PN-ABX-227
ISN 97178

Mangochi monographie: Sur le traitement et prevention du paludisme pendant la grossesse

Projet de recherche sur le paludisme à Mangochi (PRPM)

Africa Child Survival Initiative - Combatting Childhood Communicable Diseases Project (ACSI-CCCD)

ENQUETEURS:

Malawi

Jack J. Wirima
Charles O. Khoromana
Alan Macheso
Mangochi Malaria Research Team

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Richard W. Steketee
David L. Heymann
Laurence Slutsker
Timothy Coker
Grania O'Mahoney
Joel G. Breman
Carlos C. Campbell

UNITED STATES AGENCY FOR INTERNATIONAL DEVELOPMENT
Africa Regional Project (698-0421)
Participating Agency Service Agreement (PASA) No. 0421 PHC 2233

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
Public Health Service
Centers for Disease Control
and Prevention
International Health Program Office
Atlanta, Georgia 30333

1994

Ce document a été appuyé par BUREAU FOR AFRICA, OFFICE OF OPERATION AND NEW INITIATIVES (ONI) et OFFICE OF ANALYSIS, RESEARCH AND TECHNICAL SUPPORT (ARTS), United States Agency for International Development (A.I.D.) – l'Agence Américaine pour le Développement International – dans le cadre du projet Africa Child Survival Initiative – Combatting Childhood Communicable Diseases (ACSI-CCCD), projet régional pour l'Afrique # 698-0421, Washington, D.C.

Ce document a été écrit par Dr. Richard W. Steketee, Dr. Jack J. Wirima, Dr. Laurence Slutsker, Ms. Jeanne M. McDermott, M. Allen W. Hightower, Dr. Peter B. Bloland, Dr. Stephen C. Redd, et Dr. Joel G. Breman. Le document a été redigé par Ms. Beatrice Divine.

Nous tenons à remercier les personnes contribuant à ce document: Dr. David L. Heymann, Dr. Stanley O. Foster, Dr. Carlos C. Campbell, et Dr. Linda J. Schultz des CDC; M. Charles O. Khoromana, M. Alan Macheso, Dr. Timothy Coker, Dr. Grania O'Mahoney, M. Ben Chilima, M. Gamadzi, et M. Rodney Tembenu.

Nous somme également reconnaissant de l'assistance de USAID/Washington et de Lilongwe: Dr. Richard Shortledge, M. Gary Newton, M. Mexon Nyirongo, et Ms. Carol Peasley.

Ce document n'aurait pu être réalisé sans l'aide du personnel du project de Mangochi: Ms. Maggie Aipa, M. James Akimu, M. Baumsi Bakali, M. Charles Banda, Ms. Fainesi Banda, M. Walesi Bulihani, Ms. E. Bwanamakowa, Ms. Fatima Chidzalo, Ms. Evelyn Chifisi, M. Edwin Chikadza, Ms. Molly Chikonda, Ms. Shunny Chikungwa, Ms. Chingwalu, M. Felix Moses Chirombu, M. Ali Chowe, M. Radson Daudi, M. D.D. Gama, Ms. Joice Gondwe, M. Barry Kabai, Ms. Irene Kabai, Ms. Janet Kachale, Ms. Veronica Mdooko, M. Ali Kalisache, M. Dennis Nelson Kalua, Ms. Lucy Kasamale, M. Willy Katema, M. Cuthbert Kausipa, M. Danken Khobili, M. Greyson Kuntambira, M. Fredrick Linkwa, Ms. Rose Maziyaya, M. Jafali Mgwaluka, M. George Mkango, M. Ladi Mkungwa, M. Kuisawo Mnungusi, Ms. Anisa Madiaya Mtika, M. Daniel Nasambo, M. Amos Nazombe, M. Andrew Nchembe, Ms. Martha Ndomundo, Ms. Faith Ngwati, Ms. Phyllis Nyalugwe, Ms. Stella Nyirongo, M. Chakunja Siwale, Ms. Nancy Mercy Solele, M. Ernest Nester Thomson, Ms. Rose Thundu, M. Mailosi Wasi, Ms. Eliza Yusuf, et M. Jabu Yusufu.

Ce document à été préparé par les auteurs et ne reflète pas nécessairement les idées et opinions des CDC ou de l'A.I.D. Les opinions exprimées dans ce document n'engagent que leurs auteurs.

La reproduction partielle ou intégrale de ce document à des fins non-commerciales est autorisée avec mention de la source.

Des copies supplémentaires en anglais (catalog # 099-4048) ou en français (099-4049) sont disponibles à:

ACSI-CCCD Technical Coordinator
International Health Program Office
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, Georgia 30333
FAX (404) 639-0277

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS VI

ENUMÉRATION DES TABLES ET DES FIGURES VII

I. RÉSUMÉ ET RÉSULTATS CLÉS 1

II. LE PROBLÈME DU PALUDISME ET DE SON CONTRÔLE DURANT LA GROSSESSE 7
A. EPIDÉMIOLOGIE DU PALUDISME PENDANT LA GROSSESSE 7
B. CONTRÔLE DU PALUDISME PENDANT LA GROSSESSE 13
C. PRINCIPAUX RÉSULTATS CLÉS 15

III. LE PROJET DE RECHERCHE SUR LE PALUDISME À MANGOCHI (PRPM), RECHERCHE ET BUTS DE L'ÉTUDE 17
A. LES ÉTUDES PRÉLIMINAIRES 17
B. LES BUTS DE L'ÉTUDE 18

IV. MÉTHODOLOGIES DES ÉTUDES DU PRPM 21
A. UN TOUR D'HORIZON DU PAYS 21
B. LES MÉTHODES D'INSCRIPTION 22
C. LES GROUPES DE TRAITEMENT ET DE CHIMIOPROPHYLAXIE 23
D. L'ÉVALUATION DE CONTRÔLE 23
E. LES SOINS DURANT L'ACCOUCHEMENT 24
F. CONTRÔLE POST-PARTUM 24
G. LES ÉTUDES EN LABORATOIRE 25
H. REVUE DU PROTOCOLE ET CONSENTEMENT AVISÉ 26

V. L'ANALYSE DE L'ÉTUDE DU PRPM 27
A. DÉFINITIONS 27
B. LES VARIABLES DE L'ÉTUDE 30
C. LES PROCÉDURES STATISTIQUES 30

VI. LES RÉSULTATS OBTENUS PAR LE PRPM: L'INFECTION PALUDÉENNE, LA PRÉVENTION DU PALUDISME, LE POIDS DE NAISSANCE ET L'ÂGE DE LA GESTATION 33
A. L'INSCRIPTION 33
LES CARACTÉRISTIQUES DES FEMMES 34
LA PARASITÉMIE PALUDÉENNE 35
RÉSUMÉ DES RÉSULTATS 38
B. LE CONTRÔLE 38
LA PARASITÉMIE (RÉSISTANTE ET EN PERCÉE) 38
RÉSUMÉ DES RÉSULTATS 40
C. L'ACCOUCHEMENT 40
LA PARASITÉMIE MATERNELLE PÉRIPHÉRIQUE 40
RÉSUMÉ DES RÉSULTATS: PARASITÉMIE MATERNELLE PÉRIPHÉRIQUE À L'ACCOUCHEMENT 42

La parasitémie placentaire 42
Résumé des résultats : l'infection paludéenne placentaire 45
La parasitémie du sang cordonal 45
Les rapports entre les parasitémies maternelles périphérique, placentaire et cordonale 47
Résumé des résultats 48
D. L'infection VIH maternelle 48
Les facteurs associés à la séropositivité VIH 49
Résumé des résultats : infection VIH maternelle 51
L'association entre la séropositivité VIH et le paludisme durant la grossesse 52
Interaction entre l'infection VIH et le paludisme 52
Résumé des résultats : association entre l'infection VIH et le paludisme 58
E. Le poids de naissance 58
La distribution du poids de naissance et l'incidence d'un faible poids de naissance 59
L'analyse à variable unique pondérée 62
L'analyse à variables multiples 63
Résumé des résultats 65
F. La prématurité et le retardement de la croissance intrautérine 65
Les caractéristiques associées au faible poids de naissance et au faible poids de naissance avant terme 65
L'analyse à variables multiples 68
Le risque attribuable au paludisme entraînant le FPN 70
Résumé des résultats 70
G. Discussion 71

VII. Les résultats PRPM: la maladie de la mère pendant la grossesse 73
A. La fièvre et la parasitémie 73
Résumé des résultats 74
B. L'anémie maternelle 74
Résumé des résultats 76
C. L'expérience maternelle avec l'utilisation du médicament antipaludéen 76
Résumé des résultats 78
D. La mortalité maternelle 79
Résumé des résultats 82

VIII. Les résultats PRPM: la mortalité périnatale et post-natale 83
A. Les avortements 84
B. La mortalité périnatale (mort-nés et décès durant la période néonatale initiale) 85
Distribution des décès périnataux 85
Le poids de naissance 85
Les caractéristiques maternelles associées à la mortalité périnatale 86
Les facteurs de risque d'accoucher d'un mort-né 87
Les facteurs de risque de décès durant la période néonatale initiale 87
Résumé des résultats 88

C. L'infection syphilitique et son effet sur la mortalité périnatale . . . 88
Les facteurs de risque dûs à la syphilis active . . . 89
Résumé des résultats et discussion . . . 91
D. La mortalité infantile . . . 91
Le poids de naissance et l'âge de la gestation . . . 91
L'infection paludéenne durant la grossesse en tant que risque relatif à la mortalit éinfantile . . . 93
Résumé des résultats . . . 93
E. Le tétanos néonatal . . . 93
Les décès durant les 30 premiers jours de vie . . . 94
Le tétanos néonatal suivant la définition du cas donnée par l'OMS . . . 94
Les symptômes signalés et le tétanos néonatal . . . 94
L'état d'immunisation . . . 95
L'accouchement à domicile en tant que facteur de risque de tétanos néonatal . . . 95
Résumé des résultats et discussion . . . 96
F. Mortalité infantile post-néonatale . . . 96
Le poids de naissance et l'âge de la gestation . . . 97
Résumé des résultats . . . 98
G. La mortalité infantile . . . 98
La mortalité spécifique à une cause durant les périodes néonatales et post-néonatales . . . 98
La durée de la maladie avant le décès . . . 99
Le lieu du décès . . . 100
L'effet du poids de naissance sur la cause du décès . . . 101
Résumé des résultats . . . 102
H. La mortalité durant la deuxième année . . . 102
I. L'effet de l'infection VIH maternelle sur la survie de l'enfant . . . 103
Résumé des résultats . . . 104
J. La gestation multiple . . . 104
Fréquence des gestations multiples . . . 105
Conséquences parmi les nouveaux-nés de gestation multiples . . . 105
Résumé des résultats et discussion . . . 108
K. Discussion . . . 109

IX. Les résultats PRPM: La morbidité durant la première enfance . . . 111
A. La parasitémie paludéenne . . . 111
L'infection paludéenne congénitale . . . 111
La parasitémie paludéenne durant la première enfance . . . 111
Les facteurs associés à la parasitémie durant l'enfance . . . 112
Résumé des résultats . . . 116
B. L'anémie durant la période infantile . . . 116
Discussion . . . 119
Résumé des résultats . . . 120

X. Implications des résultats de l'étude pour la santé publique . . . 121

References . . . 127

Abréviations

ACSI-CCCD	Africa Child Survival Initiative - Combatting Childhood Communicable Diseases Project
A.I.D.	Agence pour le développement international
CQ	Chloroquine
ES	Ecart standard
FPN	Faible poids de naissance
GMPD	Densité géométrique moyenne des parasites
Hct	Hématocrite
IC	Interval de confiance
MH	Mantel Haenszel
MHA-TP	Titrage de microhémagglutination pour les anticorps du Triponema pallidum (test sérologique pour la syphilis)
MQ	Méfloquine
MS	Ministère de la santé
OMS	Organisation mondiale de la santé
PRPM	Projet de Recherche sur le Paludisme à Mangochi
PRR	Plasmine réagin rapide
RCI	Retardement de la croissance intrautérine
RP	Rapport de probabilité
RR	Risque relatif
SES	Niveau socioéconomique
SP	Sulfa-pyriméthamine (par exemple, sulfadoxine-pyriméthamine,sulfalène-pyriméthamine)
TMI	Taux de mortalité infantile
TMPN	aux de mortalité post-néonatale
TSS	Test sérologique pour la syphilis
USAID	Agence Americaine pour le développement international
VIH-1	Virus immunodéficitaire humain - Type 1
VIH-	Virus de l'immunodéficience humaine séronégatif
VIH+	Virus de l'immunodéficience humaine séropositif

TABLES

NUMÉRO DE LA TABLE	TITRE
1.	ETUDES BASÉES SUR DES COMMUNAUTÉS, DE PROGRAMMES DE CONTRÔLE DU PALUDISME DANS 7 RÉGIONS, DE 4 PAYS PARTICIPANT AU PROJET DU CCCD, 1984-1987
2.	LES CARACTÉRISTIQUES DES FEMMES RECEVANT LA CHLOROQUINE (CQ) OU LA MÉFLOQUINE (MQ) POUR LA PRÉVENTION DU PALUDISME PENDANT LA GROSSESSE, PRPM, 1987-1990.
3.	LA PARASITÉMIE À L'ENREGISTREMENT DES FEMMES PARTICIPANT À L'ÉTUDE.
4.	LA PARASITÉMIE MATERNELLE À L'ACCOUCHEMENT PAR GRAVIDISME, PRPM, 1987-1990.
5.	LA PARASITÉMIE MATERNELLE À L'ACCOUCHEMENT PAR SAISON, PRPM, 1987-1990.
6.	LA PARASITÉMIE MATERNELLE À L'ACCOUCHEMENT PAR RÉGIME DE TRAITEMENT, PRPM, 1987-1990.
7.	LA PARASITÉMIE PLACENTAIRE À L'ACCOUCHEMENT PAR GRAVIDISME, PRPM, 1987-1990.
8.	LA PARASITÉMIE PLACENTAIRE À L'ACCOUCHEMENT PAR SAISON, PRPM, 1987-1990.
9.	LA PARASITÉMIE PLACENTAIRE À L'ACCOUCHEMENT PAR RÉGIME DE TRAITEMENT, PRPM, 1987-1990.
10.	LA PARASITÉMIE DU CORDON OMBILICAL PAR ORDRE DE NAISSANCE, PRPM, 1987-1990.
11.	LA PARASITÉMIE DU CORDON OMBILICAL PAR SAISON, PRPM, 1987-1990.
12.	LA PARASITÉMIE DU CORDON OMBILICAL PAR RÉGIME DE TRAITEMENT, PRPM, 1987-1990.
13.	LA PROBABILITÉ DE L'INFECTION PLACENTAIRE DES FEMMES AYANT UNE PARASITÉMIE PÉRIPHÉRIQUE ÀL'ACCOUCHEMENT, PRPM, 1987-1990.
14.	LA PROBABILITÉ DE LA PARASITÉMIE DU SANG CORDONAL PAR L'INFECTION DU SANG PÉRIPHÉRIQUE MATERNEL OU LE PALUDISME PLACENTAIRE, PRPM, 1987-1990.
15.	LA SÉROPOSITIVITÉ VIH PAR CENTRE DE SANTÉ PRÉNATAL, PRPM, 1987-1990.
16.	LA SÉROPOSITIVITÉ VIH PAR ANNÉE D'ACCOUCHEMENT, PRPM, 1987-1990.
17.	LA SÉROPOSITIVITÉ VIH PAR NOMBRE DE GROSSESSES, PRPM, 1987-1990.
18.	LA SÉROPOSITIVITÉ VIH PAR ÉDUCATION DE LA MÈRE, PRPM, 1987-1990.
19.	LA SÉROPOSITIVITÉ VIH PAR NIVEAU SOCIO-ÉCONOMIQUE MATERNEL, PRPM, 1987-1990.

NUMÉRO DE LA TABLE	TITRE
20.	LA SÉROPOSITIVITÉ VIH PAR TAILLE DE LA MÈRE, PRPM, 1987-1990.
21.	LE POIDS MOYEN DE NAISSANCE ET LE POURCENTAGE DE L'INCIDENCE DU FAIBLE POIDS DE NAISSANCE PAR PARITÉ, PRPM, 1987-1990.
22.	L'ASSOCIATION ENTRE LE FPN ET LES CARACTÉRISTIQUES DE LA MÈRE ET DU NOUVEAU-NÉ; ANALYSE À VARIABLE UNIQUE AJUSTÉ SELON L'ORDRE DE NAISSANCE, PRPM, 1987-1990.
23.	LES CARACTÉRISTIQUES DE LA MÈRE ET DU NOUVEAU NÉ, ASSOCIÉES AU FPN DANS LE CADRE D'UN MODÈLE À VARIABLES MULTIPLES, PRPM, 1987-1990.
24.	LES CARACTÉRISTIQUES DE LA MÈRE ET DU NOUVEAU NÉ (EN EXAMINANT L'EMPLOI DE LA MÉDICATION ANTIPALUDÉENNE) ASSOCIÉES AU FPN DANS LE CADRE D'UN MODÈLE À MULTIPLES VARIABLES, PRPM, 1987-1990.
25.	L'ASSOCIATION ENTRE LES CARACTÉRISTIQUES DE LA MÈRE ET DU NOUVEAU-NÉ, ET LE FAIBLE POIDS DE NAISSANCE DÛ AU RETARDEMENT DE LA CROISSANCE INTRAUTÉRINE (RCI) OU LA PRÉMATURITÉ DANS LE CADRE D'UNE ANALYSE À VARIABLE UNIQUE, PRPM, 1987-1990.
26.	LES FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉS AU FPN AVANT TERME ET AU RCI-FPN DANS LE CADRE DES MODÈLES ÀVARIABLES MULTIPLES POUR LES FEMMES ENRÔLÉES À L'ÉTUDE, PRPM, 1987-1990.
27.	LES FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉS AU FPN AVANT TERME DANS LE CADRE DE MODÈLES À VARIABLES MULTIPLES POUR TOUTES LES FEMMES ACCOUCHANT DANS LES HÔPITAUX DES LIEUX ÉTUDIÉS (N = 4972), PRPM, 1987-1990.
28.	LA FIÈVRE SIGNALÉE À L'ENREGISTREMENT DUE À LA PARASITÉMIE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES, PRPM, 1987-1990.
29.	L'ANÉMIE À L'ENREGISTREMENT DUE À LA PARASITÉMIE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES, PRPM, 1987-1990.
30.	LES CARACTÉRISTIQUES MATERNELLES ASSOCIÉES À L'ANÉMIE LORS DE L'ENREGISTREMENT, PRPM, 1987-1990.
31.	DÉCÈS MATERNELS,PARMI LES FEMMES ENREGISTRÉES LORS DE LA PREMIÈRE VISITE EN CLINIQUES PRÉNATALES PRPM, 1987-1990.
32.	LE DÉCÈS CHEZ LES FEMMES, FAISANT L'OBJET DE L'ÉTUDE, PLUS DE SIX SEMAINES APRÈS L'ACCOUCHEMENT («MORT NON MATERNELLE»), PRPM, 1987-1990.
33.	LE RAPPORT DE PROBABILITÉ ET LES INTERVALLES DE CONFIANCE (IC) DE 95 % DE MORTALITÉ PARMI LES FEMMES À GESTATIONS MULTIPLES AVEC INFECTION VIH, PAR COMPARAISON AUX FEMMES NÉGATIVES AU VIH, À GESTATION UNIQUE, PRPM, 1987-1990.
34.	LES TAUX DE MORTALITÉ PAR TRANCHE D'ÂGE FŒTAL OU INFANTILE PARMI LES GESTATIONS UNIQUES, PRPM, 1987-1990.

NUMÉRO DE LA TABLE	TITRE
35.	LES CARACTÉRISTIQUES MATERNELLES ASSOCIÉES À L'AVORTEMENT DURANT LE SECOND TRIMESTRE, PRPM, 1987-1990.
36.	LES TAUX DE MORTALITÉ PÉRINATALE SPÉCIFIQUES AU POIDS DE NAISSANCE, GESTATIONS UNIQUES, PRPM, 1987-1990.
37.	LES CARACTÉRISTIQUES DES FEMMES À GESTATION UNIQUE DONT LES RÉSULTATS PÉRINATALS SONT CONNUS (SURVIE OU MORT), PRPM, 1987-1990.
38.	LE RAPPORT DE PROBABILITÉ ET LES INTERVALLES DE CONFIANCE (ICTP) DE 95 % POUR D'IMPORTANTS FACTEURS DE RISQUE DE MAUVAIS RÉSULTATS PÉRINATALS, PRPM, 1987-1990.
39.	LES RÉSULTATS DE LA SÉROLOGIE SYPHILITIQUE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES AVEC VIH SÉRONÉGATIFS EN CAS DE NAISSANCE UNIQUE, PRPM, 1987-1990, (N = 3591).
40.	LES QUOTAS DE PROBABILITÉ ET LES INTERVALLES DE CONFIANCE DE 95 % POUR LA SYPHILIS ACTIVE ET LE TSS/PRR RÉACTIF EN TANT QUE FACTEURS DE RISQUE DE RÉSULTATS DÉFAVORABLES PARMI LES FEMMES AVEC VIH SÉRONÉGATIF EN CAS DE NAISSANCE UNIQUE, ANALYSE À VARIABLES MULTIPLES, PRPM, 1987-1990.
41.	LES QUOTAS DE PROBABILITÉ (INTERVALLES DE CONFIANCE DE 95 %) POUR LA SYPHILIS ACTIVE CHEZ LES FEMMES AVEC VIH SÉRONÉGATIF EN CAS DE NAISSANCE UNIQUE, ANALYSES À VARIABLE UNIQUE ET MULTIPLES, PRPM, 1987-1990.
42.	LES TAUX DE MORTALITÉ NÉONATALE CHEZ LES BÉBÉS PRÉMATURÉS, RCI ET CHEZ LES BÉBÉS AVEC UN POIDS DE NAISSANCE NORMAL, PRPM, 1987-1990.
43.	LES DÉCÈS PARMI LES NAISSANCES UNIQUES DU JOUR DE NAISSANCE AU TRENTIÈME JOUR, PRPM, 1987-1990./
44.	L'HISTORIQUE DE LA VACCINATION PAR ANATOXINE TÉTANIQUE EN TANT QUE FACTEUR DE RISQUE DE DÉCÈS, PRPM, 1987-1990.
45.	L'ACCOUCHEMENT À DOMICILE EN TANT QUE FACTEUR DE RISQUE DE MORTALITÉ INFANTILE, PRPM, 1987-1990.
46.	LES TAUX DE MORTALITÉ POST-NÉONATALE SPÉCIFIQUES AU POIDS DE NAISSANCE PARMI LES NAISSANCES UNIQUES, PRPM, 1987-1990.
47.	LES TAUX DE MORTALITÉ POST-NÉONATALE DES BÉBÉS PRÉMATURÉS, RCI ET DES BÉBÉS AVEC UN POIDS NORMAL ÀLA NAISSANCE, PRPM, 1987-1990.
48.	LA DURÉE DE LA MALADIE MORTELLE, PAR CAUSES DE DÉCÈS QUI ONT ÉTÉ RAPPORTÉES, PRPM, 1987-1990.
49.	LES TAUX DE MORTALITÉ SPÉCIFIQUES AUX MALADIES ET AU POIDS DE NAISSANCE DURANT LA PÉRIODE POST-NÉONATALE, EXPRIMÉS AU RAPPORT DE X/1000 DE FŒTUS NÉS VIVANTS (NOMBRE TOTAL DES MORTS PAR CATÉGORIE), PRPM, 1987-1990.

Numéro de la Table	Titre
50.	Les taux de mortalité durant la deuxième année suivant l'état sérologique VIH maternel, PRPM, 1987-1990.
51.	Résultats sur 177 enfants nés de gestations multiples, PRPM, 1987-1990.
52.	Les taux de mortalité exprimés au rapport de x/1000 fœtus nés vivants et facteurs de risque pour les enfants de gestations uniques et multiples, PRPM, 1987-1990.
53.	La distribution du poids de naissance des gestations uniques et multiples parmi toutes les naissances et parmi ceux qui décédèrent pendant le déroulement de l'étude, PRPM, 1987-1990.
54.	Le taux de mortalité du nouveau-né relatif au poids de naissance et les facteurs de risque des gestations multiples comparées aux gestations uniques, PRPM, 1987-1990.
55.	Le taux de mortalité néonatale spécifique au poids de naissance, exprimé au rapport de x/1000 fœtus nés vivants, et les facteurs de risque comparés entre gestations multiples et uniques, PRPM, 1987-1990.
56.	Le taux de mortalité post-néonatale spécifique au poids de naissance, exprimé au rapport de x/1000 fœtus nés vivants, et les facterus de risque entre les gestations multiples et uniques, PRPM, 1987-1990.
57.	Le taux de mortalité périnatale spécifique au poids de naissance, exprimé au rapport de x/1000 décès fœtaux et de fœtus nés vivants, et les facteurs de risque entre les gestations multiples et uniques, PRPM, 1987-1990.
58.	La fréquence des visites de contrôle pendant la période infantile par tranche d'âge, PRPM, 1987-1990.
59.	Les facteurs de risque d'anémie à la première visite de contrôle du nouveau-né, PRPM, 1988-1990.

FIGURES

NUMÉRO DE LA FIGURE	TITRE
1.	LE POIDS DE NAISSANCE MOYEN DE DIFFÉRENTES POPULATIONS D'ENFANTS NÉS AUX ETATS-UNIS ET DANS LES PAYS AFRICAINS AU SUD DU SAHARA.
2.	CARTE DU MALAWI.
3.	CARTE DE LA RÉGION ÉTUDIÉE PAR LE PROJET DE RECHERCHE DE MANGOCHI SUR LE PALUDISME.
4.	L'INSCRIPTION ET LE CONTRÔLE DANS LE CADRE DU PRPM - CALENDRIER DES ACTIVITÉS.
5.	INTERVALLES DE LA VIE DU FOETUS ET DU NOUVEAU-NÉ.
6.	ETUDE DES PARTICIPANTS À L'INSCRIPTION, AU CONTRÔLE ET À L'ACCOUCHEMENT, PRPM, 1987-1990
7.	FRÉQUENCE ET DENSITÉ DE LA PARASITÉMIE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES À L'INSCRIPTION, SELON LE GRAVIDISME, PRPM, 1987-1990.
8.	FRÉQUENCE DE LA PARASITÉMIE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES À L'INSCRIPTION, SELON LE GRAVIDISME ET LA SAISON, PRPM, 1987-1990.
9.	FRÉQUENCE DE LA PARASITÉMIE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES À L'INSCRIPTION, SELON LE GRAVIDISME ET LE RÉGIME DE TRAITEMENT, PRPM, 1987-1990.
10.	FRÉQUENCE DE LA PARASITÉMIE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES LORS DU CONTRÔLE, SELON LE GRAVIDISME, PRPM, 1987-1990.
11.	LA PARASITÉMIE RÉSISTANTE ET EN PERCÉE SELON LE RÉGIME DE TRAITEMENT ET LE GRAVIDISME, PRPM, 1987-1990.
12.	L'INFECTION PALUDÉENNE DU PLACENTA SELON LE GRAVIDISME ET LE RÉGIME DE MÉDICATION ANTIPALUDÉENNE, PRPM, 1987-1990.
13.	L'INFECTION PALUDÉENNE DU PLACENTA SELON LE PARASITÉMIE À L'INSCRIPTION CHEZ LES FEMMES TRAITÉES À LA CHLOROQUINE, PRPM, 1987-1990.
14.	L'INFECTION PALUDÉENNE DU PLACENTA SELON LE CONTRÔLE DE LA PARASITÉMIE, PRPM, 1987-1990.
15.	LA FRÉQUENCE DU *PLASMODIUM FALCIPARUM* ET SA DENSITÉ À L'INSCRIPTION DANS LES CLINIQUES PRÉNATALES CHEZ LES FEMMES ENCEINTES VIH-1 + ET LE VIH-, SELON LE GRAVIDISME, (N = 2694), PRPM, 1987-1990.
16.	L'INFECTION DU *PLASMODIUM FALCIPARUM* RÉSISTANT ET EN PERCÉE PENDANT DES CONSULTATIONS DE CONTRÔLE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES VIH+ ET VIH-, AU RÉGIME PROPHYLACTIQUE DE CHLOROQUINE, (N = 2399), PRPM, 1987-1990.
17.	LA FRÉQUENCE DU *PLASMODIUM FALCIPARUM* ET SA DENSITÉ DANS LES RÉSIDUS DE SANG MATERNEL PÉRIPHÉRIQUE À L'ACCOUCHEMENT PARMI LES FEMMES ENCEINTES VIH+ ET VIH-, (N = 1494), PRPM, 1987-1990.

NUMÉRO DE LA FIGURE	TITRE
18.	LA FRÉQUENCE DU *PLASMODIUM FALCIPARUM* ET SA DENSITÉ DANS LES RÉSIDUS DE SANG PLACENTAIRE ÀL'ACCOUCHEMENT PARMI LES FEMMES VIH+ ET VIH- ENCEINTES, (N = 1455), PRPM, 1987-1990.
19.	LA FRÉQUENCE DU *PLASMODIUM FALCIPARUM* ET SA DENSITÉ DURANT LA PÉRIODE POST-PARTUM CHEZ LES FEMMES ENCEINTES, VIH+ ET VIH-,PRPM, 1987-1990.
20.	LA DISTRIBUTION DU POIDS DE NAISSANCE DES BÉBÉS NÉS DES FEMMES PARTICIPANT À L'ÉTUDE, PRPM, 1987-1990.
21.	L'INCIDENCE DU FAIBLE POIDS DE NAISSANCE SUIVANT L'ORDRE DE NAISSANCE ET L'ÉTAT D'INFECTION PALUDEENNE PLACENTAIRE, PRPM, 1987-1990.
22.	L'INCIDENCE DE FAIBLE POIDS DE NAISSANCE DES PREMIERS-NÉS SELON LA SAISON ET L'ÉTAT D'INFECTION PALUDÉENNE PLACENTAIRE, (N = 582), PRPM, 1987-1990.
23.	L'INCIDENCE DU FAIBLE POIDS DE NAISSANCE SELON LE RÉGIME DE TRAITEMENT, L'ÉTAT D'INFECTION PALUDÉENNE PLACENTAIRE ET L'ORDRE DE NAISSANCE, PRPM, 1987-1990.
24.	L'INCIDENCE DE LA PRÉMATURITÉ DANS LE FAIBLE POIDS DE NAISSANCE, ET DU RETARDEMENT DE LA CROISSANCE INTRAUTÉRINE (RCI) SELON L'INFECTION PALUDÉENNE PLACENTAIRE ET LE NOMBRE DE GROSSESSES, PRPM, 1987-1990.
25.	L'INCIDENCE DE LA PRÉMATURITÉ DANS LE FAIBLE POIDS DE NAISSANCE ET DU RETARDEMENT DE LA CROISSANCE INTRAUTÉRINE (RCI) SELON L'INFECTION PALUDÉENNE PLACENTAIRE ET L'ORDRE DE NAISSANCE CHEZ LES FEMMES PARTICIPANT OU NON À L'ÉTUDE ET PARMI CELLES NE FAISANT PAS L'OBJET DE L'ÉTUDE, AINSI QUE LEURS BÉBÉS, PRPM, 1987-1990.
26.	LA DISTRIBUTION HÉMATOCRITE À L'INSCRIPTION DES FEMMES POUR L'ÉTUDE, PRPM, 1987-1990.
27.	LES EFFETS INDÉSIRABLES ENREGISTRÉS, CONSÉCUTIFS AUX RÉGIMES DE MÉDICATION ANTIPALUDÉENNE, PRPM, 1987-1990.
28.	LES TYPES D'EFFETS INDÉSIRABLES ENREGISTRÉS, CONSÉCUTIFS AUX RÉGIMES DE MÉDICATION ANTIPALUDÉENNE, PRPM, 1987-1990.
29.	LES TAUX DE MORTALITÉ NÉONATALE PAR CATÉGORIES DE POIDS DE NAISSANCE,POUR DES ENFANTS NÉS DES FEMMES PARTICIPANT À L'ÉTUDE, PRPM, 1987-1990.
30.	LA MORTALITÉ SPÉCIFIQUE AUX CAUSES, PENDANT LA PÉRIODE NÉONATALE ET POST-NÉONATALE PARMI LA COHORTE D'ENFANTS NÉS DES FEMMES PARTICIPANT À L'ÉTUDE, PRPM, 1987-1990.
31.	LA DURÉE DES MALADIES AVANT LE DÉCÈS CHEZ LES NOUVEAUX-NÉS, PRPM, 1987-1990.
32.	LA FRÉQUENCE PARASITIQUE DU NOUVEAU-NÉ PAR TRANCHE D'ÂGE, PRPM, 1987-1990.

NUMÉRO DE LA FIGURE	TITRE
33.	LA FRÉQUENCE PARASITIQUE DU NOUVEAU-NÉ PAR TRANCHE D'ÂGE ET PAR ÉTAT D'INFECTION PALUDÉENNE PLACENTAIRE, PRPM, 1987-1990.
34.	LA FRÉQUENCE PARASITIQUE DU NOUVEAU-NÉ PAR TRANCHE D'ÂGE ET PAR SAISON, PRPM, 1987-1990.
35.	LA FRÉQUENCE PARASITIQUE DU NOUVEAU-NÉ PAR TRANCHE D'ÂGE ET PAR ORDRE DE NAISSANCE, PRPM, 1987-1990.
36.	LA DENSITÉ GÉOMÉTRIQUE MOYENNE DES PARASITES, CHEZ LES ENFANTS PAR TRANCHE D'ÂGE, PRPM, 1987-1990.
37.	L'ÂGE AU PREMIER CONTRÔLE ET VALEUR HÉMATOCRITE, PRPM, 1987-1990.
38.	LA PROPORTION D'ENFANTS DÉCÉDANT APRÈS LE PREMIER CONTRÔLE, SELON LA VALEUR HÉMATOCRITE AU PREMIER CONTRÔLE, PRPM, 1988-1990.

I. RÉSUMÉ ET RÉSULTATS CLÉS

L'infection *Plasmodium falciparum* chez les femmes enceintes provoque une infection placentaire et un faible poids de naissance (FPN: <2500 g) de l'enfant, particulièrement dans les régions où une transmission elevée du paludisme a été constatée en Afrique au sud du Sahara. En règle générale, on reconnait que le faible poids de naissance constitue un facteur de risque important de mortalité dans la première enfance. Pour réduire le risque que pose l'infection paludéenne maternelle pour la survie de l'enfant, beaucoup de programmes cliniques prenatals fournissent et recommandent la chimioprophylaxie antipaludéenne, souvent avec la chloroquine (CQ), en tant qu'élement des soins prenatals. Avant les années 1980, malgré un fort plaidoyer en faveur de cette intervention, l'effet de cette strategie d'intervention était très peu connu.

Pendant les années 1980, la résistance à la CQ s'est rapidement repandue à travers le continent africain, et les programmes de contrôle du paludisme étaient confrontés de plus en plus au fait que la chimioprophylaxie avec la CQ devenait moins efficace. De plus, d'autres soucis quant à l'efficacite du programme de prevention paludeenne prenatale se manifesterent: l'intervention antipaludéenne pouvait elle cibler les grossesses à risque elevé sur la base de la parité, de la saison et d'autres criteres? Un tel ciblage pouvait il permettre une couverture ameliorée? combien de FPN ainsi que les types de FPN (prematurité ou retardement de la croissance intrauterine) etaient attribuables au paludisme et pouvaient être empêches et quel serait leur impact sur la réduction de la mortalite infantile? Quels regimes ou medicaments alternatifs pourraient ameliorer l'efficacité et l'action des programmes de contrôle du paludisme? Quelles etaient les meilleures strategies pour répondre à l'influence d'autres maladies contagieuses comme la syphilis et le virus de l'immunodéficience humaine – type 1 chez les femmes enceintes, et l'interaction de ces maladies entre elles? Les planificateurs de santé ont reconnu l'importance de définir comment le contrôle du paludisme pendant la grossesse pourrait être lié le mieux possible avec les autres services dans le cadre d'un programme rationnel et abordable.

Dans le cadre du projet Africa Child Surivival Initiative Combatting Childhood Communicable Diseases (ACSI CCCD) et l'Agence Americaine pour le développement international Development (A.I.D), le Malaria Branch ainsi que International Health Program Office des «Centers for Disease Control and Prevention» ont collaboré avec le Ministère de la santé du Malawi pour confronter ces problemes importants au niveau régional.

Les quatres questions importantes reprises par la recherche sur le traitement contre le paludisme et de sa prévention chez les femmes enceintes dans le cadre du Projet de recherche sur le paludisme à Mangochi (PRPM) etaient les suivantes:

(1)De combien la mortalité infantile et le faible poids de naissance pourraient ils être changés par une intervention extrêmement efficace durant la grossesse contre l'infection *Plasmodium falciparum* ?

(2)Pourrait on définir des groupes cibles pour l'intervention en identifiant les caracteristiques des grossesses comportant le plus grand risque d'infection *Plasmodium falciparum* et de faible poids de naissance ?

(3)Quelles sont les caractéristiques d'un regime de medication efficace en termes de cadences de livraison et de l'impact sur l'infection paludéenne parasitémique et placentaire ?

(4)Quelles sont les méthodes optimales pour la mise en place d'un programme d'intervention efficace ?

Le PRPM a été développé en tant que projet longitudinal pour examiner les trois premières questions dans l'espoir que les réponses à ces questions, associées à l'expérience du projet et les travaux d'autres chercheurs, permettraient la résolution de la quatrieme.

Plusieurs points étaient essentiels à l'établissement du PRPM. Le lieu de l'étude, le district de Mangochi, avec ses quatre centres de soins prenatals et unités d'accouchements, constituait un

environnement à fort taux de transmission de *P. falciparum* avec certaines variations saisonnières. La région était rurale avec une économie locale basée sur l'agriculture familiale et la pêche. L'environnement était représentatif de plusieurs parties de l'Afrique rurale au sud du Sahara. L'échantillon d'étude devait être d'une taille suffisante pour permettre l'examen, (1) de l'infection paludéenne chez la mere et chez l'enfant, et (2) du poids de naissance résultant de l'intérêt des femmes participant à des régimes différents de traitement antipaludéen ainsi qu'à la chimioprophylaxie. Il fallait que l'étude se déroule sur une période de temps suffisamment longue pour suivre les enfants durant leur première année de vie, pour déterminer l'effet du poids de naissance sur la survie du nouveau-né. Une taille d'échantillon adéquate fut établie - 4220 femmes enceintes et leurs enfants. L'étude a duré presque 3 ans, de septembre 1987 jusqu'à la fin de juin 1990. Le lieu d'étude choisi devait permette un niveau élevé de contrôles des femmes enceintes ainsi que de leurs enfants: l'information locale suggéra que la migration vers l'intérieur et vers l'extérieur du district de Mangochi était limitée. Finalement, un esprit de coopération devait exister pour permettre un taux de participation élevé souhaité aux niveaux communautaire et national. Le Ministère de la santé et les collaborateurs malawiens entretenaient déjà d'excellents rapports avec le personnel de santé local, y compris avec le personnel d'obstétrique traditionnel du district.

Résultats principaux

Les risques spécifiques au gravidisme de l'infection paludéenne pendant la grossesse: Le nombre d'accouchements était une composante importante de l'infection paludéenne chez la femme, de son placenta et du sang cordonal du nouveau-né. A l'inscription, 44,5 % des femmes étaient parasitémiques, et 65 % des femmes enceintes pour la première fois étaient parasitémiques. A l'accouchement, le paludisme placentaire a été repéré dans 19,9 % de l'ensemble des femmes et dans 29,9 % des femmes enceintes pour la première fois.

Les effets sur le poids de naissance associés au* P. falciparum *de façon saisonnière ainsi que les effets spécifiques au gravidisme: Le poids de naissance moyen des bébés nés des femmes participant à l'étude était de 2905 grammes; 16,6 % témoignaient d'un faible poids. L'ordre de naissance avait une influence importante sur l'incidence du FPN: les premiers nés avaient un risque de FPN 3,1 fois plus élevé,que les enfants subséquents(28,0 % contre 11,1 %, respectivement $p < 10^{-6}$). L'incidence du FPN dans chaque groupe de parité était plus élevée pour les bébés nés de femmes infectées par le paludisme placentaire que celles sans paludisme placentaire. L'association entre l'infection paludéenne placentaire et l'incidence du FPN des premiers nés fut particulièrement constatée chez les femmes qui étaient exposées à une transmission élevée du paludisme pendant le troisième trimestre de leur grossesse pendant la saison pluvieuse et tout de suite après celle-ci.

L'infection paludéenne congénitale: L'infection paludéenne du sang cordonal a été repérée chez 7,1 % des nouveaux-nés et était en corrélation importante avec la densité de l'infection paludéenne placentaire. Le paludisme du sang cordonal a été associé avec le FPN et surtout avec le FPN avant terme.

Risque attribuable à l'infection paludéenne et au faible poids de naissance: L'étude établit que le paludisme du sang cordonal est associé au FPN avant terme et que l'infection paludéenne placentaire est associée au RCI (retardement de la croissance intrautérine)-FPN et peut-être au FPN avant terme chez les premiers nés. D'une manière générale, le paludisme pendant la grossesse peut expliquer jusqu'à 12 % des bébés avec un faible poids de naissance, nés de femmes dans cette région à haut niveau de transmission du paludisme.

La comparaison des effets de CQ et de méfloquine (MQ), sur l'infection placentaire ainsi que sur le poids de naissance: La Méfloquine était plus susceptible que la CQ d'éliminer les infections placentaires. Parmi les femmes enceintes pour la première fois à traitement CQ, 46 % avaient un

paludisme placentaire, contre 9 % des femmes enceintes pour la première fois avec le traitement MQ. La Méfloquine était également plus efficace pour les femmes multipares. 15 % des femmes à traitement CQ et 3 % des femmes à traitement MQ avaient une infection placentaire paludéenne. Dans chaque groupe de parité, l'incidence du FPN était inférieure chez les femmes sans paludisme placentaire, quelque soit la médication utilisée pour protéger le placenta contre les parasites. Les femmes participant à cette étude ont été suivies pour une période moyenne d'un peu plus de trois mois. L'élimination de l'infection placentaire durant le dernier trimestre de la grossesse sembla suffisante pour assurer un meilleur poids de naissance parmi les femmes ainsi protégées.

Le poids de naissance en tant que composante de la survie néonatale et infantile: Le taux de mortalité néonatale dans l'étude fut de 48,7 sur 1000 fœtus nés vivants. Si on compare aux bébés dont le poids de naissance était normal, les bébés nés dans les tranches de poids de naissance insuffisant, notamment de 2000 à 2499 g, de 1500 à 1999 g, et inférieurs à 1500 g, étaient respectivement 2,4, 11,5 et 27,1 fois plus susceptibles de mourir pendant la période néonatale. La mortalité durant la période post-néonatale était également associée au poids de naissance. Par rapport aux nouveaux-nés dont le poids de naissance était normal ayant survécu la période néonatale, les nouveaux-nés à faible poids de naissance ayant survécu la période néonatale, étaient 1,4 fois plus susceptibles de mourir durant la période post-néonatale.

Apparition de l'impact du VIH sur l'infection* P. falciparum, *le poids de naissance et la survie: Par rapport aux femmes avec VIH séronégatif de type 1, les femmes avec VIH séropositif de type 1 étaient plus susceptibles de manifester une fréquence et une densité plus élevées de la parasitémie paludéenne à l'inscription, au niveau du contrôle chimioprophylactique à la CQ ainsi qu'à l'accouchement. Des taux plus élevés et une densité de parasitémie placentaire furent observées chez les mères avec VIH séropositif, par rapport aux mères avec VIH séronégatif. Les divergences se sont avérées plus importantes pour les parités postérieures: une des explications réside dans l'effet défavorable du VIH sur la réponse immuno-paludéenne établie par suite d'une infection paludéenne durant les premiers stades de la grossesse. L'infection VIH de la mère a été également associée à un risque 2,5 fois plus élevé d'incidence de FPN. Le VIH a été associé à une mortalité élevée chez les femmes durant l'étude et pourrait avoir contribué au décès de sept des douze femmes ayant succombé après l'intervalle post-partum.

L'effet d'autres agents infectieux sur les femmes enceintes et sur leurs nouveaux-nés: La syphilis durant la grossesse a eu un impact considérable sur la mortalité fœtale, néonatale et post-néonatale. Les femmes avec une syphilis active étaient plus susceptibles d'accoucher de bébés mort-nés ou d'accoucher de bébés à FPN. Les bébés nés des femmes atteintes de syphilis active étaient plus susceptibles de mourir durant les périodes néonatale et post-néonatale. En se servant de la définition des cas établie par l'Organisation mondiale pour la santé (OMS), on estime que 9 % des décès néonatals étaient dûs au tétanos. Cette incidence de décès relativement faible mais qui peut être évitée, reflète les limites de l'impact du programme de vaccination prénatale contre le tétanos.

La délivrance des interventions antipaludéennes dans le cadre du système de traitement prénatal au Malawi: La plupart des femmes enceintes au Malawi vont au moins une fois en consultation dans un centre de santé prénatal, et 85 % d'entre elles y vont deux fois au minimum durant leur grossesse. Les croyances locales qui encouragent les femmes à ne pas prendre de substances amères telles que la CQ durant la grossesse et la difficulté à se souvenir de prendre une prophylaxie hebdomadaire entraînent une faible acceptation d'une manière générale en ce qui concerne la prophylaxie à CQ. L'usage prédominant, à l'époque de l'étude, d'assurer une instruction sur la santé et une quantité de prophylaxie à CQ pour quatre semaines était lié à une acceptation globale de 35 % des consignes de santé de la part des femmes pratiquant une chimioprophylaxie régulière.

Conclusions

Cette étude a permis de conclure que l'emploi d'une médication antipaludéenne efficace réduira le paludisme d'une femme enceinte, de son placenta, ainsi que du sang de son cordon ombilical et que cela contribuera à améliorer le poids de naissance dans la population. Ces données du PRPM établissent sans ambiguïté que ces interventions sont nécessaires et doivent être préconisées, afin de réduire les effets de l'infection *P. falciparum* pendant la grossesse, entraînant un faible poids de naissance et son risque associé de mortalités néonatale et infantile.

La médication antipaludéenne doit essentiellement éliminer la parasitémie placentaire et doit être administrée de façon «présomptive». Bien qu'il serait idéal pour une femme de rester exempte de l'infection paludéenne durant toute la période de la grossesse, il semblerait que l'administration des médications antipaludéennes durant le troisième trimestre seulement a un effet salutaire sur la réduction de l'incidence du FPN.

Cette intervention peut et doit être ciblée sur les «grossesses à risque élevé» sur le critère des parités et des saisons. Dans le cadre d'une endémicité élevée et d'une transmission perpétuelle, les femmes enceintes pour la première et la seconde fois devraient faire l'objet d'une intervention, particulièrement celles dont la deuxième moitié de grossesse se situe pendant la saison de transmission élevée.

Le contrôle de la densité parasitique peut avoir un impact important sur les autres facteurs de la santé (par exemple, l'anémie),qui peuvent aussi représenter un risque de maladie ou de mort pour la femme ou son enfant.

L'incidence croissante et la fréquence de l'infection VIH peuvent augmenter l'impact du *P. falciparum* pendant la grossesse. Au dela de la potentialisation par le VIH de l'infection *P. falciparum* pendant la grossesse, le *P. falciparum* associé avec le VIH peut considérablement augmenter le risque de mortalité infantile. Bien que ces interactions demandent plus de recherche, elles ont des conséquences sur l'augmentation de la gamme des «grossesses à risque élevé» nécessitant la prévention antipaludéenne pour inclure les femmes infectées du VIH.

Une stratégie d'intervention antipaludéenne visant les «grossesses à risque élevé» devrait être intégrée dans un programme de contrôle paludéen ou de soins prénatals.

> Plusieurs médicaments, avec les mêmes caractéristiques que la MQ dans le cadre de cette étude, sont disponibles. L'idéal serait un médicament sûr qui permette l'élimination complète des parasites du sang du placenta et possède des propriétés pharmacocinétiques permettant le traitement intermittent ou la chimioprophylaxie. Dans les domaines où le médicament est connu pour son efficacité contre les parasites du paludisme, la CQ (dans des environnements tels que Haïti), les combinaisons des sulfa pyriméthamines (par exemple, la sulfadoxine pyriméthamine, la sulfalène pyrimethamine) en Afrique au sud du Sahara, et la méfloquine ont toutes ces propriétés requises. Des études récentes effectuées sur le lieu d'étude de Mangochi ont démontré qu'un régime de traitement par sulfadoxine pyrimethamine donné comme dose de traitement à la première visite prénatale à la clinique prénatale et renouvelé au début du troisième trimestre s'était avéré extrêmement efficace pour la réduction de l'infection paludéenne pour les femmes et leur placenta. Cette identification d'une intervention efficace, abordable et praticable représente un atout décisif pour offrir aux agents de santé un outil pratique pour la prévention du paludisme et du FPN dans le milieu africain.

