

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DE CÔTE D'IVOIRE  
UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL



ANNEE : 2018-2019

N° 2010/19

## THESE

Présentée en vue de l'obtention du

### DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

***EHOUMAN KOUNOU MARIE NOELLE***

**EVALUATION MOLECULAIRE DE L'EFFICACITE DU  
TRAITEMENT PREVENTIF INTERMITTENT PAR LA  
SULFADOXINE –PYRIMETHAMINE CHEZ LA FEMME  
ENCEINTE A SAN PEDRO (COTE d'IVOIRE)**

*Soutenue publiquement le 15 Mai 2019*

#### COMPOSITION DU JURY :

**Président** : Monsieur ABROGOUA Danho Pascal, Professeur titulaire  
**Directeur de thèse** : Monsieur YAVO WILLIAM, Professeur Titulaire  
**Assesseurs** : Monsieur TOURE André Offianan, Maître de recherche  
Monsieur KASSI Kondo Fulgence, Maître de Conférences Agrégé

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL  
ENSEIGNANT  
DE L'UFR DES SCIENCES  
PHARMACEUTIQUES ET  
BIOLOGIQUES**

## **I. HONORARIAT**

Directeurs/Doyens Honoraires	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa †
	Professeur ATINDEHOU Eugène

## **II. ADMINISTRATION**

Directeur	Professeur KONE-BAMBA Diénéba
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur Ag IRIE-N'GUESSAN Amenan
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag DEMBELE Bamory
Secrétaire Principal	Madame NADO-AKPRO Marie Josette
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

## **III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT**

### **1- PROFESSEURS TITULAIRES**

M. ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
Mmes AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM. DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie
GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M. KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM. MALAN Kla Anglade	Chimie Analytique, Contrôle de Qualité
MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie

	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M.	YAVO William	Parasitologie-Mycologie
<b>2- <u>MAITRES DE CONFERENCES AGREGES</u></b>		
M.	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM.	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie Analytique
Mme	BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie – Mycologie
	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
Mme	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M.	DJOHAN Vincent	Parasitologie –Mycologie
Mmes	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
	IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
MM.	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
MM.	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	MANDA Pierre	Toxicologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé Publique et Economie de la Santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
MM.	YAPI Ange Désiré	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie Moléculaire
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

### 3- MAITRES ASSISTANTS

MM.	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mmes	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
	AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
	ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Santé Publique
M.	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie-Mycologie
Mmes	AYE-YAYO Mireille	Hématologie
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J.	Hématologie
MM.	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Bactériologie-Virologie
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mme	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
MM.	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
Mme	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé Publique
M.	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
M.	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
Mme	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
MM.	KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	VANGA-BOSSON Henriette	Parasitologie-Mycologie

### 4- ASSISTANTS

MM.	ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE-TAHOU Sandrine	Bactériologie-Virologie
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé Publique
MM.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique

	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique et thérapeutique
	COULIBALY Songuigama	Chimie organique, Chimie Thérapeutique
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
	DOFFOU Oriadje Elisée	Pharmacie clinique et thérapeutique
Mmes.	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
	HE-KOUAME Linda Isabelle	Chimie Minérale
	KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
M.	KACOU Alain	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme	KAMAGATE Tairatou	Hématologie
MM.	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacie clinique et thérapeutique
	KOFFI Kouamé	Santé Publique
	KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mmes	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
	KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM.	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie Organique, Chimie thérapeutique
	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Jérôme	Santé Publique
Mme	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
MM.	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	N'GUESSAN-AMONKOU Anne C.	Législation
	ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
	SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	TANOH-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M.	TE BONLE Leynouin Franck-Olivier	Pharmacie hospitalière
Mme	TIADE-TRA BI Marie Laure	Santé publique
M.	TRE Eric Serge	Chimie Analytique

Mmes TUO-KOUASSI Awa	Pharmacie Galénique
YAO Adjoa Marcelle	Chimie Analytique
MM. YAO Jean Simon N’Ghorand	Chimie Générale
YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mmes YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie
YEHE Desiree Mariette	Chimie Générale
ZABA Flore Sandrine	Bactériologie-Virologie

**5- CHARGEES DE RECHERCHE**

Mmes ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
OUATTARA N’gnôh Djénéba	Santé Publique

**6- ATTACHE DE RECHERCHE**

M. LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique
----------------------------	---------------------

**7- IN MEMORIUM**

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu OUATTARA Lassina	Professeur Titulaire
Feu COMOIE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feue POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître-Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

#### **IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES**

##### **1- PROFESSEURS**

MM.	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

##### **2- MAITRES DE CONFERENCES**

MM.	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

##### **3- MAITRE-ASSISTANT**

M.	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
----	---------------------	------------------------

##### **4- NON UNIVERSITAIRES**

MM.	AHOUSI Daniel Ferdinand	Secourisme
	COULIBALY Gon	Activité sportive
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM	KOFFI ALEXIS	Anglais
	KOUA Amian	Hygiène
	KOUASSI Ambroise	Management
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique



**COMPOSITION  
DES DÉPARTEMENTS  
DE L'UFR DES SCIENCES  
PHARMACEUTIQUES  
ET BIOLOGIQUES**

### **I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE**

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	OUASSA Timothée ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CABLAN Mian N'Dédey Asher KOUASSI-AGBESSI Thérèse APETE-TAHOU Sandrine DJATCHI Richmond Anderson DOTIA Tiepordan Agathe KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde LATHRO Joseph Serge ZABA Flore Sandrine	Maître-Assistant Maître-Assistante Assistante Assistant Assistante Assistante Assistant Assistante

### **II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE**

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT-ATTOUNGBRE M.L. AHIBOH Hugues AKE-EDJEME N'Guessan Angèle YAYO Sagou Eric	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KONAN Konan Jean Louis KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte KONE Fatoumata SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle YAPO-YAO Carine Mireille	Maître-Assistant Assistante Assistante Assistante Assistante

### **III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE**

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André DEMBELE Bamory	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé

	KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Maître-Assistante
	ADJAMBRI Adia Eusèbe	Maître-Assistant
	AYE-YAYO Mireille	Maître-Assistante
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Maître-Assistante
	BLAO-N'GUESSAN A. Rebecca S.	Maître-Assistante
	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Maître-Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Maître-Assistant
	KOUAME Dénis Rodrigue	Maître-Assistant
	ADIKO Aimé Cézaire	Assistant
	KABLAN-KASSI Hermance	Assistante
	KAMAGATE Tairatou	Assistant
	YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

**IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE**

Professeur	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	AKE Michèle	Professeur Titulaire
	GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire
	AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé
	KPAIBE Sawa André Philippe	Maître-Assistant
	BROU Amani Germain	Assistant
	HE-KOUAME Linda Isabelle	Assistante
	TRE Eric Serge	Assistant
	YAO Adjoa Marcelle	Assistante
	YAO Jean Simon N'Ghorand	Assistant
	YEHE Désirée Mariette	Assistante

**V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	COULIBALY Songuigama	Assistant
	KACOU Alain	Assistant
	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Assistant
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Assistant
	SICA-DIAKITE Amelanh	Assistante

**VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE**

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	YAVO William	Professeur Titulaire
	BARRO KIKI Pulchérie	Maître de Conférences Agrégé
	DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
	KASSI Kondo Fulgence	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistante
	VANGA-BOSSON Henriette	Maître-Assistante
	MIEZAN Jean Sébastien	Assistant
	TANOI-BEDIA Valérie	Assistante

**VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE**

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
	DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AKA ANY-GRAH Armelle A.S.	Maître-Assistante
	N'GUESSAN Alain	Maître-Assistant
	ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille	Assistante

LIA Gnahoré José Arthur	Attaché de recherche
N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Assistante
N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia	Assistante
TUO-KOUASSI Awa	Assistante

**VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGRAMIE**

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold	Maître-Assistant
	ADIKO N'dri Marcelline	Chargée de recherche
	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Assistante
	ODOH Alida Edwige	Assistante

**IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeur	KOUAKOU SIRANSY N'Doua G	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal.	Professeur Titulaire
	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	EFFO Kouakou Etienne	Maître-Assistant
	AMICHIA Attoumou M.	Assistant
	BROU N'Guessan Aimé	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	DOFFOU Oriadje Elisée	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant
	TE BONLE Leynouin Franck-Olivier	Assistant

**X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES  
ET INFORMATIQUE**

Professeur	GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Assistant

**XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE**

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	DIAKITE Aissata	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU-SACKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
	MANDA Pierre	Maître de Conférences Agrégé
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE-TIGORI Béatrice	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Maître-Assistante
	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Maître-Assistante
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Chargée de Recherche
	BEDIKON-GOKPEYA Mariette	Assistante
	KOFFI Kouamé	Assistant
	KOUAME Jérôme	Assistant
	N'GBE Jean Verdier	Assistant
	TIADÉ-TRA BI Marie Laure	Assistante

# DEDICACES ET REMERCIEMENTS

**AU**

**DIEU TOUT-PUISSANT**

En ce jour béni, mes pensées et mes premières paroles vont à ton endroit Père très haut. Maître de la terre et des cieux, je ne manquerai pas une fois encore de te remercier, car sans toi, je ne serai pas ce que je suis aujourd'hui.

Tu as dit « Si l'Eternel ne bâtit la maison, ceux qui la bâtissent travaillent en vain » Psaumes 127 : 1. C'est pour cela que pendant la réalisation de ce travail, j'ai choisi de te le confier à tout moment, pour pouvoir réussir dans toutes mes entreprises.

Ce travail a été réalisé par ta grâce et ta Miséricorde, je te le dédie Père Eternel.

Bénis sois ton nom dans les siècles des siècles.

**Amen !**



**A mon père et ma mère,**

**EHOUMAN AKO JOSEPH, N'GUESSAN YAH IVONE**

Pour m'avoir permis de faire des études, et devenir ce que je suis aujourd'hui.  
Pour votre soutien inconditionnel et vos prières, je vous dis merci. J'espère  
pouvoir un jour vous remercier pour tout ce que vous faites pour nous.

**A feu mes grands-parents,**

Vous avez toujours été avec moi et cru en moi. Merci d'avoir fait partie de ma  
vie, pour votre soutien et votre présence. Je regrette seulement que vous n'ayez  
pu voir ce jour. Ce travail est le vôtre. Merci Papi et Mamie.

**A mes sœurs et frères,**

**EHOUMAN ALAIN, EHOUMAN JACKIE, EHOUMAN JEANNE-  
D'ARC, DR EHOUMAN APPOLINE TRESOR, EHOUMAN N'DRI  
RAYMOND, EHOUMAN KABLAN, EHOUMAN MARCELLE,  
EHOUMAN BEATRICE, EHOUMAN JEAN-BAPTISTE EHOUMAN  
DESIREE, EHOUMAN THOMAS, EHOUMAN BONIFACE,**

Je vous remercie pour le soutien que vous m'avez apporté quand j'en avais le  
plus besoin. Que ce travail vous serve d'exemple. Sachez que le courage et la  
persévérance sont les paramètres certains de la réussite.

Je vous aime.

**A mes oncles et tantes,**

**N'GUETTA , BROU, ASSOI, ASSAMA**

Vous m'avez beaucoup soutenu durant ma vie. Je ne cesserai de vous dire  
merci.

**A mes amis fidèles,**

**DAN DORIS GERALDINE, ZOUA YOHOU INES OBOUAYEBA  
MARINA, Mme PETEY, KOUASSI ANGE, OULAI GUY DEPARDIEU,  
DIEI HERMANN, BIEKRE SARA, JEAN PHILIPPE GRAH, LEONCE  
AKA**

**A mes amis de faculté,**

**KANGA ADJOUA, DJONWAN FRANCK, KESSE REINE, KATOOU  
DOMEHAN, LOFIGUE EMMANUEL, BLE YANNICK MOREL,  
KOUASSI KAREN, DUMAS, KOUAKOU JUSTIN, YOBOUE**

**A tous les étudiants de l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,**

Merci pour nos relations qui ont toujours été cordiales.

Merci à l'ADEPHARM, notre association, avec à sa tête Dr. YAO ERIC

**A Docteur Gnamian,**

Une personne que j'admire particulièrement pour son intelligence, son humilité,  
son dévouement son implication dans le travail et son sens de la responsabilité.  
C'est un honneur pour moi d'avoir appris auprès de vous. Je profite de  
l'occasion pour vous remercier pour la confiance que vous m'accordez. Docteur,  
vous ne serez pas déçu.

**A tous les Enseignants de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques,**

Merci pour la formation reçue pendant toutes ces années.

**A tout le personnel administratif de l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,**

**Aux différents pharmaciens qui m'ont formé,**

Docteur Kissy Florentine (**Pharmacie Beynyouah**), pour m'avoir permis d'effectuer mon stage de 2<sup>e</sup> année dans votre officine.

Docteur Kouamé (**Pharmacie SIDECI-extension**), pour me permettre de continuer de me former et de « préserver ma flamme ».

Docteur Mensah (**Pharmacie Nouveau quartier**), merci de continuer à me faire confiance.

**A tous mes encadreurs et au personnel du CRLP,**

Merci pour l'encadrement et la formation. J'ai beaucoup appris auprès de vous.

# A NOS MAITRES ET JUGES

## A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

### Monsieur le Professeur ABROGOUA Danho Pascal

- Professeur Titulaire de Pharmacie Clinique (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)
- Chef de Département de Pharmacologie, de Pharmacie clinique et Thérapeutique (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)
- Docteur de l'Université de Lyon en Pharmacie Clinique (France)
- Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan
- Pharmacien Hospitalier au CHU de Cocody
- Membre du comité scientifique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (Université Félix Houphouët-Boigny)
- Titulaire du Master de Pharmaco-économie de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lyon (France)
- Membre associé de l'Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique de France (ANEPC)
- Membre de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC)
- Membre de la Société Ivoirienne de Toxicologie

*Cher Maître,*

*C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse. Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos qualités d'enseignant méticuleux et rigoureux, durant notre parcours universitaire. Vous avez toujours suscité notre admiration.*

*Nous vous prions de trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude. Que la grâce de Dieu soit sur vous.*

**A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE,**

**Monsieur le Professeur YAVO WILLIAM**

- Professeur Titulaire de Parasitologie-Mycologie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan au Département de Parasitologie-Mycologie
- Docteur en pharmacie diplômé de l'université de Cocody
- Titulaire d'une maîtrise en Santé Publique
- Titulaire d'un Doctorat unique de Biologie Humaine et Tropicale, option Parasitologie
- Biologiste des hôpitaux (CES de Parasitologie-Mycologie, de Biochimie clinique et Hématologie)
- Pharmacien-biologiste au laboratoire de Microbiologie de l'INSP d'Adjamé
- Chef du Centre de Recherche et de Lutte contre le Paludisme de l'INSP
- Sous-directeur de la formation et de la recherche à l'INSP
- Ancien interne des hôpitaux de Côte d'Ivoire (Lauréat du Concours d'Internat de 1997),
- Membre titulaire de la Société de Pathologie Exotique (France)
- Vice Président de la Société Africaine de Recherche et de Contrôle de la résistance aux antimicrobiens
- Membre de la Société Africaine de Parasitologie
- Vice Président de la Société Ivoirienne de Parasitologie et de Mycologie

*Cher Maître,*

*Pour vos qualités scientifiques et humaines qui font de vous un grand Maître,*

*Pour m'avoir apporté votre aide à la rédaction de cette thèse,*

*Pour la rigueur de votre personne alliée à un sens élevé pour le travail bien fait,*

*Pour le temps accordé à l'accomplissement de ce travail et qui m'a permis de le mener à bien.*

*Nous ne saurons jamais trouver assez de mots pour vous témoigner notre reconnaissance.*

*Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance ainsi que l'expression de nos remerciements.*

## A NOTRE MAITRE ET JUGE

**Monsieur le Docteur TOURE André Offianan**

- Maitre de Recherche en Parasitologie -Mycologie
- Chef du Département de Parasitologie –Mycologie de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire
- Chef de l'Unité de Palutologie de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire
- Président de la Société Ivoirienne de Parasitologie et de Mycologie (SIPAM) de Côte d'Ivoire
- Expert Consultant du Comité National d'Etique des Sciences de la Vie et de la Santé de Côte d'ivoire
- Membre du Groupe Scientifique d'Appui au Programme National de Lutte contre le Paludisme en Côte D'ivoire
- Membre de Wordwide Antipalarium Resistance Network (WWARN)
- Membre du Groupe de travail sur le paludisme du Réseau International des Instituts Pasteur

*Cher Maître,*

*Votre rigueur et votre amour pour le travail bien fait nous ont amené à porter notre choix sur votre personne.*

*Merci pour la promptitude avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Cela confirme votre humilité, votre disponibilité et votre simplicité.*

*Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.*

*Que Dieu vous bénisse.*

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

### **Monsieur le Professeur KASSI Kondo Fulgence**

- Maître de conférences agrégé de Parasitologie et Mycologie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan
- Responsable de l'unité de Parasitologie et Mycologie au Centre de Diagnostic et de Recherches sur le Sida et les autres maladies opportunistes (CeDReS, CHU de Treichville);
- Docteur ès Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Montpellier ;
- Docteur en pharmacie diplômé de l'université de Cocody ;
- Biologiste des hôpitaux (CES de Parasitologie-Mycologie, de Bactériologie et d'Hématologie-biologie) ;
- Titulaire d'un DEA (Diplôme d'étude Approfondie) de Biologie Humaine et Tropicale, option Parasitologie ;
- Ancien interne des hôpitaux de Côte d'Ivoire (Concours d'Internat 2004) ;
- Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire ;
- Membre de la Société Ivoirienne de Parasitologie (SIPAM) ;
- Membre de la Société Africaine de Parasitologie (SOAP).

*Cher Maître,*

*Vous avez accepté avec courtoisie ainsi qu'avec beaucoup de sympathie de juger ce travail.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre profond respect et de notre gratitude pour votre disponibilité et votre humilité.*



## **SOMMAIRE**

	Pages
LISTE DES ABREVIATIONS .....	XXVI
LISTE DES FIGURES .....	XXVII
LISTE DES TABLEAUX .....	XXVIII
INTRODUCTION.....	1
REVUE DE LA LITTERATURE SUR LE PALUDISME .....	4
I-DEFINITION ET HISTORIQUE.....	5
II-EPIDEMIOLOGIE.....	8
III-SIGNES CLINIQUES .....	35
IV-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME.....	38
V-POLITIQUE NATIONALE DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME .....	47
VI-PREVENTION .....	52
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE.....	53
I-PRESENTATION DE LA ZONE D'ETUDE.....	54
II-MATERIEL.....	56
III-METHODES .....	59
IV-ANALYSES STATISTIQUES.....	69
V-CONSIDERATIONS ETHIQUES .....	69
TROISIEME PARTIE : RESULTATS ET DISCUSSION .....	70
I-RESULTATS.....	71
II-DISCUSSION .....	86
CONCLUSION .....	92
RECOMMANDATIONS .....	93
REFERENCES.....	94
ANNEXES .....	110

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>A</b>	: Adénine
<b>ADN</b>	: Acide Désoxyribonucléique
<b>AL</b>	: Artemether- Luméfantrine
<b>AQ</b>	: Amodiaquine
<b>ASAQ</b>	: Artésunate- Amodiaquine
<b>ATP</b>	: Adénosine Triphosphate
<b>C</b>	: Cytosine
<b>CQ</b>	: Chloroquine
<b>CRLP</b>	: Centre de Recherche et de Lutte contre le Paludisme
<b>G</b>	: Guanine
<b>GR</b>	: Globule rouge
<b>INSP</b>	: Institut National de Santé Publique
<b>MII</b>	: Moustiquaire Imprégnée d’Insecticide
<b>NB</b>	: Notez bien
<b>NR</b>	: Non Renseigné
<b>P</b>	: <i>Plasmodium</i>
<b>PCR</b>	: Polymérase Chain Réaction
<b>PF</b>	: <i>Plasmodium falciparum</i>
<b>PO</b>	: <i>Plasmodium ovale</i>
<b>PM</b>	: <i>Plasmodium malariae</i>
<b>PNLP</b>	: Programme Nationale de Lutte contre le Paludisme
<b>SA</b>	: Semaine d’aménorrhée
<b>SP</b>	: Sulfadoxine -Pyriméthamine
<b>T</b>	: Thymine
<b>TPI</b>	: Traitement Préventif Intermittent
<b>WHO</b>	: World Health Organization

## LISTE DES FIGURES

	Page
<b>Figure 1 :</b> <i>Plasmodium falciparum</i> à différents stades sur frottis mince et goutte épaisse.....	11
<b>Figure 2 :</b> <i>Plasmodium vivax</i> à différents stades sur frottis mince et goutte épaisse .....	14
<b>Figure 3 :</b> <i>Plasmodium ovale</i> à différents stades sur frottis mince et sur goutte épaisse ....	16
<b>Figure 4 :</b> <i>Plasmodium malariae</i> à différents stades sur frottis mince et sur goutte épaisse.....	18
<b>Figure 5 :</b> <i>Plasmodium knowlesi</i> à divers stades de développement.....	21
<b>Figure 6 :</b> Anophèle femelle prenant son repas sanguin .....	23
<b>Figure 7 :</b> Cycle évolutif du <i>Plasmodium</i> .....	28
<b>Figure 8 :</b> Pays ou la transmission du paludisme est active.....	32
<b>Figure 9 :</b> Réalisation de la goutte épaisse et du frottis sanguin.....	41
<b>Figure 10 :</b> Observation des trophozoïtes sur une goutte épaisse et un frottis sanguin.....	42
<b>Figure11:</b> Différents stades de la PCR.....	46
<b>Figure 12 :</b> Examen de séparation sur gel d'agarose.....	67
<b>Figure 13 :</b> Répartition de la population en fonction de l'âge.....	70
<b>Figure 14 :</b> Répartition de la population selon la profession.....	72
<b>Figure 15 :</b> Répartition de la population selon le niveau d'étude.....	73

<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau I :</b> Traitement de relais après administration parentérale d'antipaludiques.....	49
<b>Tableau II :</b> Séquences des amorces utilisées.....	62
<b>Tableau III :</b> Mix 1 de première réaction .....	63
<b>Tableau IV :</b> Mix 2 de deuxième réaction .....	64
<b>Tableau V:</b> Répartition des femmes selon le poids.....	71
<b>Tableau VI :</b> Répartition de la population selon le statut matrimonial.....	74
<b>Tableau VII:</b> Répartition de la population d'étude selon la gestité .....	74
<b>Tableau VIII :</b> Répartition de la population d'étude selon la parité.....	75
<b>Tableau IX :</b> Répartition de la population d'étude selon les moyens de prévention .....	75
<b>Tableau X :</b> Répartition de la population selon le nombre de prise de TPI.....	76
<b>Tableau XI :</b> Prise de TPI selon l'âge.....	76
<b>Tableau XII :</b> Prise de TPI selon la gestité.....	77
<b>Tableau XIII :</b> Prise de TPI selon le niveau d'étude.....	77
<b>Tableau XIV :</b> Répartition des femmes selon l'infestation plasmodiale.....	78
<b>Tableau XVI :</b> Répartition des femmes selon l'indice spécifique.....	78
<b>Tableau XVI:</b> Influence de la chimio prophylaxie à la SP sur l'infestation placentaire et l'infestation du sang de cordon.....	79
<b>Tableau XVII:</b> Relation gestité-infestation placentaire et infestation du sang de cordon.....	80
<b>Tableau XVIII :</b> Relation entre l'infestation placentaire et l'infestation du cordon.....	81
<b>Tableau XIX :</b> Infestation placenta-cordon et prise de TPI.....	82

# INTRODUCTION

Problème majeur de santé publique, le paludisme touche particulièrement les régions tropicales d'Amérique, d'Afrique, de la Méditerranée orientale d'Asie du sud-est et du pacifique occidentale représentant 219 millions de cas cliniques [4]. Les populations les plus vulnérables à cette affection sont les femmes enceintes et les enfants de moins de 5 ans de par la faiblesse de leur état immunitaire par rapport aux autres couches de la population [28].

