher de nouvelles méthodes de prise en charge du paludisme chez la femme enceinte au Burkina Faso.
- Conduire d'autres études sur la stratégie de dépistage intermittent du paludisme pendant la grossesse, dans d'autres faciès épidémiologiques du pays.

### **Au coordonnateur du PNL.**

Promouvoir l'approvisionnement et l'utilisation de moustiquaires imprégnées chez les femmes enceintes.

### **Aux partenaires techniques et financiers**

Assurer un financement conséquent de la recherche sur les nouveaux antipaludiques et de nouvelles stratégies de prise en charge du paludisme pendant la grossesse.

### **Aux agents de santé.**

Assurer une plus grande promotion de la santé maternelle et infantile dans le cadre du paludisme pour faciliter le contrôle de cette maladie.

### **Aux femmes enceintes.**

- Utiliser les moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action pour une meilleure prévention du paludisme.
- Suivre régulièrement les consultations prénatales pour permettre de corriger toute anomalie de la grossesse liée particulièrement au paludisme.

## **VII. REFERENCES**

1. **World Health Organization.** World malaria report 2011. 278 p.
2. **World Health Organization.** Roll Back Malaria Ed OMS Geneva 2000 ; 87 p
3. **CNLP. Burkina Faso.** Résultats des études menées au CNLP (1993-1996). *CNLP presse* 1998 ; 38p.
4. **Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamoah K, Brabin B et Coll.** Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2007; **7**: 93-104.
5. **Phillips-Howard PA.** Epidemiological and control issues related to malaria in pregnancy. *Annals Trop Med Parasito*, 1999 Vol. **93**, Suppl No. 1: S11± S17.
6. **Breman JG, Alilio MS, Mills A.** Conquering the intolerable burden of malaria: what's new, what's needed: a summary. *Am J Trop Med Hyg* 2004, **7**(Suppl 2):1-15.
7. **Marchant T, Armstrong-Schellenberg J, Nathan R, Abdulla S, Mukasa O, Mshinda H, et Coll.** Anaemia in pregnancy and infant mortality in Tanzania. *Trop Med Int Health* 2004, **9**(2):262-266.
8. **Dellicour S, Tatem AJ, Guerra CA, Snow RW, ter Kuile FO.** Quantifying the number of pregnancies at risk of malaria in 2007: a demographic study. *PLoS Med* 2010, **7**(1).
9. **Anchang-Kimbi JK, Achidi EA, Nkegoum B, Sverremark-Ekström E, Troye-Blomberg M.** Diagnostic comparison of malaria infection in peripheral blood, placental blood and placental biopsies in Cameroonian parturient women. *Malar J* 2009, **8**:126.
10. **Valea I, Tinto H, Drabo MK, Huybregts L, Sorgho H, Ouedraogo JB et Coll.** An analysis of timing and frequency of malaria infection during pregnancy in relation to the risk of low birth weight, anaemia and perinatal mortality in Burkina Faso. *Malar J* 2012, **11**:71.

11. Fievet N, Varani S, Ibitokou S, Briand V, Louis S, Perrin RX et Coll., *Plasmodium falciparum* exposure in utero, maternal age and parity influence the innate activation of foetal antigen presenting cells. *Malar J* 2009. **8**: 251.
12. Mutabingwa TK, Bolla MC, Li J, Domingo GJ, Li X, Fried M et Coll. Maternal Malaria and Gravidity Interact to Modify Infant Susceptibility to Malaria. *PLoS Med* 2005; **2**(12): e407.
13. Coulibaly SO, Gies S, D'Alexandro U. Malaria burden among pregnant women living in the rural district of Boromo, Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg* 2007; **77**(6): 56–60.
14. Tagbor H, Bruce J, Browne E, Greenwood B, Chandramohan D. Malaria in pregnancy in an area of stable and intense transmission: is it asymptomatic? *Trop Med Inter Health* 2008; **13**(8): 1016–1021.
15. Singer LM, Newman RD, Diarra A, Moran A C, Huber CS, Stennies G et Coll. Evaluation of a malaria rapid diagnostic test for assessing the burden of malaria in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 2004 **70**(5):481–485.
16. World Health Organization. Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria. Geneva, *W H O* 2003; (WHO/HTM/RBM/2003.50).
17. Briand V, Cottrell G, Massougbdji A, Cot M. Intermittent preventive treatment for the prevention of malaria during pregnancy in high transmission areas. *Malar J* 2007, **6**:160.
18. White NJ. Intermittent Presumptive Treatment for Malaria. *PLoS Med* 2005, **2**(1):e3.
19. World Health Organization. Recommendations on the use of Sulfadoxine-Pyrimethamine (SP) for Intermittent Preventive Treatment during pregnancy (IPT) in areas of moderate to high resistance to SP in the African Region. [[http://www.afro.who.int/malaria/publications/who\\_sp\\_statement.pdf#search=%22WHO%20AFRO%20Harare%20meeting%20IPT%22](http://www.afro.who.int/malaria/publications/who_sp_statement.pdf#search=%22WHO%20AFRO%20Harare%20meeting%20IPT%22)].
20. Sridaran S, McClintock SK, Syphard LM, Herman KM, Barnwell JW, Udhayakumar V. Anti-folate drug resistance in Africa: meta-analysis of reported dihydrofolate reductase (dhfr) and dihydropteroate synthase (dhps)

mutant genotype frequencies in African *Plasmodium falciparum* parasite populations. *Malar J* 2010, **9**:247.

