

Effet du traitement préventif intermittent (TPI) de la femme enceinte à la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) sur le poids de naissance des enfants dans un milieu à résistance élevée du *Plasmodium falciparum* à la SP à l'Est de la République Démocratique du Congo (RDC)

J. Losimba Likwela^{1,*}, U. d'Alessandro², B. Labama Lokwa³, E. Mugisha Sorongane⁴, G. Gasana⁵, J. B. Kakoma⁵, M. Dramaix Wilmet⁶

¹Département de Biostatistiques, Ecole de Santé Publique, Université Libre de Bruxelles, BELGIQUE

²Service d'épidémiologie et contrôle des maladies parasitaires, Institut de Médecine tropicale Prince Léopold, Anvers, BELGIQUE

³Département de Gynécologie-Obstétrique, Faculté de Médecine, Université de Kisangani, République Démocratique du CONGO

⁴Unité Politiques et Systèmes de Santé, Ecole de Santé Publique, Université Libre de Bruxelles, BELGIQUE

⁵Département d'Epidémiologie et de Biostatistique, Ecole de Santé Publique, Université Nationale du Rwanda.

⁶Département de Biostatistiques, Ecole de Santé Publique, Université Libre de Bruxelles, BELGIQUE

RESUME

Objectif : Evaluer l'effet du TPI à la SP sur le poids de naissance des nouveau-nés dans une région de la RDC avec une proportion élevée d'échecs thérapeutiques à la SP.

Méthodes : une analyse rétrospective comparant le poids de naissance d'enfants nés de mères sous TPI à la SP en 2007 (après mise en évidence d'une résistance importante à la SP) et ceux sous le même traitement en 1998 et 1999 à celui des enfants nés de mères sous prophylaxie à la chloroquine en 1998 et 1999 a été réalisée à l'aide de modèles de régression multiple et logistique incluant les différents groupes de traitement ainsi que les confondants potentiels.

Résultats : Le poids moyen des enfants de mères sous SP (en 1998 – 1999 et en 2007) était supérieur à celui des enfants des mères sous chloroquine et après régression multiple, on observe un gain pondéral moyen respectivement de 70,2g (ES=21,2 ; P=0,003) et 53,9 g (ES=26,1 ; P=0,027) en 1998 – 1999 et 2007 par rapport aux enfants des mères sous chloroquine. Après ajustement, on observe une réduction du risque de PPN dans les groupes sous SP, en 2007 0,58 (0,38 - 0,88) et en 1998 – 1999 0,75 (0,55 - 1,02) par rapport au groupe sous chloroquine.

Conclusion : En l'absence d'une alternative fiable, même dans les régions à résistance élevée à la SP comme RUTSHURU (Echec thérapeutique à 60,6%), son utilisation pour le TPI de la femme enceinte reste efficace si on le compare à la prophylaxie par la chloroquine dans cette région à la fin des années 90.

Mots clés : Paludisme - traitement présomptif intermittent - Sulfadoxine-pyriméthamine - grossesse - poids de naissance - Afrique subsaharienne - République démocratique du Congo.

ABSTRACT

Objective: to assess the effect of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine (IPTp-SP) on birth weight in a region of DRC with a high level of drug resistance.

Methods: data collected in 1998-99 and 2007 (after increase of SP resistance) from infants and mothers under IPTp-SP and those collected in 1998-99 from infants and mothers receiving chloroquine were retrospectively analyzed by multiple and logistic regression models including the different groups of treatment and potential confounding factors.

Results: the mean weight of infants born from mother under IPTp-SP was higher than that in infants whose mothers had received chloroquine as well in 1998-99 as in 2007. Adjusted mean birth weight differences were respectively +70.2g (SE=21.2; P=0.003) and +53.9 g (SE=26.1; P=0.027). Lower risk of low birth weight were also observed in the IPTp-SP groups [adjusted OR: 0.75 (IC95%:0.55 - 1.02) and 0.58 (0.38 – 0.88)] in 1998-99 and at 2007 respectively.

Conclusion: considering that no alternatives are currently available, even when the level of SP resistance is as high as 60% as observed in Rutshuru, its use for the IPT in pregnant woman remains effective when compared to the prophylaxis with chloroquine used in the same region at the end of nineties.

Keywords: Malaria, Intermittent preventive treatment - Sulfadoxine-pyrimethamine - pregnancy - birth weight - Sub-Saharan Africa - Democratic Republic of Congo.