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 52 millions de femmes en Afrique subsaharienne sont enceintes chaque année et sont exposées aux facteurs de risque du paludisme [109]. La femme enceinte a ainsi une forte susceptibilité d'être infestée par *Plasmodium falciparum*. L'infestation placentaire est très fréquente au cours de la grossesse et existe parfois en absence de parasitémie périphérique [71]. Une femme enceinte sur quatre a une preuve de l'infestation placentaire pendant l'accouchement [29].

Le paludisme de la femme enceinte devient donc une priorité de santé publique en zone d'endémie du fait de son retentissement sur la santé de la mère (anémie), sur celle du fœtus (avortement, retard de croissance) et sur celle du nouveau-né (prématurité, petit poids de naissance) [13]. L'étude réalisée dans les services de gynéco-obstétrique et de pédiatrie du CHU de Bouaké de juillet à décembre 2013 a montré que la fréquence de paludisme congénital était de 10,5% soit 28 cas de paludisme congénital sur 267 nouveau-nés [1]. Le paludisme constitue également une des grandes causes du taux encore élevé de mortalité maternelle et néonatale [13]. Ainsi, la Côte d'Ivoire, à l'instar des autres pays d'Afrique sub-saharienne, recommande à travers le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) l'utilisation de la Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) en Traitement Préventif Intermittent (TPI) afin d'éviter les conséquences néfastes de l'association grossesse-paludisme [109]. Les études antérieures sur l'efficacité du TPI avec la SP ont montré que cette dernière demeure encore efficace [103] malgré des niveaux de prévalences élevés des mutations des gènes de résistance *dhfr* et *dhps* à la SP dans le pays [103]. Une

étude par la PCR chez les personnes asymptomatiques dans les zones à faible transmission a montré une prévalence du portage parasitaire sub-microscopique de 12,44% et 6,41% en 2014 et 2015 tandis que la prévalence basée sur la microscopie de *Plasmodium* ne représentait que 0,27% et 0,14% en 2014 et 2015. Ce qui indique que les techniques conventionnelles (goutte épaisse et frottis sanguin) sont insuffisantes pour évaluer la présence de parasites lorsque la transmission atteint un niveau très bas [72]. Cette situation justifie l'utilisation de la PCR dans notre étude qui visait à évaluer sur le plan moléculaire l'efficacité du Traitement Préventif Intermittent pendant la grossesse dans les conditions réelles d'utilisation à San-Pédro, un des sites sentinelles de surveillance de la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques..

Les objectifs spécifiques étaient de :

- Estimer la prévalence moléculaire de l'infestation plasmodiale du sang placentaire selon la prise du TPI ;
- Estimer la prévalence moléculaire de l'infestation du sang de cordon selon la prise de TPI ;
- Rechercher l'influence des antécédents gynéco-obstétricaux sur l'infestation plasmodiale selon la prise de TPI sur les paramètres néonataux.

# **REVUE DE LA LITTERATURE SUR LE PALUDISME**



## I-DEFINITION ET HISTORIQUE

### I-1- DEFINITION

Endémie parasitaire, le paludisme (du latin palus = marais) ou malaria (de l'italien *mal'aria* = mauvais air) est une érythrocytopathie fébrile due à un hématozoaire du genre *Plasmodium*. Il est transmis à l'homme par la piquûre de moustiques femelles infestés du genre *Anopheles* [5].

### I-2- HISTORIQUE

Le paludisme est une maladie très ancienne, aussi l'homme préhistorique a dû en souffrir. La maladie est probablement originaire d'Afrique et a suivi les migrations humaines vers les côtes de la Méditerranée jusqu'en Inde et en Asie du Sud-Est. Dans le passé, le paludisme était fréquent dans les marais Pontins, autour de Rome, et son nom a été tiré de l'italien (*mal'aria* ou "mauvais air").

Il était aussi connu sous le nom de fièvre romaine [57].

Toutefois, l'histoire de la maladie peut être envisagée sur plusieurs plans : clinique, biologique et thérapeutique.

#### I-2-1- Au plan clinique

Les symptômes de fièvre intermittente ont été décrits par Hippocrate au VI<sup>ème</sup> siècle avant Jésus-Christ. Il lie ces fièvres à certaines conditions climatiques et environnementales, et les divise en trois types, selon leur périodicité : quotidienne, tierce et quarte [35].

Au II<sup>ème</sup> siècle avant Jésus-Christ, les Grecs et les Romains avaient déjà établi un lien entre les fièvres intermittentes et la proximité des marécages [65].

**AVICENNE** et **AVENZOAR** décrivent la splénomégalie palustre et envisagent, après les Romains, le rôle du moustique dans la transmission palustre [55].

### **I-2-2- Au plan biologique**

En 1878, l'hématozoaire du paludisme fut découvert par **LAVERAN A.**, médecin militaire français, à Bône (maintenant devenue ANNABA), en Algérie. Cette découverte fut confirmée en Constantine (Algérie) en 1880 par l'observation d'une exflagellation. Il démontre la nature parasitaire de l'affection en détectant l'agent pathogène dans le sang des patients atteints de fièvre intermittente : le *Plasmodium*.

De 1885 à 1897, en Italie, les travaux de **MARCHIAFAVA, CELLI, GOLGI, GRASSI, WELCH** et **FATELLI** confirment l'origine parasitaire de la maladie, et ils découvrent les trois premières espèces :

- *Plasmodium vivax* ;
- *Plasmodium falciparum*
- *Plasmodium malariae*.

En 1897, **ROSS**, Médecin de l'armée des Indes, prouve le rôle de vecteur des moustiques dans la transmission du paludisme.

En 1898, **GRASSI** confirme la thèse de Ross et démontre que l'anophèle femelle est le vecteur de la maladie.

En 1922, **STEPHENS** décrit une quatrième espèce plasmodiale : *Plasmodium ovale*.

En 1930, **RAFFAELE** décrit la schizogonie exoérythrocytaire [23 ; 52;].

En 1948, **SHORTT** et **GARNHAM** décrivent l'étape intra-hépatique du développement du parasite dans l'organisme humain [50].

Une autre espèce plasmodiale, *Plasmodium knowlesi*, a été découverte en 1930 chez un macaque par **KNOWLESS** et **DAS GUPTA** à Calcuta en Inde.

Après plusieurs observations d'infestation naturelle de l'homme dans certains pays d'Asie du Sud-Est, *P. knowlesi* sera admis comme 5<sup>ème</sup> espèce plasmodiale humaine en 2004 [68; 96].

En 1976, **TRAGER** et **JANSEN** réussissent la culture continue de *Plasmodium falciparum*.

En 2011, il a été rapporté que *Plasmodium ovale* était en fait constitué de 2 sous espèces distinctes et sympatriques : *Plasmodium ovale curtisi* et *Plasmodium ovale wallikeri* [76].

En 2014, un premier cas de transmission humaine par *Plasmodium cynomolgi*, espèce plasmodiale d'origine simienne a été signalé [102].

### **I-2-3- Au plan thérapeutique**

En 1630, **DON FRANCISCO LOPEZ** apprend des indiens du Pérou (Amérique du Sud), les vertus de l'écorce du quinquina « l'arbre à fièvre » [53].

En 1820, les Pharmaciens **PIERRE JOSEPH PELLETIER** et **BIENAIME CAVENTOU** isolent et identifient chimiquement l'alkaloïde actif du quinquina : la quinine [52].

En 1891, **ERLICH** et **GUTTMAN** observent les propriétés antiplasmodiales du Bleu de Méthylène [51].

En 1926, le premier antipaludique de synthèse est obtenu : la Primaquine. Il s'agit d'une 8-Amino-quinoléine.

**ANDERSA** synthétisa, en 1934, des dérivés 4-Amino-quinoléines dont la sentoquine et la chloroquine.

En 1934, la synthèse de l'Amodiaquine constitue, avec la chloroquine, la base de la thérapeutique antipalustre.

**CURD et al.** [23] mettent en évidence l'activité antimalarique de certains biguanides; la première molécule synthétisée est le Proguanil.

En 1961, on note l'apparition de résistance des souches de *P. falciparum* à la chloroquine.

Dès 1963, les travaux de recherche s'orientent vers la mise au point de molécules actives sur les souches de *Plasmodium* chloroquinorésistantes.

En 1971, ces travaux aboutissent à la synthèse de la Mefloquine et de l'Halofantrine.

En 1972, les chercheurs de l'Institut de Shanghai, sous la direction de la Pharmacologue **YOUYOU TU**, mettent en évidence l'activité antiplasmodiale d'un extrait d'*Artemisiaannua*L., l'artémisinine ou *qinghaosou* [11].

## II-EPIDEMIOLOGIE

### II-1- AGENTS PATHOGENES

Il existe cinq espèces du genre *Plasmodium* parasites de l'homme. Il s'agit de protozoaires intracellulaires de 2 à 5 micromètres dont la multiplication est asexuée ou schizogonique chez l'homme et sexuée ou sporogonique chez le moustique vecteur, l'anophèle femelle [11].

#### II-1-1- Taxonomie

La position systématique du genre *Plasmodium* est la suivante [53] :

- Règne ----- PROTISTES
- Sous-règne ----- PROTOZOEAE
- Phylum ----- APICOMPLEXA
- Classe ----- SPOROZOEAE
- Sous-classe ----- COCCIDIA
- Ordre ----- EUCOCCIDIIDA
- Sous-ordre ----- HAEMOSPORINA
- Famille ----- PLASMODIIDAE
- Genre ----- PLASMODIUM.

Cinq espèces sont pathogènes chez l'homme [16] :

- *Plasmodium falciparum* ;
- *Plasmodium vivax* ;
- *Plasmodium ovale* (dont deux sous-espèces *P. ovale curtisii* et *P. ovale wallikeri*) ;

- *Plasmodium malariae* ;
- *Plasmodium knowlesi*.

Récemment, il a été décrit un cas de transmission humaine par *P. cynomolgi* [93].

### **II-1-2- Spécificités du *plasmodium***

- *Plasmodium falciparum*

C'est l'espèce la plus répandue et la plus mortelle dans le monde. Elle est à l'origine d'une fièvre tierce maligne. C'est l'espèce la plus répandue autour de l'équateur.

Son cycle exo-érythrocytaire dure 7 à 15 jours. La schizogonie endo-érythrocytaire dure habituellement 48 heures et s'effectue dans les capillaires viscéraux.

Son évolution se fait sans rechute à distance, et sa longévité est de 2 mois en moyenne (mais peut atteindre 6 mois ou même 1 an) [55]. Ses critères diagnostiques (**figure 1**) sont les suivants :

- il parasite toutes les hématies quels que soient l'âge, la taille et la forme ;
- les hématies parasitées sont de taille normale ;
- les trophozoïtes en forme d'anneau apparaissent fins et graciles. On dit qu'ils ont un aspect en bague à chaton. Il peut en avoir deux ou trois à l'intérieur d'une hématie : c'est le polyparasitisme ;
- certains trophozoïtes peuvent avoir deux noyaux. On dit qu'ils sont binucléés ;
- les schizontes et les rosaces ne sont, en général, pas visibles dans le sang périphérique ;
- les schizontes possèdent 8 à 24 noyaux ;
- les gamétocytes sont en forme de banane ou de faucille ; d'où le nom de cette espèce plasmodiale ;

- des taches de Maurer peuvent être présentes dans les hématies parasitées [25] ;
- le frottis sanguin est monotone.



**Figure 1 :** *Plasmodium falciparum* à différents stades, sur frottis mince et sur goutte épaisse [86 ]

- *Plasmodium vivax*

Cette espèce est moins répandue que *P. falciparum*. Elle est à l'origine d'une fièvre tierce bénigne et se rencontre du 37<sup>ème</sup> degré de latitude Nord au 25<sup>ème</sup> degré de latitude Sud. Elle est néanmoins débilitante et parfois mortelle.

Son cycle exo-érythrocytaire dure 15 jours en moyenne et peut atteindre 9 mois. Ce parasite évolue avec des rechutes à distance dues à la présence des hypnozoïtes hépatiques. La schizogonie endo-érythrocytaire dure 48 heures. La longévité de *P. vivax* est de 3 à 4 ans.

Il parasite surtout les hématies jeunes (réticulocytes). De nombreuses observations épidémiologiques indiquaient que le paludisme à *Plasmodium vivax* ne touchait pas les populations de groupe sanguin Duffy négatif vivant en Afrique de l'Ouest, en Afrique Centrale ou en Amérique du Sud.

*Plasmodium vivax* était précédemment inféodé uniquement aux sujets Duffy positifs : l'antigène Duffy sur la paroi de l'érythrocyte était nécessaire à la pénétration du mérozoïte de *P. vivax*. Il était considéré comme exceptionnel chez les sujets mélanodermes [25 ; 55]. Mais récemment *P. vivax* a émergé chez les individus Duffy négatifs dans certains pays africains allant de Madagascar à la Mauritanie et également en Amérique du Sud. Ainsi, le groupe Duffy ne pourrait conférer une protection absolue contre *P. vivax* [65 ; 108].

Ses critères diagnostiques (**figure 2**) sont les suivants :

- les hématies parasitées sont habituellement hypertrophiées ;
- les granulations de Schüffner sont fréquemment observées dans les hématies ;
- les trophozoïtes matures, de forme ovale, ont tendance à devenir plus larges et grossiers. Ils ont une forme amiboïde et un cytoplasme abondant ;



- les formes en développement (schizontes, rosaces) sont fréquemment rencontrées ;
- les schizontes ont 16 à 24 noyaux ;
- les gamétocytes sont plus ou moins ovoïdes et remplissent le globule rouge [12] ;
- le frottis sanguin est panaché avec la présence simultanée dans le sang périphérique de toutes les formes de division du parasite.



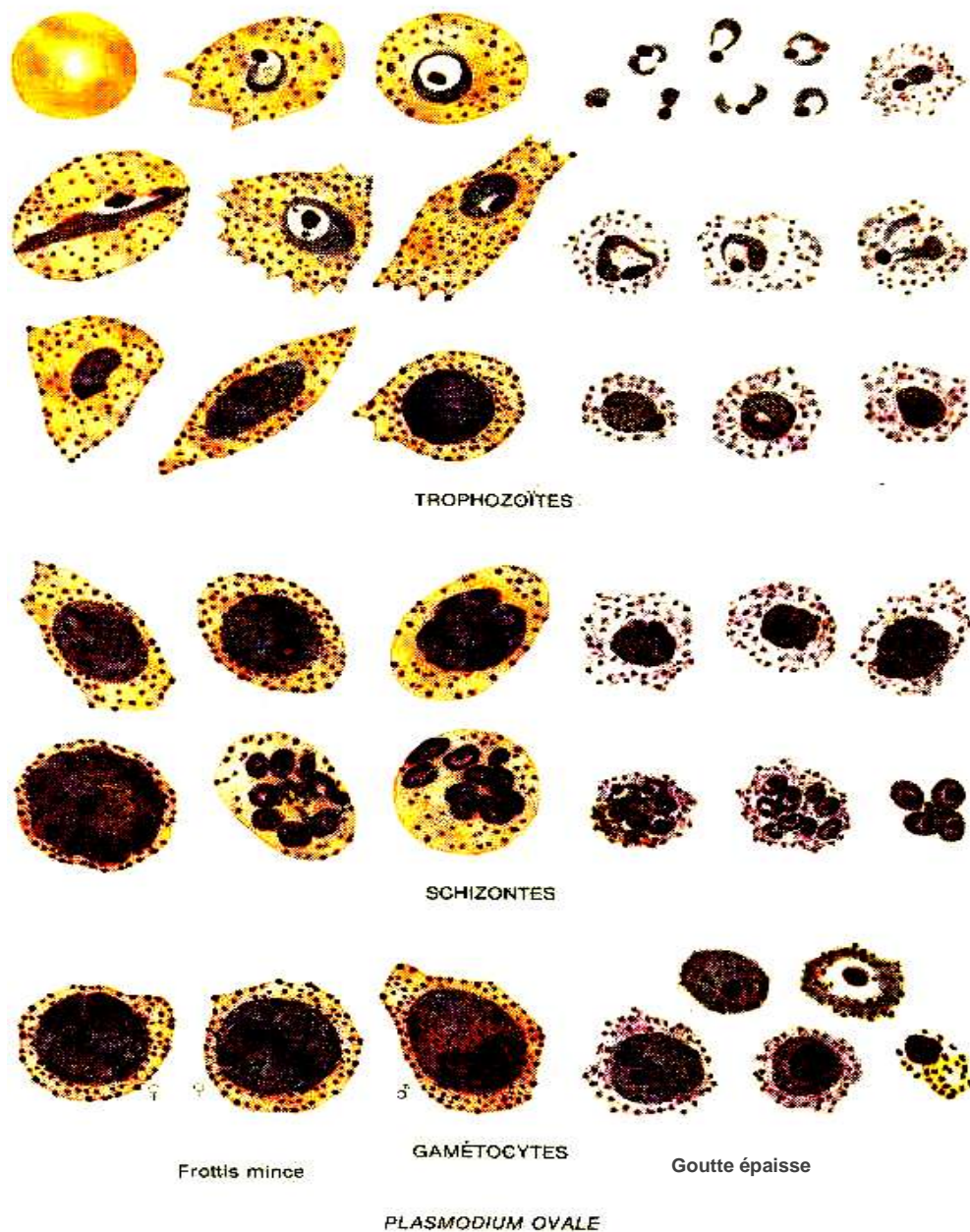
**Figure 2 :** *Plasmodium vivax* à différents stades, sur frottis mince et sur goutte épaisse [86]

- *Plasmodium ovale*

Il est assez proche de *P. vivax*. Il est responsable d'une fièvre tierce bénigne. Sa longévité est grande (environ 5 ans). Son cycle endo-érythrocytaire dure 48 heures. Il évolue également avec des rechutes à distance dues aux hypnozoïtes hépatiques. Il parasite les hématies jeunes. Il est localisé surtout en Afrique, notamment en Afrique occidentale et centrale [53].

Ses critères diagnostiques (**figure 3**) sont les suivants :

- les hématies parasitées sont hypertrophiées de forme ovale avec des bords frangés ; elles contiennent précocement des granulations de James ;
- les trophozoïtes, proches de ceux de *P. vivax*, sont larges et grossiers avec une pigmentation prononcée, lorsqu'ils sont jeunes ;
- le schizonte est ovale, situé au centre de l'hématie et possède 8 à 12 noyaux en moyenne;
- le gamétocyte est ovoïde avec un gros noyau et de nombreuses granulations de James [25] ;
- le frottis sanguin est panaché avec la présence simultanée dans le sang périphérique de toutes les formes de division du parasite.



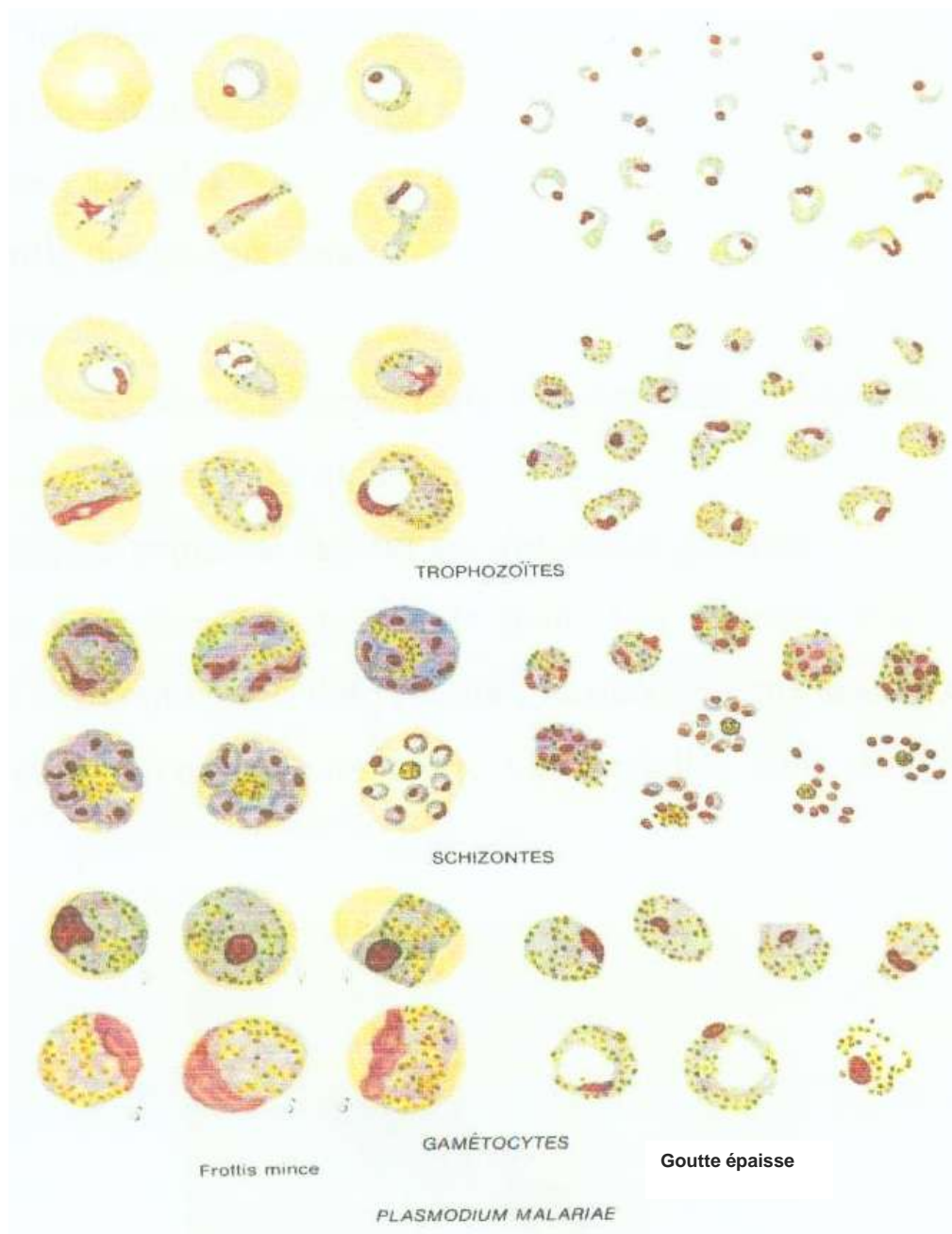
**Figure 3 :** *Plasmodium ovale* à différents stades, sur frottis mince et sur goutte épaisse [86]

- *Plasmodium malariae*

Il est responsable d'une fièvre quarte bénigne. La schizogonie endo-érythrocytaire dure 72 heures. On peut observer des recrudescences parasitémiques après 3 ans voire 20 ans en dehors de toute nouvelle infestation. Ces recrudescences seraient dues à une réactivation des formes érythrocytaires latentes ou qui s'exprimeraient à l'occasion d'une agression telle une splénectomie [53]. Cette espèce est rencontrée dans les zones tempérées et tropicales.

Sa complication principale est une néphropathie quartane pouvant entraîner une insuffisance rénale grave. Ses critères diagnostiques (**figure 4**) sont les suivants :

- les hématies parasitées sont, en général, de vieilles hématies ; elles sont de petite taille et de forme normale ;
- le trophozoïte est annulaire et peut paraître ovale avec un pigment malarique précoce ;
- les formes en bande longitudinale caractérisent cette espèce, et on parle de trophozoïte en bande équatoriale ;
- le schizonte mature peut avoir une forme typique en marguerite grâce à ses noyaux au nombre de 6 à 8 disposés à la périphérie avec un pigment malarique au centre ;
- les gamétocytes sont petits, ronds, parsemés de pigment malarique et ne remplissent pas l'hématie [25] ;
- le frottis sanguin est panaché avec la présence simultanée dans le sang périphérique de toutes les formes de division du parasite.