Les défis majeurs s'opposant à une meilleure efficacité du programme comprennent la nécessité d'une couverture complète des «grossesses à risque élevé», d'une acceptation totale et du contrôle des consignes de santé par ces femmes. Dans certaines régions, (comme le Kenya rural), les

femmes enceintes pour la première fois tombant dans la catégorie présentant le risque le plus élevé d'infection au *P. falciparum* sont celles qui sont le moins susceptibles de se présenter dans des centres de soins prénatals pour recevoir des traitements préventifs. Ainsi, les stratégies pour permettre l'accès à ces femmes doit être une importante priorité du programme.

Enfin, dans nos efforts pour améliorer la survie de l'enfant en Afrique au sud du Sahara, nous devons adopter une perspective élargie. La santé de la mère, pendant et après la grossesse, peut représenter jusqu'à 30 % ou plus du risque de mortalité infantile en Afrique au sud du Sahara. Bien que le traitement et la prévention de l'infection *P. falciparum* pendant la grossesse aient été le but du PRPM, les études ont relevé une série de facteurs alimentaires, infectieux, socio économiques et liés à l'éducation, qui doivent être pris en compte. Les programmes de soins prénatals doivent porter une attention particulière sur les femmes enceintes pour la première fois, et surtout sur les jeunes femmes enceintes pour la première fois. Il faut renforcer la reconnaissance et la gestion des infections VIH et syphilitiques. Bien qu'ils ne fassent pas partie des programmes de soins prénatals, il faut continuer à programmer des efforts pour la prévention du tétanos au moyen de vaccins et de méthodes d'accouchement saines. Il faut maintenir la priorité de l'amélioration des déficits en microconstituants alimentaires (par exemple, le fer et l'acide folique), de l'amélioration générale de l'alimentation, de la réduction des dépenses caloriques, au niveau des femmes enceintes travaillant souvent dans les champs. Et finalement, l'accès aux soins prénatals et à l'accouchement assisté par les agents de santé entraînés, sera une composante importante dans la détection et la gestion des grossesses à risque élevé. Il convient de considérer ces facteurs comme constituant un ensemble et non pas des morceaux épars, si l'on veut que les services des centres de soins prénatals puissent préconiser de manière efficace les soins de santé pour la mère et améliorer les chances de survie du nouveau-né, du bébé et de l'enfant.

II. LE PROBLÈME DU PALUDISME ET DE SON CONTRÔLE DURANT LA GROSSESSE

A. L'ÉPIDÉMIOLOGIE DU PALUDISME PENDANT LA GROSSESSE

Les effets cliniques du paludisme dans une communauté sont déterminés par le degré d'exposition des habitants au paludisme, ainsi que les niveaux d'immunité spécifiques à l'âge. Comparées aux femmes qui ne sont pas enceintes, celles qui le sont se révèlent plus sujettes au risque d'infection paludéenne et des maladies conséquentes dans des environnements à faible et haute transmission du paludisme (1-4). Cependant, les manifestations réelles du paludisme peuvent varier entre les environnements à faible et à haute transmission du paludisme, engendrant en conséquence des niveaux hauts et bas d'immunité antipaludéenne.

Dans des environnements à faible niveau de transmission du paludisme, où les femmes en âge de concevoir ont acquis des niveaux d'immunité relativement faible, toutes les femmes enceintes sont comparativement sujettes au paludisme. Des rapports notant les conséquences défavorables des grossesses associées à l'infection *P. falciparum* incluent une augmentation des maladies maternelles (3-6), par exemple, une fièvre ou un paludisme sévère avec des complications atteignant le système nerveux central, une perte fœtale (3-5, 7, 8) (avortements [âges de gestation <28 semaines] ou mort-nés [âge de gestation ≥28 semaines]), ainsi qu'une infection congénitale pouvant engendrer un paludisme symptomatique durant la première enfance (8, 10).

Dans une grande partie de l'Afrique au sud du Sahara, où, en règle générale, il existe une transmission stable du paludisme *P. falciparum*, les femmes en âge d'avoir des enfants ont acquis des niveaux d'immunité au parasite relativement élevés par une exposition répétée. Pendant leur grossesse, par des mécanismes qui ne sont pas très bien compris, ces femmes témoignent d'une susceptibilité accrue au *P. falciparum* et subissent une fréquence plus élevée et une densité de parasitémie plus grande (9, 11, 12), surtout pendant la première grossesse "exposée au paludisme" (13). En règle générale, dans le même environnement, lors des grossesses successives, les femmes ayant accouché plus d'une fois n'ont pas un risque plus élevé face au paludisme, en fonction de la fréquence ou de la densité parasitémique mesurée, que les femmes du même âge susceptibles de concevoir, mais qui ne sont pas enceintes (1, 2, 9). Malgré l'immunité acquise par ces femmes, l'espace vasculaire utéroplacentaire fournit apparemment un lieu protégé pour la séquestration et le développement du parasite (11, 14). C'est cette reproduction du parasite dans le placenta, en conjonction avec les effets potentiels locaux du transport des substances nutritives altérées au travers du placenta, ainsi que le passage des cellules rouges parasitées, du sang, jusqu'au fœtus, qui, bien que n'entraînant aucun symptôme chez la mère, peuvent gravement compromettre la croissance du fœtus et la survie du nouveau-né.

La discussion suivante traite des effets du paludisme sur les femmes enceintes, leurs fœtus, leurs nouveau-nés, et leurs enfants dans un environnement à forte transmission du paludisme. L'environnement choisi pour cette étude, le Malawi rural, est une région à haute transmission et représente une vaste étendue de l'Afrique au sud du Sahara, où l'infection* P. falciparum *atteint les femmes enceintes.

Les complications du paludisme durant la grossesse - leurs effets sur les mères

L'infection paludéenne de la mère: De nombreuses études ont montré que, dans le cadre d'un même environnement (2, 9), la fréquence et la densité de l'infection paludéenne chez les femmes enceintes sont plus élevées que chez les femmes qui ne le sont pas. Les premières recherches ont conclu que toutes les femmes enceintes sont plus susceptibles à l'infection paludéenne et des informations plus récentes ont montré que cette susceptibilité est d'autant plus marquée chez les

femmes lors de leur première grossesse, et à un degré moindre à leur deuxième grossesse et durant des grossesses ultérieures, la fréquence et la densité de l'infection paludéenne ne sont pas visiblement intensifiées (15). En supposant que les femmes enceintes ont subi les mêmes niveaux relatifs d'exposition au paludisme tout au long de leur vie, cette constatation de la variation du risque en fonction du nombre de grossesses suggère que l'exposition au paludisme durant une grossesse peut apporter une certaine protection pendant une grossesse subséquente, et par suite d'exposition au paludisme pendant plusieurs grossesses, cette immunité spécifique à la grossesse s'établit d'une façon sûre.

Le mécanisme de susceptibilité accrue pendant la grossesse n'a pas été élucidée. Les transformations hormonales pendant la grossesse peuvent affecter la réponse immunologique (16). Cependant, ceci ne saurait expliquer les différences constatées lors de grossesses successives, puisque chaque grossesse témoigne des mêmes types de transformations hormonales. Ainsi, la réponse immunologique réduite par la grossesse ne peut pas entièrement expliquer les différences spécifiques au gravidisme dans le cadre de la susceptibilité au paludisme.

Maladie maternelle: Très peu de chercheurs ont étudié le paludisme clinique chez les femmes enceintes dans les régions paludéennes à haute endémicité, probablement à cause du fait que, malgré les taux élevés de parasitémie et une densité parasitique plus grande, les femmes enceintes ne montrent pas de symptômes cliniques marqués par le paludisme (ex: fièvre intense, coups de froid) fréquemment. Ces femmes peuvent être sujettes au paludisme clinique, cependant ce n'est pas une caractéristique prononcée de l'infection.

L'anémie de la mère: Les femmes enceintes sont beaucoup plus susceptibles d'être anémiques que les femmes qui ne le sont pas, et ce pour différentes raisons. L'effet de dilution engendré par le volume accru du plasma sanguin est bien connu et provoque une réduction normale de l'hémoglobine et de l'hématocrite, 10 à15 % en dessous du niveau normal constaté chez une femme qui n'est pas enceinte (17). Chez les femmes dont la réserve en fer est déficiente, les demandes accrues du fœtus peuvent donner lieu à des déficits relatifs en fer, et entraîner l'anémie. De même, les demandes accrues d'acide folique durant la grossesse exige que les ressources diététiques soient augmentées ou renforcées pour empêcher l'anémie associée au déficit folique (18). Dans l'environnement africain au sud du Sahara, l'hémoglobinopathie (par exemple, type falciforme), l'alimentation marginale ou la dépense d'énergie à base de protéine dépasse le taux d'absorption, et les infections en conjonction avec le paludisme, l'ankylostome, et d'autres pathogènes viraux, bactériaux et parasitiques peuvent également contribuer à l'anémie chez la femme enceinte (19). Finalement, des épisodes d'hémorragie dûs aux complications de la grossesse (par exemple, le placenta prævia, le détachement prématuré du placenta) peuvent provoquer une anémie intense et sévère représentant des risques graves pour la mère et le fœtus.

Compte tenu de ces causes multiples d'anémie pendant la grossesse, la part du paludisme dans l'anémie de la mère a été difficile à établir. Des études effectuées dans les hôpitaux ont sonné l'alarme chez les chercheurs en signalant le sérieux du problème d'anémie associée au paludisme pendant la grossesse (20, 21). Cependant, d'autres études n'ont présenté que des modifications relativement mineures des niveaux moyens de l'hémoglobine à cause de l'infection paludéenne (19, 22); l'effet le plus marqué s'est produit chez les femmes avec un gravidisme plus faible – les femmes qui sont plus susceptibles à l'infection paludéenne ainsi qu'à une parasitémie à densité plus élevée.

Dans les régions paludéennes, l'effet de l'anémie maternelle sur le résultat de la grossesse n'est pas non plus très bien compris. Il est certain que les épisodes d'hémorragie décrits ci-dessus comportent des conséquences graves quant à la survie de la mère et du fœtus. La plupart des études faites sur l'effet de l'anémie peu sévère ou modérée associée à la grossesse se sont déroulées dans des régions non paludéennes. Les effets sur la grossesse et sur la survie du fœtus peuvent être difficiles à interpréter en Afrique, où plus de 50 % de la population des femmes enceintes serait

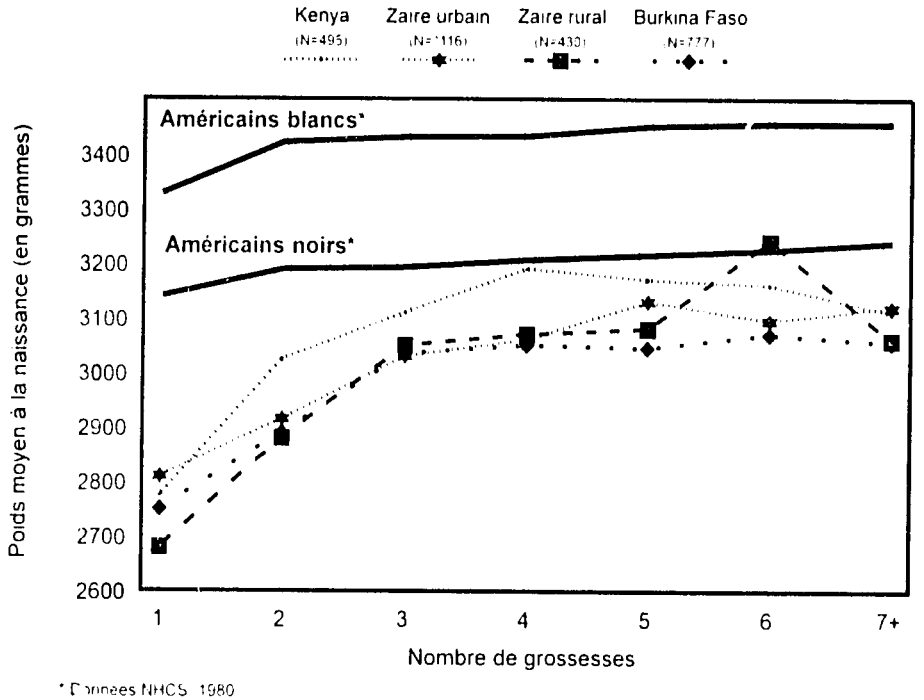
considérée comme étant anémique selon les normes de l'Organisation mondiale pour la santé (OMS)(hémoglobine < 11,0 g/dL).

La mortalité des mères: En règle générale, on n'a pas démontré une incidence plus grande de la maladie paludéenne sévère pendant la grossesse dans un environnement à haute transmission du paludisme, et la mortalité de la mère due au paludisme n'est pas habituelle. Très peu d'études faites en Afrique au sud du Sahara ont étudié soit l'effet direct du paludisme sur la mortalité de la mère, soit l'effet secondaire de l'anémie associée au paludisme sur la mortalité de la mère, et ce principalement parce que, malgré des taux élevés de mortalité des mères,la mortalité liée au paludisme pendant la grossesse, dans les régions avec une transmission stable n'apparaît pas fréquemment, et se produit en dehors du cadre socio-médical, et est associé à d'autres causes, y compris l'hémorragie et l'infection septique.

Les complications du paludisme pendant la grossesse pour le fœtus et le nouveau-né

L'incidence du faible poids de naissance: Le faible poids de naissance (FPN) représente le facteur de risque le plus important pour la mortalité néonatale et la mortalité durant la première enfance(23). Ainsi, la distribution du poids de naissance dans une population peut avoir une conséquence importante sur la mortalité durant la première enfance dans cette population. La Figure 1 montre les poids moyens à la naissance par ordre de naissance (nombre de naissances) de deux populations américaines (noire et blanche) et de quatre populations africaines. La plus grande variation entre les poids moyens à la naissance, des enfants africains et des enfants noirs nés aux États-Unis, se trouve au niveau des enfants premiers nés et des seconds nés. L'explication des différences entre les distributions des poids de naissance de ces populations se base sans doute sur des facteurs multiples. Cependant, la divergence marquée entre les premières et les secondes naissances peut être partiellement attribuées à l'infection *P. falciparum*, dont les conséquences les plus importantes se produisent pendant ces grossesses.

Figure 1. Le poids de naissance moyen parmi les populations des Etats-Unis et des pays de l'Afrique au sud du Sahara.



Le mécanisme biologique par lequel l'infection paludéenne placentaire provoque un FPN n'a pas été entièrement compris. La présence du parasite dans le placenta entraîne l'épaississement de la membrane sous-épithéliale des cellules trophoblastes placentaires (cellules au niveau de l'interface utéro-fœtale) dont la conséquence potentielle est la réduction du transfert des substances nutritives au fœtus (14, 24). L'infection placentaire est souvent accompagnée par un infiltrat monocytaire et macrophage (14, 24). Toutefois, les mécanismes par lesquels les infiltrats peuvent altérer le transport des substances nutritives ou stimuler l'accouchement prématuré n'ont pas encore été décrits. Quoique des altérations telles que des microinfarctus puissent se produire, elles n'ont pas été signalées. En dernier lieu, il est vrai que le passage des cellules sanguines rouges parasitées de l'utérus au fœtus se produit; il est possible que cette infection fœtale puisse avoir des conséquences sur l'usage des substances nutritives dans le fœtus ou stimuler l'accouchement prématuré — une fois de plus, les mécanismes à cet égard n'ont pas été décrits.

Plusieurs recherches ont démontré qu'il existe une association entre l'infection placentaire et l'incidence du FPN de l'enfant, surtout chez les premiers nés (2, 9). La recherche la plus étendue sur ce problème, mise en place en Gambie, où l'effet du paludisme placentaire était important sur l'incidence du FPN et important seulement dans le cas des premiers nés (11). Bien que les femmes enceintes se trouvant dans les environnements à haute transmission du paludisme restent asymptomatiques malgré leur parasitémie et leur infection paludéenne placentaire, leurs nouveau-nés sont soumis au risque de FPN ainsi qu'au risque connexe d'une mortalité prématurée.

Les taux de mortalité spécifiques au poids de naissance ne sont pas uniformes et dépendent directement de la cause du FPN — soit de la prématurité (gestation à l'accouchement inférieure à 37 semaines) soit du retardement de la croissance intrauterine (RCI — FPN par rapport à l'âge de gestation) (25). Il y a peu de données disponibles sur les taux de mortalité spécifiques au poids de naissance, à la prématurité ou au RCI, en provenance de l'Afrique au sud du Sahara. Les données

en provenance des pays développés suggèrent que les taux de mortalité durant la première enfance associés à la prématurité, sont beaucoup plus élevés que ceux portant sur les enfants RCI (25).

La prématurité: La documentation antérieure à 1976 constate que le paludisme pendant la grossesse provoque la prématurité, et qu'aucune distinction n'était faite entre les différents types de FPN – prématurité ou RCI (26-30). Cependant, des études plus récentes ne sont pas arrivées à démontrer l'effet du paludisme placentaire sur l'accouchement prématuré. Les études faites en Gambie ont trouvé quelques indices suggérant que le paludisme pendant la grossesse était associé à la prématurité (variations des rapports de poids fœtal/placentaire) (11), mais n'ont pas pu le prouver d'une façon définitive à cause de l'imprécision dans la détermination de l'âge de la gestation due à une méconnaissance de la date des dernières règles ou de la reconnaissance du premier mouvement fœtal.

RCI: Des études récentes (2, 11, 31, 32) ont suggéré que le paludisme entraîne le RCI et non pas la prématurité. Cependant, il est possible qu'il ait été difficile d'établir la distinction entre le RCI et la prématurité pour des raisons identiques à celles constatées dans l'étude en Gambie. Une explication du mécanisme de l'infection placentaire conduisant au FPN présuppose un transport de substances nutritives maternel-fœtal altéré provoqué par le parasite. Cette explication soutient l'idée que l'infection paludéenne provoque le RCI plutôt que la prématurité.

Basé sur des données limitées, un consensus d'opinion a établi que l'infection placentaire *P. falciparum* provoque le RCI, mais il n'est pas clair si l'infection paludéenne placentaire contribue à la prématurité dans les régions à haute transmission du paludisme.

L'infection congénitale: On croit qu'il existe une faible incidence de l'infection paludéenne congénitale (infection paludéenne durant la première enfance à cause du passage des parasites de la mère au fœtus) dans les régions paludéennes extrêmement endémiques. De nombreuses études, dont quelques unes résumées par Kortmann (9), ont démontré que parmi les femmes ayant une infection paludéenne placentaire prouvée, environ 12 % des bébés avaient la parasitémie du sang cordonal et moins de 1 % des nouveau-nés avaient la parasitémie du sang périphérique. Sur la base de ces données et à cause du manque de nouveau-nés présentant le paludisme clinique dans les salles d'hôpitaux pédiatriques en Afrique, on a supposé que le paludisme clinique importait peu au niveau clinique dans les régions comportant une endémicité paludéenne élevée.

L'explication biologique de ce manque de paludisme congénital était que les mères transfèrent de hauts niveaux d'anticorps antipaludéens à leurs enfants et que cette protection passivement acquise maintient les enfants exempts de parasites (33-35).

L'effet du paludisme durant la grossesse sur la survie du fœtus et de l'enfant

Les avortements: Dans les régions hautement endémiques, il n'existe presque pas de données sur l'effet du paludisme sur la survie du fœtus (1, 2, 13, 32, 36). Bien que ce manque de données puisse refléter l'insuffisance de l'infrastructure de santé pour rapporter la perte fœtale en association avec le paludisme pendant la grossesse, chez les populations possédant des niveaux relativement hauts d'immunité au paludisme, le paludisme n'est pas considéré comme un facteur important de perte fœtale (1, 9). Il n'existe toutefois pas d'accord général sur cette question (2).

Les décès périnatals: La période périnatale couvrant la naissance (de > 28 semaines de gestation à 7 jours après la naissance) est souvent considérée comme une unité parce que les causes de morbidité et de mortalité des mort-nés et des décès néonatales prématurés sont souvent les mêmes ou sont étroitement liées, et la différence entre les mort-nés et les fœtus nés vivants qui meurent tout de suite après l'accouchement s'explique souvent culturellement, et il est difficile d'appliquer les définitions standards. L'effet du paludisme sur le décès périnatal dans les régions hautement

endémiques a fait l'objet de plusieurs études, sans qu'une constatation claire en ressorte. Toutefois, peu d'études ont examiné simultanément les facteurs supplémentaires qui contribuent à la mortalité périnatale tels que la syphilis ou l'infection du virus de l'immunodéficience humaine - type 1 (VIH). En conséquence, puisqu'on ne considère pas que le paludisme contribue d'une manière significative aux mort-nés, la contribution du paludisme aux décès périnatals n'est peut être que pendant la première période néonatale par le biais d'une mortalité associée au FPN.

Les décès néonatals et du nouveau-né: Bien que l'on pense que la contribution du paludisme aux décès infantiles et post-néonatals soit surtout due au FPN créé par le paludisme, l'effet du FPN associé au paludisme sur les décès infantiles n'a pas été quantifié. A cause de l'effet important du FPN sur la mortalité infantile, on pourrait s'attendre à ce que l'effet du paludisme pendant la grossesse sur la mortalité infantile se manifeste par son effet sur le FPN et ce d'une manière significative.

D'autres conditions contribuant à la mortalité fœtale et à la mortalité durant la première enfance: Plusieurs maladies contagieuses (par exemple, le VIH, la syphilis) relativement répandues dans l'Afrique au sud du Sahara pourraient contribuer à la mortalité périnatale. Ainsi, en examinant le rôle du paludisme et sa part dans la mortalité périnatale en Afrique, il faut étudier, en même temps, la contribution de ces autres maladies. Jusqu'à ce jour, peu d'études ont considéré simultanément ces différentes maladies contagieuses .

L'effet du paludisme pendant la grossesse sur la protection antipaludéenne durant la période infantile

De nombreux rapports suggèrent que la mère transmet au nouveau-né un certain degré de protection qui peut être lié au taux d'immunité acquise par la mère à la suite d'exposition répétée au paludisme (33, 37-40). Le degré et la durée de cette protection contre l'infection et la maladie paludéennes sont moins clairs (33, 40) et peuvent varier avec l'environnement de transmission du paludisme (40). En règle générale, les enfants des régions à transmission stable et élevé semblent bénéficier d'un intervalle de 1 à 3 mois, ce qui équivaut à la demi-vie des niveaux d'immunoglobuline G de dérivation maternelle, avant qu'ils ne subissent leur première parasitémie paludéenne. Habituellement, des niveaux de parasitémie en augmentation et la parasitémie associée aux symptômes cliniques se développent de 4 à 6 mois plus tard lorsque l'Immunoglobuline G de dérivation maternelle serait presque absente. Il n'existe pas de renseignements pour indiquer laquelle de ces conditions est présente et si le paludisme placentaire a un effet sur la protection contre le paludisme chez le nouveau-né.

Le passage transplacentaire de l'antigène parasitique et l'amorce de la réponse immuno-fœtale ont été suggérés sans être pleinement expliqués (41). L'infection paludéenne durant la grossesse peut peut être tout simplement ajouter un élément de plus à l'exposition de la mère et à la stimulation d'anticorps antipaludéens. Cette infection peut procurer une protection supplémentaire au nouveau-né. Alternativement, l'infection maternelle peut constituer une charge d'antigènes qui engage les anticorps existants et fait baisser potentiellement la quantité totale d'anticorps disponibles pour le transfert passif au nouveau-né. Une troisième possibilité est que, chez une mère qui a subi des centaines ou des milliers d'infections paludéennes durant sa vie, il y ait peu d'effet sur le taux du passage d'anticorps transplacentaires, jusqu'au nouveau-né sur la base de la stimulation au niveau de la production d'anticorps, à cause du nombre relativement faible d'infections chez la mère pendant la grossesse.

B. LE CONTRÔLE DU PALUDISME PENDANT LA GROSSESSE

Les médicaments antipaludéens à utiliser pendant la grossesse: Un petit nombre de médicaments alternatifs pouvant être utilisés par les femmes enceintes sont à la fois sûrs et efficaces. Pour le paludisme symptomatique (notamment peu commun dans les régions comportant des niveaux élevés d'exposition et d'immunité acquise), le traitement est extrêmement important, et le souci de toxicité du médicament importe moins que le danger potentiel présenté par le paludisme pour la mère et le fœtus. Par conséquent, dans le cas d'une maladie intense, on peut utiliser la quinine, la méfloquine (MQ), la sulfadoxine pyriméthamine (ou d'autres combinaisons sulfa pyriméthamine [SP]), l'amodiaquine ou autres médicaments, et ce malgré le risque d'effets secondaires (42, 43).

Pour la prophylaxie antipaludéenne pendant la grossesse, la chloroquine (CQ) a été une constante en Afrique au sud du Sahara. Il existe des alternatives à la CQ pour la prophylaxie, mais l'évaluation de leurs risques par rapport à leurs avantages est différente. Le risque de l'infection paludéenne entraînant un FPN, qui à son tour augmente le risque de mortalité durant la première enfance, représente un souci évident. Cependant, en l'absence de diagnostic d'une infection, le risque de paludisme ne représente qu'un risque potentiel. Donc, l'avantage représenté par un régime de prophylaxie doit largement dépasser tout risque potentiel représenté par l'ingestion de la médication. Les alternatives à la CQ utilisées ou considérées comme prophylactiques chez les femmes enceintes comprennent la MQ, les combinaisons SP et les biguanides (le proguanil ou le chlorproguanil). La quinine, quoique efficace et apparemment sûre, doit s'administrer sous forme de dosages quotidiens multiples, ce qui peut provoquer des effets indésirables de vertige et de quinquinisme. Dans la mesure où des médicaments plus sûrs et plus efficaces sont disponibles, l'amodiaquine est contre indiquée pour la prophylaxie à cause de sa toxicité pour la moelle osseuse et le foie, et la tétracycline est contre indiquée durant la grossesse à cause de son effet défavorable sur le développement de dents et d'os du fœtus et sur le foie de la mère. Les composés artémisinin ont des demi vies courtes,(comme la quinine) et les données portant sur leur emploi dans le cadre des femmes enceintes sont limitées. L'expérience actuelle avec d'autres médicaments antipaludéens est trop limitée pour l'évaluation de leur sécurité et de leur efficacité.

Au delà de la sécurité et de l'efficacité, il faut que les médications prophylactiques soient acceptables par les femmes enceintes. La fréquence requise du dosage peut affecter à la fois l'efficacité et l'acceptabilité de la médication préventive pendant la grossesse. La CQ a été administrée en tant que régime hebdomadaire. Après quatre doses hebdomadaires, son niveau dans le sang est suffisant pour agir durant sept à dix jours au minimum contre les parasites sensibles à la CQ. Il faut toutefois que la femme soit capable de se souvenir et de prendre le médicament chaque semaine. Pour les médications à posologie quotidienne, telles que le proguanil ou le chlorporguanil, la femme redevient sujette à la maladie dès le jour après la dose oubliée, aussi doit-elle être capable de prendre le médicament quotidiennement sans oublier une seule dose. Par conséquent, le choix d'un régime prophylactique quotidien ou hebdomadaire dépend de la difficulté de s'en souvenir et du risque immédiat causé par l'oubli. Il faut également considérer les autres facteurs affectant l'acceptation du régime: les croyances locales quant à l'emploi des médicaments, la fréquence des effets secondaires, le goût, ou la possibilité d'utiliser le médicament à d'autres fins (par exemple, pour le traitement d'un parent).

En résumé, le choix d'un médicament antipaludéen alternatif, dans les régions comportant des parasites résistants à la CQ, est déterminé par son efficacité et sa sécurité d'utilisation. Il faut prendre en compte le régime du dosage requis et son acceptation.

Quoique l'acceptation soit importante, il est déterminant d'avoir une médication efficace et sûre. Alors que l'utilisation irrégulière d'un régime en réduit l'efficacité, l'utilisation régulière ne peut pas renforcer les avantages d'un régime inefficace.

D'autres mesures de protection: En plus de l'utilisation des médications antipaludéennes, des mesures complémentaires visant à empêcher les effets indésirables du paludisme chez les femmes enceintes pourraient inclure des mesures de protection personnelles telles que des moustiquaires imprégnées d'insecticides ou un contrôle vectoriel au niveau de la communauté. Alors que l'effet d'une transmission réduite par le biais du contrôle vectoriel exercé sur la morbidité paludéenne pendant la grossesse a fait l'objet d'une étude (44), il n'existe pas d'études sur le rôle des moustiquaires imprégnées d'insecticides pour la prévention du paludisme durant la grossesse.

L'état du contrôle du paludisme durant la grossesse en 1987[1]

Les recommandations pour la prévention du paludisme pendant la grossesse: À cause des problèmes liés au paludisme chez les femmes enceintes, l'OMS a recommandé que les femmes enceintes pouvant démontrer des infections paludéennes soient rapidement traitées avec une médication antipaludéenne efficace et sûre, et a conseillé que les femmes se présentant pour bénéficier des services du système de soins prénatals reçoivent une dose de traitement initial suivi par une prophylaxie régulière assurée par une médication antipaludéenne efficace et sûre (45). La chloroquine était l'agent de choix chimioprophylactique le plus répandu en Afrique. Les résultats d'une enquête (46) et d'une grande expérience générale ne montrant aucun effet indésirable, tangible, chez la femme ou le nouveau-né attribuable au médicament, ont apporté la preuve de la sécurité de l'utilisation de la CQ durant la grossesse. La chloroquine s'était avérée efficace en Afrique au sud du Sahara jusqu'à la fin des années 1970. Cependant, avec la propagation de parasites résistant à la CQ à travers l'Afrique de l'est, l'Afrique centrale et l'Afrique de l'ouest, on commençait à douter de l'efficacité complète des doses prophylactiques de CQ (à base de 5 mg par semaine par kg ou à base de 300 mg/semaine) pour la prévention de l'infection *P. falciparum*.

Les programmes pour le contrôle du paludisme durant la grossesse: Malgré le raisonnement biologique intrinsèque exigeant l'orientation des efforts pour le contrôle du paludisme pendant la grossesse, peu de pays africains dans la deuxième moitié des années 1980, avaient des programmes ayant une couverture répandue de la population de femmes enceintes. Un grand projet de santé communautaire, bien étayé, dans le Kenya de l'ouest, mettant l'accent sur l'application de la chimioprophylaxie par les agents de santé des villages, aux femmes enceintes, n'a pu livrer la chimioprophylaxie par CQ qu'à 29 % des femmes enceintes primipares (47). Au Malawi, où une grande partie des femmes enceintes se présentent aux centres de soins prénatals, les barrières culturelles (croyances locales contre l'ingestion de substances amères, telles que la CQ, pendant la grossesse) limiterent l'acceptation par les femmes du programme de chimioprophylaxie antipaludéenne (48). Dans le cadre de l'Africa Child Survival Initiative – Combatting Childhood Communicable Disease (ACSI-CCCD) Project, des études couvrant sept régions dans quatre pays ont démontré que, bien que de 34 à 68 % de femmes indiquèrent employer la médication antipaludéenne pendant leurs grossesses, seulement 1 à 18 % indiquèrent l'emploi hebdomadaire régulier d'un médicament antipaludéen à dosage proche de la recommandation de l'OMS (voir Table 1).

1 La perspective historique de 1987 est utilisée parce qu'elle correspond à l'époque de la mise en oeuvre du Projet de recherche sur le paludisme à Mangochi (PRPM).

Table 1. Etudes basées sur des communautés sur les contrôles du paludisme dans 7 régions de 4 pays participant au projet CCCD, 1984-1987

PAYS	NOMBRE DE FEMMES	CONSULTATION PRÉNATALE EN CLINIQUE N	(%)	CONSEILS ANTIPALUDÉENS FOURNIS N	(%)[A]	AYANT PRIS UN MÉDIC. ANTIPALUD. N	(%)[B]	AYANT PRIS UN MÉDIC. ANTIPALUD. HEBDOMAD. N	(%)[B]
LIBÉRIA	1785	876	(49)	590	(67)	134	(15)	--	
TOGO	2998	796	(82)	2217	(74)	2035	(68)	507	(17)
RCA-BANGUI	--	--		--		75	(55)	24	(18)
RCA-BAMBARI	--	--		--		--	(34)	--	(9)
ZAÏRE	1791	1576	(88)	--		609	(34)	--	
ZAÏRE	4172	3546	(85)	--		1192	(43)	130	(5)
ZAÏRE	5685	4775	(84)	--		908	(36)	18	(1)

[A] POURCENTAGE DE FEMMES EN CONSULTATION À LA CLINIQUE PRÉNATALE.
[B] POURCENTAGE DE TOUTES LES FEMMES.

Ainsi, malgré la reconnaissance générale du paludisme comme risque pour la grossesse, les exigences administratives pour le développement d'un programme abordable, avec une couverture large et une acceptation de la part des femmes enceintes, ont représenté un défi énorme à l'achèvement des programmes de santé publique. C'est ce défi aux programmes associé au manque d'informations démontrant que l'intervention proposée (la chimioprophylaxie antipaludéenne) affecterait de façon substantielle l'effet du paludisme pendant la grossesse, qui conduit à l'étude actuelle.

C. PRINCIPAUX RÉSULTATS CLÉS

Il existait des doutes importants quant à l'efficacité de la CQ comme agent chimioprophylactique chez les femmes enceintes. On n'avait identifié qu'un petit nombre de médications comme alternatives à la CQ, et l'efficacité de la chimioprophylaxie antipaludéenne chez les femmes enceintes n'avait jamais été démontrée, dans le cas de la CQ ou même de tout autre médicament.

La faible couverture des femmes enceintes assurée par les programmes en vigueur était décourageante et les femmes ayant le plus de risque (les femmes enceintes pour la première fois) étaient souvent celles qui avaient le moins accès à la prophylaxie.

L'infection VIH et la maladie commençaient à se manifester dans les populations de femmes en âge de concevoir, et les effets contraires sur les femmes et les enfants par une transmission verticale devenaient de plus en plus importants dans un environnement ayant des ressources limitées en ce qui concerne les programmes de santé publique.

Par conséquent, pour pouvoir justifier l'investissement de la santé publique dans les programmes de prévention antipaludéens concernant les femmes enceintes, il fallait définir davantage la population de femmes enceintes sujettes à risque,explorer les options de traitement et l'efficacité du traitement ou des interventions de chimioprophylaxie avait besoin d'être démontrée.

III. LE PROJET DE RECHERCHE SUR LE PALUDISME À MANGOCHI (PRPM) ET LES BUTS DE L'ÉTUDE

Malgré l'association reconnue entre l'infection paludéenne chez les femmes enceintes et ses résultats défavorables à la naissance, aucune étude préliminaire n'avait démontré l'efficacité d'un programme antipaludéen sur la réduction de l'infection placentaire et sur la fréquence de l'incidence du FPN.

Le rôle du traitement du paludisme pendant la grossesse et sa prévention avec des médicaments antipaludéens, avaient besoin d'être définis dans un environnement avec les caractéristiques suivantes: (1) le paludisme était endémique, (2) l'existence préalable d'une résistance à la CQ était présente, (3) un FPN était courant et reconnu comme facteur important contribuant à la mortalité infantile, (4) les femmes enceintes étaient approchables, et étaient susceptibles de participer à une étude, (5) les traditions locales ne risquaient pas d'entraver le développement des aspects scientifiques de l'étude (par exemple, les médicaments antipaludéens étaient disponibles et sous le contrôle du système de santé publique), (6) Les fonctionnaires de santé locaux et le personnel des centres de soins s'intéressaient au problème et voulaient collaborer, et (7) les résultats de l'étude étaient susceptibles d'être examinés dans le cadre d'une politique nationale pour la prévention du paludisme pendant la grossesse. C'est sur la base de ces critères et de discussions approfondies sur ce sujet avec les fonctionnaires du Ministère de la santé (MS) du Malawi, de l'agence (United States Agency for International Development (USAID)) et du projet ACSI (CCCD) que le district rural de Mangochi au Malawi a été choisi comme lieu de l'étude.

En 1987, au Malawi, la politique nationale pour le contrôle du paludisme recommandait la prophylaxie CQ hebdomadaire pour les femmes enceintes allant en consultation dans les centres de soins prénatals. On savait qu'il existait des niveaux élevés de résistance ou *P. falciparum* à la CQ (49), et la sensibilité à la MQ était documentée (voir ci-dessous). Dans cet environnement, nous avons examiné l'efficacité du traitement CQ et MQ et la prévention chez les femmes enceintes.

Nous avons effectué une investigation longitudinale sur les femmes enceintes qui s'étaient inscrites à leur première consultation médicale dans les centres de soins et nous les avons suivies pendant leur grossesse, leur accouchement et la première année post partum. L'étude a examiné l'effet du paludisme (parasitémie périphérique et infection placentaire) sur la survie du fœtus, sur l'âge de la gestation, sur le poids de naissance, ainsi que sur la survie néonatale et infantile. L'effet de la CQ et de la MQ sur l'élimination ou la prévention de l'infection périphérique et placentaire a été étudié, et par extension, les effets de ces médications sur l'incidence du FPN et sur la survie infantile.

À cause de l'importance d'autres caractéristiques maternelles affectant potentiellement la mise au monde et la survie infantile, nous avons également étudié les caractéristiques et les résultats supplémentaires suivants: l'infection VIH-1, l'infection syphilitique, l'infection néonatale par le tétanos, le rôle des gestations multiples et la mortalité maternelle.

A. LES ÉTUDES PRÉLIMINAIRES

Avant de lancer le projet, une série de recherches préliminaires furent conduites dans le district de Mangochi pour analyser des facteurs importants liés à l'efficacité de la médication antipaludéenne, les caractéristiques des femmes ainsi que les usages pouvant affecter la conception et les résultats de l'étude. Les résultats préliminaires comprenaient:

L'efficacité de la chloroquine: En 1987, des doses thérapeutiques de CQ à raison de 25 mg/kg en dosage divisé n'avaient pas réussi à éliminer la parasitémie périphérique en sept jours chez 27 %

des 33 femmes enceintes avec des taux d'élimination moins efficace chez les femmes enceintes pour la première fois.

L'efficacité de la méfloquine et de la sulfadoxine-pyriméthamine: L'administration de la MQ en une seule dose de 750 mg s'est avérée extrêmement efficace dans l'élimination de la parasitémie périphérique chez les femmes enceintes (taux d'élimination > 95 % en l'espace de sept jours). Ce qui suggéra que l'efficacité de la MQ serait substantiellement plus élevée que celle de la CQ pour cette population et que la MQ pourrait servir comme un agent particulièrement efficace dans l'élimination de l'infection paludéenne périphérique et placentaire pour cette étude. La SP (trois cachets en une seule dose) était également extrêmement efficace dans l'élimination de la parasitémie périphérique chez les femmes enceintes (taux d'élimination > 95 % en l'espace de sept jours).

L'acceptation en tant que déterminante de l'efficacité du programme: Il a été constaté durant les consultations de contrôle aux cliniques prénatales que l'acceptation de la prophylaxie CQ était basse, en fonction des niveaux de CQ dans l'urine et le sang; environ 35 % de femmes avaient des taux de CQ quantifiables, dans leur sang ou leur urine. Un modèle de l'efficacité du programme a démontré que la faible acceptation de la CQ était un déterminant majeur de la faible efficacité du programme.

La connaissance, les attitudes et les pratiques: Environ 90 % de toutes les femmes enceintes dans le district de Mangochi se sont présentées au moins une fois dans des cliniques prénatales durant leur grossesse; 85 % de ces femmes s'y sont rendues au moins deux fois. En moyenne, les femmes se sont présentées aux cliniques prénatales entre quatre et cinq fois durant leur grossesse. Ceci tend à suggérer que la population de femmes enceintes pouvait accéder aux soins prénatals. Et parce que la plupart des femmes s'étaient présentées en clinique, on a pu considérer l'étude comme étant représentative de la population de femmes enceintes dans cette région du Malawi.

B. LES BUTS DE L'ÉTUDE

Les buts de la recherche du PRPM étaient de déterminer l'efficacité de la chimioprophylaxie à la CQ ou à la MQ, dans une région où il existait déjà un *P. falciparum* résistant à la CQ, sur la base des incidences suivantes:

- la fréquence de l'infection paludéenne placentaire
- le poids de naissance
- l'âge de la gestation
- la fréquence des maladies maternelles

L'investigation n'était pas conçue pour évaluer le rôle de la chimioprophylaxie et le traitement antipaludéens dans la réduction de la mortalité, mais parce qu'il fallait suivre les enfants nés des femmes participant à l'étude pendant une période de deux ans après leur naissance, l'étude permit un examen de la mortalité et de la morbidité de cette population. Malgré le fait que les chercheurs reconnurent que la taille de l'échantillonnage était insuffisant pour permettre une analyse détaillée de la mortalité et de la morbidité, on a pu effectuer une analyse descriptive de ces résultats :

- en fonction de la mortalité fœtale, périnatale, néonatale, post-néonatale, du nouveau-né et durant les deux premières années
- en fonction de l'acquisition par l'enfant de l'infection paludéenne ainsi que de l'immunité contre le paludisme

En plus des résultats ci-dessus relevés, l'étude était conçue de façon à permettre l'évaluation de deux aspects complémentaires de la santé maternelle et infantile:

- d'autres déterminants des resultats énumérés ci-dessus en plus de la prévention antipaludéenne (par exemple, les caractéristiques maternelles)
- de la mortalité spécifique aux causes durant les périodes sus-mentionnées entre le stade fœtal et celui de l'enfance

Finalement, grâce aux renseignements recueillis, l'étude a pu évaluer l'effet d'autres conditions sur la santé de la mère et de l'enfant:

- l'effet de la séropositivité de la mère
- l'effet de l'infection syphilitique de la mère
- l'effet du tétanos néonatal
- l'effet des gestations multiples
- l'effet de la mortalité de la mère

IV. LES MÉTHODOLOGIES DES ÉTUDES DU PRPM

A. UN TOUR D'HORIZON DU PAYS

L'etude s'est déroulée au Malawi entre le mois de septembre 1987 et le mois de juin 1990 dans le District de Mangochi, situé à l'extrémité sud du lac Malawi. La région étudiée comprenait la ville de Mangochi (population approximative de 10 000 personnes) et environ 155 villages ruraux avec une population estimée à 120 000 personnes. L'agriculture à petite échelle (le maïs étant la récolte principale) et la pêche, sont les deux ressources principales d'alimentation et de revenu pour la plupart des résidents de la région étudiée. La région est à environ 450-480 mètres au-dessus du niveau de la mer et a une température moyenne annuelle de 23,7 °C (passant d'une moyenne de 19,7 °C en juin-juillet à 27,1 °C en novembre) et un taux moyen de précipitations de 824mms (moyenne/10 ans). Il y a trois saisons distinctes: la saison pluvieuse (janvier-avril), la saison après les pluies (mai-août) et la saison sèche (septembre-décembre). Ces saisons déterminent les niveaux de transmission du paludisme, qui culmine durant la période de mars à mai, décroît rapidement en août et reste à ce niveau jusqu'à la saison pluvieuse suivante. Ces saisons dictent également le rythme des activités agricoles de préparation des terrains (octobre-novembre), des semailles (décembre), de culture (janvier-avril) et de moisson (mai-juin). Les femmes, y compris les femmes enceintes, sont généralement responsables de la maison et travaillent également dans les champs tout au long des saisons agricoles pendant l'année, ce qui coïncide avec la saison de transmission élevée du paludisme.

La transmission du paludisme (principalement du *P. falciparum* [> 90 %] et relativement moins de *P. malariae* [10 %]) a lieu tout au long de l'année avec quelques variations saisonnières: les études dans les villages et dans les cliniques de consultations externes, ont montré que les enfants âgés de moins de cinq ans témoignent d'une fréquence parasitique dépassant 75 % entre mars et juin, puis chutant à un niveau de 30-40 % en décembre, tard dans la saison sèche. La prédominance du *P. falciparum* résistant à la CQ chez les jeunes enfants est surveillée dans les environnements urbains et ruraux au Malawi depuis 1984 et a progressé de 50 % jusqu'à des niveaux combinés d'environ 80 % de RI, de RII et de RIII jusqu'en 1990.

Figure 2. Carte du Malawi

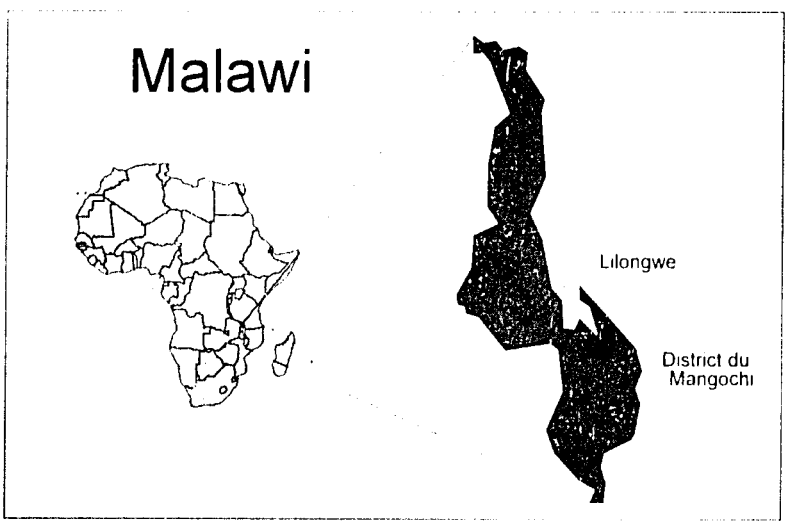
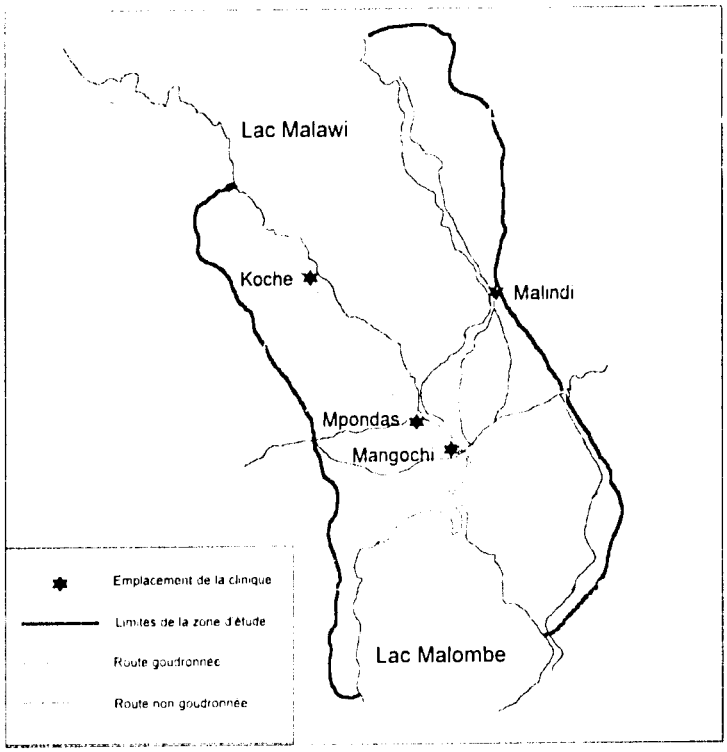


Figure 3. Carte de la région étudiée par le Projet de Recherche sur le paludisme à Mangochi



B. LES MÉTHODES D'INSCRIPTION

Les femmes étaient inscrites dans les quatre centres de soins prénatals situés dans la partie centrale du district du Mangochi et desservant environ 120 villages. Celles qui s'y rendaient consécutivement pour leurs premières consultations prénatales étaient inscrites à trois sites (deux cliniques de soins de mission avec unités d'accouchement annexe [la clinique de Mpondas et la clinique de Koche], ainsi qu'un petit hôpital de mission comprenant une unité prénatale et d'accouchement [hôpital St. Martin à Malindi]). Au quatrième site, l'hôpital public du district dans la ville de Mangochi, les femmes en consultations consécutives ont été inscrites durant leur première ou leur seconde grossesses, celles qui avaient déjà eu deux grossesses ou plus n'étaient pas prises en considération pour l'inscription à cause du grand nombre de patients se présentant chaque jour à la clinique et l'effectif limité du personnel du projet. Sur ce site, ces femmes enceintes pour la première fois, et pour la seconde fois, étaient sélectionnées parce que des études préalables suggéraient que ces femmes présentaient des risques plus élevés d'infection paludéenne et des complications qui s'y sont associées, que les femmes qui n'étaient pas enceinte pour la première fois.

En se servant d'une procédure standard pour obtenir leur consentement avisé approuvée par le MS au Malawi et par les «Centers for Disease Control», un membre de l'équipe de recherche a expliqué le projet aux participantes éventuelles; chacune d'elles consentant à participer à l'étude était reçue à l'inscription. A l'inscription, un membre de l'équipe de recherche a fait remplir un questionnaire contenant des informations sur l'âge, le village de résidence, les antécédents obstétriques, les maladies et remèdes pendant la grossesse en cours, le niveau de connaissance quant au paludisme et à sa prévention, le niveau d'instruction et le niveau socio économique (déterminé par le type de construction de la maison et le niveau d'instruction, en tant qu'indicateurs codés). Les candidates étaient pesées sur un pèse personne standard pour adultes et leur taille relevée en centimètres, leur sang capillaire était prélevé pour des frottis de sang épais

pour documenter les parasites paludéens, l'hématocrite et le sérum. Leur urine était recueillie et examinée pour la protéine, le glucose et les 4-aminoquinolines (la CQ étant la seule 4 aminoquinolines disponible localement). Les femmes subirent l'enregistrement et l'examen en clinique habituels. Elles recevaient également la thérapie de fer et d'acide folique ainsi qu'une vaccination de toxoïde du tétanos, de la clinique et étaient aussi traitées le cas échéant pour d'autres conditions qui n'étaient pas associées au paludisme.