INTRODUCTION

Chaque année 25 à 30 millions de femmes enceintes en Afrique subsaharienne (ASS) sont à risque de contracter le paludisme à *Plasmodium falciparum* durant leur grossesse [1-3]. Cette affection serait responsable de 3 à 15% d'anémies maternelles - parfois sévères conduisant au décès maternel - qui contribuent, avec le retard de croissance intra-utérin et la prématurité, au petit poids à la naissance (PPN) [3-11]. Dans les régions endémiques, le

risque de PPN attribuable au paludisme dans la population varie de 8 à 14% chez les nouveau-nés (NN) à terme et de 8 à 36% chez les prématurés [3]. Le paludisme maternel serait ainsi responsable de plus de 35% des causes évitables de PPN, facteur de risque de mortalité infantile le plus important [3, 9-12].

Trois interventions se sont montrées efficaces pour réduire la malaria placentaire et par conséquent, l'anémie maternelle ainsi que le PPN et ses conséquences : le traitement présomptif intermittent (TPI) à la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) administrée au cours des consultations

* Correspondence to: Losimba Likwela J, MD
Département de Biostatistiques, Ecole de Santé Publique,
Université Libre de Bruxelles, BELGIQUE,
losimba@ulb.ac.be, tel +243818802525,
Campus Erasme, 808 route de Lennik, 1070 Bruxelles

prénatales (CPN), l'utilisation de la moustiquaire imprégnée d'insecticide (MII) et la prise en charge précoce et correcte des cas chez la femme enceinte [2, 8, 10,13-21]. Ces interventions ont été intégrées dans la stratégie mondiale « Faire Reculer le Paludisme » (FRP) et adoptées dans les politiques sanitaires de la plupart des pays d'endémie palustre [2, 10, 16, 22-24]. Cependant, malgré des taux d'utilisation des CPN souvent élevés – en moyenne 68% en ASS (2002), plus de 80% dans plusieurs pays dont le Ghana, le Malawi et la République Démocratique du Congo (RDC) -, la proportion de femmes enceintes recevant les deux doses de SP recommandées reste faible - de 0,8% au Ghana à 42,9% au Malawi et de 5% à 18% en RDC -, faisant de ces CPN des véritables opportunités manquées [1, 24-26]. En plus de ces problèmes d'utilisation insuffisante, l'émergence de la résistance du Plasmodium falciparum à la SP dans le traitement du paludisme symptomatique de l'enfant, soulève la question de la pertinence du TPI, en particulier dans les régions où les taux d'échecs thérapeutiques (ET) sont très élevée [16, 22, 24, 27-28]. Même si on considère que les échecs thérapeutiques au cours des essais in vivo dans le traitement du paludisme chez les enfants de moins de 5 ans ne sont pas extrapolables au TPI chez la femme enceinte [22, 29], certains auteurs estiment qu'avec l'accroissement rapide de la résistance à la SP, il serait invraisemblable que le TPI à la SP chez la femme enceinte soit actuellement aussi efficace qu'il y a 5 à 10 ans lorsqu'il avait été évalué en Afrique de l'Est [28]. Par ailleurs, si les évidences actuelles montrent que le TPI demeure efficace dans les régions où les ET dans le traitement des cas chez l'enfant sont entre 20 et 40%, il y a ce jour un consensus sur le constat d'absence de données pour les régions où les taux d'ET sont plus élevés [16, 22, 27, 30].

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet du TPI à la SP sur le poids de naissance des NN à Rutshuru, une région de l'Est de la RDC où la proportion d'ET à la SP était à 60,6% dans une étude menée de juin à septembre 2002 par le Programme National de lutte contre le Paludisme (PNLP) [31] en comparant des données recueillies en 2007 à d'autres recueillies de mai 1998 à août 1999 [32].

MATERIEL ET METHODES

Site de l'étude

Un essai clinique randomisé comparant la prophylaxie à la chloroquine au traitement présomptif intermittent à la SP avait été organisé entre mai 1998 et août 1999 dans les centres de santé de Rubare et de Nyamilima, situés respectivement au sud et au nord du district sanitaire rural de Rushuru, à l'Est de la RDC [32]. Les données recueillies au cours de cette étude ont été comparées à celles recueillies en routine en 2007 au centre de santé Mapendo à Kiwanja, au centre ouest du même district sanitaire.

Sujets d'étude

Au cours de l'étude de mai 1998 à août 1999, les femmes enceintes fréquentant le service de CPN dans les deux centres de santé étaient incluses lors de leur 1ère visite, assignées par randomisation à 2 groupes de traitement (chloroquine versus SP) et suivies jusqu'à l'accouchement. Au total 1954 femmes ont été enrôlées dans les 2 groupes de traitement. Selon les recommandations du PNLN, alors en vigueur, le groupe sous chloroquine recevait une dose orale initiale de 25 mg/kg de chloroquine base, répartie sur 3 jours, et une cure mensuelle assurant une prise hebdomadaire de 300 mg base jusqu'à la visite suivante. Elles recevaient par la suite, jusqu'à l'accouchement, une cure mensuelle de chloroquine assurant pendant tout le mois une prise hebdomadaire de 300 mg. Le groupe sous SP recevait une cure orale initiale de 3 comprimés de SP suivie d'une 2ème et dans certains cas d'une 3ème cure de SP selon que leur 1ère visite prénatale était intervenue plus tôt au 2ème trimestre.