- 21. Coulibaly SO.** Relationship between the use of chloroquine and sulphadoxine-pyriméthamine in pregnancy and resistance of *Plasmodium falciparum* in Burkina Faso. PhD thesis. *Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Denmark.* 2006. 92 p: 64-88.
- 22. Mockenhaupt FP, Bedu-Addo G, Egelte TA, Hommerich L, Holmberg V, Oertzen CV et Coll.,** Rapide increase in the prevalence of sulphadoxine-pyriméthamine resistance among *Plasmodium falciparum* isolated from pregnant women in Ghana. *The J infect dis.* 2008;198:1545-1549.
- 23. Mutabingwa TK, Muze K, Ord R, Briceño M, Greenwood B M, Drakeley C et Coll.** Randomized Trial of artesunate+amodiaquine, sulfadoxine-pyrimethamine+amodiaquine, chlorproguanil-dapsone and SP for malaria in pregnancy in Tanzania. *PLoS ONE* 4(4): e5138. doi:10.1371/journal.pone.0005138.
- 24. Njagi KJ, Magnussen P, Estambale B, Ouma J, Mugo B.** Prevention of anaemia in pregnancy using insecticide-treated bednets and sulfadoxine-pyrimethamine in a highly malarious area of Kenya: a randomized controlled trial. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2003 **97**, 277- 282.
- 25. Mbaye A, Richardson K, Balajo B, Dunyo S, Shulman C, Milligan P et Coll.** A randomized, placebo-controlled trial of intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine in Gambian multigravidae. *Trop Med and Int Health* 2006; 11(7): 992-1002.
- 26. Fehintola FA, Balogun ST, Adeoye SB.** Intermittent preventive treatment during pregnancy with sulphadoxine-pyrimethamine may promote *Plasmodium falciparum* gametocytogenesis. *Med Princ Pract* 2012. 21(1):63-7.
- 27. Phillips-Howard PA, Stefen R, Kerr L, Vanhauwere B, Fuchs E, Edwards R.** Safety of mefloquine and other antimalarial agents in the first trimester of pregnancy. *J Travel Med* 1998, 5:121-126.
- 28. Tagbor H, Bruce J, Browne E, Randal A, Greenwood B, Chandramohan D.** Efficacy, safety, and tolerability of amodiaquine plus sulphadoxine-

pyrimethamine used alone or in combination for malaria treatment in pregnancy: a randomised trial. *Lancet* 2006; 368: 1349-56.

29. **Thomas F, Erhart A, D'Alessandro U.** Can amodiaquine be used safely during pregnancy? *Lancet Inf Dis* 2004, **4**(4):235-239.
30. **Nosten F, McGready R, d'Alessandro U, Bonell A, Verhoeff F, Menendez C et Coll.** Antimalarial Drugs in Pregnancy: A Review. *Curr Drug Safety* 2006, **1**:1-15.
31. **Tagbor H, Bruce J, Agbo M, Greenwood B, Chandramohan D.** Intermittent Screening and Treatment versus Intermittent Preventive Treatment of Malaria in Pregnancy: A Randomised Controlled Non-Inferiority Trial. *PLoS ONE* 2010 **5**(12): e14425. doi:10.1371/journal.pone.0014425.
32. **Mc Gready R, Tan SO, Ashley EA, Pimanpanarak M, Viladpai-nguen J, Phaiphun L et Coll.** A randomised controlled trial of artemether-lumefantrine versus artesunate for uncomplicated *Plasmodium falciparum* treatment in pregnancy. *PLoS Med* 2008; **5**(12): e253. doi:10.1371/journal.pmed.0050253.
33. **Dellicour S, Hall S, Chandramohan D, Greenwood B.** The safety of artemisinin during pregnancy: a pressing question. *Malar J* 2007, **6**:15.
34. **McGready R, Cho T, Cho JJ, Simpson JA, Luxemburger C, Dubowitz L et Coll.** Artemisin derivatives in the treatment of falciparum malaria in pregnancy. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1998; **92**, 430-433.
35. **World Health Organization** Assessment of the safety of artemisinin compounds in pregnancy. *WHO/CDS/MAL/2003.1094 WHO/RBM/TDR/Artemisinin/03.1.*
36. **Onyamboko MA, Meshnick SR, Fleckenstein L, Koch MA, Atibu J, Lokomba V et Coll.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of artesunate and dihydroartemisinin following oral treatment in pregnant women with asymptomatic *Plasmodium falciparum* infections in Kinshasa DRC. *Malar J* 2011 **10**:49.
37. **McGready R, Cho T, Keo KN, Thwai KL, Villegas L, Looareesuwan S et Coll.** Artemisinin Antimalarials in Pregnancy: A Prospective Treatment Study of

539 Episodes of Multidrug-Resistant. *Plasmodium falciparum*. *Clin Infect Dis* 2001; 33:2009–16.

- 38. Rouamba T.** Etude comparée de l'efficacité thérapeutique et de l'innocuité des combinaisons artéméther-luméfantrine et amodiaquine-artésunate aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse au Burkina Faso. *UFR/SDS/Université de Ouagadougou* 2012; Thèse de médecine ; N° 044 : 112p.
- 39. Manyando C, Kayentao K, D'Alessandro U, Okafor H U, Juma E, Hamed K.** A systematic review of the safety and efficacy of artemether-lumefantrine against uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria during pregnancy. *Malar J* 2012; 11(1):141.
- 40. Manyando C, Mkandawire R, Puma L, Sinkala M, Mpabalwani E, Njunju E et Coll.** Safety of artemether-lumefantrine in pregnant women with malaria: results of a prospective cohort study in Zambia. *Malar J* 2010, 9:249.
- 41. Debe S.** Le paludisme chez la femme enceinte en consultation prénatale quatre ans après l'application de la stratégie de Traitement Préventif Intermittent à la Sulfadoxine-Pyriméthamine (TPI/SP) dans le district sanitaire de Saponé, Burkina Faso. *UFR/SDS/Université de Ouagadougou* 2010 ; Thèse de médecine ; N°090 : 94p.
- 42. Gentilini M.** Médecine tropicale. 5<sup>ème</sup> édition ; *Flammarion Médecine-Sciences*. 1993. Tours ; France. 927 p.
- 43. Chin W, Contacos PG, Coatney GR, Kimball HR.** A naturally acquired quotidian-type malaria in man transferable to monkeys. *Science* 1965. 149: 865.
- 44. William T, Menon J, Rajahram G, Chan L, Ma G, Donaldson S et Coll.** Severe *Plasmodium knowlesi* malaria in a tertiary care hospital, Sabah, Malaysia. *Emerg Infect Dis* 2011. 17 (7). pp 1248-1255.
- 45. World Health Organization.** Drug resistance in malaria. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.4. 90 p.
- 46. Berry A, Iriart X, Wilhelm N, Valentin A, Cassaing S, Witkowski B et Coll.** Case report : imported *Plasmodium knowlesi* malaria in a french tourist returning from Thailand. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 2011; 84(4): 535–538.