C. LES GROUPES DE TRAITEMENT ET DE CHIMIOPROPHYLAXIE

Durant cette première consultation, les femmes sont revenues auprès de l'équipe de recherche après leur examen prénatal et on leur prescrivait systématiquement un des quatre régimes de traitement et/ou de chimioprophylaxie antipaludéens:

Régime A Posologie de traitement à la CQ à raison de 25 mg de base par kg, administrés en tant que dosage divisé sur 2 jours, contrôlée hebdomadairement de 300 mg,

Régime B Posologie de traitement CQ à raison de 25 mg de base par kg, administrés en tant que dosage divisé sur 2 jours, et répétés toutes les quatre semaines,

Régime C Posologie de traitement CQ à raison de 300 mg de base hebdomadairement (en application de la politique nationale de santé au Malawi), ou

Régime D Posologie de traitement à la MQ à dose unique de 750 mg suivie de 250 mg hebdomadairement.

Le régime A représentait la recommandation de l'OMS pour la CQ. Le régime B était mis au point pour l'étude de la dose de traitement mensuelle de CQ où la première dose serait administrée en clinique à chaque consultation mensuelle, afin d'éliminer le dosage hebdomadaire à domicile, un régime précédemment identifié comme une entrave à l'acceptation. Le régime C reflétait la politique nationale de santé au Malawi au début de l'étude. Le régime D représentait le traitement optimal et le dosage prophylactique de la médication la plus efficace disponible (MQ), avec une cadence posologique basée sur des études pharmacocinétiques préalables réalisées sur les femmes enceintes en Thaïlande. (NJ White, personal communication, 1987).

L'attribution du régime était basé sur le jour d'inscription à la clinique. Toutes les femmes présentes pour leur première consultation prénatale en clinique se voyaient prescrire le même régime. Le lendemain, à l'inscription, les femmes se voyaient prescrire un régime différent. Les femmes à chacune des quatre cliniques avaient le choix entre un groupe de traitement par CQ ou par MQ. La période d'inscription se prolongea en hôpital public, où seulement les femmes enceintes pour la première ou la seconde fois étaient reçues à l'inscription (voir ci-dessus). Parce que l'on pensait que les femmes les plus à risque étaient celles enceintes pour la première ou la seconde fois, on a fait en sorte qu'un régime MQ ou CQ leur soit attribué pour qu'une proportion suffisante de toutes les femmes enceintes pour la première et la seconde fois inscrites à l'étude reçoive de la MQ. Pendant les 27 mois d'inscription, une inscription en alternance systématique éliminait les distorsions dans la sélection pratiquée pour l'étude. Les caractéristiques des femmes de chaque groupe ont été étudiées pour confirmer qu'il n'existait pas de différences significatives parmi les femmes suivant les différents régimes. Dans le cas où des différences de caractéristiques se manifestaient entre chaque groupe, les résultats étaient ajustés au moyen des techniques d'analyse stratifiée ou à variables multiples.

D. L'ÉVALUATION DE CONTRÔLE

Chaque dose de la médication était donnée sous le contrôle d'un membre de l'équipe de recherche soit à la clinique soit à domicile. Au moment de cette intervention, la femme était interrogée pour déterminer tout antécédent de fièvre, l'usage d'autres médications en cours et d'effets secondaires pouvant être attribués au traitement, intervenus depuis la dose précédente. À

des intervalles de quatre semaines après l'inscription, on effectuait des prélèvements de sang capillaire pour faire des frottis de sang épais dans le but de rechercher et de détecter les parasites paludéens et pour obtenir un échantillon du sérum. Pour confirmer l'ingestion et l'absorption de la CQ, un prélèvement d'urine était effectué à la première visite des 4 semaines et un test était fait pour détecter les niveaux de 4 aminoquinolines dans l'urine.

E. LES SOINS DURANT L'ACCOUCHEMENT

Environ 40 % des femmes appartenant à cette population accouchent dans une unité d'accouchement et les autres accouchent chez elles avec d'autres femmes les assistant (parfois des accoucheuses traditionnelles formées). Pour des raisons d'évaluation optimale des statistiques dégagées par le projet, on demandait aux femmes participant à l'étude d'accoucher dans une unité d'accouchement. Ainsi, au moment de l'accouchement elles bénéficiaient des soins cliniques habituels de l'infirmière accoucheuse ou du médecin. Un membre de l'équipe de recherche remplissait un questionnaire et obtenait les renseignements complémentaires sur la grossesse en cours. Du sang capillaire était prélevé encore une fois pour effectuer un frottis de sang épais ainsi que pour obtenir un échantillon de sérum. Après l'accouchement et l'évacuation du placenta, on prélevait du sang du côté maternel du placenta et du cordon ombilical placentaire pour effectuer un frottis de sang épais. Le placenta était placé dans une assiette en métal, et un échantillon de sérum était prélevé du sang rétroplacentaire sortant du placenta. Une fois que l'infirmière accoucheuse avait déterminé les cotations d'Apgar à une et à cinq minutes, le nouveau né subissait un examen Dubowitz modifié standardisé pour déterminer l'âge de gestation et était examiné pour confirmer l'absence d'anomalies physiques. La longueur du bébé et la circonférence de sa tête étaient également relevés. Le bébé était pesé au moyen d'une balance numérique Mettler[2] (Rite Weight, Inc., Duluth, Georgia [US]) précise à un gramme près.

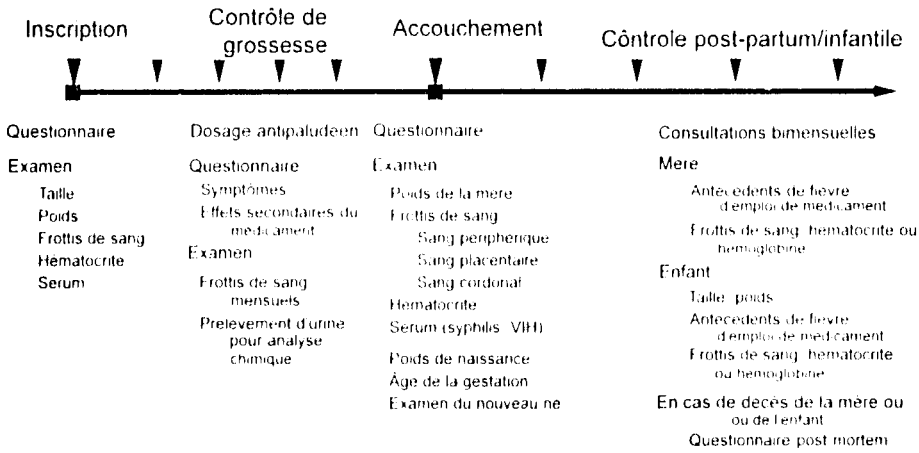
Pour un aspect séparé de l'étude, toutes les femmes ne participant pas à l'étude, qui accouchaient dans les mêmes unités d'accouchement, étaient examinées de la même manière au moment de l'accouchement. Cet examen comprenait un questionnaire, des prélèvements de sang capillaire, l'examen physique du nouveau né comprenant le poids de naissance et l'âge de gestation. Ce groupe de femmes et d'enfants ne faisant pas partie de l'étude n'ont pas été suivis après leur sortie de l'unité d'accouchement.

F. LE CONTRÔLE POST-PARTUM

Les mères et les enfants ont fait l'objet d'un contrôle post partum; des efforts ont été faits pour voir la mère et l'enfant tous les deux mois. Durant ce contrôle, les mères étaient interrogées sur leur maladie fébrile, d'autres maladies, et l'emploi de médications utilisées par la femme et son enfant depuis leur dernière consultation en clinique. La mère était pesée, ainsi que l'enfant, ce dernier était également mesuré. On a prélevé du sang capillaire sur les deux pour obtenir un frottis de sang épais et d'hématocrite. On a assuré un contrôle post partum pendant un minimum de douze mois après pour tous les accouchements, et pendant une période allant jusqu'à 36 mois pour les accouchements survenus au début de l'étude. Si la mère ou l'enfant décédait, les membres de la famille étaient interrogés pour déterminer les symptômes associés à la maladie fatale (voir la section V).

2 L'emploi de marques déposées n'est que pour l'identification et ne signifie pas une recommandation par le Public Health Service ou le U.S. Department of Health and Human Services.

Figure 4. Activités d'inscription et de contrôle – calendrier des activités



G. LES ÉTUDES DE LABORATOIRE

La parasitémie paludéenne: Des échantillons de sang capillaire périphérique, placentaire et du cordon ombilical ont été prélevés et étalés sur des lames de verre. Ces frottis de sang épais ont été colorés de Giemsa et examinés pour détecter des parasites. Les parasites et les leucocytes étaient comptés dans les mêmes zones jusqu'à ce qu'on ait compté 300 leucocytes ou 500 parasites; les densités parasitiques étaient estimées en présupposant un dénombrement leucocytaire de 6000 leucocytes par mm^3 de sang. Les limites de détection étaient de < 10 parasites / mm^3 de sang. La pondération des taux d'infection pour l'infection placentaire est décrite ci-après.

L'analyse d'urine: L'urine était analysée pour la protéine et le glucose selon la méthode de bâtonnets à tremper et testée pour les 4-aminoquinolines selon la méthode Saker-Solomons (50).

L'hématologie: Des tubes de sang capillaire hépariné étaient centrifugés à 10 000 cps pour trois minutes pour déterminer le volume de cellules entassées (l'hématocrite). Le sang capillaire prélevé pour les échantillons de sérum était séparé le même jour et congelé. Durant les consultations de contrôle pour le nouveau-né, les échantillons de sang capillaire étaient prélevés pour le contenu d'hémoglobine (HemoCue, Mission Viejo, Californie, [US]) sur le terrain et enregistré au 0,1 g/dl près.

Le sérum: Dans le cadre de modifications approuvées du protocole, les échantillons de sérum étaient analysés plus tard pour détecter des anticorps antipaludéens et d'autres agents contagieux:

1) Les sérums étaient testés pour la réactivité des anticorps aux épitopes Pf155/RESA en utilisant l'essai de criblage par titrage Falcon titrage immuno récorbut lié aux enzymes (FAST-ELISA) avec trois peptides synthétiques (EENV)$_4$, (EENVEHDA)$_4$ et (DDEHVEEPVA)$_3$ reproduisant les épitopes répétés des cellules B et le peptide (PNAN)$_5$ reproduisant l'épitope répété de la protéine circumsporozoïte (5-1).

2) Les anticorps du virus immuno-déficitaire humain type 1 (VIH-1) étaient détectés par l'immuno-analyse enzymatique (EIA) (Organon Technika) et les cas positifs étaient confirmés par Western Blot (Organon Technika) en se servant des procédures standards.

3) Les sérums qui ont été prélevés et congelés durant la période prénatale étaient testés en 1991-1992 pour la syphilis en se servant des essais de laboratoire Vénérical Disease Research Laboratory (VDRL) ou type réagine de plasmine rapide (RPR) et de l'essai de criblage de

microhemagglutination pour détecter les anticorps de *Treponema pallidum* (MHA-TP). Toutes les sérologies réactives TSS/RPR étaient diluées jusqu'au titre de point extrême.

H . REVUE DU PROTOCOLE ET CONSENTEMENT AVISÉ

Le protocole de l'étude fut développé en collaboration entre les chercheurs du CDC et le Ministère de la santé du Malawi. Le protocole fut revu par le personnel de la mission USAID/Malawi, et dans les bureaux de l'USAID Washington. Le protocole fut revu et approuvé par l'Institutional Review Board au CDC et par le Health Research Comittee et le National Research Council au Malawi.

Les femmes enceintes avant les critères d'éligibilité définis pour l'étude étaient considérées pour l'inscription. La procédure habituelle au Malawi pour obtenir le consentement avisé était utilisée: le Ministère de la santé du Malawi utilise un consentement avisé verbal pour toutes les enquêtes impliquant des sujets humains. On lisait aussi aux participantes potentielles un document décrivant le but et les procédures (utilisation de médication antipaludéenne et les consultations requises, les recherches de laboratoire et les prises de sang nécessaires, l'examen à l'accouchement et les visites de contrôle après l'accouchement). On demandait ensuite aux femmes si elles comprenaient l'étude et on les encourageait à poser des questions. On les informait que leur décision de participer ou non à l'étude n'affecterait en rien les soins de santé qu'elles recevraient et qu'elles étaient libres de se retirer à tout moment de l'étude. Après que l'on eut répondu à leurs questions, à leur entière satisfaction, on leur demandait si elles étaient d'accord pour participer à l'étude. Si elles donnaient leur accord verbal, elles étaient inscrites.

A l'exception de la disposition pour le traitement antipaludéen ou la chimioprophylaxie, les procédures habituelles des centres de soins prénatals étaient suivies pour tous les sujets participant à l'étude. Les femmes recevaient un questionnaire standard d'antécédants et un examen, une vaccination contre le tétanos à des intervalles appropriés et des comprimés à base de fer et d'acide folique à prendre à la maison. Les femmes avec des antécédents d'avortement ou d'enfants mort nés, étaient testées pour la syphilis (VDRL) et traitées à la pénicilline si elles étaient séropositives. Le dépistages de la syphilis pour toutes les femmes n'était pas disponible localement. A l'occasion d'une révision de l'étude en 1988, des officiels du Ministère de la santé demandèrent que le sérum recueilli pendant l'étude soit testé pour la syphilis, car celle-ci pourrait être un facteur important pour le survie du foetus et de l'enfant. Le test fut fait au CDC, dans le Sexually Transmitted Diseases Laboratory avec les techniciens de laboratoire du Malawi participant aux tests. Les résultats furent fournis de façon à ce que les femmes avec des résultats sérologiques positifs puissent être localisées et traitées.

Pendant l'étude, deux modifications interviennent dans le protocole, toutes deux approuvées par le CDC et les comités de révision des recherches du Ministère de la santé du Malawi. La première modification ajouta à chacun des quatre sites cliniques un groupe de comparaison, qui reçut un traitement et un régime chimioprophylaxique de MQ à simple dose de 750mg, administrée lors de la première visite prénatale, suivie d'une dose hebdomadaire de 250mg. La deuxième modification survint en tant que conséquence d'un programme global de l'OMS sur la partie de l'étude relative au Sida qui demandait un test anonyme du VIH dans le sérum récolté au moment de l'accouchement. Le protocole sur le test VIH fut également revu et approuvé par l'OMS. Les moyens d'identification étaient tirés des bases de données et sur les échantillons de sérum, mais des rapports associés, permettant un examen des caractéristiques des mères et des enfants et leur statut sérologique étaient conservés. Les techniciens de laboratoire du Malawi participèrent aux tests, au Malawi et dans le laboratoire du sida du CDC.

V. L'ANALYSE DE L'ÉTUDE DU PRPM

A. DÉFINITIONS:

L'infection paludéenne: Une femme ou un bébé était considéré comme infecté du paludisme si on trouvait n'importe quel parasite du sang asexué, dans le frottis de sang capillaire épais ou dans le sang cordonal des nouveau-nés. Les comparaisons de densité de parasitémie parmi les différents groupes étaient réalisées à l'aide des moyennes géométriques de densité parasitique (GMPD). Pour étudier l'effet des régimes antipaludéens sur l'élimination des parasites et sur le développement renouvelé de la parasitémie pendant qu'une femme suivait un régime antipaludéen, les membres de l'équipe de recherche ont prélevé des échantillons pour les frottis de sang durant les visites mensuelles de contrôle, après l'inscription et le traitement, ou la chimioprophylaxie initiale et toute parasitémie détectée a été classifiée comme «résistante» ou en percée.[3] Si une femme était parasitémique à l'inscription et restait parasitémique pendant le traitement et/ou la chimioprophylaxie, on a considéré qu'il s'agissait d'une infection résistante; si une femme était aparasitémique au début ou le devenait après un traitement initial et les quatre semaines de chimioprophylaxie, puis contractait la parasitémie, on a considéré qu'il s'agissait d'une infection en percée.

L'infection placentaire: Les frottis de sang placentaire et du cordon ombilical étaient colorés et examinés de la même manière que ceux du sang périphérique, le microscopiste ne connaissant pas le statut du groupe des participantes. On a noté la densité parasitique et la présence ou l'absence du pigment paludéen. Ces frottis de sang ont été codés aparasitémiques ou parasitémiques et les densités calculées de la même manière que ceux du sang périphérique. La présence ou l'absence des parasites en fin de cycle (trophozoïtes et schizontes développés) était notée sur une échelle 1-4+ qui reflétait les pourcentages des parasites développés et utilisait les quartiles: (+ = ≤25 %, ++ = 26 % - 50 %; +++ = 51 % - 75 % et ++++ = 76 % - 100 %). Le pigment paludéen peut se former dans les macrophages placentaires après la suppression des parasites dans le sang placentaire; la présence du pigment paludéen dans les macrophages placentaires signale une infection préalable[4] par les parasites. Le pigment était également calculé sur une échelle 1-4+ qui reflétait les proportions des macrophages pigmentés (+ = ≤10 %, ++ = 10 % - 25 %, +++ = 26 % - 50 % et ++++ = ≥50 %). Les femmes étaient classifiées selon les codes d'infection suivants: infectées (codes 3, 4 ou 5), sans infection (code 1), ou «cause inconnue» (code 2), selon la légende suivante portant sur l'état de l'infection placentaire:

1 = frottis de sang placentaire négatif,
2 = frottis de sang placentaire non disponible, frottis de sang périphérique négatif,
3 = frottis de sang placentaire non disponible, frottis de sang périphérique positif,
4 = pigment paludéen présent dans les macrophages placentaires, absence de parasites asexués,
5 = présence de parasites asexués dans le placenta.

3 Les chercheurs établirent ces catégories uniquement à des fins descriptives. Ils reconnaissent que ces catégories ne font pas partie des procédures standardes pour l'évaluation des parasites paludéens aux médicaments.
4 La durée de l'infection précédente ne peut pas être déterminée par la présence du pigment paludéen placentaire. Cependant, les résultats de l'étude suggèrent que le pigment peut persister pour une période allant jusqu'à trois mois après l'élimination des parasites par une médication antipaludéenne efficace. (Chiffres non communiqués).

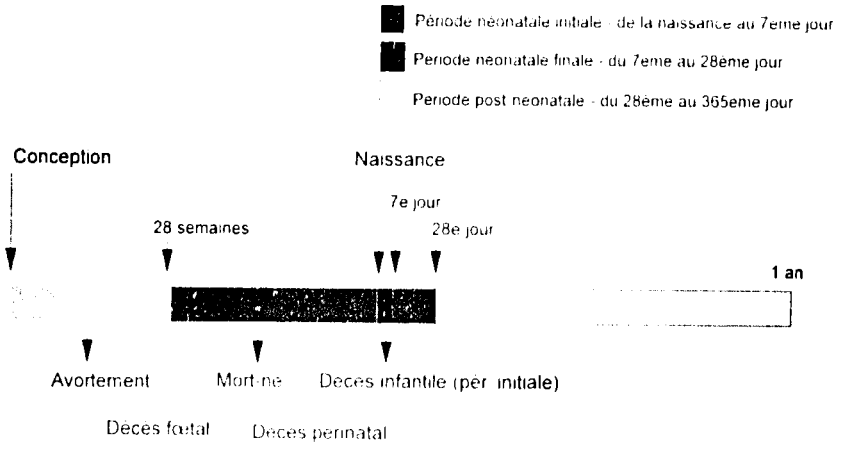
La durée de la participation à l'étude: Pour analyser les efforts de prévention du paludisme et les résultats obtenus avec les enfants (l'incidence du FPN et la survie), nous avons analysé un groupe de femmes sous régime de CQ ou de MQ, seulement si elles participaient à l'étude pendant un minimum de 6 semaines (≥42 jours) avant l'accouchement et avaient reçu la médication en quantité appropriée durant leur participation. Ce groupe était par la suite comparé aux femmes participant à l'étude mais n'y ayant participé que pendant une période inférieure à six semaines avant l'accouchement, ainsi qu'aux femmes témoins qui avaient accouché dans les mêmes cliniques mais ne participait pas à l'étude.

Le faible poids de naissance: Le FPN était défini comme un poids de naissance inférieur à 2500 g. Les données de poids n'étaient pas prises en compte si elles avaient été notées plus de 24 heures après l'accouchement. La distribution du poids de naissance, les poids de naissance moyens et les proportions d'enfants avec FPN étaient étudiés pour examiner les différences parmi les populations des femmes enceintes.

L'âge de la gestation: Dans cette population, l'âge de la gestation était difficile à déterminer en fonction des dernières règles parce que beaucoup de femmes ne s'en souvenaient pas ou ne rapportaient pas l'événement. Par conséquent, l'âge de la gestation a été déterminé par une modification de l'examen Dubowitz du nouveau-né pour le dépistage des signes neurologiques ou physiques (52-55), exprimé sous forme d'un calcul et de semaines de gestation. Un nouveau-né était considéré prématuré si son taux Dubowitz était ≤31 %, sur une échelle où un calcul Dubowitz de 30-32 correspond à un âge de gestation de 36 semaines. Dans la mesure où un bébé est généralement considéré comme prématuré s'il naît avant 37 semaines de gestation, une évaluation conservatrice de la prématurité était utilisée. Ensuite, les nouveau-nés étaient classifiés «prématurés» (<37 semaines de gestation et ≥2500 g), RCI (≥37 semaines de gestation et <2500 g), «poids de naissance normal» (≥2500 g). Bien que les bébés prématurés puissent également souffrir du RCI, pour cette analyse les bébés qui étaient à la fois prématurés et avec un retard de croissance étaient compris dans la catégorie des «prématurés» parce que leur risque évalué de mortalité était considéré comme étant semblable à celui des enfants prématurés.

Le décès fœtal et périnatal: Les intervalles standards suivants de vie fœtale et du nouveau-né étaient utilisés pour l'évaluation de la survie durant la période périnatale. *Avortement:* décès du fœtus avant l'achèvement des 28 semaines de gestation. Dans la mesure où peu de femmes s'étaient enrôlées durant leur premier trimestre, les avortements notés représentaient les avortements survenus durant le deuxième trimestre. *Mort-né:* décès du fœtus ≥28 semaines de gestation. Si les renseignements étaient disponibles, les mort-nés étaient sortis catégorisés comme des mort-nés *récents* (absence de signes de décomposition au moment de l'accouchement), ou *macérés* (décomposition commencée avant l'accouchement). En règle générale, les mort-nés récents sont associés à une cause mortelle liée aux douleurs et à l'accouchement, et le mort-né macéré est associé à une cause mortelle survenue avant le début des contractions. *Décès fœtal:* la mort d'un fœtus à n'importe quel moment avant la naissance — peut se dire d'un avortement ou d'un mort-né. *Fœtus nés vivants:* un enfant dont on reconnaît les signes de vie à la naissance. *Décès néonatal:* le décès d'un fœtus né vivant, dans les 27 premiers jours de vie. La période néonatale est divisée en deux: la période *initiale* (les sept premiers jours) et la période *finale* (du 7ème au 27ème jour). Les décès périnatals comprennent les mort-nés et les décès infantiles initiaux. (Voir Figure 5)

Figure 5. Les intervalles fœtaux et du nouveau-né



La survie /la cause du décès: Les causes de survie ou de mort chez les mères ou les enfants était déterminées par un interrogatoire réalisé durant une consultation de contrôle au domicile. Pour les enfants déclarés morts depuis leur dernière consultation, un questionnaire standard était passé à la mère ou à un membre de la famille par un membre de l'équipe de recherche. On s'efforçait de déterminer la date du décès ainsi que les événements y conduisant. Lorsque les dates exactes n'étaient pas disponibles, le membre de l'équipe de recherche a fait la meilleure évaluation possible durant l'entrevue avec la mère ou les parents. Les causes du décès étaient déterminées par plusieurs méthodes. La cause du décès donnée par la mère a été notée et codée de la manière standard, l'interrogateur ou l'interrogatrice a également noté son évaluation de la cause du décès sur la base des renseignements recueillis à l'entrevue, et les réponses à une série de questions standards concernant les types et durées des symptômes ont été notées et analysées par un médecin d'équipe. Pour le peu d'enfants qui avaient été vus dans les centres de santé avant leur décès, on regardait à nouveau leur carnet de santé. Et enfin, un groupe de trois médecins revoyait les informations portant sur le décès de chaque enfant et déterminait en dernier lieu la cause mortelle primaire selon des catégories générales (par exemple, mort respiratoire, mort diarrhéique). Les décès dont la cause ne pouvait pas être déterminée selon ces méthodes étaient classifiés comme « cause inconnue ». Les décès durant la période néonatale initiale étaient particulièrement difficiles à classifier et étaient souvent classifiés dans la catégorie «cause inconnue». L'évaluation des décès durant la période néonatale est décrite davantage dans la section portant sur le tétanos néonatal (Section VIII.E).

Le VIH: Les femmes dont les sérums étaient positifs aux anticorps VIH selon les essais ELISA et Western Blot étaient considérées comme étant séropositives (VIH+). Tandis que les femmes dont les sérums étaient négatifs selon les essais ELISA étaient considérées comme étant séronégatives (VIH-). Les femmes «positives» selon les essais ELISA et «négatives» selon les essais Western Blot ou les femmes dont les sérums n'étaient pas prélevés en quantité adéquate pour l'essai Western Blot complet étaient exclues de l'analyse.

La syphilis: Les définitions de la syphilis utilisées dans cette étude étaient basées sur les résultats sérologiques attendus correspondant aux diverses étapes syphilitiques (56). Les femmes avant un titre TSS/RPR de 1:8 et un MHA-TP réactif étaient considérées comme possédant une syphilis active par suite d'une infection récente. Les femmes dont les résultats d'essais TSS/RPR et MHA-TP s'étaient avérés non réactifs étaient considérées comme «négatives à la syphilis». Les femmes dont les résultats d'essais TSS/RPR étaient réactifs et dont les résultats d'essais MHA-TP étaient non réactifs étaient considérées comme étant «faussement positives à la syphilis» (même si ce

groupe comprenait certains cas syphilitiques très peu avancés). Les femmes dont les résultats d'essais MHA TP etaient réactifs et dont les résultats d'essais TSS/RPR étaient non réactifs étaient considérées comme des cas de syphilis «résolus» (cas anciens, traités ou non traités). Les femmes ayant un titre TSS/RPR inférieur à 1:8 et un MHA TP réactif étaient considérées comme possédant une syphilis active par suite d'une infection récente. Les femmes comportant un titre TSS/RPR inférieur a 1:8 et un MHA TP réactif incluent un mélange d'anciennes infections traitées ou non traitées, ainsi que des infections récemment acquises (moins de six semaines), et étaient considérées comme possedant une syphilis «ancienne/recente». A cause de la difficulté de l'interprétation de quelques échantillons dont les résultats serologiques etaient incohérents (TSS/RPR ou MHA TP incompatible), nous avons comparé les femmes dont la serologie était cohérente avec la syphilis active (TSS/RPR réactif avec un titre de ≥1:8 et MHA TP réactif) avec les femmes sans trace de syphilis (TSS/RPR et MHA TP non réactifs), pour identifier et quantifier les facteurs de risque de la syphilis active et estimer l'influence de la syphilis sur les résultats défavorables de la grossesse. Pour éviter la confusion eventuelle entre l'infection provoquée par le virus immuno déficitaire humain (VIH) et des jumeaux sur l'effet de la syphilis, nous n'avons inclus dans l'analyse que des femmes négatives au VIH par l'essai ELISA dans une période de deux mois après l'accouchement et qui n'avaient accouché qu'une seule fois.

B. LES VARIABLES DE L'ÉTUDE:

Les caractéristiques des femmes participant à l'étude: L'étude a examiné les caractéristiques suivantes: le nombre de grossesses (gravidisme), la saison d'inscription et d'accouchement (la saison pluvieuse, la saison post pluvieuse, et la saison seche), le régime de traitement, la durée de participation à l'etude, l'âge maternel, le niveau d'instruction, le niveau socio économique, la taille et le poids de la mère a l'inscription, le poids à l'accouchement et la modification du poids durant la période d'étude, l'hématocrite a l'inscription et à l'accouchement, la modification de l'hematocrite durant l'etude, la maladie fébrile, l'usage du tabac, l'ingestion d'alcool, l'ethnicité, et le sexe du nouveau ne. Les infections paludéennes maternelles a l'inscription, durant les consultations de contrôle et a l'accouchement (sang périphérique, sang placentaire et sang cordonal du nouveau ne), etaient considerees en tant que variables relatives aux resultats et aux indicateurs. Le poids de naissance et l'âge de gestation étaient étudiés en tant que variables relatives aux résultats et etaient inclus en tant que variables d'indicateurs dans l'analyse de la survie infantile perinatale, neonatale et post néonatale.

La comparaison des groupes de traitement: Les caractéristiques des femmes dans les trois groupes de traitement CQ et de prophylaxie ainsi que celles du groupe de traitement/prophylaxie MQ étaient étudiées pour detecter les divergences (voir section VII). Dans la mesure ou les caractéristiques des femmes traitées par la CQ étaient semblables à l'inscription (par exemple, la même fréquence de parasitemie) et parce que les régimes de traitement CQ avaient un effet similaire sur l'élimination des parasites (Figure 9), les femmes dans les trois groupes recevant la CQ étaient considérées comme constituant un seul groupe dans beaucoup d'analyses.

C. LES PROCÉDURES STATISTIQUES:

La signification statistique des variables catégoriques était évaluée au moyen du test $\chi 2$ ou de le test exact de Fisher; tandis que la signification statistique des variables continues était évaluée au moyen du test T de Student ou du "Wilcoxon rank sums test"; et l'analyse des variables continues par variables categoriques explicatives etait evaluee au moyen de l'analyse des variances. La méthode du hasard proportionnel de Cox etait utilisée pour comparer la survie des enfants des différents groupements de caracteristiques (par exemple, les enfants avec des valeurs d'hématocrite inférieures a 25 % comparés à ceux avec des valeurs de 25 % ou plus). Le logiciel EPIINFO fut utilisé pour calculer le risque relatif (RR) ou les rapports de probabilite (PR) (à l'aide de la

méthode de Greeland et Robins ou de Cornfield) et les intervalles de confiances de 95 % (IC de 95 %) (méthode de Cornfield). Les évaluations du risque pour les couches multiples étaient faites au moyen des estimations pondérées de Mantel Haenszel (MH), portant sur les rapports de probabilité. Les valeurs P inférieures à 0,05 étaient considérées comme étant significatives. Les rapports de probabilité, les moyennes et les taux étaient standardisés par parité selon le besoin, avec la distribution démographique normale des femmes venant se faire soigner dans les centres de soins prénatales comme étalon de mesure.

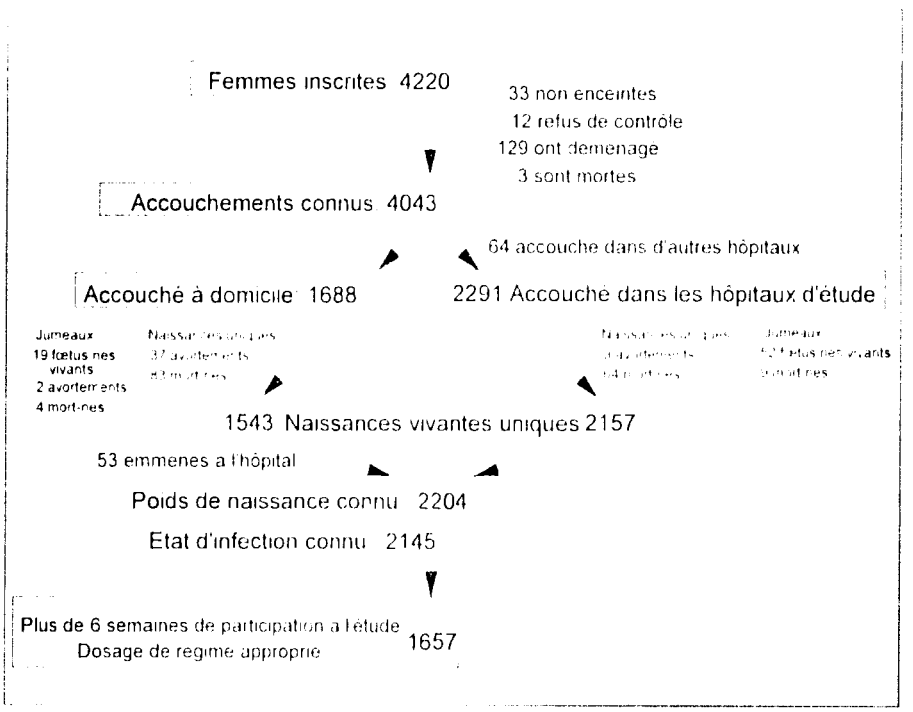
L'analyse à variable unique, établie sur l'ordre de naissance, des facteurs associés à l'incidence du FPN était effectuée en se servant de la régression conditionnelle logistique (PROC LOGISTIC, SAS). Les modèles avariables multiples étaient examinés en SAS et les variables incluses dans le modèle étaient celles qui importaient dans les essais à variable unique ou à variable unique pondérée, ou celles qui s'étaient avérées potentiellement biologiquement importantes, dans les études précédentes, même si elles n'étaient pas significatives au niveau des essais à variable unique. Des modèles étaient développés en utilisant une combinaison d'élimination et d'inclusion d'analyses progressives de variables avant et arrière. Les termes d'interaction de premier ordre étaient examinés dans les modèles pour tous les ensembles de variables considérées comme ayant une interaction biologique plausible. Les variables dans les modèles à variables multiples finals étaient celles qui restaient significatives lors de leur inclusion dans le modèle. Les estimations de risques attribuables étaient faites sur la base des estimations de risques des modèles à variables multiples et de la prédominance du facteur de risque démographique en se servant de la méthode de Levin.

VI. LES RÉSULTATS OBTENUS PAR LE PRPM: L'INFECTION PALUDÉENNE, LA PRÉVENTION DU PALUDISME, LE POIDS DE NAISSANCE ET L'ÂGE DE LA GESTATION

A. L'INSCRIPTION:

Un nombre total de 4220 femmes participèrent à l'étude: 33 (soit 0,8 ‰) n'étaient pas enceintes, 12 (soit 0,3 ‰) ont refusé les contrôles, 129 (3,1 ‰) ont quitté la région d'etude, et 3 sont mortes avant l'accouchement, ce qui nous a laissé 4043 (95,8 ‰) qui ont accouché. De ces femmes, 1688 (41,8 ‰) ont accouché chez elles, 64 (1,6 ‰) ont accouché dans des centres d'accouchement ne faisant pas partie de l'etude, et 2291 (56,7 ‰) ont accouché dans les centres d'accouchement dans la région etudiée. Parmi les centres d'accouchement dans la region etudiee, 61 (2,7 ‰) ont accouché de jumeaux, et en plus 73 (3,4 ‰) des naissances uniques étaient mort-nes, ce qui nous a laissé 2204 fœtus nés vivants lors des accouchements en centre de santé. Le poids de naissance de 2145 (97 ‰) était connu ainsi que l'état d'infection paludéenne à l'accouchement. 1657 (77 ‰) de ces femmes ont participé à l'étude pendant plus de six semaines et ont reçu toutes les doses requises par leur régime antipaludéen. (Figure 6).

Figure 6. Participantes à l'étude à l'inscription, au contrôle et à l'accouchement, PRPM, 1987-1990.



5 Le nombre réel de femmes et d'enfants examinés dans le cadre d'une analyse donnée dépend des variables examinées et peut être plus grand que 1657 (par exemple, l'examen de la parasitémie à l'inscription de toutes les participantes) ou peut être inférieur à 1657 à cause de valeurs manquantes pour quelques variables.

Les caractéristiques des femmes

Les caractéristiques des femmes recevant la CQ ou la MQ étaient semblables, sauf les caractéristiques affectées par l'inscription plus importante dans le groupe MQ, femmes dans leur première ou deuxième grossesse (femmes plus jeunes). La Table 2 présente les caractéristiques des femmes recevant soit la CQ soit la MQ, normalisées par nombre de grossesses et sur une population standard de femmes enceintes dans ce district.

Table 2. Les caractéristiques des femmes recevant la chloroquine (CQ) ou la méfloquine (MQ) pour la prévention du paludisme pendant la grossesse PRPM, 1987-1990[A].

CARACTÉRISTIQUES	GROUPE CHLOROQUINE (N=1186) MOYENNE OU %	(ES)	GROUPE MÉFLOQUINE (N=461) MOYENNE OU %	(ES)	VALEUR P
MOYENNE D'ÂGE (ANNÉES)*	25.0	(6.3)	24.3	(5.0)	0.03
MOYENNE D'ÂGE (ANNÉES) *	3.4	(2.6)	2.3	(2.0)	$<10^{-6}$
MOYENNE DU POIDS (KG) *	54.1	6.8)	54.9	(6.9)	0.03
MOYENNE DE LA TAILLE (CM)	155.2	(6.3)	155.4	(6.6)	0.57
MOYENNE DES JOURS DE L'ÉTUDE	102	(36)	102	(35)	0.85
FIÈVRE RAPPORTÉE <14 JOURS AVANT L'ACCOUCHEMENT (%)	6.2		4.2		0.11
TABAC UTILISÉ (%)	3.3		4.7		0.16
ALCOOL UTILISÉ (%)	1.0		0.2		0.11
ANALPHABÈTE (%) *	70.6		65.1		0.03
ETAT SOCIO-ÉCONOMIQUE (CODE[B])*	4.8	(1.8)	5.1	(2.2)	0.005
MOYENNE DE L'HÉMATOCRITE (%)*	33.7	(5.5)	32.9	(5.9)	0.01
INFECTION PALUDÉENNE À L'ACCOUCHEMENT (%)	41.4		36.2		0.06
INFECTION PALUDÉENNE À L'INSCRIPTION (%)	25.0		4.8		$<10^{-6}$
SEXE DU NOUVEAU-NÉ (% MASCULIN)	49.7		49.1		0.81
MOYENNE DU POIDS DE NAISSANCE (G)*	2929	(454)	3012	(479)	0.001
FPN (%)	15.0		12.9		0.26

* CARACTÉRISTIQUES CONSIDÉRABLEMENT DIFFÉRENTES ENTRES LES FEMMES À TRAITEMENT CQ ET CELLES À TRAITEMENT MQ.

[A] LES FEMMES PARTICIPANT À L'ÉTUDE POUR UNE PÉRIODE DE SIX SEMAINES, RESPECTANT TOUTES LES CONSIGNES DE POSOLOGIE, ACCOUCHANT D'UN FŒTUS VIVANT UNIQUE DONT LE POIDS DE NAISSANCE EST CONNU, DONT L'ÉTAT DE L'INFECTION PLACENTAIRE EST ÉGALEMENT CONNU. TOUTES LES MOYENNES ET TOUS LES POURCENTAGES (À L'EXCEPTION DE LA MOYENNE DU GRAVIDISME) ONT SUBI UNE ESTIMATION RELATIVE AU NOMBRE DE GROSSESSES (1, 2 OU 3) EN UTILISANT COMME ÉTALON DE MESURE LA POPULATION DES FEMMES EN CONSULTATIONS PRÉNATALES EN CENTRES DE SOINS (22,1 % DES FEMMES ENCEINTES POUR LA PREMIÈRE FOIS, 17,7 % DES FEMMES ENCEINTES POUR LA SECONDE FOIS ET 60,2 % DES FEMMES ENCEINTES PLUS DE DEUX FOIS).

[B] CODE DE NIVEAU SOCIO-ÉCONOMIQUE EN FONCTION DES CARACTÉRISTIQUES DE CONSTRUCTION DU DOMICILE (MINIMUM = 3, MAXIMUM = 9).

La population des femmes dans l'étude a plusieurs caractéristiques importantes cohérentes avec les populations de femmes en âge de concevoir dans le reste du pays et ailleurs dans la région. Premièrement, les femmes enceintes étaient jeunes (moyenne d'âge de 18,0 ans) pour leur première grossesse, et l'âge et la parité présentaient une corrélation étroite (RR = 0,82, IC 95 % = 0,82, 0,84). Beaucoup de ces femmes étaient petites (13,9 % de taille inférieure à 150 cm) et d'un poids relativement léger (23,8 % avec un poids inférieur à 50 kg, à leur première consultation

prénatale à la clinique prénatale, qui s'est déroulée habituellement au milieu de leur deuxième trimestre). En règle générale, peu de femmes ont parlé de fièvre pendant leur grossesse avant leur première consultation prénatale à la clinique prénatale, et très peu ont indiqué qu'elles buvaient de l'alcool ou prenaient du tabac. Une grande proportion (69 %) de femmes ne pouvaient ni lire ni écrire, et la plupart étaient pauvres d'après les critères d'évaluation socio économiques. Le paludisme, l'anémie et l'incidence de FPN étaient des caracteristiques communes parmi la population.

A cause de la conception de l'étude et de l'effort visant à inscrire des nombres adéquats de femmes avec un risque très élevé d'infection paludéenne dans le groupe MQ, les femmes dans le groupe MQ avaient tendance à en être à leur première grossesse, et par conséquent, plus jeunes. A cause des différences établies par la conception de l'étude, les analyses à variable unique étaient pondérées par le nombre de grossesses (gravidisme). Suite à cette pondération, certaines caractéristiques restèrent très différentes entre les groupes àtraitement CQ et MQ: le poids de la mère, l'alphabétisme, le niveau socio économique et l'hématocrite àl'inscription. En général, ces différences étaient faibles. Ces caractéristiques étaient inclues dans les modèles àvariables multiples quand les éléments présentant un intérêt quelconque pour l'étude (par exemple, le FPN, la prématurité) étaient examinés.

La parasitémie paludéenne

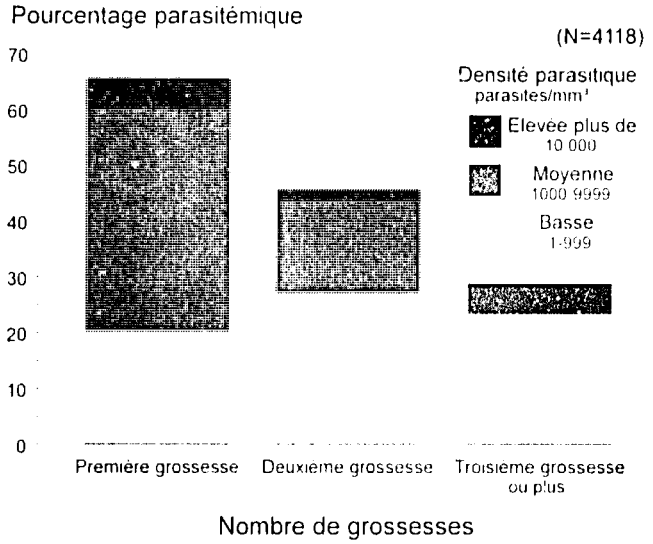
Parmi les 4127 femmes dont on avait préleves et testés les frottis de sang, 1836 (44,5 %) étaient parasitémiques (Table 3); très peu d'entre elles avaient des densités parasitiques dépassant 10 000 parasites par microlitre de sang.

Table 3. La parasitemie des femmes participant à l'étude

	Nombre	Positif (%)
Densité parasitiques (parasite/mm^3 de sang)		
1-999	967	(23.4)
1000-9999	768	(18.6)
≥10,000	101	(2.5)

Soixante cinq pour cent des femmes primipares avaient une parasitémie détectable à l'inscription, ce taux diminuait avec les grossesses suivantes (Figure 7). La proportion de femme présentant une densité parasitémique peu importante était à peu près la même pour toutes les grossesses (environ 25 % avec une densité parasitique de <1000 parasites/mm^3 de sang). L'excédent parasitémique constaté chez les premières et secondes grossesses constituait essentiellement des parasitémies à haute densité.

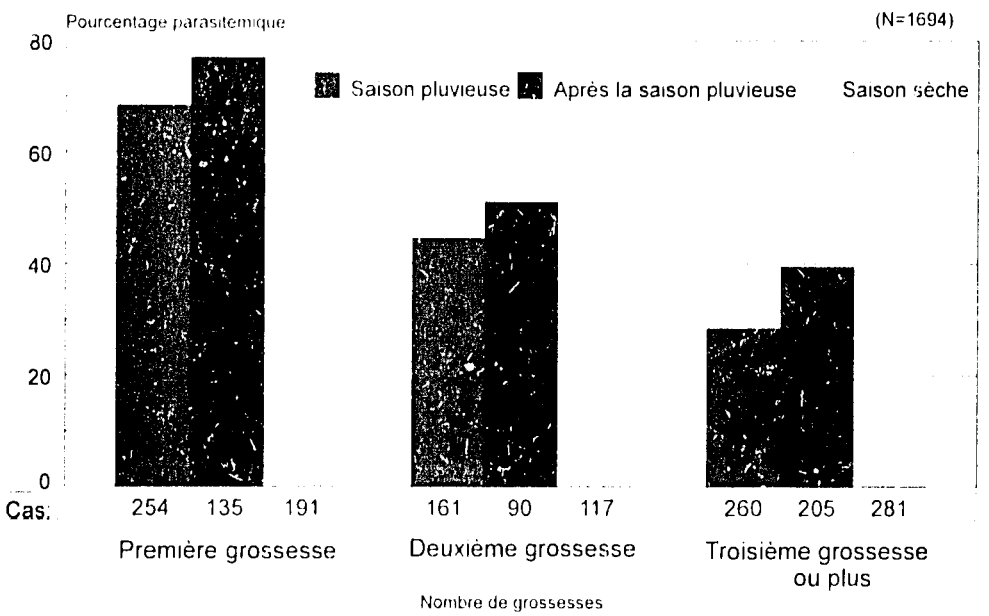
Figure 7. La fréquence et la densité de la parasitémie chez les femmes enceintes à l'inscription selon le gravidisme, PRPM, 1987-1990.



La découverte d'une plus grande fréquence et d'une densité plus importante de la parasitémie chez les femmes enceintes pour la première fois, reste cohérente avec les résultats de beaucoup d'autres études, et met en relief le risque plus accru de la susceptibilité au paludisme chez les femmes enceintes pour la première fois, et dans une mesure moindre chez les femmes enceintes pour la seconde fois.

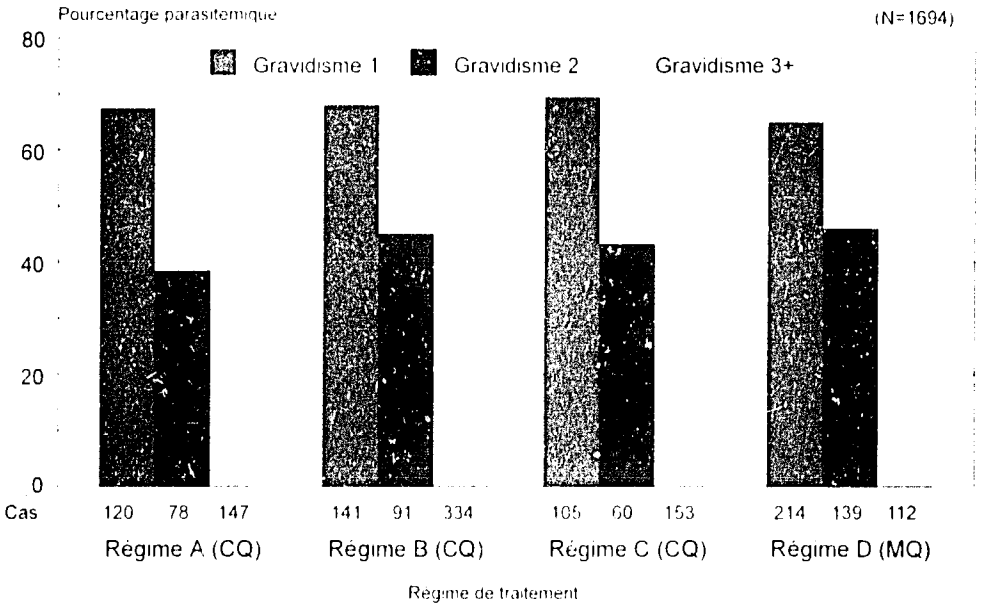
La fréquence de la parasitémie à l'inscription variait selon la saison à l'intérieur des groupes par gravidisme (Figure 8). Les taux de parasitémie à l'inscription étaient plus élevés après la saison pluvieuse et moins élevés durant la saison sèche.

Figure 8. La fréquence de la parasitémie chez les femmes enceintes à l'inscription par gravidisme et par saison, PRPM, 1987-1990.



Les groupes de traitement lors de leur inscription à l'étude avaient des niveaux de parasitémie similaires (Figure 9). Aucune différence significative n'a été constatée pour la parasitémie lors de l'inscription dans les groupes de traitement à l'intérieur de chaque catégorie de gravidisme.

Figure 9. La fréquence de la parasitémie chez les femmes enceintes à l'inscription, par gravidisme et par régime de traitement, PRPM, 1987-1990.