**Figure 4 :***Plasmodium malariae* à différents stades, sur frottis mince et sur goutte épaisse [86]



- *Plasmodium knowlesi*

Il est localisé en Asie du Sud-Est et provoque une fièvre quotidienne. Il n'y a pas ici de récurrences, ni d'hypnozoïtes dans le foie et donc absence de rechutes à distance. Des formes létales sont observées [71 ; 96]. Les sujets Duffy négatifs sont protégés vis-à-vis de *P. knowlesi* car leurs érythrocytes sont dépourvus de DARC (*Duffy Antigen Receptor of Chemokine*), récepteurs naturels à des agents du paludisme : *P. vivax* et *P. knowlesi*.

Les critères diagnostiques (**figure 5**) sont :

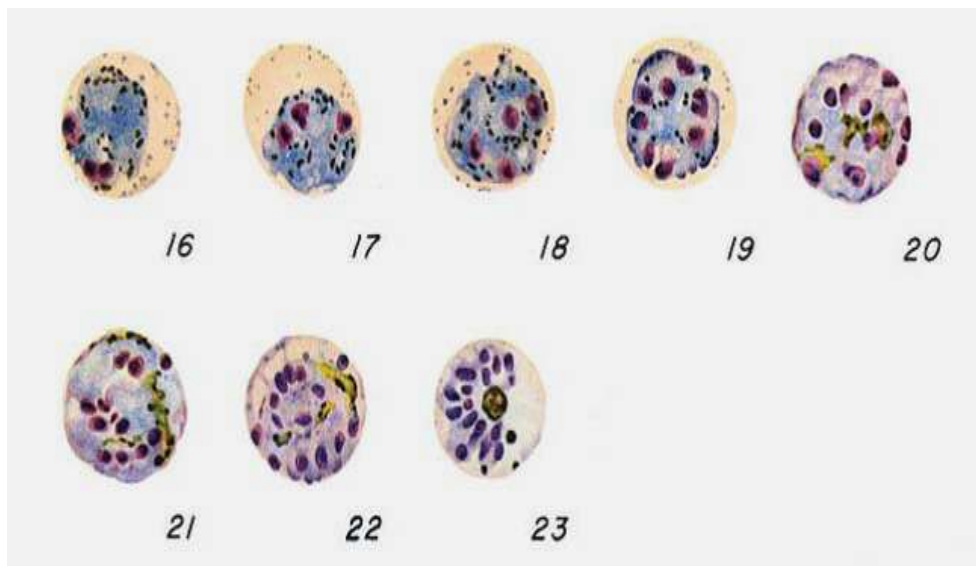
- les hématies parasitées sont de forme normale, arrondie, pas élargie, pas déformées ;
- tous les stades parasitaires sont rencontrés dans le sang périphérique ;
- le polyparasitisme est possible (2 ou 3 parasites dans l'érythrocyte) ;
- le trophozoïte jeune en forme d'anneau possède un cytoplasme dense avec 1 ou 2, voire 3 noyaux à l'intérieur ;
- le trophozoïte âgé possède un cytoplasme dense, légèrement amiboïde et irrégulier, forme en bande avec un pigment brun-foncé ;
- le schizonte mûr occupe tout l'érythrocyte avec 10 à 16 noyaux dispersés ou regroupés en grappes de raisin et des pigments dispersés ou réunis en une seule masse ;
- le gamétocyte arrondi et compact, occupe toute l'hématie avec des pigments dispersés ou réunis en une seule masse [96].

En pratique, le diagnostic microscopique conventionnel de *P. knowlesi* reste très limité. Les jeunes trophozoïtes sont morphologiquement similaires à ceux de *P. falciparum*. Tous les autres stades de développement sont semblables à ceux de *P. malariae* ; ce qui a occasionné des erreurs diagnostiques notamment dans les régions endémiques où coexistent *P. knowlesi* et les autres espèces [7 ; 71 ; 96].

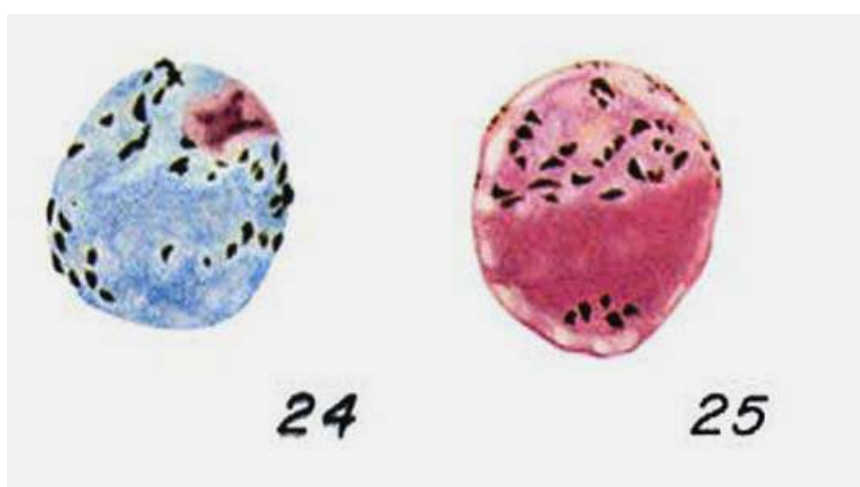
Au microscope, *P. knowlesi* est facilement confondu au conventionnel *P. malariae*, ce qui est gravissime car, contrairement à ce dernier, il peut être létal pour l'homme [7]. Mais, heureusement il est sensible aux simples médicaments usuels utilisés dans le paludisme à *P. malariae*, notamment la chloroquine. Actuellement, la méthode de choix permettant de réaliser un diagnostic sûr de *P. knowlesi* est la PCR [68].



Trophozoïtes de *P. knowlesi*



Gamétocytes de *P. knowlesi*



**Figure 5 :** *Plasmodium knowlesi* à divers stades de développement [73]

## II-2- AGENTS VECTEURS

Il existe plus de 300 espèces d'anophèles connues dont 70 sont vectrices de *Plasmodium* humain. Ce sont des moustiques de 5 à 10 mm dont la classification est la suivante [66] :

- Règne ----- ANIMAL
- Phylum ----- ARTHROPODES
- Sous-Phylum ----- ANTENNATES
- Classe ----- INSECTES
- Sous- classe ----- PTERYGOTES
- Ordre ----- DIPTERES
- Sous-ordre ----- NEMATOCERES
- Famille ----- CULICIDAE
- Sous-famille ----- ANOPHELINES
- Genre ----- ANOPHELES.

En Afrique subsaharienne, les principaux vecteurs sont *Anopheles funestus*, *Anopheles gambiae* et *Anopheles arabiensis*. En Côte d'Ivoire, le principal vecteur est *A. gambiae*. Les mâles se nourrissent de nectar de fleurs tandis que les femelles sont hématophages (**figure 6**). Elles puisent les protéines sanguines indispensables à la maturation de leurs œufs en piquant l'homme et les autres mammifères [45].



**Figure 6 :** Anophèle femelle prenant son repas sanguin [83]

Ces vecteurs concentrent leurs activités entre 20 heures et 3 heures du matin. Seuls les anophèles femelles peuvent transmettre le paludisme.

La reproduction des anophèles nécessite de l'eau, du sang et de la chaleur. Les gîtes de ponte varient avec les espèces d'anophèles. Ceux d'*A. gambiae* et *A. arabiensis* peuvent être des collections d'eau peu profondes et ensoleillées (empreintes de pas, flaques, petites mares, marécages aménagés, rizières, flaques résiduelles des cours d'eau en décrue). Leurs larves se rencontrent aussi dans d'autres types de gîtes, mais de manière inhabituelle. Elles ne se rencontrent pas en principe dans les eaux fortement ombragées, à courant rapide, alcalines ou polluées. Les gîtes larvaires d'*A. funestus* sont typiquement des gîtes d'eaux profondes, claires, permanentes ou sub-permanentes, ombragées par la végétation (herbes, végétation flottante). Ce sont des mares, des marécages, des bordures de lacs et de cours d'eau [53].

Les œufs sont déposés à la surface de l'eau et l'éclosion a lieu, en général, au bout de 36 à 48 heures. Les larves vivent dans les eaux calmes. Le stade nymphal dure souvent moins de 48 heures. Les stades aquatiques œufs, larves, nymphes précèdent l'émergence des adultes ou imagos [25].

### II. 3. CYCLE EVOLUTIF DES PLASMODIES

Le cycle de développement de tous les *Plasmodium* humains est essentiellement le même. Il comprend une phase asexuée (ou schizogonique) qui se déroule chez l'Homme et une phase sexuée (ou sporogonique) qui se développe chez l'anophèle femelle [108]. La phase asexuée comprend une phase exo-érythrocytaire ou hépatique et une phase érythrocytaire ou endo-érythrocytaire (figure 7).

### II-3-1- Cycle asexué ou schizogonique

Le cycle du parasite fait suite à l'inoculation par l'anophèle femelle de formes infestantes (sporozoïtes) lors de son repas sanguin [24].

- Phase exo-érythrocytaire

Cette phase a lieu dans le foie et est asymptomatique. Elle débute après la piqure de l'anophèle femelle infestée, qui inocule à l'homme sain des sporozoïtes fusiformes au cours de son repas sanguin. Les sporozoïtes inoculés ne restent dans la circulation sanguine qu'une demi-heure au plus. Certains sont détruits par les phagocytes mais les autres gagnent le foie, pénètrent dans les hépatocytes et se transforment en cryptozoïtes. Ces cryptozoïtes se multiplient par division nucléaire pour former des schizontes pré-érythrocytaires (intra-hépatiques) qui se développent en quelques jours (*P. knowlesi*: 4 jours; *P. falciparum*: 5-7 jours; *P. vivax*: 6-8 jours; *P. ovale*: 9 jours; *P. malariae*: 14-16 jours).

Après plusieurs divisions nucléaires successives, chaque noyau s'individualise en s'entourant d'un fragment de cytoplasme pour donner un mérozoïte. Le schizonte mûr bourgeonne pour donner des mérozoïtes qui ensuite libèrent dans le sang circulant des mérozoïtes. La période pré-patente est la période entre l'infestation et la détection d'une parasitémie sanguine. Elle dure au minimum moins de 5 jours pour *P. knowlesi*, 9 à 10 jours pour *P. falciparum*, 11 à 13 jours pour *P. vivax*, 10 à 14 jours pour *P. ovale* et 15 à 16 jours pour *P. malariae*. Certains sporozoïtes n'évoluent pas directement en schizonte pré-érythrocytaire; ils entrent dans une phase dormante (hypnozoïte) qui peut durer plusieurs mois. Ils sont responsables des rechutes tardives. *P. falciparum*, *P. malariae* et *P. knowlesi* ne forment pas d'hypnozoïtes [24 ; 67; 108].

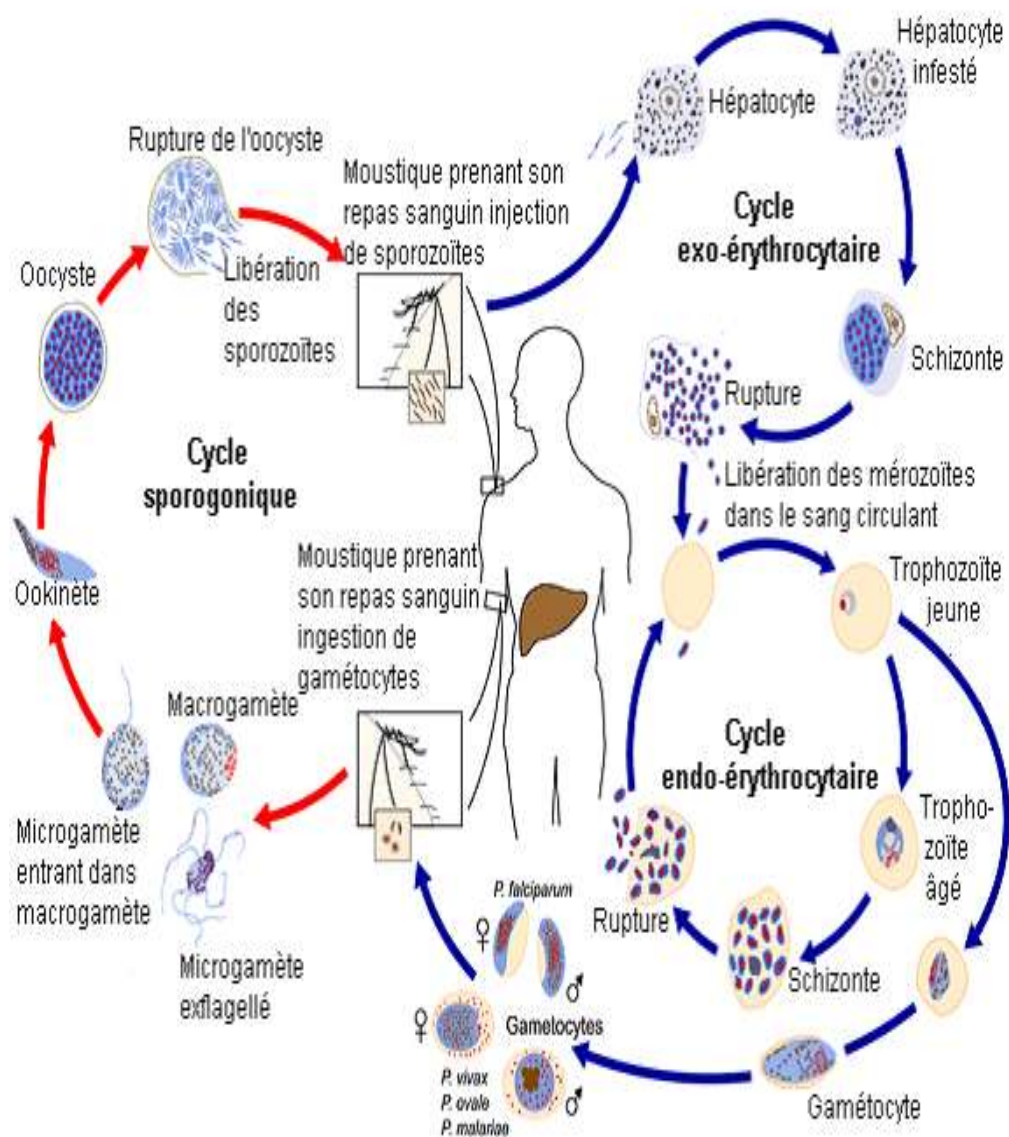
- Phase endo-érythrocytaire

Les mérozoïtes pénètrent par effraction dans les hématies (par invagination de la membrane cellulaire en formant une vacuole parasitophore) et se transforment en trophozoïtes. Les trophozoïtes se nourrissent d'hémoglobine et produisent un pigment malarique, l'hémozoïne qui est une substance pyrogène [24; 108]. Après une période de croissance, le trophozoïte âgé subit plusieurs divisions nucléaires et se transforme en schizonte endo-érythrocytaire qui évolue pour donner un schizonte mature ou corps en rosace. C'est la schizogonie endo-érythrocytaire. Au stade de schizonte mature, les érythrocytes éclatent et libèrent les mérozoïtes, avec l'hémozoïne. L'éclatement des rosaces est synchrone à l'apparition de la fièvre et des autres signes cliniques du paludisme. Cette schizogonie érythrocytaire dure 24 heures pour *P. knowlesi*, 48 heures pour *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et 72 heures pour *P. malariae*. Les mérozoïtes libérés vont parasiter d'autres hématies saines entraînant une augmentation progressive de la densité parasitaire dans le sang. Après plusieurs cycles schizogoniques, certains mérozoïtes vont se transformer en éléments sexués ou gamétocytes (mâle et femelle). Ces derniers ne vont continuer leur développement que s'ils sont ingérés par un anophèle femelle. Le délai entre l'infestation et l'apparition des signes cliniques correspond à la période d'incubation. Elle dure moins de 6 jours pour *P. knowlesi*, 12 jours pour *P. falciparum*, 15 jours à 6-12 mois pour *P. vivax*, 17 jours ou plus pour *P. ovale* et 28 jours ou plus pour *P. malariae* [24 ; 67 ; 108].

### II-3-2- Cycle sexué ou sporogonique

L'anophèle femelle ingère des trophozoïtes, des schizontes, des rosaces et des gamétocytes lors de son repas sanguin chez un paludéen. Seuls les gamétocytes (forme sexuée du *Plasmodium*) survivent à la digestion dans l'estomac du moustique. Ils se transforment ensuite en gamètes mâles et en gamètes femelles dont la fusion donne naissance à un œuf mobile appelé ookinète. Celui-ci

traverse la paroi stomacale de l'anophèle et s'enkyste au niveau de sa face externe formant l'oocyste, dans lequel s'individualisent les sporozoïtes. L'oocyste mature ou sporocyste éclate et libère les sporozoïtes qui migrent préférentiellement dans les glandes salivaires de l'anophèle femelle. Lors d'un repas sanguin ultérieur, l'anophèle inocule les sporozoïtes à l'individu et le cycle recommence (**figure 7**).



**Figure 7 : Cycle évolutif du *Plasmodium* [24]**



## II-4- MODES DE TRANSMISSION

En général, la contamination de l'homme se fait par la piqure de l'anophèle femelle infesté. Cependant, il existe d'autres modes de transmission du paludisme.

On distingue ainsi :

- le paludisme transfusionnel : bien connu, ce type de paludisme devrait justifier la chimio prévention antipalustre presque systématique, administrée à l'occasion de toute transfusion sanguine ;
- le paludisme congénital ou transplacentaire : il s'agit d'une infestation parasitaire transmise de la mère au fœtus, *in utero*, par voie transplacentaire [20].

## II-5- REPARTITION GEOGRAPHIQUE

Le paludisme sévit actuellement dans la ceinture de la pauvreté et touche environ 95 pays dans le monde (**figure 8**) [73]. En 1950, il a été éradiqué d'une grande partie de l'Europe, de l'Amérique Centrale et du Sud. Il est surtout redoutable en zone tropicale où l'on retrouve en majorité *P. falciparum*, agent du paludisme grave [74; 108].

### II-5-1- En Europe

Le paludisme a disparu des foyers anciens, mais on constate une recrudescence du paludisme d'importation du fait de l'essor des déplacements vers les pays tropicaux et de la négligence de la chimioprophylaxie. On observe également le paludisme des aéroports dont la transmission est assurée, lors d'étés chauds autour des grands aéroports internationaux, par des anophèles femelles infestés « voyageurs » [61].

### **II-5-2- En Amérique**

L'Amérique du nord n'est pas touchée par le paludisme, mais l'Amérique Centrale et l'Amérique du Sud sont très affectées. On y retrouve :

- *Plasmodium vivax* : dans les régions de basses altitudes ;
- *Plasmodium malariae* : autour de la mer des Caraïbes et le golfe du Mexique ;
- *Plasmodium falciparum* essentiellement dans le bassin amazonien [61].

### **II-5-3- En Océanie**

Le paludisme sévit dans certaines îles comme la Nouvelle-Guinée et l'Île Salomon. On y rencontre des souches de *P. vivax* résistantes à la chloroquine. D'autres îles, comme la Tahiti et la Nouvelle-Calédonie, sont indemnes de paludisme. On note la disparition des foyers de paludisme au Nord-Est de l'Australie [61].

### **II-5-4- En Asie**

Le paludisme sévit intensément avec comme espèces prédominantes :

- *Plasmodium falciparum* présent en Asie du Sud et du Sud-Est ;
- *Plasmodium vivax* présent dans toute la partie tropicale ;
- *Plasmodium malariae* présent en Iran [61].

On rencontre des souches de *Plasmodium* multi-résistantes, entre autres *P. falciparum* résistant à la chloroquine, à la sulfadoxine-pyriméthamine, à la méfloquine et récemment aux dérivés de l'artémisinine en Asie du sud-est [43 ; 43 ; 73 ; 82].

### **II-5-5- En Afrique**

Le paludisme est largement répandu dans toute l'Afrique intertropicale avec comme espèces prédominantes :

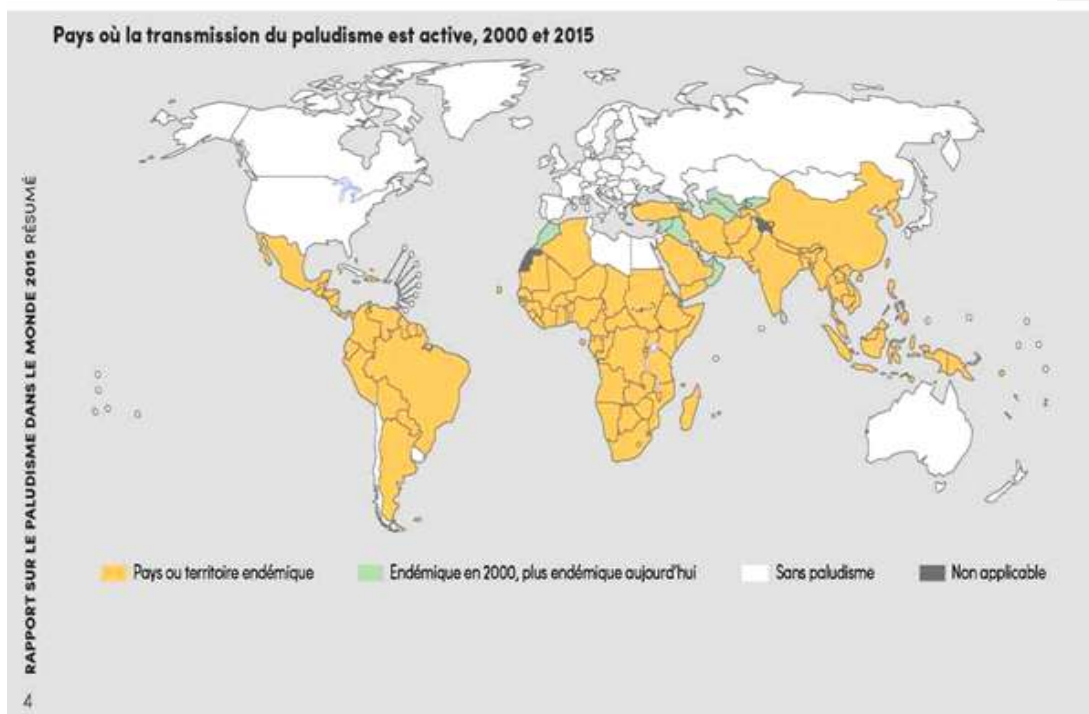
- *P. falciparum*, qui est surtout retrouvé en Afrique sub-saharienne ;
- *P. malariae*, qui est fréquent en zone tropicale et quelques foyers en Afrique du nord ;
- *P. ovale*, qui est rare, mais il en existe quelques foyers en Afrique occidentale et centrale.

En Afrique du nord, le paludisme est rare mais on y rencontre *P. vivax* [22].

### **II-5-6- En Côte d'Ivoire**

Le paludisme est endémique en Côte d'Ivoire. Sa transmission se fait de manière permanente, au cours de l'année avec des pics saisonniers d'hyperendémicité pendant les périodes de pluies.

Le principal parasite présent dans 80 à 97% des cas est *P. falciparum*. Ensuite vient *P. malariae* avec 3 à 10% des cas [32].