- 47. Anglaret X, Mortier E.** Maladies infectieuses. Editions ESTEM; Editions Medline; 3<sup>ème</sup> édition 2002; Paris, France. 292 p.
- 48. World Health Organization.** Guidelines for the treatment of malaria, second edition. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.* 2010. 210 p.
- 49. Anonyme.** Moustiques vecteurs : généralités. IFMT-MS-Entomol 2007. document INTERNET disponible sur [http://www.ifmt.auf.org/MG/pdf/Entomologie\\_4-moustiques\\_vecteurs-2.pdf](http://www.ifmt.auf.org/MG/pdf/Entomologie_4-moustiques_vecteurs-2.pdf). (Consulté le 30 Mai 2011).
- 50. Akum AE, Kuoh AJ, Minang JT, Achibom BO, Ahmadou MJ, Troye-Blomberg M** The effect of maternal, umbilical cord and placental malaria parasitaemia on the birthweight of newborns from South-western Cameroun. *Acta Paediatrica* 2005; **94**: 917-923.
- 51. King CL, Malhotra I, Wamachi A, Kioko J, Mungai P, Wahab SA et Coll.** Acquired immune responses to *Plasmodium falciparum* merozoite surface protein-1 in the human fetus. *The Am Assoc Immunol* 2002 0022-1767/02/\$02.00.
- 52. Gamain B, Smith JD, Viebig NK, Gysin J, Scherf A.** Pregnancy-associated malaria: Parasite binding, natural immunity and vaccine development. *International Journal for Parasitology.* 2007; **37**: 273–283.
- 53. E. PILLY ; A.P.P.I.T.** Maladies infectieuses. *Edition 2M2* ; Montmorency, France; 1993. 671 p.
- 54. World Health Organization;** 2000. Severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg,* 94 (1): 90p.
- 55. Allen LH.** Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 2000; **71**(suppl):1280S–4S.
- 56. World Health Organization.** Guidelines for treatment of malaria. *WHO* 2006. WHO/HTM/MAL/2006.1108.

57. **PNLP.** Directives nationales pour la prise en charge du paludisme dans les formations sanitaires du Burkina Faso. *Ministère de la santé.* Burkina Faso. Février 2010. 17 p.
58. **Gillet P, Maltha J, Hermans V, Ravinetto R, Bruggeman C, Jacobs J.** Malaria rapid diagnostic kits: quality of packaging, design and labelling of boxes and components and readability and accuracy of information inserts. *Malar J.* 2011. 10; 39.
59. **Kattenberg JH, Tahita CM, Versteeg IA J, Tinto H, Coulibaly MT, Schallig H DFH et Coll.** Antigen persistence of rapid diagnostic tests in pregnant women in Nanoro, Burkina Faso, and the implications for the diagnosis of malaria in pregnancy. *Trop Med Inter Health.* 2012. 17 (5): 550–557.
60. **Gamain B, Smith DJ, Viebig KN, Gysin J, Scherf A.** Pregnancy associated malaria: Parasite binding, natural immunity and vaccine development. *Inter J Parasitol* 2007; 37: 273–283.
61. **Bharti PK, Silawat N, Singh PP, Singh MP, Shulka M, Chand G et Coll.** The usefulness of a new rapid diagnostic test, the First Response® Malaria Combo (pLDH/HRP2) card test, for malaria diagnosis in the forested belt of central India. *Malar J* 2008; 7:126.
62. **Gamble C, Ekwaru JP, ter Kuile FO.** Insecticide-treated nets for preventing malaria in pregnancy. *The Cochrane Library.* 2007 4; 34 p.
63. **World Health Organization.** WHO Policy recommendation on Intermittent Preventive Treatment during infancy with sulphadoxine-pyrimethamine (SP-IPTi) for *Plasmodium falciparum* malaria control in Africa. 2010. (<http://malaria.who.int/docs/IPTi/TEGConsultIPTiApr2009Report.pdf>). Consulté le 18/02/2012. 3 p.
64. **World Health Organization.** WHO policy recommendation: seasonal malaria chemoprevention (SMC) for *Plasmodium falciparum* malaria control in highly seasonal transmission areas of the Sahel sub-region in Africa. World malaria programme ; 2012. 4 p.
65. **Adjei GO, Kurtzhals JA, Rodrigues OP, Alifrangis M, Hoergberg LC, Kitcher ED et Coll.** Amodiaquine-artesunate vs artemether-lumefantrine for

uncomplicated malaria in Ghanaian children: a randomized efficacy and safety trial with one year follow-up. *Malar J*. 2008 7:127.

