

UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE (PARIS VI)

INSTITUT SANTE ET DEVELOPPEMENT

DIPLOME D'ETUDES APPROFONDIES

SANTE PUBLIQUE ET PAYS EN VOIE DE DEVELOPPEMENT

1999 - 2000

Professeur Gilles BRUCKER

**EXPRESSION ET FACTEURS DE RISQUE DU PALUDISME
CHEZ LA FEMME ENCEINTE, EN ZONE RURALE AU SENEGAL**

Présenté par Jean Louis NDIAYE

Directeur de mémoire : Jean-Yves Le HESRAN

Mémoire soutenu le 04 Septembre 2000

REMERCIEMENTS

Mes remerciements sont adressés :

A mes parents

A mes amis

A Mr Jean-Yves Le Hesran pour m'avoir accueilli dans ce laboratoire et guidé mes premiers pas dans la recherche,

A Nadine Fievet et Cheikh Tidiane Ndao pour leur soutien et leur grande disponibilité,

A toute l'équipe du laboratoire IRD de Dakar : Cheikh Sokhna, Jean Aliana, El hadj Ndour, Paul Senghor, Louis Barboza, Farba Faye, Fatou Fall, Nafi Mbengue, Fatou Ndiaye, El Hadj Ba, Fambaye Ba, Omar Niang, Pape Ndiaye, Gora Ndiaye, Hubert Bassenc, Rene Biagui, Hilaire Bouganali, Mamadou Ngom, Robert Senghor, Ibrahima Diouf, Hampaté Ba,

A notre équipe sur le terrain : Pape Ndao, Maimouna Diallo, Ibou Cissé, Amy Diouf, Fadjéne Ndiaye,

A toutes les femmes de la zone de Niakhar.

RESUME

Les femmes enceintes constituent un groupe à risque pour le paludisme. Le contrôle et la prévention du paludisme pendant la grossesse reposent avant tout sur la chimioprophylaxie. En raison du développement de la chloroquino-résistance, de nombreuses études ont été réalisées ces dernières années afin d'élaborer des stratégies prophylactiques et thérapeutiques appropriées à cette population. Ces études ont démontré que les primigestes constituaient particulièrement un groupe à risque qu'il convenait de protéger en priorité.

Nous avons mené une étude dans la zone de Niakhar à 150 km au sud-est de Dakar dans le village de Toucar de janvier 1998 à janvier 2000. Les objectifs de cette étude étaient de décrire les aspects épidémiologiques du paludisme au cours de la grossesse et à l'accouchement en milieu rural par la mesure 1) de la prévalence de l'infection palustre asymptomatique et des accès palustres pendant la grossesse 2) de la prévalence de l'infection palustre à l'accouchement, 3) de la mesure de la prévalence palustre placentaire et de sa liaison avec l'infection de la mère, 4) des variations de ces prévalences suivant la saison, le rang de gestation, l'âge de la femme.

Avec leur consentement nous avons suivi 189 femmes âgées de 17 à 45 ans pendant leur grossesse. Leur gestité était comprise entre 1 et 12.

Au terme de notre étude nous avons noté que les primigestes ont présenté plus fréquemment des infections palustres dans le sang circulant pendant la grossesse, à l'accouchement et dans le placenta avec des taux de prévalence à 29,5 %, 18,7 %, et 43,4 % respectivement. Nous avons observé d'une part une influence saisonnière très marquée en rapport avec les pics de transmission dans la zone de Niakhar et d'autre part et une faible observance de la chimioprophylaxie objectivée par un test urinaire. La survenue de faibles poids de naissance a été plus fréquemment associée à une infestation placentaire. Très peu de cas d'accès palustres ont été détectés durant nos deux années de suivi chez la femme enceinte.

Notre étude confirme que malgré les politiques de chimioprophylaxie menées par l'OMS et le programme national de lutte contre le paludisme (PNLP), le paludisme chez la femme enceinte reste un grave problème de santé publique pour la mère et le nouveau né en milieu rural au Sénégal. Il sera nécessaire de continuer ce travail par des études spécifiques afin de déterminer les obstacles à l'efficacité de cette chimioprophylaxie en collaboration avec le PNLP et le nouveau programme mondial de l'OMS « Faire Reculer le Paludisme ».

Mots clés : paludisme, grossesse, zone rurale, prophylaxie

SOMMAIRE

I - INTRODUCTION	2
A - PALUDISME ET GROSSESSE	2
1. Aspects épidémiologiques	2
2. Conséquences du paludisme durant la grossesse	4
2. 1. Chez la mère	4
2. 2. Sur le placenta	5
2. 3. Chez le fœtus	5
2. 3. 1. Avortements	
2. 3. 2. Retard de croissance intra utérin	
2. 3. 3. Réduction du poids de naissance	
2. 3. 4. Paludisme congénital	
3. Aspects immunologiques	6
4. Aspects thérapeutiques	7
4. 1. Traitement du paludisme aigu sans complications pendant la grossesse	
4. 2. Chimio prophylaxie	
B - PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS	10
II - POPULATIONS ET METHODES	11
A - ZONE D'ETUDE	11
1. Données humaines	11
1. 1. Mortalité	
1. 2. La fécondité	
2. Données climatiques	12
3. Le Paludisme dans la Zone	12
4. Le cadre de l'étude : le village de Toucar	13
B - METHODES	13
1. Critères d'inclusion	13
2. Période d'étude	13
3. Déroulement de l'enquête	13
3. 1. A l'inclusion	
3. 2. Le suivi	
3. 3. A l'accouchement	
4. Examens parasitologiques.	14
4. 1 Gouttes épaisses au niveau du sang périphérique maternel	
4. 2 Gouttes épaisses à partir du sang du cordon ombilical	
4. 3 Appositions placentaires	
4. 4. Technique	
4. 5. Lecture	
5. Test urinaire	15
6. Exploitation des données	15

III – RESULTATS	16
A – CARACTERISTIQUES GENERALES DE NOTRE POPULATION D'ETUDE	16
B – PALUDISME PENDANT LA GROSSESSE	16
1. Infection Palustre	17
1. 1. Prévalence du paludisme en fonction de l'âge	
1. 2. Prévalence du paludisme en fonction de la gestité	
1. 3. Prévalence du paludisme en fonction de la saison	
2. Accès palustres pendant la grossesse	19
C - PALUDISME À L'ACCOUCHEMENT	19
1. Chez la mère	19
1. 1. En fonction de l'âge	
1. 2. En fonction de la gestité	
1. 3. En fonction des saisons	
2. Dans le placenta	21
2. 1. En fonction de l'âge de la mère	
2. 2. En fonction de la gestite	
2. 3. Prévalence en fonction de la saison	
3. Corrélation entre l'infection placentaire et de la mère à l'accouchement	22
D – CONSÉQUENCES CHEZ L'ENFANT	23
1. Poids de naissance	23
2. Au niveau du cordon ombilical	23
E – CHLOROQUINURIE	24
IV – DISCUSSION	25
1. Notre échantillon	25
2. Paludisme pendant la grossesse	26
2. 1. Paludisme asymptomatique	
2. 2. Accès palustre simples et graves	
3. Paludisme à l'accouchement	27
3. 1. Chez la mère	
3. 2. Chez le nouveau né	
4. Facteurs de risques	30
V – CONCLUSION	31
VI – BIBLIOGRAPHIE	33

AVANT PROPOS

Le paludisme demeure l'une des endémies parasitaires les plus fréquentes et les plus graves dans les pays en développement de la zone tropicale et subtropicale. L'OMS estime à plus de 300 millions le nombre annuel de cas de paludisme dus à *Plasmodium falciparum* et entre 1 à 2 millions par an le nombre de décès, essentiellement des enfants âgés de 6 mois à 5 ans (1). Plus de 2 milliards de personnes vivent actuellement en zone de transmission palustre. L'Afrique tropicale est la région la plus touchée. Elle concentre plus de 95 % de la mortalité et de la morbidité attribuables à cette affection. La moitié de cette population est constituée de femmes qui, lors d'une éventuelle grossesse, pourraient être exposées aux risques du paludisme.

Le contrôle et la prévention du paludisme pendant la grossesse reposent avant tout sur la chimioprophylaxie. En raison du développement de la chloroquino-résistance, de nombreuses études sont réalisées afin d'évaluer l'efficacité des stratégies mises en place et en proposer de nouvelles, mieux adaptées aux nouvelles situations épidémiologiques et thérapeutiques. Notre étude entre dans ce cadre.

I – INTRODUCTION

A- PALUDISME ET GROSSESSE.

Chaque année, près de 24 millions de femmes africaines vivant en zone d'endémie palustre portent une grossesse et risquent donc d'être infectées.

La grossesse est une situation paradoxale durant laquelle l'organisme de la femme subit des changements physiologiques complexes qui permettent de tolérer le fœtus qui représente une semi-allogreffe. L'adaptation de l'organisme maternel consiste en une immunosuppression qui entraîne une susceptibilité accrue de la femme enceinte à certaines pathologies infectieuses (dont la coccidiose, la listériose, la tuberculose et le paludisme) et une aggravation de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé) pour lesquelles l'immuno-régulation joue un rôle important. Pendant la grossesse, les infections parasitaires sont plus fréquentes et/ou plus sévères. Plus particulièrement, le paludisme a un retentissement important sur la santé et la survie de la mère et surtout sur celles du fœtus et du nouveau-né.

L'infection palustre chez la femme enceinte s'accompagne d'une infestation placentaire importante en partie due à un phénomène de séquestration. Une des raisons de cette restriction tissulaire serait la spécificité des souches plasmodiales trouvées chez les femmes impaludées à adhérer à un récepteur placentaire, le chondroïtine sulfate A (CSA)(2, 3, 4).

L'infection placentaire par *P. falciparum* est à l'origine d'une réduction du poids de l'enfant à la naissance, et d'un risque accru de morbidité et de mortalité néonatale (5, 6). Elle a également des conséquences délétères pour le fœtus (retard de croissance, petits poids de naissance et parfois fausse-couche) et pour le nouveau-né qui par la suite fera plus précocement un accès palustre et aura un risque accru d'anémie (7, 8). Les raisons de la prédisposition des femmes enceintes, en particulier des primigestes, à développer une infection à *P. falciparum* restent méconnues.

1. Aspects épidémiologiques

Dans toutes les zones d'endémie palustre, la fréquence et la sévérité du paludisme sont plus importantes chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes présentant les mêmes caractères (9).

Kortman a montré que la susceptibilité et la sévérité des manifestations cliniques dues au paludisme sont déterminées par le niveau de protection immunitaire d'avant la grossesse. Celui-ci dépend lui-même du niveau de transmission du paludisme (10). Deux tableaux épidémiologiques opposés sont habituellement décrits :

- le premier concerne les zones de transmission instable où les femmes en âge de procréer n'acquièrent guère d'immunité anti palustre. L'infection palustre provoque généralement chez la femme enceinte un paludisme symptomatique aigu plus grave que dans le reste de la population (11, 12). Cela vaut pour toutes les grossesses quelque soit la parité. Les femmes enceintes constituent, dans ces zones, un groupe à haut risque, surtout en période d'épidémie.

- le deuxième concerne les zones de transmission stable qui incluent la quasi-totalité de l'Afrique intertropicale et où la transmission se maintient d'une année à l'autre, sans exclure des variations saisonnières au cours d'une même année. Les femmes en âge de procréer ont acquis une immunité partielle. De nombreux auteurs ont constaté que les infections plasmodiales sont globalement plus fréquentes chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes (13).

A Dakar, en 1995, Diallo chiffrait l'indice plasmodique à 4.5% chez 950 femmes enceintes contre 0.5% chez 869 femmes non enceintes (14). A Dielmo (Sénégal), Diagne (15) chiffrait l'indice plasmodique à 56.2% chez les femmes gestantes et à 39.5% chez les mêmes femmes en période de non-gestation. Les manifestations cliniques aiguës sont rares et se limitent le plus souvent à une hyperthermie dont la survenue est d'autant plus probable que la densité parasitaire est plus élevée (16). Le paludisme a essentiellement une expression parasitologique chronique exposant la femme à l'infection placentaire, à l'anémie chronique et leurs conséquences (faible poids de naissance, mortalité infantile).