Résumé des résultats:

Les femmes participant à l'étude, sélectionnées parmi la population de femmes enceintes dans le Malawi rural, étaient généralement jeunes, en début de grossesse (selon la conception de l'étude), pauvres, et souvent pas éduquées. Petite taille, poids peu élevé, état d'anémie et d'infection paludéenne étaient fréquents dans cette population. Il était peu courant d'avoir un état fébrile, une consommation de boissons alcooliques ou une utilisation du tabac. Les femmes dans les différents groupes de traitement partageaient des caractéristiques similaires.

La fréquence parasitique à l'inscription était élevée; dans l'ensemble, 45 % étaient parasitémiques et 67 % des femmes primipares et 44 % des femmes enceintes pour la seconde fois étaient parasitémiques. Le repérage de la fréquence parasitique la plus élevée chez les femmes enceintes pour la première et la seconde fois est cohérent avec les études précédentes et confirme à nouveau que ces femmes représentent le groupe cible le plus important.

La fréquence parasitique à l'inscription était semblable dans chacun des groupes de traitement, et les femmes semblaient, par rapport à l'exposition aux parasites du paludisme, être semblables au moment de l'inscription.

B. LE CONTRÔLE

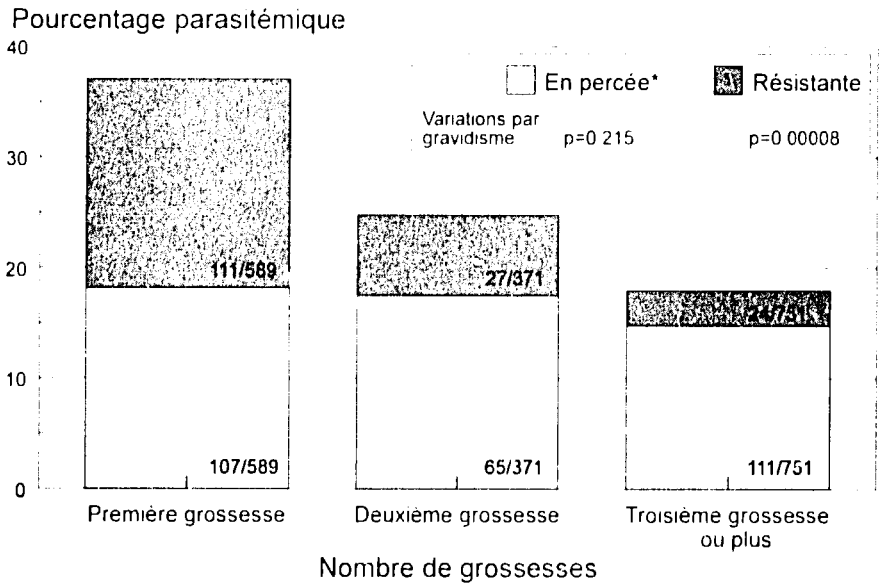
Un nombre total de 3150 femmes ont subi un examen mensuel de contrôle, ont pris régulièrement les médicaments antipaludéens prescrits, et ont subi des prélèvements pour les frottis de sang.

La parasitémie (résistante et «en percée»)

Les infections résistantes (sans évidence d'élimination du parasite) ont été identifiées chez 277 (8,8 %) des femmes avec de la parasitémie à l'inscription. Les infections en percée ont été constatées dans l'ensemble chez 517 (16,8 %) des femmes suivies et chez 314 (18,8 %) des 1670 femmes qui n'étaient pas parasitémiques à l'inscription.

Les taux de parasitémie en percée étaient similaires chez les femmes dans chacune des catégories de gravidisme. Les femmes primipares étaient plus à risque d'avoir des infections résistantes et l'excédent parasitémique trouvé pendant le contrôle chez les femmes enceintes pour la première et la seconde fois semble être la conséquence d'infections résistantes (Figure 10).

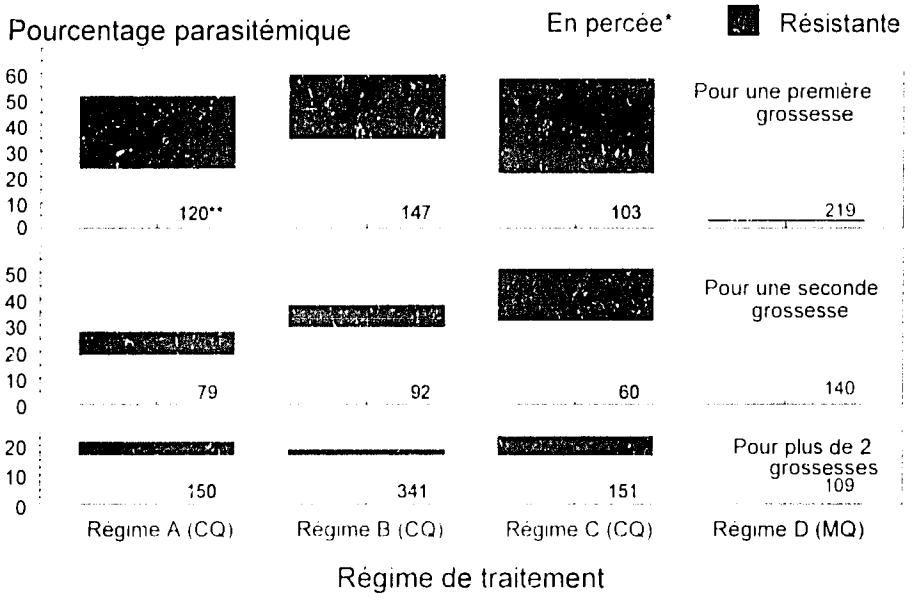
Figure 10. La fréquence de la parasitémie chez les femmes enceintes au contrôle, par gravidisme, PRPM, 1987-1990.



* En percée : aparasitémique au début/parasitémique au 1er contrôle
Résistante : parasitémique au début/parasitémique au 1er contrôle

Les infections résistantes et en percée étaient fréquentes dans chacun des trois régimes CQ, mais n'étaient présentes que chez moins de 5 % des femmes traitées avec MQ. La politique nationale du Malawi sur la prophylaxie pendant la grossesse au début de l'étude (CQ seulement, hebdomadairement, Groupe C) démontra une fréquence importante d'infections au contrôle, et l'excédent par rapport à d'autres régimes de traitement CQ était la conséquence d'infections résistantes (Figure 11). Ce résultat suggère que, même dans un cadre comportant des niveaux élevés de paludisme *P. falciparum* résistant à la CQ, une dose de traitement initial de CQ est plus efficace dans l'élimination de la parasitémie que des régimes construits seulement autour de doses prophylactiques hebdomadaires.

Figure 11. La parasitémie résistante et en percée selon le régime de traitement et le gravidisme, PRPM, 1987-1990.



* En percée : aparasitémique au début, parasitémique au contrôle
Résistante : parasitémique au début, parasitémique lors du 1er contrôle
** Effectif total de chaque groupe

Résumé des résultats:

Après que les femmes ont commencé le régime de traitement antipaludéen désigné, la parasitémie était la plus répandue chez les femmes primipares, traitées à la CQ et la moins répandue chez les femmes multipares, traitées à la MQ. Ainsi, le nombre de grossesses et l'efficacité du médicament antipaludéen constituaient les deux déterminants les plus importants de l'infection paludéenne persistante parmi la population des femmes enceintes.

C. L'ACCOUCHEMENT

L'état d'infection paludéen a été constaté au moment de l'accouchement, au niveau du sang maternel périphérique (sang capillaire du doigt), du sang placentaire, et du sang cordonal. Un nombre total de 1790 femmes ayant accouché à l'hôpital avaient reçu le dosage approprié de leur régime de traitement antipaludéen et avaient eu un examen de sang.

La parasitémie maternelle périphérique

A l'accouchement, un total de 283 (15,8 %) des 1790 femmes avaient la parasitémie périphérique détectable par frottis de sang. GMPD était de 459 parasites/mm^3. Les femmes enceintes pour la première fois avaient les taux et les densités de parasitémie les plus élevés, la saison de l'accouchement et le régime de traitement antipaludéen étaient des facteurs importants de la présence et de la densité parasitémiques.

La parasitémie maternelle périphérique et le gravidisme: Les femmes nullipares couraient plus de risque de parasitémie, ainsi que de parasitémie à densité plus élevée, que les femmes ayant déjà accouché plus d'une fois (Table 4).

Table 4. La parasitémie maternelle à l'accouchement, par gravidisme, PRPM, 1987-1990.

Nombre de grossesses	Nombre de participantes	Nombre de parasitémiques (%)		Parasitémiques: basse densité (1-999 parasites/mm³) Nombre	(%)	Parasitémiques: densité moyenne (1000-9999 parasites/mm³) Nombre	(%)	Parasitémiques: densité élevée (≥10,000 parasites/mm³) Nombre	(%)
1	612	143	(23.4)	85	(13.9)	37	(6.0)	21	(3.4)
2	382	60	(15.7)	33	(8.6)	24	(6.3)	3	(0.8)
3	796	80	(10.1)	62	(7.8)	17	(2.1)	1	(0.1)
Total	1790	283	(15.8)	180	(10.1)	78	(4.4)	25	(1.4)

Les variations par gravidisme étaient significatives dans chaque groupement de densité parasitémique (Chi-carré, $p < 0.05$).

La parasitémie maternelle périphérique et la saison de transmission: Les femmes accouchant durant ou après la saison pluvieuse avaient plus de risque d'infection parasitémique et de densité parasitémique plus élevée que les femmes accouchant durant la saison sèche (Table 5).

Table 5. La parasitémie maternelle à l'accouchement par saison, PRPM, 1987-1990.

Saison	Nombre de participantes	Nombre de parasitémiques (%)		Parasitémiques: basse densité (1-999 parasites/mm³) Nombre	(%)	Parasitémiques: densité moyenne (1000-9999 parasites/mm³) Nombre	(%)	Parasitémiques: densité élevée (≥10,000 parasites/mm³) Nombre	(%)
Saison pluvieuse	577	120	(20.8)	63	(10.9)	41	(7.1)	16	(2.8)
Post-pluvieuse	768	136	(17.7)	97	(12.6)	32	(4.2)	7	(0.9)
Saison sèche	445	27	(6.1)	20	(4.5)	5	(1.1)	2	(0.4)
Total	1790	283	(15.8)	180	(10.1)	78	(4.4)	25	(1.4)

Les variations par saison sont significatives dans chaque groupement de densité parasitique (Chi-carré $p < 0.05$).

La parasitémie maternelle périphérique et les régimes de traitement: Les femmes traitées avec un régime CQ risquaient plus d'être parasitémiques que celles traitées au régime MQ et de comporter une densité parasitémique plus élevée (Table 6).

Table 6. La parasitémie maternelle à l'accouchement selon le régime de traitement, PRPM, 1987-1990.

Régime de traitement	Nombre de participantes	Parasitémiques Nombre	(%)	Parasitémiques: basse densité (1-999 parasites/mm³) Nombre	(%)	Parasitémiques: densité moyenne (1000-9999 parasites/mm³) Nombre	(%)	Parasitémiques: densité élevée (≥10,000 parasites/mm³) Nombre	(%)
CQ	1297	263	(20.3)	167	(12.9)	74	(5.7)	22	(1.7)
MQ	493	20	(4.1)	13	(2.6)	4	(0.8)	3	(0.6)
Total	1790	283	(15.8)	180	(10.1)	78	(4.4)	25	(1.4)

Les variations par groupe de traitement sont significatives dans chaque groupement de densité parasitique (Chi-carré, $p < 0,05$).

Résumé des résultats: La parasitémie maternelle périphérique à l'accouchement

La parasitémie à l'accouchement fut 23,4 % chez les femmes enceintes pour la première fois, 15,7 % chez les femmes enceintes pour la seconde fois, et 10,1 % chez les multipares. Le taux de parasitémie périphérique était de cinq fois plus important chez les femmes traitées à la CQ, que celui des femmes traitées à la MQ. Ceci confirme l'efficacité sensiblement différente des deux médicaments et l'efficacité relativement faible de la CQ dans cette région rurale du Malawi.

La parasitémie placentaire

L'infection paludéenne du placenta a été constatée chez 346 (19,9 %) des 1743 femmes qui ont reçu un dosage régulier conformément à leur régime de traitement, et dont le placenta a été examiné lors de l'accouchement.

La parasitémie placentaire et la parité: Les femmes accouchant pour la première fois étaient plus susceptibles au risque posé par la parasitémie placentaire que les autres; ces premières comportaient également une densité parasitémique plus élevée (Table 7).

Table 7. La parasitémie placentaire à l'accouchement par gravidisme, PRPM, 1987-1990.

Nombre de grossesses	Testées	Parasitémiques Nombre	(%)	Parasitémiques: basse densité (1-999 parasites/mm³) Nombre	(%)	Parasitémiques: densité moyenne (1000-9999 parasites/mm³) Nombre	(%)	Parasitémiques: densité élevée (≥10,000 parasites/mm³) Nombre	(%)
1	599	177	(29.5)	97	(16.2)	48	(8.0)	32	(5.3)
2	377	75	(19.9)	39	(10.3)	29	(7.7)	7	(1.9)
3	767	94	(12.2)	50	(6.5)	37	(4.8)	7	(0.9)
Total	1743	346	(19.9)	186	(10.7)	114	(6.5)	46	(2.6)

Les variations par parité sont significatives dans chaque groupement (Chi-carré, $p < 0,05$).

La parasitémie placentaire et la saison de transmission: Les femmes accouchant durant ou après la saison pluvieuse étaient plus susceptibles au risque de l'infection paludéenne placentaire et de comporter une densité parasitémique plus élevée que les femmes accouchant durant la saison sèche (Table 8).

Table 8. La parasitemie placentaire a l'accouchement par saison, PRPM, 1987-1990.

Saison	Testées	Placenta parasitémique Nombre (%)	Parasitémiques: basse densité (1-999 parasites/mm³) Nombre (%)	Parasitémiques: densité moyenne (1000-9999 parasites/mm³) Nombre (%)	Parasitémiques: densité élevée (≥10,000 parasites/mm³) Nombre (%)
Saison pluvieuse	559	154 (27.5)	76 (13.6)	49 (8.8)	29 (5.2)
Post-pluvieuse	760	160 (21.1)	91 (12.0)	56 (7.4)	13 (1.7)
Saison sèche	424	32 (7.5)	19 (4.5)	9 (2.1)	4 (0.9)
Total	1743	346 (19.9)	186 (10.7)	114 (6.5)	46 (2.6)

Les variations par saison sont significatives dans chaque groupement ((Chi-carré, p < 0.05).

La parasitémie placentaire et les régimes de traitement: Les femmes traitées au régime de CQ étaient plus susceptibles d'être parasitémiques que celles traitées au régime de MQ et de comporter une densité parasitémique plus élevée (Table 9).

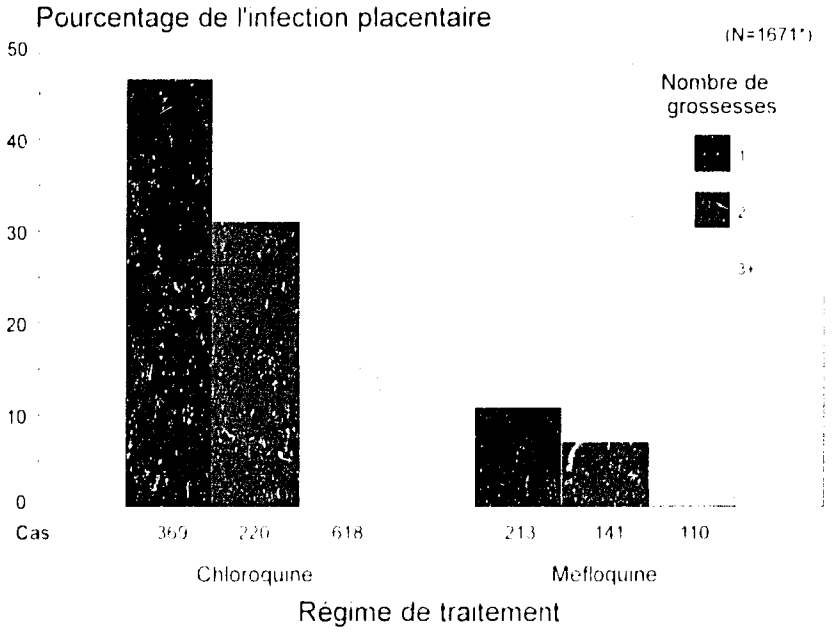
Table 9. La parasitemie placentaire a l'accouchement par regime de traitement, PRPM, 1987-1990.

Régime de traitement	Testées	Parasitémiques Nombre (%)	Parasitémiques: basse densité (1-999 parasites/mm³) Nombre (%)	Parasitémiques: densité moyenne (1000-9999 parasites/mm³) Nombre (%)	Parasitémiques: densité élevée (≥10,000 parasites/mm³) Nombre (%)
CQ	1262	316 (25.0)	169 (13.4)	105 (8.3)	42 (3.3)
MQ	481	30 (6.2)	17 (3.5)	9 (1.9)	4 (0.8)
Total	1743	346 (19.9)	186 (10.7)	114 (6.5)	46 (2.6)

Les variations par parité sont significatives dans chaque groupement ((Chi-carré, p < 0.05)

Les taux d'infection *P. falciparum* placentaire, comme les taux de parasitemie periphérique, étaient associés au gravidisme, à la saison et au régime de traitement antipaludéen. Les femmes enceintes pour la première fois et les femmes traitées au régime CQ comportaient des taux plus élevés d'infection placentaire. En moyenne, 16,6 % des femmes enceintes pour la première fois qui suivaient un des régimes de traitement CQ ont témoigné d'une infection placentaire à l'accouchement par rapport à 5,4 % des femmes enceintes plus de deux fois (≥ 3ème grossesse) traitées au régime CQ. Moins de 11 % des femmes enceintes pour la première fois traitées au régime MQ comportaient des traces d'infection placentaire et moins de 2 % des femmes enceintes plus de deux fois traitées au régime MQ ont témoigné d'une infection placentaire (Figure 12). L'infection placentaire était la plus répandue chez les femmes primipares traitées au régime CQ accouchant durant la saison pluvieuse (infectées à 55 %) et la moins répandue chez les femmes multipares traitées au régime MQ accouchant durant la saison sèche.

Figure 12. L'infection paludéenne placentaire, par gravidisme et par régime de médication antipaludéenne, PRPM, 1987-1990.

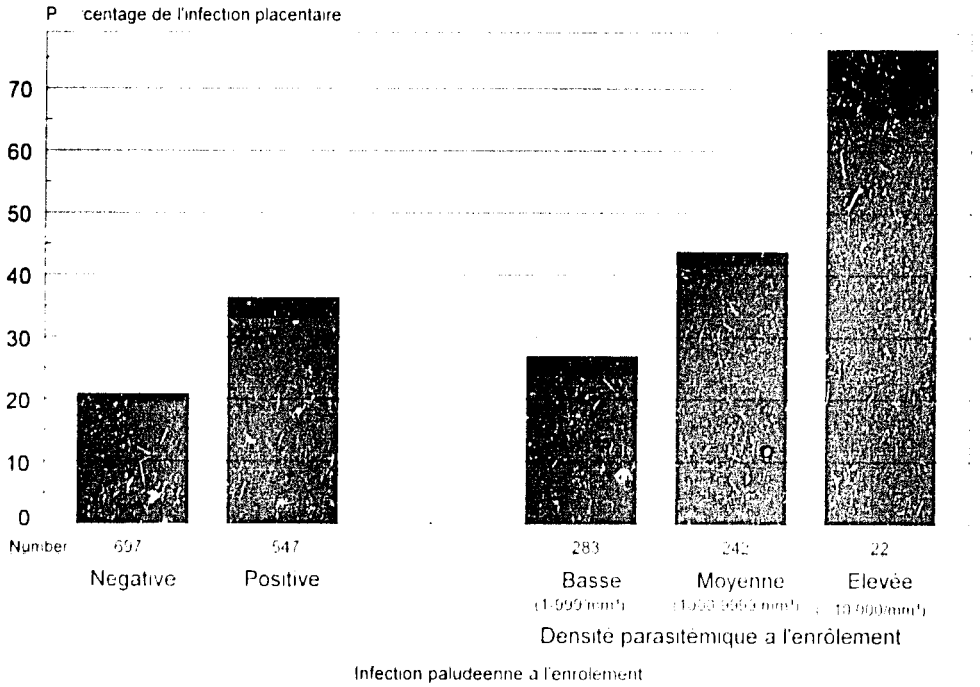


* Femmes convenablement dosées, participant à l'étude pendant plus de six semaines

Les résultats ont suggéré d'une façon cohérente que le placenta a été maintenu libre de parasites avec une très grande efficacité par la MQ et que cet effet a été constaté quel que soit le gravidisme ou la saison.

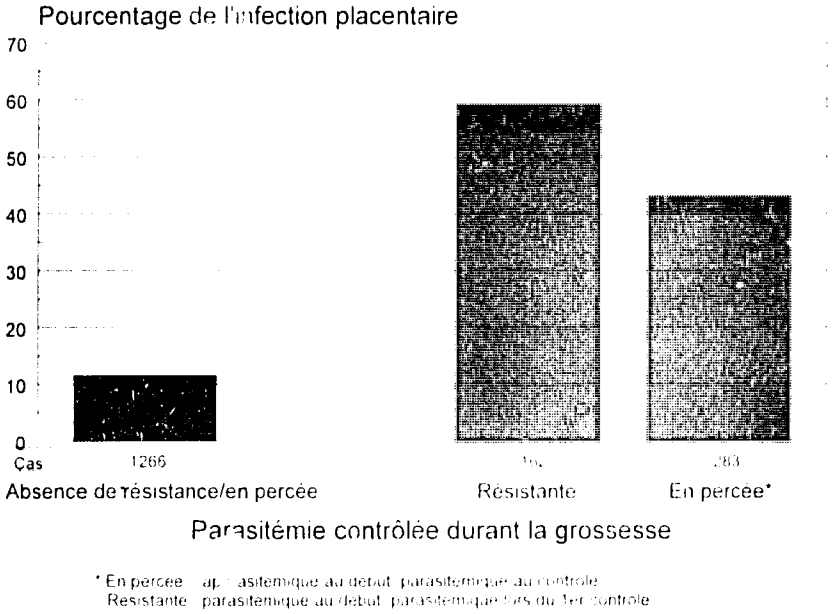
Les déterminants de l'infection paludéenne placentaire ont été examinés davantage. La présence de la parasitémie à l'enrôlement a servi d'indication quant à la probabilité du paludisme placentaire à l'accouchement. Les femmes traitées au régime CQ qui étaient parasitémiques à l'enrôlement étaient plus susceptibles d'avoir une infection placentaire à l'accouchement que celles traitées au régime CQ qui ne l'étaient pas. De la même manière, une densité plus élevée de parasitémie à l'enrôlement était associée à une probabilité plus grande d'infection placentaire à l'accouchement chez ces femmes traitées au régime CQ (Figure 13).

Figure 13. L'infection paludeenne placentaire, par parasitémie à l'enrôlement parmi les femmes traitées au régime CQ, PRPM, 1987 1990.



La parasitémie contrôlée lors d'un des régimes de traitement a également servi d'indicateur quant à l'infection placentaire à l'accouchement. Les femmes qui avaient la parasitemie résistante ou en percée, lors des consultations de contrôle, etaient plus susceptibles d'avoir une infection placentaire, quel que soit le regime de traitement, alors que, comme constaté ci dessus, un très faible nombre de femmes ont temoigné d'une infection résistante ou en percée lors d'un régime de traitement MQ (Figure 14).

Figure 14. L'infection paludéenne placentaire, par régime de traitement antipaludéen et par parasitémie contrôllée, PRPM, 1987-1990.



Résumé des résultats - L'infection paludéenne placentaire

L'infection parasitique placentaire était la plus répandue chez les femmes enceintes pour la première fois traitées conformément à un des régimes CQ: 46 % des femmes enceintes pour la première fois traitées au régime CQ comportaient l'infection paludéenne placentaire par rapport à 9 % des femmes enceintes pour la première fois traitées au régime MQ, 15 % des femmes enceintes plus de deux fois traitées au CQ et 3 % des femmes enceintes plus de deux fois traitées au MQ comportaient l'infection paludéenne placentaire.

En plus de la parité et des régimes de médication, la présence de la parasitémie à l'enrôlement et au contrôle était une indication importante de l'infection paludéenne placentaire.

La parasitémie du sang cordonal

L'infection paludéenne du sang cordonal a été constatée chez 123 (7,1 %) des 1732 femmes qui ont reçu un dosage régulier conformément à leur régime, et dont le sang cordonal a été examiné à l'accouchement. Les facteurs associés à la parasitémie du cordon ombilical ont été étudiés.

La parasitémie du cordon ombilical et l'ordre de naissance: Les premiers nouveau-nés étaient plus susceptibles que les bébés subséquents d'avoir une parasitémie du cordon ombilical, (Table 10).

Table 10. La parasitémie du cordon ombilical par ordre de naissance, PRPM, 1987-1990.

Ordre de naissance	Testées	Parasitémiques Nombre (%)	Parasitémiques: basse densité (1-999 parasites/mm³) Nombre (%)	Parasitémiques: densité moyenne (1000-9999 parasites/mm³) Nombre (%)	Parasitémiques: densité élevée (≥10,000 parasites/mm³) Nombre (%)
1	585	72 (12.3)	58 (9.9)	8 (1.4)	6 (1.0)
2	375	18 (4.8)	16 (4.3)	0 --	2 (0.5)
≥3	772	33 (4.3)	29 (3.8)	4 (0.5)	0 --
Total	1732	123 (7.1)	103 (5.9)	12 (0.7)	8 (0.5)

Les variations par ordre de naissance sont significatives dans l'ensemble et pour la parasitémie à basse densité, (Chi-carré, p<0.05).

La parasitémie du cordon ombilical et la saison de transmission: Les femmes accouchant durant ou après la saison pluvieuse étaient plus susceptibles au risque d'infection paludéenne du cordon ombilical et de comporter une densité parasitémique plus élevée dans le sang cordonal que les femmes accouchant durant la saison sèche (Table 11).

Table 11. La parasitémie du cordon ombilical par saison, PRPM, 1987-1990.

Saison	Testées	Parasitémiques Nombre (%)	Parasitémiques: basse densité (1-999 parasites/mm³) Nombre (%)	Parasitémiques: densité moyenne (1000-9999 parasites/mm³) Nombre (%)	Parasitémiques: densité élevée (≥10,000 parasites/mm³) Nombre (%)
Saison pluvieuse	563	51 (9.1)	42 (7.5)	4 (0.7)	5 (0.9)
Post-pluvieuse	748	62 (8.3)	53 (7.1)	7 (0.9)	2 (0.3)
Saison sèche	421	10 (2.4)	8 (1.9)	1 (0.2)	1 (0.2)L
Total	1732	123 (7.1)	103 (5.9)	12 (0.7)	8 (0.5)

Les variations par saison sont significatives pour les saisons pluvieuse et post-pluvieuse par rapport à la saison sèche, (Chi-carré, p<0.05).

La parasitémie du cordon ombilical et le régime de traitement: Les femmes traitées au régime CQ étaient plus susceptibles d'avoir une infection paludéenne du cordon ombilical que celles traitées au régime MQ et de comporter une densité parasitémique plus élevée (Table 12).

Table 12. La parasitémie du cordon ombilical par régime de traitement, PRPM, 1987-1990.

Régime de traitement	Testées	Parasitémiques Nombre	(%)	Parasitémiques: basse densité (1-999 parasites/mm³) Nombre	(%)	Parasitémiques: densité moyenne (1000-9999 parasites/mm³) Nombre	(%)	Parasitémiques: densité élevée (≥10,000 parasites/mm³) Nombre	(%)
CQ	1252	108	(8.6)	92	(7.3)	10	(0.8)	6	(0.5)
MQ	480	15	(3.1)	11	(2.3)	2	(0.4)	2	(0.4)
Total	1732	123	(7.1)	103	(5.9)	12	(0.7)	8	(0.5)

Les variations par groupe de traitement sont significatives dans chaque groupement (Chi-carré, $P<0.05$).

Les rapports entre les parasitémies maternelles périphérique, placentaire et cordonale

Les taux d'infection paludéenne du sang maternel, du sang placentaire et du sang cordonal étaient de 15,8 %, de 19,9 % et de 7,1 % respectivement, et comportaient une corrélation très étroite. La Table 13 démontre que chez les femmes dont les densités parasitiques étaient >1000/mm³, plus de 95 % avaient une infection placentaire. Cependant, 7,5 % des femmes aparasitémiques avaient une infection paludéenne placentaire. Ainsi, la parasitémie du sang maternel périphérique n'a pas pu complètement identifier toutes les femmes comportant une infection paludéenne placentaire.

Table 13. La probabilité d'infection placentaire des femmes avant la parasitémie périphérique à l'accouchement, PRPM, 1987-1990.

Densité de parasites paludéens maternels (en mm³)	Femmes testées	Pourcentage d'infection paludéenne placentaire
0	1491	7.5%
1-999	175	75.4%
1000-9999	78	97.4%
≥10,000	23	95.7%

Malgré les rapports publiés suggérant que le paludisme congénital était peu répandu (2,9), les bébés des femmes frappées d'infection paludéenne placentaire comportaient une fréquence élevée de parasitémie du sang cordonal. En effet, la densité parasitémique (c'est-à-dire, des parasitémies maternelles périphérique et placentaire) constituait un indicateur important des enfants qui avaient la parasitémie du sang cordonal (Table 14), ce qui est traité plus en détail à la section IX.A.

Table 14. La probabilité de la parasitémie du sang ou du cordon ombilical selon l'infection du sang périphérique maternel ou le paludisme placentaire, PRPM, 1987-1990.

DENSITÉ PARASITIQUE MATERNELLE (EN MM^3)	TESTÉES	POURCENTAGE DE PARASITÉMIE DU CORDON OMBILICAL	DENSITÉ PARASITIQUE PLACENTAIRE (EN MM^3)	TESTÉES	POURCENTAGE DE PARASITÉMIE DU CORDON OMBILICAL
0	1487	1.8%	0	1419	0.3%
1-999	173	24.2%	1-999	185	26.5%
1000-9999	77	46.8%	1000-9999	116	38.8%
≥10,000	23	87.0%	≥10,000	44	61.4%

TEST $\chi 2$ DE TENDANCE DE CROISSANCE DE LA PARASITÉMIE DU SANG CORDONAL EN FONCTION DE LA CROISSANCE DE LA DENSITÉ PARASITIQUE DE L'INFECTION MATERNELLE OU PLACENTAIRE: $P < 10^{-6}$.

Résumé des resultats:

Les taux d'infection P. falciparum *du sang cordonal comportaient une corrélation étroite avec l'infection placentaire et étaient également associés au gravidisme, à la saison et au régime de traitement par médication antipaludéenne. Les femmes enceintes pour la première fois et les femmes traitées au régime CQ témoignaient de taux plus élevés de parasitémie du sang cordonal. En moyenne, 16 % des premiers-nés dont les mères avaient participé à un des régimes de traitement CQ ont témoigné de la parasitémie du sang cordonal, par rapport à 5 % des bébés des femmes enceintes plus de deux fois (≥3ème grossesse) traitées au régime CQ. Moins de 6 % des premiers-nés dont les mères avaient participé à un régime de traitement MQ ont témoigné de la parasitémie du sang cordonal, tandis que parmi les 117 bébés des femmes enceintes plus de deux fois (≥3ème grossesse) traitées au régime MQ, il n'y avait même pas un cas d'infection placentaire.*

Sur la base de ces données, il paraît qu'une grande proportion des fœtus sont exposés aux parasites paludéens si la mère souffre déjà d'une infection périphérique ou d'une infection paludéenne placentaire. Alors que nous ne pouvons être sûrs si l'exposition a lieu in utero durant toute la période de grossesse, la découverte que plus de 50 % des bébés avaient la parasitémie du sang cordonal, lorsque la mère comportait une densité élevée de parasitémie périphérique ou placentaire, suggère que si la femme enceinte contracte une infection paludéenne, il existe une grande probabilité que le fœtus sera exposé aux parasites.

D. L'INFECTION VIH MATERNELLE

Un nombre total de 4131 d'échantillons de sérums en provenance des femmes enrôlées à l'étude ont été testés par ELISA, et les résultats positifs ont été confirmés selon l'essai Western Blot pour anticorps du virus immuno déficitaire humain Type-1 (VIH). La table suivante fournit un sommaire des résultats. Dans l'ensemble 7,1 % des échantillons se sont manifestés positifs selon les essais ELISA et Western Blot pour anticorps du VIH.

Les résultats des essais ELISA pour anticorps VIH par site régional figurent dans la table suivante. Des taux élevés de séropositivité VIH ont été constatés aux cliniques situées en ville à Mangochi et à Koche. Des taux de séropositivité moindre ont été constatés aux cliniques desservant plus les femmes rurales à Mpondas et à Malindi (Table 15).

Table 15. La séropositivité VIH par centre de santé prénatal, PRPM, 1987-1990.

SITE CLINIQUE	NOMBRE	CAS ET POURCENTAGE POSITIFS NOMBRE	(%)
HÔPITAL DE MANGOCHI	1086	124	(11.4)
CLINIQUE DE KOCHE	734	80	(10.9)
CLINIQUE DE MPONDAS	631	32	(5.1)
HÔPITAL DE MALINDI	1680	57	(3.4)
TOTAL	4131	293	(7.1)

Les variations de séropositivité VIH par an figurent à la Table 16. En trois ans, le taux global de séropositivité a changé de 4,2 % à 8,0 %. (Test $\chi 2$ de tendance, $p = 0,012$). Cette augmentation de la séropositivité au cours du temps a été constatée au niveau de tous les sites, à l'exception d'une clinique.

Table 16. La séropositivité VIH par année d'accouchement, PRPM, 1987-1989*.

ANNÉE DE L'ÉPREUVE:	1987 NOMBRE (% DE CAS POSITIFS)	1988 NOMBRE (% DE CAS POSITIFS)	1989 NOMBRE (% DE CAS POSITIFS)
TESTEÉS	477	2130	1522
POSITIVES AU VIH	20 (4.2%)	152 (7.1%)	121 (8.0%)

*SEULEMENT DEUX FEMMES PARTICIPANT À L'ÉTUDE ONT ACCOUCHÉ EN 1990, DONNÉES QUI N'ONT PAS ÉTÉ INCLUSES DANS CETTE TABLE.

Les facteurs associés à la séropositivité VIH

Nous avons examiné les caractéristiques maternelles qui sont associées à la séropositivité VIH, y compris le gravidisme, l'éducation, le niveau socio-économique, la taille, le poids lors de la première consultation en clinique, le poids à l'accouchement, le gain de poids durant la grossesse, l'hématocrite à l'enrôlement et à l'accouchement, l'évidence sérologique de la présence d'une syphilis active et le résultat reproductif défavorable préalable à cette grossesse.

Le nombre de grossesses et l'âge maternel: Les femmes se trouvant dans leur première ou leur seconde grossesse étaient plus susceptibles d'être séropositives au VIH que celles qui avaient déjà accouché plus d'une fois (Table 17). Dans la mesure où le nombre de grossesses et l'âge sont étroitement liés, les mêmes données sont constatées si une classification par âges est utilisée.

Table 17. La séropositivité au VIH par nombre de grossesses, PRPM, 1987-1990.

NOMBRE DE GROSSESSES	TESTÉES	SÉROPOSITIVES AU VIH NOMBRE	(%)
1	1266	107	(8.5)
2	984	85	(8.6)
≥3	1799	95	(5.3)
TOTAL	4049	287	(7.1)

LA SÉROPOSITIVITÉ PAR NOMBRE DE GROSSESSES EST DIFFÉRENTE, (CHI-CARRÉ, P = 0,0003).

L'éducation maternelle: Les femmes possédant un niveau d'éducation plus élevé étaient plus susceptibles de témoigner de la séropositivité VIH (Table 18). Les différences étaient très significatives.

Table 18. La seropositivité VIH par éducation maternelle, PRPM, 1987-1990.

NIVEAU D'ÉDUCATION ATTEINT	TESTÉES	SÉROPOSITIVITÉ VIH NOMBRE	(%)
SANS ÉDUCATION FORMELLE	2859	136	(4.8)
PRIMAIRE (<6 YEARS)	357	32	(9.0)
SECONDAIRE (>7 YEARS)	912	124	(13.6)
TOTAL	4128	292	(7.1)

TEST CHI-CARRÉ SUR LA TENDANCE CROISSANTE DES TAUX DE SÉROPOSITIVITÉ VIH EN FONCTION DE L'ÉDUCATION = 84.3, $p<10^{-5}$.

Le niveau socio-économique maternelle: Les femmes appartenant à un niveau socio-économique plus élevé étaient plus susceptibles d'être séropositives au VIH (Table 19). Les variations étaient très significatives.

Table 19. La seropositivité VIH par niveau socio-économique maternelle, PRPM, 1987-1990.

NIVEAU SOCIO-ÉCONOMIQUE (CODÉ SELON LA CONSTRUCTION DE LA MAISON)	TESTÉES	SÉROPOSITIVITÉ VIH NOMBRE	(%)
BAS	2782	156	(5.6)
MOYEN	819	69	(8.4)
ELEVÉ	525	67	(12.8)
TOTAL	4126	292	(7.1)

TEST CHI-CARRÉ SUR LA TENDANCE CROISSANTE DES TAUX DE SÉROPOSITIVITÉ VIH EN FONCTION DU NIVEAU SOCIO-ÉCONOMIQUE = 36.6, $p<10^{-5}$.

La taille de la mère: Les femmes plus grandes (hauteur ≥150 cm) étaient considérablement plus susceptibles de témoigner de la séropositivité VIH que celles qui étaient petites (Table 20). Dans cet environnement, la taille peut être associée au niveau alimentaire et aux facteurs socio-économiques. Ainsi, bien que la taille ait été liée à la condition sérologique VIH, elle pourrait également servir d'indication en ce qui concerne d'autres facteurs de risque.

Table 20. La seropositivité VIH par grandeur (hauteur) maternelle, PRPM, 1987-1990.

GRANDEUR MATERNELLE	TESTÉES	SÉROPOSITIVITÉ VIH NOMBRE	(%)
PETITE (HAUTEUR <149 CM)	571	25	(4.4)
NORMALE (HAUTEUR ≥150 CM)	3529	267	(7.6)
TOTAL	4100	292	(7.1)

LES TAUX DE SÉROPOSITIVITÉ VIH VARIAIENT SELON LA TAILLE DE LA MÈRE (CHI-CARRÉ, P=0.006).

Le poids maternel et son gain durant la grossesse: Le poids maternel au moment de la première consultation prénatale en clinique n'était pas associé à la condition sérologique VIH. Les 952 femmes pesant <49 kg (séropositivité VIH de 7,3 %) n'étaient pas sensiblement plus séropositives

au VIH que les 3157 femmes pesant ≥50 kg (séropositivité VIH de 7,0 %), ($p = 0,71$). Le poids a été relevé à chaque consultation de contrôle ainsi qu'à l'accouchement. Les 224 femmes qui ont maigri entre leur première consultation prénatale en clinique et l'accouchement (séropositivité VIH de 11,6 %) étaient plus susceptibles de témoigner de la séropositivité VIH que les 1149 femmes qui ont gagné du poids pendant le même intervalle (séropositivité VIH de 8,2 %). Cependant, la variation n'était pas significative au niveau statistique, ($p = 0,097$).

La distance séparant le domicile de la clinique prénatale: Les femmes qui étaient séropositives au VIH étaient plus susceptibles de vivre plus près de la clinique. La distance moyenne entre le domicile et la clinique pour les femmes à séropositivité VIH était de 5,5 km (écart standard [é.s.] ±5,0 km), tandis que celle pour les femmes à séronégativité VIH était de 7,3 km (é.s. de ±6,1 km), ($p < 10^{-5}$). Dans la mesure où les cliniques sont situées dans les villes ou parmi les grands groupements de villages, ce relevé des distances pourrait représenter la proximité des femmes à une base de population importante.

Les antécédents de fièvre durant la grossesse: Lors de leur première consultation en clinique, on a interrogé les femmes quant à leur expérience des maladies fébriles durant la grossesse. Les 292 femmes à séropositivité VIH étaient sensiblement plus susceptibles de rapporter ces maladies que les 3828 femmes à séronégativité VIH (36,3 % et 24,1 % ont respectivement rapporté la fièvre ($p < 10^{-5}$)). Il n'existait pas de données pour déterminer si les fièvres étaient associées aux effets du virus VIH ou à la présence d'un autre organisme contagieux (par exemple, les parasites du paludisme).

L'hématocrite maternel: La moyenne de l'hématocrite des 264 femmes à séropositivité VIH (moyenne hématocrite [hct] = 33,0 (é.s. ±5,4)) était inférieure à la moyenne de l'hématocrite des 3397 femmes à séronégativité VIH (moyenne hct = 33,5 (é.s. ±5,8)). Cependant, la variation n'était pas significative au niveau statistique. Un examen complémentaire de la proportion des femmes souffrant d'anémie a montré que 23,9 % des femmes à séropositivité VIH et 18,9 % des femmes à séronégativité VIH comportaient des hématocrites <30 %, $p = 0,047$. Cependant, 5,3 % des femmes à séropositivité VIH et 6,3 % des femmes à séronégativité VIH comportaient des hématocrites <25 %, $p = 0,53$. Ainsi, bien qu'il existe un effet du VIH sur l'anémie, il apparaît peu important et n'est pas associé à une croissance sévère de l'anémie. Lorsque les femmes ont été examinées à l'accouchement, on n'a constaté aucun effet lié à la condition sérologique VIH sur l'hématocrite maternel.

L'infection syphilitique maternelle: Parmi les 3599 femmes témoignant de la syphilis et des résultats séropositifs VIH, 4,2 % montraient une infection syphilitique active. Les femmes à séropositivité VIH comportaient des taux plus élevés de syphilis active que les femmes à séronégativité VIH mais ces variations n'étaient pas significatives au niveau statistique (5,5 % et 4,1 % de syphilis active, respectivement, $p = 0,3$). Un nombre total de 9,6 % des femmes ont témoigné d'une infection syphilitique active ou récente: fait constaté chez 14,7 % de femmes à séropositivité VIH et chez 9,3 % de femmes à séronégativité VIH, $p = 0,006$.

Résumé des résultats - L'infection VIH maternelle:

Ces données portent sur les taux d'infection VIH parmi la population de femmes enceintes lors de leur première consultation prénatale en clinique entre les mois de septembre 1987 et de juin 1989 dans le District du Mangochi. Les renseignements étaient recueillis de la même manière que ceux des études effectuées antérieurement dans les grandes villes de Blantyre et de Lilongwe durant le même intervalle qui demontraient une séropositivité de 17,6% chez les femmes enceintes (57). Bien que les taux de séropositivité VIH soient plus bas dans le District de Mangochi, les taux de séropositivité varient significativement entre les villes et les villages ruraux (d'environ 12 % dans les villes à moins de 5,0 % dans les villages ruraux). Cette donnée peut servir à l'évaluation de la séropositivité dans d'autres régions du pays selon la situation de la population. Bien qu'une durée de trois ans soit courte, elle a été suffisante pour repérer des augmentations considérables de la séropositivité au cours du temps, suggérant qu'une partie de ces femmes séropositives ont été récemment infectées.

Les facteurs associés à l'infection VIH chez ces femmes sexuellement actives et en âge d'avoir des enfants, ont compris les éléments suivants: l'âge/la parité, l'éducation maternelle élevée, le niveau socio-économique, la taille (vraisemblablement un indicateur des niveaux alimentaire et socio-économique), la proximité de la clinique, les maladies fébriles rapportées durant la grossesse, l'anémie modérée (mais non sévère), ainsi que l'infection syphilitique maternelle.

L'association entre la séropositivité au VIH et le paludisme durant la grossesse

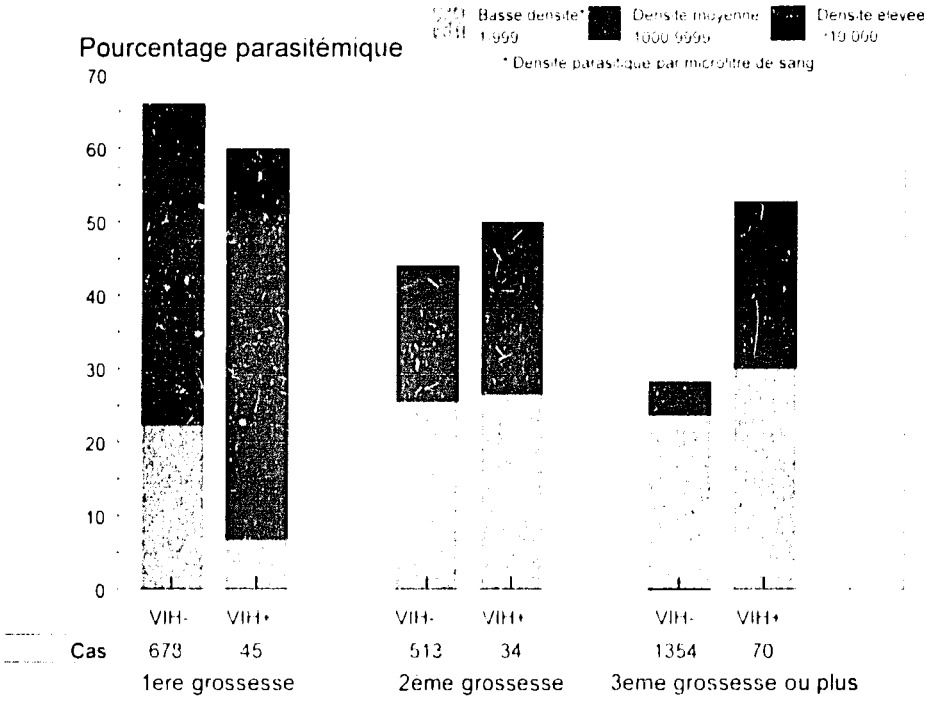
L'impact de l'infection VIH sur le paludisme chez les femmes enceintes a été examiné. Uniquement les femmes traitées au régime CQ ont été examinées parce que presque la totalité des femmes traitées au régime MQ n'avaient plus de parasites, en laissant trop peu pour une comparaison.

Un nombre total de 2946 femmes étaient enrolées à l'étude, traitées au régime prophylactique CQ et surveillées durant toute la période de leur grossesse jusqu'à l'accouchement. Les résultats d'essais VIH étaient disponibles pour 2781 (94 %) des femmes. Un nombre total de 152 femmes (5,5 %) ont témoigné de résultats positifs pour anticorps VIH selon les essais ELISA et Western Blot. La parasitémie paludéenne a été constatée chez 42 % des femmes à l'enrôlement, chez 30,6 % des femmes au contrôle et chez 19,1 % des femmes à l'accouchement.

L'interaction entre le VIH et le paludisme

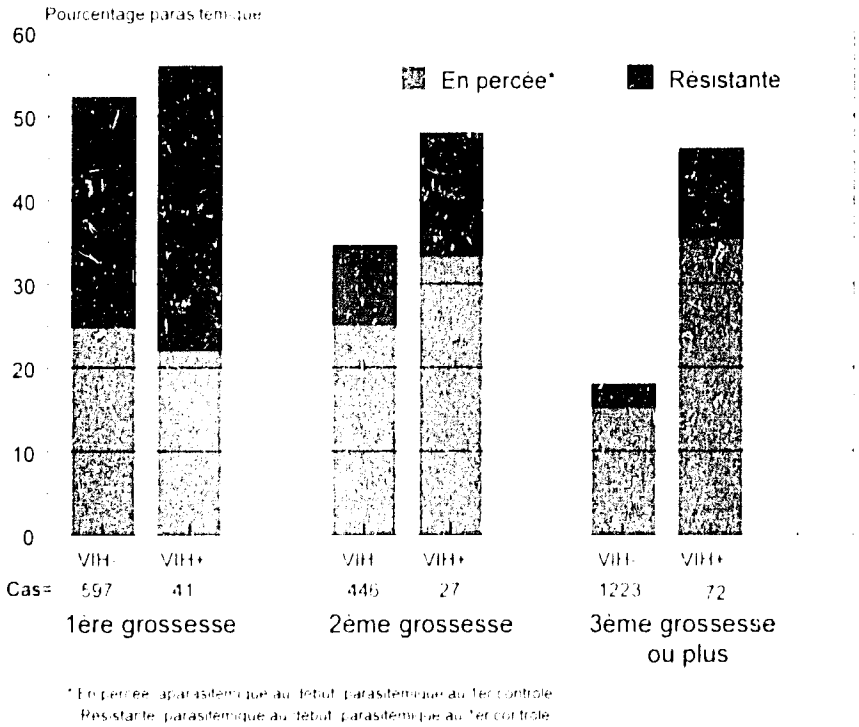
A l'enrôlement: A l'enrôlement, la fréquence parasitique était plus élevée parmi les femmes VIH+ que les femmes VIH-, soit 54,4 % contre 41,7 %, respectivement (RR = 1,31, IC = 1,12-1,52). Après la stratification par le gravidisme de la parasitémie à l'enrôlement, chez les femmes avec ou sans l'infection VIH, deux configurations se sont manifestées. D'abord, la variation entre la fréquence du paludisme parmi les femmes VIH+ et VIH- a augmenté avec le gravidisme (Figure 15). La fréquence de la parasitémie était comparable chez les femmes VIH+ et VIH- en état de grossesse pour la première fois, s'affichant à 60,0 % et à 56,1 %, respectivement, (RR = 0,91, IC = 0,71-1,16), mais a augmenté chez les femmes VIH+ et VIH- en état de grossesse pour plus d'une fois, 52,9 % contre 28,5 %, respectivement, (RR = 1,85, IC = 1,46-2,35). Deuxièmement, chez les femmes enceintes pour la première fois, les moyennes GMPD étaient plus élevées parmi les femmes VIH+ que parmi les femmes VIH-, s'affichant à 4390 contre 1375 parasites par microlitre de sang, respectivement, (p = 0,0003). Tandis que les valeurs GMPD diminuaient en fonction du gravidisme, elles étaient toujours plus élevées chez les femmes VIH+ par rapport aux femmes séronégatives.