- 66. Ashley EA, McGready R, Hutagalung R, Phaiphun L, Slight T, Proux S et Coll.** A randomized, controlled study of a simple once-daily regimen of dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated, multiresistant falciparum malaria. *Clin Infect Dis* 2005 41(4):425-32.
- 67. Wang SQ, Christophel E, Lin SG, Meng F, Hu XM, Wang GZ, et Coll.** Efficacy of dihydroartemisinin-piperaquine and artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Hainan, China. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi*.2008. 26(1):50-2.
- 68. Muehlenbachs A, Nabasumba C, McGready R, Turyakira E, Tumwebaze B, Dhorda M et Coll.** Artemether-lumefantrine to treat malaria in pregnancy is associated with reduced placental haemozoin deposition compared to quinine in a randomized controlled trial. *Malar J* 2012. 11(1):150.
- 69. McGready R, Stepniewska K, Ward SA, Cho T, Gilveray G, Looareesuwan S et Coll.** Pharmacokinetics of dihydroartemisinin following oral artesunate treatment of pregnant women with acute uncomplicated falciparum malaria. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 367–371.
- 70. World Health Organization** 2010. Guidelines for the treatment of malaria. Second edition. ISBN 978 92 4 154792 5 (NLM classification: WC 770).
- 71. Cowman AF, Morry MJ, Biggs BA, Cross GA, Foote SJ.** Amino acid changes linked to pyrimethamine resistance in the dihydrofolate reductase thymidylate synthase gene of *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988, 85: 9109-9113.
- 72. Peterson DS, Walliker D, Wellems TE.** Evidence that a point mutation in dihydrofolate reductase-thymidylate synthase confers resistance to pyrimethamine in falciparum malaria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 9114-9118.
- 73. Brooks DR, Wang P, Read M, Watkins WM, Sims PF, Hyde JE.** Sequence variation of the hydroxymethyldihydropterin pyrophosphokinase: dihydropteroate synthase gene in lines of the human malaria parasite,

*Plasmodium falciparum*, with differing resistance to sulfadoxine. *Eur J Biochem* 1994; 224:397-405.

- 74. Triglia T, Cowman AF.** Primary structure and expression of the dihydropteroate synthetase gene of *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:7149-7153.
- 75. Gies S, Coulibaly SO, Ouattara FL, D'Alessandro U.** Individual efficacy of intermittent preventive treatment with sulfadoxine pyrimethamine in primi- and secondgravidae in rural Burkina Faso: impact on parasitaemia and birth weight. *Trop Med Int Health* 2009; 14 (2): 174-162.
- 76. Sirima SB, Cotte AH, Konaté A, Moran AC, Asamoah K, Bougouma E et Coll.** Malaria prevention during pregnancy: assessing the disease burden one year after implementing a program of intermittent preventive treatment in Koupéla district, Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75(2): 205–211.
- 77. Valea I, Tinto H, Drabo MK, Huybregts L, Henry M, Roberfroid D et Coll.** Intermittent preventive treatment of malaria with sulphadoxine-pyrimethamine during pregnancy in Burkina Faso: effect of adding a third dose to the standard two-dose regimen on low birth weight, anaemia and pregnancy outcomes. *Malar J* 2010; 9: 324.
- 78. Kayentao K, Kodio M, Newman RD, Maiga H, Doumtabe D, Ongoiba A et coll.** Comparison of Intermittent Preventive Treatment with chemoprophylaxis for the prevention of malaria during pregnancy in Mali. *The J Infect Dis* 2005; 191:109–16.
- 79. Bouyou-Akotet MK, Nzenze-Afene S, Ngoungou EB, Kendjo E , Owono-Medang M et Coll.** Burden of Malaria during Pregnancy at the Time of IPTp/SP Implementation in Gabon. *Am J Trop Med Hyg.* 82(2) 2010: 202–209.
- 80. Burkina Faso, Ministère de la santé, DGISS.** (Direction générale de l'information et des statistiques sanitaires). Annuaire statistique. 2010. 204 p.
- 81. Burkina Faso, Ministère de la santé, DGISS.** Tableau de bord santé 2008. 73 p.
- 82. Burkina Faso, Ministère de la santé, District sanitaire de Ziniaré.** Plan d'action du district sanitaire de Ziniaré 2010. 85 p.

- 83. Coulibaly SO, Gies S, D’Alexandro U.** Malaria burden among pregnant women living in the rural district of Boromo, Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg*, 2007; 77(6): 56 – 60.
- 84. Djanhan Y, Doumbia Y, Kouakou P, Sagbassou- K, N’guessan K.** L’influence de la saison sur la transmission du paludisme pendant la grossesse. *Méd d’Afrique Noire* 2004 ; 51 (4), 207-210.
- 85. Ouédraogo CMR, Nébié G, Sawadogo L, Rouamba G, Ouédraogo A, Lankoandé J.** Etude des facteurs favorisant la survenue du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez les femmes enceintes dans le district sanitaire de Bogodogo à Ouagadougou, Burkina Faso. *J Gyn Obst Biol Réprod* 2011; 40(6): 529-34.
- 86. Clerk CA, Bruce J, Affipunguh PK, Mensah N, Hodgson A, Greenwood B et Coll.** A Randomized, Controlled Trial of Intermittent Preventive Treatment with Sulfadoxine-Pyriméthamine, Amodiaquine, or the Combination in Pregnant Women in Ghana. *The J Infect Dis* 2008;198.
- 87. Walther B, Miles DJC, Crozier S, Waight P, Palmero MS, Ojuola O et Coll.** Placental Malaria is associated with reduced early life weight development of affected children independent of low birth weight. *Malar J* 2010, 9:16.
- 88. Ouma P, Parise ME, Hamel MJ, ter Kuile FO, Otieno K, Ayisi JG et Coll.** A Randomized Controlled Trial of Folate Supplementation When Treating Malaria in Pregnancy with Sulfadoxine-Pyrimethamine. *PLoS Clin Trials* 2006. 1(6): e28.
- 89. Shulman CE, Dorman EK, Bulmer JN** Malaria as a cause of severe anaemia in pregnancy. *Lancet* 2002 360; 494.
- 90. Guyatt H, Snow RW.** Malaria in pregnancy as an indirect cause of infant mortality in sub-Saharan Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95: 569-576.
- 91. Huynh BT, Fievet N, Gbaguidi G, Dechavanne S, Borgella S, Guézo-Mévo B et Coll.** Influence of the Timing of Malaria Infection during Pregnancy on Birth Weight and on Maternal Anemia in Benin. *Am J Trop Med Hyg* 2011 ; 85(2) : 214–220.