La susceptibilité à l'infection palustre pendant la grossesse dépend du degré de parité et de ses interactions avec le degré de prémunition. Chez les femmes non ou peu immunes, la susceptibilité à l'infection est la même quel que soit le degré de parité. Par contre en zone de transmission stable, la susceptibilité à l'infection palustre est plus importante chez les primipares que chez les multipares (16).

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer une plus grande susceptibilité des femmes enceintes et plus particulièrement des primipares à l'infection palustre :

- Mac Gregor suggérait que la circulation utéro-placentaire était immunologiquement « naïve » vis à vis du paludisme et que seule l'exposition répétée aux parasites durant les différentes grossesses permettait le développement d'une immunité spécifique locale (17). Cette hypothèse semble se vérifier par la sélection de souches cytoadhérentes au CSA (18, 2).

- une deuxième hypothèse suggère que la dépression immunitaire induit une élévation de la cortisolémie, surtout chez les primipares, qui pourrait accroître le risque de paludisme (19).

- la troisième hypothèse repose sur la diminution de l'immunité locale par les œstrogènes présents en quantité plus importante dans les espaces inter villositaires que dans le sang périphérique ; ces œstrogènes entraîneraient in vitro une suppression des réponses lymphoprolifératives. La diminution des taux d'œstrogènes avec l'augmentation de la parité est un argument pour expliquer la plus grande susceptibilité des primipares à l'infection palustre.

En cours de grossesse, le risque d'infection varie : la prévalence et les densités parasitaires semblent plus élevées pendant la première moitié de la grossesse et diminuent progressivement jusqu'à l'accouchement. La prévalence est plus élevée au cours du second trimestre entre la 13ème et la 16ème semaine de gestation et diminue après la 24ème semaine (12, 20).

2. Conséquences du paludisme durant la grossesse

Les conséquences de l'infection plasmodiale au cours de la grossesse concernent la mère, le fœtus et le nouveau-né. Les effets les plus graves ont été rapportés dans des régions où le paludisme sévissait sous forme d'épidémies. Au Sri Lanka, par exemple, en 1934-1935, les accès perniciose de femmes enceintes, les avortements et les naissances d'enfants mort-nés liés au paludisme étaient loin d'être exceptionnels (21). A Saigon (Viet Nam) en 1951, Le Van Hung a observé 14 % d'enfants mort-nés chez des femmes impaludées (22).

2. 1. Chez la mère

Les complications aiguës de l'infection à *P. falciparum* telles que paludisme cérébral, œdème pulmonaire, insuffisance rénale, voire décès, s'observent chez les femmes enceintes résidant en zone de transmission instable ou très faible (12, 20). A l'inverse, comme nous l'avons déjà dit, en zone de forte endémie, les paludismes sévères sont rarement décrits, et la symptomatologie aiguë est généralement absente ou réduite à une hyperthermie isolée (13, 23).

Dans toutes les zones de transmission, l'infection palustre en cours de grossesse s'associe à une anémie qui contribue significativement à la morbidité maternelle, notamment lors de l'accouchement (24). Le rôle joué par l'infection palustre dans la physiopathologie de cette anémie est montré d'une part, par l'augmentation de l'incidence et de la gravité de l'anémie au cours de la grossesse, notamment chez la primigeste (12, 25, 26) et, d'autre part, par une diminution de la prévalence de l'anémie chez les femmes enceintes recevant des antipaludiques (26, 27, 28).

Cot (29) lors de deux études réalisées au Burkina Faso et au Cameroun, confirme ce rôle du paludisme dans la genèse des anémies pendant la grossesse. D'autres causes peuvent contribuer au développement d'une anémie maternelle au cours de la grossesse, telles que déficit en fer, hémoglobinopathies, VIH ou helminthiases digestives. La supplémentation en fer permet une réduction significative du taux d'anémie pendant la grossesse, alors que la sévérité et la prévalence des infections palustres périphériques et placentaires ne sont pas modifiées (30). De plus, l'administration simultanée de chloroquine et de fer à des femmes enceintes impaludées permet une correction plus rapide de leur taux d'hémoglobine que la chloroquine seule.

Au même titre que l'anémie au cours de la grossesse, l'hypoglycémie maternelle est responsable de complications plus fréquentes chez les femmes impaludées (31). D'une manière générale, la grossesse prédispose naturellement à une hypoglycémie en raison de l'hyperfonctionnement des cellules

β pancréatiques (32). Cette situation serait aggravée au cours d'une infection à *P. falciparum* par une stimulation de la sécrétion d'insuline (33).

2.2. Sur le placenta

A partir du quatrième mois de grossesse et surtout durant le dernier trimestre toutes espèces de *Plasmodium* sont susceptibles de parasiter l'espace intervilloux du placenta. La présence et la multiplication de *P. falciparum* dans le placenta est encore mal expliquée. Cette infestation placentaire n'est pas toujours accompagnée d'une parasitémie périphérique.

P. falciparum se distingue par sa fréquence et la gravité des lésions placentaires qu'il entraîne. Le placenta palustre n'a pas de caractères macroscopiques spécifiques. Les lésions microscopiques se situent pour l'essentiel dans l'espace intervilloux. Bulmer (34) propose une classification des placentas infectés par *Plasmodium* en fonction de la présence ou non de parasites et de la localisation du pigment malarique. Il distingue 4 catégories :

-catégorie N : placentas non infectés

-catégorie 1 : infection récente active. Présence de globules rouges parasités et de pigment intra-érythrocytaire et intra monocytaire dans les espaces inter-villoux ; Il n'y a pas de pigment dans la fibrine et dans les cellules à l'intérieur de la fibrine.

-catégorie 2 : infection active chronique : présence de globules rouges parasités, de pigment intra-érythrocytaire et intra monocytaire dans les espaces inter-villoux ; présence de pigment dans la fibrine.

-catégorie 3 : infection passée chronique : il n'y a pas de parasites, le pigment est confiné dans la fibrine et dans les cellules à l'intérieur de la fibrine.

Les taux de prévalence des infections palustres placentaires varient entre 10 et 34 % selon les zones d'étude. Ils sont plus élevés chez les primigestes que chez les multigestes dans toutes les études où le rang de gestation est précisé (29).

2.3. Chez le fœtus

2.3.1. Avortements

De nombreux cas d'avortements et d'accouchements prématurés ont été rapportés lors d'épidémies de paludisme et chez les femmes non immunes. Le paludisme maternel peut entraîner la mort *in utero* en interférant avec le transport transplacentaire des nutriments ou en induisant une hypoxie intra utérine secondaire à une anémie sévère. Les études réalisées en zone d'endémie n'ont pas pu montrer une association directe entre paludisme maternel, avortement et prématurité. Cependant deux études faites en Gambie suggèrent une plus faible incidence des accouchements prématurés chez les primipares sous chimioprophylaxie que chez celle sous placebo (35, 36).

2.3.2. Retard de croissance intra utérin

Le retard de croissance intra utérin en cas de paludisme maternel est classiquement associé à l'infection placentaire et à la diminution de la capacité du placenta infecté à assurer un transfert correct des nutriments et de l'oxygène (37). Cependant la physiopathologie du retard de croissance intra utérin au cours du paludisme est vraisemblablement multifactorielle.

2.3.3. Réduction du poids de naissance

Le paludisme maternel peut être associé à une réduction du poids de naissance plus marquée chez les enfants nés de primipares (29). Ceci peut résulter de troubles du développement intra utérin, d'accouchement prématuré ou des deux à la fois (38).

2.3.4. Paludisme congénital

Longtemps contestée, la réalité de l'infection transplacentaire du nouveau-né est admise par tous les auteurs. La fréquence du paludisme congénital rapportée dans la majorité des études est basse, le plus souvent de l'ordre de 0 à 10% (29).

Dans les pays d'endémie palustre, il est difficile de prouver l'origine congénitale d'un paludisme s'il survient plus de sept jours après la naissance. Dans ce cas, on ne peut exclure une transmission par les anophèles. Si les parasites sont détectés entre 7 et 28 jours après la naissance on parlera de paludisme néonatal. Il est probable que, dans ces régions, l'incidence du paludisme congénital infection (présence de parasites sans signes cliniques associés) soit sous estimée d'autant que les parasites vont disparaître du sang circulant en quelques jours (39, 40).

L'estimation du paludisme congénital maladie (présence de parasites avec signes cliniques associés) est plus complexe. En effet, il semble que les symptômes apparaissent après un long délai d'incubation (15 à 60 jours). De plus ces formes cliniques sont le plus souvent pauci-symptomatiques.

3. Aspects immunologiques

L'état gravidique s'accompagne d'une adaptation immunitaire pour éviter le rejet du fœtus immunologiquement différent (38). Il s'établit ainsi une immunodépression à la fois spécifique (pour le maintien de la grossesse) et non spécifique qui augmente le risque d'infections.

Les raisons de la prédisposition de la femme enceinte à être infectée par *P. falciparum* sont mal connues. Plusieurs hypothèses ont été émises qui ne semblent pas exclusives les unes des autres.

Il est probable que les altérations immunologiques générales ou localisées au niveau du placenta interfèrent avec l'acquisition, par un placenta "naïf" de mécanismes immunitaires inhibant la prolifération plasmodiale (41). Moore et ses collaborateurs ont noté une plus forte réponse de type

interféron gamma à la stimulation antigénique palustre chez les multipares et une faible production d'interleukine (IL-4). Ceci laisse penser que l'élévation de la production d'IFN-gamma jouerait un rôle important dans le contrôle de l'infection palustre placentaire (42).

L'hypothèse de la cytoadhérence est de plus en plus évoquée. En effet, le placenta séquestre, par un phénomène de cytoadhérence, de très nombreuses hématies parasitées (43). Ces mécanismes de cytoadhérence nécessitent la liaison de ligands, exprimés par l'hématie parasitée, avec des récepteurs, présents sur l'endothélium des vaisseaux sanguins (44). La description d'une sous-population de parasites de la grossesse et du placenta, spécifiques par leur capacité à adhérer au CSA (chondroïtine sulfate A), a modifié la compréhension de la physiopathologie du paludisme au cours de la grossesse. Plusieurs équipes travaillent désormais dans le but de comprendre les mécanismes précis de la prémunité maternelle contre les parasites placentaires, avec l'objectif de mettre au point un vaccin contre le paludisme de la femme enceinte. En effet, le ligand responsable de la cytoadhérence au CSA a été cloné et séquencé (45, 46), ce qui permet de proposer des cibles vaccinales. A la surface de l'hématie, les parasites des femmes enceintes expriment des ligands particuliers, différents de ceux des autres parasites (18, 2). Ces ligands sont antigéniques et, au cours de la première grossesse impaludée, les femmes développent une réponse immunitaire dirigée contre ces ligands des parasites placentaires (47). En effet, les anticorps agglutinant les parasites de type placentaire, de même que ceux inhibant la cytoadhérence d'isolats adhérents au CSA sont plus fréquents chez les multigestes que chez les primigestes (47, 48). Des réponses humorales et cellulaires pourraient donc intervenir dans la protection antipalustre à partir de la deuxième grossesse.

4. Aspects thérapeutiques

L'échec de la stratégie d'éradication du paludisme en Afrique a conduit l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à évoluer vers des activités de lutte adaptées à chaque situation. Dès la fin des années 80, la quasi-totalité des pays d'Afrique s'est doté d'un programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) chargé de mettre en place des protocoles de prise en charge thérapeutiques et préventifs antipalustres adéquats.

4.1. Traitement du paludisme aigu sans complications pendant la grossesse

Le paludisme aigu pendant la grossesse doit être considéré comme une urgence et traité au plus tôt.

Un taux d'échecs cliniques acceptable pour le traitement de première intention destiné à l'ensemble de la population, ne l'est pas pour la femme enceinte. Ainsi il est recommandé sauf contre indications de traiter les accès palustres non compliqués de la femme enceinte par les traitements de deuxième intention mis en vigueur par les PNLN.