**Figure 8 : Pays où la transmission du paludisme est active, 2015 [76]**

## II-6- SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE

Certains indices permettent de suivre l'évolution épidémiologique du paludisme et de réaliser une classification. Ce sont:

- l'indice splénique (IS) : pourcentage de sujets examinés porteurs d'une splénomégalie notamment la proportion d'enfants de 2 à 9 ans ayant une splénomégalie ;
- l'indice plasmodique (IP) : pourcentage de sujets examinés présentant des *Plasmodium*. Il est mesuré chez les enfants d'âge compris entre 2 à 9 ans.

Ces deux premiers indices permettent une classification des zones d'endémie :

- zone hypo-endémique :  $IS \leq 10\%$ ,  $IP \leq 10\%$  ;
- zone méso-endémique :  $IS = 11\% - 50\%$ ,  $IP = 11\% - 50\%$  ;
- zone hyper-endémique :  $IS = 51\% - 75\%$ ,  $IP = 51\% - 75\%$  ;

- zone holo-endémique : IS > 75%, IP > 75% [8].

D'autres indices sont également recensés :

-l'indice gamétocytaire, qui mesure le pourcentage de personnes examinées ayant des gamétocytes dans le sang et permet de connaître le potentiel infestant d'une population vis-à-vis du vecteur ;

-l'indice sporozoïtique, qui donne la proportion d'anophèles femelles examinés ayant des sporozoïtes dans les glandes salivaires et l'indice oocystique qui donne le pourcentage des anophèles femelles présentant des oocystes ;

-l'indice d'inoculation entomologique (I.I.E), qui mesure l'intensité de la transmission (nombre de piqûres infectantes reçues par personne et par unité de temps) [9, 88].

Le poids du paludisme est également estimé par :

- la prévalence des infestations plasmodiales (nombre d'individus infectés),  
- l'incidence des infestations (nombre de nouvelles infections par unité de temps),

-la densité parasitaire moyenne et la multiplicité moyenne des infections (nombre de populations plasmodiales distinguées par génotypage dans un échantillon de sang) [9].

## **II-7- IMMUNITE DANS LE PALUDISME**

L'immunité dans le paludisme se définit comme la capacité à résister à l'infestation résultant de tous les processus qui contribuent à détruire les plasmodies ou à en limiter la multiplication.

Deux types d'immunité sont observés dans le paludisme : l'immunité naturelle ou innée et l'immunité acquise [15].

### **II-7-1- Immunité naturelle ou innée**

Elle correspond à l'état réfractaire d'un hôte vis-à-vis d'un parasite relevant de la constitution génétique de l'hôte. Certaines espèces plasmodiales ne se développent que chez des hôtes particuliers qui possèdent des conditions biologiques optimales pour leur développement avec, par exemple:

- le type d'hémoglobine du globule rouge (GR);
- l'équipement enzymatique intra érythrocytaire;
- la nature des récepteurs membranaires du GR [15 ; 54].

Certains types hémoglobiques peuvent en effet inhiber la croissance intracellulaire de *P. falciparum*: l'hémoglobine S semble protéger les paludéens contre les fortes parasitémies, l'hémoglobine F inhiberait la croissance de *P. falciparum*, ce qui expliquerait en partie le faible taux d'accès palustres chez le nourrisson. Les désordres quantitatifs portant sur une chaîne hémoglobinique (thalassémie) peuvent aussi ralentir la croissance du *Plasmodium*.

Des déficits enzymatiques, notamment en glucose-6-phosphate déshydrogénase, auraient aussi un rôle protecteur. Des récepteurs membranaires du GR interviendraient dans la protection contre le paludisme.

Cependant, le parasite peut éviter la plupart des mécanismes de défense et assurer sa survie chez cet hôte immunologiquement hostile, en changeant la composition antigénique de sa membrane, en se réfugiant dans certaines cellules ou en dérégulant le système immunitaire de l'hôte [15 ;54].

### **II-7-2- Immunité acquise ou prémunition**

Elle est soit active, soit passive.

***L'immunité acquise active*** est un état immunitaire (permanent en zone endémique) conférant une protection relative acquise progressivement, provoquée et entretenue par la présence du parasite dans l'organisme de l'hôte.

Elle est labile et s'estompe après le départ de la zone endémique (12 à 24 mois), donc disparaît en l'absence de contacts fréquents entre l'hôte et le parasite. On parle alors de prémunition. L'effet protecteur est spécifique pour l'espèce plasmodiale à l'origine de l'infestation antérieure et non envers toutes les espèces plasmodiales [15].

*L'immunité acquise passive* correspond à la transmission à l'enfant in utéro, par passage transplacentaire, d'immunoglobulines G (IgG) synthétisées par la mère prémunie. Le nouveau-né sera ainsi protégé pendant environ les six premiers mois de la vie contre les accès graves [15].

### **III- SIGNES CLINIQUES**

Les manifestations cliniques du paludisme sont diverses dans leur expression, leur gravité et dépendent à la fois de l'espèce plasmodiale, de la réceptivité génétique et de l'état immunitaire du sujet. Plusieurs formes cliniques sont observées [12].

#### **III-1- ACCES PALUSTRE SIMPLE OU NON COMPLIQUE**

L'accès palustre simple est caractérisé par des accès fébriles, avec une fièvre souvent élevée, supérieure à 39°C, des frissons, suivis d'une chute de température accompagnée de sueurs abondantes et d'une sensation de froid [76]. A côté de cette triade (fièvre, frissons, sueur), on peut observer également des céphalées, myalgies, une anorexie, un malaise général et des troubles digestifs.

#### **III-2- ACCES PERNICIEUX OU PALUDISME GRAVE**

Ce paludisme peut survenir à n'importe quel moment de l'évolution d'un paludisme à *P. falciparum*. Il doit être reconnu le plus précocement possible et requiert la mise en route d'un traitement d'urgence.

*P. falciparum* est capable de déterminer des parasitémiées élevées et d'encombrer la circulation dans les capillaires viscéraux. Ce qui confère au paludisme dû à cette espèce une gravité particulière.

Les critères de gravité du paludisme selon l'OMS [106] sont les suivants :

- 1- Neuropaludisme (score de Glasgow < 9) ;
- 2- Troubles de la conscience (score de Glasgow < 15 et > 9) ;
- 3- Convulsions répétées (< 1/24 heures) ;
- 4- Prostration ;
- 5- Syndrome de détresse respiratoire ;
- 6- Ictère (clinique) ;
- 7- Acidose métabolique (bicarbonate plasmatique < 15 mmol/l) ;
- 8- Anémie grave (Hg < 5 g/dl ou Hte < 15 %) ;
- 9- Hyperparasitémie (> 4 % chez les sujets non immuns ou > 20 % chez les sujets immuns) ;
- 10- Hypoglycémie (< 2,2 mmol/l) ;
- 11- Hémoglobinurie massive ;
- 12- Insuffisance rénale :
  - adulte : diurèse < 400 ml/kg/24 h ou créatinémie >265 µmol/l ;
  - enfant : diurèse < 12 ml/kg/24h ou créatinémie élevée pour l'âge ;
- 13- Collapsus circulatoire (TAS < 50 mmHg avant 5 ans, TAS < 80 mmHg après 5 ans) ;
- 14- Hémorragie anormale ;
- 15- Œdèmes pulmonaires (radiologique).

Le paludisme est dit grave lorsqu'au moins un de ces signes est présent avec une goutte épaisse positive.



### III-3- PALUDISME ET GROSSESSE [109]

L'infection palustre pendant la grossesse représente un problème de santé publique majeur comportant des risques pour la mère, le fœtus, puis le nouveau-né. Une pathologie associée au paludisme chez la mère et un faible poids de naissance du nouveau-né sont les principales conséquences d'une infection à *plasmodium falciparum*. Cette situation est surtout observée en Afrique.

Dans les zones de forte transmission ou les niveaux d'immunité acquise ont tendance à être élevées, l'infection par *plasmodium falciparum* est habituellement asymptomatique pendant la grossesse. Toutefois les plasmodies peuvent être présentes dans le placenta et contribuer à une anémie maternelle même en absence d'une parasitémie avérée. Une anémie maternelle, comme une parasitémie placentaire peut être responsable d'un faible poids, de naissance un facteur important dans la mortalité infantile [109]. L'OMS recommande l'ensemble des interventions suivantes pour la prévention et le traitement du paludisme pendant la grossesse :

- l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action (MILDA)
- un traitement préventif intermittent (TPI) pour les femmes enceintes par la sulfadoxine –pyriméthamine à la 16<sup>e</sup>, 21<sup>e</sup> et 26<sup>e</sup> SA à raison de 3cp en une prise
- un diagnostic rapide et un traitement efficace des infections palustres

## **IV-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME**

Il est réalisé avec plusieurs méthodes, et son but est d'apporter une certitude biologique. Deux groupes de méthodes sont utilisées :

- le diagnostic indirect (ou arguments) de présomption ;
- le diagnostic direct de certitude [96].

### **IV-1- DIAGNOSTIC INDIRECT DE PRESOMPTION**

C'est le diagnostic d'orientation du paludisme sur la base d'arguments biologiques qui ne lui sont pas spécifiques. Ce sont l'hémogramme et d'autres examens (biochimiques et sérologiques) [37 ; 49].

#### **IV-1-1- Hémogramme**

Il met en évidence :

- une anémie hémolytique associée à une baisse de l'hématocrite, du nombre de globules rouges et du taux d'hémoglobine, avec *P. falciparum* en général ;
- une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et à monocytes dans l'accès palustre grave à *P. falciparum* chez l'enfant ;
- une leucopénie dans les accès de reviviscence et au cours du paludisme viscéral évolutif ;
- une thrombopénie [37].

#### **IV-1-2- Examens biochimiques**

Ils montrent :

- une hypercholestérolémie et une hypertriglycémie à la phase aiguë des accès palustres ;

- une atteinte hépatique avec une élévation de la lactate déshydrogénase (LDH) et des transaminases ;
- une hypercréatininémie en faveur d'une insuffisance rénale,
- une hypoglycémie,
- un rapport albumine / globuline abaissé [14].

#### **IV-1-3- Examens sérologiques**

La sérologie n'a aucun intérêt dans le diagnostic des accès palustres aigus en raison de l'apparition tardive des anticorps (Ac) antipalustres par rapport à l'émergence des parasites dans le sang [96].

Elle repose sur la mise en évidence dans le sérum d'immunoglobulines spécifiques (IgG ; IgM) de *Plasmodium*. Les antigènes utilisés en routine de biologie clinique ou d'épidémiologie sont ceux des formes asexuées du sang.

Les techniques les plus utilisées sont : l'immunofluorescence indirecte (IFI), méthode de référence en raison de sa sensibilité et le test immuno-enzymatique ELISA [14].

#### **IV-2- DIAGNOSTIC DIRECT DE CERTITUDE**

Le diagnostic direct de certitude repose sur la mise en évidence d'hématozoaires dans le sang circulant. Il peut être réalisé par plusieurs techniques :

- ❖ la goutte épaisse (GE) ;
- ❖ le frottis sanguin (FS) ;
- ❖ le QBC ;
- ❖ les tests immuno-chromatographiques ou tests de diagnostic rapide ;
- ❖ la technique de PCR [32].

#### **IV-2-1- Goutte épaisse**

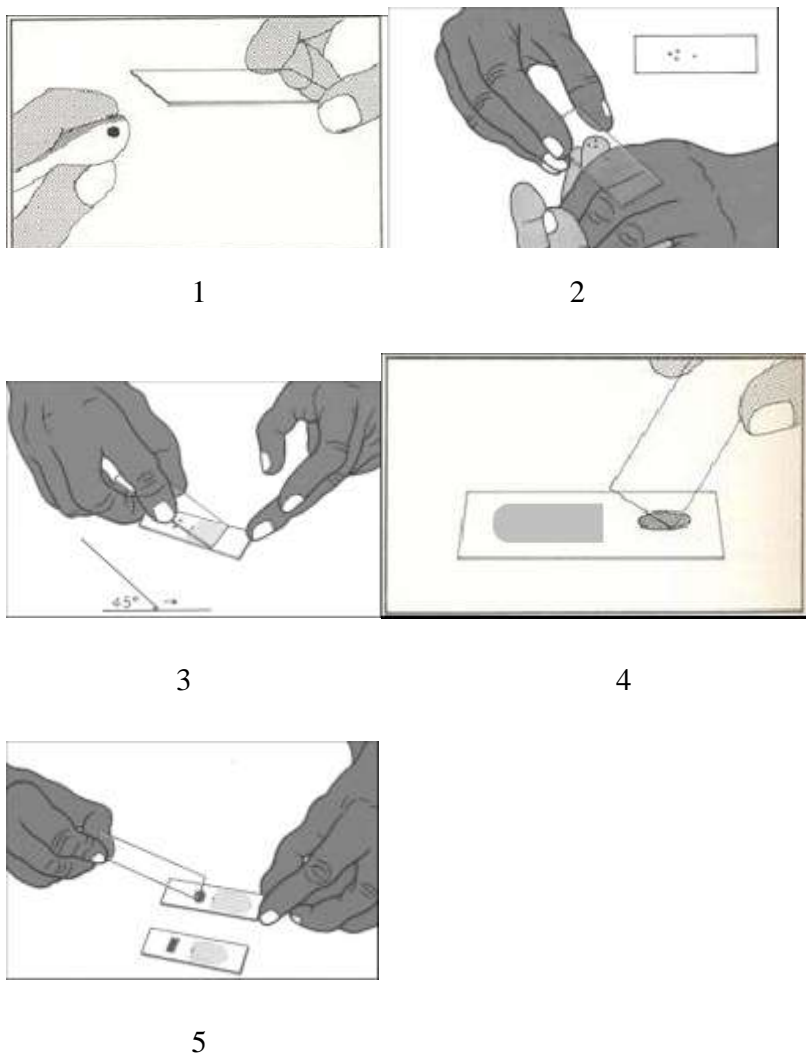
C'est une technique d'observation au microscope du sang, dont on étale une grosse goutte sur une lame de verre. Une fois séchée, traitée et colorée, cette goutte permet de mettre en évidence le parasite du paludisme sans faire le diagnostic d'espèces (**figure 9**).

La goutte épaisse consiste à concentrer une grande quantité de parasites sur une petite surface ; la lecture est réalisée après coloration. La couche épaisse montre plus d'éléments, donc plus de chances de voir des parasites. Mais, elle ne peut donner de résultats rapides. Elle permet la numération parasitaire et partant un contrôle de l'efficacité du traitement antipaludique par le suivi de la parasitémie.

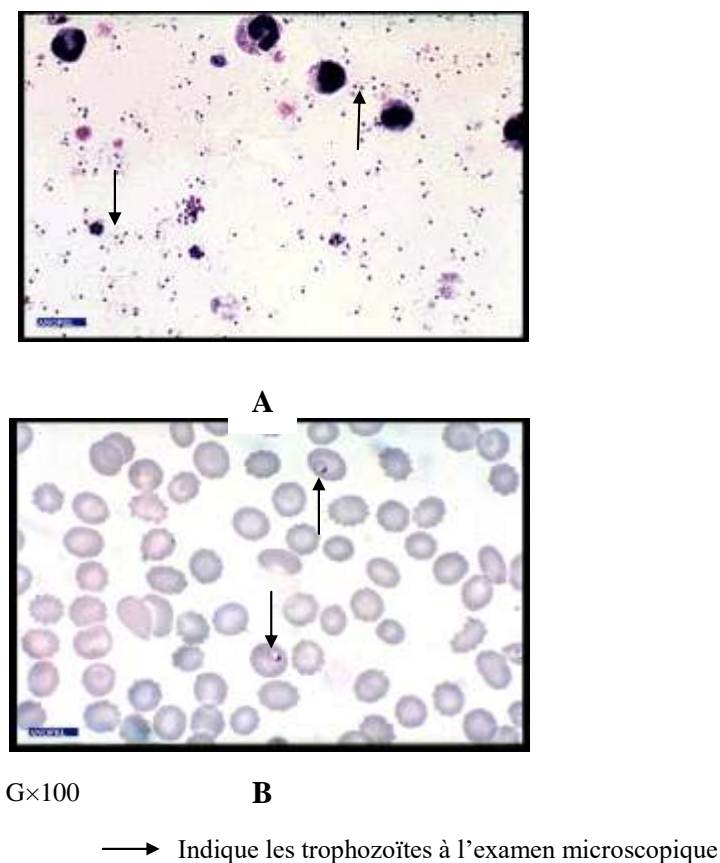
#### **IV-2-2- Frottis sanguin**

Cet examen permet la recherche de parasite dans un étalement en couche mince d'une goutte de sang après coloration (**figure 9**). Il est de réalisation et lecture plus rapides que la goutte épaisse, et permet l'identification de l'espèce plasmodiale.

Le frottis sanguin fait partie avec la goutte épaisse des techniques de référence pour diagnostiquer le paludisme [40].



**Figure 9 : Réalisation de la goutte épaisse et du frottis [40]**



**Figure 10 :** Observation des trophozoïtes sur une goutte épaisse (A) et un frottis sanguin (B) [107]

#### IV-2-3- QBC test : *Quantitative Buffy Coat*

Cette technique consiste à concentrer les hématies parasitées par centrifugation à haute vitesse dans un tube à hémocrite contenant de l'acridine orange et un anticoagulant (EDTA). L'acridine orange a la propriété de se fixer sur l'ADN qui prendra une coloration verte-fluorescente sous lumière UV.

Le QBC a une sensibilité et une spécificité de 100% comparées à la GE.

Il se présente comme un test permettant d'identifier correctement les sujets indemnes de paludisme. De plus, sa courte durée de manipulation et sa lecture

relativement aisée ont contribué à renforcer ses atouts par rapport aux autres examens [112].

Le QBC ne permet pas de quantifier la parasitémie de façon précise et de poser un diagnostic d'espèce, sauf en cas de présence de gamétocytes de *P. falciparum*.

#### **IV-2-4- Tests immunochromatographiques ou tests de diagnostic rapide**

Les tests de diagnostic rapide (TDR) consistent en la détection des antigènes (Ag) plasmodiaux. Ils reposent sur le principe de l'immunochromatographie en utilisant des bandelettes sensibilisées par des anticorps monoclonaux spécifiques détectant des antigènes plasmodiaux [87 ; 95]. Les antigènes détectés sont :

- l'*Histidine Rich Protein 2* (HRP2), glycoprotéine spécifique de l'espèce *P. falciparum* est produite par tous les stades érythrocytaires asexués du parasite ;
- la lactate déshydrogénase (LDH) et l'aldolase parasitaires, enzymes glycolytiques communes aux 4 espèces plasmodiales (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. vivax*) et détectées à tous les stades sexués et asexués du parasite [96].

Les TDR sont d'exécution rapide, de lecture facile pouvant être réalisés par un personnel peu expérimenté, d'emploi facile, d'un coût accessible et leur positivité permet une prise en charge adéquate et rapide des patients. En revanche, leur négativité ne doit pas écarter le diagnostic [88 ; 96].

#### **IV-2-5- Technique de PCR**

La PCR est une technique d'amplification d'ADN *in vitro*. Elle permet d'obtenir, à partir d'un échantillon complexe et peu abondant, d'importantes quantités d'un

fragment d'ADN spécifique et de longueur définie. L'ordre de grandeur à retenir est celui du million de copies en quelques heures [55].

Le principe et les conditions expérimentales qui en découlent sont très simples. Il s'agit de réaliser une succession de réactions de réplication d'une matrice double brin d'ADN.

Ces réactions sont :

- la dénaturation thermique de l'ADN : les liaisons d'hydrogènes sont rompues à 95°C et les 2 brins de l'ADN se séparent. L'ADN passe sous forme simple brin dans le milieu ;
- l'hybridation des amorces : le milieu réactionnel contient 2 amorces, chacune complémentaire d'un des 2 brins. La température permettant la fixation des amorces sur les monobrins d'ADN est comprise entre 50°C et 65°C. Les amorces en larges excès, s'hybrident dès lors qu'elles rencontrent les séquences complémentaires ;
- l'extension des amorces : l'intervention de la Taq polymérase (ADN polymérase) allonge les amorces en y incorporant les désoxyribonucléiques complémentaires de la séquence de la matrice auquel elle est hybridée. Cette étape donne lieu à 2 fragments d'ADN et s'effectue à une température de 72°C (**figure 10**) [36 ; 55].

Chaque réaction met en œuvre deux amorces oligonucléotidiques dont les extrémités 3-prime pointent l'une vers l'autre. Les amorces ou « *primers* » en anglais définissent alors, en la bornant, la séquence à amplifier.

La PCR permet de détecter de très faibles parasitémiées de l'ordre de 0,3 parasite/µl avec une possibilité de quantification de l'ADN plasmodial en utilisant la PCR quantitative. Le test de PCR est d'un apport appréciable pour le suivi post-thérapeutique (notamment les essais d'efficacité des médicaments antipaludiques) en permettant de faire la différence entre réinfestation et



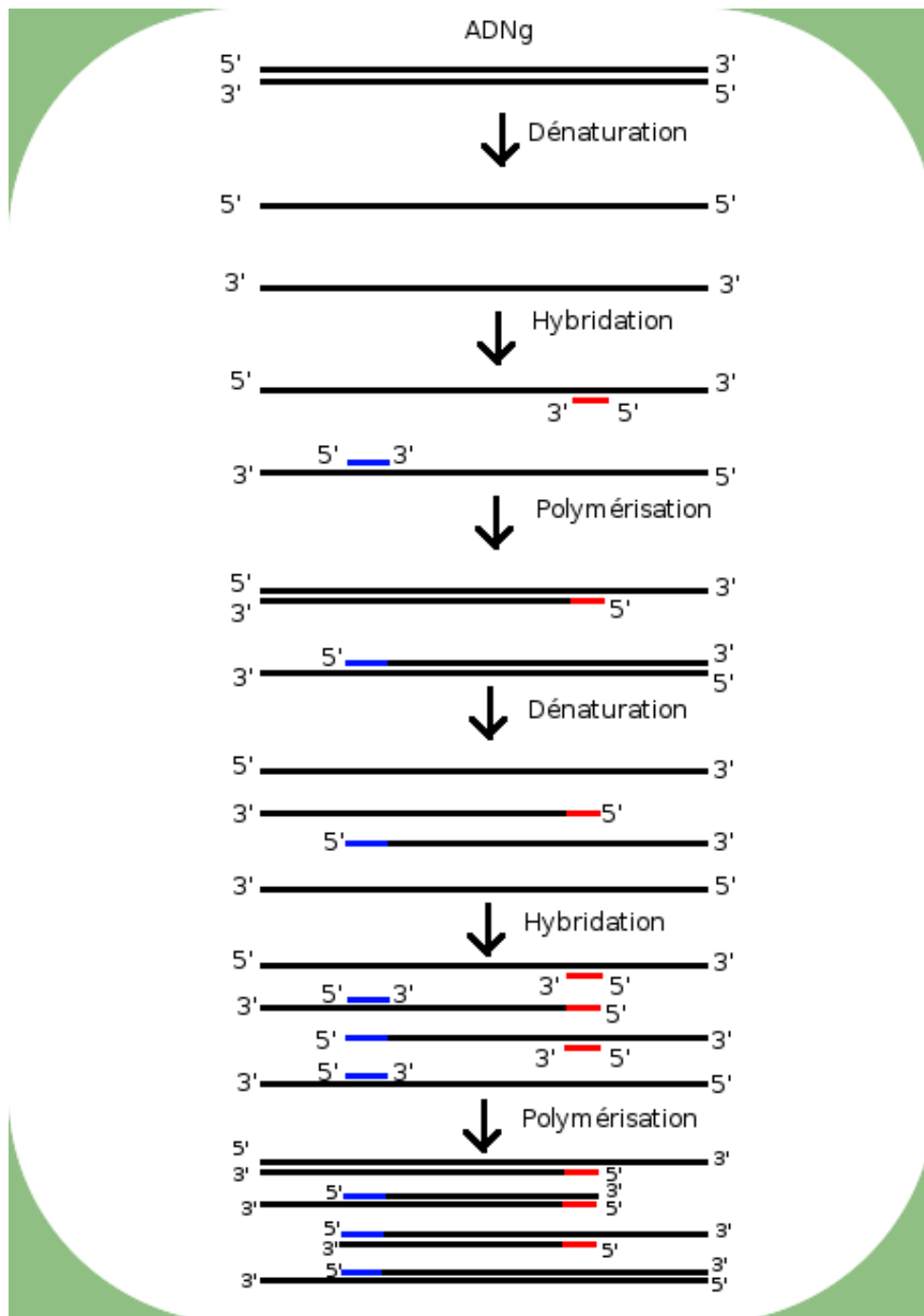
recrudescence, par l'identification de l'espèce plasmodiale en cause. Ce test est également utilisé pour l'étude des gènes impliqués dans la résistance aux antipaludiques [15; 97].