Figure 15. La fréquence de *Plasmodium falciparum* et sa densité à l'enrôlement dans les cliniques prénatales parmi les femmes VIH+ et VIH- en état de grossesse, traitées au régime chimioprophylactique à la choroquine, par gravidisme, (N = 2694), PRPM, 1987-1990.



La parasitémie durant les consultations de contrôle mensuelles: La parasitémie résistante et en percée durant les consultations de contrôle étaient plus fréquente parmi les femmes VIH+ que les femmes VIH-. Les infections résistantes étaient constatées chez 19 % contre 11 % de ces femmes, respectivement, (RR = 1,92, IC = 1,19-3,09), tandis que les infections en percée étaient constatées chez 31 % contre 20 % des femmes, respectivement, (RR = 1,57, IC = 1,20-2,05). Encore une fois, cette configuration était plus évidente chez les femmes enceintes plus de deux fois, parmi lesquelles les risques relatifs des infections résistantes ou en percée associées à l'infection VIH étaient de 3,66 (IC = 1,69-7,90) et de 2,33 (IC = 1,63-3,32), respectivement, (Figure 16).

Figure 16. L'infection *Plasmodium falciparum* resistante et en percée durant les consultations de contrôle parmi les femmes VIH+ et VIH- en état de grossesse au régime de traitement prophylactique à la chloroquine, (N = 2399), PRPM, 1987-1990.

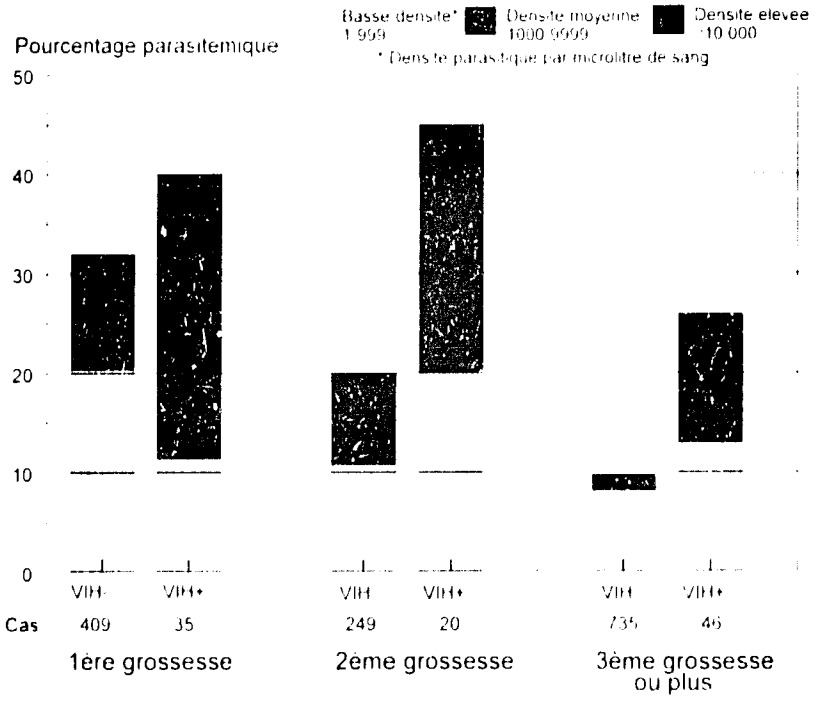


* En percée: aparasitémique au début, parasitémique au 1er contrôle
Résistante: parasitémique au début, parasitémique au 1er contrôle

L'infection résistante et en percée est définie dans le texte. La période de contrôle minimum est de 30 jours.

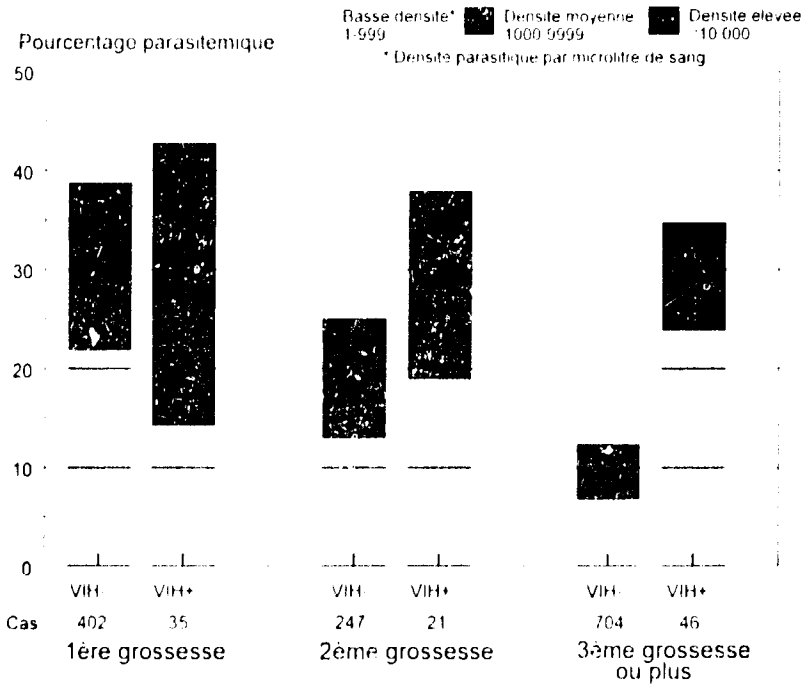
La parasitémie maternelle à l'accouchement: A l'accouchement, les femmes VIH+ avaient une fréquence parasitique plus élevée (34,7 %) que les femmes VIH- (18,2 %), (RR = 1,91, IC = 1,43-2,55). Les variations des fréquences parasitiques associées à l'infection VIH étaient les plus marquées parmi les femmes enceintes plus de deux fois, (RR = 2,66, IC = 1,56-4,54), (Figure 17).

Figure 17. La fréquence de *Plasmodium falciparum* et sa densité au niveau des frottis de sang maternel périphériques lors de l'accouchement parmi les femmes VIH+ et VIH- en état de grossesse, (N = 1494), PRPM, 1987-1990.



L'infection placentaire à l'accouchement: Parmi les femmes qui ont accouché à l'hôpital, la fréquence de l'infection placentaire chez les femmes VIH+ et VIH- était de 38,2 % et de 22,5 %, respectivement. (RR = 1,70, IC = 1,30-2,21), (Figure 18). Parmi les femmes VIH-, la fréquence du paludisme placentaire a diminué de façon dramatique en fonction d'un gravidisme accru, tandis que les femmes VIH+ n'ont pas témoigné de cette baisse dramatique des taux d'infection avec la croissance du gravidisme. Parmi les femmes enceintes plus de deux fois, les femmes VIH+ comportaient une fréquence considérablement plus élevée de paludisme placentaire (34,8 %) que les femmes VIH- (12,4 %), (RR = 2,81, IC = 1,81-4,38).

Figure 18. La fréquence de *Plasmodium falciparum* et sa densité au niveau des frottis de sang placentaire à l'accouchement parmi les femmes VIH+ et VIH- en état de grossesse, (N = 1455), PRPM, 1987-1990.



L'infection du sang cordonal à l'accouchement: Parmi les nouveau-nés accouchés à l'hôpital, la fréquence de l'infection du sang cordonal au niveau des femmes VIH+ et VIH- était de 25,5 % et de 6,8 %, respectivement, (RR = 3,76, IC = 2,54-5,57). La fréquence de l'infection paludéenne du sang cordonal a diminué en fonction de la croissance du gravidisme; cependant, la variation entre les taux d'infection par gravidisme était moins prédominante chez les enfants des femmes VIH+ que chez les enfants des femmes VIH-. Parmi les femmes enceintes plus de deux fois, les enfants des femmes VIH+ comportaient une fréquence nettement supérieure (28,6 %) d'infection paludéenne du sang cordonal que ceux des femmes VIH- (3,6 %), (RR = 6,67, IC = 3,43-12,95).

Puisque la parasitémie du sang cordonal a été constatée uniquement parmi les nouveau-nés des femmes comportant l'infection paludéenne placentaire, nous avons examiné l'effet de l'infection VIH sur la fréquence de la parasitémie du sang cordonal seulement chez les nouveau-nés des femmes comportant une infection placentaire. Encore une fois, l'infection du sang cordonal était plus répandue chez les nouveau-nés des femmes VIH+, (RR = 2,06, IC = 1,52-2,79).

La parasitémie post-partum: La fréquence et la densité de la parasitémie paludéenne parmi les femmes durant la période post-partum (>60 jours après l'accouchement) n'ont pas affiché, dans l'ensemble, une variation sensible entre les femmes VIH+ et les femmes VIH-, ni à l'intérieur des groupements de parité, (Figure 19).

Figure 19. La fréquence de *Plasmodium falciparum* et sa densité durant la période post-partum parmi les femmes VIH+ et VIH- en état de grossesse, (N = 1455), PRPM, 1987-1990.

Tous les frottis de sang effectués <60 jours après l'accouchement
L'étude représente une combinaison d'examens en coupe transversale durant la période post-partum

Résumé des résultats - L'association entre l'infection VIH et le paludisme:

Cette investigation a démontré que par rapport aux femmes VIH- en état de grossesse, les femmes VIH+ sont plus susceptibles d'avoir une fréquence et une densité plus élevées de la parasitémie paludéenne à l'enrôlement dans d'une clinique prénatale, aux consultations de contrôle durant le régime chimioprophylactique CQ, ainsi qu'à l'accouchement. De plus, les nouveau-nés de ces femmes VIH+ étaient plus susceptibles d'avoir la parasitémie du sang cordonal. Les variations associées au VIH constatées sous forme de fréquence et de densité parasitiques à chaque point étaient les plus importantes parmi les femmes ayant subi trois grossesses ou plus (femmes enceintes plus de deux fois) que celles qui étaient en état de grossesse pour la première ou la seconde fois. L'envergure et la cohérence de ces résultats fournissent les données d'une interaction biologique par laquelle l'infection P. falciparum *est contrôlée moins efficacement parmi les femmes infectées de VIH en état de grossesse, tout particulièrement chez celles qui seraient censées avoir établi et maintenu une immuno-réponse spécifique au paludisme par suite à l'exposition aux parasites paludéens pendant une grossesse antérieure.*

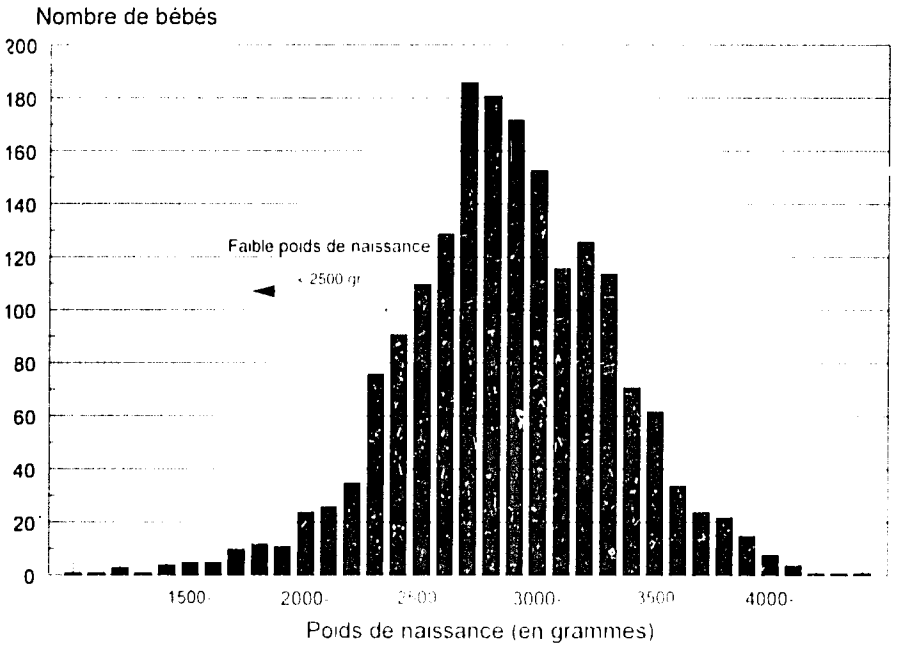
L'explication la plus probable de l'effet spécifique au gravidisme constaté dans notre étude est que l'infection VIH entrave le maintien de l'immuno-reconnaissance paludéenne, déclenchée lors de la première grossesse exposée au paludisme. Si, en effet, c'est le cas, on s'attendrait à ce qu'il y ait très peu ou absence de variation entre les femmes enceintes pour la première fois avec et sans l'infection VIH, dans la mesure où les deux groupes n'auraient pas acquis l'immunité requise spécifique à la grossesse et auraient témoigné de la même probabilité élevée du risque d'infection paludéenne, des conclusions que nos recherches soutiennent. L'effet le plus important devrait donc se manifester parmi les femmes enceintes plus de deux fois, dans la mesure où elles auraient subi des grossesses antérieures exposées au paludisme et établi un degré modéré de protection immunitaire, normalement retenue au cours des grossesses. Les femmes se trouvant dans leur seconde grossesse qui n'ont éprouvée qu'une grossesse antérieure exposée au paludisme, devraient posséder un degré de protection immunitaire qui tombe entre les femmes enceintes pour la première fois qui sont "sans protection" et les femmes enceintes plus de deux fois "protégées".

E. LE POIDS DE NAISSANCE

Le poids de naissance était le principal étalon conséquent de l'investigation. Dans l'ensemble, la moyenne du poids de naissance de la population de fœtus nés vivants non jumeaux était de 2905 g (é.s. = 459 g), dont 16,6 % ont témoigné d'un FPN.

La distribution du poids de naissance et l'incidence du faible poids de naissance (FPN)

Figure 20. La distribution du poids de naissance des bébés nés des femmes enrôlées à l'étude, PRPM, 1987-1990.



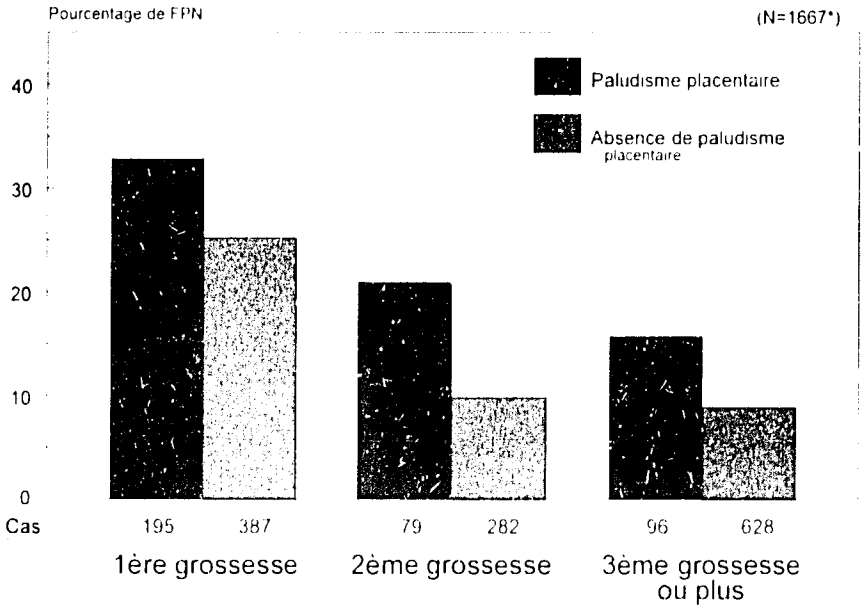
Les premiers-nés témoignaient d'une moyenne inférieure du poids de naissance et étaient plus susceptibles de naître avec un FPN que les enfants subséquents dans l'ordre de naissance. La Table 21 affiche la moyenne du poids de naissance et la proportion d'enfants FPN dans chaque couche par ordre de naissance. La moyenne du poids de naissance a augmenté sensiblement et la proportion de FPN a diminué perceptiblement en fonction de l'ordre de naissance croissant.

Table 21. Le poids de naissance moyen et le pourcentage de l'incidence du faible poids de naissance par parité, PRPM, 1987-1990.

Nombre de grossesses	Cas	Poids de naissance Moyenne	(±É.S.)	Pourcentage de FPN
1	603	2721	445	28.0%
2	384	2942	436	12.5%
3	781	3027	438	10.4%
Total	1768	2905	459	16.6%

L'incidence de FPN était sensiblement plus élevée dans chaque groupe de parité pour les bébés des femmes comportant le paludisme placentaire que pour les bébés des femmes sans infection placentaire (Figure 21).

Figure 21. L'incidence du faible poids de naissance par ordre de naissance et par état d'infection paludéenne placentaire, PRPM, 1987-1990.

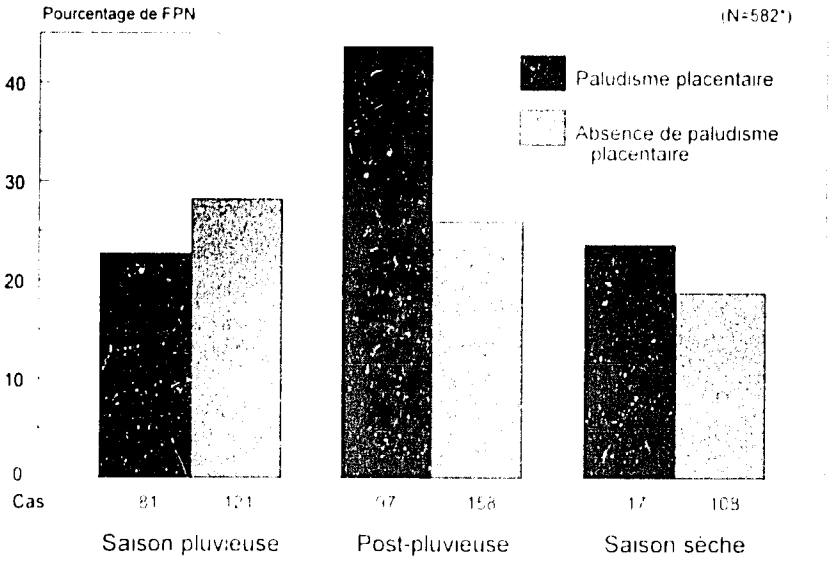


* Les fœtus nés vivants à gestation unique des femmes participant à l'étude pendant 36 semaines et suivant un dosage convenable

Les variations des pourcentages de FPN sont considérables au niveau des ordres de naissance

Parmi les premiers nés, l'association entre l'infection paludéenne placentaire et le pourcentage de faible poids de naissance a été constatée seulement chez les femmes qui ont été exposées à une transmission paludéenne élevée lors de leur troisième trimestre durant la saison pluvieuse et celle qui la suit (Rapport de probabilité [RP] = 2,11, IC 95 % 1,19-3,73), (Figure 22). Parmi les bébés appartenant à un ordre de naissance élevé (deuxième naissance ou au-delà), l'association entre l'infection paludéenne placentaire et le faible poids de naissance variait entre les saisons et n'était pas significatives à l'intérieur des saisons spécifiques.

Figure 22. L'incidence du faible poids de naissance des premiers nés par saison et par état d'infection paludéenne placentaire, PRPM, 1987-1990.



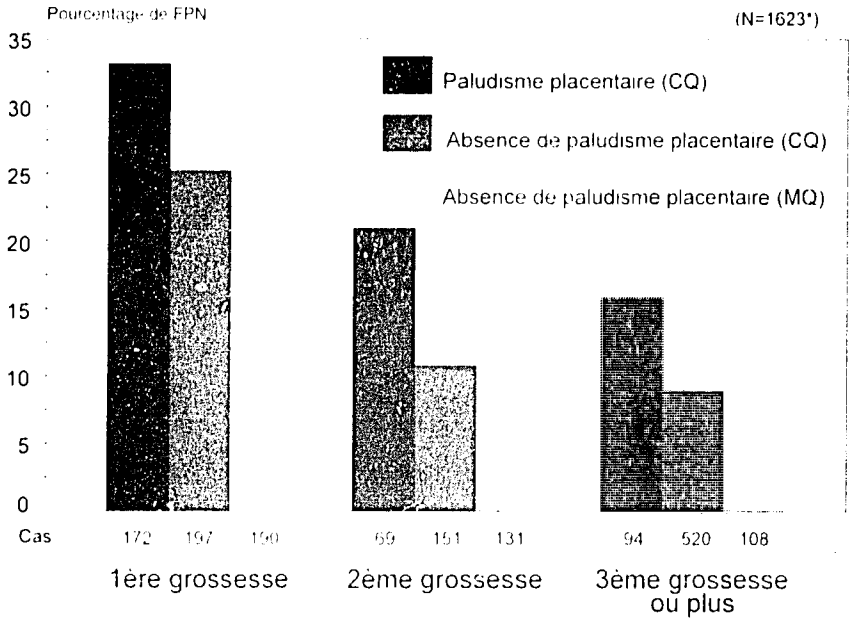
* Les fœtus nés vivants à l'estimation [illegible] des femmes participant à l'étude pendant [illegible] semaines et suivant un dosage [illegible]

Les variations des pourcentages de FPN sont significatives seulement durant la saison post-pluvieuse

Dans chaque groupe de parité, l'incidence de FPN était sensiblement moins élevée pour les bébés des femmes sans paludisme placentaire, quel que soit le médicament administré pour la protection antiparasitique du placenta (Figure 23).[6] Comme note ci-dessus, la MQ était plus efficace que la CQ dans l'élimination de l'infection paludéenne placentaire.

6 Le rapport Mantel-Haenszel pondéré pour les trois couches dans la Figure 23 était 1,71 (CI 95% 1,26-2,36)

Figure 23. L'incidence du faible poids de naissance par régime de traitement, par état d'infection paludéenne placentaire et par ordre de naissance, PRPM, 1987-1990.



* Les fœtus nés vivants à gest. 26 semaines et suivant un dosage convenable

L'analyse à variable unique pondérée

En se servant de la régression logistique, nous avons examiné l'association entre le FPN et plusieurs caractéristiques maternelles et du nouveau-né: le régime de prévention antipaludéenne (CQ contre MQ), l'infection paludéenne placentaire, l'infection paludéenne à l'enrôlement, la taille et le poids de la mère, les niveaux d'éducation et socio-économique de la mère, l'état d'infection VIH et syphilitique maternelle, l'anémie maternelle, la saison d'accouchement et le sexe du nouveau-né. A cause de l'association étroite entre l'ordre de naissance et l'incidence de FPN ci-dessus décrite, les modèles pour chacun de ces facteurs ont été pondérés relativement à l'ordre de naissance en utilisant une variable dichotomique (ordre de naissance = 1 contre ≥2). Les résultats de l'analyse à pondération d'ordre de naissance quant à ces variables sont affichés à la Table 22.

Table 22. L'association entre le FPN et les caractéristiques maternelles/infantiles; analyse à variable unique pondérée pour l'ordre de naissance, PRPM, 1987-1990.

CARACTÉRISTIQUE[A]	FRÉQUENCE (%)	RAPPORT DE PROBABILITÉ	INTERVALLE DE CONFIANCE 95 %
POIDS DE LA MÈRE <50 KG À L'ENRÔLEMENT*	23.6	1.83	1.40, 2.41
TAILLE DE LA MÈRE <150 CM*	13.3	1.59	1.14, 2.22
ANALPHABÉTISME	66.8	0.94	0.72, 1.23
BAS NIVEAU SOCIO-ÉCONOMIQUE[B]	64.3	0.92	0.71, 1.19
HÉMATOCRITE <25 %	5.7	1.32	0.77, 2.25
HÉMATOCRITE <30 %	18.7	1.11	0.79, 1.55
PARASITÉMIE PALUDÉENNE À L'ENRÔLEMENT	45.2	0.98	0.75, 1.29
INFECTION PALUDÉENNE PLACENTAIRE*	22.1	1.76	1.32, 2.34
INFECTION PALUDÉENNE DU CORDON OMBILICAL**	7.3	2.66	1.78, 3.97
CQ UTILISÉE[C] **	72.9	1.33	0.99, 1.79
ENFANT FEMELLE*	50.2	1.96	1.51, 2.54
SAISON PLUVIEUSE[D]	32.3	1.24	0.96, 1.62
SAISON PLUVIEUSE + POST-PLUVIEUSE*	65.2	1.52	1.15, 2.01
INFECTION SYPHILITIQUE MATERNELLE** (SÉROPOSITIVITÉ TSS ET MHA-TP)	2.6	2.17	0.99, 4.73
INFECTION VIH MATERNELLE*	7.8	1.63	1.08, 2.47

*LES FACTEURS ASSOCIÉS À L'AUGMENTATION DU RISQUE DE FPN DANS LE CADRE DE L'ANALYSE À VARIABLE UNIQUE (APRÈS PONDÉRATION RELATIVEMENT AUX GROUPEMENTS PAR PARITÉ DE 1 CONTRE 2).

**«UTILISATION DE LA PROPHYLAXIE CHLOROQUINE» ET INFECTION SYPHILITIQUE MATERNELLE EN TANT QUE CAS LIMITES SIGNIFICATIFS.

[A] LES CARACTÉRISTIQUES DES FEMMES PARTICIPANT PENDANT 36 SEMAINES, RECEVANT TOUTES LES DOSES DE MÉDICATION ANTIPALUDÉENNE ET ACCOUCHANT D'UN FŒTUS NÉ VIVANT À GESTATION UNIQUE DONT LE POIDS DE NAISSANCE EST CONNU. SAUF INDICATION CONTRAIRE, LE GROUPE DE RÉFÉRENCE SERVANT DE COMPARAISON EST CELUI QUI NE POSSÈDE PAS LA CARACTÉRISTIQUE EN QUESTION.

[B] LE NIVEAU SOCIO-ÉCONOMIQUE (SES) DÉFINI PAR LES NORMES SUCCÉDANÉES DE QUATRE CARACTÉRISTIQUES DE CONSTRUCTION DU DOMICILE. UN BAS SES ÉTAIT PRÉSENT QUAND TOUTES LES CARACTÉRISTIQUES SE TROUVAIENT DANS LA CATÉGORIE LA PLUS BASSE.

[C] LE GROUPE DE RÉFÉRENCE DES FEMMES À TRAITEMENT PAR CHLOROQUINE ÉTAIT CELUI DES FEMMES À TRAITEMENT PAR MÉFLOQUINE.

[D] LES SAISONS ONT ÉTÉ CLASSIFIÉE EN PLUVIEUSE (JANVIER-AVRIL), POST-PLUVIEUSE (MAI-AOÛT), ET SÈCHE (SEPTEMBRE-DÉCEMBRE).

Analyse à variables multiples

Pour déterminer les indicateurs les plus puissants de l'incidence de FPN, nous avons effectué une analyse à variables multiples et avons poussé l'examen des caractéristiques maternelles et infantiles décrites dans l'analyse à variable unique pondérée. En plus des effets connus d'ordre de naissance et du sexe féminin, l'infection paludéenne placentaire et du sang cordonal, le poids insuffisant de la mère (inférieur à 50 kg) relevé durant la première consultation prénatale en clinique, et l'infection VIH maternelle ont été associés al'incidence de FPN (Table 23).

Table 23. Les caractéristiques maternelles et infantiles associées au FPN dans le cadre d'un modèle à variables multiples, PRPM, 1987-1990.

CARACTÉRISTIQUE MATERNELLE OU INFANTILE	FRÉQUENCE	RAPPORT DE PROBABILITÉ	INTERVALLES DE CONFIANCE DE 95%
PREMIER ACCOUCHEMENT*	33.9%	4.46	2.77, 7.16
INFECTION PALUDÉENNE DU CORDON OMBILICAL	7.3%	1.76	1.06, 2.92
PALUDISME PLACENTAIRE	22.1%	1.39	0.97, 2.00
POIDS DE LA MÈRE À L'ENRÔLEMENT <50 KG	23.6%	1.90	1.41, 2.55
ENFANT FEMELLE	50.2%	3.02	1.96, 4.64
SÉROPOSITIVITÉ VIH	7.8%	2.56	1.43, 4.58

* LA NAISSANCE #2 REPRÉSENTE LA RÉFÉRENCE POUR LA PREMIÈRE MISE AU MONDE.

Parce que la parasitémie du cordon ombilical et la parasitémie placentaire sont étroitement liées et que leurs fréquences varient, nous avons réexaminé le modèle sans parasitémie du sang cordonal. Alors que les évaluations de risque des autres variables sont restées essentiellement inchangées, le rapport de probabilité du paludisme placentaire a augmenté jusqu'à 1,71 (IC 95 % 1,27, 2,32), (p = 0,005), et la saison pluvieuse ainsi que la saison post pluvieuse ont été intégrées au modèle (RP = 1,40, IC 95 % 1,03, 1,90), (p = 0,0323). Conformément aux descriptions des sections précédentes, la parasitémie du sang cordonal comporte une corrélation avec la densité de l'infection placentaire, et la fréquence et la densité de l'infection placentaire sont plus grandes durant la saison de haute transmission du paludisme (durant les saisons pluvieuses et post-pluvieuses).

Nous avons également examiné le rôle de l'emploi de la médication antipaludéenne durant la grossesse en utilisant la CQ et la MQ, ainsi que son rôle pour la prévention de l'incidence de FPN. Puisque l'emploi des médicaments antipaludéens constituait un indicateur important du paludisme du sang cordonal et du paludisme placentaire, nous avons créé un modèle dans lequel l'infection placentaire et l'infection du sang cordonal ont été remplacées par l'utilisation de la CQ (à la différence de l'utilisation de la MQ) en tant que facteur d'exposition important (Table 24). Dans ce modèle, l'utilisation de la CQ comparée à celle de la MQ a été identifiée comme un facteur de risque important du FPN, suggérant, en effet, qu'à la prévention efficace du paludisme peut être attribuée la diminution de l'incidence de FPN.

Table 24. Les caractéristiques maternelles et infantiles (en examinant l'emploi de la médication antipaludéenne) associées au FPN dans le cadre d'un modèle à variables multiples, PRPM, 1987-1990.

CARACTÉRISTIQUE MATERNELLE OU INFANTILE	FRÉQUENCE	RAPPORT DE PROBABILITÉ	INTERVALLES DE CONFIANCE DE 95%
PREMIER ACCOUCHEMENT^	33.9%	5.08	3.23, 7.99
EMPLOI DE CHLOROQUINE^B	72.9%	1.38	1.02, 1.87
ENROLLMENT MATERNAL WEIGHT <50 KG	23.6%	1.83	1.38, 2.42
SAISON PLUVIEUSE ET SAISON POST-PLUVIEUSE	65.2%	1.46	1.09, 1.95
ENFANT FEMELLE	50.2%	2.84	1.88, 4.30
SÉROPOSITIVITÉ VIH	7.8%	2.61	1.46, 4.64

^ LA NAISSANCE #2 REPRÉSENTE LA RÉFÉRENCE POUR LA PREMIÈRE MISE AU MONDE.

^B LES FEMMES À TRAITEMENT PAR MÉFLOQUINE REPRÉSENTAIENT LA RÉFÉRENCE DE CELLES À TRAITEMENT PAR CHLOROQUINE.

Lorsque l'état de l'infection placentaire et l'emploi de la médication antipaludéenne ont été examinées dans le cadre du même modèle, l'infection placentaire constituait l'indicateur plus prédominant de l'incidence de FPN (RP = 1,59, IC 95 % 1,14-2,19) que la CQ (RP = 1,12, IC 95 % 0,81-1,55), suggérant que l'effet de l'emploi de médication antipaludéenne sur l'incidence de FPN s'est manifesté par l'intermédiaire de son action sur l'infection placentaire.

Résumé des resultats

La moyenne du poids de naissance des bébés nés dans les hôpitaux et cliniques dans le cadre de l'étude était de 2905 g (±459 g, é.s.), 16,6 % témoignaient du FPN. En effectuant un contrôle d'incidence d'autres facteurs, l'ordre de naissance était l'indicateur le plus puissant du FPN (RP = 4,66, IC 95 % 2,91-7,44).

Après pondération relative à l'ordre de naissance, les facteurs associés au FPN dans le cadre des analyses à variable unique comprenaient la petite taille de la mère, son faible poids àl'enrôlement, l'infection VIH maternelle, l'infection syphilitique maternelle, l'enrôlement durant la saison de haute transmission, le sexe féminin de l'enfant, l'infection paludéenne du sang cordonal, et l'emploi de CQ par rapport à celui de MQ pour la prévention du paludisme. Dans le cadre des analyses à variables multiples, l'ordre de naissance, le faible poids de la mère àl'enrôlement, la saison, le sexe féminin du bébé, la séropositivité VIH et le paludisme du sang cordonal étaient associés au FPN; le paludisme placentaire constituait un cas limite significatif. L'association entre le faible poids de naissance et l'infection du sang cordonal n'a pas été examinée auparavant dans d'autres études et a été évaluée davantage dans la section suivante sur la prématurité et le RCI.

L'emploi d'une médication antipaludéenne (CQ) dont l'efficacité n'est pas optimale est associé àl'incidence de FPN, vraisemblablement à cause de son incapacité d'éliminer le paludisme placentaire.

F. LA PRÉMATURITÉ ET LE RETARDEMENT DE LA CROISSANCE INTRAUTÉRINE

Les deux causes du FPN sont la prématurité et le RCI. Les enfants nés prématurément (<37 semaines complètes de gestation) pèsent souvent moins de 2500 g parce qu'ils naissent avant d'atteindre leur poids de naissance à terme. Les enfants à RCI naissent à terme mais pèsent moins de 2500 g à cause du transfert insuffisant de substances nutritives à travers le placenta. Le FPN peut être la conséquence d'une combinaison de la prématurité et d'RCI. Toutefois, pour les analyses subséquentes, nous avons catégorisé les enfants pré-terme pesant <2500 g comme des enfants «FPN pré-terme» et les enfants à terme pesant <2500 g comme des enfants «RCI-FPN».

Nous avons examiné l'effet de l'infection paludéenne et de la prévention antipaludéenne sur l'âge de gestation et le poids de naissance, et avons examiné d'autres facteurs de risque portant sur les éléments «FPN pré-terme» et «RCI-FPN» de la population.

Dans l'ensemble, 6,9 % des fœtus nés vivants à gestation unique sont nés avant terme. La moyenne du poids de naissance de 121 enfants pré-terme étaient de 2205 g (±406 g), allant de 1340 à 3350 g, 82,6 % de ces enfants ou 5,7 % globalement parlant étaient des enfants «FPN pré-terme». Parmi les 1623 enfants nés à terme, la moyenne du poids de naissance était de 2968 g (±402 g), couvrant une gamme de 1701 à 4450 g, dont 11,1 % étaient des enfants «FPN-RCI». Parmi les fœtus FPN nés vivants, 36 % sont nés prématurément et 64 % étaient des enfants RCI.

Les caractéristiques associées au FPN pré-terme et à l'RCI-FPN

Dans les analyses à variable unique, les facteurs associés au FPN pré-terme étaient les suivants: l'accouchement en question était le tout premier, le paludisme placentaire, le paludisme du cordon ombilical, la petite taille de la mère, le faible poids de la mère, l'enrôlement durant la saison pluvieuse ou durant la saison post-pluvieuse, la jeunesse de la mère, la syphilis maternelle, et le sexe féminin de l'enfant. Les facteurs associés à l'RCI-FPN étaient les suivants: l'accouchement en question était le tout premier, l'infection paludéenne placentaire, la parasitémie paludéenne à l'enrôlement, la petite taille de la mère, la saison pluvieuse, la jeunesse de la mère, et le sexe féminin de l'enfant (Table 25). Le niveau socio-économique peu élevé et le niveau d'instruction inadéquat n'étaient pas associés à une susceptibilité accrue au risque soit du FPN pré-terme soit de l'RCI-FPN. Bien que la séropositivité VIH ait été identifiée comme un facteur de risque global de FPN, elle n'a pas été associée à un risque élevé dans le modèle à variable unique soit de l'RCI-FPN soit du FPN pré-terme.

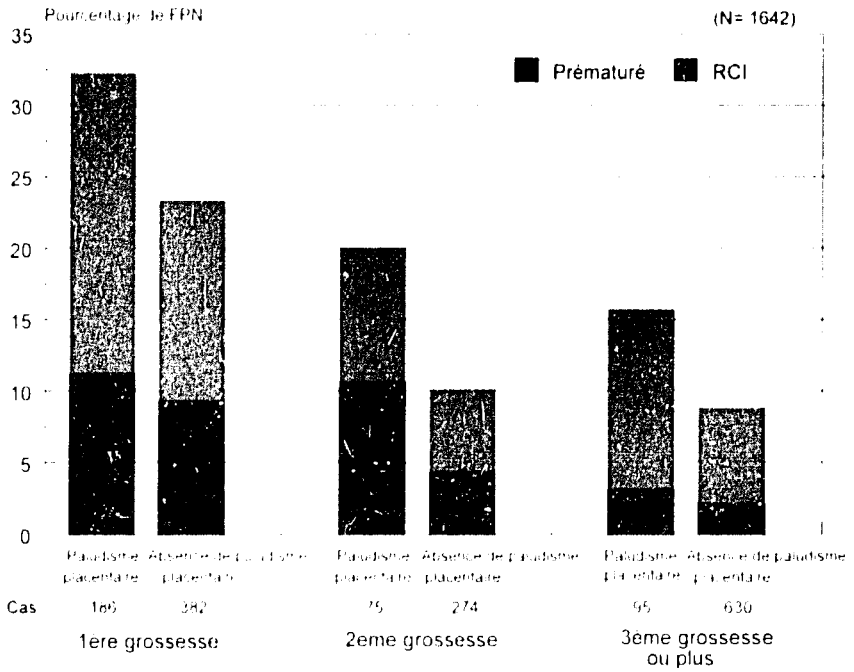
Table 25. L'association entre les caractéristiques maternelles/infantiles et le faible poids à la naissance due au retardement de la croissance intrauterine (RCI) ou à la prématurité dans le cadre d'une analyse à variable unique, PRPM 1987-1990

CARACTÉRISTIQUE[A]	FRÉQUENCE (%)	RETARDEMENT DE LA CROISSANCE INTRAUTÉRINE		PRÉMATURITÉ	
		RP	IC 95%	RP	IC 95%
ÂGE DE LA MÈRE <19 ANS *,**	26.4	2.33	1.70, 3.19	1.80	1.24, 2.60
PREMIER ACCOUCHEMENT*,**	33.9	2.55	1.87, 3.47	2.42	1.69, 3.45
POIDS DE LA MÈRE <50 KG*,**	23.6	1.85	1.33, 2.57	1.91	1.31, 2.78
TAILLE DE LA MÈRE <150 CM*,**	13.3	1.52	1.02, 2.28	1.60	1.01, 2.53
ANALPHABÉTISME	66.8	0.95	0.69, 1.31	0.76	0.53, 1.09
BAS NIVEAU SOCIO-ÉCONOMIQUE [B]	64.4	0.95	0.69, 1.31	0.82	0.57, 1.18
HÉMATOCRITE < 25%	5.7	1.33	0.71, 2.50	1.46	0.71, 2.98
HÉMATOCRITE < 30%	18.7	1.10	0.73, 1.64	1.34	0.84, 2.11
HCT À L'ACCOUCHEMENT < 30%	13.3	1.09	0.63, 1.87	1.16	0.65, 2.06
PALUDISME À L'ENRÔLEMENT*	45.2	1.40	1.03, 1.91	1.25	0.88, 1.78
PALUDISME PLACENTAIRE*,**	22.1	1.97	1.40, 2.77	1.87	1.26, 2.78
UMBILICAL CORD MALARIA*,**	7.3	2.01	1.22, 3.31	2.71	1.59, 4.60
CHLOROQUINE UTILISÉE[C]	72.9	1.34	0.92, 1.95	0.81	0.55, 1.19
ENFANT FEMELLE*,**	50.2	2.09	1.52, 2.89	1.61	1.12, 2.31
SAISON PLUVIEUSE *[D]	32.3	1.40	1.02, 1.92	1.23	0.85, 1.78
SAISON PLUVIEUSE &SAISON POST-PLUVIEUSE **[D]	75.6	1.04	0.72, 1.49	2.02	1.23, 3.33
SYPHILIS**	3.1	0.37	0.09, 1.55	3.49	1.69, 7.22
INFECTION VIH	7.8	1.44	0.87, 2.41	1.57	0.87, 2.82

*LES CARACTÉRISTIQUES DONT L'ASSOCIATION AVEC UN RISQUE D'RCI-FPN ACCRU EST SIGNIFICATIVE.
**LES CARACTÉRISTIQUES DONT L'ASSOCIATION AVEC UN RISQUE DE FPN PRÉ-TERME ACCRU EST SIGNIFICATIVE.
[A] LES CARACTÉRISTIQUES DES FEMMES PARTICIPANT PENDANT 16 SEMAINES, RECEVANT TOUTES LES DOSES DE MÉDICATION ANTIPALUDÉENNE ET ACCOUCHANT UN FŒTUS NÉ VIVANT NON JUMEAU, DONT LE POIDS DE NAISSANCE EST CONNU. SAUF INDICATION CONTRAIRE, LE GROUPE DE RÉFÉRENCE SERVANT DE COMPARAISON EST CELUI QUI NE POSSÈDE PAS LA CARACTÉRISTIQUE EN QUESTION.
[B] LE NIVEAU SOCIO-ÉCONOMIQUE (SES) DÉFINI PAR LES NORMES SUCCÉDANÉES DE QUATRE CARACTÉRISTIQUES DE CONSTRUCTION DU DOMICILE. UN BAS SES ÉTAIT PRÉSENT QUAND TOUTES LES CARACTÉRISTIQUES SE TROUVAIENT DANS LA CATÉGORIE LA PLUS BASSE.
[C] LE GROUPE DE RÉFÉRENCE DES FEMMES À TRAITEMENT PAR CHLOROQUINE ÉTAIT CELUI DES FEMMES À TRAITEMENT PAR MÉFLOQUINE.
[D] LA SAISON CODÉE EN TANT QUE VARIABLE TRICHOTOMIQUE (PLUIES, APRÈS LES PLUIES, ET SÈCHE).
ERAPPORT DE PROBABILITÉ.

La part du paludisme placentaire dans l'incidence d'RCI FPN et de FPN pre terme dans le cadre des groupes d'ordre de naissance est affichée à la Figure 24. Ces données suggèrent que l'incidence de FPN pre terme et d'RCI FPN est plus elevee parmi les femmes comportant l'infection paludeenne placentaire que chez celles qui ne l'ont pas.

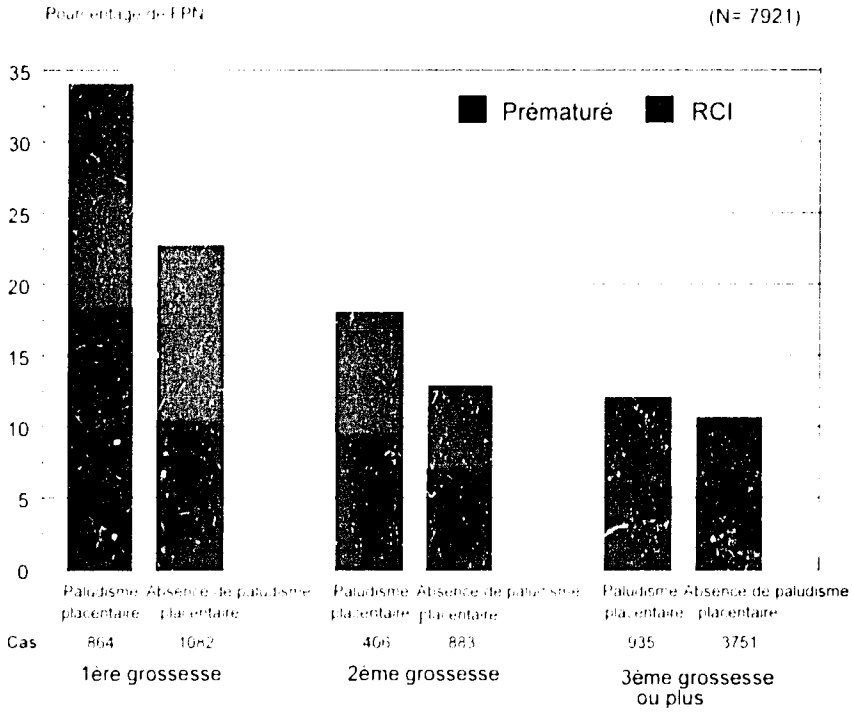
Figure 24. L'incidence de FPN pre terme et de retardement de la croissance intrauterine (RCI FPN) par infection paludeenne placentaire et par ordre de naissance, PRPM, 1987 1990.



Dans l'analyse stratifiée ci dessus du FPN pré terme et d'RCI FPN, démontrant l'association de l'infection paludeenne placentaire dans les groupes d'ordre de naissance, l'étendue de l'analyse a été limitée par les effectifs peu eleves de certains groupes. A cause de ces restrictions, une évaluation plus poussee du rapport entre l'infection paludeenne placentaire et le FPN pré terme et l'RCI FPN a ete effectuee dans un groupe plus grand constitue de toutes les meres et de tous les bébes nés dans les hôpitaux des sites d'etude durant l'exercice du projet. Conformément a la description des methodes (Section IV.E.), toutes les femmes et leurs bebes ont été examinés de la même maniere lors de l'accouchement.

Des constatations semblables quant a l'association entre l'infection paludeenne placentaire d'une part et l'RCI et la prematurité de l'autre ont ete faites dans le cadre du groupe plus grand de toutes les femmes accouchant dans les cliniques du projet, qu'elles soient enrôlées ou non à l'étude. Cette association est illustré a la Figure 25.

Figure 25. L'incidence du FPN pré terme et du retardement de la croissance intrauterine (RCI FPN) par infection paludéenne placentaire et par nombre de grossesses, parmi les femmes enrôlées à l'étude et parmi celles ne faisant pas l'objet de l'étude PRPM, ainsi que de leurs bébés, 1987-1990.



Analyse à variables multiples

Pour déterminer les indicateurs les plus puissants du FPN pré terme et de l'RCI-FPN, nous avons effectué une analyse à variables multiples et avons également examiné les caractéristiques maternelles et infantiles associées au FPN pré terme ou l'RCI-FPN dans l'analyse à variable unique. Les caractéristiques associées au FPN pré terme comprenaient le fait que l'accouchement en question était le tout premier, le faible poids de la mère, le sexe féminin du nouveau-né, la sérologie syphilitique maternelle réactive et l'infection paludéenne du sang cordonal. L'infection paludéenne placentaire n'est pas restée dans le dernier modèle pour la prématurité; cependant, si la variable de l'infection paludéenne du sang cordonal a été retirée du modèle, le paludisme placentaire était un cas limite significatif comportant un risque de prématurité à un coefficient de 1,46 (RP = 1,46, IC 95 % 0,94-2,28) (p = 0,096), et la variable de la saison pluvieuse et de la saison post-pluvieuse est restée dans le modèle (RP = 1,92, IC 95 % 1,04-3,53) (p = 0,036).

Les caractéristiques associées à l'RCI-FPN comprenaient le fait que l'accouchement en question était le tout premier, l'infection paludéenne placentaire, le faible poids de la mère et le sexe féminin du bébé.

Table 26. Les facteurs de risque associés au FPN pré terme et à l'RCI FPN dans le cadre des modèles avariables multiples pour les femmes enrôlées à l'étude, PRPM, 1987-1990.

	FPN PRÉ-TERME		RCI FPN	
CARACTÉRISTIQUE	RAPPORT DE PROBABILITÉ	INTERVALLES DE CONFIANCE DE 95%	RAPPORT DE PROBABILITÉ	INTERVALLES DE CONFIANCE DE 95%
PREMIER ACCOUCHEMENT	2.01	1.32, 3.06	5.22	2.83, 9.64
PALUDISME DU CORDON OMBILICAL	2.20	1.21, 4.01	*	*
PALUDISME PLACENTAIRE	*	*	1.70	1.19, 2.43
POIDS DE LA MÈRE < 50 KG	1.80	1.17, 2.78	1.73	1.22, 2.44
ENFANT FEMELLE	1.69	1.11, 2.57	4.57	2.56, 8.15
SYPHILIS	3.62	1.64, 7.96		

* VARIABLE NON SIGNIFICATIVE DANS LE MODÈLE À VARIABLES MULTIPLES.