Les médicaments contre-indiqués pour le traitement du paludisme aigu sans complications au cours de la grossesse sont la tétracycline, la doxycycline et la primaquine. L'halofantrine, la méfloquine et les dérivés de l'artémisinine peuvent néanmoins être utilisés durant le premier trimestre uniquement si les avantages escomptés justifient le risque potentiel pour le fœtus (49). La quinine habituellement réservée aux formes graves peut aussi être utilisée car non toxique pour la grossesse mais sous réserve d'une bonne surveillance des hypoglycémies induites.

4.2. Chimio prophylaxie

Une chimio prophylaxie efficace pendant le deuxième et le troisième trimestre de grossesse prévient ou élimine l'infection placentaire et réduit de beaucoup le taux de naissances hypotrophiques, par conséquent, réduit la mortalité périnatale imputable au paludisme (50).

Ceci a été confirmé par Menendez en Gambie qui a également montré que la chimio prophylaxie peut réduire l'anémie maternelle et prévenir la réduction du poids de naissance surtout chez les primipares (7). Une autre étude faite par Nosten en Thaïlande n'a cependant pas corroboré ces résultats (27).

L'O.M.S. recommande d'administrer systématiquement une chimio prophylaxie aux femmes enceintes exposées au paludisme. Plus récemment elle a recommandé d'administrer systématiquement un traitement antipaludique complet lors de la première consultation prénatale, puis une chimio prophylaxie régulière pendant le reste de la grossesse (49).

La chimio prophylaxie chez la femme enceinte pose certains problèmes à savoir :

- la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques disponibles.
- l'observance insuffisante.
- le fait que certains antipaludiques soient contre-indiqués à divers stades de la grossesse.

De plus en plus, les protocoles de chimio prophylaxie sont ciblés vers les cas à haut risque que sont les premières et deuxièmes grossesses dans les zones de transmission stable et, les saisons et les localités à haut risque dans les zones de transmission instable.

Pour l'O.M.S., les médicaments à utiliser pour la chimio prophylaxie sont :

- la chloroquine
- le proguanil
- l'association chloroquine-proguanil
- l'association dapsonne-pyriméthamine
- la méfloquine qui est cependant contre-indiquée durant le premier trimestre de grossesse.

La difficulté d'assurer une chimio prophylaxie régulière a incité à chercher des stratégies plus simples et plus rentables. Une étude réalisée au Malawi en 1992 qui avait pour but d'évaluer l'efficacité

du traitement intermittent par la sulfadoxine-pyriméthamine a montré que la prise de trois doses de ce médicament lors de la grossesse diminue significativement l'incidence des faibles poids de naissance des enfants de primigestes, même si la mère est porteuse du V.I.H. (51).

B - PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS

L'infection palustre de la femme enceinte ne s'accompagne pas toujours de signes cliniques et quand survient un accès palustre, celui-ci se limite souvent à une hyperthermie (52, 23). Le paludisme chez la femme enceinte passe donc très souvent inaperçu. La principale conséquence du paludisme de la femme enceinte sur le nouveau-né est la réduction du poids de naissance, particulièrement chez les femmes primigestes (20). Chez la femme, le paludisme est généralement associé à une anémie, surtout marquée chez la primigeste (53). Ceci a pour conséquence une augmentation de la morbidité générale chez la femme mais aurait également un impact direct sur les fonctions placentaires contribuant au petit poids de naissance du nouveau-né (54). Toutes ces études ont permis de cibler les femmes enceintes comme groupe à risque pour le paludisme.

L'OMS préconise ainsi une chimioprophylaxie du paludisme chez la femme enceinte. Au Sénégal, elle est de 600 mg de chloroquine par semaine en deux prises pendant toute la durée de la grossesse. L'efficacité de cette chimioprophylaxie a été mise en évidence par de nombreuses études qui ont montré une augmentation du poids de naissance du nouveau né chez les femmes sous chimioprophylaxie, différence plus marquée chez les femmes primigestes. De même, on constate chez les femmes sous chimioprophylaxie une augmentation modérée de la teneur en hémoglobine (55, 56).

Toutefois, ces résultats ont été montrés dans le cadre d'enquêtes au cours desquelles les prises de médicament étaient contrôlées.

En prévention de masse, au niveau des populations, il est nécessaire de vérifier l'efficacité de telles mesures car plusieurs facteurs peuvent intervenir :

- 1 - la durée et la régularité des prises : les premières consultations prénatales sont souvent tardives et l'observance d'un traitement préventif est souvent peu satisfaisante ;
- 2 - le niveau de chimiorésistance de *P. falciparum* à la chloroquine. Il faut toutefois noter que Cot, malgré l'existence d'une chimiorésistance au Cameroun, a noté une augmentation du poids de naissance du nouveau-né chez les femmes chimioprophylactisées (57).

Les données d'infection palustre chez la femme enceinte et dans le placenta au moment de l'accouchement et la mesure de leurs conséquences pour la femme et pour le nouveau-né sont nécessaires aux décideurs afin de vérifier en population l'efficacité des mesures de prévention prises.

Nous nous proposons, dans ce travail de décrire les aspects épidémiologiques du paludisme au cours de la grossesse et à l'accouchement en milieu rural par :

- 1) La prévalence de l'infection palustre asymptomatique et des accès palustres pendant la grossesse et à l'accouchement et de sa liaison avec l'infection placentaire ;
- 2) La prévalence de l'infection palustre placentaire ;
- 3) Les variations de ces prévalences suivant la saison, le rang de gestation, l'âge de la femme.

II - POPULATIONS ET METHODES

A. ZONE D'ETUDE

Niakhar (14°28 -W 16° 24 N) est une sous préfecture de la région de Fatick située à 150 km à l'est de Dakar, Sénégal (voir annexes). Elle fait l'objet d'un suivi démographique depuis 1962. Au cours de ces dernières années, la zone a servi de cadre à des études vaccinales sur la rougeole de 1987 à 1993 et la coqueluche de 1990 à 1997. Elle a également servi de cadre à des travaux sur la chimiosensibilité *in vivo* de *P. falciparum* aux principaux antimalariques et sur l'efficacité et la tolérance du traitement des accès palustres simples par quinine administrée par voie intra rectale en 1997 et 1998.

1. Données humaines

Au 1er janvier 1997, la population était estimée à 29.104 habitants répartis dans 30 villages avec une densité de population de 126 habitants par km². Les villages les plus importants sont Toucar, Diohine, Gadiak et N'gayokhème qui concentrent près de 40% de la population.

La population est essentiellement composée de Sérères (96,4%). Les autres groupes ethniques sont représentés par les Wolofs (1,4%), les Toucouleurs (1,1%) et les 1,1% restants sont répartis en diverses ethnies (Peul, Maure, Socé, Diola).

Ces personnes sont toutes enregistrées au moins pour la naissance, la parenté, le lieu de résidence, les déplacements hors de la zone. En cas de décès, la cause de celui-ci est systématiquement recherchée par un interrogatoire minutieux de l'entourage (autopsie verbale).

Les habitants vivent dans des concessions qui constituent l'unité traditionnelle d'habitation faite de cases avec des murs en terre sèche et des toits de paille ou plus rarement en tôle ondulée. Les cultures sont essentiellement le mil et l'arachide. L'élevage est composé de bovins, ovins, équins, caprins et volaille. La zone n'est pas électrifiée. L'eau courante provenant des forages profonds est disponible dans un peu plus de la moitié de la zone, le reste de la population étant approvisionné par les puits traditionnels (58).

La religion est musulmane pour 74 % de la population, chrétienne pour 23 % de la population et 3% sont animistes ; cependant les rites traditionnels sont observés par l'ensemble de la population et la médecine traditionnelle est souvent le premier recours pour les malades. L'alphabétisation est faible surtout chez les femmes (80 % des femmes déclarent n'avoir jamais fréquenté l'école, 13 % ont un niveau d'instruction primaire et 1,3 % atteignent l'école secondaire).

1. 1. Mortalité

La mortalité moyenne annuelle a été estimée à 113 mort-nés ou avortements durant la période 1984-1996 soit 94 mort-nés et avortements pour 1000 naissances vivantes. Les principales causes de mortalité infantile sont dominées par les maladies diarrhéiques, les infections respiratoires

aiguës et la malnutrition (1/3 des décès avant 1 an). Cependant la mortalité par paludisme présente une hausse récente avec 22,3 % des décès chez les enfants de 1 à 4 ans (58).

Le taux de mortalité maternelle qui est le rapport du nombre de décès maternels sur le nombre de naissances vivantes est estimé entre 570 et 690 pour 100.000 naissances. Selon Kodjo et Etard (59) les causes de mortalité maternelle sont dominées par : l'hémorragie (34,4%), les infections (18%), les dystocies (18%), les éclampsies /convulsions (14,7%) et les avortements (4,9%).

1.2. La fécondité

La fécondité est très élevée avec un indice synthétique de fécondité supérieur à 7. La primo-fécondité est rare avant 15 ans (0 pour mille entre 1994 et 1996 ; 1 pour mille entre 1989 et 1993), faible entre 15 et 17 ans (moins d'1 femme sur 10 donne naissance à son premier enfant à ces âges). C'est à partir de 18 ans que les jeunes femmes entrent véritablement dans leur vie féconde : 1 sur 4 a son premier enfant entre 18 et 19 ans et 1 sur 3 entre 20 et 24 ans (58).

2. Données climatiques

Le climat est de type sahélien, caractérisé par l'alternance d'une longue saison sèche (novembre à juin) et d'une courte saison des pluies (juillet à octobre). Les pluies entretiennent quelques marigots et mares asséchées au début de la saison sèche. La pluviométrie moyenne de 1982 à 1996 a été de 437 mm.

3. Le Paludisme dans la Zone

Les études entomologiques réalisées de janvier à décembre 1995 montrent que *Anophèles arabiensis* (98%) et *Anophèles gambiae* (2%) sont responsables de la totalité de la transmission. Celle-ci est évaluée entre 9 et 12 piqûres infectantes par homme et par an, concentrées entre août et octobre. L'indice plasmodique moyen en 1995 était de 44,8 % en février, 35,5 % en juin et de 80,1 % en novembre. *P. falciparum* est l'espèce la plus fréquente (90,1%). *P. malariae* et *P. ovale* sont rencontrés dans 9,9% des cas (60).

La lutte anti paludique est basée sur le traitement présomptif des fièvres et la chimioprophylaxie par la chloroquine des femmes enceintes. Des études du taux de chimiorésistance à la chloroquine réalisées à Diöhine l'ont estimé à 10 % en 1993, 15 % en 1994 et 17 % en 1995 (61). Le médicament de première intention est la chloroquine; la quinine injectable est utilisée en cas de vomissements, d'échecs thérapeutiques et de signes de gravité. L'usage des moustiquaires imprégnées est très peu répandu. Il n'existe aucune activité de lutte antivectorielle.

4. Le cadre de l'étude : le village de Toucar

L'étude s'est déroulée à Toucar, village doté d'un poste de santé comportant une infirmerie et une maternité. La maternité accueille près de 100 parturientes par année.

Les activités du poste de santé sont la consultation générale, la consultation prénatale, les accouchements, la vaccination dans le cadre du Programme Elargi de vaccination. Les consultations sont au prix de 100 francs cfa par personne, accompagnée d'une prescription de médicaments contenus dans la liste des médicaments essentiels, aux prix proposés par l'initiative de Bamako.

Les femmes venant aux consultations prénatales sont mises sous chimioprophylaxie à la chloroquine à raison de 600 mg par semaine qui est le protocole utilisé par le dispensaire et sous supplémentation en fer (50 mg de fumarate ferreux par jour).

La zone de responsabilité du poste de santé comprend une dizaine de villages autour du village de Toucar avec une population estimée à 11052 habitants (recensement de 1996).

B. METHODES

1. Critères d'inclusion :

Toute femme porteuse d'une grossesse de moins de 8 mois, habitant Toucar ou sa périphérie proche, venant à la consultation prénatale, acceptant le suivi du protocole était incluse après un consentement éclairé de la femme et de son conjoint.

Les femmes incluses ont bénéficié d'une gratuité des soins médicaux et obstétricaux et des médicaments au niveau du dispensaire pendant toute la durée du suivi.

2. Période d'étude

Ce travail s'est déroulé sur 2 ans couvrant ainsi deux saisons de transmission palustres de janvier 1998 à janvier 2000.