Les données enregistrées en routine du 1er janvier au 31 décembre 2007 au centre de santé Mapendo ont été recueillies chez 673 femmes qui ont fréquenté au moins une fois les services de CPN avant l'accouchement et dont la fiche de CPN était disponible. Elles ont été soumises au TPI selon les recommandations actuelles du PNLN, soit une 1ère cure de 3 comprimés de SP à la 16ème semaine gestationnelle correspondant à la 1ère visite prénatale, suivi d'une 2ème cure à la 28ème semaine de la grossesse (ou à la 2ème visite prénatale). Pour les femmes séropositives au VIH, une 3e cure est administrée à la 32ème semaine correspondant généralement à la 3ème visite prénatale.

Données recueillies

En consultation prénatale, les données relevées étaient les caractéristiques sociodémographiques et anthropométriques des mères, la prise des antipaludiques et la fréquence des visites prénatales. Après l'accouchement, les variables collectées étaient : des mesures anthropométriques de la mère reprises à l'arrivée à la maternité, le poids, le sexe et l'âge gestationnel du nouveau-né à la naissance ainsi que son statut à la sortie de la maternité.

Analyses statistiques

Le poids de naissance des nouveau-nés, analysé sous forme quantitative puis en catégories (PPN défini comme poids < 2500g vs poids ≥ 2500g), est la principale variable étudiée en fonction de trois groupes de mères : un 1er sous SP de mai 1998 à août 1999, un 2ème sous chloroquine de mai 1998 à août 1999 et un 3ème sous SP en 2007. Les autres variables étudiées chez les mères sont l'âge, la taille, le poids et le BMI analysées sous forme quantitative et catégorisées avec les seuils de 18 et 39 ans pour l'âge, 150cm pour la taille, 50kg pour le poids et 22,3kg/m² pour le BMI (seuil utilisé dans la précédente étude de

Mugisho et gardé pour permettre les comparaisons). Les caractéristiques du NN prises en compte dans l'analyse sont le sexe, l'âge gestationnel sous forme quantitative et en catégories (<8mois et ≥8mois). Le statut à la sortie de la maternité (décédé ou vivant) a également été décrit dans les trois groupes.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel STATA/IC 10.0 for Windows (StataCorp LP). L'analyse univariée comprenait le test χ^2 pour la comparaison des proportions, l'ANOVA suivie de comparaisons multiples 2 à 2 (Bonferroni) pour la comparaison des moyennes et le test de Kruskal-Wallis pour la comparaison des médianes. Elle était suivie d'analyses multivariées : un modèle de régression multiple du poids de naissance et un modèle de régression logistique du PPN incluant, outre les différents groupes de traitement, les différentes variables prédictives potentiels du poids de naissance ou facteurs de risque du PPN. Les variables incluses dans les deux modèles ont été sélectionnées par une méthode pas à pas progressive. Les conditions d'applications du modèle de régression multiple ont été vérifiées par l'analyse des résidus et les coefficients de régression partielle et leurs erreurs standards, la P-valeur du test t et le coefficient de corrélation multiple R^2 ont été présentés dans les résultats. L'adéquation du modèle de régression logistique a été vérifiée à l'aide du test de Hosmer et Lemeshow et les OR ajustés qui en découlaient ont été présentés, de même que leurs Intervalle de Confiance à 95% (IC_{95%}) et la P-valeur du χ^2 de Wald.

Considérations éthiques

Le protocole de l'essai clinique de 1998-1999 avait été préalablement approuvé par la commission d'éthique médicale de la faculté de Médecine de l'Université Libre de Bruxelles puis par les autorités sanitaires de la RDC. Le protocole de l'étude de 2007 a été approuvé par la commission d'éthique et déontologie du Conseil Provincial de l'Ordre des Médecins de la Province Orientale et la récolte des données a reçu l'autorisation du Secrétaire Général à la Santé puis du Médecin Inspecteur Provincial du Nord Kivu. L'utilisation de la base des données de 1998-1999 a par la suite reçu l'approbation de Mugisho E (Investigateur principal et responsable de l'étude), du responsable de CEMUBAC au Nord Kivu (Organisation ayant financé l'étude) et du Médecin Inspecteur du Nord Kivu (Responsable sanitaire représentant le Ministère de la Santé dans la province).