### **La PCR nichée pour la détection des espèces plasmodiales**

La PCR nichée consiste à réaliser deux PCR successives en utilisant des couples d'amorces différents, le deuxième couple d'amorces encadrant une séquence incluse dans celle qui est amplifiée par le premier couple d'amorces. Ainsi, si le premier couple d'amorces est artéfactuelle, lors de la deuxième PCR, les amorces du deuxième couple ne pourront pas s'hybrider et il n'y aura pas d'amplification.

L'approche par PCR nichée, identifie l'ADN de *Plasmodium* spécifique de l'espèce en amplifiant la région de l'ARN ribosomique 18S du parasite [63].

Les gènes de l'ARN ribosomique dans *Plasmodium* sont de quatre à huit copies par génome haploïde et sont dispersés sur différents chromosomes, avec deux sous-groupes distincts dont l'expression est régulée par les gènes de type A et de type B exprimés dans les stades asexués et sexuels de l'hôte vertébré, respectivement [5 ; 28]. La séquence nucléotidique du SSUrRNA est largement conservée entre *Plasmodium* et les différentes espèces révèlent une hétérogénéité génétique dans leurs régions ribosomales respectives. Cette variation, associée à l'abondance des ribosomes dans le parasite, a conduit au développement de sondes diagnostiques efficaces basées sur les séquences SSUrRNA[60].



**Figure 11** : Différentes étapes de la PCR [50]

## **V-POLITIQUE NATIONALE DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME**

Afin de mieux lutter contre le paludisme et compte tenu de l'importance de la chloroquino-résistance en Côte d'Ivoire, le Ministère de la Santé et de l'hygiène publique à travers le PNL (Programme National de Lutte contre le Paludisme) a mis sur pied un nouveau schéma thérapeutique pour la prise en charge du paludisme [30].

### **V-1- POLITIQUE DE PRISE EN CHARGE S'APPLIQUANT A TOUS LES NIVEAUX DE LA PYRAMIDE SANITAIRE (arrêté n 019029 /CAB/MSHP du 27 NOV 2018 portant actualisation du schéma thérapeutique et préventif du paludisme en côte d'ivoire)**

#### **V-1-1- En cas de paludisme simple**

Le schéma thérapeutique national pour traiter le paludisme simple chez tout patient en dehors de la femme enceinte dans toutes les structures sanitaires et à tous les niveaux de la pyramide sanitaire se fera en première intention avec l'une des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) fixes suivantes en 3 jours consécutifs par voie orale :

- Artésunate + Amodiaquine (AS+AQ) à la posologie de 4 mg/kg/jour d'Artésunate + 10 mg/kg/jour d'Amodiaquine ;
- Artéméther + Luméfantrine (AL) à la posologie de 4mg/kg/jour d'Artéméther + 24 mg/kg/jour de Luméfantrine ;
- la Dihydroartémisinine + Pipéraquline (DHA+PPQ) à la posologie de 4 mg/kg de DHA + 18 mg/kg de PPQ par jour pendant 3 jours consécutifs [33].

En dehors de ces trois CTA deux autres CTA recommandées par l'OMS et enregistrées en Côte d'Ivoire peuvent être utilisées : Artesunate+pyronaridine ou

l'Artésunate + Méfloquine (AS+MF) à la posologie de 4mg/kg de AS + 8,3mg/kg de MF base par jour pendant 3 jours consécutifs

*En cas de prise biquotidienne, il faut observer un délai de 12 heures entre les deux prises.*

En cas d'échec de ces combinaisons, l'alternative est la Quinine orale qui devient ainsi le médicament de deuxième intention à la dose de 25 mg/kg/jour de Quinine base fractionnée en 3 prises pendant 5 à 7 jours.

Le schéma thérapeutique en cas de paludisme simple chez la femme enceinte est le suivant :

La Quinine par voie orale à la dose de 25 mg/kg/jour de Quinine base fractionnée en 3 prises pendant 5 à 7 jours, quel que soit l'âge gestationnel.

En cas de non disponibilité de la Quinine orale et uniquement aux 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse : Artésunate + Amodiaquine ou Artéméther + Luméfántrine par voie orale ou dihydroartémisinine + piperaquine.

#### **V-1-2- En cas de paludisme grave**

La politique nationale du traitement du paludisme grave recommande l'utilisation de l'Artésunate injectable. En cas de non disponibilité de l'artésunate injectable, l'Artéméther injectable par voie intramusculaire ou la Quinine injectable en perfusion intraveineuse.

En raison de son efficacité et de sa tolérance (avec baisse de la mortalité de 20,6% à 34,7% de décès liés au paludisme grave) comparativement à la Quinine injectable, l'Artésunate injectable doit être choisi de façon préférentielle.

- L'Artésunate injectable sera administré à la posologie de 2,4 mg/kg en intraveineuse à H0, H12, H24, H48 et H72.

*NB : La poudre d'acide artésunique doit être dissoute dans 1 ml de solution de bicarbonate de sodium à 5% pour obtenir l'artésunate, puis diluée dans 5ml de*

*dextrose à 5% et administrée immédiatement par intraveineuse en bolus ou par voie intramusculaire.*

- L'Artémether injectable sera administrée à la posologie de :
  - Chez l'enfant : 3,2 mg/kg de poids en intramusculaire dès l'admission, puis 1,6mg/kg par jour pendant 5 jours ;
  - Chez l'adulte : 160 mg en intramusculaire le premier jour puis 80 mg les jours suivants pendant 5 jours.
- La Quinine injectable sera administrée à la posologie de 24 mg/kg de Quinine base par jour, répartie dans 3 perfusions le premier jour, soit 8 mg/kg de Quinine base par perfusion puis à partir du deuxième jour, poursuivre par 2 perfusions par jour soit 12 mg/kg de Quinine base par perfusion pendant 4 à 6 jours.

*NB : - Prendre le relais par voie orale lorsque l'état du malade le permet, après 3 jours de traitement parentéral selon le **tableau I**.*

*- Le traitement de relais doit débuter au moins 12 heures après la dernière dose du traitement parentéral afin d'éviter des interactions médicamenteuses avec risque accru d'effets indésirables [33].*

**Tableau I:** Traitement de relais après administration parentérale d'antipaludiques

Traitement parentéral initial	Relais Préférentiel au bout de 12h	Relais alternatif au bout de 24 h
Artésunate IV directe	AS+AQ	AL ou quinine orale
Artémether IM	AL	AS + AQ ou Quinine orale
Quinine en perfusion IV	Quinine orale	CTA

### **V-1-3- En cas de formes chroniques du paludisme**

Le traitement des cas de paludisme viscéral évolutif ou de splénomégalie palustre hyperactive, repose sur le schéma suivant :

Artésunate + Amodiaquine ou Artémether + Luméfantrine ou dihydroartémisinine + pipéraqine par voie orale selon les posologies recommandées. Puis, le relais est pris une semaine après l'administration de la Sulfadoxine-Pyriméthamine en une dose (3 comprimés) tous les 15 jours pendant 6 mois [33].

### **V-2- POLITIQUE DE PRISE EN CHARGE S'APPLIQUANT AU NIVEAU COMMUNAUTAIRE**

Le schéma thérapeutique au niveau communautaire pour la prise en charge du paludisme simple, en dehors de toute contre-indication (allergie, 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse) est le suivant : la combinaison Artésunate + Amodiaquine à la posologie de 4 mg/kg/jour d'Artésunate et 10 mg/kg/jour d'Amodiaquine ou la combinaison Artémether + Luméfantrine à la posologie de 4 mg/kg/jour d'Artémether et 24 mg/kg/jour de Luméfantrine ou dihydroartémisinine par voie orale pendant 3 jours.

En cas d'apparition de signes de gravité (hyperthermie, vomissements répétés, convulsions, troubles neurologiques), il faut se référer au centre de santé le plus proche.

Chez l'enfant de moins de 5 ans, avant de référer :

- Envelopper l'enfant avec une serviette ou un drap humide ;
- Administrer de l'eau sucrée par voie orale, si possible ;
- Administrer un dérivé de l'Artémisinine par voie rectale (suppositoire).

### **V-3- POLITIQUE DE PREVENTION CHEZ LES GROUPES PARTICULIERS**

En plus de l'utilisation régulière de la moustiquaire imprégnée d'insecticide, le schéma de prévention du paludisme chez les groupes particuliers en dehors de toute contre-indication est le suivant :

#### **V-3-1- Chez la femme enceinte**

Le régime retenu est le traitement préventif intermittent (TPI) à la Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) administrée par voie orale à partir du 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse en trois doses séparées d'au moins un mois.

Chez la séropositive (VIH) ne prenant pas de Cotrimoxazole en régime de prophylaxie primaire des infections opportunistes, utiliser le traitement préventif intermittent (TPI) à la Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) administrée par voie orale à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse en trois doses séparées d'au moins un mois.

Chez la séropositive sous Cotrimoxazole, pour des raisons de toxicité, on n'administrera pas la Sulfadoxine-Pyriméthamine (l'association de deux sulfamides entraînant une potentialisation de leurs toxicités).

#### **V-3-2- Chez les personnes transfusées**

Toute personne ayant subi une transfusion doit bénéficier d'un traitement antipaludique suivi d'un contrôle.

#### **V-3-3- Chez les personnes venant des zones non impaludées**

Il faut administrer, trois semaines avant de quitter son pays de résidence, un traitement préventif à base de Méfloquine ou Atovaquone-Proguanil ou encore

la Doxycycline à raison d'un comprimé par jour. Ce traitement sera poursuivi dans le pays de résidence pendant 6 semaines maximum.

#### **V-3-4- Chez tous les enfants**

Aucun traitement préventif n'est recommandé chez les enfants âgés de moins de 5 ans, tout comme chez l'adulte.

L'utilisation de la moustiquaire imprégnée d'insecticide (MII), des grillages imprégnés aux portes et aux fenêtres doit être préconisée à tous, en particulier à la femme enceinte dès le premier contact avec un centre de santé, aux enfants et aux personnes provenant des zones impaludées.

### **VI-PREVENTION**

La prévention comporte actuellement deux volets complémentaires que sont la chimioprophylaxie (chez la femme enceinte et les sujets provenant des zones non impaludées) et la lutte anti-vectorielle.

Concernant la lutte anti-vectorielle, elle a pour but de réduire, au mieux de supprimer la transmission du parasite dans une collectivité. Elle est primordiale dans la lutte contre le paludisme et porte sur deux axes principaux : la prévention individuelle et la prévention collective (Lutte contre les stades larvaires et adultes, aménagement de l'environnement) [24 ; 84].



# DEUXIEME PARTIE: ETUDE EXPERIMENTALE

## **I- PRESENTATION DE LA ZONE D'ETUDE**

### **I-1- DONNEES GEOGRAPHIQUES**

L'étude a été réalisée dans la ville de San-Pedro, Chef-lieu de Région du District du Bas-Sassandra dans le Sud-ouest de la Côte d'Ivoire.

Située à environ 350 km d'Abidjan la capitale économique, San Pedro est la troisième ville du pays et un de ses quartiers, le Bardot, est considéré comme le plus grand bidonville de toute l'Afrique de l'Ouest [67].

La population de San Pedro était estimée à environ 631156 avec un taux d'accroissement de 3,6% d'habitants selon le recensement général de la population et de l'habitation de 2014 (INS, 2014).

Le relief est relativement plat (plateau), avec une juxtaposition de petites collines de faibles hauteurs et une végétation de type hyperombrophile et est traversé par plusieurs cours d'eau : le Sassandra, la Zozoro et le Cavally. Quant au climat, il est de type tropical humide avec un faciès littoral, caractérisé par quatre saisons, dont une grande saison des pluies (avril à mi-juillet) et une petite (septembre à novembre), une grande saison sèche (décembre à mars) et une petite (mi-juillet à septembre). Cette zone est caractérisée par une pluviométrie moyenne relativement abondante, allant de 1203,6 mm à 1392 mm de pluie par an, et une température moyenne mensuelle d'environ 26°C. Le site de San Pedro est caractérisé par deux phénomènes environnementaux importants : la présence de nombreuses et vastes zones marécageuses et la présence d'une cordillère de collines séparant la ville du littoral marin. Compte tenu de la pluviométrie de la région, les inondations sont fréquentes : les lits des lacs et des rivières débordent régulièrement [68].

## **I-2-NIVEAU d'ASSAINISSEMENT ET STRUCTURES SOCIO-SANITAIRES**

La ville de San Pedro souffre de véritables lacunes d'assainissement. L'insuffisance de canalisation pour évacuer les eaux usées et pluviales, occasionne une présence permanente de nombreux points d'eau stagnante. Le manque de viabilisation avec les quartiers précaires dont Bardot, le plus grand bidonville de l'Afrique de l'Ouest où une forte densité de population s'y concentre avec des habitats inadéquats, forme le nid d'une promiscuité criarde.

Ces différents facteurs additionnés aux conditions de pluviométrie et de température favorisent la prolifération de l'anophèle femelle et partant la transmission permanente du paludisme d'où le choix de cette localité comme lieu de la présente étude.

Les structures publiques de santé de la ville de San Pedro sont composées de :

- centre hospitalier régional (CHR) ;
- centre de protection maternelle et infantile (PMI) ;
- dispensaires urbains ;
- service de santé scolaire et universitaire (SSSU) ;
- district de santé rurale ;
- antenne de l'Institut National d'Hygiène Publique.

Quant aux infrastructures sanitaires privées, il s'agit des:

- cliniques privées ;
- infirmeries privées ;
- officines privées de pharmacie ;
- grossistes répartiteurs de produits pharmaceutiques.

## **II- MATERIEL**

### **II-1- PERIODE ET LIEU D'ÉTUDE**

Il s'agissait d'une étude qui a été réalisée de Juin à Juillet 2017. Elle reposait sur une population de femmes venues accouchées (parturientes). Les femmes ont été recrutées au Centre Hospitalier Régional (CHR) de San Pedro et à la maternité « Terre-rouge ». Les confettis de sang placentaire et de sang de cordon sur papier Whatman ont été effectués dans les centres cités ci-dessus. Les techniques de biologie moléculaire ont été réalisées au Centre de Recherche et de Lutte contre le Paludisme ( Institut National de Santé Publique) à Abidjan.

### **II-2- POPULATION D'ÉTUDE**

#### **❖ Critères de sélection**

##### **➤ Critères d'inclusion :**

Ont été incluses dans l'étude, les femmes enceintes qui:

- sont venues effectuer leurs accouchements à la maternité ;
- ont donné leur consentement éclairé écrit ou après le consentement éclairé du parent ou du tuteur légal pour ce qui concerne les mineurs.

##### **➤ Critères d'exclusion :**

Il s'agit de :

- mauvaise compréhension des questions introduisant un doute sur la validité des réponses ;
- prélèvement de sang de placenta et cordon impossible.

### ❖ Taille de l'échantillon

Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été fait pour répondre à la question de l'impact du TPI sur le poids de naissance. Ceci est réalisé en comparant la prévalence des petits poids de naissance (PNN) dans les groupes avec ou sans TPI. Les données de base issues d'enquêtes préliminaires sont : PNN 12% TPI- / TPI+ 3%. Pour être capable de prouver une différence significative entre ces deux groupes avec une puissance de 90% avec un pourcentage habituel de femmes TPI+ de seulement 30% dans la population, il faut donc : 1043 femmes dont 695 TPI- et 348 TPI +. Il a été donc proposé un groupe de 1100 femmes au total (pour les six sites sentinelles) soit une taille minimale 184 accouchées récentes par site.

## I-3- MATERIEL ET REACTIFS DE LABORATOIRE

### . Matériels

Il était constitué de :

- micropipettes 1-200 µl ;
- portoir pour tube de prélèvement ;
- stylos et marqueurs ;
- gel hydro alcoolique ;
- des papiers essuie-tout ;
- papiers Whatmann pour les confettis ;
- l'eau de javel ;
- gants en nitrile ;
- tubes à fond conique de 1,5 ml ;
- une paire de ciseaux
- coton hydrophile
- cryotubes

- tubes Falcon de 50 ml ;
- pipettes de 10 µl, 200 µl, 1000 µl ;
- embouts à filtre de 10 µl, 200 µl, 1000 µl ;
- des marqueurs indélébiles ;
- portoirs
- bain-marie
- centrifugeuse
- balance
- cuve à électrophorèse ;
- peignes de 16 dents ;
- hotte ;
- l'agarose ;
- balance et une spatule ;
- papier aluminium ;
- erlenmeyers ;
- éprouvette graduée de 250 ml ;
- thermocycleur (*SimpliAmp de Applied Biosyst* TM)
- transilluminateur UV ;
- générateur de courant électrique
- système photo VWR ;
- parafilm ;
- microonde *HAIER* ;
- pissettes (javel et alcool) ;
- poubelles (pour les déchets contaminés et non contaminés)

#### . Réactifs

Il s'agissait de :

- saponine à 5%
- PBS (1X)

- chélex-100
- Taq polymerase (*One Taq 2X Master Mix with Standard Buffer; Eurobio Life Science*).
- solution tampon, le TAE 1X (Tris Acétate d'EDTA) pH = 8 (*BioLabs*) ;
- marqueur fluorescent de l'ADN, le BET (bromure d'éthidium) (*Thermo Scientific*) ;
- marqueur de taille (*Thermo Scientific*);
- tampon de charge (*Gel LoadingDye Blue (6X)*) ( *BioLabs*® ;

### III- METHODES

#### III-1-TYPE D'ETUDE

C'était une étude transversale initiée par le PNLP en collaboration avec le Centre de Recherche et de Lutte contre le Paludisme (CRLP) de l'Institut National de Santé Publique (INSP).

#### III- 2- PRÉLÈVEMENT

Le sang placentaire et le sang de cordon ont été prélevés sur des tubes EDTA. Le prélèvement de sang de cordon par ponction veineuse a été fait après expulsion fœtale et avant délivrance du placenta. En effet pour recueillir le sang funiculaire, le cordon ombilical est clampé grâce à deux pinces ; l'une placée à environ 10 cm du nouveau-né et l'autre à 2 cm de la première. Le cordon a été ainsi coupé et à l'aide d'une aiguille introduite dans la veine ombilicale, on recueillait le sang de cordon. Le sang placentaire est prélevé après délivrance du placenta. Une lésion du placenta a été réalisée au niveau de la face du placenta

en relation avec la mère. A l'aide d'une pipette Pasteur, on recueillait le sang placentaire. Ces prélèvements ont servi à la réalisation de confettis sur papier Whatmann pour le diagnostic moléculaire du paludisme. Cette méthode consistait à déposer trois spots de 20 ul de sang sur du papier Whatmann). Ce papier sera conservé dans un carton durant le séchage afin de le protéger contre la poussière et les mouches. Il faut noter que chaque confetti est étiqueté en mentionnant le numéro d'identification de l'individu et la date du prélèvement. Séché, le papier a été conservé dans un sachet zip contenant du dessicant (silicagel).

### **III-2- RECUEIL DE DONNÉES**

Chaque femme répondant aux critères d'inclusion de l'étude a été soumise à un questionnaire après l'obtention de son consentement éclairé écrit ou celui du parent ou du tuteur légal. Ce questionnaire a pris en compte les variables suivantes (annexe 2) :

- ❖ Données générales,
- ❖ Données sur la parturiente,
- ❖ Données sur le nouveau-né.

### **III-3-ANALYSE MOLÉCULAIRE**

#### **III-3-1 Extraction de l'ADN par la méthode du chelex 100**

Après le port des gants propres sans talc, les confettis (extrémités d'une languette de papier Whatman imbibés de sang ont été découpés à l'aide d'une paire de ciseaux et introduits dans des tubes Eppendorf stériles de 1,5 ml.

Ensuite un millilitre de saponine à 1% a été ajouté. La saponine dissout la double couche phospholipidique du globule rouge. Cette altération détruit la



membrane de l'hématie. Après centrifugation pendant 2 min à 13000 trs/min, le surnageant est éliminé. Les confettis sont ensuite lavés à l'aide d'un millilitre de tampon PBS une fois concentré (1X) après centrifugation pendant 2 min à 13000 trs/ min. Reprendre la technique jusqu'à ce que la solution devienne claire. Le PBS est un détergent qui enlève l'hémoglobine et le reste de la saponine présent dans la solution. Une fois la dernière solution de lavage éliminée, 200 µl de Chelex-100 à 5% sont ajoutés et le tout est porté au Bain -marie à 100°C pendant 8 min. L'ADN se trouve normalement lié aux ions  $Mg^{2+}$  et  $Ca^{2+}$  qui sont des cofacteurs. Le Chelex-100 permet la chélation de ces cations polyvalents et libère l'ADN. Le tube est ensuite centrifugé à 13000trs/min pendant 1min. Cette centrifugation permet le dépôt du Chelex- 100 au fond du tube tandis que le surnageant qui contient l'ADN est recueilli et conservé à -20°C si la réalisation de la PCR n'est pas systématique [113].

### **III-3-2 Amplification des séquences spécifiques des espèces plasmodiales par la PCR nichée**

#### **❖ Principe :**

La PCR nichée consiste en une série consécutive de deux PCR au moyen de deux paires différentes d'amorces. Les deux paires différentes d'amorces utilisées sont consignées dans le **tableau II**.

Les fragments d'ADN amplifiés au cours de la première PCR contiennent les séquences qui seront appariées avec la deuxième paire d'amorces et amplifiées. Cette deuxième amplification dite « nichée » rend la technique très sensible.

**Tableau II : Séquences des amorces utilisées**

<b>Etapes</b>	<b>Espèces</b>	<b>Amorces : Séquences nucléotidiques (5'-3')</b>	<b>Taille en pb</b>
Première amplification	<i>Plasmodium sp.</i>	<b>rPLU5</b> : CCT GTT GTT GCC TTA AAC TTC <b>rPLU 6</b> : TTA AAA TTG TTG CAG TTA AAA CG	1100
Deuxième amplification	<i>P. falciparum</i>	<b>rFAL 1</b> : TTA AAC TGG TTT GGG AAA ACC AAA TAT ATT <b>rFAL 2</b> : ACA CAA TGA ACT CAA TCA TGA CTA CCC GTC	205
	<i>P. vivax</i>	<b>rVIV 1</b> : CGC TTC TAG CTT AAT CCA CAT AAC TGA TAC <b>rVIV 2</b> : ACT TCC AAG CCG AAG CAA AGA AAG TCC TTA	120
	<i>P. malariae</i>	<b>rMAL 1</b> : ATA ACA TAG TTG TAC GTT AAG AAT AAC CGC <b>rMAL 2</b> : AAA ATT CCC ATG CAT AAA AAA TTA TAC AAA	144
	<i>P. ovale</i>	<b>rOVA 1</b> : ATC TCT TTT GCT ATT TTT TAG TAT TGG AGA <b>rOVA 2</b> : GGA AAA GGA CAC ATT AAT TGT ATC CTA GTG	800

### III-3-2-1- Préparation des solutions

#### ❖ Préparation du mix

Le mix ou mélange réactionnel a été préparé en fonction du nombre total d'échantillons à traiter par réaction. Le volume du mélange réactionnel par tube sans ADN était de 24µl. La composition du mix 1 est montrée dans le **tableau III**.