3. Déroulement de l'enquête

3.1. A l'inclusion

Pour chaque femme un questionnaire a été rempli. Il comportait : nom, prénom, ethnie, âge, adresse exacte, date de la première consultation, date des dernières règles, antécédents médicaux et gynéco-obstétricaux, prise de traitement antipalustre ou de chimioprophylaxie.

3.2. le suivi

L'organisation du suivi était faite dans le but de recueillir le maximum d'épisodes pathologiques en particulier palustres par une détection active et passive des cas. Un enquêteur de terrain était chargé d'une visite hebdomadaire au domicile des femmes incluses pour s'enquérir des plaintes et de la

survenue d'épisodes fébriles. La température axillaire était prise à chaque visite. Tous les mois une séance de consultation prénatale systématique était réalisée pour toutes les femmes avec réalisation d'une goutte épaisse (voir annexes).

Devant tout syndrome fébrile les femmes se rendaient au dispensaire où un questionnaire était réalisé avec confection d'une goutte épaisse et prise en charge thérapeutique suivant le protocole mis en place au niveau des centres de santé(voir annexes).

3.3. A l'accouchement

Un questionnaire sur l'accouchement a été rempli. Il comportait l'état civil de la parturiente, sa parité, ses antécédents obstétricaux, l'observance de la chimioprophylaxie, le déroulement de la grossesse et l'état du nouveau-né (poids, score d'Apgar) (voir annexes). Ensuite un certain nombre d'actes étaient réalisés :

- sur la mère : prise de la température, goutte épaisse.
- sur le nouveau- né : examen clinique, pesée, prise de la taille.
- prélèvements sur le placenta et le cordon ombilical.

4. Examens parasitologiques.

4.1 Gouttes épaisses au niveau du sang périphérique maternel

Trois prélèvements étaient réalisés chez la mère

- Une goutte épaisse dite d'urgence : devant toute symptomatologie en faveur d'un accès palustre ;
- Une goutte épaisse dite systématique : réalisée au cours des consultations prénatales ;
- Une goutte épaisse dite d'accouchement réalisée au moment de l'accouchement.

4.2 Gouttes épaisses à partir du sang du cordon ombilical

Elles ont été préparées à partir du sang recueilli du cordon ombilical après la délivrance.

4.3 Appositions placentaires

Le placenta a été pris par la face maternelle. Les membranes ont été dégagées. Avec une paire de ciseaux, une incision assez profonde a été faite dans le centre du gâteau placentaire. Le sang a été prélevé au niveau du parenchyme, et une empreinte a été apposée à chaque coin d'une lame porte objet.

4.4. Technique de réalisation des gouttes épaisses

Une goutte de sang par piqûre au doigt ou à partir du cordon ou du placenta était recueillie sur une lame porte objet. Les lames étaient défibrinées, séchées, déshémoglobinisées puis colorées au Giemsa. Les lames ainsi préparées étaient acheminées au laboratoire de Paludologie de l'IRD à Dakar pour lecture.

4.5. Lecture

Elle a consisté en l'examen systématique de 200 champs microscopiques à l'objectif 100 en immersion pour la mise en évidence du *Plasmodium*. Les parasites ont été dénombrés parallèlement aux leucocytes. Le nombre de parasites a été rapporté à 1 microlitre de sang (sur la base de 8000 leucocytes par microlitre de sang).

L'apposition placentaire a eu pour but de détecter la présence du parasite dans le placenta au moment de l'accouchement. Les critères de positivité retenus étaient la présence de trophozoïtes ou de schizontes témoins d'une infection récente (34).

5. Test urinaire

Il a été effectué un prélèvement d'urine lors d'une séance de visites prénatales pour la recherche de chloroquine par le test de Haskins et Mount ou HMM II. Ce test est basé sur une technique d'extraction de la chloroquine et de ses métabolites d'une phase aqueuse vers une phase organique. Il permet de détecter des concentrations urinaires de chloroquine faibles, de l'ordre de 4 $\mu\text{mol} / \text{l}$ (62).

6. Exploitation des données

L'élaboration des questionnaires, la saisie des données et l'analyse ont été effectués sur le logiciel Epi info version 6.04.

III – RESULTATS

A- CARACTERISTIQUES GENERALES DE NOTRE POPULATION D'ETUDE

La phase de recueil des données s'est déroulée de janvier 1998 à janvier 2000 soit 24 mois englobant deux périodes de transmission du paludisme.

Au total 208 femmes ont été incluses dans notre étude. Elles étaient âgées de 17 à 45 ans au moment de l'inclusion, avec un âge médian à 25 ans et une moyenne à 26 ans +/- 6,1.

La gestité des femmes était comprise entre 1 et 12 gestes avec une moyenne à 3.5 +/- 2 et une médiane à 3. Nous avons eu dans cet effectif 24 % de primigestes, 62 % de multigestes (2 à 6 gestes) et 14% de grandes multigestes (supérieures à 6 gestes).

Nous avons eu lors du suivi, 19 exclusions, il s'agit de femmes chez lesquelles la qualité des données recueillies ne nous a pas permis de les conserver dans notre analyse (3 femmes ayant subi un avortement et pour les 16 autres, des refus en cours de suivi, perdues de vue, défaut de données).

Ainsi 189 femmes ont pu être suivies pendant leur grossesse à domicile et lors des CPN (consultations prénatales). A l'accouchement nous avons pu suivre 159 femmes au niveau de la maternité, 30 femmes ont accouché à domicile et pour lesquelles nous n'avons pas pu recueillir d'informations à l'accouchement. Nous avons observé 5 grossesses gémellaires.

A l'inclusion 3,1% des femmes portaient une grossesse du premier trimestre, 43.1% une grossesse du deuxième trimestre et 53.8% une grossesse du troisième trimestre. La durée moyenne de suivi des grossesses a été de 90 jours.

B- PALUDISME PENDANT LA GROSSESSE

189 femmes ont été effectivement suivies pendant la grossesse de janvier 1998 à janvier 2000.

CPN	Nombre	Pourcentage
CPN 1	58	30,68 %
CPN 2	74	39,15 %
CPN 3	43	22,75 %
CPN 4	10	5,3 %
CPN 5	4	2,1 %
Total	189	100 %

Tableau 1 : Nombre de CPN suivies par les femmes pendant leur grossesse

Le taux d'achèvement des CPN qui est le nombre de femmes ayant accompli 3 visites prénatales ou plus sur l'ensemble des femmes (CPN3, CPN4, CPN5) a été de 30,1 %.

30,7 % des femmes n'ont suivi qu'une seule visite prénatale (CPN1) et 39,15. % des femmes (CPN2) en ont suivi 2 (tableau1).

A. Infection Palustre

L'infection palustre définie comme la présence de trophozoites de *P. falciparum* sans manifestations cliniques, a été mesuré par des prélèvements parasitologiques (goutte épaisse) systématiques lors des visites prénatales. Les prévalences observées ont été analysées en fonction de l'âge, de la gestité et de la saison sur les deux années qu'a duré le suivi. Le taux de prévalence globale était de 25,4 %.

1.1.Prévalence du paludisme en fonction de l'âge

La classe d'âge des 17-20 ans et celle des 26-30 ans étaient les plus atteintes, suivie de la classe des 21-25 ans et des 31-35 ans respectivement. Nous n'avons pas trouvé de goutte épaisse positive parmi les 16 prélèvements réalisés chez les femmes de 36 ans et plus.

Classes	Effectif	Prévalence
17-20 ans	47	31,9 %
21-25 ans	57	26,3 %
26-30 ans	52	28,8 %
31-35 ans	17	17,6 %
36 ans et plus	16	0
Total	189	25,4%

Tableau 2 : Prévalence du paludisme en fonction de l'âge de la mère pendant la grossesse

1.2. Prévalence du paludisme en fonction de la gestité

Le groupe des primigestes était le plus touché avec 29,5 % suivi du groupe des multigestes et des grandes multigestes. Plus le nombre de grossesse augmente et plus le nombre d'infections palustres asymptomatiques semble diminuer.

Gestité	Effectif	Prévalence
Primigestes	44	29,5 %
2-6 gestes	116	27,5 %
Plus de 6 gestations	29	10,3 %
Total	189	25,4 %

Tableau 3 : Prévalence du paludisme en fonction de la gestité

1.3. Prévalence du paludisme en fonction de la saison

Les données recueillies sur deux années consécutives nous ont permis de voir que du mois de mars au mois de juillet, il n'y a pas de portage de parasites chez les femmes enceintes. Celui-ci a débuté au mois d'août avec le début de la transmission palustre et a augmenté progressivement pour atteindre un pic au mois d'octobre et de novembre où 40 % des femmes ont hébergé le parasite. Il a diminué à partir du mois de décembre.

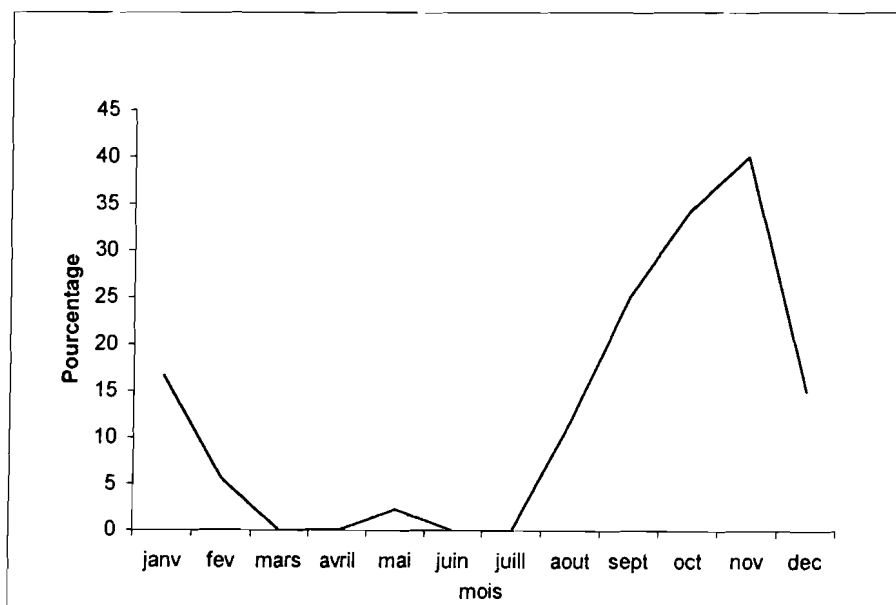


Figure 1 : Variations mensuelles de la prévalence palustre chez les femmes enceintes

2 .Accès palustres pendant la grossesse

Durant notre étude, seuls 23 accès palustres ont pu être détectés chez 18 femmes enceintes venant consulter au dispensaire. Ces accès sont tous survenus pendant les saisons de transmission et leur parasitémie moyenne était de 25500 trophozoïtes par microlitre de sang. Une femme primigeste a fait 3 accès palustres lors de sa grossesse au 8ème et 9ème mois à 15 jours d'intervalle évoquant une résistance médicamenteuse avec rechutes périodiques. Trois femmes multigestes ont fait 2 accès palustres. Pour les 14 autres femmes ayant fait un accès unique, il s'agit de 3 primigestes, 8 multigestes et 3 grandes multigestes. Nous n'avons pas noté de période particulière de la grossesse pour la survenue de ces accès.

C. PALUDISME A L'ACCOUCHEMENT

1. Chez la mère

Les données recueillies à l'accouchement ont concerné 159 femmes sur les deux années qu'a duré notre suivi. Trente accouchements se sont déroulés à domicile, la plupart pendant la nuit et n'ont pu être documentés du fait des retards mis à informer notre équipe médicale sur le terrain. Le taux de prévalence globale du paludisme infection à l'accouchement a été de 15.7 %.

1.1. Prévalence de l'infection palustre en fonction de l'âge de la mère

Les femmes les plus jeunes ont été les plus susceptibles à l'infection palustre au moment de l'accouchement ; à partir de 30 ans cette prévalence semble diminuer de façon importante.