RESULTATS

La description des femmes admises dans les 3 maternités pour les périodes de mai 1998 à août 1999 à Rubare et Nyamilima et en 2007 à Kiwandja est présentée dans le tableau I.

Tableau I. Caractéristiques des accouchées à l'admission à la maternité.

Caractéristiques	Femmes sous SP en 1998-1999	Femmes sous chloroquine en 1998-1999	Femmes sous SP en 2007	P
Age (année) n	802	790	664	
Moyenne (DS)	26,0(6,5)	25,8(6,6)	25,7(6,4)	0,629*
% <18	7,2	10,9	5,9	
% 18 – 39	89,2	85,7	90,6	0,009**
% > 39	3,6	3,4	3,5	
Parité n	812	799	669	
Médiane (P ₂₅ -P ₇₅)	2(1-5)	2(1-5)	3(1-5)	0,462 [§]
% 0	18,4	20,9	16,4	
% 1 – 5	61,8	59,5	66,1	0,099*
% >5	19,8	19,6	17,5	
Poids (Kg) n	772	759	647	
Moyenne (DS)	58,5(7,2)	56,9(6,7)	59,4(8,0)	<0,001*
% <50	8,2	11,7	7,9	0,018**
Taille (Cm) n	811	798	440	
Moyenne (DS)	153,4(5,9)	152,7(5,9)	156,9(6,3)	<0,001*
% <150	22,8	26,7	10,7	<0,001**
BMI (Kg/m²) n	772	758	426	
Moyenne (DS)	24,9(2,8)	24,6(6,5)	24,2(2,7)	0,032*
% <22,3	13,3	16,9	22,8	0,001**
Nombre de CPN	812	799	671	
Médiane (P ₂₅ -P ₇₅)	2(2-3)	2(2-3)	3(2-3)	<0,001 [§]
%1	11,6	13,3	7,9	
%2	40,3	42,9	35,8	
%3	39,6	32,5	43,5	
% ≥4	8,5	11,3	12,8	<0,001*
Doses	812	799	671	
Médiane (P ₂₅ -P ₇₅)	2(1-2)	2(2-3)	2(1-2)	<0,001 [§]
%0	0,0	0,0	3,0	
%1	43,1	13,9	23,4	
%2	42,2	42,3	72,6	<0,001*
%3	14,2	32,8	1,0	
%4	0,5	11,0	0,0	

* ANOVA à un facteur, ** χ^2 de Pearson, § Test de Kruskal-Wallis

On constate une différence statistiquement significative de répartition des accouchées dans les différentes catégories d'âge à risque de PPN. Il y a plus d'accouchées de moins de 18 ans dans le groupe sous chloroquine en 1998-1999 que dans les deux autres groupes. C'est aussi dans ce groupe qu'on observe une proportion plus élevée de femmes de moins de 50 kg et que le poids moyen des accouchées est inférieur à celui des deux autres groupes (correction de Bonferroni). Dans le groupe sous SP en 2007 les femmes ont un BMI inférieur à celui des femmes des deux autres groupes. La taille diffère entre les trois groupes de femmes, celles sous chloroquine étant plus petites que celles des deux autres groupes et celles sous SP en 1998-1999 plus petites que celles sous SP en 2007 (correction de Bonferroni). Les femmes de 2007 ont une meilleure fréquentation de la CPN par rapport celles de 1998-1999 et chez elles, la proportion de celles ayant pris au moins deux doses de SP est plus élevée que chez les femmes de 1998-1999.

Les nouveau-nés (NN) de mères sous chloroquine ont un poids moyen significativement plus bas que celui des nouveau-nés des mères sous SP (correction de Bonferroni). C'est aussi dans ce groupe que l'on observe la proportion la plus élevée de PPN. La proportion de NN prématurés est environ 5 fois plus importante chez les mères de 1998-1999, alors que la proportion de décès la plus élevée est

notée parmi les nouveau-nés des mères de 2007 (tableau II).

DISCUSSION

Tableau II. Caractéristiques des enfants à la naissance.

Caractéristiques	Femmes sous SP en 1998-1999	Femmes sous chloroquine en 1998-1999	Femmes sous SP en 2007	P
Poids de naissance (g)	777	764	668	
Moyenne (DS)	2980,3(446,3)	2896,4(438,8)	3028,2(443,8)	<0,001*
% <2500	11,8	15,6	8,1	<0,001**
Sexe	795	786	664	
% Garçon	49,9	51,5	52,4	0,628**
Age gestationnel (mois)	773	762	668	
Médiane (P ₂₅ -P ₇₅)	9(8-9)	8,5(8-9)	9(9-9)	<0,001§
% <8	26,9	28,1	5,7	<0,001**
Décès	812	799	671	
% Oui	0,4	0,9	2,1	0,005**

* ANOVA à un facteur, ** χ^2 de Pearson, § Test de Kruskal-Wallis.