Un microlitre d'ADN a été ajouté dans chaque tube correspondant au numéro d'échantillon.

**Tableau III:** Composition du ‘mix’ 1 pour la première amplification

Réactifs	Concentration	Volume / réaction en µl
Amorce rPLU5 (10 µM)	0,250 µM	0,5
Amorce rPLU6 (10 µM)	0,250 µM	0,5
<i>One Taq 2X Master Mix with Standard Buffer</i>	1X	12,5
H <sub>2</sub> O (qualité biologie moléculaire)	qsp	10,5
<b>Total</b>		<b>24</b>

**N.B.** : le *Mix* contient des dNTP (désoxyribonucléotide triphosphate), du MgCl<sub>2</sub>, des tampons (Tris HCl, KCl) et des stabilisants de la réaction.

Préparer ensuite le master mix 2 pour la deuxième amplification en fonction du nombre d'échantillons à traiter par réaction selon le **tableau IV**, (24 µl par échantillon) pour chacune des quatre espèces plasmodiales.

La quantité de fragments d'ADN à ajouter (amplicon de la première PCR) est **1 µl**, soit un total de **25 µl** par tube.

**Tableau IV** : Composition du ‘mix’ 2 pour la deuxième amplification

Réactifs	Concentration	Volume / réaction en µl
<b>Amorce 1 (10 µM)*</b>	0,250 µM	0,5
<b>Amorce 2 (10 µM)*</b>	0,250 µM	0,5
<b><i>One Taq 2X Master Mix with Standard Buffer</i></b>	1X	12,5
<b>H<sub>2</sub>O</b>	qsp	10,5
<b>Total</b>		<b>24</b>

\*Les amorces spécifiques de chaque espèce étaient :

- Pour *P. falciparum* : rFAL1/rFAL2
- Pour *P. vivax* : rVIV1/rVIV2
- Pour *P. ovale* : rOVA1/rOVA2
- Pour *P. malariae* : rMAL1/rMAL2

#### ❖ Technique d'amplification

**Première amplification** utilisant les amorces rPLU5 et rPLU6 (**tableau II**)

- Porter des gants propres sans talc et nettoyer l'aire de travail ainsi que les pipettes avec de l'eau de javel dilué ;
- placer les réactifs dans un plateau de glace ;
- Identifier les tubes nécessaires pour la réaction PCR envisagée ;

- Préparer le “master mix” 1 ;
- Ensuite, repartir dans chaque tube 24 µl du “master mix” 1 ;
- Ajouter 1 µl d'extrait d'ADN dans chaque tube correspondant au numéro d'échantillon ;
- Bien fermer les tubes et les placer dans le thermocycleur pour la première amplification en utilisant le programme ci-dessous :

➤ **Programme de la première amplification** du genre *Plasmodium*

Il se présente comme suit :

1. Dénaturation initiale à 95°C pendant 5 minutes ;
2. Hybridation à 58°C pendant 2 minutes ;
3. Extension à 72°C pendant 2 minutes ;
4. Dénaturation à 94°C pendant 1 minute ;
5. 24 cycles de l'étape 2 à 4 ;
6. Hybridation à 58°C pendant 2 minutes ;
7. Extension finale à 72°C pendant 5 minutes ;
8. 10°C durée illimitée pour la fin de l'amplification ;
9. Sortir les tubes et les garder à +4°C.

➤ **Deuxième amplification** utilisant les amorces spécifiques aux espèces plasmodiales (**tableau IV**)

- Etiqueter les tubes pour la 2<sup>ème</sup> amplification en fonction de chaque espèce plasmodiale en portant les numéros précédents ;
- Préparer le “master mix” 2 ;
- Repartir dans chaque tube 24 µl du “master mix” 2 ;
- Ajouter 1 µl du produit de la 1<sup>ère</sup> amplification (amplicon) dans chaque tube correspondant ;

- Placer les tubes dans le thermocycleur pour la deuxième amplification en utilisant le programme ci-dessous :

Programme de la **deuxième amplification** spécifique d'espèces :

Il se présente comme suit :

1. Dénaturation initiale à 95°C pendant 5 minutes ;
2. Hybridation à 58°C pendant 2 minutes ;
3. Extension à 72°C pendant 2 minutes ;
4. Dénaturation à 94°C pendant 1 minute ;
5. 30 cycles de l'étape 2 à 4 ;
6. Hybridation à 58°C pendant 2 minutes ;
7. Extension finale à 72°C pendant 5 minutes ;
8. 10°C durée illimitée pour la fin de l'amplification ;
9. Enlever les tubes du thermocycleur et les placer à +4°C dans le réfrigérateur si l'électrophorèse n'est pas systématique

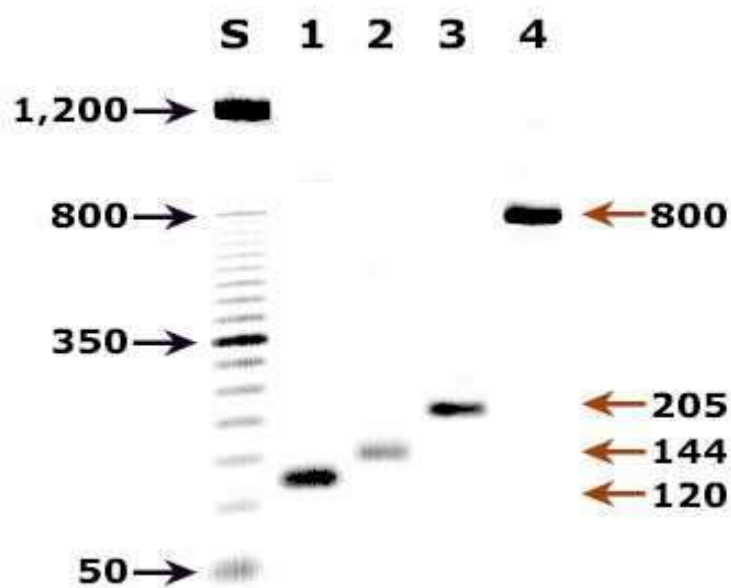
### III-3-3-Migration électrophorétique

Il s'agit de la révélation des fragments d'ADN amplifiés .La migration électrophorétique a été faite à l'aide du dispositif d'électrophorèse VWR avec 5  $\mu$ L du produit d'amplification sur gel d'agarose à 1,5 % contenant 3  $\mu$ L de bromure d'éthidium à 0,7 mg/mL. Elle se fait dans le tris acétate EDTA (solution tampon à 1X) à 100V pendant 45 min. La visualisation sous lumière UV à l'aide du transilluminateur VWR a permis de mettre en évidence la présence effective de chaque espèce sur la base de la taille des bandes en comparaison avec les marqueurs de taille. Ensuite, des photos des gels ont été réalisées à partir du transilluminateur VWR muni d'un appareil photo pour pouvoir analyser et interpréter plus facilement les résultats.

En ayant connaissance de la taille des fragments obtenus, nous serons directement en mesure de déterminer l'espèce plasmodiale.

### III-3-4- Interprétation des résultats

Une bonne réaction se traduit par la présence de bandes. Dans ce cas, il faut observer la conformité de la taille par rapport aux marqueurs de taille du produit attendu, c'est-à-dire : 120 pb pour *P. vivax*; 144 bp pour *P. malariae*; 205 pb pour *P. falciparum* et 800 pb pour *P. ovale*. Dans le cas contraire, chercher la cause et reprendre la réaction jusqu'à obtenir des bandes conforme. [23]



**Figure 12 : Exemple de séparation sur gel d'agarose [24]**

**Ligne S :** Marqueur de poids moléculaire standard (50-bp ladder).

**Ligne 1 :** La flèche montre la bande de diagnostic pour *P. vivax* (120 pb).

**Ligne 2 :** La flèche montre la bande de diagnostic pour *P. malariae* (144 pb).

**Ligne 3 :** La flèche montre la bande de diagnostic pour *P. falciparum* (205 pb).

**Ligne 4 :** La flèche montre la bande de diagnostic pour *P. ovale* (800 pb).



#### IV- ANALYSES STATISTIQUES

Les données collectées ont fait l'objet d'une codification et d'une saisie grâce aux logiciels informatiques excel 2010 et word 2010. L'analyse a consisté à l'utilisation du logiciel SPSS version 16 .0 pour windows.

L'indice plasmodique a été déterminé. L'indice plasmodique est le pourcentage de porteurs de *Plasmodium* dans la population examinée.

La prise d'au moins deux doses de TPI a été considérée comme une bonne observance thérapeutique et le traitement à la SP a été considéré comme efficace en l'absence de *Plasmodium sp* à l'examen du placenta et du cordon. Pour la comparaison des proportions, nous avons utilisé le test de CHI-DEUX au seuil  $\alpha = 5\%$ . La différence est significative lorsque  $p < 0,05$ .

#### V- CONSIDERATIONS ETHIQUES

L'inclusion d'une accouchée dans l'étude s'est fait qu'après obtention du consentement éclairé par écrit (date et signature) du parent ou du représentant légal pour les mineurs.

Cette étude a reçu l'approbation du Comité National d'Ethique et de Recherche (CNER) (N /Rf : 041/ MSHP/ CNER- LP)

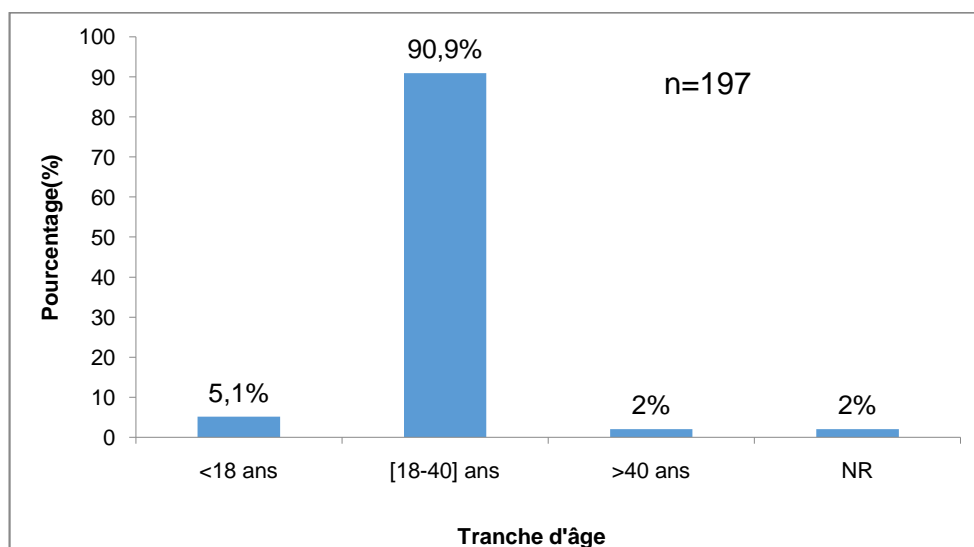
# **TROISIEME PARTIE: RESULTATS ET DISCUSSION**

## I- RESULTATS

Sur 1 mois d'étude, nous avons reçu 200 femmes venues accoucher dans les maternités du Centre Hospitalier Régional (CHR) de San Pedro et de « Terre-rouge » dans la ville de San Pedro. Chez chaque femme, le sang placentaire et le sang de cordon ont été prélevé pour la réalisation de confettis sur papier whattmann. Des échantillons de trois femmes ont été rejetés pour absence d'identification. Au total 197 femmes ont donc été incluses dans l'étude.

### I-1- CARACTÉRISTIQUES SOCIODÉMOGRAPHIQUES DE LA POPULATION D'ÉTUDE

#### I-1-1-Age



**Figure 13** : répartition de la population en fonction de l'âge

La moyenne d'âge était de 27,03 ans (écart-type = 6,66 ans) avec un minimum de 15 ans et un maximum de 45 ans. La tranche d'âge de 18 à 40 ans était la plus représentée (90,9%).

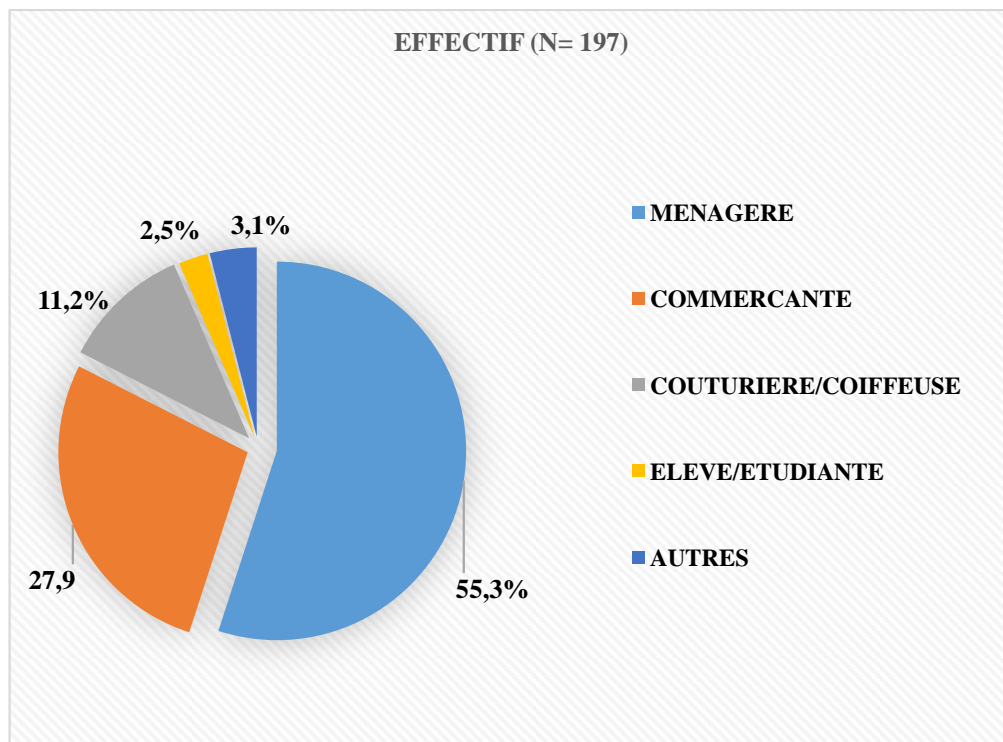
### I-1-2- Poids

**Tableau V** : répartition de la population selon le poids

Poids (kg)	Effectif (N)	Pourcentage (%)
≤50	6	3
>50	191	97
<b>TOTAL</b>	<b>197</b>	<b>100</b>

Le poids moyen des femmes était de 67,9 kg (écart-type=12,6 kg) avec des extrêmes allant de 40-112 kg.

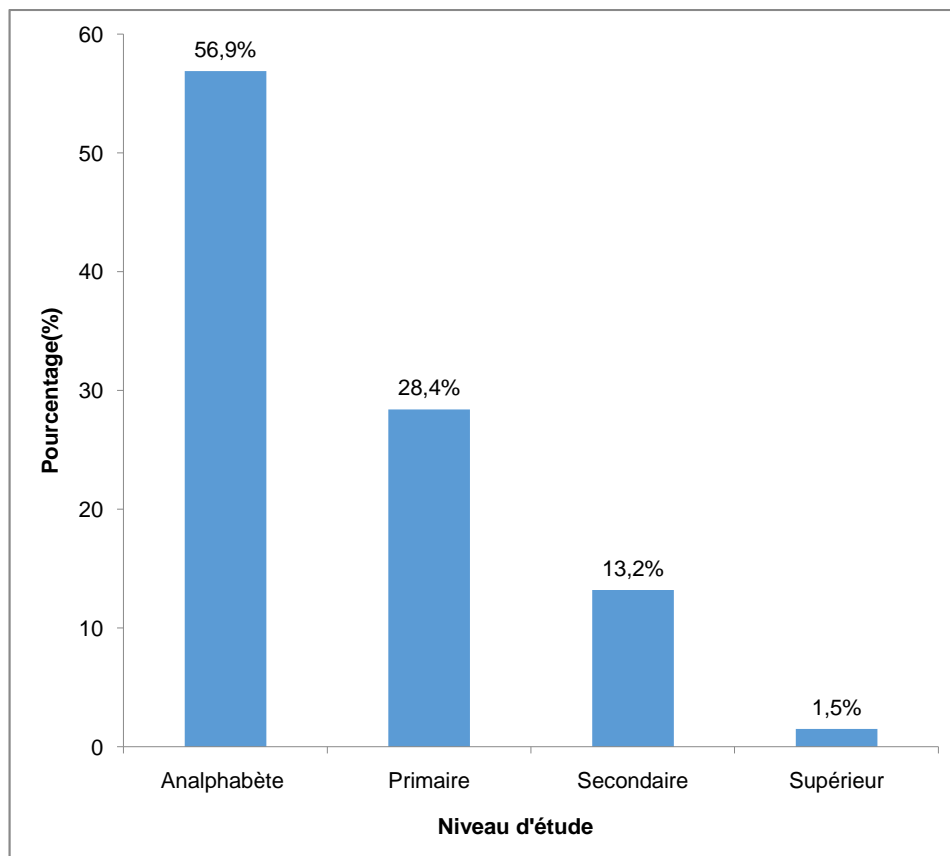
### I-1-3 -Profession



**Figure 14 :** répartition de la population selon la profession

Les ménagères étaient les plus représentées (55,3%).

#### I-1-4-Niveau d'étude



**Figure 15** : répartition de la population selon le niveau d'étude

Plus de la moitié des femmes étaient analphabètes (56,9%).

### I-1-5- Statut matrimonial

**Tableau VI : répartition des femmes selon le statut matrimonial**

Statut matrimonial	Effectif(N)	Pourcentage%
En couple	175	88,8
Célibataire	11	5,6
Mariée	8	4,1
NR	3	1,5
<b>Total</b>	<b>197</b>	<b>100</b>

La majorité des femmes vivait en couple (88,8%).

NR : non renseigné

### I-2-ANTÉCÉDENTS GYNÉCO-OBSTÉTRICAUX

#### I-2-1-Gestité

**Tableau VII : répartition des femmes selon la gestité**

Gestité	Effectif (N)	Pourcentage (%)
Primigeste	40	20,3
Secondigeste	48	24,4
Multigeste	109	55,3
<b>Total</b>	<b>197</b>	<b>100</b>

Le nombre moyen de grossesses de la population d'étude a été de 3 avec un écart-type de 2, un minimum de 1 grossesse et un maximum de 8 grossesses. Les multigestes étaient les plus représentés (55,3%).

### I-2-2- Parité

**Tableau VIII** : répartition des femmes selon la parité

Parité	Effectif (N)	Pourcentage (%)
Primipare	49	25,4
Multipare	100	50,7
Nullipare	48	23,9
<b>Total</b>	<b>197</b>	<b>100</b>

Environ la moitié de nos parturientes étaient des multipares (50,7%).

## I-3-UTILISATION DES MOYENS DE PREVENTION CONTRE LE PALUDISME

### I-3-1-Utilisation de moyens de lutte anti vectorielle

**Tableau IX**: répartition de la population selon l'utilisation de MII-repellents-insecticides

Moyen de prévention	Effectif (N)	Pourcentage (%)
MILDA	97	49,2
Repellents	47	23,8
Insecticides	108	54,8

Seulement 49,2 % d'entre elles ont affirmé dormir sous MILDA.





### I-3-2-Prise de TPI

**Tableau X:** répartition de la population selon la prise de TPI

Prise de TPI	Effectif(N)	Pourcentage(%)
<2	50	25,4
≥2	147	74,6
Total	<b>197</b>	<b>100</b>

74,6 % des femmes avaient reçu au moins deux doses de TPI.

### I-4 PRISE DE TPI ET AGE

**Tableau XI :** la prise de TPI selon l'âge

Tranche d'âge	Prise de TPI		p
	<2	≥2	
< 18 ans	4	6	0,555
[18-40] ans	43	136	
>40 ans	1	3	
NR	2	2	

Le taux de bonne observance a été de 76% chez les femmes d'âge compris entre 18-40 ans, de 75% chez les femmes d'âge supérieur à 40 ans, 60% chez les femmes d'âge inférieur à 18 ans. Les femmes d'âge compris entre 18-40 observaient mieux le TPI. Toutefois la prise de TPI n'était statistiquement pas associée à l'âge.

## I-5-PRISE DE TPI ET GESTITE

**Tableau XII** : prise de TPI selon la gestité

Gestité	Nombre de prise TPI		p
	<2	≥2	
Primigeste	11	32	<b>0,733</b>
Secondigeste	11	37	
Multigeste	32	77	

Le taux de bonne observance était de 80%, 77%, 70,6% respectivement chez les primigestes, secondigestes et multigestes. Il en ressort que les primigestes avaient une tendance à mieux les TPI. La prise de TPI n'était pas associée à la gestité (0,733).

## I-6- PRISE DE TPI SELON LE NIVEAU D'ETUDE

**Tableau XIII** : prise de TPI selon le niveau d'étude

Niveau d'étude	Prise de TPI		p
	<2	≥2	
Analphabète	32	80	<b>0,382</b>
Primaire	11	45	
Secondaire	7	19	
Supérieur	0	3	

Il ressort que le taux de bonne observance a été de 100%, 72,4 %, 80,3% et 71,4% respectivement pour les femmes du niveau d'instruction supérieur, secondaire, primaire et les analphabètes, respectivement. Nous n'avons pas pu

établir une liaison statistiquement significative entre la bonne observance et le niveau d'instruction ( $p=0,382$ ).

## I-7- RESULTAT DE LA PCR

**Tableau XIV :** répartition des patientes selon l'infestation plasmodiale

Infestation plasmodiale	Sang placentaire(%)	Sang de cordon(%)
positif	32 (16,2%)	7 (3,5%)
Négatif	165 (83,8%)	190 (96,5%)
<b>Total</b>	197	100

L'indice plasmodique était respectivement de 16,2% et de 3,5% au niveau du placenta et du cordon.

**Tableau XV:** répartition des patientes selon l'indice spécifique

Infestation plasmodiale	Sang placentaire (%)	Sang du cordon(%)
PF	30 (93,8)	6 (85,7)
PF+PO	1 (3,1)	0 (0)
PF+PM	1 (3,1)	1 (14,3)
<b>Total</b>	<b>32(100)</b>	<b>7 (100)</b>

*Plasmodium falciparum* était l'espèce la plus retrouvée (93,8%) dans le placenta et 85,7% au niveau du cordon. Une co-infestation à *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium ovale* a été identifiée dans le sang placentaire et une co-infestation à *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium malariae* a été retrouvée dans le sang de cordon.



### I-8- INFLUENCE DE LA CHIMIO PROPHYLAXIE À LA SP SUR L'INFESTATION PLASMODIALE PLACENTAIRE ET L'INFESTATION DU CORDON

**Tableau XVI** : influence de la chimio prophylaxie sur l'infestation placentaire et l'infestation du cordon

Infestation	Total	Prise de TPI		p
Plasmodiale	n=197	< 2	≥2	
Sang placentaire				
Positif	32	11	21	0,206
Négatif	165	39	126	
Sang du cordon				
Positif	7	3	4	0,029
Négatif	190	47	143	

Les femmes ayant pris au moins deux doses de TPI étaient moins infestées au niveau du placenta (36,3%) et une faible infestation était aussi observée au niveau du cordon (8,7%). L'utilisation du TPI/SP a eu une influence sur le portage de *Plasmodium* au niveau du cordon (p=0,029) au cours de notre étude.