Classes	Nombre d'Accouchement	Prévalence
17-20 ans	34	17,6 %
21-25 ans	50	18 %
26-30 ans	44	18,1 %
31-35 ans	16	6,2 %
36 ans et plus	15	6,6 %
Total	159	15,7 %

Tableau 4 : Prévalence du paludisme asymptomatique à l'accouchement en fonction de l'âge de la mère.

1.2. Prévalence de l'infection palustre en fonction de la gestité

Le groupe des primigestes a été le plus touché avec 18,7 %, suivi du groupe des multigestes et des grandes multigestes. Plus le nombre de grossesses augmente et plus la protection vis à vis du parasite semble augmenter à l'accouchement.

Gestite	Effectif	Prévalence
Primigestes	32	18,7%
2-6 gestes	100	17 %
Plus de 6	27	7,4 %
Total	159	15,7

Tableau 5 : Prévalence du paludisme asymptomatique à l'accouchement en fonction de la gestité

1.3. Prévalence de l'infection palustre en fonction des saisons

Du mois d'avril au mois d'août les femmes venant accoucher à la maternité de Toucar n'ont présenté aucune infection palustre. Les premières infections ont été notées au début de la saison de transmission au mois de septembre pour atteindre rapidement un pic de 33 % au mois d'octobre et rester importantes jusqu'en janvier qui correspond à la fin de la transmission saisonnière (figure 2).

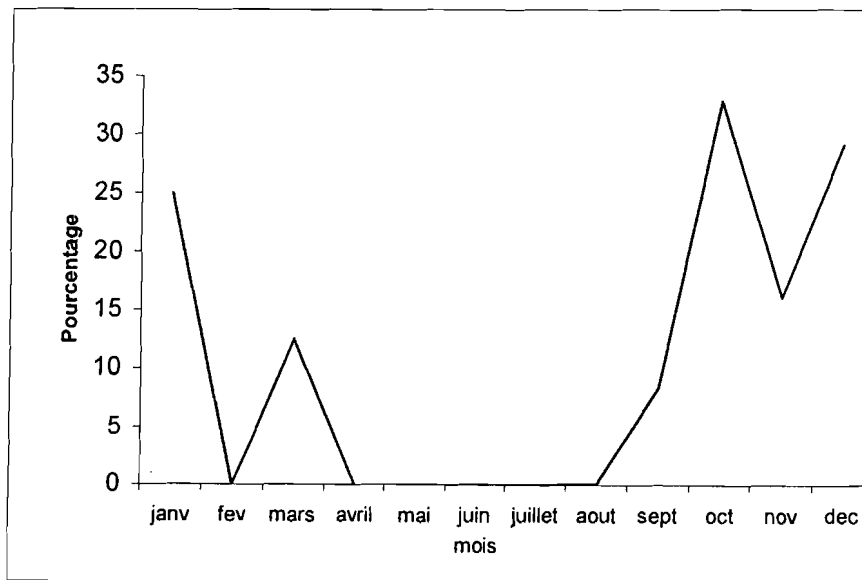


Figure 2 : Variations mensuelles de la prévalence du paludisme de la mère à l'accouchement

2. Dans le placenta

Le marqueur de l'infection placentaire employé dans notre enquête a été étudié chez 142 femmes.

2.1 Prévalence de l'infection palustre placentaire en fonction de l'âge de la mère

L'infection placentaire intéressait toutes les classes d'âge. Les plus jeunes avec 41% pour les 17-25 ans ont été les plus susceptibles, suivent respectivement les 31-35 ans avec 31,7 %, la classe d'âge des 26-30 ans et celle des plus de 36 ans où seule une femme a été infectée (tableau 6).

Classes	Effectif	Prévalence
17-20 ans	31	41,9 %
21-25 ans	39	41 %
26-30 ans	15	20 %
31-35 ans	41	31,7%
36 ans et plus	16	6,2 %
Total	142	32,4 %

Tableau 6 : Prévalence de l'infection palustre placentaire en fonction de l'âge de la mère

2.2. Prévalence de l'infection palustre placentaire en fonction de la gestité

43,4 % des primigestes ont séquestré le parasite dans leur placenta à l'accouchement. Cette prévalence semble diminuer avec l'augmentation du nombre de grossesses.

Gestite	Effectif	Prévalence
Primigestes	23	43,4 %
2-6 gestes	92	31,5 %
6 et plus	27	25,9 %
Total	142	32,4

Tableau 7 : Prévalence de l'infection palustre placentaire en fonction de la gestité

2.3. Prévalence de l'infection palustre placentaire en fonction de la saison

Durant la saison sèche entre les mois de mars et d'août en 1998 et 1999, nous n'avons pas noté de placentas infectés. L'infection palustre placentaire a débuté au mois de septembre et a atteint un pic de 61 % au mois d'octobre. Elle a diminué ensuite au mois de novembre et décembre avec 46 et 50 % respectivement pour s'annuler au mois de février. Nous avons observé au mois de mars, 2 placentas infectés sur 10 parturientes (figure3).

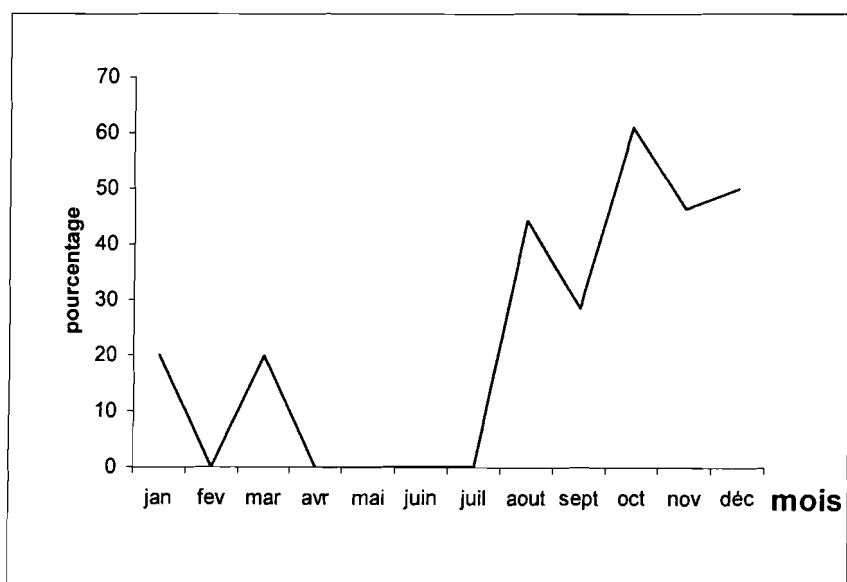


Figure 3 : Variations mensuelles de l'infection palustre placentaire

3. Corrélation entre infection placentaire et infection de la mère à l'accouchement

Nous observons que les courbes de la prévalence palustre à l'accouchement dans le sang périphérique et dans le placenta sont tout à fait superposables avec des pics survenant à la même période et l'absence d'infection placentaire pendant les saisons sèches. Ceci laisse supposer que la présence de trophozoïtes et de schizontes dans les appositions placentaires signent des infections récentes.

D- Conséquences chez le nouveau né

1. Poids de naissance

Pour étudier la liaison entre l'infection placentaire et le poids de naissance nous n'avons pu exploiter des données que sur 133 nouveaux nés. Parmi eux, 46 étaient issus d'un placenta infecté et 87 avaient eu un placenta indemne d'infection palustre. Le poids moyen du groupe issu des placentas infectés était de 2783 +/- 460 grammes et celui du groupe des placentas non infectés de 2950 +/- 465 grammes avec une différence de 167 grammes en faveur des placentas non infectés.

Pour estimer la proportion de naissances hypotrophiques imputables au paludisme nous avons comparé les poids inférieurs à 2500 grammes et supérieurs ou égal à 2500 grammes dans les deux groupes (tableau 8). Nous avons trouvé un risque relatif de 1.75 [0.87-3.5] et un p non significatif.

	Poids de naissance < 2500 gr	Poids de naissance > 2500gr	Total
Infection Placentaire	12	34	46
Pas d'infection placentaire	13	74	87
Total	25	108	133

Tableau 8 : Distribution des effectifs des poids de naissance hypotrophiques et eutrophiques en fonction de l'existence ou non d'une infection palustre placentaire

2. Au niveau du cordon ombilical

Trois gouttes épaisses réalisées à partir du cordon ombilical se sont révélées positives et toutes faiblement parasitées inférieures à 1000 parasites / μ l. Il s'agissait :

- d'une jeune femme de 20 ans secondigeste qui avait présenté une parasitemie asymptomatique à 2300 parasites par microlitre de sang deux jours avant son accouchement et au moment de l'accouchement au mois de novembre 1998 en pic de transmission (4300 parasites/ μ l).
- d'une femme de 25 ans qui avait eu un premier contact avec le parasite, détectée lors de sa première CPN au 3ème mois de grossesse et avait ensuite montré une clairance parasitémiq ue lors des 3 CPN suivantes au 4ème, 5ème et 9ème mois de grossesse et à l'accouchement au mois de juillet 1999.
- la troisième lame de cordon positive est celle d'une primigeste de 17 ans qui était négative au 7ème, 9ème mois de grossesse et à l'accouchement au mois de septembre 1999.

E- Chloroquinurie

Lors du test urinaire réalisé sur 30 femmes venues assister à la visite prénatale (donc sensées prendre une chimioprophylaxie à base de chloroquine) nous n'avons observé que 25 % de tests positifs au test de Haskins, 25 % des femmes présentaient des traces de chloroquinurie et les 50% restant ne présentaient pas de chloroquine dans les urines.

IV – DISCUSSION

L'OMS préconise la prise de chimioprophylaxie anti-paludique pour les femmes enceintes. L'importance grandissante de la chimiorésistance de *P. falciparum* aux antipaludiques usuels et notamment à la chloroquine pose le problème de l'efficacité de cette stratégie au Sénégal. Ce point est d'autant plus important à aborder maintenant que, en zone de transmission stable, les conséquences de l'infection palustre chez la femme enceinte ne sont pas évidentes à diagnostiquer : pas ou peu d'accès palustres, rareté des manifestations graves, anémie difficile à diagnostiquer en milieu rural. De même, l'infection palustre pendant la grossesse ne provoque pas sur la femme et sur le nouveau-né de signes cliniques évidents propres à alerter les sage-femmes ou les médecins. Les conséquences sont plus insidieuses et ne se manifestent le plus souvent qu'indirectement avec notamment une altération de l'état de santé de la mère qui la rend plus fragile aux autres affections et une baisse du poids de naissance du nouveau-né qui aurait pour conséquence une augmentation de la mortalité périnatale (20, 63).

Il est donc important de s'interroger sur l'efficacité actuelle des stratégies de prévention basées sur l'utilisation de médicaments dont l'efficacité thérapeutique commence à être discutée.

Notre étude présente une photographie de l'expression du paludisme chez la femme enceinte en zone rurale. En effet, les données disponibles sur la question au Sénégal intéressent essentiellement le milieu urbain et périurbain (64, 65). Or, près de la moitié de la population sénégalaise vit en milieu rural et cette population du fait de la faiblesse de ses moyens économiques et des difficultés d'accès à l'information sanitaire et aux soins représente le milieu le plus exposé à l'endémicité palustre.

1 . Notre échantillon

Nous nous sommes intéressés à des femmes fréquentant les CPN pour des raisons pratiques de recensement des femmes enceintes, des raisons de facilité de suivi. Il est évident qu'elles ne représentent pas l'ensemble de la population des femmes enceintes qui pour certaines sont trop éloignées d'un poste de santé pour suivre les CPN ou d'autres qui ne fréquentent pas les systèmes de soins. Les femmes fréquentant les CPN sont déjà sensibilisées au problème du paludisme et reçoivent à chaque CPN une prescription de chloroquine en chimioprophylaxie.

Nos résultats risquent donc de minimiser l'importance du problème du paludisme, non pas en rapport avec l'augmentation de la chimiorésistance mais en rapport avec l'utilisation de la chimioprophylaxie et l'observance du traitement

Toutefois, cette population de femmes, facilement accessible, déjà sensibilisée au problème du paludisme, doit permettre d'avoir rapidement une photographie de la situation, et pourrait servir de

référence dans le cadre de la mise en place d'un système de surveillance de l'efficacité des stratégies de chimioprophylaxie anti-palustre chez la femme enceinte.