Pour évaluer le rôle de l'emploi de la médication antipaludéenne dans la prévention du paludisme, ainsi que le risque de FPN pré terme et de RCI FPN, on a introduit la variable CQ comparée à MQ dans le modèle, à la place de l'infection paludéenne du placenta et du sang cordonal. La prévention antipaludéenne peu efficace au moyen de la CQ n'a pas été associée avec le FPN pré-terme (RP = 0,90, IC 95 % 0,58-1,38). Toutefois, quand la variable du paludisme placentaire était remplacée par la variable de l'emploi de CQ, l'utilisation de CQ (comparée à l'utilisation de MQ) était statistiquement et de manière significative associée au RCI FPN (RP = 1,63, IC 95 % = 1,16-2,29). Si les deux éléments, à la fois le paludisme placentaire et l'emploi de CQ, étaient inclus dans le modèle, le paludisme placentaire restait associé de façon significative au RCI FPN tandis que l'emploi de CQ ne l'était plus, suggérant que l'effet du régime antipaludéen se manifeste par son action sur l'infection placentaire.

Parce que les études précédentes n'ont pas signalé l'infection paludéenne de la mère ou fœtale comme un facteur de prématurité, nous en avons approfondi l'examen. Dans le modèle ci-dessus (Table 26), la parasitémie du sang cordonal était associée au FPN pré terme, mais le paludisme placentaire ne l'était pas. Quand le paludisme du cordon ombilical était remplacé par le paludisme placentaire en tant que variable d'exposition d'intérêt, le paludisme placentaire était associé à un risque élevé de FPN pré terme (RP = 1,46, IC 95 % 0,94-2,28, p = 0,096). Cependant, ce n'était pas significatif. (voir ci-dessus)

La population la plus importante de toutes les femmes enceintes ayant accouché dans les hôpitaux du projet a été examinée, sans tenir compte de leur participation à l'étude. Dans les analyses à variable unique, parmi les 4972 femmes avec des renseignements complets disponibles, la parasitémie du sang cordonal (RP = 1,44, IC 95 % 1,11-1,87) et l'infection paludéenne placentaire (RP = 1,26, IC 95 % 1,04-1,54) étaient associées avec le FPN. Dans les modèles à variables multiples pour le FPN pré terme, la parasitémie du sang cordonal de tous les cas de grossesse et l'infection placentaire chez les femmes primipares étaient associées avec la prématurité (Table 27).

7 La sérologie VIH et syphilitique n'était disponible que pour les femmes faisant partie de l'étude.

Table 27. Les facteurs de risque associés au FPN pré-terme dans le cadre des modèles à variables multiples pour toutes les femmes accouchant dans les hôpitaux des sites d'étude (N = 4972), PRPM, 1987-1990

CARACTÉRISTIQUE[A]	FRÉQUENCE (%)	RAPPORT DE PROBABILITÉ	INTERVALLES DE CONFIANCE DE 95 %
PREMIÈRE NAISSANCE [B]	25.1	1.89	1.39, 2.58
PALUDISME DU CORDON OMBILICAL	9.3	1.72	1.24, 2.36
POIDS DE LA MÈRE <50 KGS	10.0	3.05	2.12, 4.39
HÉMATOCRITE <30%	8.7	1.66	1.21, 2.26
ENFANT FEMELLE	48.3	1.55	1.26, 1.91

[A] LA PETITE TAILLE DE LA MÈRE CONSTITUAIT UN CAS LIMITE SIGNIFICATIF DANS LES MODÈLES FINALS (RP = 1,29, IC 95 % 0,99-1,67), SON INCLUSION DANS LE MODÈLE FINAL N'A PAS MODIFIÉ DE MANIÈRE SIGNIFICATIVE LES ESTIMATIONS DE RISQUE POUR LES AUTRES VARIABLES.

[B] LE GROUPE DE RÉFÉRENCE POUR CETTE VARIABLE ÉTAIT LES NAISSANCES ≥2. UNE INTERACTION DE PREMIER ORDRE QUI ÉTAIT SIGNIFICATIVE AU NIVEAU DU MODÈLE FINAL A ÉTÉ IDENTIFIÉE POUR LES PREMIERS-NÉS AVEC LE PALUDISME PLACENTAIRE. LE TERME «PREMIERS-NÉS*PALUDISME PLACENTAIRE» A SERVI DE MULTIPLICATEUR (1,58, IC 95 % =1,01-2,47) DU RAPPORT DE PROBABILITÉ POUR LA COMBINAISON DE CES DEUX CONDITIONS. LA VARIABLE «*PALUDISME PLACENTAIRE LORS DE ≥2 GROSSESSES», N'A PAS ÉTÉ IDENTIFIÉE EN TANT QUE TERME D'INTERACTION SIGNIFICATIVE COMPORTANT UN RISQUE ÉLEVÉ POUR LE FPN PRÉ-TERME (MULTIPLICATEUR DANS LE MODÈLE POUR LE PALUDISME PLACENTAIRE* ≥2 GROSSESSES = 1,00, IC 95 % = 0,72-1,39).

Le risque attribuable au paludisme entraînant le FPN

Dans la mesure où le FPN peut être causé par de multiples facteurs ou associé à ceux-ci, il est important de déterminer la part de FPN devant être attribuée à chacun des facteurs de risque concernés. La proportion de FPN (soit le FPN pré-terme ou le RCI-FPN) qui peut être attribuée à l'effet du paludisme sur une femme enceinte peut être évaluée en se servant de la fréquence de l'infection paludéenne placentaire ou l'infection paludéenne du sang cordonal dans la population, ainsi que de son évaluation de risque associé. Dans l'ensemble, les évaluations de risques attribuables pour le FPN varient de 5,3 % pour la parasitémie du sang cordonal, jusqu'à 13,6 % pour l'infection paludéenne placentaire. Sur la base de notre modèle à variables multiples avec fréquence d'infection placentaire de 22 % dans la population, et une évaluation de risque d'environ 1,7, à peu près 13 % du RCI-FPN dans cette population peut être attribué au paludisme placentaire. L'évaluation de risque attribuable pour la parasitémie du sang cordonal et le FPN-prétermé était de 8,1 % chez les femmes participant à l'étude et de 6,3 % au niveau de la plus grande population de toutes les femmes.

Résumé des résultats

Dans cette population étudiée, de bébés accouchés dans les hôpitaux, la fréquence de FPN prématuré était de 5,7 % et celle du RCI était de 11,1 %.

Les données des analyses des bébés des femmes participant à l'étude et des bébés de toutes les femmes (y compris celles de l'étude) dans les hôpitaux des lieux d'étude, montrent que les facteurs associés au FPN pré-terme comprennent la première naissance, le faible poids de la mère, l'anémie maternelle, le nouveau-né de sexe féminin, l'infection syphilitique maternelle, l'infection paludéenne du sang cordonal et l'infection paludéenne placentaire chez les primipares seulement.

Les facteurs associés au RCI-FPN dans la population participante, comprenaient la première naissance, le faible poids de la mère, le sexe féminin du bébé et l'infection paludéenne placentaire.

Dans l'ensemble, nous estimons que 5 % à 14 % de l'incidence du FPN de cette population peut être attribué à l'infection paludéenne du placenta ou du sang cordonal.

G. Discussion

L'étude du PRPM a été conçue pour examiner l'efficacité du traitement antipaludéen et de la chimioprophylaxie pour réduire la fréquence du FPN parmi les enfants nés dans une région comportant un haut niveau de transmission paludéenne. Les femmes enceintes étaient inscrites durant leur première consultation prénatale à la clinique prénatale, mises soit sous traitement avec CQ (ayant une efficacité limitée d'élimination des parasites, mais étant la politique nationale du Malawi) soit sous régime avec MQ (très grande efficacité antiparasitique), et suivies jusqu'à l'accouchement.

Un examen à l'inscription des femmes participant à l'étude à démontré qu'une grande proportion des femmes étaient parasitémiques (44,5 % dans l'ensemble et 67 % des femmes primipares), et que les caractéristiques des femmes appartenant aux différents groupes étaient similaires. Elles étaient jeunes, de petite taille, pauvres et plutôt illettrées — éléments qui caractérisent les femmes dans une grande partie de la région de l'Afrique au sud du Sahara. L'anémie, la syphilis maternelle active et l'infection VIH étaient repérées dans la population, et bien que ces éléments ne soient pas des conditions de haute prédominance, ils restaient, néanmoins, des éléments pouvant contribuer défavorablement aux résultats de la grossesse.

L'évaluation des femmes aux consultations de contrôle et à l'accouchement a démontré que la CQ était peu efficace dans l'élimination des parasites ou dans la protection des femmes contre les parasites pour qu'elles en restent exemptes. La MQ, au contraire, a été confirmée comme étant extrêmement efficace contre le parasite. A l'accouchement, la parasitémie du sang maternel périphérique était assez fréquente (15,8%), comme l'était la parasitémie du sang placentaire (19,9%), et du sang cordonal (7,1%), pour permettre l'évaluation du rôle du paludisme et ses conséquences à la naissance — le FPN ainsi que ses causes, la prématurité et le RCI. Le FPN dû à la prématurité a été identifié chez 5,7 % des femmes, et le RCI chez 11,1 % des femmes.

Dans une analyse à variables multiples, l'infection *P. falciparum* du sang cordonal et du sang placentaire a été démontrée comme étant un facteur important associé au FPN, à la prématurité et au RCI. Cette donnée établissant une association entre l'infection paludéenne placentaire et le FPN avait été décrite auparavant par beaucoup de chercheurs (2). Les résultats de cette étude ont démontré la même association et, sur la base de nos modèles à variables multiples, nous pouvons déclarer que l'infection paludéenne durant la grossesse peut être responsable de 5 à 14 % des FPN dans cette population.

On pensait que l'infection paludéenne placentaire provoquait le FPN par le biais du RCI, et nos recherches le confirment. Sur la base de nos modèles à variables multiples, nous estimons qu'approximativement 13 % des RCI FPN dans cette population peut être attribué au paludisme placentaire. Bien que le mécanisme par lequel l'infection paludéenne placentaire provoque le RCI ne soit pas parfaitement connu, on suppose qu'il s'agit d'une réduction de la quantité de substances nutritives (oxygène ou sucre) transportée vers le fœtus, causée par un blocage mécanique causé par l'épaississement du trophoblaste de la membrane sous épithéliale, ou par une plus grande utilisation de substances nutritives, ou un transfert faible des substances nutritives de la part des globules rouges parasités retenus dans le placenta. Dans tous les cas, le mécanisme conduisant au RCI FPN semble se placer dans le placenta.

En plus de l'association entre le paludisme placentaire et le RCI FPN, nous avons identifié une association entre l'infection paludéenne parasitique du sang cordonal et l'accouchement prématuré de l'enfant. Sur la base des modèles examinant les femmes participant à l'étude et des modèles examinant toutes les femmes accouchant dans les hôpitaux de l'étude, nous estimons que 5 à 6 % des accouchements de type FPN, pré terme dans cet environnement, sont explicables par l'infection paludéenne du sang (fœtal) cordonal. De plus, le modèle le plus grand des deux, (environ 5000 paires mères nouveau nés), montre que l'infection paludéenne placentaire des primipares pourrait entraîner le FPN pré terme. Pris ensemble, le paludisme du sang cordonal et l'infection placentaire parmi les femmes primipares pourraient expliquer jusqu'à 12% des FPN de cette population.

Le mécanisme biologique par lequel le passage transplacentaire des parasites paludéens pourrait provoquer la prématurité est inconnu. On sait que d'autres pathogènes (par exemple, *Treponema pallidum*) peuvent infecter le sang fœtal et sont également associés à la prématurité; par conséquent, le trouble associé à l'infection fœtale avec le paludisme peut provoquer un accouchement prématuré de la même façon que d'autres agents microbiens.

Finalement, nous avons démontré que par rapport aux femmes traitées avec la MQ, celles traitées avec la CQ étaient plus à risque d'accoucher d'enfants FPN. L'infection placentaire et l'infection du sang cordonal étaient sensiblement réduites chez les femmes qui avaient reçu le traitement et la prophylaxie MQ; les modèles à variables multiples suggèrent que le risque plus élevé de FPN chez les femmes utilisant la CQ, ou l'amélioration du poids de naissance parmi les femmes utilisant la MQ étaient directement dûs à l'effet de la médication dans l'élimination des infections du sang placentaire et du cordon ombilical.

VII. LES RÉSULTATS PRPM: LA MALADIE DE LA MÈRE PENDANT LA GROSSESSE

A. LA FIÈVRE ET LA PARASITÉMIE

La maladie de la mère pendant les premiers mois de grossesse a été évaluée lors de l'inscription, en fonction de la fièvre ou de l'anémie rapportée. De plus, les femmes enceintes étaient interrogées à chaque consultation de contrôle à propos des symptômes intervenus depuis la dernière visite (voir IV.D).

La maladie de la mère antérieure à l'inscription: L'incidence de fièvre précédant l'inscription a été signalée par 1048 (24,9 %) femmes; 633 (60,4 %) de ces femmes ont signalé un minimum de deux accès de fièvre précédents. Parmi les femmes indiquant l'incidence de fièvre, 739 (70,5 %) ont signalé la prise d'un médicament pour traiter la fièvre, 402 (38,4 %) ont signalé la prise de CQ et moins de 1 % ont signalé la prise d'autres médicaments antipaludeens (amodiaquine, SP, MQ ou quinine). Parmi les femmes inscrites lors de la première visite en clinique, 32 (<1 %) ont signalé avoir eu une prophylaxie CQ avant l'inscription et seulement 9 femmes ont signalé la prise hebdomadaire de deux comprimés CQ préalablement à l'inscription; les autres prenaient des quantités différentes de comprimés ou bien à des fréquences différentes.

Les femmes qui étaient parasitémiques à l'inscription n'étaient pas plus susceptibles d'indiquer des accès de fièvre (24,4 %) que celles qui ne l'étaient pas, (25,4 %). Cependant, les femmes avec une densité parasitémique plus élevée étaient plus susceptibles d'indiquer de la fièvre que celles qui n'avaient pas de parasites ou celles dont la densité parasitémique était faible (Table 28).

Table 28. La fièvre signalée à l'inscription selon les niveaux de parasitémie chez les femmes enceintes, PRPM, 1987-1990.

PARASITÉMIE (PAR MM³ DE SANG)	ABSENCE	FAIBLE (1-999)	MOYENNE (1000-9999)	ÉLEVÉE (≥10,000)	TOTAL
CAS:	2289	962	196	98	4116
FIÈVRE RAPPORTÉE (%)	25.4%	21.4%	25.6%	44.9%	25.0%

TEST $\chi 2$ POUR LA TENDANCE DE BAS À HAUT TAUX DE PARASITÉMIE = 19.9, $P<10^{-5}$.

Bien que la densité de parasitémie soit associée à la probabilité qu'une femme rapporte la fièvre préalablement à l'inscription, seulement 44 % des femmes avec une haute densité parasitémique l'ont indiquée.

La maladie chez les femmes lors du contrôle de la grossesse: Durant la période de contrôle, malgré la proportion relativement élevée de femmes qui étaient parasitémiques ou le sont devenues, peu d'entre elles ont rapporté des symptômes de fièvre ou de paludisme.

On a demandé, au moment de l'accouchement, aux femmes ayant accouché à l'hôpital, si elles avaient eu une maladie fébrile durant leur grossesse. Un total de 570 (25,7 %) sur les 2221 accouchant à l'hôpital ont indiqué des accès de fièvre pendant leur grossesse, soit un nombre total de 727 accès de fièvre ou 1,3 épisodes par femme l'ayant rapporté. Les femmes étaient plus susceptibles de signaler la fièvre durant le cinquième ou le neuvième mois de gestation (18,3 %,en moyenne) en comparaison avec les mois précédents (9,0 %,en moyenne); cependant, ceci peut être attribué aux distorsions mnémoniques, les femmes étant moins susceptibles de se rappeler des fièvres survenues dans un passé plus éloigné.

La maladie fébrile proche de la période d'accouchement: Des accès de fièvre dans les deux semaines avant l'accouchement furent signalée par 136 (6,1 %) des 2221 femmes accouchant à l'hôpital. Cette fièvre dans les deux dernières semaines de la grossesse ne variait pas de manière significative en fonction de la saison. Comparées aux femmes aparasitémiques (6,0%), les femmes qui avaient la parasitémie périphérique à l'accouchement (9,4%), étaient plus susceptibles d'avoir signalé la fièvre durant les deux semaines précédentes, $p<0.05$; cependant, la fréquence de la fièvre rapportée était faible dans les deux groupes et, par rapport aux femmes avec une parasitémie de faible densité, les femmes avec une densité parasitémique élevée n'étaient pas plus susceptibles d'indiquer des fièvres récentes.

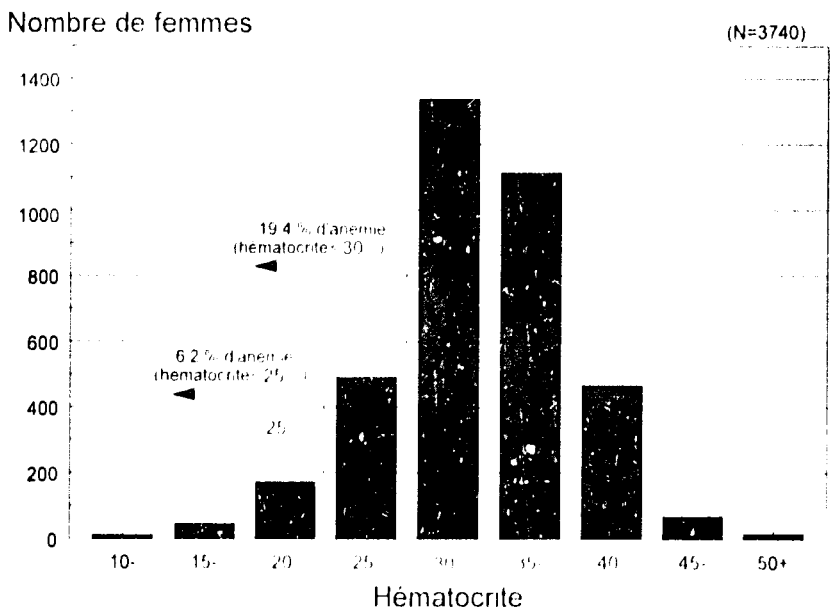
Résumé des résultats:

La maladie fébrile pendant la grossesse (en moyenne, pendant les 4 à 5 mois précédents) fut signalée par approximativement 25 % des femmes lors de leur première consultation prénatale en clinique prénatale. L'incidence de fièvre a été signalée par environ 6 % des femmes pendant la période de deux semaines précédant l'accouchement. Toutefois, chez seulement 2,5 % des femmes avec une haute densité parasitémique et signalant de la fièvre, la fièvre signalée était associée au paludisme. Donc, la maladie fébrile n'était pas un bon indicateur de l'incidence parasitémique. La maladie paludéenne sévère était rare dans cette population.

B. L'ANÉMIE MATERNELLE

La condition hématologique des femmes était évaluée à l'inscription et à l'accouchement. L'anémie, définie comme un hématocrite (hct) <30 %, était constatée chez 709 (19,4 %) des 3657 femmes testées à l'inscription (Figure 26); 225 (6,2 %) femmes avaient un hématocrite <25 % à l'inscription.

Figure 26. La distribution hématocrite à l'inscription pour les femmes participant à l'étude, PRPM, 1987-1990.



Dans l'ensemble, la parasitemie paludeenne à l'inscription etait associee a des differences significatives dans la proportion de femmes avec un hematocrite de < 30 % ou dans la moyenne d'hématocrite; La proportion de femmes qui étaient anemiques a augmente et leur moyenne d'hématocrite a diminue avec l'accroissement de la densite parasitique (Table 29).

Table 29. L'anemie a l'inscription selon les niveaux de parasitemie chez les femmes enceintes, PRPM, 1987-1990

PARASITÉMIE (PAR MM³ DE SANG)	ABSENCE	FAIBLE (1-999)	MOYENNE (1000-9999)	ÉLEVÉE (≥10,000)	TOTAL
CAS	2033	851	693	86	3663
ANEMIE (HCT <30 G %) [A]	18.3%	18.2%	22.1%	33.7%	19.4%
MOYENNE D'HÉMATOCRITE (É.S.)[B]	33.8 (5.5)	33.5 (5.6)	32.7 (5.3)	31.6 (6.2)	33.5 (5.7)

[A] $\chi 2$ POUR LA TENDANCE DE ZÉRO À HAUT TAUX DE PARASITÉMIE = 10.14, P< 0.002.
[B] LES DIFFÉRENCES ENTRE LES MOYENNES PARMI LES CATÉGORIES DE FEMMES PARASITÉMIQUES ÉTAIENT SIGNIFICATIVES, P<0.001.

D'autres caractéristiques maternelles furent examinees pour une association possible avec l'anemie a l'inscription:la parite, l'âge, le niveau socio-economique, le niveau d'instruction, la taille et le poids, la saison, les antecedents febriles, l'infection syphilitique (active ou inactive), ainsi que l'infection VIH. Les caracteristiques qui etaient associees de façon independante et significative avec l'anemie etaientla faible parite, la jeunesse, l'infection VIH et l'inscription durant la saison seche ou celle des pluies (Table 30).

Table 30. Les caracteristiques maternelles associees avec l'anemie a l'inscription, PRPM, 1987-1990

CARACTÉRISTIQUE	NOMBRE	HÉMATOCRITE <30% NOMBRE (%)	VALEUR P*
PARITÉ			
1	1185	270 (22.8)	
2	898	177 (19.7)	0.0005
≥3	1656	280 (16.9)	
TOTAL	3739	727 (19.4)	
ÂGE (EN ANS)			
≤14	29	7 (24.1)	
15-19	1228	268 (21.8)	
20-24	1017	210 (20.6)	
25-29	684	105 (15.4)	0.003
30-34	459	72 (15.7)	
≥35	236	50 (21.2)	
TOTAL	3653	712 (19.5)	
SAISON			
SAISON PLUVIEUSE	1476	316 (21.4)	
POST-PLUVIEUSE	971	132 (13.6)	$<10^{-6}$
SAISON SÈCHE	1293	279 (21.6)	
TOTAL	3740	727 (19.4)	
INFECTION VIH			
POSITIVE	264	63 (23.9)	
NÉGATIVE	3397	641 (18.9)	0.047
TOTAL	3661	704 (19.2)	

*LA VALEUR P DÉTERMINÉE PAR LE TEST CHI-CARRÉ

La condition hématologique au moment de l'accouchement a été examinée chez 1336 femmes à gestation unique suivies durant toute leur grossesse, et qui recevaient les doses adéquates de médicaments antipaludéens, accouchaient de fœtus uniques nés vivants à l'hôpital, et dont l'hématocrite était relevé avant l'accouchement. Parmi ces femmes, 3,9 % avaient un hématocrite <25 % et, 9,3 % de plus avaient un hématocrite entre 25 et 29 %. La parasitémie de la mère ou l'infection paludéenne placentaire n'étaient pas associées à l'anémie; cependant, la fréquence de l'anémie et de la parasitémie peut avoir été réduite par leur utilisation de mesures de prévention du paludisme. Nous avons également examiné, de la même manière pour l'anémie et la parasitémie,les femmes qui ne faisaient pas partie de l'étude, mais qui accouchaient dans les mêmes cliniques que les participantes;aucune association significative n'a été constatée entre la parasitémie du sang périphérique ou placentaire et l'anémie. Chez les 1602 femmes parasitémiques et les 3514 femmes aparasitémiques, respectivement, 9,2 % et 8,2 % étaient anémiques, (p = 0,26). Ainsi, bien qu'il soit possible que la parasitémie contribue à l'anémie chez quelques femmes enceintes, il ne s'agit que d'un facteur entre autres d'anémie des femmes enceintes, (par exemple, l'expansion en volume du plasma, les déficiences en fer et en acide folique). Cependant, l'association entre l'anémie et le FPN pré-terme dans les modèles à variables multiples (RP = 1,66, Table 27) suggère que la prévention ou le contrôle de l'anémie pourrait être important pour réduire le FPN pré-terme.

Résumé des résultats:

Au moment de l'inscription, l'anémie (hct < 30 %) a été constatée chez 19,4 % des femmes, et l'anémie sévère, (hct < 25 %) chez 6,2 % des femmes. Au moment de l'accouchement, l'anémie a été constatée chez 13,2 % des femmes, et l'anémie sévère chez 3,9 %. L'anémie a été associée à la parasitémie paludéenne à l'inscription, mais seulement chez celles ayant des densités parasitémiques moyennes ou plus grandes (>1000 parasites/mm^3). L'anémie était aussi plus répandue chez les femmes primipares (et les femmes plus jeunes) lors de la saison sèche et la saison pluvieuse, ainsi que parmi les femmes VIH+.

Les infections paludéennes maternelle et placentaire n'étaient pas associées à l'anémie lors de l'accouchement. Ainsi, parmi les populations où toutes les femmes ont reçu un médicament antipaludéen (malgré la faible efficacité d'élimination parasitémique de la CQ), on n'a pas pu lier le paludisme à l'anémie lors de l'accouchement; l'anémie sévère à l'accouchement était relativement peu commune.

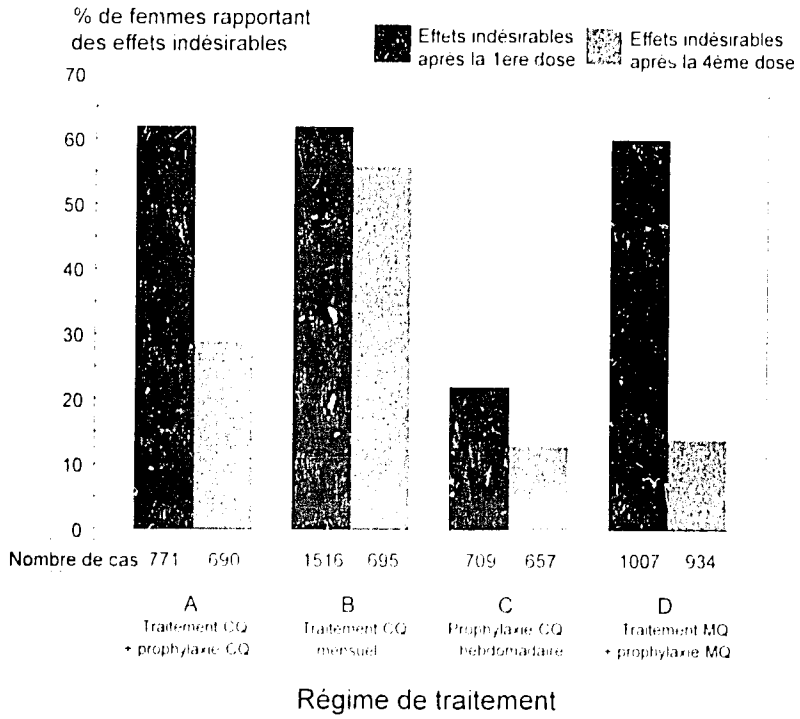
Le risque légèrement accru du FPN pré-terme associé à l'anémie (décrit à la Section VI.E), suggère que le contrôle ou la prévention de l'anémie chez les femmes enceintes peut être important. A l'heure actuelle, d'autres causes d'anémie semblent être plus importantes que le paludisme.

C. L'EXPÉRIENCE MATERNELLE AVEC L'UTILISATION DU MÉDICAMENT ANTIPALUDÉEN

On a interrogé les femmes quant aux symptômes survenant durant l'intervalle séparant les consultations de contrôle. Les plaintes des mères ont été prises en considération pour déterminer les effets indésirables associés à l'emploi des médications antipaludéennes. Aux fins de cette analyse, les effets secondaires rapportés ont été classifiés selon deux périodes de temps: (1) après la première dose de traitement du médicament (il faut noter que le régime C n'incluait pas une dose de traitement initial), et (2) après la quatrième dose chimioprophylactique (noter qu'elle correspond à la deuxième dose de traitement du régime B) (Figure 27). Cette figure montre que chez 4404 femmes dont le contrôle initial a été assuré et que chez 2976 femmes dont le contrôle a eu lieu après quatre semaines, environ 60 % des femmes recevant une dose de traitement du médicament antipaludéen (CQ ou MQ) ont rapporté des effets secondaires. Après les doses

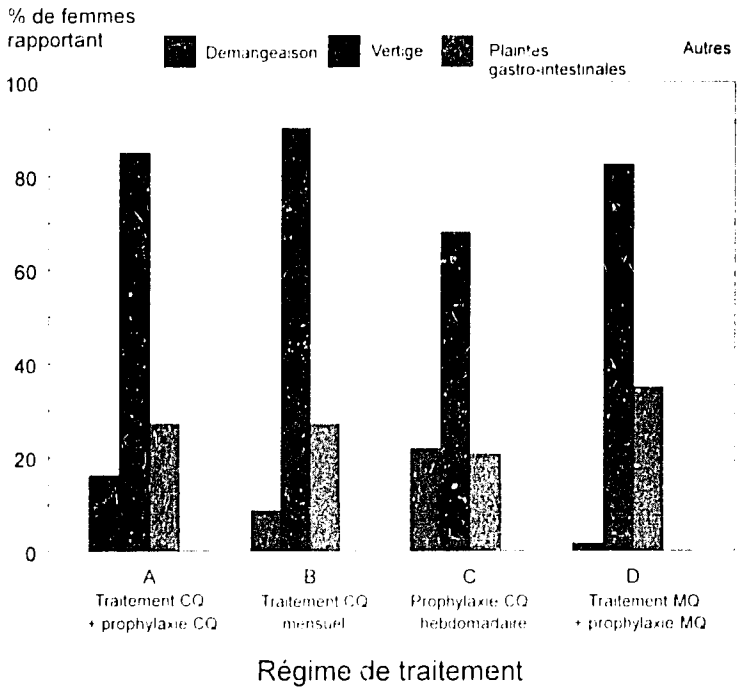
prophylactiques de CQ ou de MQ, moins de 30 % ont indiqué des effets indésirables. Les taux d'effets indésirables signalés étaient pareils pour les deux médications.

Figure 27. Les effets indésirables rapportés suite aux régimes de médication antipaludéenne, PRPM, 1987-1990.



La majorité des plaintes associées à l'emploi des médicaments antipaludéens étaient la démangeaison, le vertige et des troubles gastro-intestinaux (Figure 28). Toutes les autres plaintes (par exemple, la faiblesse, les palpitations du cœur) ont été incluses dans la catégorie «Autres».

Figure 28. Les types d'effets indésirables rapportés suite aux régimes de médication antipaludéenne, PRPM, 1987-1990.



L'emploi du médicament antipaludéen durant le premier trimestre: La plupart des femmes participantes ont été inscrites seulement durant le deuxième ou le troisième trimestre de grossesse. 14 femmes traitées au régime MQ et 53 femmes traitées au régime CQ ont été inscrites durant leur premier trimestre; par conséquent, cette étude fournit très peu de renseignements quant aux effets des médicaments antipaludéens durant le premier trimestre de la grossesse. Quand le traitement a eu lieu pendant le premier trimestre aucun résultat défavorable n'a été identifié dans le groupe MQ:un bébé est né par le siège, tous les bébés dont le poids de naissance était connu étaient d'un poids normal, et la moyenne du poids de naissance était de 3009 g. L'accouchement d'un enfant mort-né s'est produit dans le groupe traité par CQ (fœtus macéré extrait par hystérotomie). Une paire de jumeaux est née dans ce groupe (poids de naissance de 2140 et de 2120 g); aucune autre anormalité n'a été notée.

Bien que très peu de fœtus aient été exposés à la MQ ou à la CQ durant cette étude, il n'y avait aucun indice d'anormalité pouvant être attribué à l'emploi des médicaments antipaludéens.

Résumé des résultats:

Les femmes étaient susceptibles de rapporter indifféremment des effets indésirables durant le traitement par CQ ou par MQ, plus souvent après une dose de traitement initiale qu'après une faible dose de chimioprophylaxie.

Aucun effet indésirable n'a été constaté sur le fœtus quand les femmes utilisaient la CQ ou la MQ durant le premier trimestre; toutefois, peu de femmes se sont enrôlées si tôt pendant leur grossesse.

D. LA MORTALITÉ MATERNELLE

Sur les 4220 femmes initialement inscrites au PRPM, 33 (<1 %) n'étaient pas enceintes, et 134 (3,2 %) n'ont pas pu être suivies pendant leur grossesse, donnant un effectif d'étude de 4053 (96 %) femmes dont les renseignements sur l'accouchement sont connus. À une époque ou une autre durant l'étude,on sait que vingt-sept femmes sont décédées. Trois femmes (11 %) sont décédées durant la période prénatale, et douze (44 %) dans les six semaines suivant l'accouchement. Des decès survenus pendant cette période sont classés comme des décès maternels. Les douze (44 %) autres femmes restantes sont mortes entre trois et dix mois après l'accouchement.

La mortalité maternelle: Quinze décès maternels ont eu lieu parmi ces 4053 femmes, donnant un taux de mortalité maternelle de 370 pour 100000 femmes. Les femmes étaient, en règle général, inscrites durant leur second ou leur troisième trimestre, ainsi la mortalité durant la période de grossesse initiale n'a pas été déterminée; par conséquent, le taux de mortalité maternelle doit être considéré une évaluation faible. Puisque le nombre de femmes susceptibles au risque de mortalité maternelle (c'est-à-dire, le nombre de toutes les femmes enceintes dans la population) n'est souvent pas connu, le rapport de mortalité maternelle (décès maternels par 100000 fœtus nés vivants) est celui qui est souvent utilisé. Le rapport de mortalité maternelle parmi les femmes du PRPM était de 15/3922 ou 382 par 100000 fœtus nés vivants.

Les causes des décès maternels (Table 31): Trois des 15 décès maternels se sont produits durant la période avant l'accouchement, les causes restent inconnues à l'exception d'un décès où une anémie sévère a été rapportée. Les quatre femmes qui sont mortes dans les 24 heures suivant l'accouchement avaient toutes accouché à leur domicile.Deux d'entre elles avaient eu des hémorragies avant ou après l'accouchement, la cause du décès dans les deux autres cas n'a pas été rapportée, mais semble vraisemblablement liée à l'accouchement. Des six femmes qui sont mortes dans les 7 à 15 jours suivant l'accouchement, seulement une avait accouché chez elle. L'état de santé des cinq autres à l'admission en clinique n'est pas connu. La cause de décès pour deux de ces six femmes était la suivante:pour l'une d'elles il s'agissait d'un état septique suite à une retenue de placenta, et pour l'autre il s'agissait d'une rupture d'utérus à la suite d'une grossesse jumelée. Ces deux femmes avaient survécu à l'hémorragie durant l'accouchement, mais ont succombé aux séquelles suivantes. Deux femmes décédées durant cette période étaient VIH+, mais on ne sait pas si la cause de leur mort y est associée. Deux femmes sont décédées un mois après l'accouchement. Les symptômes de l'une d'elles près du moment de la mort, ont été signalés:sévère mal de tête, attaques brusques et paralysie pendant les 15 jours précédant la mort, symptômes compatibles avec ceux d'une attaque d'éclampsie.

Table 31. Décès maternels parmi les femmes inscrites lors de leur première consultation, PRPM, 1987-1990.

	Age	Taille	Nombre de grossesses/ fœtus vivants[A]	Hct à l'inscription/âge de la gestation[B]	Condition VIH	Lieu accouchement	Hct accouchement	Temps/lieu de décès[C]	Cause du décès	Remarques	Résultat pour le nourrisson
1	29	165 cm	6/3	35/17 jours avant la mort	Nég	S/O	S/O	Avant l'accouchement: hôpital	Anémie sévère	Transfusée, comateuse	Mort-né
2	18	155 cm	2/1	30/1 mois avant la mort	Nég	S/O	S/O	Avant l'accouchement: clinique	S/O		Mort-né
3	21	165 cm	2/0	? 8 semaines avant l'accouchement	Nég	S/O	S/O	Avant l'accouchement: domicile	S/O		Mort-né
4	31	160 cm	4/0	22/16-20 semaines	Nég	Domicile	S/O	Jour d'accouchement: hôpital	Hémorragie post-partum	Retenue de placenta	Survécu
5	20	154 cm	2/1	36/28 semaines	Nég	Domicile	S/O	Jour d'accouchement: hôpital	S/O		Mort au 381e jr
6	27	145 cm	4/1	34/32 semaines	Nég	Domicile	S/O	Jour d'accouchement: en route vers l'hôpital	Avant l'accouchement hémorragie		Mort au 362e jr
7	38	155 cm	8/4	38/28 semaines	Nég	Domicile	S/O	Jour d'accouchement: ?	S/O		Survécu
8	16	156 cm	1/0	30/34 semaines	Pos	Hôpital	38	Semaine: domicile	S/O	Aspiration à vide	Mort au 556e jr
9	24	144 cm	1/0	32/32 semaines	Nég	Hôpital	31	Semaine: hôpital	S/O	Jumeaux -accouchement vaginal	Morts au 14e jr & au 4e mois
10	23	160 cm	2/1	32/28 semaines	Nég	Hôpital	41	Semaine: domicile	S/O		Mort au 1er jr
11	30	157 cm	5/3	39/32 semaines	Pos	Domicile	S/O	10 jours: hôpital	S/O (SIDA?)		Mort-né
12	16	156 cm	1/0	?/37 semaines	Nég	Hôpital	28	13 jours: hôpital	Hémorragie	Retenue de placenta/écolière	Mort au 1er jr/poids = 1188
13	35	147 cm	9/8	30/34 semaines	Nég	Hôpital	S/O	15 jours: hôpital	Hémorragie	Rupture d'utérus/jumeaux	Mort-né/?
14	28	152 cm	4/2	10/26 semaines	Nég	Hôpital	39	30 jours: domicile	Attaque ? Post-éclampsie ?	Malade pendant 15 jours/mal de tête, attaques brusques, paralysie côté droit	Mort au 315e jr
15	16	146 cm	1/0	34/36 semaines	Inconnue	Domicile	S/O	30 jours: domicile	S/O		Mort au 368e jr

[A] Ordre de la grossesse actuelle, et nombre d'enfants toujours en vie.

[B] Age de la gestation lors de l'inscription qui était aussi l'occasion de la détermination de l'hématocrite.

[C] Les 3 premières femmes sont mortes avant l'accouchement; les autres sont mortes pendant, ou après l'accouchement.

Sur les 88 femmes à naissances multiples (jumeaux/triplés), 2 sont mortes dans la période de mortalité maternelle, donnant un taux de mortalité maternelle de 2273 par 100000 femmes à naissances multiples. Ce taux est 7 fois celui du taux de mortalité des femmes à naissances uniques (13 par 3962 ou 328 par 100000 femmes).

Les décès non maternels (Table 32): Douze femmes sont mortes entre 3 et 10 mois après l'accouchement. Il est difficile de déterminer le nombre de femmes qui étaient à risque mortel durant cette période. Cependant, si le nombre de nouveaux nés dont les données sont connues à la fin d'une année est utilisé en tant que substitut pour le dénominateur, le taux de mortalité pour ces femmes est de 12/3949 ou 304 par 100000 femmes. Ce taux est étonnamment proche du taux de mortalité maternelle. Bien que la cause du décès ne soit pas rapportée pour 11 des 12 femmes, 7 (58 %) femmes étaient VIH+, ce qui a vraisemblablement contribué à leur décès.

Table 32. Le décès des femmes participant à l'étude, plus de six semaines après l'accouchement (=mort non maternelle=), PRPM, 1987-1990.

	Age	Nombre de grossesses/fœtus nés vivants*	Condition VIH	Temps/lieu de décès après l'accouchement	Cause du décès	Résultat pour l'enfant
1	18	1/0	Nég	3 mois/?	S/O	Mort au 231e jr
2	20	1/0	Pos	4 mois/?	S/O	Mort au 109e jr
3	29	4/2	Nég	5 mois/?	S/O	Survécu
4	23	1/0	Pos	5 mois/?	S/O	Mort au 220e jr
5	30	2/0	Nég	5 mois/?	S/O	Mort au 9e jr
6	24	4/2	Nég	6 mois/?	S/O	Mort au 178e jr
7	16	1/0	Nég	8 mois/?	S/O	Survécu
8	18	1/0	Pos	9 mois/?	S/O	Mort au 342e jr
9	31	6/3	Pos	9 mois/?	S/O	Survécu
10	23	1/0	Pos	9 mois/?	S/O	Survécu
11	18	1/0	Pos	10 mois/?	S/O	Mort au 349e jr
12	19	2/1	Pos	Inconnu après 3 mois	SIDA	Mort au 88e jr

* Ordre de la grossesse actuelle et nombre d'enfants de grossesses antérieures qui étaient toujours en vie.

L'impact du décès de la mère sur les enfants: La mortalité parmi les enfants dont les mères étaient mortes était élevée. Seulement 6 enfants nés de mères qui sont mortes ont survécu la période de contrôle. Sur les 24 enfants nés vivants, 4 (17 %) sont morts avant leur mère, 5 (21 %) sont morts approximativement au même moment que la mère, dans les 3 à 10 mois après l'accouchement, et 9 (38 %) sont morts bien après leur mère. Seulement un des neufs enfants qui sont morts bien après leur mère avait une mère VIH+, il est donc possible que les décès de ces sept femmes VIH+, aient entraîné la mort de leurs enfants.

Les facteurs de risque pour le décès maternel: Une des contraintes pour identifier les facteurs de risque pour le décès maternel est l'importance de l'échantillon requis. Dans cette étude, plus de 4000 femmes étaient suivies depuis leur dernier trimestre de grossesse jusqu'à un an ou plus après l'accouchement. Lorsque l'âge maternel, le nombre de grossesses et le lieu de naissance servaient de facteurs associés au décès de ces femmes, nulle association n'a été repérée. Il est possible qu'il n'existe pas d'association réelle, mais il est tout à fait probable que l'étude n'était pas suffisamment approfondie pour en dégager une; une étude suffisamment approfondie ne serait atteinte que si l'échantillonnage comprenait plus de 10000 femmes.

L'impact de l'infection VIH sur la mortalité: Les résultats sérologiques VIH étaient disponibles pour 26 des 27 femmes décédées. L'infection VIH était étroitement liée à la mort des femmes se trouvant en période «non maternelle», c'est à dire de 6 semaines à un an après l'accouchement (RP = 17,60, IC 95%, 4,99, 64,13) (Table 33). Si les femmes infectées VIH sont exclues de l'analyse, les 12 décès parmi 3721 femmes se seraient situés soit en période de grossesse soit dans les six semaines après l'accouchement, donc un taux de mortalité maternelle de 322 par 100000 femmes. Parmi 3714 qui étaient VIH , 5 sont décédées durant l'intervalle «non maternel», soit un taux de mortalité pour cette période de 135 par 100000 femmes. De ces 17 décès chez les femmes VIH , 12 (70 %) se sont situés dans la période de «mortalité maternelle». Ces données sont cohérentes avec celles des études précédentes, et les complications lors de l'accouchement demeurent une cause majeure de décès pour les femmes VIH , et en âge de concevoir. Cependant, l'infection VIH semble avoir plus que doublé le taux de mortalité des femmes durant la période «non maternelle» et est devenue une cause significative de décès pour les femmes en âge de concevoir.

Table 33. Les rapports de probabilité et les intervalles de confiance (IC) de 95 % pour la mortalité chez les femmes à naissances uniques et infectées VIH, comparées avec les femmes à naissances uniques et seronégatives au VIH, PRPM, 1987-1990.

	DÉCÈS MATERNEL	SURVIE MATERNELLE	RAPPORT DE PROBABILITÉ (IC 95%)	TAUX DE MORTALITÉ[A]
PÉRIODE MATERNELLE[B]				
GESTATION UNIQUE SÉROPOSITIVE AU VIH	2	295	2.10 (0.0, 17.82)	673
GESTATION UNIQUE SÉRONÉGATIVE AU VIH	12	3709	RÉFÉRENCE	322
PÉRIODE NON MATERNELLE[C]				
GESTATION UNIQUE SÉROPOSITIVE AU VIH	7	295	17.60 (4.99, 64.13)	2318
GESTATION UNIQUE SÉRONÉGATIVE AU VIH	5	3709	RÉFÉRENCE	135

[A] TAUX DE MORTALITÉ PAR 100 000 FEMMES.
[B] GROSSESSE ET JUSQU'À 6 SEMAINES APRÈS L'ACCOUCHEMENT.
[C] DE PLUS DE 6 SEMAINES JUSQU'À UN AN APRÈS L'ACCOUCHEMENT.

Résumé des résultats:

Le taux de mortalité maternelle dans la population étudiée était de 370 par 100000 grossesses; néanmoins, cela représente sans doute une évaluation basse, à cause du manque de données sur les femmes avant leur première consultation prénatale en clinique prénatale. Cette évaluation est cohérente avec les études précédentes qui s'étaient servies de données rétrospectives et avaient estimé les taux de mortalité maternelle entre 400 et 700 décès par 100000 grossesses.

L'infection VIH était un facteur de risque mortel important parmi les femmes en âge de concevoir, à la fois dans les intervalles «non maternels» et «maternels».

La survie du fœtus et de l'enfant était très affectée par le décès maternel:seulement 5 des 11 bébés ont survécu plus d'un an, 3 sont morts durant leur deuxième année.

VIII. LES RÉSULTATS PRPM: LA MORTALITÉ PÉRINATALE ET POST-NATALE

Le PRPM n'était pas conçu pour évaluer l'effet de la chimioprophylaxie antipaludéenne sur la réduction de la mortalité des enfants. Cependant, la morbidite et la mortalite étaient surveillées jusqu'à deux ans après l'accouchement. Donc, quoique que nous ne puissions pas fournir une étude complète avec les éléments disponibles, la mortalité parmi les quelques 3900 accouchements à gestation unique, peut être évaluée dans ces périodes: foetale, périnatale, néonatale, post néonatale, nouveau né, et deuxième année de vie.[8] Les taux de mortalité (Table 34) et les facteurs associés avec la mortalité étaient examinés dans chacun des intervalles et étaient classifiés dans les sections suivantes.

Table 34. Les taux de mortalité par tranche d'âge fœtal ou infantile parmi les gestations uniques, PRPM, 1987-1990.

INTERVALLE DE DÉCÈS	SOURCE DU NUMÉRATEUR	SOURCE DU DÉNOMINATEUR*	TAUX
AVORTEMENTS (PERTE DU FŒTUS À<28 SEMAINES DE GESTATION)	AVORTEMENT RAPPORTÉ (N = 47)	TOUTES LES GESTATIONS UNIQUES INSCRITES AVANT LE 3E TRIMESTRE DONT LES RÉSULTATS À L'ACCOUCHEMENT SONT CONNUS. N = 1978	23,8 PAR 1000 GROSSESSES
MORT-NÉS (PERTE OU FŒTUS À ≥28 SEMAINES DE GESTATION)	MISE AU MONDE D'UN MORT-NÉ SIGNALÉE (N=148)	TOUTES LES GESTATIONS UNIQUES DE ≥28 SEMAINES AVEC RÉSULTATS CONNUS À L'ACCOUCHEMENT. (N = 3962 - 47 = 3915)	37,8 PAR 1000 GROSSESSES DE ≥ 28 SEMAINES
PÉRIODE NÉONATALE INITIALE (JOUR DE NAISSANCE AU 7E JOUR)	FŒTUS NÉ VIVANT MOURANT ≤ 7E JOUR (N=116)	TOUS LES FŒTUS NÉS VIVANTS À GESTATION UNIQUE AVEC RÉSULTATS CONNUS AU 7E JR PERDUS DE VUE DURANT LA PÉRIODE DE CONTRÔLE = 49 (N = 3915-148-49 = 3718)	31,1 PAR 1000 FŒTUS NÉS VIVANTS
PÉRIODE PÉRINATALE (≥28 SEMAINES DE GESTATION AU 7E JOUR)	MORT-NÉ + DÉCÈS DURANT LA PÉRIODE NÉONATALE INITIALE (N = 264)	TOUS LES FŒTUS NÉS VIVANTS À GESTATION UNIQUE AVEC LES RÉSULTATS CONNUS AU 7E JOUR (N = 3915 - 49 = 3866)	68,3 PAR 1000 NAISSANCES
PÉRIODE NÉONATALE (JOUR DE NAISSANCE AU 28E JOUR)	FŒTUS NÉ VIVANT MOURANT ≤ 28E JOUR (N = 181)	TOUS LES FŒTUS NÉS VIVANTS À GESTATION UNIQUE AVEC LES RÉSULTATS CONNUS AU 28E JOUR. PERDUS DE VUE DURANT LA PÉRIODE DE CONTRÔLE <28 JR = 51 (N = 3915 - 148 -51 = 3716)	48,7 PAR 1000 FŒTUS NÉS VIVANTS
PÉRIODE POST-NÉONATALE (28E JOUR AU 365E JOUR)	FŒTUS NÉ VIVANT MOURANT ≥28 ET ≤ 365E JOUR (N = 392)	TOUS LES FŒTUS NÉS VIVANTS À GESTATION UNIQUE AVEC LES RÉSULTATS CONNUS AU 365E JOUR. PERDUS DE VUE DURANT LA PÉRIODE DE CONTRÔLE <365E JOUR = 246 (N = 3915 -148 - 246 = 3521)	111,3 PAR 1000 FŒTUS NÉS VIVANTS
PÉRIODE INFANTILE (JOUR DE NAISSANCE AU 365E JOUR)	DÉCÈS NÉONATALS + DÉCÈS POST-NEONATALS (N = 573)	TOUS LES FŒTUS NÉS VIVANTS À GESTATION UNIQUE AVEC LES RÉSULTATS CONNUS AU 365E JOUR PERDUS DE VUE DURANT LA PÉRIODE DE CONTRÔLE <365E JOUR = 246 (N = 3915 - 148 - 246 = 3521)	162,7 PAR 1000 FŒTUS NÉS VIVANTS
DEUXIÈME ANNÉE (365E JOUR AU 730E JOUR)	FŒTUS NÉ VIVANT, ÂGE DE DÉCÈS ≥365 ET ≤ 730 JOURS (N=142)	TOUS LES FŒTUS NÉS VIVANTS À GESTATION UNIQUE AVEC LES RÉSULTATS CONNUS AU 730E JOUR. PERDUS DE VUE DURANT LA PÉRIODE DE CONTRÔLE <730E JOUR = 1930 (N = 3915 - 148 - 1930 = 1847)	76,9 PAR 1000 FŒTUS NÉS VIVANTS

8 Les denominateurs varient selon les périodes; toutes les gestations uniques ont été incluses dans l'analyses.

A. LES AVORTEMENTS

Les décès fœtaux avant les 28 semaines de gestation ont été rapportés par 47 femmes[9]; on ne peut cependant pas être tout à fait sûr de la semaine de gestation. La plupart des femmes dans la région étudiée n'étaient pas en mesure de se rappeler ni la date de conception, ni leurs dernières règles; Par conséquent, l'âge de gestation estimé pour ces décès fœtaux ne peut être qu'approximatif. Pour les besoins de cette étude, ces événements représentaient des avortements en mi-trimestre ou peut-être des mort-nés au début du troisième trimestre; cependant, à cause de l'incertitude, on les a considérés comme des avortements et exclus des analyses suivantes sur la mortalité périnatale. Les 47 avortements signalés ont eu lieu parmi 1978 femmes qui s'inscrivirent avant le début du troisième trimestre, pour donner un taux brut estimé de perte fœtale durant le second trimestre de 23,8 par 1000 grossesses.