Après ajustement pour les autres facteurs retenus dans le modèle, on observe un avantage statistiquement significatif respectivement de 70g pour le groupe sous SP en 1998-1999 et 54g pour le groupe sous SP en 2007 par rapport au groupe sous chloroquine en 1998-1999 (tableau III). Les autres prédicteurs de poids de naissance significatifs sont l'âge gestationnel, le sexe, le nombre de CPN et la parité. Les OR ajustés (tableau III) indiquent que le faible poids de naissance est moindre parmi les enfants nés de mères sous SP que ce soit en 2007 (statistiquement significatif) ou en 1998-1999 (statistiquement non significatif) comparativement à ceux nés des mères sous chloroquine en 1998-1999. En outre, plus la mère fréquente la CPN, moins l'enfant a le risque de naître avec un PPN. La prématurité et la nulliparité sont également significativement associés à un risque accru de PPN.

Tableau III. Effets ajustés de la prophylaxie malarienne sur le poids des NN.

Variables	Poids (g) (n=1919)		PPN (n=2197)	
	b (ES)	P*	OR (IC _{95%})	P**
Groupe de traitement				
CQ en 1998-1999	0		1	
SP en 1998-1999	70,2 (21,2)	0,003	0,75 (0,55 - 1,02)	0,063
SP en 2007	53,9 (26,1)	0,027	0,58 (0,38 - 0,88)	0,011
BMI (kg/m²)	137,1 (2,0)	<0,001		
< 22,3	/		2,22 (1,60-3,06)	<0,001
≥ 22,3	/		1	
AG (mois)	201,6 (17,2)	<0,001		
< 8	/		2,12 (1,56 - 2,88)	<0,001
≥8	/		1	
Sexe			NI	NS
Garçon	0			
Fille	-107,8 (18,7)	<0,001		
Nombre de CPN	47,9 (11,5)	0,028		
1	/		1,75 (0,96 - 3,20)	0,069
2	/		1,74 (1,04 - 2,89)	0,034
3	/		1,57 (0,94 - 2,63)	0,083
≥4	/		1	
Parité				
Nullipares	0		3,20 (2,33 - 4,39)	<0,001
1-5	278,3 (24,6)	<0,001	1	
≥ 6	241,8 (30,6)	<0,001	1,06 (0,71 - 1,58)	0,784

R² = 0,15 * t test NI= non inclus NS= non significatif ** χ^2 de Wald

Malgré l'accroissement de la résistance du Plasmodium falciparum à la SP dans le traitement des cas simples chez l'enfant de moins de 5 ans à l'est de la RDC - 9,3% d'ET après 14 jours de suivi (protocole OMS de 1996)[33] à Bukavu entre Mai 2000 et Novembre 2001[34] versus 60,6% après 28 jours de suivi (protocole OMS 2001)[35] à Rutshuru entre juin 2002 et février 2003 [31]- la présente étude montre un risque de PPN significativement moindre (OR= 0,58, IC95% : 0,38 - 0,88) pour les enfants des femmes sous SP en 2007 par rapport à ceux des femmes sous chloroquine en 1998-1999 et un bénéfice pondéral en léger recul (54g), mais statistiquement significatif (P= 0,027) chez les enfants des mères sous SP en 2007 que celui des enfants des mères sous SP en 1998-1999 (70g) par rapport aux enfants des mères sous chloroquine en 1998-1999.

Parmi les autres facteurs associés au PPN il y avait la prématurité. L'important écart entre les proportions de NN prématurés parmi les enfants de 1998-1999 par rapport ceux de 2007 tient probablement du fait que l'étude de 1998-1999 était prospective avec des équipes étoffées et équipées qui gardaient toutes les mères dans les centres de santé, du reste éloignés de l'HGR (Nyamilima à environ 45 km), alors qu'en 2007, les données sont recueillies à partir des registres dans un centre très proche de l'HGR (environ 5 km), référant en routine toute grossesse à risque à l'HGR et disposant d'une ambulance pour les cas les plus urgents. Bien qu'on évalue la prévalence de naissances prématurées entre 6 et 15% [36-39], des taux proches de ceux observés à Rusthuru en 1998-1999 ont été rapportés notamment à Myanmar (24,6%) et en Thaïlande (21,3%) [40]. De plus, la vie dans les camps de réfugiés établis à Rubare au moment de l'étude de 1998-1999 a exposé des centaines de femmes enceintes à la précarité, au stress et à des apports nutritionnels inadéquats, facteurs associés à un risque accru d'accouchements prématurés [41-43].