Ces résultats représentent donc une première estimation du problème du paludisme chez les femmes enceintes en milieu rural et des enquêtes complémentaires ciblées sur des groupes de femmes plus à risques devront être élaborées.

Le poste de santé de Toucar a reçu en 1997, un an avant la mise en place de notre étude 249 femmes à la visite prénatale et a comptabilisés 136 accouchements dont 64% se sont déroulés à la maternité. Pendant nos deux années de suivi 1998 et 1999, nous avons obtenu 84% d'accouchements à la maternité, différence que nous attribuons à la politique d'incitation des femmes à venir accoucher à la maternité que nous avons mené pendant cette période.

Notre taux de fréquentation aux CPN rejoint les observations de Cot (29) en Afrique Francophone et Steketee (23) au Malawi où il est rare qu'une femme se rende à plus de deux ou trois consultations pendant sa grossesse.

Nos résultats montrent notamment que le groupes de primigestes est sous-représenté dans notre échantillon. En effet, si dans notre étude elles représentent 24 % des femmes, elles ont représenté plus de 35% des femmes dans deux enquêtes que nous avons réalisé dans le Sud du Sénégal et en zone péri-urbaine de Dakar. De même, Sartelet (65) avait noté 42.1% de primipares et secondipares parmi les gestantes fréquentant l'Hôpital Principal de Dakar en 1998.

Cette faible fréquentation des CPN par les primigestes pourrait s'expliquer par les non consultations des premières grossesses hors mariages (24 % des naissances de rang 1 dans la zone de Niakhar ont eu une conception pré-nuptiale) mais aussi par la migration saisonnière des femmes essentiellement entre 15-24 ans qui vont travailler à la capitale, Dakar (58).

2 . Paludisme pendant la grossesse

2.1. Paludisme asymptomatique

Dans notre groupe d'étude les femmes plus jeunes et les primigestes sont les plus atteintes par le portage asymptomatique de *P. falciparum*.

Mac Gregor a expliqué cette plus grande susceptibilité des primigestes au paludisme par une moindre immunité utéroplacentaire vis vis du paludisme (9). Une mémoire immunologique d'une première infestation placentaire serait retenue dans l'utérus après l'accouchement et servirait à protéger les placentas ultérieurs d'une infestation plasmodiale.

Vleugels (19) et Rasheed (66) pensent plutôt à des phénomènes immunologiques généraux et non locaux qui seraient à l'origine de la liaison entre la susceptibilité à l'infection palustre et le rang de gestation.

Bah (67), Bergstrom (68), Sartelet (65) qui ont travaillé en zone urbaine n'avaient cependant pas retrouvé cette plus forte susceptibilité chez les primigestes.

Il est possible que cette discordance soit liée à la différence du niveau de la transmission dans les zones étudiées. En effet, lorsque la transmission est faible, l'état de prémunition devient comparable pour tous les rangs de gestation.

Pour l'âge, nous avons retrouvé une prévalence plus forte chez les femmes enceintes âgées de moins de 21 ans que chez les femmes enceintes âgées de plus de 21 ans. Il est possible que cette observation soit liée au fait que c'est dans la tranche des moins de 21 ans qu'il existe le plus grand nombre de primigestes. D'ailleurs, Cot avait noté une disparition de l'effet de l'âge après prise en compte de la parité. Comme Cot nous pensons que le rang de gestation et l'âge sont liés dans nos régions et que c'est le rang de gestation qui est déterminant sur la susceptibilité à l'infestation plasmodiale. (29)

Diagne (15), à Dielmo, où la transmission du paludisme est pérenne, a obtenu un indice plasmodique de 56% chez les femmes enceintes. Diallo (14) à Dakar, zone hypoendémique l'a évalué à 4,5%. Bruce-Chwatt (69) avait noté une prévalence de 33% au Sud du Nigéria.

2. 2. Accès palustre simples et graves

Nous avons retrouvé très peu d'accès palustres simples et pas d'accès palustres graves chez nos sujets. Ces résultats concordent avec d'autres études en zone de transmission stable qui ne signalent pas une augmentation importante des accès palustres pendant la grossesse ; en effet la symptomatologie aiguë est généralement absente ou est réduite à un épisode d'hyperthermie (16). Toutefois, notre effectif relativement faible, notamment chez les primigestes, ne nous permet pas de conclure formellement sur ce point. De plus, l'accès aux soins gratuits rendant disponible les médicaments antipalustres aurait pu permettre un traitement précoce de tous les accès fébriles au sein même des familles et ainsi diminuer l'efficacité de notre système de détection active et passive des cas.

3. Paludisme à l'accouchement

3.1 Chez la mère

Les taux de prévalence de l'infection palustre obtenus à l'accouchement sont moins élevés que ceux obtenus pendant la grossesse. Ils sont également moins élevés que les taux retrouvés dans le placenta, ces deux facteurs bien que corrélés sont assez souvent discordants (29).

Au niveau du placenta nous avons retrouvé comme pour la parasitologie asymptomatique et l'infection au moment de l'accouchement, une plus grande prévalence chez les primigestes et une forte influence de la saison. Toutefois, il semble que la période d'infection se prolonge plus longtemps pour

les infections placentaires, jusqu'au mois de mars dans nos données. Ceci peut s'expliquer par le phénomène de séquestration des parasites dans le placenta et montre notamment que pour les femmes enceintes la période de risque de s'infester ne se réduit pas à la période de transmission mais pourrait se prolonger quelques mois. Le taux de prévalence globale de 32,4% que nous avons trouvée dans notre étude ne peut être comparé aux résultats trouvés par de nombreux auteurs en zone de transmission stable (tableau 9) car ces études ont été réalisées dans des zones et à des époques différentes et les techniques de recherche de parasites ne sont pas homogènes. Néanmoins les taux de prévalence varient entre 10 et 34% excepté une étude réalisée au Congo (ex Zaïre) en 1986 qui trouve 64% sur un effectif de 100 femmes. Lorsque le rang de gestation a été noté ces taux sont plus élevés chez les primigestes que les multigestes.

3.2.Chez le nouveau né

La survenue de faibles poids de naissance dans notre étude était plus fréquemment associée à une infestation placentaire avec cependant une différence non significative. Plusieurs études ont déjà mis en évidence cette association (10, 17, 20) qui serait même plus marquée chez les primigestes.

Nous avons retrouvé 3 infections au niveau du cordon ombilical faisant évoquer un paludisme congénital. La présence de parasite dans le cordon semble liée à la densité parasitaire dans le sang périphérique et dans le placenta (70).

Tableau 9 : Prévalence du paludisme placentaire à l'accouchement en fonction du rang de gestation (zones de transmission stable). (29)

Année ¹	Auteurs	Pays ²	Prévalence globale (%)	Prévalence primigestes (%)	Prévalence multigestes (%)	Effectif
1952	Bruce-Chwatt	Nigéria (Sud)	22,3	-	-	551
1956	Archibald	Nigéria (Ouest)	14,6	20,2	11,2	451
1958	Archibald	Nigéria (Nord)	14,1	-	-	440
1958	Cannon	Nigéria	33,2	62,5	25,3	392
1959	Spitz	Nigéria (Est)	23,6	36,4	16,3	576
1962	Mc Laren	Tanzanie	21,5	-	-	400
1968	Jelliffe	Ouganda (U)	16,1	21,6	14,1	570
1972	Kortmann	Tanzanie	34,1	37	33	413
1978	Reinhardt	Côte d'Ivoire (U)	33,7	-	-	196
1982	Walter ³	Gabon	14,2	-	-	741
1983	McGregor ³	Gambie (U)	11,8	15,7	8,8	2765
		Gambie (R)	26,8	46,7	20,4	3194
1986	Anagnos	Zaire	64	-	-	100
1986	Paksoy	Vanuatu	11,4	-	-	176
1987	Cot	Burkina (U)	10,3	16,8	8,4	783
1990	Brabin	Papouasie (R)	19,4	30,5	16,6	469
1991	Cot	Cameroun (R)	30,4	45,2	24,8	848
1992	Desowitz	Papouasie (R)	19,3	40,9	11	83
1993	Bergstrom ⁴	Mozambique (U)	12,4	-	-	202
1993	Nyirjesy	Zaire (R)	32,7	-	-	101
1994	Gazin ⁴	Burkina (U)	16,9	26	12,1	1040
1994	Steketee	Malawi (R)	19,9	29,5	12,9	1743

1. Année de publication.

2. (U) : étude réalisée en milieu urbain . (R) : étude réalisée en milieu rural.

3. Etude de Walter : diagnostic de paludisme placentaire porté sur la présence d'hématies parasitées sur des coupes histologiques de placenta.

Etudes de Mc Gregor : diagnostic de paludisme placentaire porté sur la présence d'hématies parasitées ou de pigment malarique sur les appositions placentaires.

Autres études : présence d'hématies parasitées dans le sang des villosités placentaires.

4. Recrutement pendant la période de transmission maximale.

4. Facteurs de risques

L'identification de groupes d'individus plus susceptibles que les autres de développer des infections palustres permet de définir des groupes cibles sur lesquels les décideurs peuvent axer de manière plus efficace et plus économique car portant sur un nombre restreint, les stratégies préventives. Il peut ressortir de nos premières observations que :

1) Au niveau du rang de gestation, les primigestes ont présenté plus fréquemment des parasitémiés dans le sang circulant et dans le placenta.

2) Au cours des deux années de suivi, nous avons noté une influence saisonnière très marquée en rapport avec les pics de transmission palustre dans la zone de Niakhar.

3) Au niveau de la prise de chimioprophylaxie il y aurait une faible observance objectivée par le test urinaire malgré le fait que toutes les femmes testées aient bénéficié d'une chimioprophylaxie antipalustre gratuite au niveau du poste de santé de Toucar.

V – CONCLUSION

Après l'échec des campagnes d'éradication des années 50, le paludisme n'est plus contrôlé en raison de l'augmentation de la résistance des parasites aux antimalariques, des anophèles aux insecticides, et du peu d'intérêt des industries pharmaceutiques car l'Afrique reste potentiellement un marché économique très faible.

L'espoir pourrait venir des nouveaux défis mondiaux que l'OMS a lancé vis à vis du paludisme, En effet, ces dernières années un nouveau programme « Faire Reculer le Paludisme » ou Roll Back Malaria (RBM) s'est donné comme objectifs de faire reculer la mortalité attribuable au paludisme de moitié avant 2010. RBM se base sur le renforcement des systèmes de soins et un partenariat qui rassemble des gouvernements, des organismes de développement, des organisations commerciales, des membres de la société civile, des groupes de recherche et des médias. Chez la femme enceinte les actions de RBM visent à multiplier par 30 la proportion de femmes enceintes exposées recevant une protection contre le paludisme. Pour se faire, il sera nécessaire de continuer les études car les décideurs manquent de données actualisées pour prendre des décisions. En collaboration avec le PNLP, notre travail s'inscrit dans cette action de lutte afin 1) d'évaluer régulièrement l'efficacité de la politique de chimioprophylaxie antipalustre chez la femme enceinte 2) d'identifier les facteurs de risque de survenue d'infection palustre chez la femme enceinte en zone rurale au Sénégal 3) de permettre de mieux adapter les protocoles et les messages d'information et d'éducation sanitaire 4) d'augmenter l'observance et l'efficacité des stratégies mises en place. Notre programme prévoit également des études en zone urbaine et différentes autres zones rurales. De plus, nous mettons un programme en place pour évaluer la prise réelle de la chimioprophylaxie par les femmes enceintes.

Notre étude confirme que malgré la prescription de chimioprophylaxie par les dispensaires, le paludisme chez la femme enceinte reste un grave problème de santé publique pour la mère et le nouveau-né avec de très fortes prévalences chez les femmes enceintes et dans le placenta et une baisse du poids de naissance du nourrisson. Ce constat étant fait, il faut déterminer les causes de l'échec de la stratégie mise en place par les décideurs.