La fréquence des pertes fœtales durant le second trimestre était analogue chez les 867 femmes qui étaient parasitémiques lors de l'inscription (taux de perte fœtale de 2,4 %) et chez les 921 femmes qui étaient aparasitémiques à l'inscription (taux de perte fœtale de 2,6 %). Ainsi, il n'existe pas d'association entre l'infection paludéenne de mi-trimestre et l'avortement dans cette population.

D'autres caractéristiques maternelles étaient examinées comme facteurs de risque potentiel d'avortement dans cette population:la parité, l'âge, le niveau socio-économique, le niveau d'éducation, les antécédents de fièvre, l'infection VIH, l'infection syphilitique, l'anémie, le lieu d'accouchement, et l'historique de résultats reproductifs négatifs précédents, (décès fœtal ou infantile). Ces facteurs étaient associés d'une manière significative avec l'avortement:l'anémie, la syphilis active, les résultats d'antécédents reproductifs négatifs et l'accouchement à domicile (Table 35).

Table 35. Les caractéristiques maternelles associées à l'avortement durant le second trimestre, PRPM, 1987-1990.

CARACTÉRISTIQUE	NOMBRE DE CAS TESTÉS	NOMBRE D'AVORTEMENTS	(%)	VALEUR P
CONDITION HÉMATOLOGIQUE				
ANÉMIE (HCT<30%)	642	14	(2.2%)	0.014
ABSENCE D'ANÉMIE	2705	27	(1.0%)	
INFECTION SYPHILITIQUE				
ACTIVE (MHA-TP+TSS≥1:8)	110	5	(4.5%)	
RÉACTIVE MAIS INACTIVE	514	7	(1.4%)	0.002
NON RÉACTIVE	3066	30	(1.0%)	
ANTÉCÉDENTS FŒTAUX OU INFANTILES NÉGATIFS				
OUI	1452	28	(1.9%)	0.0049
NON	2367	21	(0.9%)	
LIEU D'ACCOUCHEMENT				
DOMICILE	1585	39	(2.5%)	$<10^{-6}$
HÔPITAL	2255	10	(0.4%)	

9 Les décès fœtaux étaient rapportés par la femme ou un membre immédiat de la famille à un membre de l'équipe de recherche. On s'est alors efforcé de déterminer l'âge de la gestation au moment de la mort, en estimant la durée de la grossesse

Résumé des résultats

La plupart des femmes participant à l'étude étaient inscrites au cours du second trimestre; par conséquent, les données sur l'avortement durant ce trimestre sont restreintes. Une évaluation brute de 23,8 décès fœtaux durant le second trimestre par 1000 grossesses reflète un taux élevé.

On a constaté qu'il y avait quatre caractéristiques associées au décès durant le second trimestre:l'anémie, l'infection syphilitique, les antécédents fœtaux ou infantiles négatifs, et le lieu d'accouchement. Les accouchements à domicile peuvent ne pas être réellement un facteur de risque, mais peuvent signaler des accouchements qui ont eu lieu à domicile à cause du manque de temps pour le transport à l'hôpital. Le paludisme maternel lors de l'inscription n'a pas été associé à la perte fœtale durant le second trimestre.

B. LA MORTALITÉ PÉRINATALE (LES MORT-NÉS ET LES DÉCÈS DURANT LA PÉRIODE NÉONATALE INITIALE)

La période périnatale est définie comme la période de la 28e semaine de grossesse jusqu'au 7e jour après la naissance. Une période de temps qui comprend l'accouchement même (au lieu d'une période divisée entreavant et après la naissance) est utile pour deux raisons:

(1) Les causes de morbidité et de mortalité chez les enfants mort-nés et pour les nouveaux-nés, durant la période néonatale initiale, sont souvent les mêmes ou très étroitement liées.

(2) L'identification d'un enfant mort-né ou d'un enfant né vivant qui décède quelques minutes ou heures ou même jours après la naissance, dépend souvent des cultures, et des définitions strictes sont difficiles à utiliser.

Les résultats de naissances durant cette période reflètent à la fois l'état social de la mère et son état médical, ainsi que les soins qu'elle, et le fœtus ou le nouveau-né, reçoivent durant le dernier trimestre de la grossesse, pendant le travail et la période qui suit immédiatement l'accouchement (58). Le poids de naissance de l'enfant influence fortement le risque de mortalite durant cette période. Aux États-Unis en 1980, le taux de mortalité périnatale était presque 260 fois supérieur pour les fœtus à très FPN (<1500 g) que pour les fœtus dont le poids de naissance était normal (59). Le nombre de décès périnatals est déterminé par la distribution du poids de naissance et le taux de mortalité à l'intérieur des catégories de poids de naissance.

La distribution des décès périnataux

Sur 3962 femmes avec des données d'accouchement par suite de gestation unique connues, 3602 (90,9 %) ont accouché d'un fœtus né vivant qui a survécu la période périnatale; 264 (6,7 %) ont eu un enfant qui n'a pas survécu la période périnatale; 148 (55 %) de ces derniers ont été classés comme des mort-nés et 116 (44 %) comme des décès durant la période néonatale initiale. Quarante neuf femmes (1,2 %) étaient perdues au contrôle après l'accouchement et avant le 7e jour, et 47 (1,2 %) ont eu un avortement, soit un taux de mortalité périnatale de 264/3866 ou de 68,3 par 1000 naissances.

Poids de naissance

Les informations sur le poids de naissance et sur la survie au 7e jour étaient disponibles pour 2232 (58 %) des 3862 naissances par suite de gestation unique (Table 36). Le taux de mortalité périnatale était le plus élevé chez les enfants ayant un poids de naissance de <1500 g (577 par

1000 naissances) et diminuait quand le poids de naissance augmentait (258 par 1000 naissance d'enfants d'un poids de 1500-1999 grammes, 63 par 1000 naissances d'enfants d'un poids de naissance de 2000-2499 grammes, et 38 par 1000 naissances d'enfants d'un de poids de naissance de ≥2500 grammes).

Table 36. Les taux de mortalité périnatale spécifiques au poids de naissance, gestations uniques, PRPM, 1987-1990.

CATÉGORIE DE POIDS DE NAISSANCE	DÉCÈS/NAISSANCES PÉRINATALS	TAUX DE MORTALITÉ PÉRINATALE PAR 1000 NAISSANCES
< 1500 GRAMMES	15/26	577
1500-1999 GRAMMES	17/66	258
2000-2499 GRAMMES	20/317	63
≥ 2500 GRAMMES	69/1822	38
TOTAL (POIDS DE NAISSANCE CONNU)	121/2231	54
POIDS INCONNU	146/1634	89

Les caractéristiques maternelles associées à la mortalité périnatale

Les caractéristiques des femmes dont les données périnatales sont connues figurent à la Table 37.

Table 37. Les caractéristiques des femmes à naissance unique dont les résultats périnatals sont connus (survie ou mort), PRPM, 1987-1990.

CARACTÉRISTIQUES	DÉCÈS PÉRINATAL (N = 264) POURCENTAGE AVEC LA CARACTÉRISTIQUE	SURVIVANT PÉRINATAL (N = 3602) POURCENTAGE AVEC LA CARACTÉRISTIQUE	VALEUR P
AGE MATERNAL <18 ANS	21.2%	14.8%	0.007
PREMIÈRE GROSSESSE	44.7%	32.1%	0.00003
ACCOUCHEMENT À DOMICILE	50.3%	41.0%	0.003
TSS/PRR RÉACTIFS	28.4%	11.8%	$<10^{-6}$
RÉSULTATS SÉROLOGIQUES VIH RÉACTIFS	9.1%	7.3%	0.25
ILLETTRÉS	74.2%	69.0%	0.07
BAS NIVEAU SOCIO-ÉCONOMIQUE	75.4%	67.1%	0.006
PETITE TAILLE (<150 CM)	22.7%	13.8%	0.0007
FUMEUSE	2.7%	3.1%	0.68
INGESTION D'ALCOOL	1.1%	0.8%	0.57
ANÉMIQUE LORS DE L'INSCRIPTION HCT < 29 G %	19.2%	16.9%	0.38
PARASITÉMIQUE À L'INSCRIPTION	47.7%	43.8%	0.22

Dans l'analyse à variable unique, l'âge maternel <18 ans, la nulliparité, l'accouchement à domicile, le TSS réactif, la petite taille (< 150 cm), et l'hématocrite à l'inscription de <25 % étaient associés

au décès périnatal parmi les femmes à gestation unique. Dans l'analyse à variables multiples, la nulliparité, l'accouchement à domicile, le TSS réactif et la petite taille étaient liés au décès périnatal. L'âge maternel dépassant 34 ans, la parité au-dessus de 6, les résultats sérologiques VIH réactifs, l'analphabétisme, le bas niveau socio-économique, la parasitémie à l'inscription et le lieu de la clinique prénatale n'étaient pas associés au décès périnatal dans les analyses, soit à variable unique, soit à variables multiples.

Les facteurs de risque d'accoucher d'un mort-né

La distribution du type de mort-né (macéré par rapport à récent) permet d'identifier les causes de la mort. Parmi les 148 mort-nés des gestations uniques, 47 (32 %) ont été signalés comme des mort-nés récents et 28 (19 %) macérés, et pour 73 (49 %) le type n'a pas été indiqué. Les facteurs de risque pour les deux types de mort-nés étaient identifiés dans des analyses à variable unique et à variables multiples, en utilisant les femmes avec un nouveau-né ayant survécu la période périnatale comme groupe de référence. Le TSS réactif et l'hématocrite à l'inscription <25 étaient identifiés comme des facteurs de risque pour les mort-nés macérés; le TSS réactif a été identifié comme un facteur de risque pour les mort-nés récents (Table 38). Le groupe le plus grand de mort-nés était constitué de cas dont le type de décès n'était pas signalé. Les facteurs de risque identifiés par les analyses tant à variable unique qu'à variables multiples étaient l'accouchement à domicile, le TSS réactif et la petit taille.

Les facteurs de risque de décès durant la période néonatale initiale

Dans l'analyse à variable unique, l'âge maternel <18 ans, la première grossesse, le TSS réactif et la petite taille étaient associés avec le décès pendant la période néonatale initiale parmi les femmes ayant accouché d'un seul fœtus. La nulliparité, le TSS réactif et la petite taille sont restés des facteurs associés de façon significative avec la mort durant la période néonatale initiale dans l'analyse à variables multiples (Table 38); certains facteurs n'étaient pas examinés (l'infection placentaire paludéenne, par exemple) parce que l'information n'était disponible que sur un petit nombre de mort-nés.

Table 38. Le rapport de probabilité et les intervalles de confiance (IC) de 95 %, pour les facteurs de risque considérable de mauvais résultats périnatals, PRPM, 1987-1990.[A]

FACTEUR DE RISQUE	FRÉQUENCE[B]	DÉCÈS PÉRINATAL (N=198) RAPPORT DE PROBABILITÉ (IC 95%)	MORT-NÉ RÉCENT (N=38) RAPPORT DE PROBABILITÉ (IC 95%)	MORT-NÉ MACÉRÉ (N=24) RAPPORT DE PROBABILITÉ (IC 95%)	MORT-NÉ INCONNU (N=50) RAPPORT DE PROBABILITÉ (IC 95%)	DÉCÈS AU DÉBUT DE LA PÉRIODE NÉONATALE (N=86) RAPPORT DE PROBABILITÉ (IC 95%)
FEMMES PRIMIPARES	33%	1.74 (1.29,2.34)	-	-	-	1.76 (1.10, 2.81)
ACCOUCHEMENT À DOMICILE	40%	1.40 (1.05,1.88)	-	-	1.96 (1.11,3.45)	
TSS RÉACTIF	12%	3.80 (2.76,5.25)	4.25 (2.18,8.30)	6.84 (3.04,15.40)	3.83 (2.11,7.00)	2.85 (1.72, 4.72)
PETITE TAILLE (HAUTEUR <150 CM)	14%	1.79 (1.26,2.55)	-	-	2.37 (1.26,4.45)	1.89 (1.11, 3.21)
HCT À L'INSCRIPTION <25 G %	6%	-	-	3.31 (1.10,9.97)	-	

[A] LE GROUPE DE RÉFÉRENCES EST COMPOSÉ DE 2951 NAISSANCES DE FŒTUS NÉS VIVANTS RAMENÉS EN VIE AU 7E JOUR.

[B] LA FRÉQUENCE EST APPROXIMATIVE ET VARIE LÉGÈREMENT À CAUSE DE LA PERTE DE SUIVI DURANT L'INTERVALLE. LES FACTEURS EXAMINÉS MAIS QUI NE SE SONT PAS RÉVÉLÉS SIGNIFICATIFS À P < 0,05 DANS LE MODÈLE À VARIABLES MULTIPLES : L'ÂGE MATERNEL <18 ANS, L'ÂGE MATERNEL >35 ANS, LA PARITÉ >6, LA SÉROLOGIE VIH RÉACTIVE, L'ANALPHABÉTISME, LE NIVEAU SOCIO-ÉCONOMIQUE BAS, LA PARASITÉMIE À L'INSCRIPTION.

Les facteurs examinés mais qui ne se sont pas révélés significatifs à p < 0,05 dans le modèle à variables multiples:l'âge maternel < 18 ans, l'âge maternel > 35 ans, la parité >6, la sérologie VIH réactive, l'analphabétisme, le niveau socio-économique bas, la parasitémie à l'inscripion.

Résumé des résultats:

Le taux de mortalité périnatale de la population étudiée était de 68,3 décès par 1000 naissances. Le poids de naissance était l'indicateur le plus important de mortalité périnatale. Les nouveaux-nés avec un poids de naissance très bas (<1500 g) avaient un risque de mortalité périnatale accru de 15 fois par rapport aux nouveaux-nés avec un poids de naissance normal (>2500 grammes). Dans le modèle à variables multiples, la première grossesse, l'accouchement à domicile, la syphilis maternelle et la petite taille de la mère étaient associés à la mortalité périnatale dans cette population. L'infection paludéenne chez la mère n'était pas associée à la naissance de mort-nés dans cette population.

C. L'INFECTION SYPHILITIQUE ET SON EFFET SUR LA MORTALITÉ PÉRINATALE

La fréquence signalée de syphilis parmi les femmes se présentant aux cliniques prénatales en Afrique varie de 6 à 16 % avec des estimations de 20% à 40 % de femmes avec une syphilis non traitée avant un décès périnatale (60). Bien qu'un test de dépistage existe, utilisable sur le terrain (61), et qu'une médication efficace (la pénicilline) ait été identifiée pour le traitement de la syphilis (62), cette dernière reste quand même ignorée en tant que maladie maternelle et périnatale dans bien des pays en voie de développement. Au Malawi, malgré la politique nationale, les programmes de dépistage prénatals réguliers ont été interrompus dans beaucoup d'hôpitaux de districts ruraux lorsqu'ils ne remplissaient pas les exigences du programme. Les buts de cette

analyse étaient de rechercher la fréquence de la syphilis parmi la population cible, de quantifier l'association entre la syphilis active et les résultats de la grossesse, et d'identifier les facteurs de risque de syphilis.

Sur les 3591 femmes VIH-, inscrites et testées, 130 (3,6 %) avaient des résultats sérologiques correspondant à la syphilis active (réactifs aux TSS/PRR avec un titre de ≥1:8 et un MHA-TP actif), et 2968 (82,7 %) étaient non réactives aux TSS/PRR et MHA-TP (Table 39).

Table 39. Les résultats de la sérologie syphilitique chez les femmes enceintes séronégatives au VIH en cas de naissance unique, PRPM, 1987-1990, (N = 3591)

RÉSULTAT SÉROLOGIQUE	INTERPRÉTATION	NOMBRE DE CAS	(POURCENTAGE)
TSS/PRR ET MHA-TP NON RÉACTIFS	ABSENCE D'ÉVIDENCE DE SYPHILIS	2968	82.7
TSS/PRR RÉACTIF ET MHA-TP NON RÉACTIF	POSITIVITÉ FAUSSE OU INFECTIONS AU STADE INITIAL	187	5.2
TSS/PRR NON RÉACTIF ET MHA-TP RÉACTIF	INFECTIONS ANCIENNES/RÉSOLUES	137	3.8
TSS/PRR RÉACTIF (<1:8) ET MHA-TP RÉACTIF	INFECTIONS ANCIENNES OU AU STADE INITIAL	169	4.7
TSS/PRR RÉACTIF (≥1:8) ET MHA-TP RÉACTIF	SYPHILIS ACTIVE	130	3.6

Dans un programme de dépistage de la syphilis prénatale approprié à un environnement à ressources limitées, un TSS ou PRR qualitatif sans essai de confirmation tel que MHA-TP serait utilisé pour identifier les femmes ayant besoin d'un traitement syphilitique. Sur la base des résultats de cette étude, entre 13 et 14 % des femmes auraient un résultat réactif qualitatif de TSS/PRR, et entre 25 et 30 % de ces femmes auraient très vraisemblablement une syphilis active. Les 70 à 75 % restant des femmes avec des résultats réactifs qualitatifs auraient soit un résultat positif faux, soit des infections syphilitiques en stade initial ou avancé/résolu. Des titres TSS en série n'étaient pas disponibles pour définir la distribution de ces trois catégories de sérologie réactive «non active», aussi le nombre potentiel de femmes non infectées comprises dans le groupe réactif identifié n'est pas connu.

Par rapport aux femmes sans syphilis, les femmes avec une syphilis active (TSS réactif avec un titre de ≥1:8 et MHA-TP réactif) étaient plus à risque d'avoir des enfants mort-nés, des enfants qui mourraient pendant la période néonatale, et même des enfants qui mourraient pendant la période post-natale (Table 40). Les femmes ayant une syphilis active étaient 11 fois plus à risque d'accoucher d'un bébé mort-né. Ce risque élevé associé avec la syphilis active couvre non seulement la période néonatale, mais également la période post-néonatale.

On a également repéré des associations significatives aux mauvais résultats de gestation, quoiqu'à des niveaux moindres, quand les femmes avec une réactivité TSS/PRR (essai sérologique qualitatif) étaient comparées avec celles ayant une non-réactivité TSS/PRR, (Table 40). L'association ne se prolongeait pas jusque dans la période post-néonatale.

Table 40. Les rapports de probabilité et les intervalles de confiance de 95 % pour la syphilis active et le TSS/PRR réactif comme facteurs de risque de résultats défavorables chez les femmes seronégatives VIH avec des naissances uniques, analyse à variables multiples, PRPM, 1987-1990.

RÉSULTAT	SYPHILIS ACTIVE			TSS/PRR RÉACTIF		
	RÉSULTAT/ RÉFÉRENT	SYPHILIS ACTIVE	RAPPORT DE PROBABILITÉ (IC 95%)	RÉSULTAT/ RÉFÉRENT	TSS RÉACTIF	RAPPORT DE PROBABILITÉ (IC 95%)
MORT-NÉ[A]	99/2885	.04	10.89 (6.61, 17.93)	119/3340	.13	4.11 (2.78, 6.08)
DÉCÈS INFANTILE[C]	135/2723	.03	4.86 (2.73, 8.66)	153/3148	.13	2.51 (1.69, 3.71)
DÉCÈS PÉRINATAL[B]	190/2768	.04	9.03 (5.88, 13.84)	215/3207	.13	3.40 (2.48, 4.66)
DÉCÈS POST-NÉONATAL[D]	272/2333	.03	2.24 (1.26, 3.99)	318/2666	.12	NON ASSOCIÉ

[A] GROUPE DE RÉFÉRENCE: FŒTUS NÉS VIVANTS CONNUS.
[B] GROUPE DE RÉFÉRENCE: FŒTUS NÉS VIVANTS TOUJOURS EN VIE AU 28E JOUR.
[C] GROUPE DE RÉFÉRENCE: FŒTUS NÉS VIVANTS TOUJOURS EN VIE AU 7E JOUR.
[D] GROUPE DE RÉFÉRENCE: FŒTUS NÉS VIVANTS TOUJOURS EN VIE AU 365E JOUR.
D'AUTRES VARIABLES EXAMINÉES DANS LE MODÈLE: LE TRAITEMENT PRÉNATAL RETARDÉ, L'ACCOUCHEMENT À DOMICILE, LA PREMIÈRE GROSSESSE, L'ÂGE DE LA MÈRE <18 ANS, UN BAS NIVEAU SOCIO-ÉCONOMIQUE, L'ANALPHABÉTISME, LE LIEU DE LA CLINIQUE, FUMEUSE, L'ABSORPTION D'ALCOOL, L'HÉMATOCRITE <21 À L'INSCRIPTION, LA DENSITÉ PÉRIPHÉRIQUE DU PARASITE P. FALCIPARUM >2000 À L'INSCRIPTION.

D'autres variables examinées dans le modèle: le traitement prénatal retardé, l'accouchement à domicile, la premiere grossesse, l'âge de la mère <18 ans, un bas niveau socio-économique, l'analphabétisme, le lieu de la clinique, fumeuse, l'absorption d'alcool, l'hématocrite <21 à l'inscription, la densité périphérique du parasite *P. falciparum* >2000 à l'inscription.

Les facteurs de risque dûs à la syphilis active

Parce que les femmes primipares n'ont pas eu l'opportunité d'avoir des résultats de grossesse bons ou mauvais, et parce que certains aspects des résultats de la grossesse comportent des facteurs de risque potentiel pour la syphilis active (par exemple, des antécédents d'accouchement de mort-nés), les caractéristiques maternelles ont été analysées séparément pour les femmes primipares et pour les femmes multipares (Table 41). Parmi les femmes primipares, les femmes ayant une syphilis active étaient deux fois plus susceptibles d'être illettrées que les femmes sans syphilis. Parmi les femmes multipares, les femmes ayant une syphilis active, étaient deux fois plus susceptibles d'avoir accouché à domicile ou d'avoir des antecédents de décès d'un enfant durant leurs grossesses antérieures, que les femmes sans syphilis. Les femmes multipares venant des deux cliniques desservant des zones urbaines étaient de deux à trois fois plus susceptibles d'avoir la syphilis active que celles qui s'étaient inscrites dans la clinique prénatale la plus rurale. Un historique d'antécédents de mort-nés durant des grossesses antérieures était un facteur de risque très important. Les caractéristiques suivantes n'étaient pas associées à la syphilis active chez les femmes primipares ou multipares:l'âge maternel, l'absorption d'alcool, la parité, le traitement prénatal tardif (initié moins de 60 jours avant l'accouchement), l'inscription à la clinique de Mangochi, l'hématocrite inférieur à 21 à l'inscription, le bas niveau socio-économique et les antécédents d'avortement spontané.

Table 41. Les rapports de probabilité et les intervalles de confiance de 95 % pour la syphilis active chez les femmes multipares seronégatives au VIH à gestation unique, analyses à variable unique et multiples , PRPM, 1987 1990.

	Femmes primipares Syphilis active = 34, Sans Syphilis = 1005			Femmes multipares Syphilis active = 96, Sans Syphilis = 1962		
Facteur de risque	Fréquence	A variable unique, rapport de probabilité (IC 95%)	& A variables multiples, rapport de probabilité (IC 95%)	Fréquence	A variable unique, rapport de probabilité (IC 95%)	A variables multiples, rapport de probabilité (IC 95%)
Age maternel <18	.45	0.64 (0.29, 1.42)	PS[A]	.03	0.36 (0.01, 2.17)[C]	PS[B]
Traitement prénatal retardé (<60 jours avant l'accouchement)	.28	1.59 (0.74, 3.39)	PS[A]	.29	1.17 (0.73, 1.86)	PS[A]
Accouchement à domicile	.36	0.83 (0.37, 1.83)	PS[A]	.43	1.57 (1.02,2.43)	1.9 (1.24,2.91)
Illettrée	.62	2.48 (1.04, 6.80)[C]	2.39 (1.03,5.56)	.75	1.75 (0.98, 3.16)	PS[A]
Bas niveau socio-économique	.66	1.10 (0.50, 2.45)	PS[A]	.70	1.44 (0.86, 2.42)	PS[A]
Anémie[D]	.04	0.88 (0.02, 5.62)[C]	PS[A]	.03	1.23 (0.24, 3.93)	PS[A]
Hôpital du district de Mangochi[E]	.62	1.10 (0.45, 2.75)	PS[A]	.24	1.06 (0.50, 2.23)	PS[A]
Clinique de Koche[E]	.28	1.43 (0.40, 4.85)	PS[A]	.28	2.56 (1.49, 4.38)	2.94 (1.80, 4.81)
Clinique de Mpondas[E]	.29	1.07 (0.24, 3.93)	PS[A]	.24	2.05 (1.12, 3.73)	2.23 (1.29,3.85)
Antécédents d'accouchement de mort-nés[F]				.07	3.39 (1.83, 6.04)	Non inclus dans le modèle[G]
Accouchement précédent - Mort-né[F]				.03	5.92 (2.91,11.32)[C]	7.84 (4.05,15.18)
Antécédents d'avortement[F]				.09	1.49 (0.75, 2.88)	PS[A]
Antécédents de décès infantiles[D]				.47	1.48 (0.96, 2.30)	Non inclus dans le modèle[G]
Accouchement précédent - Mort infantile[D]				.21	2.24 (1.34, 3.73)	2.05 (1.28,3.29)

[A] PS = pour le modèle à variables multiples, ces variables n'étaient pas significatives avec une valeur p < 0,05 après la prise en compte de l'analphabétisme et du tabagisme, et n'ont donc pas été inclus dans ce modèle.

[B] PS = pour le modèle à variables multiples, ces variables n'étaient pas significatives avec une valeur p < 0,05 après la prise en compte de l'accouchement à domicile, l'inscription à la clinique de Koche ou de Mangochi ou avec des antécédents de fœtus mort-nés ou de décès infantiles durant une grossesse préalable, et n'ont pas été inclus dans ce modèle.

[C] Intervalles de confiance exacts.

[D] Hématocrite <21 % à l'inscription.

[E] Clinique de référence = Clinique St Martins, Clinique de Malindi (le taux le plus bas de la syphilis active).

[F] Ces variables n'ont pas été comprises dans le modèle à variables multiples dans le cas des femmes primipares.

[G] Ces variables n'ont pas été comprises dans le modèle à variables multiples car les résultats d'accouchement précédents constituaient leur sous-ensemble.

Résumé des résultats et discussion

La syphilis durant la grossesse a un effet considérable sur la mortalité fœtale, néonatale et post-néonatale . Presque 1 sur 4 des mort-nés, 1 sur 9 des décès infantiles et 1 sur 25 des décès post-néonatals ont été attribués à l'infection syphilitique maternelle. Cette forte association entre les résultats sérologiques pour la syphilis et les mauvais résultats d'accouchement indiquent que les résultats sérologiques réactifs étaient très vraisemblablement dûs à une infection syphilitique vénérienne et non pas de Treponema.

La syphilis durant la grossesse a été reconnue en Afrique depuis plusieurs années comme un problème de santé publique, mais il n'y a pas vraiment de programmes qui ont été soutenus. Les cliniciens ont essayé d'identifier les femmes à risque, en limitant la sélection aux femmes dans les zones urbaines, ou aux femmes ayant des antécédents de mort-nés car ces critères étaient censés représenter des facteurs de risque. Sur la base de ces données, la présence de la syphilis active (3,6 %) dans la communauté de Mangochi démontre que l'infection syphilitique a pénétré dans les régions rurales et souligne que les programmes de détection de la syphilis ne devraient pas être limités aux zones urbaines. Bien que des antécédents de mort-nés immédiatement précédents constituent un facteur de risque important dans cette population, ils n'ont pas pu identifier les cas de syphilis active parmi les femmes enceintes pour la première fois et seulement chez 14 (15 %) des 96 femmes multipares. Les autres facteurs identifiés pour la syphilis active (l'analphabétisme, la situation de la clinique, l'accouchement à domicile et les antécédents de la dernière naissance étant un décès infantile), n'ont pas été très utiles pour le ciblage de femmes à plus grand risque. Un programme de dépistage universel utilisant un essai de repérage qualitatif réactif semble représenter l'option la plus appropriée, même avec le risque de sur-diagnostiquer la syphilis active chez 10 % de femmes. Parce que la technologie disponible n'est pas capable de différencier infections actives réelles par rapport aux infections positives fausses ou anciennes/résolues, et à cause de l'étroit rapport causal entre la syphilis d'une part et la mortalité périnatale et du nouveau-né de l'autre, l'avantage que représente un programme de dépistage universel compense le coût du traitement inutile.

L'identification et le traitement convenable immédiat des femmes avec des résultats sérologiques réactifs à leur première consultation prénatale en clinique prénatale, constitue l'élément clé d'un programme efficace d'intervention prénatale antisyphilitique. La disponibilité de tests rapides macroscopiques (carte PRR ou TRUST) rend cela possible. Les résultats de ces tests de dépistage seraient immédiatement disponibles, et les femmes avec des test réactifs pourraient être traitées dès leur première consultation. Beaucoup des problèmes de logistique associés au repérage des femmes avec des résultats réactifs seraient éliminés, et le traitement ne serait pas retardé jusqu'à leur prochaine visite en clinique, ni raté.

D. LA MORTALITÉ INFANTILE

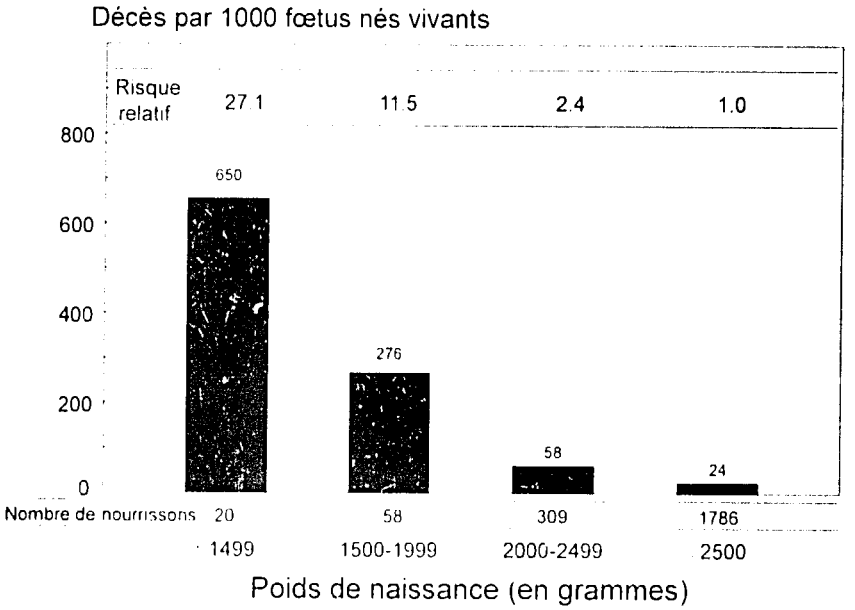
Pendant la période néonatale, 181 enfants sont morts, soit un taux de mortalité infantile (TMI, décès dans la période néonatale pour 1000 fœtus nés vivants) de 48,7 décès par 1000 fœtus nés vivants.

Le poids de naissance et l'âge de la gestation

Le poids de naissance était un indicateur important de la survie néonatale. Le risque de mortalité durant la période néonatale augmente en fonction de la diminution du poids de naissance. Par rapport aux bébés avec un poids de naissance normal, ceux dont le poids appartenait à des catégories successivement inférieures de 2000-2499 g, de 1500-1999 g, et en dessous de 1500 g

étaient, respectivement, à risques de mortalité néonatale 2,4, 11,5 et 27,1 fois plus élevés (Figure 29).

Figure 29. Les taux de mortalité infantile par catégories de poids de naissance, parmi les enfants nés des femmes participant à l'étude PRPM, 1987-1990.



Le FPN a été identifié chez 17,9 % des bébés nés des femmes participant à l'étude.[10] Dans cette population, l'incidence du FPN pré-terme et du RCI-FPN comportait des risques très différents pour la mortalité infantile. Le TMI était de 192 pour les bébés FPN pré-terme et 51 pour les bébés RCI-FPN, par rapport à 23 pour ceux avec un poids de naissance normal. Ainsi, le risque de mortalité infantile est 2,2 fois plus élevé pour les bebés RCI-FPN et 8,3 fois plus élevé pour les bébés FPN avant-terme que pour les bébés dont le poids de naissance était normal (Table 42). Parmi les 87 décès néonatals, 53 % appartenaient aux bébés FPN, et parmi 46 décès de bébés FPN, 76 % étaient des bébés FPN avant-terme.

Table 42. Les taux de mortalité néonatals des bébés prématurés, RCI et au poids de naissance normal, PRPM, 1987-1990.

	NOMBRE DE FŒTUS AGESTATION UNIQUE NÉS VIVANTS*	DÉCÈS DURANT LA PÉRIODE NÉONATALE	TMI	RAPPORT DE RISQUE
PRÉMATURÉS	182	35	192	8.3
RCI	215	11	51	2.2
POIDS DE NAISSANCE NORMAL	1780	41	23	1.0
TOTAL	2177	87	40	1.7

* ENFANTS DONT LE POIDS DE NAISSANCE, L'ÂGE DE GESTATION ET LE SUIVI DURANT LA PÉRIODE NÉONATALE SONT CONNUS.

10 Ce chiffre est plus elevé que le taux du FPN de 16,6% cité (section VI.E.) pour les bébés nés des femmes qui ont reçu toutes les médications antipaludéennes et avaient participé à l'étude depuis au moins six semaines lors de l'accouchement.

L'infection paludéenne durant la grossesse en tant que risque relatif à la mortalité infantile

Les taux de mortalité néonatale étaient plus élevés parmi les enfants nés des femmes ayant une infection paludéenne placentaire au cordonale par rapport à celles sans cette exposition.Les TMI étaient de 51 par 1000, pour les enfants nés de femmes ayant une infection paludéenne du placenta et de 38 par 1000, pour les enfants nés de femmes non infectées; les TMI étaient de 59 par 1000, pour les enfants avec une parasitémie du cordon ombilical, et de 40 par 1000, pour les enfants sans parasitémie du sang du cordon ombilical. Cependant ces différences n'étaient pas significatives.[11]

Résumé des résultats :

Le taux de mortalité néonatale des bébés nés des femmes participant à l'étude était de 48,7 par 1000 fœtus nés vivants. Le FPN et la prématurité étaient les indicateurs les plus importants de la mortalité néonatale. Les bébés FPN avant-terme étaient à risque 8,3 fois plus élevé de mortalité que les bébés dont le poids de naissance était normal.

L'infection paludéenne de la mère, de son placenta, ou du cordon ombilical de l'enfant n'était pas associée de façon significative au risque accru de décès néonatale. Toutefois, l'étude n'avait pas la force suffisante pour évaluer ces caractéristiques en tant que facteurs de risque.

E. LE TÉTANOS NÉONATAL

On estime que le tetanos neonatal, dû au bacille anaérobie sporogène, *Clostridium tetani*, est une cause de mortalité significative durant la période néonatale. Les néonatals sont généralement infectés soit quand le cordon ombilical est coupé avec un instrument contaminé ou quand le pansement placé sur l'ombilic est contaminé avec le bacille ou des spores (63). La période d'incubation va de 3 à 21 jours, et les symptômes sont causés par une neurotoxine dégagée par la bactérie ou ses spores dans un environnement comportant une basse pression d'oxygène. Typiquement, les symptômes se manifestent durant la première ou la deuxième semaine de vie et durent de 3 à 7 jours. Soixante à soixante dix pour cent des decès se produisent durant les dix premiers jours à partir de l'apparition des symptômes. Le taux de décès est très élevé et peut dépasser 80 % pour les cas dont les périodes d'incubation sont courtes.

La définition clinique de l'OMS pour le décès par tétanos néonatal emploie les critères suivants:décès entre le troisième et le trentième jour de vie; l'allaitement au sein normal et pleurs à la naissance, ainsi que durant les deux jours suivant l'accouchement, suivis de l'incapacité de téter à l'apparition de la maladie; de spasmes généralisés, de raideur et de trismes avant la mort (64).

11 L'échantillonage de l'étude a été établi pour pouvoir examiner le poids de naissance en tant que résultat; les enquêteurs ont reconnu que cet échantillonage ne permettrait pas une possibilité adéquate pour détecter des différences significatives de taux de mortalité parmi les femmes avec ou sans parasitémie périphérique, placentaire, ou

Les décès durant les 30 premiers jours de vie

Il y a eu 184 décès durant la période entre l'accouchement et les 30 premiers jours de vie après l'accouchement, parmi les 3716 fœtus nés vivants à gestation unique dont le statut au 30e jour est connu, (51 fœtus nés vivants étaient perdus de vue durant la période de contrôle avant le 30e jour). Ce qui donne un taux de mortalité de «30 jours» de 50 par 1000 fœtus nés vivants. Sur les 184 décès, 60 (33 %) ont eu lieu durant les deux premiers jours de vie, une période qui n'est pas compatible avec le tétanos néonatal (Table 43), ce qui nous donne 124 décès (67 %) qui se sont produits durant une période de temps compatible avec le tétanos néonatal (décès entre le 3e et le 30e jour). Sur ces 124 décès, on possède des renseignements sur les symptômes finals pour 112 cas (90 %).

Table 43. Les décès parmi les gestations uniques du jour de naissance au trentième jour, PRPM, 1987-1990.

	TOUS LES FŒTUS NÉS VIVANTS À GESTATION UNIQUE	DÉCÈS IDENTIFIÉ PAR LA FAMILLE COMME DÛ AU TÉTANOS
DÉCÈS ENTRE LE JOUR DE NAISSANCE ET LE 30E JOUR	184	44
DÉCÈS LORS DES 2 PREMIERS JOURS DE VIE	60	8
DÉCÈS ENTRE LE 3E ET LE 30E JOUR	124	36
RENSEIGNEMENTS SUR LES SYMPTÔMES	112	36
DÉFINITION REMPLISSANT LES CONDITIONS DU CAS DONNÉ PAR L'OMS	15	7

L'identification du tétanos néonatal selon la définition du cas établie par l'OMS

Les données recueillies pour la définition du cas selon l'OMS étaient:le décès entre le 3e et le 30e jour, et la capacité de bien téter le sein à la naissance, suivie de l'incapacité de téter ou de pleurer à l'apparition de la maladie (ce qui sert à décrire le trisme). Quinze (13 %) des 112 décès pour lesquels il existe des données symptomatiques sont conformes à ces critères; le taux estimé de mortalité par tétanos néonatal était de 4,1 par 1000 fœtus nés vivants. La durée de la maladie de ces 15 enfants a été de 1 à 10 jours avec une durée moyenne de 3,0 jours (é.s. ± 2,42 jours).

Les symptômes signalés et le tétanos néonatal

Les mères ou d'autres membres de la famille ont identifié le tétanos néonatal, comme cause de décès pour 44 enfants. Les décès survenus entre le 3º et le 30º jour, durée de temps définie pour le tétanos néonatal, étaient de 36 (82%). Sur les quinze nouveaux-nés qui étaient conformes à la définition de cas selon l'OMS, 7 (47%), ont été identifiés comme des décès dûs au tétanos par les mères et les parents.

Lorsqu'on a interrogé les mères au début en leur posant des questions sur les causes du décès, on nous a rapporté que 3 (8 %) des 36 enfants décédés entre le 3e et le 30e jour avaient montré des problèmes depuis leur naissance (nés froids, nés en mauvaise santé, ictérique depuis la naissance), antécédents qui ne sont pas compatibles avec le tétanos néonatal. Sur les 33 naissances restantes, on a rapporté que 15 (45 %) avaient également des nombrils infectés où le pus suintait; 14 (42 %) comme ayant des tics, spasmes ou convulsions; et 6 (18 %) comme ayant bien été le sein à la naissance avant d'en devenir incapable et ne pouvant plus pleurer ni téter durant la maladie. Quatorze (42 %) des mères et parents ont spontanément inclus le tétanos néonatal dans leur

réponse. La durée de la maladie était entre 0 et 21 jours avec une moyenne de 4,33 jours (é.s.± 4,24) pour ces 33 enfants.

L'état d'immunisation

Les renseignements sur l'immunisation contre le tétanos sont surtout disponibles pour les nouveaux-nés accouchés dans la clinique. Puisque les femmes suivies dans le PRPM étaient sélectionnées par le système des cliniques prénatales, toutes auraient dû recevoir au moins une vaccination. Parmi les 2252 femmes comportant des antécédents de vaccination, 2088 (93 %) ont signalé avoir reçu au moins une vaccination contre le tétanos durant leur grossesse, et 1693 (75 %) ont signalé en avoir reçu deux ou plus. Les sept enfants décédés répondant à la définition du cas par l'OMS avec un état de vaccination connu, avaient tous reçu au moins une immunisation contre le tétanos, et 5 (71 %) en avaient reçu au moins deux. Comparées avec les femmes dont les nouveaux-nés sont morts bien après la période néonatale (>45 jours après l'accouchement), celles dont les nourrissons sont décédés entre le 3e et le 30e jour avaient des taux inférieurs d'immunisation contre le tétanos (Table 44). Il n'existe pas d'association apparente entre le manque de vaccination contre le tétanos néonatal et les décès entre le 3e et le 30e jour quand on les compare aux décès durant les deux premiers jours de vie ou à tous les fœtus nés vivants à gestation unique.

Table 44. L'historique de l'immunisation par anatoxine tétanique en tant que facteur de risque de décès, PRPM, 1987-1990.

Période de décès	Nombre	Pas de vaccination enregistrée Nombre (%)	Rapport de probabilité et valeur P*
Fœtus né vivant ayant survécu	2121	149 (7.0)	Référence
Décès 1 à 2 jours après l'accouchement	32	4 (12.5)	1.89 P=0.28
Décès de 3 à 30 jours après l'accouchement	52	7 (13.5)	2.06 P=0.09
Décès de plus de 45 jours après l'accouchement	289	14 (4.8)	0.67 P=0.17

* Valeur P déterminée avec le test exact de Fisher ou le test Chi-carré.

L'accouchement à domicile en tant que facteur de risque de tétanos néonatal

Quarante-et-un pour cent (1539) sur les 3752 femmes du PRPM ayant accouché d'un fœtus né vivant à gestation unique ont accouché à domicile. Sur les 112 enfants qui sont décédés entre le 3e et le 30e jour, 58 (52%) sont nés à domicile, comparé à 36 % des 59 enfants qui sont décédés le 1e ou le 2e jour, et à 45 % des 546 décès intervenus après le 45e jour. Sur les 15 enfants qui étaient conformes à la définition de cas du tétanos néonatal de l'OMS, 7 (47 %) sont nés à domicile (Table 45). En comparaison avec le risque de décès des enfants nés dans les centres de santé, le risque de décès pour les enfants nés à domicile était sensiblement élevé pour la période allant du 3e au 30e jour mais pas pour les autres périodes de temps.[12]

12 Une analyse plus approfondie des données suggère que les taux inférieurs de mortalité dans les trois premiers jours de vie chez les enfants nés à domicile peuvent être dûs à des rapports plus fréquents de mort-nés nés à domicile. Donc, la mortalité périnatale est plus élevée chez les enfants nés à domicile et quelques uns d'entre eux, morts dans les trois premiers jours de vie, ont pu être rapportés comme mort-nés.

Table 45. L'accouchement à domicile comme facteur de risque de mortalité infantile, PRPM, 1987-1990.

	LIEU D'ACCOUCHEMENT		RAPPORT DE PROBABILITÉ
	DOMICILE	CLINIQUE	(INTERVALLE DE CONFIANCE DE 95%)
NAISSANCE UNIQUE FOETUS VIVANT	1539	2213	RÉFÉRENCE
DÉCÈS : 0-2 JOURS	21	38	0.79 (0.45, 1.40)
DÉCÈS : 3-30 JOURS	58	54	1.54 (1.04, 2.29)
DÉCÈS > 45 JOURS	246	300	1.18 (0.98, 1.42)
DÉFINITION DE CAS DE L'OMS DU TÉTANOS NÉONATAL	7	8	1.26 (0.41, 3.82)

Résumé des résultats et discussion:

L'évaluation de 9 % de morts dues au tétanos néonatal, (selon la définition de cas de l'OMS) est bien inférieure à l'évaluation de 41 % obtenue d'un échantillonnage en groupes choisis au hasard réalisé conjointement par l'équipe du gouvernement de Malawi et les organismes «Save the Children», l'OMS, DANIDA, au Malawi en 1983 (65), et peut refléter l'impact du programme de vaccination contre le tétanos mis en place à la suite de l'étude de 1983. La grande couverture vaccinale contre le tétanos signalée, et l'association significative du manque d'immunisation contre le tétanos aux décès à l'âge de 3-30 jours (comparés aux décès >45 jours), soutiennent également cette conclusion. Sur les décès conformes à la définition de cas de tétanos néonatal de l'OMS, 71% des nouveaux-nés sont nés de mères ayant reçu au moins une immunisation. Cette donnée indique un besoin d'évaluer l'efficacité de la chaîne du froid, l'efficacité du vaccin et la synchronisation des immunisations. De plus, les antécédents utilisés pour estimer la couverture vaccinale des femmes participant à l'étude PRPM sont basés sur ceux des femmes qui ont accouché dans les cliniques et ainsi pourraient surestimer le pourcentage de toutes les femmes enceintes protégées.

La distribution presque égale des décès conformes à la définition de cas de tétanos de l'OMS, parmi les accouchements à domicile et à l'hôpital, est troublante. La plupart des nourrissons ont été renvoyés chez eux entre 24 et 48 heures après un accouchement en clinique, ainsi l'infection pourrait se produire chez les enfants nés en clinique à cause de l'application de pansements contaminés après le départ. Cependant, des usages non hygiéniques lors de l'accouchement à n'importe quel site pourraient être sources d'infection de tétanos néonatal. Des équipements et fournitures adéquats, ainsi que des procédures de désinfection et de stérilisation convenables, sont importants, que l'accouchement ait lieu à domicile ou dans une clinique.

Il est difficile d'attribuer une cause de décès durant la période néonatale. Les nouveau-nés ne témoignent pas toujours des signes classiques de maladies, et l'ensemble de maladies respiratoires, d'hypothermie, hypoglycémie et état septique partagent les mêmes symptômes. Le tétanos néonatal et l'état septique sont tous les deux le résultat de pauvres conditions hygiéniques à l'accouchement. Plusieurs auteurs (63, 64, 66, 67) ont recommandé des conditions améliorées à l'accouchement et l'immunisation contre le tétanos comme des mesures de contrôle. L'Organisation mondiale de la santé recommande actuellement l'expansion des programmes d'immunisation contre le tétanos dans les cliniques prénatales, à des programmes visant à immuniser toutes les femmes en âge de concevoir (63).

F. MORTALITÉ INFANTILE POST-NÉONATALE

Un total de 392 enfants sont décédés durant la période post-néonatale soit un taux de mortalité post-néonatale (TMPN = décès dans la période de temps postnéonatale par 1000 fœtus nés vivants) de 111,3 décès.

Le poids de naissance et l'âge de la gestation

Le poids de naissance est resté un indicateur important de la mortalité post-néonatale, Table 46.

Table 46. Les taux de mortalité post-néonatale spécifiques au poids de naissance parmi les gestations uniques, PRPM, 1987-1990.