Comme dans d'autres études à travers le monde, BMI élevé de la mère, multiparité, sexe masculin, âge gestationnel élevé et utilisation de la CPN sont associés à un meilleurs poids du NN tandis que prématurité, nulliparité, faible fréquentation de la CPN et BMI faible sont associés au PPN [44-49]. Mais, la plupart de ces facteurs ne sont pas vulnérables aux interventions une fois que la grossesse a débuté [3].

Il faut cependant souligner que, si la randomisation et le suivi prospectif constituent pour les données de 1998-1999 un gage de pris en compte de biais notamment de confusion, les données utilisées pour la comparaison en 2007 portent sur des données enregistrées en routine dans les services de CPN et de maternité et sont par conséquent susceptible de souffrir de biais de sélection. Ces observations ne sauraient donc être extrapolées aux femmes accouchant à domicile. Néanmoins, le fait que la proportion de PPN notée (8,1%) soit proche de celle relevée dans l'enquête EDS 2007 (8% au Nord Kivu) [26] et que les

prédicteurs du poids de naissance et facteurs de risque de PPN connus tels que l'âge gestationnel, un mauvais état nutritionnel de la mère, la première grossesse et la grande multiparité aient montré après ajustement leur lien au poids de naissance des NN et au PPN témoigne de la fiabilité des données recueillies dans ces structures ayant une longue tradition de recueil et archivage des données avec l'appui du CEMUBAC (Centre Scientifique et Médical de l'Université Libre de Bruxelles pour ses activités de Coopération). En outre, une étude prospective prenant en compte l'effet de la MII est souhaitable pour faire la part des choses entre l'accroissement de l'utilisation de la MII – même si sa couverture reste encore très faible (<10% en 2006) [23] - connu pour réduire, voire faire disparaître l'effet du TPI [15, 16]. Enfin, les données de 2007 sont recueillies 4 ans après l'étude d'efficacité in vivo de la SP et deux ans après le changement de politique antipaludique du pays remplaçant la SP par l'amodiaquine+artesunate comme traitement de 1ère ligne des accès palustres simples. Cela pourrait avoir un impact sur la prévalence de la résistance en réduisant la pression de sélection sur le parasite. Cependant, le délai entre l'adoption d'une nouvelle politique de traitement et sa mise à l'échelle peut varier de 2 à 3 ans [50-51] et le temps nécessaire pour observer une réversibilité conséquente du niveau de résistance peut être long [51].

CONCLUSION

Malgré un taux élevé d'échec thérapeutique observé à Rutshuru (60,6% en 2002-2003), le TPI à la SP reste une stratégie bénéfique sur le poids de naissance du NN comparativement à la prophylaxie par la chloroquine utilisée dans cette région à la fin des années 90 et pourrait, en l'absence d'une alternative fiable, continuer à être offerte aux femmes enceintes.