De nombreuses études ont mis en évidence l'efficacité de la chimioprophylaxie par la chloroquine. Cot au Cameroun a montré que malgré une chimiorésistance importante de *P. falciparum* à la chloroquine, la prise de chimioprophylaxie apportait un avantage pour la mère (meilleure hémocrite) et pour l'enfant (gain du poids de naissance) (57). Toutefois, l'ensemble de ces études comporte une prise contrôlée de la chloroquine pendant la grossesse dans le groupe traité. Il n'y a pas eu d'étude sur l'observance de la prise de chimioprophylaxie par les femme pendant leur grossesse. Une étude que nous avons réalisé en milieu périurbain sur l'observance de la prise de chimioprophylaxie a montre que si la quasi totalité ont

reçu l'information à l'hôpital et une ordonnance, seulement la moitié d'entre elles reconnaissent la prendre régulièrement et 10 % ont déclaré ne pas la prendre; il est probable que ces chiffres sont encore surestimés. Dans notre étude à Toucar, nous avons recherché la chloroquine dans les urines de 30 femmes suivies. Seulement un quart des femmes présentait une concentration normale de chloroquine, un quart présentait des traces et la moitié ne présentait pas de chloroquine dans les urines. Il est difficile, en population, d'attribuer les raisons de l'échec de la chimioprophylaxie à la résistance ou aux problèmes d'observance et donc pour les décideurs de prendre une décision concernant les stratégies à adopter. Cependant aucune politique de chimioprévention ne peut être vraiment efficace si elle n'est suivie de campagnes d'éducation sanitaire et de motivation des femmes à venir précocement et régulièrement dans les centres de santé pour leur prise en charge.

Une alternative à la chimioprophylaxie serait la vaccination des femmes enceintes avec comme objectif la protection de la mère, mais aussi la stimulation du système immunitaire du fœtus dans le but d'accroître la résistance du nouveau-né à l'infection. Cependant, la mise au point d'un vaccin antipaludique reste difficile et l'effet d'une vaccination maternelle sur le fœtus est incertain.

VI – BIBLIOGRAPHIE

- 1 - World Health Organization. La situation du paludisme dans le monde en 1991. WHO bulletin OMS 1994;72:170-5.
- 2 - Fried M, Duffy PE. Adherence of *Plasmodium falciparum* to chondroitin sulfate A in the human placenta. Science 1996;272(5267):1502-4.
- 3 - Maubert B, Guilbert LJ, Deloron P. Cytoadherence of *Plasmodium falciparum* to intercellular adhesion molecule 1 and chondroitin-4-sulfate expressed by the syncytiotrophoblast in the human placenta. Infect Immun 1997;65(4):1251-7.
- 4 - Beeson JG, Rogerson SJ, Cooke BM, Reeder JC, Chai W, Lawson AM, et al. Adhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to hyaluronic acid in placental malaria. Nat Med 2000;6(1):86-90.
- 5 - McCormick Mc. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. New England J Med 1985;312(2):82-90.
- 6 - Kramer MS. Determinants of low birth weight: Methodological assessment and meta-analysis. Bull WHO 1987;65(5):663-737.
- 7 - Menendez C, Todd J, Alonso PL, Francis N, Lulat S, Ceesay S, et al. The response to iron supplementation of pregnant women with the haemoglobin genotype AA or AS. Trans R Soc Trop Med Hyg 1995;89(3):289-92.
- 8 - Cornet M, Le Hesran JY, Fievet N, Cot M, Personne P, Gounoue R, et al. Prevalence of and risk factors for anemia in young children in southern Cameroon. Am J Trop Med Hyg 1998;58(5):606-11.
- 9 - Mac Gregor IA. Epidemiology, malaria and pregnancy. Am J Trop Med Hyg 1984;33: 517-25.
- 10 - Kortman HFC. Paludisme et grossesse. Thèse de Medecine Amsterdam 1972.
- 11 - Sholapurkar SL, Gupta AN, Mahajan RC. Clinical course of malaria in pregnancy. A prospective controlled study from India. Trans R Soc Trop Med Hyg 1988;82:376-9.
- 12 - Nosten F, Ter Kuile F, Maelankiri L, Decludt B, White NJ. Malaria during pregnancy in an area of unstable endemicity. Trans R Soc Trop Med Hyg 1991;85:424-9.
- 13 - Steketee RW, Breman JG, Paluku KM, Moore M, Roy J, Disu M. Malaria infection in pregnant women in Zaire: the effects and the potential for intervention. Ann Trop Med Parasitol 1988;82:113-20.
- 14 - Diallo S, Ndir O, Dieng Y, Bah F, Diop B, Gaye O, Dieng T. Prévalence du paludisme à Dakar(Sénégal). Etude comparative des indices plasmodiques chez des femmes enceintes et non enceintes. Dakar Med 1995;40:123-7.
- 15 - Diagne NA. Etude de l'expression parasitologique du paludisme chez les femmes enceintes et les nourrissons en zone holoendémique Dielmo,(Sénégal). Thèse de doctorat de troisième cycle de biologie animale n°31 UCAD Dakar 1998.

- 16 - Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, Heymann DL, Breman JG. The problem of malaria and malaria control in pregnancy in sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55:2-7.
- 17 - Mc Gregor I A. Epidemiology, malaria and pregnancy. *Am J Med Trop Hyg* 1984;33:517-25.
- 18 - Maubert B, Fievet N, Tami G, Boudin C, Deloron P. Cytoadherence of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes in the human placenta. *Parasite Immunol* 2000;22(4):191-9.
- 19 - Vleugels MPH, Eling WMC, Rolland R, De Graaf R. Cortisol and loss of malaria immunity in human pregnancy. *Br J Gynaecol* 1987;94:758-64.
- 20 - Brabin BJ. The risks and severity of malaria in pregnant women. Applied field research in malaria reports, TDR/FIELDMAL/1, World Health Organization, Geneva, Switzerland 1991.
- 21 - Wickramasuriya GAW. Some observation on malaria occurring in association with pregnancy. *J Obs Gynaecol Br Empire* 1935 : 816-33.
- 22 - Le Van Hung. Paludisme et grossesse à Saigon. *Rev. Paludisme Med Trop* 1951 ;83 :75-112.
- 23 - Steketee RW, Wirima JJ. Malaria prevention in pregnancy: the effects of treatment and chemoprophylaxis on placental malaria infection, low birthweight and fetal, infant and child survival. USAID&US Dept Hlth Hum Serv 1994:153p.
- 24 - Greenwood BM, Bradley AK, Greenwood AM, Byass P, Jammeh K, Marsh K, Tulloch S, Oldfield FSJ, Hayes R. Mortality and morbidity from malaria among children in rural area of The Gambia, West Africa. *Trans Roy Trop Med Hyg* 1987; 81:478-86.
- 25 - Brabin B, Van Den Berg H, Nijmeyer F. Folicin, cobalamin and haematological status during pregnancy in rural Kenya: the influence of parity, gestation and *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Clin Nut* 1986;43:803-15.
- 26 - Brabin BJ, Ginny M, Sapau J, Galme K, Paino J. Consequences of maternal anaemia on outcome of pregnancy in malaria endemic area in Papua New Guinea. *Ann Trop Med Parasitol* 1990;84:11-24.
- 27 - Nosten F, Ter Kuile F, Maelankirri L, Chongsuphajaisiddhi T, Nopdonrattakoon L, Tangkitchot S, Boudreau E, Bunnag D, White NJ. Mefloquine prophylaxis prevents malaria during pregnancy: a double blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1994;169:595-603.
- 28 - Matteelli A, Donato F, Shein A, Muchi JA, Leopardi O, Astori L, Carosi G. Malaria and anaemia in pregnant women in urban Zanzibar, Tanzania. *Ann Trop Med Parasitol* 1994;88:475-83.
- 29 - Cot M. Paludisme pendant la grossesse : conséquences pour le nouveau-né et possibilités d'intervention. Thèse de santé publique PARIS XI 1995 .
- 30 - Menendez C, Todd J, Alonso PI, Francis N, Lulat S, Ceesay S, et al. The effects of iron supplementation during pregnancy, given by traditional birth attendants, on the prevalence of anaemia and malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;88(5):590-3.

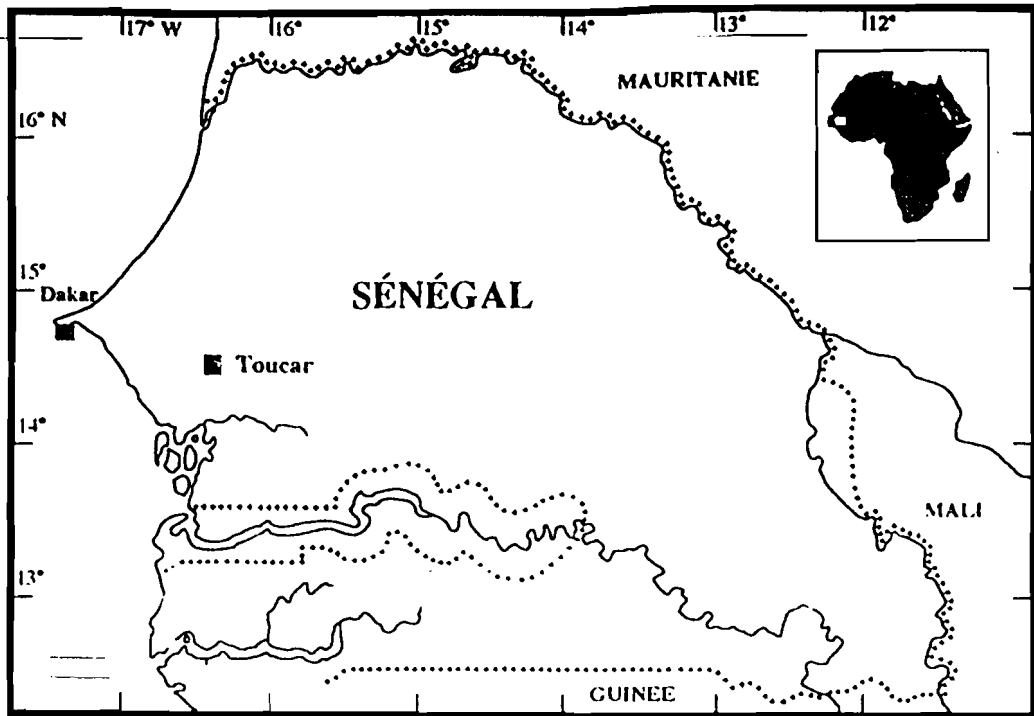
- 31 - Davis TME, Supanaranond W, Pukrittayakamee S, Chanond L, White NJ. Glucose tolerance in pregnant patients with acute falciparum malaria. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1993; 87:666-7.
- 32 - White NJ, Warrell DA, Chanthavanich P, Looareesuwan S, Warrell MJ, Krishna S, Williamson DH, Turner RC. Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria. *N Engl J Med* 1983; 309:61-6.
- 33 - Philipps RE, Warell DA. The pathophysiology of severe falciparum malaria. *Parasitol Today* 1998;2:271-282.
- 34 - Bulmer JN, Rasheed FN, Francis N, Morrison L, Greenwood BM. Placental malaria.I. Pathological classification. *Histopathol* 1993; 22:211-18.
- 35 - Greenwood BM, Greenwood AM, Snow RW, Byass P, Bennett S, Hatib-N'Jie AB. The effect of malaria chemoprophylaxis given by traditional birth attendants on the course and outcome of pregnancy. *Trans Roy Trop Med Hyg* 1989; 83:589-94.
- 36 - Menendez C, Todd J, Alonso PL, Lulat S, Francis N, Greenwood BM. Malaria chemoprophylaxis, infection of the placenta and birth weight in Gambian primigravidae. *J Trop Med Hyg* 1994;97(4):244-8.
- 37 - McGregor IA. Malaria infection of placenta in The Gambia, West Africa: its incidence and relationship to stillbirth, birthweight and placental weight. *Trans Roy Soc Trop Med. Hyg* 1983; 77:232-44.
- 38 - Menendez C. Malaria during pregnancy : A priority Area of Malaria resarch and Control. *Parasitol Today* 1995;11(5) :178-83.
- 39 - Carnevale P., Bosseno M-F., Pangui E., Molez J-F., Frezil J-L, Richard Lenoble D. Observations parasitologiques sur le paludisme congénital à l'hôpital militaire de Brazzaville. *Cahiers Orstom* 1985;2:87-94.
- 40 - Nyirjesy P., Kavasya T., Axelrod P. And Fischer P.R. Malaria during pregnancy : neo natal morbidity and efficacy of chloroquine prophylaxis . *Clin Inf Dis* 1993;16:127-32 .
- 41 - Fievet M.N. Modifications des réponses immunitaires à des antigènes des stades sanguins asexués de *Plasmodium falciparum* au cours de la grossesse et chez le nouveau-né au Cameroun Thèse doc pharmacie PARIS 1996.
- 42 - Moore JM, Nahlen BL, Misore A, Lal AA, Udhayakumar V. Immunity to placental malaria. I. Elevated production of interferon- gamma by placental blood mononuclear cells is associated with protection in an area with high transmission of malaria. *J Infect Dis* 1999;179(5):1218-25.
- 43 - Walter PR, Garin Y, Blot P. Placental pathologic changes in malaria: a histologic and ultrastructural study. *Am J Pathol* 1982;109:330-42.
- 44 - Hommel M. Physiopathologie des symptômes du paludisme:rôle des cytokines,de la cytoadhérence,et de la prémuniton. *Presse Med* 1996;25:70-6.