## I-9- GESTITE - INFESTATION PALUSTRE PLACENTAIRE- INFESTATION DU CORDON

**Tableau XVII** : relation gestité-infestation placentaire-infestation du cordon

Gestité				p
Présence plasmodiale	Primigeste n=40	Secondigeste n=48	Multigeste n=109	
Sang placentaire				
Positif	7	6	19	0,72
Négatif		42	90	
	33			
Sang du cordon				0,24
Positif	3	2	2	
Négatif	37	46	107	

Les primigestes étaient les plus exposées au paludisme avec 21,9% dans le placenta et 42,9% dans le cordon. Toutefois, les différences n'ont pas été statistiquement significatives.

## I-10- INFESTATION PLACENTAIRE ET INFESTATION DU SANG DU CORDON

**Tableau XVIII:** relation entre infestation placentaire et infestation du cordon

Infestation du cordon	Infestation placentaire		p
	Positif (n=32)	Négatif (n=165)	
Positif (n=7)	5(71,4%)	2(28,6%)	<b>0 ,024</b>
Négatif (n=190)	27(14,2%)	163(85,8)	

La plupart des échantillons positifs au cordon étaient également positifs au niveau du sang placentaire. Une différence significative entre l'infestation palustre placentaire et l'infestation du sang de cordon a été observé (p=0,024).



## **I-11-RELATION INFESTATION DU PLACENTA- CORDON ET PRISE DTPI**

**Tableau XIX** : relation infestation du placenta-cordon et prise de TPI

<b>Infestation</b>	<b>Prise de TPI</b>	
	<b>&lt;2</b>	<b>≥2</b>
<b>Placentaire-cordon</b>		
Positif (n=5)	5(100%)	0(0%)
Négatif (n=163)	77(47,2%)	86(52,8%)

L'infestation plasmodiale du placenta et du cordon à la fois était liée à la prise de TPI.

## II-DISCUSSION

### 1-L'âge

L'âge moyen des parturientes était de 27,03 ans .Ce résultat était comparable à ceux retrouvés par certains auteurs :

-SERE au CHU-SS en 2008 :27 ans

-Sirima et al dans le district sanitaire de Koupéla en 2003 :26 ans

-Coulibaly et al dans le district sanitaire de Boromo en 2005 :25,7ans

Famanta *et al* rapportaient un moyen d'âge inférieur à celui trouvé dans notre série ( $23 \pm 5,7$  ans) [51]. L'analyse des facteurs sociodémographiques fait apparaître que l'âge constitue un déterminant majeur de l'adhésion au TPI. Nous avons, en effet, observé une amélioration de l'observance avec l'âge des femmes. Les femmes d'âge compris entre 18 et 40 ans observaient mieux le TPI (76%). Cependant la différence n'était pas statistiquement significative. Cela pourrait être lié à une meilleure prise de conscience des complications du paludisme au cours de la grossesse.

### 2-La profession et niveau d'étude

La plupart des femmes enceintes étaient ménagères (57,3%). Au Mali, 80,4% de ménagères venues accouchées avait été rapporté [59].

Le niveau d'instruction faible a été relevé dans notre étude ; soit 56,7%. Nos résultats diffèrent de ceux trouvés par DEBE (80%) dans le district sanitaire de Saponé [39].

### 3-Utilisation des moyens de prévention

Seulement 49,2% des femmes ont affirmé dormir sous MILDA. Cette proportion était supérieure à celles reportées par Coulibaly et Bouyou-Akotet au Gabon qui

retrouvaient respectivement 7,7% et 21%. L'utilisation de la moustiquaire imprégnée d'insecticide à action longue durée d'action et d'autres méthodes de prévention pendant la grossesse peut avoir un impact bénéfique sur le devenir de la grossesse dans les zones endémiques palustres. Cela devrait interpeller les autorités sanitaires sur la nécessité de développer des stratégies de surveillance rapprochée pour une meilleure observance du TPI et des MILDA pendant la saison de transmission où le risque est plus important. Au Malawi, en 2010 des études ont démontré que l'utilisation combinée de MII et de TPI réduirait de façon significative la parasitémie au niveau placentaire [61].

#### **4-Prise de TPI**

Le taux de bonne observance du TPI des femmes de notre étude était de 93,5%. Ce résultat est en conformité avec les objectifs du plan stratégique de lutte contre le paludisme en Côte d'Ivoire, qui préconisait un taux d'observance du TPI de 80% pour 2017. Des travaux conduits au Burkina Faso ont rapporté (96,2%) de bonne observance [99]. SERE en 2010 au CHU-SS a enregistré une bonne observance de 95,5% [97]. Au vu de cette bonne proportion, nous pensons que la sensibilisation des femmes à la problématique du paludisme gestationnel initiée à travers les campagnes d'information, d'éducation et de communication (IEC) du PNLP, l'implication du personnel de santé dans la sensibilisation des femmes lors des consultations prénatales et la gratuité du TPI dans ces différents centres ont eu un impact sur l'adhésion des femmes enceintes au TPI à la SP en Côte d'Ivoire. Des taux inférieurs au nôtre ont été rapportés au Malawi (72%) [48].

L'analyse des facteurs sociodémographiques fait apparaître que l'âge constitue un déterminant majeur de l'adhésion au TPI. Nous avons, en effet, observé une amélioration de l'observance avec l'âge des femmes. Les femmes d'âge compris entre 18-40 observaient mieux le TPI (76%). Cependant la

différence n'était pas statistiquement significative. Cela pourrait être lié à une meilleure prise de conscience des complications du paludisme au cours de la grossesse.

Le taux de bonne observance était de 80%, 77%, 70,6% respectivement chez les primigestes, secondigestes et multigestigestes. Aucune relation significative n'était associée à la gestité. Une étude au Burkina a montré que les multigestes (68,1%) et les secondigestes (54,1%) avaient une meilleure observance par rapport aux primigestes (44,3%).[96]

### **5- Infestation plasmodiale.**

Parmi les 197 femmes, 32 étaient infestées au niveau du sang placentaire soit un indice plasmodique de 16,2% et 7 étaient infestées au niveau du cordon soit un indice plasmodique de 3,5%. La fréquence obtenue était supérieure à celle observée au Burkina-Faso où une étude réalisée en milieu urbain avait rapporté un indice plasmodique de 4,7% au niveau placentaire [51] et un indice plasmodique de 0, 5% au niveau du cordon [51]. Diallo au Mali trouvait en 2004 des taux de 8,5% et 2,4% [43] et Hommerich au Ghana en 2006 des taux de 15,3% et 1,2% [61]. Cette forte prévalence observée dans notre étude pourrait s'expliquer par le niveau d'endémicité et la recrudescence de la transmission palustre pendant la saison des pluies à San-Pedro.

Dans notre étude l'espèce la plus retrouvée était *Plasmodium falciparum* dans le sang placentaire (93,8%) et le sang du cordon (85,7%). Dans 98% des cas , *Plasmodium falciparum* était l'espèce la plus retrouvée dans le placenta lors d'une étude au Sénégal[79].

### **6-Relation entre la prise de TPI et l'infestation palustre**

Dans notre série, les femmes ayant pris au moins deux doses de TPI étaient moins infestées que celle ayant reçu moins de deux doses au niveau du placenta (36,3%) et du cordon (8,7%). Sur cette base, les résultats obtenus ont le

bénéfice de confirmer que le TPI à la SP est efficace en chimio prophylaxie anti palustre s'il est bien suivi chez la femme enceinte, comme cela avait été précédemment démontré par des études antérieures conduites en Côte d'Ivoire [103].

La thérapie intermittente à la SP est efficace et peut être utilisée comme une stratégie pratique pour la réduction du risque de l'infestation placentaire par *Plasmodium* en zone d'endémie palustre. Les mêmes conclusions ont été faites par des auteurs ailleurs en Afrique de l'ouest, notamment au Mali [39], au Bénin [62], au Nigeria [104], au Ghana [62] et d'autre part en Afrique de l'Est au Kenya [92] et au Malawi [90].

### **7-Relation gestité-infestation palustre**

Les primigestes et les secondigestes étaient les plus exposées au paludisme. Pour la plupart d'entre elles l'on observait une infestation palustre placentaire et une infestation au niveau du cordon. Toutefois, aucune relation significative n'a été établie entre le nombre de grossesses, le placenta et le cordon ( $p=0,283$ ). Nous avons également constaté que ces deux groupes de femmes même sous TPI à la SP demeurent les plus exposées au paludisme (75 %). Cela s'expliquerait par le fait qu'au cours de la première grossesse les hématies s'agglutinent dans le placenta par la chondroïtine sulfate A et ignorent les anticorps dirigés contre les parasites expliquant ainsi la susceptibilité accrue des primigestes au paludisme [17]. Les mêmes tendances ont été observées au Burkina Faso [6] et au Bénin [62]. Les multigestes développent avec les grossesses antérieures une immunité protectrice contre l'infection palustre placentaire [95].

### **8-Relation infestation placentaire et infestation du cordon**

La présence de parasitémie placentaire semble être le principal indicateur parasitologique et le plus approprié pour évaluer les stratégies de prévention. Notre étude a montré une infestation plus élevée au niveau du placenta (16,2) par rapport au cordon (3,5%). Ceci s'expliquerait par le fait que le placenta constitue une zone de séquestration des parasites ce qui empêcherait le passage de nombreux parasites vers le cordon [35,91]. Une étude comparable au Gabon en 2010 a montré une infestation placentaire de 53,6% et de 18,2% au niveau du cordon ombilical [18].

### **9- Relation infestation placentaire- cordon et prise de TPI**

L'infestation plasmodiale du placenta et du cordon à la fois était en relation avec la prise de TPI. Nous avons constaté que 100% des femmes qui avaient pris moins de deux doses étaient toutes infestées aussi bien niveau du sang placentaire que du sang de cordon.

# CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

## **CONCLUSION**

Cette étude a rapporté des prévalences relativement élevées de portage de *plasmodium* chez les femmes enceintes (16,2%), ce qui représente un risque pour le fœtus (3,5%). Une faible infestation a été observée chez les femmes ayant pris au moins deux doses de TPI. L'utilisation du TPI a eu donc une influence sur le portage de plasmodium au niveau du placenta et du cordon. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité moléculaire de la sulfadoxine-pyriméthamine en vue dans le cas échéant de proposer d'autres alternatives (molécules) pour une protection optimale de la femme enceinte. Cependant la faible fréquence d'infestation palustre placentaire chez les gestantes ayant bien observé, le traitement démontre de l'efficacité du TPI pendant la grossesse. Le TPI/SP constitue donc une bonne alternative pour la prévention du paludisme chez la femme enceinte.

La SP, médicament moins coûteux et d'administration facile offre une meilleure protection contre l'infestation placentaire, l'anémie, le faible poids de naissance, la morbidité et la mortalité de la mère et du nouveau-né.

L'efficacité d'un tel programme de prévention, dépend cependant dans une grande mesure, de l'organisation adéquate de la prise en charge, aboutissant à une prescription et à une observance satisfaisante de la chimioprophylaxie antipaludique durant la grossesse et également à un renforcement des moyens de lutte existants en attendant la mise à disposition d'un vaccin efficace. Une mauvaise administration pourrait tourner cour avec l'apparition de la résistance parasitologique. Cette résistance pourrait croître rapidement et compromettre cette chimioprophylaxie.



## RECOMMANDATIONS

### ➤ **Aux autorités politiques et sanitaires de Côte D'Ivoire.**

- Faciliter l'accessibilité géographique ainsi que la gratuité de la SP dans le cadre des consultations prénatales ;
- Doter les centres de santé en support d'information et d'éducation des populations sur la prévention du paludisme maternel ;
- Encourager les femmes enceintes à se rendre en consultation devant tout cas de fièvre ;
- Faire la promotion du TPI à travers des campagnes d'information et de sensibilisation.

### ➤ **Aux agents de santé**

- Toujours prescrire le TPI/SP pour la prévention du paludisme maternel ;
- Veiller à l'observance du traitement.

### ➤ **A la communauté**

- Adhérer à la stratégie de prévention du paludisme maternel par le TPI/SP ;
- Fréquenter les consultations prénatales pour les femmes enceintes ;
- Utiliser les moustiquaires imprégnées d'insecticides ;
- Prendre les trois doses de TPI pendant la grossesse.

# REFERENCES

**1-Asse K .**

Paludisme congénital à Bouaké.

J Afr Pediatr Genet Med 2017 .N°1; 22-37

**2. Assi B.**

Inland valley rice production systems and malaria infection and disease in the forest region of western Cote d'Ivoire.

Malar J, 2013 ,10; 12 (1):233)

**3. Aubry P.**

Paludisme. Actualités 2006. (Consulté le 05/03/2018).

<<http://www.medicine tropicale.free.fr/cours/paludisme :html>. Juillet 2007>.

**4. Aubry P**

Paludisme.Actualités 2008(mise à jour le 2/12/18)

[www.medicine tropicale .com](http://www.medicine tropicale .com)

**5. Ayele D.G., Zewotir T.T., Mwambi H.G.**

Prévalence et facteurs de risque du paludisme en Ethiopie.

*Malar J. 2012 ; 11 : 195.*

**6. Bamba S., Séré A., Nikiéma R., Halidou T., et al**

Traitement préventif intermittent à la sulfadoxine –pyriméthamine du paludisme chez les femmes enceintes : efficacité et observance dans deux hôpitaux urbains du Burkina Faso.

*Pan African Medical Journal*, 2013, 14: 105-113

**7. Barder B., William T., Griqq M., et al.**

Limitations of microscopy to differentiate plasmodium species in a region co-endemic for *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* and *Plasmodium knowlesi*.

*Malar J. 2013 ; 12 : 8*

**8. Barker R.H., Banchongaksorn T., Courval J.M., et al.**

*Plasmodium falciparum* et *P.vivax*: facteurs affectant la sensibilité et la spécificité du diagnostic du paludisme basé sur la PCR.

*Exp Parasitol. 1994 ; 79 : 41-49.*

**9. Baudon D.**

Les faciès épidémiologiques des paludismes en Afrique Sub-saharienne : conséquences pour la lutte antipaludique.

*Sci. Med. Afr. 2010 ; 2 (1) : 141-145*

**10. Beauvais B., Derouin F., Lariviere M.**

Parasitologie Médicale.

*Paris : Ellipses, 1987. P 18-34.*

**11. Bergal S., Nores J., Rosenheim M.**

Paludisme.

*Paris : Edition Spéciale, 1987. P 11-42.*

**12. Bosse K. D.**

Evaluation du « BERI COS PHARM MALARIA pLDH » test rapide pour le diagnostic biologique du paludisme à Abidjan.

*Th. Pharm.: Abidjan. Univ Cocody, 2008, 1309, 133p.*

**13. Botolahy Z., Randriambelomanana J., Imbara E., et al**

Aspect of *Plasmodium falciparum* malaria during pregnancy according to observed cases at the teaching hospital of Toamasina Madagascar.

*Revue d'Anesthésie-Réanimation et de Médecine d'Urgence, 2011,3(1): 23-26*

**14. Bouchaud O., Doumbo O., Gaye O., et al.**

Mémento thérapeutique du Paludisme en Afrique. 1<sup>ère</sup> éd.

*Paris : Doin, 2008. 124p.*

**15. Boudin C., Baudon D., Devoucoux R.**

Immunologie du paludisme : les relations hôte-parasite dans l'infection paludéenne.

*O.R.S.T.O.M. Fonds Documentaires. 1987; 15 (174) : 91-92.*

**16. Bouree P., Taugoudeau Ph., Vang A.**

Le paludisme.

*Paris : Ed. Dopamine, 1993. 40p.*

**17-Bourée P.,Francine B.,Couzigou C**

Paludisme et grossesse

Revue francophone des laboratoires.2008 ; 402 :63-70

**18. Bouyou Akotet M.K.**

Comparaison des performances diagnostiques de deux techniques de PCR pour la détection de l'infection à *Plasmodium falciparum* chez la parturiente à Libreville.

Médecine d'Afrique Noire, 2010, Vol 57 : 65-70.

**19. Bouyou-Akotet MK., Nzeng-Afene S., Ngoungou E et al.**

Burden of malaria at the time of TPI/SP implementation in Gabon.

American journal of Tropical medicine and hygiene, 2010; 82:202-209

**20. Bricaire F., Danis M., Gentilini M.**

Paludisme et grossesse.

*Cahier Santé. 1993; 3 (4): 289-292.*

**21. Browne E.N.**

Malariometric update for the rainforest and savanna of Ashanti region, Ghana.

*Ann. Trop. Med. Parasitol. 2000 ; 94 : 15–22.*

**22. Bruneel F., Gachot B., Wolf M., et al.**

Fièvre bilieuse hémoglobinurique.

*Presse Med. 2002 ; 31(28) : 1329-1334.*

**23. Bryskier A., Labro Mt., Curd,et al.**

Paludisme et médicaments.

*Paris : Arnette, 1988. 272p.*

**24. Center for Disease Control and Prevention. Atlanta.**

Cycle évolutif du *Plasmodium*. (Consulté le 13/05/2018).

<<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>>

**25. Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme. Ouagadougou.**

Identification des espèces plasmodiales par PCR nichée. (Consulté le 02/05/2017).

[www.beep.ird.fr](http://www.beep.ird.fr) >assoc>M11918.dir

**26. Chakour M., Koeck J., Chadli M., et al.**

Diagnostic biologique rapide en contexte épidémiologique : état des lieux et perspectives.

*Médecine et Maladies Infectieuses*. 2003, 33 : 396-412

**27. Charmot G., Coulaud J.P.**

Paludisme.

*Cahier Santé*. 1993 ; 3 : 211-238.

**28. Charmot G., Rhodihain F.**

La chimiothérapie à *Plasmodium falciparum* ; analyse des facteurs d'apparition et d'extension.

*Méd trop*. 1982 ; 42 (4) : 417-426.

**29. Chiabi A., Lendem I., Kobela M., et al**

Incidence of congenital malaria in two neonatology units in Yaoundé, Cameroon. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 2012 ,25 :301-308.

**30. Corredor V., Enea V.**

Les petites isoformes de l'ARN de la sous-unité ribosomale dans *Plasmodium cynomolgi*.

*La génétique*. 1994 ; 136 : 857-865.

**31. Côte d'Ivoire : Ministère de la Santé Publique.**

Arrêté N° 109/CAB/MSLS du 14 Juillet 2014 modifiant l'arrêté 144/MSHP/CAB du 23 septembre 2010 portant institution d'un schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme en Côte d'Ivoire.

**32. Côte d'Ivoire. Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique.**

Plan Stratégique de Lutte contre le Paludisme 2016-2020.

**33. Côte d'Ivoire. Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique.**

*Rapport d'activités 2018. Abidjan : PNLP, 2018.*

**34 .Côte d'Ivoire. Ministère de la Santé et de la Lutte contre le SIDA.**

Directives nationales de prise en charge du paludisme ; version mai 2013.

*Abidjan : PNLP, 2013. P 12-13 ; 22-24.*

**35. Cot M.**

Maternally transmitted antibodies to pregnancy associated variant antigens on the surface of erythrocytes infected with *Plasmodium falciparum*: relation to child susceptibility to malaria.

American journal of epidemiology, 2003, 157(3):203

**36-Coulibaly S., Gies S., Alexandro D**

Malaria burden among pregnant women living in the rural district of Boromo, Burkina Faso

American journal of tropical and hygiene, 2007; 77: 56-60

**37. Cox F**

History of human parasitology.

*Clin. Microbial Rev.* 2001 ; 15 (4): 594-612.

**38. Daubrey-Potey T.H., Die-Kacou H., Kamagate M., et al.**

Fièvre bilieuse hémoglobinoïdique au cours du traitement antipaludique à Abidjan: à propos de 41 cas.

*Bull Soc PatholExot.* 2004 ; 97(5) : 325-328.

**39-Debe S**

Fardeau du paludisme chez la femme enceinte en CPN quatre ans après l'application de la stratégie de TPI/SP dans le district sanitaire de Sapone, Burkina Faso

Thèse de médecine 2011, n°92, p92

**40. De Monbrison F., Angei C., Staal A., et al.**

Simultaneous identification of the four human *Plasmodium* species and quantification of *Plasmodium* DNA load in human blood by real-time polymerase chain reaction.

*Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2003 ; 97 : 387-390.

**41. Diagnostic du Paludisme.**

Le Diagnostic du paludisme. (Consulté le 30/05/18).

<<http://www.royal.perth.hospitalpalu.fr/>>.

**42. Diakité O.S., Kayentao K., Traoré B.T., et al**

Superiority of 3 over 2 doses of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for the prevention of malaria during pregnancy in Mali: a randomized controlled trial.

*Clinical Infectious Diseases*, 2011,53(3):215-223.

**43- Diallo M., Dabo C., Saye R., et al**

Essai clinique randomisé de deux schémas de prévention contre le paludisme au cours de la grossesse à Falade (Mali)

*Medecine tropicale* 2007,67 :477-480

**44. Diouf N., Faye P.M., Ba I.D., et al**

Prévalence du paludisme congénital infestation à *Plasmodium falciparum* au Centre Hospitalier Régional de Ziguinchor/Sénégal.

*Revue CAMES SANTE*, 2015, 3(1): 67-70

**45.Djaman A.J., Abouanou S., Basco L.,et al**

Limits of the efficacy of chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine in Northern Abidjan (Cote d'Ivoire): *Combined in vivo and in vitro studies*.

*Cahier santé*, 2010 ,14 (4):205-209.



**46. Djaman J.A., Kauffy P.C., Yavo W., et al**

Evaluation *invivo* de l'efficacité thérapeutique de l'association sulfadoxine-pyriméthamine au cours du paludisme non compliqué chez les enfants de Yopougon (Abidjan, Côte d'Ivoire).

*Bulletin Société Pathologie Exotique*, 2004 ,97(3) :180-182

**47. Djaman JA.**

Evaluation de la chimiorésistance de *Plasmodium* à différents antipaludiques (Chloroquine, quinine, sulfadoxine-pyriméthamine) et profil génétique des isolats correspondants dans la région d'Abidjan (Côte d'Ivoire). 174p.

**48.Dondorp A.M., Fairhust M.R., Slutsker L., et al.**

The threat of artemisinin-resistant malaria.

*N Engl J Med*. 2011 ; 365 (12) : 1073-1075.

**49. Dondorp A.M., Nosten F., Yi P., et al.**

Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria.

*N Engl Med*. 2009 ; 361 (5) : 455-467.

**50. Etapes de la PCR.**

Les différentes étapes de la PCR. (Consulté le 23/04/17).

[http://srvimg0.weezblog.com/small/pcr2\\_1265412915.png](http://srvimg0.weezblog.com/small/pcr2_1265412915.png).

**51. Famanta A., Diakite M., Diawara S.I.,et al**

Prévalence du paludisme maternel, placentaire et du petit poids de naissance au cours du travail d'accouchement et en post-partum en milieu périurbain à Bamako (Mali).

*Santé*, 2011, 21 (8): 3-7.

**52. Feng J.**

Decreasing burden of malaria in pregnancy in Malawian women and its relationship to use of intermittent preventive therapy on bed nets plosone.

*Cahier santé*, 2010 ;5, 105-204

**53. Gentilini M., Danis M., Mouchet J**

Généralités. In : Paludisme.

Paris : Ellipses, 1991. P 13-16.

**54. Gentilini M.**

Maladies parasitaires : paludisme. 5è éd., 2è tir actualisé.

Paris : Flammarion Méd. Sciences, 1995. P 91-122.

**55. Gentilini M., Duflo B.**

Maladies parasitaires : paludisme. 4è éd.

Paris : Flammarion Med. Sciences, 1986. P 81-144.