REFERENCES

1. World Health Organisation, UNICEF: The Africa Malaria Report 2003. WHO, Geneva, 2003.
2. World Health Organisation: A Strategic Framework for Malaria Prevention and Control During Pregnancy in the Africa Region. WHO Regional offices for Africa, Brazzaville 2004.
3. Steketee RW, Nahlen BL, Parise ME, Menendez E: The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2001, 64(1, 2)S : 28-35.
4. Brabin BJ: An analysis of malaria in pregnancy in Africa. *Bulletin of the World Health Organisation*, 1983, 61(6): 1005-1016.
5. Meuris S, Piko BB, Eerens P, Vanbelinghen, Dramaix M, Hennart P: Gestational malaria: assessment of its consequences on fetal growth. *Am J Trop Med Hyg*, 1993, 48(5): 603-609.
6. Mutabingwa KT, Bolla CM., Li J-L, Domingo JG, Li X, Fried M et al : Maternal Malaria and Gravity Interact to Modify Infant Susceptibility to Malaria. *PLoS Medicine* 2005, Vol 2 (12), e407: 1260-1268.
7. Newman RD, Parise ME., Slutsker L, Nahlen B, Steketee RW: Safety, efficacy and determinants of effectiveness of antimalarial drugs during pregnancy: implications for prevention programmes in Plasmodium falciparum-endemic sub-Saharan Africa. *Tropical Medicine and International Health*, 2003, vol 8 (6) : 488-506.
8. Sirima BS, Cotte HA, Konaté A, Moran CA, Asamoah K, Bougouma CE 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. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006, 75(2): 205-211.
9. Guyatt HL, Snow RW: Malaria in pregnancy as an indirect cause of infant mortality in sub-Saharan Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* (2001) 95,569-576.
10. Steketee RW: Pregnancy, Nutrition and Parasitic Diseases. *American The Journal of Nutrition*, 2003, suppl:1661-1667.
11. Tako EA, Zhou A, Lohoue J, Leke R, Taylor DW, Leke RFG: Risk factors for placental malaria and its effects on pregnancy outcome in Yaounde, Cameroon. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2005, 72(3): 236-242.
12. Van Geertruyden JP, Thomas F, Erhart A, D'alessandro U: The contribution of malaria in pregnancy to perinatal mortality. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2004, 71(Suppl 2) : 35-40.
13. Crawley j: Reducing the burden of anemia in infants and young children in malaria-endemic countries of Africa: from evidence to action. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2004, 71(Suppl 2); 25-34.
14. Lagerberg RE: Malaria in Pregnancy: A Literature Review. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 2008, 53 (3): 209-215.
15. Mbaye A, Richardson K, Balajo B, Dunyo S, Shulman C, Milligan P et al: A randomized, placebo-controlled trial of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine in Gambian multigravidae. *Tropical Medicine and International Health*, 2006, 11 (7): 992-1002.
16. Menezes C, D'Alessandro U, ter Kuile OF: Reducing the burden of malaria in pregnancy by preventives strategies. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 126-35.
17. OMS: Rapport sur la santé dans le monde 2005 : donnons sa chance à chaque mère et chaque enfant. OMS, Genève, 2005 : 48.
18. Parise ME, Ayisi JG, Nahlen BL, Schultz LJ, Roberts JM, Misore A et al: Efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of placental malaria in an area of Kenya with a high prevalence of malaria and human immunodeficiency virus infection. *Am J Trop Med Hyg.* 1998, 59:813-822.
19. Rogerson SJ, Chaluluka E, Kanjala M, Mkundika P, Mbango C, Molineux ME : Intermittent Sulfadoxine-pyrimethamine in pregnancy : effectiveness against malaria in Blantyre, Malawi, in 1997-99. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000, 94 (5) : 549-53.
20. ter Kuile OF, Terlouw DJ, Phillips-Howard PA, Hawley WA, Friedman JF, Kariuki SK et al : Reduction of malaria during pregnancy by permethrin-treated bed nets in an area of intense perennial malaria transmission in Western Kenya. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2003, 68(Suppl 4): pp. 50-60.
21. Schultz LJ, Steketee RW, Chitsulo L, Macheso A, Kazembe P, Wirima JJ: Evaluation of maternal practices, efficacy, and cost-effectiveness of alternative antimalarial regimens for use in pregnancy: chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine. *Am J Trop Med Hyg* 1996, 55(1), 87-94.
22. World Health Organisation: Technical Expert Group meeting on intermittent preventive treatment in pregnancy (IPTp). WHO headquarter, Geneva, 2008.
23. World Health Organisation: World Malaria Report 2008. WHO, Genève, 2008.
24. Valley A, Valley L, Chagalucha J, Greenwood B, Chandramohan D: Intermittent preventive treatment for malaria in pregnancy in Africa: What's new, what's needed? *Malaria Journal* 2007, 6:16 (<http://www.malariajournal.com/content/6/1/16>). Consulte le 1.6.2011 UNICEF/WHO, Antenatal care in developing countries: promises, achievements and missed opportunities: an analysis of trends, levels and differentials, 1990-2001. World Health Organization 2003.
25. Ministère du Plan et Macro International. Enquête Démographique et de Santé, République Démocratique du Congo 2007. Ministère du Plan et Macro International. Calverton, Maryland, U.S.A. 2008.
26. ter Kuile FO, van Eijk A M, Filler SJ: Effect of the sulfadoxine-pyrimethamine resistance on the Efficacy of Intermittent Preventive Therapy for Malaria