- 45 - Scherf A, Hernandez-Rivas R, Buffet P, Bottius E, Benatar C, Pouvelle B, et al. Antigenic variation in malaria: in situ switching, relaxed and mutually exclusive transcription of var genes during intra-erythrocytic development in *Plasmodium falciparum*. *Embo J* 1998;17(18):5418-26.
- 46 - Buffet PA, Gamain B, Scheidig C, Baruch D, Smith JD, Hernandez-Rivas R, et al. *Plasmodium falciparum* domain mediating adhesion to chondroitin sulfate A: A receptor for human placental infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(22):12743-8.
- 47 - Maubert B, Fievet N, Tami G, Cot M, Boudin C, Deloron P. Development of antibodies against chondroitin sulfate A-adherent *Plasmodium falciparum* in pregnant women. *Infect Immun* 1999;67(10):5367-71.
- 48 - Fried M, Muga RO, Misore AO, Duffy PE. Malaria elicits type 1 cytokines in the human placenta: IFN-gamma and TNF-alpha associated with pregnancy outcomes. *J Immunol* 1998;160(5):2523-30.
- 49 - O.M.S. Stratégies d'utilisation des antipaludiques : Besoins de données, traitement du paludisme non compliqué et prise en charge du paludisme pendant la grossesse. Rapport d'une consultation informelle Genève, 14-18 mars *WHO/MAL* 1994:94-1070.
- 50 - Garner P, Brabin B. A review of randomized controlled trials of routine antimalarial drug prophylaxis during pregnancy in endemic malarious areas. *Bulletin of the WHO* 1994;72 :89-99.
- 51 Verhoeff FH, Brabin BJ, Chimsuku L, Kazembe P, Russel WB, Broadhead RL. An evaluation of the effects of intermittent sulfadoxine -pyrimethamine treatment in pregnancy on parasite clearance and risk of low birthweight in rural Malawi. *Ann Trop Med Parasitol* 1998;2:141-50.
- 52 - Mac Dermott JM, Heymann DL, Wirima J, Macheso AP, Wahl RD, Steketee RW, Campbell CC. Efficacy of chemoprophylaxis in preventing *Plasmodium falciparum* parasitemia and placental infection in pregnant women in Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988;82:520-3.
- 53 - Shulman CE, Dorman EK, Cutts F, Kawuondo K, Bulmer JN, Peshu N, et al. Intermittent sulphadoxine-pyrimethamine to prevent severe anaemia secondary to malaria in pregnancy: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 1999;353(9153):632-6.
- 54 - Cot M, Abel L, Roisin A, Barro D, Yada A, Carnevale P, Feingold J. Risk factors of malaria infection during pregnancy in Burkina Faso: suggestion of a genetic influence. *Am J Trop Med Hyg* 1993;48:358-64.
- 55 - Cot M, Roisin A, Barro D, Yada A, Verhave JP, Carnevale P, et al. Effect of chloroquine chemoprophylaxis during pregnancy on birth weight: results of a randomized trial. *Am J Trop Med Hyg* 1992;46(1):21-7.
- 56 - Greenwood AM, Menendez C, Alonso PL, Jaffar S, Langerock P, Lulat S, Todd J, M'Boge B, Francis N, Greewood BM. Can malaria chemoprophylaxis be restricted to first pregnancies? *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1994; 88:681-2.
- 57 - Cot M, Lehesran JY, Miailhes P, Esveld M, Etyaale D, Breart G. Increase of birthweight following chloroquine chemoprophylaxis during the first pregnancy - results of a randomized trial in cameroon. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene* 1995;53(6):581-5.

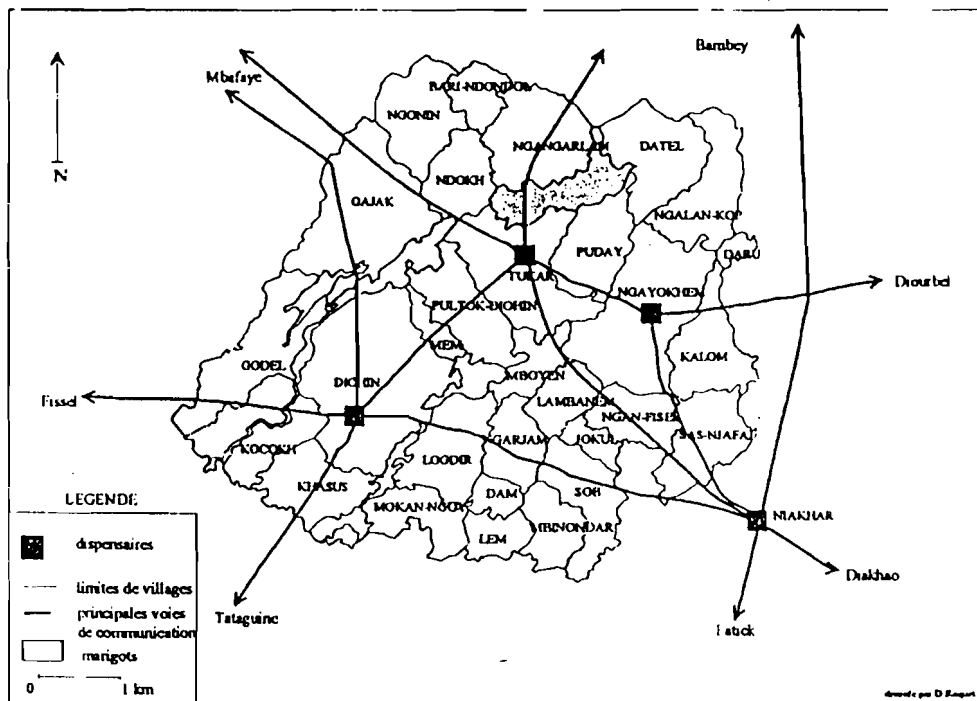
- 58 - Delaunay V. La situation démographique et épidémiologique dans la zone de Niakhar au Sénégal 1984-1996. Rapport ORSTOM Octobre 1998.
- 59 - Kodjo B, Etard JF. Mortalité maternelle dans un suivi longitudinal de population, Sénégal, 1984-95. 22ème Congrès de L'ADELF. Rev Epidémiol Santé Publique 1997;45 S54.
- 60 - Robert V, Dieng H, Lochouarn L, Traore SF, Trape JF, Simondon F, Fontenille D. La transmission du paludisme dans la zone de Niakhar, Sénégal. Trop Med Int Health 1998;3(8):667-77.
- 61 - Sokhna CS, Molez JF, Ndiaye P, Sane B, Trape JF. Test in vivo de chimio sensibilité de l'efficacité thérapeutique. Bull Soc Path Ex 1997;90(2):83-9.
- 62 - Cot M, Gineste B, Barro D, Roisin A, Yada A, Carnevale P. Comparaison de deux méthodes de dosage de la chloroquine dans les urines sur le terrain. Ann Soc Belge Méd Trop 1991;71 17-25.
- 63 - Mc Dermot JM, Wirima JJ, Steketee RW, Breman JG, Heymann DL. The effect of placental malaria infection on perinatal mortality in rural Malawi. Am J Trop Med Hyg 1996;55 61-65.
- 64 - Kenmegne TM. Aspects biologiques et épidémiologiques de l'infection palustre placentaire à *P. Falciparum* dans 3 zones du Sénégal (Guédiawaye, Toucar et Mlomp) Thèse Pharmacie UCAD n°43 Dakar 1999.
- 65 - Milko-Sartelet I. Aspects cliniques, histologiques et immunologiques du paludisme chez la femme enceinte et le nouveau-né au cours d'une étude prospective à DAKAR, Sénégal. Thèse Médecine REIMS 1998.
- 66 - Rasheed FN, Bulmer JN, Dunn DT, Menendez C, Jawla MF, Jepson A, et al. Suppressed peripheral and placental blood lymphoproliferative responses in first pregnancies:relevance to malaria. Am J Trop Med Hyg 1993;48(2):154-60.
- 67 - Bah MD. Association paludisme et grossesse. Position actuelle et expérience Dakaroise. Thèse Medecine UCAD n°45 Dakar 1976.
- 68 - Bergstrom S, Fernandes A, Schwalbach J, Perez O, Miyar R. Materno-fetal transmission of pregnancy malaria: an immunoparasitological study on 202 parturients in Maputo. Gynecol Obstet Invest 1993;35(2):103-7.
- 69 - Bruce-Chwatt LJ. Les rapports immunitaires entre la mère et l'enfant dans le paludisme endémique africain. Arch Fr Pédiatr 1985;42:911-6.
- 70 - Redd SC, Wirima JJ, Steketee RW, Breman JG, Heyman DL. Transplacental transmission of *Plasmodium falciparum* in rural Malawi. Am J Trop Med Hyg 1996 ;55 :57-60.

ANNEXES

Carte du Sénégal et localisation de la zone d'étude



Zone d'étude de Niakhar



QUESTIONNAIRE MATERNITE .

N : Prénom :

□ □ □ □

Age de l'examen :

□ □ □ □ □ □

Profession :

□ □

Année de l'examen : 19 □ □

□ □

Adresse d'habitation :

□ □

Nombre de grossesse(s) précédente(s) : □ □
(grossesse actuelle comprise)

□ □

Nombre d'enfant(s) vivant(s) : □ □

□ □

Nombre de morts-nés : □ □

□ □

Nombre d'avortement(s) : □ □

□ □

Nombre d'enfant(s) décédé(s) : □ □

□ □

Utilisation de Nivaquine ou de Flavoquine pendant la grossesse : OUI / NON

□ □

Si oui : _ à titre systématique ? OUI / NON

□ □

_ à l'occasion de fièvre ? OUI / NON

□ □

Utilisation d'un autre antipaludéen : OUI / NON

□ □

Autre ?

□ □

La mère a-t-elle eu de la fièvre :
_ pendant la grossesse actuelle ? OUI / NON

□ □

_ lors de l'accouchement ? OUI / NON

□ □

Poids du nouveau-né : Poids de naissance : □ □ □ □ grammes

□ □ □ □

Sexe : M / F

□ □

Taille : cms

□ □

APGAR :

□ □

Poids du placenta : □ □ □ □ grammes

□ □ □ □

Complication(s) :

□ □

EBOL

SUIVI HEBDOMADAIRE DES NOURRISSONS et DES MÈRES

N° : [][][][][]

date de naissance [][]/[][]/[][][]

NOM :

PRENOM :

N° de visite	pendant la semaine écoulée				le jour de la visite								
	date de visite	fièvre <i>oui/ non</i>	si oui durée <i>(en jour)</i>	h o s p	traitements suivis prescrits par qui?	Autres signes (voir code) (3 max)	T° (depuis combien de jours ?)	Autres signes constatés (voir code)	Autres Enfants Malade <i>oui/ non</i>	GE (1) <i>testée?</i>	traitement administré	GE (2) <i>reçue?</i>	OBSERVATIONS <i>si absence, pourquoi?</i>

ANNEXE 3