- 92. Njagi JK, Magnussen P, Estambale B, Ouma J, Mugo B.** Prevention of anaemia in pregnancy using insecticide-treated bednets and sulfadoxine-pyrimethamine in a highly malarious area of Kenya: a randomized controlled trial. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2003; 97: 277- 282.
- 93. Ndyomugyenyi R, Clarke SE, Hutchisonb CL, Hansen KS, Magnussen P.** Efficacy of malaria prevention during pregnancy in an area of low and unstable transmission: an individually-randomised placebo-controlled trial using intermittent preventive treatment and insecticide-treated nets in the Kabale Highlands, southwestern Uganda. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2011; 105: 607-616.
- 94. Smith LA, Jones C, Adjei RO, Antwi GD, Afrah NA, Greenwood B et Coll.** Intermittent screening and treatment versus intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy: user acceptability. *Malar J* 2010; 9:18.

## **VIII. RESUME-ABSTRACT**

## VIII.1. RESUME

Titre : Efficacité comparée du traitement préventif intermittent et du traitement après dépistage intermittent du paludisme, sur l'infection palustre et l'anémie au cours de la grossesse dans le district sanitaire de Ziniaré, Burkina Faso.

Contexte : La résistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques est une entrave importante à la lutte contre le paludisme chez la femme enceinte. Ceci est démontré par la résistance à la SP qui gagne du terrain en Afrique. D'autres méthodes de prévention, utilisant d'autres molécules en association avec la SP, ont été sans succès à cause de leur inefficacité et de leur mauvaise tolérance. Il devient donc impératif de trouver une méthode alternative au TPI avec la SP. C'est dans cette optique que nous avons étudié chez des femmes enceintes utilisant des moustiquaires imprégnées, en comparaison avec le TPI, l'efficacité d'une stratégie de traitement avec la combinaison AL après dépistage intermittent du paludisme pendant la grossesse (TDI) sur l'anémie et l'infection palustre.

Méthodes : Des femmes primigestes et secondigestes, n'ayant reçu aucune dose de SP, ont été suivies à partir du deuxième trimestre de la grossesse jusqu'à l'accouchement. A la fin du suivi les femmes dans le groupe TPI ont reçu chacune deux doses de SP, tandis que celles dans le groupe TDI ont reçu un nombre de doses de AL dépendant du nombre d'épisodes confirmés par le TDR. La goutte épaisse a été confectionnée, à chaque visite programmée et aux visites non programmées, dans le but d'évaluer la proportion d'infection palustre dans chaque groupe. La goutte épaisse du cordon et le frottis placentaire ont été réalisés pour apprécier l'infection du cordon et celle du placenta. L'évaluation de l'anémie a été faite grâce à la mesure du taux d'hémoglobine au dernier trimestre et à l'accouchement. Les données ont été analysées en intention de traiter.

Résultats : Au total, entre juin 2010 et juin 2011, 746 primigestes et secondigestes ont été incluses dans cette étude dont 373 dans chaque groupe d'intervention. Il y

avait une différence statistiquement significative des proportions d'infection palustre à la première visite [TPI=6,6% ; TDI=14,4% ;  $p < 0,05$  ;  $rr=2,18$  (IC95%=1,37-3,50)]. Mais après cette visite, aucune différence significative n'a été constatée sur les proportions de l'infection palustre. A l'accouchement, l'incidence de l'infection palustre maternelle était comparable dans les deux bras de l'étude (TPI=10% ; TDI=9% ;  $p > 0,05$ ). Il en était de même pour l'infection placentaire (TPI=6,1% ; TDI=7,5% ;  $p > 0,05$ ) ainsi que l'infection du cordon (TPI=2,1% ; TDI=1,2% ;  $p > 0,05$ ). La prévalence de l'anémie au dernier trimestre était comparable dans les 2 groupes (TPI=54% ; TDI=49,3% ;  $p > 0,05$ ). Le même constat a été fait à l'accouchement (TPI=40,2% ; TDI=39,8% ;  $p > 0,05$ ).

Conclusion : Les 2 stratégies avaient une efficacité et une tolérance sur l'infection palustre et l'anémie comparables. Il est toutefois nécessaire de mener d'autres études dans d'autres faciès, en utilisant d'autres combinaisons pour la méthode TDI.

Mots clés: *paludisme, anémie, grossesse, TPI, TDI, sulfadoxine-pyriméthamine, artéméther-luméfántrine, Ziniaré, Burkina Faso.*

## **VIII.2. ABSTRACT**

Title : Comparative study of the efficacy of intermittent preventive pre-treatment and intermittent screening and treatment on malaria infection and anaemia during pregnancy in Ziniaré health district, Burkina Faso.

Background: The expanding resistance of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs is an important obstacle to the struggle against malaria in pregnancy. Other preventive methods, using other drugs in association with SP, were not successful because of their inefficacy and their lack of safety. Therefore, it becomes imperative to find an alternative method to IPT with SP. In pregnant women using insecticide treated nets, we studied the efficacy of Intermittent Screening and

Treatment (IST) on malaria infection and anaemia in pregnancy, in comparison with IPT.