Effet du traitement préventif intermittent

26. Control During Pregnancy. A Systematic Review. *JAMA*, 2007;297(23):2603-2616.
27. White NJ: Intermittent presumptive treatment for malaria. *PLoS Med*. 2005; 2(1), e3: 28-33.
28. Kalanda GC, Hill J, Verhoeff FH, Brabin BJ: Comparative efficacy of chloroquine and sulphadoxine-pyrimethamine in pregnant women and children: a meta-analysis. *Trop Med Int Health*, 2006, 11(5):569-577.
29. World Health Organisation: Recommendations on the use of Sulfadoxine-Pyrimethamine (SP) for Intermittent Preventive Treatment during pregnancy (IPT) in areas of moderate to high resistance to SP in Africa Region. WHO, Regional office for Africa. Available from: http://afro.who.int/malaria/publications/who_sp_statment.pdf. Accessibilité vérifiée le 17 octobre 2008.
30. Odio W: Rapport de la revue de résultats des études de l'évaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques en République Démocratique du Congo de mars 1996 à juin 2004. Programme National de lutte contre le paludisme, Kinshasa, 2005.
31. Mugisho E : Effets comparés de la prophylaxie par la chloroquine ou la sulfadoxine-pyriméthamine, données lors des visites prénatales au Nord-Kivu en République Démocratique du Congo, sur la santé du couple mère-enfant et la croissance du nouveau-né. in Contribution à la santé du couple mère-enfant dans la région du Nord-Kivu (RDC) : de l'intérêt de la consultation prénatale ?. Thèse présentée en vue de l'obtention du titre de docteur en sciences de la santé publique, Université Libre de Bruxelles, 2002, unpub.
32. World Health Organisation: Assessment of therapeutic efficacy of antimalaria drugs for uncomplicated falciparum malaria in areas with intense transmission, WHO, Geneva, 1996.
33. Kazadi WM, Vong S, Makina BN, Manstumba JC, Kabuya W, Kebela BI et al: Assessing the efficacy of chloroquine and sulfadoxine pyrimethamine for the traitement of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in the Democratic Republic of Congo, *Trop Med Int Health*, 2003, 8(10):868-875.
34. World Health Organisation: Assessment and monitoring of antimalaria drugs efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria, WHO, Geneva, 2003.
35. Slaterry MM, Morrisson JJ: Preterm delivery. *The Lancet* 2002, 360: 1489-1497.
36. Robinson JN, REGAN JA, Norwitz ER: The epidemiology of preterm labor. *Seminars in perinatology*, 2001, 25(4): 204-214.
37. De L. Costello AM, Singh M: Recent developments for neonatal health in developing countries. *Semin Neonato*1999; 4:131-139.
38. Chandiramani M, Tribe RM, Shennan AH: Preterm labour and prematurity. *Obstetrics, gynecology and reproductive medicine*, 2007, 17(8): 232-237.
39. Kramer MS: The Epidemiology of Adverse Pregnancy Outcomes: An Overview. *The journal of nutrition*, 2003 (s): 1592-1596.
40. Lejeune C: Précarité et prématurité. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 2008, 696 (article in press).
41. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R: Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*, 2008, 371: 75-84.
42. Murphy DJ : Epidemiology and environmental factors in preterm labour. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2007, 21 (5) : 773-789.
43. de Bernabé JV, Soriano T, Albaladejo R, Juarranz M, Calle ME, Matinez D et al: Risk factors for low birth weight: a review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2004, 116: 3-15.
44. Camara B, Diack B, Diouf S, Signate/Sy H, Sall MG, Ba M et al: Les faibles poids de naissance: fréquence et facteurs de risque dans le district de Guédiawaye (Banlieu de Dakar – Sénégal). *Médecine d'Afrique noire*, 1996, 43 (5) :260-265.
45. Elshibly EM, Schmalisch G: The effect of maternal anthropometric characteristics and social factors on gestational age and birth weight in Sudanese newborn infants. *BMC Public Health* 2008, 8:244.
46. Lindsay A. Thompson, David C. Goodman, Chiang-Hua Chang et al: Regional Variation in Rates of Low Birth Weight. *Pediatrics*, 2005;116;1114-1121.
47. Vahdaninia M, Tavafian SS, Montazeri A.: Correlates of low birth weight in term pregnancies: a retrospective study from Iran. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2008, 8:12.
48. Djadou K, Sadzo-Hetsu K, Tatagan-Agbi K, Assimadi K, Sodzi K, Lapillonne A : Paramètres anthropométriques, fréquence et facteurs de risque du retard de croissance intra-utérin chez le nouveau-né à terme dans la région du Nord-Togo *Archives de pédiatrie* 12 (2005) 1320–1326.
49. World Health Organisation, UNICEF: The Africa Malaria Report 2006. WHO Regional offices for Africa and Eastern Mediterranean, 2006.
50. Amin AA, Zurovac D, Kangwana BB, Greenfield J, Otieno DN, Akhwale WS et al: The challenges of changing national malaria drug policy to artemisinin-based combinations in Kenya. *Malaria Journal* 2007, 6:72 doi:10.1186/1475-2875-6-72.
51. Mita T, Kaneko A, Lum Jk, Bwijo B, Takechi M, Zungu IL et al: Recovery of chloroquine sensitivity and low prevalence of the plasmodium falciparum chloroquine resistance transporter gene mutation K76T following the discontinuance of chloroquine use in Malawi, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2003, 68(4): 413–415.