**56. Gentilini M., Nozais J-P.**

Historique du paludisme. In : Danis M. Paludisme. 5è ed

Paris : Ellipses, 1991. P 17-21.

**57. Golvan Y. J.**

Paludisme. 4ème éd.

Paris : Flammarion Med. Sciences, 1993. P 239-275.

**58. Gualde N.**

L'épidémie et la démorésilience : la résistance des populations aux épidémies.

Paris : Ed. L'Harmattan, 2011 ; P 108.

**59. Haidara M.**

Paludisme et grossesse dans le service de gyneco-obstétrique de l'hôpital Gabriel Toure-These medicine, Bamako, 2000, n84;121pp.

**60. Hanscheid T., Grobusch M.**

How useful is PCR in the diagnosis of malaria?

*Trends in Parasitology*. 2002; 18: 395-398.

**61. Hommerich L., Von-Oertzen C., Bedu-Addo G., et al**

Decline of placental malaria in southern Ghana after the implementation of intermittent preventive treatment in pregnancy.

*Malaria Journal*, 2007,6: 144-150.

**62. Huynh B.T., Fievet N., Briand V., et al**

Consequences of gestational malaria on birth weight: finding the best timeframe for intermittent preventive treatment administration. *PLoS One*, 2012 7(4):e35342.

**63. (INS), 2014**– Côte d'Ivoire, RGPH, 2p.

**64. Janssens P.G.**

Le procès du paludisme.

*J. Trop. Med. Hyg.* 1974 ; 77s : 39-46.

**65. Kettle D.S.**

Medical and veterinary entomology. 2ème éd.

*Wallingford : CAB International*, 1995. 725p.

**66. Kimura M., Kaneko O.**

Identification of the four species of human malaria parasites by nested PCR that targets variant sequences in the small subunit rRNA gene.

*Parasitol Int* 1997 ; 46 : 91-95.

**67. Koffi-Bikpo C.Y**

Permanence, mutation et/ou évolution des territoires. Côte d'Ivoire, 50 ans d'indépendance, Paris: Ed. Le Harmattan, 2012,158p.

**68. Kouassi K.G.**

Analyse technique et socio-économique de l'exploitation agricole de M. Djato Institut Emmanuel à Emmanuel-Bango (département de San Pedro).

Mémoire Ingénieur Agronomie, ESA INPHB, Yamoussoukro, 2010, 57p.

**69. Link L., Bart A., Verhaar N.**

Molecular detection of *Plasmodium knowlesi* in a dutch traveler by real-time PCR.

*J Clin Microb.* 2012 ; 50 (7) : 2523-2524.

**70. Louis F. J.**

Problème de diagnostic de l'accès palustre.

*Malaria*. 1997 ; (7) : 24-28.

**71. Maiga H.**

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

These de medecine, Bamako 2002, n°123.

**72. Maktar N., Laty G., Rokhaya S**

Substantial asymptomatic submicroscopic plasmodium carriage during dry season low transmission areas in Senegal: implications for malaria control and elimination

Plos One ,12(8), e0182189, 2017

**73. Martinez-Salazar E., Tobon-Castano A., Blair S.**

Malaria en humanos por infección natural con *Plasmodium knowlesi*.

*Boimédica*. 2012 ; 32 (Suppl. 1) : 121-130.

**74. Mccutchan T., De La Cruz V., Lal A., et al.**

Séquences primaires de deux petits gènes d'ARN ribosomiaux de sous-unités de *Plasmodium falciparum*.

*Mol Biochem Parasitol*. 1988; 28: 63-68.

**75. McKenzie F., Bossert W.**

*Multispecies Plasmodium infections of humans*.

*J. Parasitol*. 1999; 85: 12–18.

**76. Menard D., Chaner Benedet C.**

Whole genome sequencing of field isolates reveals a common duplication of the Duffy binding protein gene in Malagasy *Plasmodium vivax* strains.

*PlosNegl Trop Dis*. 2013 ; 7(11) : e2489.

**77. Mouchet J., Robert V., Ace P.**

Le défi de la lutte contre le paludisme en Afrique tropicale : place et limite de la lutte antivectorielle.

*Cahier Santé. 1991 ; 1 : 227-288.*

**78. Nau A., Cordier P., Pouliquen G.**

L'accès palustre: diagnostic-critères de gravité prise en charge initiale.

*Urgences. 2011 ; 40 : 443-453.*

**78-Ndao C., Ndiaye D., Gaye A et al**

Infection du placenta par *plasmodium falciparum* en zone urbaine au Sénégal

*Bull Soc Pathol Exot, 2003, 96,3, 161-164*

**79. Noedl H., SE Y., Schaecher K., et al.**

Evidence of artémisinine resistant malaria in western Cambodia.

*N Engl J. 2008 ; 359 : 2619-2620.*

**80. OMS. Genève.**

Centre des médias. Décembre 2014. (Consulté le 02/02/2017).

[<www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/>](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/).

**81. OMS. Genève.**

Classification de la réponse thérapeutique ; Test in vivo de 28 jours.

WHO/CDS/EPH/2002.17. WHO/CDS/RBM/2002.39.

*Genève: OMS, 2002.*

**82. OMS. Genève.**

Evaluation et surveillance de l'efficacité des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué.

*Genève : OMS, 2003. P 1-67.*

**83. OMS. Genève.**

Le rapport sur le paludisme en Afrique.

*Genève : OMS, 2003. 38p.*

**84. OMS. Genève.**

Maîtrise de la résistance à l'artémisinine. (Consulté le 24/12/2017).

[<www.who.int/malaria/areas/drug\\_resistance/containement/fr/>.](http://www.who.int/malaria/areas/drug_resistance/containement/fr/)

**85. OMS.Genève.**

Rapport 2014 sur le paludisme dans le monde, points essentiels 1p. (Consulté le 08/08/2017).

[<www.who.int/malaria/.../world...2014/wmr-2014-points-essentiels.pdf>.](http://www.who.int/malaria/.../world...2014/wmr-2014-points-essentiels.pdf)

**86. OMS. Genève.**

Planches pour le diagnostic du paludisme chez l'homme. Programmes d'action antipaludique.

*Genève : OMS, 1985. P 1-4.*

**87. OMS. Genève.**

Pays et territoires affectés par le paludisme en 2010.

*Genève : OMS, 2012.*

**88. Pradines B., Dormoi J., Briolant S., et al.**

La résistance aux anti-infectieux : la résistance aux antipaludiques.

*Revue Francophone des Laboratoires. 2010 ; 422 : 51-62.*

**89. R.E., Sattabongkot J., Promstaporm S., et al.**

Comparison of PCR and microscopy for the detection of asymptomatic malaria in a *Plasmodium Coleman falciparum/vivax* endemic area in Thailand.

*Malar J. 2006 ; 5 : 121*

**90. S.J, Chaluluka E., KanjalaM., et al**

Intermittent sulfadoxine-pyrimethamine in pregnancy: effectiveness against malaria morbidity in Blantyre, Malawi, in 1997-99. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 94 (5): 549-553.

**91. Rogerson S.J, Hvind L, Duffy P.**

Malaria in pregnancy pathogenesis and immunity the lancet infections diseases.2007 Feb; 7 (2):105-107

**92. Rogier C., Henry M.C., Trape J.F.**

Evaluation épidémiologique du paludisme en zone d'endémies.

*Med. Trop.* 2009; 69: 123-142.

**93. Rosenthal P.J.**

How do we best diagnose malaria in Africa?

*Am. J. Med. Hyg.* 2012; 86 (2): 192-193.

**94. Royal Perth Hospital. Perth.**

Malaria : Historique. (Consulté le 25/05/18).

<[www.rph.wa.gov.au/malaria/french/historique.html](http://www.rph.wa.gov.au/malaria/french/historique.html)>.

**95. Ruth E.L**

Malaria in Pregnancy: A Literature Review. *The Journal of Midwifery and Women's Health*, 2008, **53** (3): 24-26

**96-Sanata B., Sere A., Nikiema R et al**

Traitement préventif à la sulfadoxine pyriméthamine chez les femmes enceintes : efficacité et observance dans deux hopitaux du Burkina Faso

*Pan Afr Med J.* 2013; 14 :105

**97-Sere A., Nikiema R**

Etude de l'observance de l'efficacité du TPI du paludisme à la SP chez la femme à l'accouchement au CHU-YO de Ouagadougou

These medecine 2010.N° 13 :85p

**98. Siala A., Ben Abdallah R., Bouratbine A., et al.**

Actualité du diagnostic biologique du paludisme.

*Revue Tunisienne d'Infectiologie.* 2010, Vol 4 : 5-9.

**99. Sirima S.B., Cotte A.H., Konaté A., et al**

Malaria prevention during pregnancy: Assessing the disease burden one year after implementing a program of intermittent preventive treatment in koupéla district, Burkina Faso.

*American Journal Tropical Medicine Hygiene*, 2006, 75 (2): 205-211.

**100-Sirima B., Sawadogo R., Moran A et al**

Failure of a chloroquine chemoprophylaxis program to adequately prevent malaria during pregnancy Koupéla district

Clinical and infections disease, 2003; Coulibaly S 36:374- 382p

**101. Subbarao S.K.**

*Plasmodium knowlesi*: from macaque monkeys to humans in south-east Asia and the risk of its spread in India.

*J Parasit. Dis.*: 2011 ; 35 (2) : 87-93.

**102. Ta Th., Hisam S., Lanza M., et al.**

First case of a naturally acquired human infection with *Plasmodium cynomolgi*.

*Malar J.* 2014 ; 13 : 68.

**103.Toure O.A., Penali L.K., Coulibaly M.A., et al**

Comparative efficacy of uncontrolled and controlled intermittent preventive treatment during pregnancy (IPTp) with combined use of LLTNs in high resistance area to sulfadoxinepyrimethamine in Côte d'Ivoire.

*Infection and Drug Resistance*, 2012,5: 53-63.

**104. Tukur I.U., Thacher T.D., Sagay A.S., et al**

A comparison of sulfadoxine-pyrimethamine with chloroquine and pyrimethamine for prevention of malaria in pregnant Nigerian women.

*American Journal Tropical Medecine Hygiene*, 2000 ,76(6):1019-102

**105. Tao Zy, Zhou Hy, Xia H., et al.**

Adaptation d'une technique d'amplification isotherme à médiation par boucle visualisée pour la détection sur le terrain de l'infection à *Plasmodium vivax*.

*Vecteurs de parasite.* 2011 ; 4 : 115.

**106. Touze J. E., Charmot G.**

Le paludisme à *Plasmodium falciparum*: situation actuelle et perspectives.

*Cahier Santé.* 1993 ; 3 (4) : 217-219.

Mis en forme : Police :Non Gras,  
Couleur de police : Automatique

Mis en forme : Police :Couleur de  
police : Automatique

Mis en forme : Police :Non Gras,  
Couleur de police : Automatique



**107. Université Médicale Virtuelle Francophone.**

Le paludisme 2011 ; 25p. (Consulté le 01/02/2015).

<[http://www.fmp-usmba.ac.ma/umvf/UMVFmiroir/campus\\_numeriques/campusparasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf](http://www.fmp-usmba.ac.ma/umvf/UMVFmiroir/campus_numeriques/campusparasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf)>.

**108. WHO. Geneva.**

Roll Back Malaria.

<<http://www.rollbackmalaria.org/fr/keyfacts.php>>.

**109. WHO, 2017**

Paludisme. Rapport sur le paludisme dans le monde, World Health Organization, Genève, 196p.

**110. Woldearegai T., Kremsner P., Kun J., et al.**

*Plasmodium vivax* malaria in Duffy-negative individuals from Ethiopia.

*Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2013 ; 107 (5) : 328-331.

**111. Wotodjo A.N.**

Etude du paludisme chez les adultes dans deux villages du Sénégal : Dielmo et N'Diop.

*Mém Master II Parasit : Dakar, Univ Cheikh Anta Diop, 2010, 39,11-12.*

**112. Yavo W., Ackra K. N., Menan E. I., et al.**

Comparative study of four techniques used in Ivory Coast for malaria's biological diagnosis.

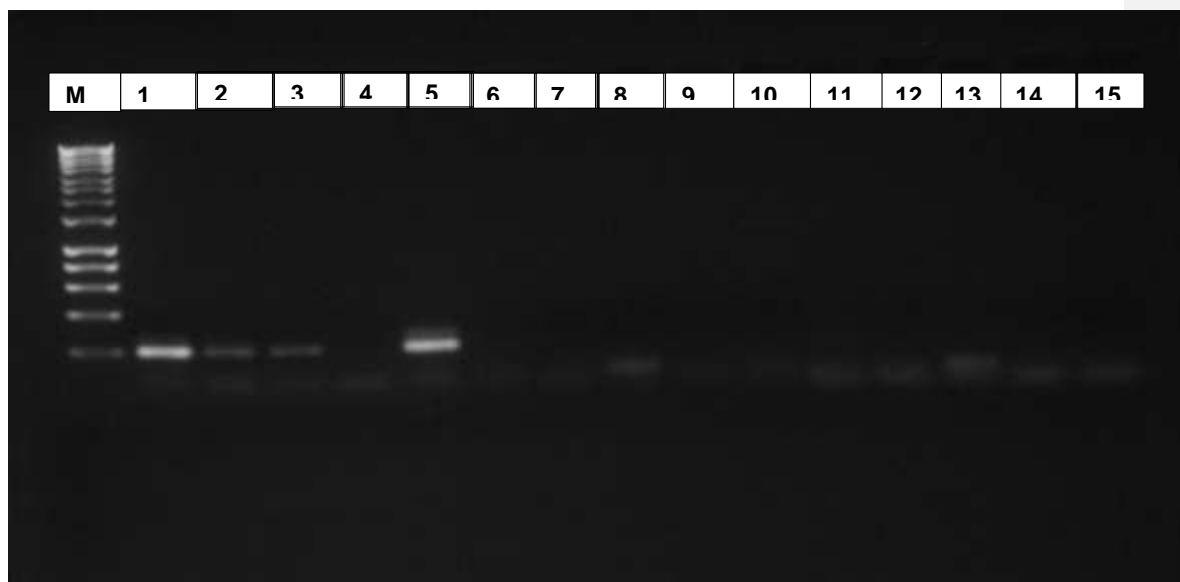
*Bull SocPatholExot.* 2002 ; 95 (4): 238-240.

**113. Yavo W., Konaté A., KassiF.K., Djohan V., et al**

Efficacy and Safety of Artesunate-Amodiaquine versus Artemether-Lumefantrine in the Treatment of Uncomplicated *Plasmodium falciparum* Malaria in Sentinel Sites across Côte d'Ivoire. *Malaria Research and Treatment* 2015: 8p, <<http://dx.doi.org/10.1155/2015/878132>>

# ANNEXES

**ANNEXE 1 :**  
**EXEMPLE DE SEPARATION SUR**  
**GEL D'AGAROSE**



### Exemple de séparation sur gel d'agarose

M : Marqueur de taille

1= Echantillon 1	9= Echantillon 9
2= Echantillon 2	10= Echantillon 10
3= Echantillon 3	11= Echantillon 11
4= Echantillon 4	12= Echantillon 12
5= Echantillon 5	13= Echantillon 13
6= Echantillon 6	14= Echantillon 14
7= Echantillon 7	15= Echantillon 15
8= Echantillon 8	16= Echantillon 16

L'apparition de bandes au niveau des puits des échantillons 1, 2,3 et 5 indiquent la présence de *Plasmodium falciparum*.

## **ANNEXE 2 : FICHE D'ENQUETE**

## **ANNEXE 3:**

### **FORMULAIRE DE CONSENTEMENT**

## **TABLE DES MATIERES**

LISTE DES ABREVIATIONS .....	XXVI
LISTE DES FIGURES.....	XXVII
LISTE DES TABLEAUX.....	XXVIII
INTRODUCTION.....	1
REVUE DE LA LITTERATURE SUR LE PALUDISME .....	4
I-DEFINITION ET HISTORIQUE.....	5
I-1- DEFINITION .....	5
I-2- HISTORIQUE.....	5
I-2-1- Au plan clinique.....	5
I-2-2- Au plan biologique.....	6
I-2-3- Au plan thérapeutique .....	7
II-EPIDEMIOLOGIE.....	8
II-1- AGENTS PATHOGENES.....	8
II-1-1- Taxonomie .....	8
II-1-2- Spécificités du plasmodium.....	9
II-2- AGENTS VECTEURS .....	22
II. 3. CYCLE EVOLUTIF DES PLASMODIES .....	24
II-3-1- Cycle asexué ou schizogonique.....	25
II-3-2- Cycle sexué ou sporogonique .....	26
II-4- MODES DE TRANSMISSION.....	29
II-5- REPARTITION GEOGRAPHIQUE .....	29
II-5-1- En Europe .....	29
II-5-2- En Amérique.....	30
II-5-3- En Océanie.....	30
II-5-4- En Asie .....	30

II-5-5- En Afrique .....	31
II-5-6- En Côte d'Ivoire .....	31
II-6- SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE .....	32
II-7- IMMUNITE DANS LE PALUDISME .....	33
II-7-1- Immunité naturelle ou innée .....	34
II-7-2- Immunité acquise ou prémunition .....	34
III-SIGNES CLINIQUES .....	35
III-1- ACCES PALUSTRE SIMPLE OU NON COMPLIQUE .....	35
III-2- ACCES PERNICIEUX OU PALUDISME GRAVE .....	35
III-3- PALUDISME ET GROSSESSE [109].....	37
IV-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME.....	38
IV-1- DIAGNOSTIC INDIRECT DE PRESOMPTION.....	38
IV-1-1- Hémogramme.....	38
IV-1-2- Examens biochimiques .....	38
IV-1-3- Examens sérologiques.....	39
IV-2- DIAGNOSTIC DIRECT DE CERTITUDE.....	39
IV-2-1- Goutte épaisse .....	40
IV-2-2- Frottis sanguin.....	40
IV-2-3- QBC test : Quantitative Buffy Coat .....	42
IV-2-4- Tests immunochromatographiques ou tests de diagnostic rapide .....	43
IV-2-5- Technique de PCR .....	43
V-POLITIQUE NATIONALE DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME .....	47
V-1- POLITIQUE DE PRISE EN CHARGE S'APPLIQUANT A TOUS LES NIVEAUX DE LA PYRAMIDE SANITAIRE.....	47
V-1-1- En cas de paludisme simple.....	47
V-1-2- En cas de paludisme grave .....	48
V-1-3- En cas de formes chroniques du paludisme.....	50



V-2- POLITIQUE DE PRISE EN CHARGE S'APPLIQUANT AU NIVEAU COMMUNAUTAIRE .....	50
V-3- POLITIQUE DE PREVENTION CHEZ LES GROUPES PARTICULIERS .....	51
V-3-1- Chez la femme enceinte .....	51
V-3-2- Chez les personnes transfusées.....	51
V-3-3- Chez les personnes venant des zones non impaludées .....	51
V-3-4- Chez tous les enfants .....	52
VI-PREVENTION .....	52
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE.....	53
I-PRESENTATION DE LA ZONE D'ETUDE.....	54
I-1- DONNEES GEOGRAPHIQUES.....	54
I-2-NIVEAU d'ASSAINISSEMENT ET STRUCTURES SOCIO-SANITAIRES .....	55
II-MATERIEL.....	56
II-1- PERIODE ET LIEU D'ÉTUDE .....	56
II-2- POPULATION D'ÉTUDE .....	56
I-3- MATERIEL ET REACTIFS DE LABORATOIRE .....	57
III-METHODES .....	59
III-1-TYPE D'ETUDE .....	59
III- 2- PRÉLÈVEMENT .....	59
III-3-ANALYSE MOLÉCULAIRE .....	60
III-3-1 Extraction de l'ADN par la méthode du chelex 100 .....	60
III-3-2 Amplification des séquences spécifiques des espèces plasmodiales par la PCR nichée.....	61
III-3-2-1- Préparation des solutions .....	63
III-3-3-Migration électrophorétique .....	66
III-3-4- Interprétation des résultats.....	67
IV-ANALYSES STATISTIQUES.....	69
V-CONSIDERATIONS ETHIQUES .....	69

TROISIEME PARTIE : RESULTATS ET DISCUSSION .....	70
I-RESULTATS.....	71
I-1- CARACTÉRISTIQUES SOCIODÉMOGRAPHIQUES DE LA POPULATION D'ÉTUDE.....	71
I-1-1-Age.....	71
I-1-2- Poids.....	72
I-1-3 -Profession.....	73
I-1-4-Niveau d'étude .....	74
I-1-5- Statut matrimonial.....	75
I-2-ANTÉCÉDENTS GYNÉCO-OBSTÉTRICAUX.....	75
I-2-1-Gestité .....	75
I-2-2- Parité .....	76
I-3-UTILISATION DES MOYENS DE PREVENTION CONTRE LE PALUDISME .....	76
I-4 PRISE DE TPI ET AGE .....	78
I-5-PRISE DE TPI ET GESTITE.....	79
I-6- PRISE DE TPI SELON LE NIVEAU D'ETUDE .....	79
I-7- RESULTAT DE LA PCR .....	80
I-8- INFLUENCE DE LA CHIMIO PROPHYLAXIE À LA SP SUR L'INFESTATION PLASMODIALE PLACENTAIRE ET L'INFESTATION DU CORDON .....	82
I-9- GESTITE - INFESTATION PALUSTRE PLACENTAIRE-INFESTATION DU CORDON .....	83
I-10- INFESTATION PLACENTAIRE ET INFESTATION DU SANG DU CORDON .....	84
II-DISCUSSION .....	86
CONCLUSION .....	92
RECOMMANDATIONS.....	93
REFERENCES.....	94
ANNEXES .....	110

## RESUME

### JUSTIFICATION

Le paludisme chez la femme enceinte constitue un problème majeur de santé publique par ses conséquences graves pour la mère et le nouveau-né. Conformément aux directives de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la Côte d'Ivoire a adopté un ensemble d'interventions pour lutter contre le paludisme chez la femme enceinte dont l'utilisation du Traitement Préventif Intermittent (TPI) utilisant la sulfadoxine-pyriméthamine. C'est ainsi que la présente étude transversale a été menée en vue de l'évaluation moléculaire de l'efficacité thérapeutique du TPI à la SP chez les femmes enceintes à San Pedro.

### MATERIELS ET METHODES

Une étude transversale a été réalisée auprès des parturientes ayant été reçues dans les maternités de San-Pedro. A l'accouchement, le sang placentaire et le sang de cordon ont été prélevés systématiquement. Des confettis ont été confectionnés pour la réalisation d'une PCR nichée à l'aide de couples d'amorces spécifiques de chaque espèce.

### RESULTAT

Au total, 197 femmes ont été incluses avec un âge moyen de 27,03 ans. Les taux de couverture du TPI à la Sulfadoxine- Pyriméthamine et des MILDA ont été respectivement de 93,5% et 54,5%. Les taux d'infestation placentaire et du cordon ont été respectivement de 16,2 % pour le placenta et 3,5% dans le sang de cordon. Les femmes ayant pris au moins deux doses de TPI étaient moins infestées (14,3%) que celle ayant pris une dose. Au niveau du sang de cordon les femmes n'ayant pas pris de dose de TPI étaient les plus infestées (16,7%). Une relation significative a été établie entre le nombre de doses de TPI et l'infestation du sang de cordon ( $p=0,029$ ). Le taux global de bonne observance a été de 74,6%.

**CONCLUSION:** La SP demeure efficace et peut être utilisé chez la femme enceinte dans la prévention contre le paludisme

**MOTS CLES:** Paludisme, Traitement Préventif Intermittent, Sulfadoxine-Pyriméthamine, Gestantes, San-Pedro (Cote d'Ivoire)

---