Methods: Primigravidae and secondgravidae, with no prior dose of IPT, were followed from second trimester until the delivery. At the end of the following, every woman had received two doses of SP in the IPT group, while women in the IST group received a number of AL doses depending of the number of episodes of malaria confirmed by RDT. Thick and thin blood smears were done at scheduled and unscheduled visits to assess malaria infection rate. Hemoglobin level was measured to quantify anaemia. Cord blood smears and placental smears were made to assess respectively cord infection and placental infection. Anemia rating was done by the measure of the hemoglobin level at the third trimester of pregnancy and at delivery. Data were analysed in intention to treat.

Results: Between June 2010 and June 2011, a total of 746 primigravidae and secondgravidae were enrolled in this study of whom 373 in every intervention arm. The difference were statistically significant among the two groups about malaria infection frequency at the first control visit (IPT=6,6% ; IST=14,4% ;  $p < 0,05$  ;  $rr=2,18$  (IC<sub>95%</sub>=1,37-3.50). But, after this visit, during pregnancy, any significant difference was observed between the two arms. At delivery, the maternal malaria infection incidence did not differ among the two groups (IPT=10% ; IST=9% ;  $p > 0,05$ ). It was likewise for placental malaria (IPT=6,1% ; IST=7,5% ;  $p > 0,05$ ) and cord blood malaria (IPT=2,1% ; IST=1,2% ;  $p > 0,05$ ). The prevalence of anaemia was comparable among the two arms in their third trimester of pregnancy (IPT=54% ; IST=49,3% ;  $p > 0,05$ ). The same observation was made at delivery (IPT=40,2% ; IST=39,8% ;  $p > 0,05$ ).

Conclusion: The two strategies were comparable regarding efficacy and tolerance against anaemia and malaria infection. However more studies are necessary in other areas and using others therapy combinations for IST method.

Keywords: *malaria, anaemia, pregnancy, IPT, IST, sulfadoxine-pyriméthamine, artéméther-luméfantrine, Ziniaré, Burkina Faso.*



## **IX. ANNEXES**

## **ANNEXE 1 : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ET FICHE D'INFORMATION DU PARTICIPANT**

### **Fiche d'information et formulaire de consentement**

**Titre :** Traitement Préventif Intermittent à la sulfadoxine - pyriméthamine versus dépistage suivi de traitement du paludisme pendant la grossesse

**Investigateurs :** Dr. Coulibaly Sheick Oumar, Dr. Dabira Edgard, Dr. Bationo Richard

(Traduire en langue locale si nécessaire).

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

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

Nous au Burkina Faso, souhaitons tester cette démarche chez deux groupes de femmes. Un groupe de femme sera dépisté pour le diagnostic du paludisme et traité si les analyses sanguines sont positives, le deuxième groupe de femmes enceintes aura deux doses ou plus de médicament comme cela est fait en routine.

Quand les femmes dans les deux groupes accoucheront, nous comparerons le niveau de leur sang et le poids de leurs bébés. Ceci nous aidera à savoir quelle est la stratégie la plus efficace pour protéger les femmes enceintes contre le faible poids de naissance et l'anémie maternelle dus au paludisme. Ainsi nous voudrions que vous nous aidiez à faire ceci en participant à l'étude. Si vous acceptez de participer à cette étude, vous serez l'une des 372 femmes du Burkina Faso participant à l'étude. Les résultats de l'étude permettront au Ministère de la Santé d'améliorer le programme de contrôle du paludisme pendant la grossesse.

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

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

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

3. Vous serez assignée à l'un des deux groupes de façon aléatoire. Vous recevrez une moustiquaire imprégnée que vous utiliserez tout au long de votre grossesse. Nous vous rendrons visite de façon inopinée pour nous assurer que vous l'utilisez.
4. Si nous trouvons des parasites du paludisme dans votre sang, un traitement vous sera donné et nous vous demanderons de revenir à la maternité à des dates que nous vous préciserons.
5. Si vous êtes du groupe qui requiert que nous fassions l'examen du paludisme, ceci sera fait et vous aurez un traitement maintenant et à des dates précises si l'examen est positif. Si vous êtes assignée au groupe pour recevoir le traitement comme pratiqué actuellement nous vous donnerons la dose suivante de SP.

6. Nous vous demanderons d'accoucher à la maternité de sorte que nous puissions examiner et peser votre bébé et vérifier le niveau de votre sang. Cependant, si vous ne pouvez pas accoucher à l'hôpital nous vous prions de nous informer aussitôt après l'accouchement à travers un membre de la communauté afin que nous fassions les examens sur vous et votre enfant.
7. Quand votre bébé aura 40 jours, nous vous demanderons de revenir, pour nous enquérir de votre état de santé de votre bébé. Nous prélèverons du sang par piqûre sur le bout du doigt pour les l'examen du paludisme et le niveau du sang. Cette visite marque la fin de votre participation à l'étude.

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

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

**CONSENTEMENT :**

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

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

**Nom de la participante:** .....

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

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

**Nom du témoin:** .....

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

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

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

**Nom du personnel d'étude :** .....

Signature : .....

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

## FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LES FEMMES ENCEINTES N'AYANT PAS L'ÂGE LÉGAL

**(Remplir par la femme et le parent/tuteur)**

**Si la femme n'a pas l'âge légal** (ou si incapable, le tuteur en son nom) conviennent que :

Avoir eu connaissance (ou lui avoir lu) de ce projet ?	Oui /non
Quelqu'un d'autre vous a-t-il expliqué ce projet?	Oui /non
Comprenez-vous le but de ce projet ?	Oui /non
Avez-vous posé toutes les questions que vous voulez ?	Oui /non
Avez-vous reçu toutes les réponses nécessaires à vos questions d'une manière à ce que vous vous comprenez ?	Oui /non
Comprenez-vous bien le processus pour cesser de participer à l'étude à tout moment ?	Oui /non
Êtes-vous heureux de prendre part à l'étude ?	Oui /non
Si les réponses sont non, ou ne voulez <b>pas</b> participer, ne signez <b>pas</b> !	

Si vous voulez participer, écrivez **votre nom** et la date du jour :

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

Date \_\_\_\_\_

**Votre parent ou tuteur** doit écrire son nom ici s'il d'accord pour que vous fassiez partie de l'étude :

\_\_\_\_\_

Signature \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_\_

**L'agent de santé** qui a expliqué l'étude:

Nom \_\_\_\_\_

Signature \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_\_

Merci pour votre collaboration.

## ANNEXE 2 : FICHE DE COLLECTE

### FORMULAIRE DE DEPISTAGE

Initiales de la femme (3 lettres) :.....

Age (en années).....

Lieu de résidence :.....

	OUI	NON
1. Est-ce sa première ou deuxième grossesse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sa grossesse est à au moins 16 semaines et pas plus de 24 semaines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Elle n'a pas commencé à prendre la SP-TPI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Elle est résidente dans la région où l'étude se déroule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Elle est disposée à participer et compléter le programme de l'étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Elle a eu de façon répétée des mort-nés, une éclampsie ou d'autres antécédents obstétricaux fâcheux dans le passé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Elle a eu des réactions défavorables graves dues aux drogues comme le septrin ou le fansidar dans le passé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Elle a eu le paludisme ou toute autre maladie grave exigeant l'admission à l'hôpital	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si les réponses aux questions 1-5 sont toutes OUI et aux questions 6-8 sont toutes NON, l'enquêteur devra inviter la femme enceinte à se joindre à l'étude. Sinon, la femme recevra les soins prénatals de routine selon les directives nationales.

Température :.....°C

Tension artérielle :...../.....

Résultats de laboratoire :

<u>Présence de Plasmodium</u>	Espèce (s) de Plasmodium	Compte de parasites (Formes asexuée)
	.....	...../µl

<u>Taux d'hémoglobine</u>	.....g/dl
---------------------------	-----------

Femme éligible ?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	Si éligible, mais pas randomisée, donner les raisons :	NUMERO DE RANDOMISATION		
Femme randomisée ?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>			N/A <input type="checkbox"/>	[ ][ ][ ][ ][ ][ ] - [ ]
Groupe d'intervention	TPI <input type="checkbox"/>	TDI <input type="checkbox"/>			Besoin de consulter la famille <input type="checkbox"/>	

Nom et signature de l'enquêteur :

Date ...../...../201.....

## FORMULAIRE A L'INCLUSION

Groupe d'intervention TPI : SP reçu : OUI  NON

Groupe d'intervention TDI : Résultat TDR : Positif  Négatif

AL reçu : OUI  NON

### Programmation des visites de contrôle :

Visites	Date (jj/mm/201..)
Inclusion	...../...../201....
Visite 1	...../...../201....
Visite 2	...../...../201....
Visite 3	...../...../201....

**Données démographiques** : Age (ans)..... Niveau d'instruction.....

Occupation..... Religion..... Situation marital.....

Possession de moustiquaire : OUI  NON

Utilisation de moustiquaire la nuit précédente : OUI  NON

### Données cliniques :

Symptômes.....

Température.....(°C) Tension artérielle...../.....(mmHg). Pouls.....

Pâleur cutanée ou muqueuse OUI  NON  Ictère OUI    
NON

Cedèmes des membres inférieurs OUI  NON

**Données obstétricales** : Hauteur utérine (en cm).....

Age gestationnel (semaines d'aménorrhée, estimé par rapport à la hauteur utérine).....

Bruits du cœur fœtal :...../mn. Métrorragies OUI  NON

### Autres traitements

reçus : .....

---

Nom et signature de l'enquêteur :

Date ...../...../201.....

**FORMULAIRE A LA VISITE DE SUIVI**

**Numéro de visite** (1,2 ou 3) :.....

**Groupe d'intervention TPI** : SP reçu : OUI  NON

**Groupe d'intervention TDI** : Résultat TDR : Positif  Négatif

AL reçu : OUI  NON

**Données cliniques** : Symptômes.....

Température.....(°C). Tension artérielle...../.....(mmHg).  
 Pouls..... Pâleur cutanée ou muqueuse (OUI/NON).....  
 Ictère(OUI/NON)..... Œdèmes des membres inférieurs (OUI/NON).....

**Données obstétricales** : Hauteur utérine (en cm).....

Age gestationnel (semaines d'aménorrhée, estimé par rapport à la hauteur utérine).....

Bruits du cœur fœtal :...../mn. Métrorragies (OUI/NON).....

**Résultats de laboratoire :**

<u>Présence de Plasmodium</u>	Espèce (s) de Plasmodium	Compte de parasites (Formes asexuée)
	.....	...../µl

	Mesuré (OUI/NON)	Résultats
<u>Taux d'hémoglobine</u>		.....g/dl

**Autres traitements reçus** : .....

---

Nom et signature de l'enquêteur

Date ...../...../201.....

## FORMULAIRE AUX VISITES NON PROGRAMMEES

### Données cliniques :

Symptômes.....

Température.....(°C) Tension artérielle...../.....(mmHg). Pouls.....

Pâleur cutanée ou muqueuse OUI  NON  Ictère OUI  NON

Cedèmes des membres inférieurs OUI  NON

**Données obstétricales :** Hauteur utérine (en cm).....

Age gestationnel (semaines d'aménorrhée, estimé par rapport à la hauteur utérine).....

Bruits du cœur fœtal :...../mn. Métrorragies OUI  NON

### Hypothèses diagnostiques :

Paludisme OUI  NON  *Résultat TDR:* Positif  Négatif

*AL reçu:* OUI  NON

Autres hypothèses :.....

**Autres traitements reçus** :.....

**Evènements indésirables graves :** Hospitalisation OUI  NON

Avortement OUI  NON

Mort-né OUI  NON

Décès maternel OUI  NON

Malformations néonatales OUI  NON

### Résultats de laboratoire :

<u>Présence de Plasmodium</u>	Espèce (s) de Plasmodium	Compte de parasites (Formes asexuée) ...../µl
	.....	

<u>Taux d'hémoglobine</u>	Mesuré (OUI/NON)	Résultats
		.....g/dl

Nom et signature de l'enquêteur :

Date ...../...../201.....

## FORMULAIRE RETRAIT

**Date de retrait :** ...../...../201....

**Raison du retrait :** Retrait de consentement : OUI  NON

Déplacement en dehors de la zone d'étude: OUI NON

Détérioration de l'état clinique : OUI  NON

---

Nom et signature de l'enquêteur :

Date ...../...../201.....

## FORMULAIRE A L'ACCOUCHEMENT

Nouveau-né 1  2  3  4

Date de l'accouchement : ...../ ...../201....

Issue de la grossesse : Avortement (<28SA)

Prématuré (28-36 SA)

Terme (> 36 SA)

Mode d'accouchement : Voie basse normale

Voie basse assistée

Césarienne :

Délivrance : Normale

Complicquée

Nouveau-né : Sexe : M  F  Score d'Apgar ...../10, ...../10, ...../10

Poids à la naissance : .....g Périmètre crânien.....cm

Périmètre thoracique.....cm Malformations : OUI  NON

Ictère néonatale : OUI  NON

### Résultats de laboratoire :

<u>Présence de Plasmodium</u>	Espèce de Plasmodium	Compte de parasites (Formes asexuée)
Chez la mère	.....	...../µl
Placenta (s)	.....	.....%
Cordon (s)	.....	...../µl

	Mesuré (OUI/NON)	Résultats
<u>Taux d'hémoglobine</u>	.....	.....g/dl

Nom et signature de l'enquêteur :

Date...../ ...../201....

ANNEXE 3 : SERMENT D'HIPPOCRATE.

*«En présence des Maîtres de cette École et de mes chers condisciples, je promets et je jure 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 de salaire au-dessus de mon travail.*

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

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

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque».*

## **RESUME :**

**Titre :** Efficacité comparée du traitement préventif intermittent et du traitement après dépistage intermittent du paludisme, sur l'infection palustre et l'anémie au cours de la grossesse dans le district sanitaire de Ziniaré, Burkina Faso.

**Contexte :** La résistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques est une entrave importante à la lutte contre le paludisme chez la femme enceinte. Ceci est démontré par la résistance à la SP qui gagne du terrain en Afrique. D'autres méthodes de prévention, utilisant d'autres molécules en association avec la SP, ont été sans succès à cause de leur inefficacité et de leur mauvaise tolérance. Il devient donc impératif de trouver une méthode alternative au TPI avec la SP. C'est dans cette optique que nous avons étudié chez des femmes enceintes utilisant des moustiquaires imprégnées, en comparaison avec le TPI, l'efficacité d'une stratégie de traitement avec la combinaison AL après dépistage intermittent du paludisme pendant la grossesse (TDI) sur l'anémie et l'infection palustre.

**Méthodes :** Des femmes primigestes et secondigestes, n'ayant reçu aucune dose de SP, ont été suivies à partir du deuxième trimestre de la grossesse jusqu'à l'accouchement. A la fin du suivi les femmes dans le groupe TPI ont reçu chacune deux doses de SP, tandis que celles dans le groupe TDI ont reçu un nombre de doses de AL dépendant du nombre d'épisodes confirmés par le TDR. La goutte épaisse a été confectionnée, à chaque visite programmée et aux visites non programmées, dans le but d'évaluer la proportion d'infection palustre dans chaque groupe. La goutte épaisse du cordon et le frottis placentaire ont été réalisés pour apprécier l'infection du cordon et celle du placenta. L'évaluation de l'anémie a été faite grâce à la mesure du taux d'hémoglobine au dernier trimestre et à l'accouchement. Les données ont été analysées en intention de traiter.

**Résultats :** Au total, entre juin 2010 et juin 2011, 746 primigestes et secondigestes ont été incluses dans cette étude dont 373 dans chaque groupe d'intervention. Il y avait une différence statistiquement significative des proportions d'infection palustre à la première visite [TPI=6,6% ; TDI=14,4% ;  $p < 0,05$  ;  $rr=2,18$  (IC95%=1,37-3,50)]. Mais après cette visite, aucune différence significative n'a été constatée sur les proportions de l'infection palustre. A l'accouchement, l'incidence de l'infection palustre maternelle était comparable dans les deux bras de l'étude (TPI=10% ; TDI=9% ;  $p > 0,05$ ). Il en était de même pour l'infection placentaire (TPI=6,1% ; TDI=7,5% ;  $p > 0,05$ ) ainsi que l'infection du cordon (TPI=2,1% ; TDI=1,2% ;  $p > 0,05$ ). La prévalence de l'anémie au dernier trimestre était comparable dans les 2 groupes (TPI=54% ; TDI=49,3% ;  $p > 0,05$ ). Le même constat a été fait à l'accouchement (TPI=40,2% ; TDI=39,8% ;  $p > 0,05$ ).

**Conclusion :** Les 2 stratégies avaient une tolérance et une efficacité sur l'infection palustre et l'anémie comparables. Il est toutefois nécessaire de mener d'autres études dans d'autres faciès, en utilisant d'autres combinaisons pour la méthode TDI.

**Mots clés:** paludisme, anémie, grossesse, TPI, TDI, sulfadoxine-pyriméthamine, artéméthér-luméfantrine, Ziniaré, Burkina Faso.

**Auteur :** Alamissa SOULAMA. E.mail : [alamissas@yahoo.fr](mailto:alamissas@yahoo.fr) Tel : +226 76 02 85 93.