Catégorie de poids de naissance	Fœtus nés vivants	Décès néonatals (perdus de vue durant la période de contrôle néonatale)	Survivants néonatals	Décès post-néonatals (perdus de vue durant la période de contrôle post-néonatale)	Fœtus nés vivants : données connues au 365e jour	Taux de mortalité post-néonatale*	Risque de mortalité post-néonatale parmi les survivants néonatals: données connues au 365e jour
< 1500	20	13 (0)	7	2 (1)	19	105	.333 (2/6)
1500-1999	58	16 (0)	42	9 (3)	55	164	.231 (9/39)
2000-2499	316	18 (7)	291	37 (13)	296	125	.133 (37/278)
≥ 2500	1810	42 (24)	1744	173 (107)	1679	103	.106 (173/1637)
Total : poids de naissance connu	2204	89 (31)	2084	221 (124)	2049	108	.113 (221/1960)
Poids de naissance inconnu	1563	92 (20)	1451	171 (71)	1472	116	.124 (171/1380)

* Taux de mortalité post-néonatale (TMPN) = nombre de décès du 28e au 365e jour par 1000 fœtus nés vivants dont les données au 365e jour sont connues; noter que le TMPN est bas pour la catégorie du poids de naissance extrêmement bas (<1500 g) dû au fait que 68 % des bébés de cette catégorie sont décédés durant la période néonatale.

Dans l'ensemble, il y avait un risque 1,45 fois (p = 0,03) plus élevé de mort durant la période post-néonatale chez les bébés FPN que chez les bébés dont le poids de naissance était normal. Il n'y avait pas de différences significatives dans le TMPN entre les enfants prématurés (TMPN = 127) et les enfants RCI[13] (TMPN = 137). Parmi les 220 décès post-néonatals chez des bébés dont le poids de naissance et l'âge de gestation sont connus, 50 (22,7 %) étaient des bébés FPN; 22 (10 %) étaient des nourrissons prématurés et 28 (12,7 %) étaient des nourrissons RCI (Table 47).

13 Les taux ont été calculés après l'exclusion des sujets perdus de vue durant la période de suivi post-néonatale.

Table 47. Les taux de mortalité post-néonatale chez les bébés prématurés, RCI et au poids normal à la naissance, PRPM, 1987-1990.

	NOMBRE DE FŒTUS À GESTATION UNIQUE, NÉS VIVANTS AVEC CONTRÔLE^	DÉCÈS DURANT LA PÉRIODE POST-NÉONATALE	MORTALITÉ POST-NÉONATALE DURANT L'INTERVALLE[B]	RAPPORT DE RISQUE
PRÉMATURÉ	138	22	159	1.53
RCI	194	28	144	1.38
POIDS NORMAL À LA NAISSANCE	1633	170	104	1.00
TOTAL	1965	220	112	

^ LES NOURRISSONS DONT LE POIDS DE NAISSANCE, L'ÂGE DE GESTATION, LA SURVIE DURANT LA PÉRIODE NÉONATALE ET LE CONTRÔLE À TRAVERS LA PÉRIODE POST-NÉONATALE SONT CONNUS.

[B] LE DÉNOMINATEUR REPRÉSENTE LES SURVIVANTS DE LA PÉRIODE NÉONATALE; DONC, CE N'EST PAS UN TAUX DE MORTALITÉ POST-NÉONATALE RÉEL (PAR 1000 FŒTUS NÉS VIVANTS). LES TAUX MENTIONNÉS DANS LE TEXTE SONT POUR LES PRÉMATURÉS ET RCI, RESPECTIVEMENT 127 ET 137.

Résumé des résultats:

Le TMI post-néonatale était de 111,3 décès par 1000 fœtus nés vivants. Le poids de naissance est resté l'indicateur le plus important de mortalité infantile post-néonatale. Les taux de mortalité infantile post-néonatale n'étaient pas différents de façon significative, parmi les enfants FPN prématurés par rapport aux enfants RCI-FPN. Malgré l'importance du risque de FPN, 77 % des décès durant la période post-néonatale ont frappé les bébés dont le poids de naissance était normal.

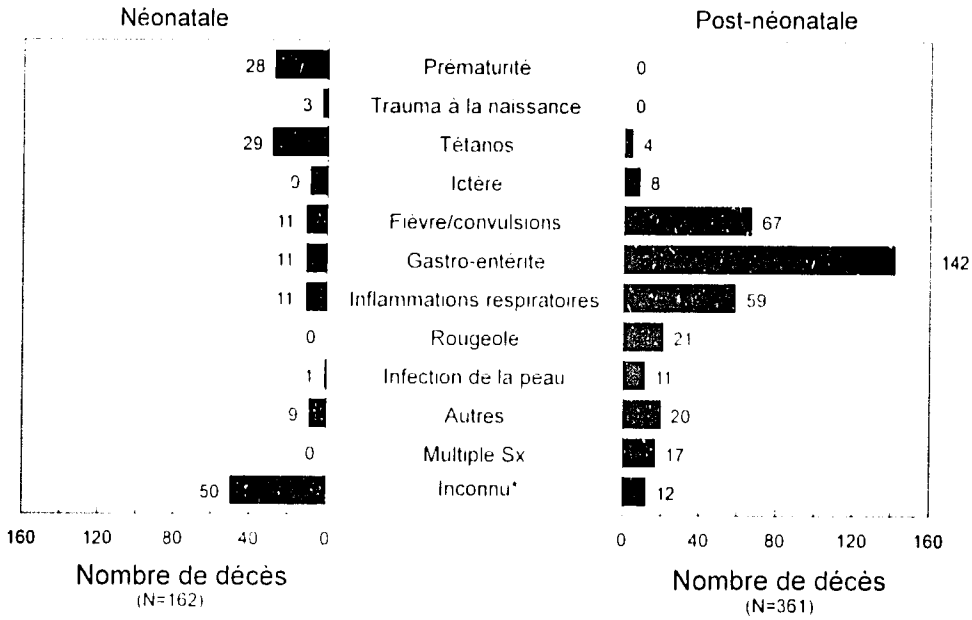
G. LA MORTALITÉ INFANTILE

Parmi les enfants nés des femmes participant à l'étude, 573 sont morts durant leur première année pour donner un TMI brut de 162,7 par 1000 fœtus nés vivants. Les facteurs associés à la mortalité infantile et post-néonatale ont été décrits auparavant; cette section examine la mortalité spécifique une cause et certaines caractéristiques de mortalité infantile.

La mortalité spécifique à une cause durant les périodes néonatales et post-néonatales.

L'information sur la cause de décès était disponible pour 162 (90 %) décès infantiles et 362 (92 %) décès post-néonatals. La cause de mort la plus rapportée durant la période néonatale était la septicité et le tétanos; cependant, beaucoup de décès étaient notés dûs à une raison inconnue, à cause du décès de l'enfant très tôt après l'accouchement (souvent dans les 3 jours après l'accouchement) et le manque de symptômes spécifiques qui pourraient signaler une cause précise. Durant la période post-néonatale, la diarrhée, la fièvre et les maladies respiratoires étaient les trois causes les plus fréquentes notées, et ensemble, elles comptaient pour plus de 75 % des décès durant cet intervalle. La Figure 30 montre la différence dans les raisons du décès par catégories d'âge. La mort associée à la diarrhée était la cause de décès la plus courante après la période néonatale, elle a atteint son point culminant dans le groupe des 7-12 mois. La proportion des décès dûs à la fièvre et à la rougeole a augmenté en fonction de l'âge jusqu'à la deuxième année de vie. Par conséquent, les causes proportionnelles de mortalité ont considérablement changé durant les deux premières années d'enfance.

Figure 30. La mortalité spécifique à une cause durant la période néonatale et post-néonatale parmi la cohorte d'enfants nés des femmes participant à l'étude PRPM, 1987-1990.



* Les décès infantiles inconnus étaient parmi les accouchements à domicile

Bien que la technique d'interrogation post-mortem pour déterminer les symptômes de maladie précédant la mort ait été utilisée par une diversité de chercheurs pour déterminer la cause de la maladie, la technique a des limites. Les décès durant la période néonatale, surtout la période post-néonatale initiale, étaient souvent difficiles à catégoriser à cause du manque de symptômes unique ou spécifiques avant le décès. De plus, il a été constaté que l'anémie était relativement répandue dans la population et on sait qu'elle est associée à une proportion importante de la mortalité chez les enfants hospitalisés dans cette région. Cependant, l'anémie n'était pas souvent diagnostiquée ni mentionnée comme une cause de décès ni par les parents ni par les tuteurs à cause de l'absence de signes cliniques clairs et de symptômes associés à l'anémie. Par conséquent, l'interrogation post-mortem peut être utile pour des conditions facilement reconnaissables et bien comprises, mais est moins évidente pour les décès néonatals (à l'exception de l'état septique et du tétanos néonatal) et pour certaines autres conditions des périodes post-néonatale ou de l'enfance (par exemple, l'anémie).

La durée de la maladie avant le décès

Des données sur la durée de la maladie précédant la mort ont été obtenues pour 705 décès (556 décès infantiles et 149 décès d'enfants). Selon le parent ou le soignant, 493 (69,9 %) des décès se sont produits dans les sept jours suivants l'apparition de la maladie. De cet effectif, 38,3 % sont décédés durant les trois premiers jours de maladie, 31,6 % sont décédés entre le 4e et le 7e jour de maladie, et seulement 45 (6,4 %) des décès sont survenus après plus d'un mois de maladie (Figure 31 et Table 48).

Figure 31. La durée des maladies avant la mort parmi les nourrissons, PRPM, 1987-1990.

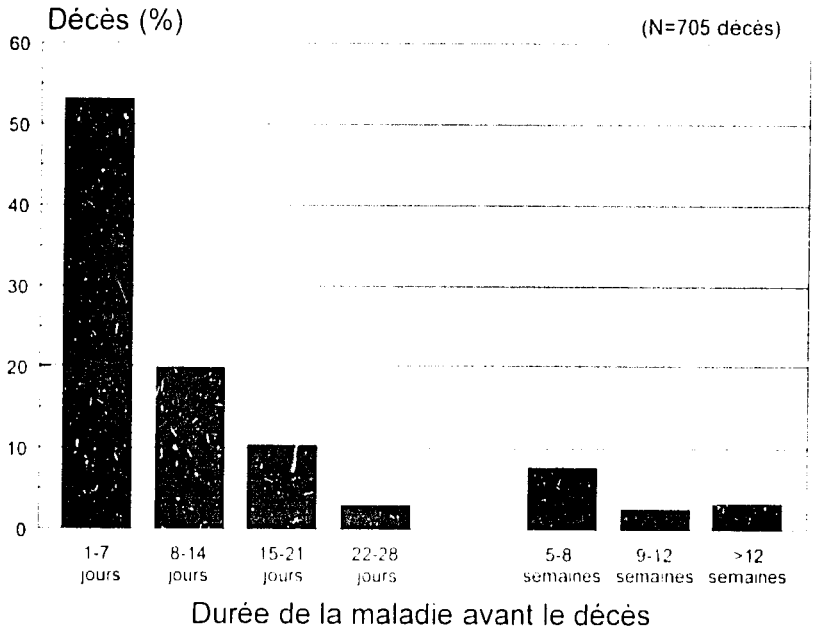


Table 48. La durée de la maladie menant à la mort suivant les causes de décès signalées, PRPM, 1987-1990.

Cause de décès rapportée	Nombre de décès	Durée de la maladie en jours Moyenne (E.S.)
Respiratoire	76	10.9 (14.1)
Anémie	22	20.3 (17.4)
Fièvre	125	8.4 (16.0)
Gastro-intestinal	215	12.4 (18.9)
Ictère	16	10.6 (15.6)
Malnutrition	31	44.7 (36.9)
Rougeole	73	15.8 (15.3)
Septicité/Tétanos néonatal	31	4.1 (3.0)
Néonatale - Autre	68	1.7 (2.1)
Autre	28	11.8 (20.4)
Inconnue	40	3.3 (9.5)

Les renseignements sur la durée de la maladie précédant le décès correspondaient aux connaissances générales de ces maladies et aux conditions de la population. Les décès attribués à la malnutrition, l'anémie et la rougeole étaient signalés comme étant de longue durée, tandis que ceux attribués à la septicité ou au tétanos néonatal étaient de courte durée. Les décès de causes inconnues étaient associés avec des maladies de très courte durée; beaucoup d'entre eux étaient des décès néonatals du début. Les décès associés aux symptômes gastro-intestinaux, respiratoires ou fébriles, étaient précédés par des maladies de 8-12 jours en moyenne.

Le lieu du décès

Dans l'ensemble, 34,2 % des décès se sont produits dans une clinique, et le reste à domicile. Parmi les décès durant la période néonatale, 47,3 % se sont produits dans les cliniques. Seulement 30,1 % des décès d'enfants plus âgés ont eu lieu dans les cliniques. Plus de 65 % des décès dûs à une maladie respiratoire, à la fièvre, à la gastro entérite, à la rougeole et à un état septique se sont produits hors des centres de santé. Donc, dans cet environnement et sous ces conditions, le reportage d'un décès d'enfant dans un établissement indique qu'il y a eu deux autres décès dûs à la même condition dans la communauté. C'est seulement dans le cas des décès néonatals et des décès attribués à l'anémie qu'une plus grande proportion s'est produite dans un centre de santé, sans doute parce que beaucoup de décès néonatals ont eu lieu dans les premiers jours de vie (avant la sortie pour les bébés nés à l'hôpital) et que l'anémie était un diagnostic qui n'était pas souvent indiqué par les parents à moins que l'enfant n'ait été admis dans un centre, et diagnostiqué comme avant de l'anémie par un agent de santé.

L'effet du poids de naissance sur la cause du décès

Comme noté ci dessus, le poids de naissance constituait un déterminant important de décès, à la fois dans les périodes néonatale et post néonatale. À cause du grand nombre de causes inconnues de décès durant la période néonatale, nous avons examiné le rôle du poids de naissance sur la mortalité spécifique à une cause, durant la période post néonatale (Table 49). Les taux de mortalité associés à la diarrhée, à la fièvre, à la malnutrition étaient presque 1,5 à 2 fois plus élevés parmi les enfants FPN que chez ceux dont le poids de naissance était normal;ces causes ont compté pour 34 (77 %) des 44 décès post néonatals des enfants avec un FPN. Les décès post néonatals attribués à une maladie respiratoire étaient plus répandus chez les enfants dont le poids de naissance était normal. Les taux de mortalité spécifiques à une cause, chez les enfants avec un poids de naissance inconnu (représentant les bébés nés à domicile), tombaient en règle générale entre les taux repérés pour les enfants normaux et les enfants FPN, à l'exception des décès dûs à la rougeole, deux fois plus fréquents chez les enfants nés à domicile, et représentaient 13,6 % des décès.

Table 49. Les taux de mortalité spécifiques à la maladie et au poids de naissance durant la période post néonatale, exprimés au rapport de x/1000 fœtus nés vivants (nombre total des décès par catégorie), PRPM, 1987 1990

	POIDS DE NAISSANCE INCONNU	TRÈS BAS (<1500 G)	BAS (1500-2499 G)	NORMAL (≥2500 G)
LE NOMBRE TOTAL DE FŒTUS NÉS VIVANTS PAR CATÉGORIE :	1439	[illegible]	346	1650
INFECTION DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE	13.4 (19)	53 (1)	5.8 (2)	20 (33)
ANÉMIE	3.5 (5)	0	2.9 (1)	7.3 (12)
ASSOCIÉ À LA FIÈVRE	21.5 (31)	0	31.8 (11)	16.4 (27)
GI/DIARRHÉE	47.3 (60)	53 (1)	57.8 (20)	37.6 (62)
ICTÈRE	1.4 (2)	0	0	2.4 (4)
MALNUTRITION	4.2 (6)	0	8.7 (3)	3 (5)
ROUGEOLE	14.6 (21)	0	8.7 (3)	7.9 (13)
SEPTICITÉ/TÉTANOS NÉONATAL	1.4 (2)	0	2.9 (1)	0

Résumé des résultats

Le taux de mortalité infantile était de 162,7 par 1000 fœtus nés vivants. Les maladies diarrhéiques, fébriles, respiratoires, ainsi que la rougeole étaient celles auxquelles on attribuait la plupart des décès infantiles. Les décès associés à une maladie respiratoire étaient les plus répandus dans la tranche d'âge de 2 à 6 mois. Les décès associés à de la diarrhée culminaient dans le groupe âgé de 7 - 12 mois. Les décès associés à une maladie fébrile et à la rougeole devenaient plus fréquents avec l'âge jusqu'à la deuxième année de vie. Les données locales sur le décès parmi les enfants hospitalisés suggèrent que la mort due à l'anémie est sous-estimée lorsqu'on utilise l'interrogation post-mortem de la famille.

Environ 70 % des maladies provoquant la mort ont duré moins d'une semaine. Les décès associés à la malnutrition et à l'anémie avaient tendance à avoir des symptômes qui duraient trois semaines ou plus.

Dans cet environnement, approximativement 35 % des décès se produisent dans une clinique et le reste, à domicile.

Le FPN était un facteur de risque de mortalité tout au long de la période infantile.

H. LA MORTALITÉ DURANT LA DEUXIÈME ANNÉE

Un total de 142 enfants sont décédés durant leur seconde année de vie; une estimation brute de la mortalité durant la seconde année est de 76,9/1000 fœtus nés vivants. Cependant, cette évaluation est problématique; un grand nombre d'enfants n'ont pas été suivis durant toute leur seconde année de vie, ainsi une haute proportion de cas perdus de vue durant la période de contrôle pourrait conduire à des imprécisions dans cette estimation brute.

La mortalité spécifique à une cause durant la seconde année de vie: Sur la base de l'interrogation post-mortem de la famille, la maladie diarrhéique (30 %), la maladie fébrile (24 %), la rougeole (21 %), la maladie respiratoire (8 %) et la malnutrition (8 %) était les causes principales de décès les plus souvent signalées durant la seconde année de vie. La mortalité associée au VIH est décrite à la section suivante.

La durée des maladies avant la mort: La durée moyenne des maladies avant la mort était de 18 jours et 58 % des maladies ont duré < 7 jours, avant le décès de l'enfant. Les maladies fébriles étaient associées à la durée la plus courte avant la mort; 55 % des enfants mourant d'une maladie caractérisée essentiellement par de la fièvre sont décédés dans les trois jours suivant l'apparition des symptômes. La durée moyenne de la maladie avant la mort était la plus longue pour les décès dûs à la malnutrition (60 jours) et à l'anémie (45 jours).

L'effet du poids de naissance sur la cause du décès: Parmi les 91 enfants dont le poids de naissance est connu qui sont morts après la période infantile, 20 (22 %) avaient un FPN. Les enfants FPN représentaient environ 40 % des décès respiratoires, 33 % des décès dûs à la malnutrition et 29 % des décès associés à la fièvre dans la deuxième année de vie. Parmi les 40 décès attribués à des causes respiratoires, à la malnutrition ou à la fièvre, 13 (33 %) étaient parmi des enfants FPN. Sur les 51 enfants morts pour d'autres raisons, 7 (16%) étaient des enfants FPN ($p = 0,03$).

I. L'EFFET DU VIH MATERNEL SUR L'ACCOUCHEMENT ET SUR LA SURVIE DE L'ENFANT

Les antécédents défavorables reproductifs: On a interrogé les femmes sur toutes leurs grossesses précédentes ainsi que sur tous les résultats défavorables de ces accouchements. Par rapport aux femmes VIH-, les femmes VIH+ étaient plus à risque d'avoir eu un avortement au second trimestre, ou un mort-né, (4,8 % contre 8,5 %, RP = 1,66 [IC = 1,04-2,63]). Les décès infantiles ou dans l'enfance étaient aussi fréquents chez les femmes VIH+ et VIH-.

Le poids de naissance: Le poids de naissance des bébés nés des femmes VIH+ était sensiblement inférieur à celui des bébés nés des femmes VIH-. Parce que de nombreux facteurs peuvent contribuer au FPN dans la population (par exemple, la parité, l'état alimentaire de la mère, le paludisme), l'effet du VIH sur le poids de naissance a été examiné dans le cas d'un modèle à variables multiples. Dans ce modèle à variables multiples, le FPN était commun chez les bébés nés des femmes VIH+ que chez les bébés nés des femmes VIH- (RP = 2,62, IC 95 % = 1,47, 4,08).[14] L'effet du VIH sur le poids de naissance semble être principalement dû à l'augmentation de la prématurité chez les bébés nés des femmes VIH+.

Le perte du fœtus: Un total de 3987 femmes ont été inscrites à la première consultation prénatale en clinique prénatale, et suivies durant toute leur grossesse jusqu'à l'accouchement. Parmi ces femmes, 202 (5,1 %) ont souffert un décès du fœtus au deuxième ou au troisième trimestre. L'effet de l'infection VIH sur la perte fœtale (c.à.d. avortement au deuxième trimestre, mort-né récent, et mort-né macéré) a été étudié. Dans l'ensemble, les femmes VIH+ (6,1%) étaient plus à risque de subir une perte fœtale que les femmes VIH- (4,8 %), RP = 1,3, IC 95 % = 0,76, 2,19). Toutefois, après un examen plus approfondi suite aux recherches plus approfondies, on a trouvé que les femmes VIH+, étaient plus à risque d'avoir des mort-nés récents (5,2 %) chez les femmes VIH+ et (3,0 %) chez les femmes VIH- ($p = 0,04$), mais n'avaient pas plus de risque d'avoir une fausse couche pendant le deuxième trimestre, ou un mort-né macéré.

La mortalité néonatale: Parmi les 3706 femmes qui ont accouché de fœtus nés vivants avec une survie connue après 28 jours, 162 nourrissons sont morts durant cet intervalle néonatal, soit un taux de mortalité néonatal de 44/1000 fœtus nés vivants. Comparés aux bébés nés des femmes VIH-, ceux nés des femmes VIH+ étaient plus à risque de mourir durant la période néonatale [TMI] = 43/1000 contre 53/1000, respectivement; cependant, cette différence n'était pas statistiquement significative, ($p = 0,48$). Ainsi, il n'y a pas de preuve pour suggérer que les taux de mortalité infantile sont sensiblement plus élevés parmi les bébés nés de mères VIH+.

La mortalité post-néonatale: Parmi les 3538 nourrissons en vie au 28e jour, et toujours supposés en vie après 365 jours, 397 sont décédés avant 365 jours, soit un TMI 112 par 1000 enfants. Les taux de mortalité post-néonatale étaient de façon significative plus élevés pour les enfants nés des femmes VIH+, (TMI = 242 par 1000) que pour les bébés nés des femmes VIH-, (TMI = 106 par 1000), ($p < 10$ %).

La mortalité durant la deuxième année: Parmi les 2893 enfants nés de mères avec un état sérologique VIH connu et qui étaient en vie au 365e jour, on savait que 1225 étaient en vie après 730 jours, que 137 sont morts durant l'intervalle, soit un taux de mortalité brut durant la deuxième année de 112/1000 nourrissons.[14] Le FPN était un facteur de risque significatif sur la mortalité durant la deuxième année. Les taux de mortalité durant la deuxième année des enfants nés des femmes avec et sans l'infection VIH, étaient de 209/1000 et 106/1000, respectivement, ($p = 0,009$), (Table 50).

---

14 L'interaction multiplicatrice a été constatée avec l'ordre de naissance où l'effet du VIH sur le faible poids à la naissance était moindre par rapport aux premiers nés qui aux bébés appartenant à une hiérarchie de naissance plus élevée.

Table 50. Les taux de mortalité durant la deuxième année par état sérologique VIH maternel, PRPM, 1987-1990.

ÉTAT SÉROLOGIQUE	FEMMES	DÉCÈS DANS LA DEUXIÈME ANNÉE NOMBRE (%)
SÉROPOSITIVES AU VIH	67	14 (20.9)
SÉRONÉGATIVES AU VIH	1158	123 (10.6)
TOTAL	1225	137 (11.2)

La cause du décès: Les causes du décès parmi les enfants nés des femmes séropositives n'étaient pas différentes de celles applicables aux enfants nés des femmes séronégatives durant la période néonatale. Durant la période post-néonatale, toutefois, les enfants nés des femmes VIH+ avaient un risque de mort plus grand associé à la diarrhée ou à une maladie gastro-intestinale que les enfants nés des femmes VIH- (RR = 2,5, IC 95 % 1,4-4,4, p = 0,002).

L'effet de l'infection VIH maternelle sur le décès post-néonatal a été stratifié selon le poids de naissance et la condition de l'infection paludéenne placentaire. Après avoir effectué un contrôle pour ces facteurs, nous avons trouvé que les enfants nés de mères VIH+ étaient deux fois plus à risque de mort post-néonatale que les enfants nés de mères VIH- (résumé Mantel Haenszel [MH] de RP = 2,3, IC 95 % = 1,2 - 4,18, p = 0,009). Les enfants nés de mères VIH+ avaient une probabilité de mort sensiblement accrue durant la période post-néonatale s'ils avaient également un FPN (RR = 3,89, IC 95 % = 1,17 - 12,9, p = 0,025, par rapport aux enfants avec un poids de naissance insuffisant nés de femmes VIH-), ou si leur mère avait une infection paludéenne placentaire (RR = 2,81, IC 95 % = 1,13 - 7,0, p = 0,028, par rapport aux enfants nés de mères VIH-à placenta infecté). De surcroît, les enfants nés de femmes VIH+, avec également une infection paludéenne du placenta, étaient 11 fois plus à risque de mourir durant la période post-néonatale que les enfants nés de femmes VIH-, sans infection paludéenne placentaire.

Résumé des résultats:

Dans cette étude, il a été démontré que l'infection VIH contribue aux mort-nés récents, à la naissance des bébés FPN, à la mortalité infantile post-néonatale et durant la deuxième année, mais non pas à la mortalité infantile.

Par rapport aux enfants nés de mères VIH-, les enfants nés de mères VIH+ avaient un risque de mort deux fois plus élevé après la période post-néonatale. Ce risque accru était particulièrement clair pour ceux dont le décès était associé à une maladie diarrhéique. L'infection paludéenne d'une femme enceinte pourrait représenter un risque mortel supplémentaire pour les bébés des femmes séropositives au VIH.

15 A cause du nombre élevé d'enfants perdus de vue durant la période de contrôle, le taux brut de la mortalité durant la deuxième année peut être plus élevé quel le taux réel de la mortalité durant la deuxième année. Cependant, pour les besoins de cette analyse, les taux bruts chez les enfants nés des femmes avec et sans l'infection VIH permettent une comparaison des effets du VIH sur la survie

J. LA GESTATION MULTIPLE

Un accouchement multiple est un événement relativement rare, mais il peut représenter un risque de morbidité et de mortalité accru à la fois pour la mère et les fœtus. Les femmes à gestations multiples sont soumises à un risque accru de troubles hypertensifs de grossesse, le détachement du placenta et le placenta prævia, l'anémie, l'hyperémèse et le trauma ou l'intervention chirurgicale à cause de complications pendant le travail ou à l'accouchement (68). Les enfants de gestations multiples ont un taux de mortalité entre 4 et 10 fois supérieurs à celui des accouchements uniques à cause de l'accouchement prématuré, du RCI, des défauts du placenta et du cordon, de l'affliction fœtale et le trauma dû aux présentations anormales dans le travail et l'accouchement (69). La fréquence des gestations de jumeaux varie largement, avec les taux les plus élevés chez les Yoruba au Nigéria (45 par 1000 accouchements [1 accouchement de jumeaux pour 21 accouchements uniques] et les taux les moins élevés chez les japonais (approximativement de 6 par 1000 accouchements [1 accouchement de jumeaux pour 172 accouchements uniques]). Des gestations d'ordre supérieur (triplés, quadruplés, etc.) sont encore plus rares avec des fréquences de 0,4-2,1 pour 1000 accouchements (70-72). Cependant, beaucoup de ces estimations sont basées sur des études effectuées par de petits hôpitaux, les estimations nationales basées sur la population ne sont normalement disponibles que dans les pays où il existe des systèmes fiables d'enregistrement de naissances.

Très peu d'études sur la mortalité périnatale comprennent les gestations multiples, et l'analyse de la mortalité spécifique à une cause est normalement restreinte aux données relatives aux naissances des gestation uniques. La mortalité et la morbidité accrues associées aux gestations multiples pourraient être une cause importante de mortalité périnatale dans les populations où les taux de gestations multiples sont relativement élevés, et pourraient être une cause qui demande plus d'attention.

La fréquence des gestations multiples

Sur les 4049 femmes inscrites sous l'égide du PRPM, et pour lesquelles le résultat à l'accouchement est connu, 87 (2,2 ‰) ont accouché de jumeaux et une femme a eu des triplés. Ce qui représente un rapport d'une gestation multiple pour chaque tranche de 45 accouchements à gestation unique. Trente-deux (36 %) des jumeaux étaient du même sexe, 39 (44 %) étaient de sexe différent, et pour 17 (19 %) on ne connaissait pas le sexe de l'un des deux. Le type de chaque paire de jumeaux (monozygote contre dizygote) n'est pas connu.

Conséquences parmi les nouveaux-nés de gestations multiples

Le niveau de mortalité était élevé. Sur les 88 naissances multiples, dans le cas de 23 % des accouchements, les deux enfants étaient soit mort-nés ou sont morts durant leur première année de vie; et, dans 25 % des cas, un des jumeaux est décédé (Table 51). Seulement 33 (38 %) des mères ont vu leurs deux enfants survivre jusqu'à un an. Soixante-dix (40 %) des 177 enfants nés de naissances multiples, étaient des décès soit fœtaux soit infantiles, par rapport à 768 (19 %) des 3962 accouchements uniques ($p < 0,001$).

Table 51. Resultats des 177 enfants* nés de grossesses à gestations multiples, PRPM, 1987-1990.

RÉSULTAT	GROSSESSES N=88	DÉCÈS
TOUS ONT SURVÉCU	33 (38%)	0
TOUS SONT DÉCÉDÉS	20 (23%)	41
UN SURVÉCU & UN DÉCÉDÉ	22 (25%)	22
PERDU DE VUE DURANT LA PÉRIODE DE CONTRÔLE		
LES DEUX PERDUS DE VUE DURANT LA PÉRIODE DE CONTRÔLE	5	
DÉCÈS FŒTAL/INFANTILE & PERDU DE VUE DURANT LA PÉRIODE DE CONTRÔLE	7	7
SURVIVANT ET PERDU DE VUE DURANT LA PÉRIODE DE CONTRÔLE	1	

* 87 JUMEAUX ET 1 TRIPLÉS.

Les taux de mortalité parmi les enfants de multiples gestations par rapport aux gestations uniques: Le risque de mort fœtale ou infantile pour un enfant d'une gestation multiple était deux fois plus grand que pour un enfant d'une gestation unique. On a constaté une différence marquée durant toutes les periodes de temps (Table 52). La mortalité périnatale et la mortalité infantile ont accru respectivement de 3,6 et de 3,9 fois, pour les enfants de gestations multiples par rapport aux enfants de gestations uniques. Ces données correspondent au niveau de risque signalé aux États Unis (69, 73). Sur les 25 deces néonatals, 18 (72 %) se sont produits durant les deux premiers jours de vie, comparé à 60 (33%) sur les 181 décès néonatals à gestation unique ($p < 0,001$).

Table 52. Les taux de mortalité pour x 1000 de fœtus nés vivants et facteurs de risque des enfants de gestations uniques et multiples, PRPM, 1987-1990.

	GESTATION UNIQUE (DÉCÈS/ NAISSANCE^)	TAUX	GESTATION MULTIPLE (DÉCÈS/ NAISSANCE^)	TAUX	RAPPORT DE RISQUE" (IC DE 95%)
DÉCÈS INFANTILES	573/3521	163	48/137	350	2.15 (1.69, 2.74)
DÉCÈS NÉONATALS	181/3716	49	28/149	188	3.86 (2.68, 5.55)
DÉCÈS POST-NÉONATALS	392/3521	111	20/137	146	1.56 (1.04, 2.35)
DÉCÈS PÉRINATALES	264/3866	68	41/165	248	3.64 (2.72, 4.86)

^ NOMBRE D'ACCOUCHEMENTS POUR LESQUELS LES DONNÉES SONT CONNUES À LA FIN DE LA PÉRIODE DE TEMPS

" RAPPORT DE RISQUE ET INTERVALLES DE CONFIANCE DE 95% POUR DES COMPARAISONS, DU RISQUE DE DÉCÈS, ENTRE DES ENFANTS DE GESTATIONS MULTIPLES, ET DES ENFANTS DE GESTATION UNIQUE.

La distribution du poids de naissance: Les taux de mortalité parmi les enfants FPN étaient plus élevés que ceux des enfants nés avec un poids normal de naissance durant toutes les périodes de temps pendant la premiere année de vie. Parce que les enfants de gestations multiples sont plus susceptibles d'être petits que les enfants de gestation unique (73), la distribution du poids de naissance des enfants de gestations multiples peut expliquer le taux de mortalite élevé parmi ceux-ci. Sur les 120 (68 %) enfants avec un poids de naissance connu, 90 (75 %) sont nés avec un FPN par rapport au 18 % (417/2263) des gestations uniques ($p < 0,001$). De plus, 81 % (38/47) des décès d'enfants de gestations multiples étaient dûs à un FPN, par rapport à 32 % (118/369) de décès parmi les gestations uniques ($p < 0,001$). (Table 53).

Table 53. La distribution du poids de naissance de gestations uniques et multiples parmi toutes les naissances et les décès, PRPM, 1987-1990.

Catégorie de poids de naissance	Gestation unique: Toutes les naissances N=3962	Gestation unique: Décès N=768	Gestation multiple: Toutes les naissances N=177	Gestation multiple: Décès N=70
Inconnue	1699 (43%)	399 (52%)	57 (32%)	23 (33%)
Connue	2263	369	120	47
<1500 grammes	27 (1%)	22 (6%)	17 (14%)	14 (30%)
1500-1999 grammes	66 (3%)	33 (9%)	37 (31%)	13 (28%)
2000-2499 grammes	324 (14%)	63 (17%)	36 (30%)	11 (23%)
≥2500 grammes	1846 (82%)	251 (68%)	30 (25%)	9 (19%)

Les taux de mortalité spécifique au poids de naissance: Pour contrôler la différence de la distribution du poids de naissance, nous avons comparé les taux de mortalité spécifique au poids de naissance des enfants de gestations multiples à ceux des enfants de gestations uniques. La plupart des enfants dont le poids à la naissance était rapporté, étaient nés en clinique, tandis que ceux avec des poids de naissance inconnu étaient des accouchements à domicile. Les taux de mortalité infantile spécifique au poids de naissance chez les bébés de gestations multiples étaient considérablement plus élevés seulement pour les enfants ayant des poids de naissance de ≥2500 g (Table 54).

Table 54. Les taux de mortalité spécifique au poids de naissance et les rapports de risque entre les gestations multiples et uniques, PRPM, 1987-1990.

	Gestation unique: Décès/Naissances	Gestation unique: Taux	Gestations multiples: Décès/Naissances	Gestations multiples: Taux	Rapport de risque* (IC de 95%)
Poids inconnu	263/1472	179	10/38	263	1.47 (0.86, 2.54)
<1500 grammes	15/19	789	11/14	786	1.00 (0.70, 1.42)
1500-1999 grammes	25/55	455	11/31	355	0.78 (0.45, 1.36)
2000-2499 grammes	55/296	186	9/29	310	1.67 (0.92, 3.02)
≥2500 grammes	215/1679	128	7/25	280	2.09 (1.15, 4.05)

*Rapport de risque et IC de 95% des taux de mortalité parmi les gestations muiltiples comparés aux gestations uniques.

Les périodes infantiles néonatales et post-néonatales comportent différents niveaux de risque et différentes causes qui y sont associées. Quand les taux spécifiques au poids de naissance sont comparés pour ces périodes (Tables 55 et 56), le taux de mortalité des gestations multiples est très sensiblement différent du taux de mortalité des gestations uniques seulement pour les enfants avec un poids de naissance ≥2500 g durant la période néonatale, qui sont susceptibles à un risque presque cinq fois celui des enfants à gestion unique (Table 55). Malgré le fait qu'en comparaison aux enfants des gestations uniques, les gestations multiples comportaient des taux de mortalité post-néonatale plus élevés pour chaque groupement par poids de naissance, ces variations ne sont pas significatives (Table 56).

Table 55. Les taux de mortalité infantile spécifique au poids de naissance, exprimés au rapport de x/1000 fœtus nés vivants, et les rapports de risque entre les gestations multiples et uniques, PRPM, 1987-1990.

Catégorie de poids de naissance	Gestations uniques Décès/ Naissances	Taux	Gestations multiples Décès/ Naissances	Taux	Rapport de risque (IC de 95%)
Poids inconnu	92/1543	60	10/41	244	4.07 (2.30, 7.26)
<1500 grammes	13/20	650	9/14	643	0.99 (0.60, 1.64)
1500-1999 grammes	16/58	276	3/34	88	0.32 (0.10, 1.02)
2000-2499 grammes	18/309	58	3/34	88	1.51 (0.47, 4.88)
≥ 2500 grammes	42/1786	24	3/26	115	4.79 (1.62, 14.82)

Table 56. Les taux de mortalité post-néonatale spécifique au poids de naissance, exprimés au rapport de x/1000 fœtus nés vivants, et les rapports de risque entre les gestations multiples et uniques, PRPM, 1987-1990.

Catégorie de poids de naissance	Gestations uniques Décès/ Naissances	Taux	Gestations multiples Décès/ Naissances	Taux	Rapport de risque (IC de 95%)
Poids inconnu	171/1472	116	0/38	0	--
<1500 grammes	2/19	105	2/14	143	1.36 (0.12,15.96)
1500-1999 grammes	9/55	164	8/31	258	1.58 (0.49, 5.06)
2000-2499 grammes	37/296	125	6/29	207	1.66 (0.57, 4.54)
≥ 2500 grammes	173/1679	103	4/25	160	1.55 (0.45, 4.77)

Les taux de mortalité périnatale spécifique au poids de naissance: La mortalité périnatale constitue un indicateur commun du niveau des services de santé et sert également quand on veut vérifier si certains décès infantiles initiaux ont été classifiés par erreur comme des mort-nés (voir la section sur la mortalité périnatale). Encore une fois, le taux de mortalité périnatale est considérablement différent entre les enfants de gestations multiples et de gestations uniques seulement dans la catégorie ≥2500 g du poids de naissance (Table 57).

Table 57. Les taux de mortalité périnatale spécifique au poids de naissance, exprimés au rapport de x/1000 décès et fœtaux nés vivants, et les rapports de risque entre les gestations multiples et uniques, PRPM, 1987-1990.

Catégorie de poids de naissance	Gestations uniques Décès/ Naissances	Taux	Gestations multiples Décès/ Naissances	Taux	Rapport de risque (IC de 95%)
Poids inconnu	146/1634	89	18/50	360	4.03 (2.70, 6.01)
<1500 grammes	15/26	577	10/15	667	1.16 (0.71, 1.88)
1500-1999 grammes	17/66	258	5/36	139	0.54 (0.22, 1.34)
2000-2499 grammes	20/317	63	4/36	111	1.76 (0.64, 4.87)
≥ 2500 grammes	66/1823	36	4/28	143	3.95 (1.54, 10.08)

Les taux de mortalité parmi les enfants dont le poids de naissance n'est pas connu: Des variations significatives étaient également identifiées dans toutes les périodes de temps pour les enfants dont le poids de naissance était inconnu, principalement parce que ces enfants ont été accouchés à

domicile. L'accouchement à domicile, un environnement dans lequel l'état de risque de la mère durant et après les couches et les compétences de la sage femme ne font pas partie de la décision quant au lieu de l'accouchement, est associé à un taux de mortalité accru. Puisque le poids de naissance de ces enfants est inconnu, il est impossible de déterminer si la mortalité accrue de ces enfants, par rapport aux gestations uniques, est due à la mortalité associée à leur poids de naissance moins important (distribution du poids de naissance), ou à la mortalité accrue associée à un accouchement à domicile qui n'est pas approprié, ou à une combinaison des deux.

Résumé des resultats et discussion:

Au Malawi, la gestation multiple est relativement répandue. Cette étude a documenté son association à une mortalité accrue, même parmi les enfants dont le risque de mortalité devrait être le plus bas, chez ceux qui sont nés avec un poids de ≥2500 g. Les enfants de gestations multiples avec un poids de naissance de ≥2500 g couraient un risque deux fois plus élevé de mortalité périnatale que les enfants à gestation unique avec un poids de naissance de 2000-2499 g. Le manque de différence significative entre la mortalité des enfants de gestations multiples d'un poids de naissance de <2500 g par rapport aux enfants de gestations uniques peut être dû à un manque réel de différence (le fait de le faible poids de naissance est plus important que si l'enfant est issu d'une gestation multiple ou unique) ou à un échantillonnage insuffisant pour la détection d'une différence.

Parce que la distribution du poids de naissance des gestations multiples est penchée vers la gauche (plus d'enfants nés avec une incidence de FPN), les interventions pour augmenter leur poids de naissance pourraient représenter la stratégie de choix. Cependant, de telles interventions peuvent s'avérer difficiles à réaliser dans un environnement où les femmes continuent à exercer leurs responsabilités dans les champs, à domicile et envers leurs enfants durant leur grossesse.

L'identification d'une gestation multiple durant la grossesse et la nécessité de conseiller d'accoucher dans une clinique médicale doivent former l'objet d'efforts poussés. La recherche des causes de mortalité parmi les gestations multiples doit être approfondie pour dégager les renseignements requis qui permettront la mise au point d'interventions spécifiques. Les sages-femmes, les fonctionnaires des cliniques et les médecins ont besoin des connaissances et des compétences pour la gestion des femmes enceintes durant les couches, l'accouchement et durant les périodes néonatales dans le but de réduire les risques que courent ces enfants.

K. DISCUSSION

La mortalité périnatale et infantile très élevée dans la population étudiée comportait des taux de 68 par 1000 accouchements et de 163 par 1000 fœtus nés vivants, respectivement. Environ 46 % des décès se sont produits avant l'accouchement ou dans les 28 jours après la mise au monde, et le reste a eu lieu durant la période infantile post néonatale.

Les taux de mortalité périnatale et infantile ont été déterminés par deux facteurs:la distribution du poids de naissance et les taux de mortalité spécifiques au poids de naissance. Les stratégies pour réduire les taux de mortalité doivent viser à des efforts de réduction de la probabilité de naissance d'enfants appartenant aux catégories inférieures du poids de naissance, ainsi qu'à des efforts de réduction de la mortalité dans les différentes catégories de poids de naissance. Il est important d'identifier les stratégies qui pourraient produire le plus grand impact sur la réduction de la mortalité, dans le cadre des ressources disponibles.

Le risque de mortalité parmi les enfants avec un poids de naissance de <2500 g a été renforcé durant les périodes périnatale, néonatale et post-néonatale. Les facteurs de risque et la

contribution du paludisme durant la grossesse au FPN et ses composantes, la prématurité et le RCI, ont été traités ci-dessus (sections VI. E, F et G).

Les stratégies visant à réduire les taux de mortalité spécifique au poids de naissance peuvent varier selon la catégorie du poids de naissance et la période de décès. Les taux de mortalité les plus élevés sont parmi les enfants avec un poids de naissance de <2000 g. Ces enfants sont principalement prématurés (91 %). Une fois nés, les interventions requises pour réduire leur taux de mortalité exigeront un niveau technologique plus sophistiqué que celui actuellement disponible au Malawi.

Soixante-huit pour cent (78%) des enfants FPN se trouvaient dans la catégorie de 2000-2499 g, avec des taux de mortalité périnatale, néonatale et post-néonatale entre 1,2 et 2,5 fois les taux des enfants dont le poids de naissance était normal. Il est très probable que les interventions pour la réduction de la mortalité parmi ces enfants appartiennent à un niveau technologique inférieur, disponible au Malawi. Une meilleure qualité et une plus grande disponibilité de soins pour ces enfants pourraient également réduire la mortalité périnatale et néonatale parmi les enfants dont le poids de naissance est normal. Entre 96 % de toutes les naissances et 73 % de tous les décès appartiennent à ces deux groupes de poids de naissance plus élevés.

La cause du décès durant les périodes périnatale et néonatale est difficile à identifier par une autopsie verbale. Cependant, la syphilis durant la grossesse, repérable par les essais de laboratoire en identifiant la sérologie syphilitique réactive, a été constatée comme étant l'un des éléments les plus importants contribuant à la mortalité périnatale dans cette population, et a été traitée à la section VIII.C. La toute première grossesse, la petite taille et l'accouchement à domicile sont des éléments qui ont été associés indépendamment à la mortalité périnatale dans cette population. Il faut une recherche plus approfondie dans le domaine des décès évitables au niveau des cliniques, décès associés à la toute première grossesse et à la petite taille, ainsi que d'autres facteurs contribuant à l'augmentation de la mortalité parmi les enfants accouchés à domicile, avant que les interventions pour la réduction de la mortalité périnatale associée à ces facteurs de risques puissent être identifiées.

La mortalité post-néonatale au Malawi était élevée. Par rapport aux enfants dont le poids de naissance est normal, les enfants FPN sont soumis à un risque de mortalité accru durant la période post-néonatale. Seulement 35 % des enfants nés avec un poids de <1500 g ont survécu la période néonatale, comparé à 72 %, 92 % et 96 % des enfants appartenant aux catégories de poids de naissance de 1500-1999 g, de 2000-2499 g et ≥2500 g, respectivement. Quand on a exploré la cause du décès durant la période post-néonatale par autopsie verbale, la diarrhée, les maladies fébrile et respiratoire ont été rapportées comme étant la cause du décès dans le cas de plus de 74 % d'enfants durant cette période post-natale. Bien que l'utilisation de l'interrogation post-mortem visant à l'identification des causes mortelles spécifiques soit limitée, les maladies caractérisées par ces symptômes représentaient des causes importantes durant cette période. Il faut faire des recherches approfondies pour identifier les causes directes et sous-jacentes de la mortalité infantile et post-néonatale pour qu'une meilleure définition des interventions appropriées puisse se faire.

IX. LES RÉSULTATS PRPM: LA MORTALITÉ DURANT LA PREMIÈRE ENFANCE

A. LA PARASITÉMIE PALUDÉENNE

L'infection paludéenne congénitale

Nous avons examiné l'incidence et les conséquences de l'infection paludéenne congénitale parmi la cohorte d'enfants nés des femmes accouchant dans des unités d'étude de maternité. Dans le cadre de cette évaluation, nous avons défini l'infection paludéenne congénitale par la présence des parasite *P. falciparum* dans le sang cordonal d'un nouveau-né. (voir VI.C, pour des renseignements sur la fréquence de l'infection paludéenne du sang cordonal). Le paludisme congénital a été défini comme parasitémie du sang cordonal ou parasitémie du nouveau-né avec symptômes cliniques paludéens (par ex., fièvre, comportement alimentaire modifié, ou irritabilité).

Dans l'ensemble, la parasitémie cordonale a été détectée chez 7,1 %, sa probabilité était directement liée à la densité parasitique dans le placenta (voir Table 14). Quand la densité des infections placentaires était supérieure à 10000 parasites/mm^3, 61 % des nouveau-nés témoignaient de la présence de la parasitémie du sang cordonal.

On a suivi un groupe de 16 nouveau-nés ayant la parasitémie du sang cordonal pour mieux examiner l'histoire naturelle de cette parasitémie et la fréquence de développement des maladies cliniques associées. Les bébés ayant la parasitémie du cordon ombilical avec une densité parasitique de >500 parasites/mm^3 étaient contrôlés à des intervalles de 12, 24, 48 et 72 heures pour l'obtention d'épais frottis de sang et pour l'évaluation clinique. Tous les frottis de sang périphérique et placentaire tirés de leur mère ont établi la parasitémie (moyenne géométrique des densités parasitiques: de la mère = 2231, placentaire = 9605, cordon ombilical = 2490 parasites/mm^3). L'analyse de l'urine des mères a été faite pour y détecter la présence de médication antipaludéenne. Cinquante-six pour cent des femmes n'avaient aucune trace de CQ dans leur urine, et 88 % avaient <2 parties par million de CQ dans leur urine, suggérant que la plupart des femmes n'avaient pas reçu le traitement de CQ durant les deux semaines précédentes. Tous (100 %) les 16 nouveau-nés étaient aparasitémiques après 48 heures et l'absence de maladies cliniques a été constatée dans les 72 heures suivant leur mise au monde.

Ces données suggèrent que dans un environnement où il existe une proportion élevée de femmes enceintes infectées par le paludisme *P. falciparum*, leurs fœtus ou nouveau-nés courent le risque d'une haute probabilité d'exposition directe à ses parasites, mais une fois que l'exposition intrautérine est terminée, le nouveau-né est apparemment en mesure d'éliminer les parasites de son sang périphérique.

La parasitémie paludéenne durant la première enfance

Dans les régions où le paludisme est endémique, on croit que les enfants sont relativement protégés contre le paludisme durant les premiers mois de leur vie grâce à l'acquisition d'une immunité passive. L'exposition maternelle paludéenne durant la grossesse peut modifier la production maternelle d'anticorps ainsi que le transfert passif de ceux-ci au fœtus, mais pourrait également exposer le fœtus au transfert passif d'érythrocytes infectés (voir la section précédente sur l'infection paludéenne congénitale). Nous avons estimé d'une manière prospective l'acquisition de l'infection paludéenne par une cohorte d'enfants et son rapport à l'âge infantile, la saison de l'acquisition et de la mise au monde, l'ordre de naissance et l'infection paludéenne placentaire de la mère.

Dans l'ensemble, 2470 enfants, représentant 65,6 % de la cohorte d'origine, s'étaient montrés positifs au frottis paludéen durant leur première année de vie. Ils avaient tous eu au moins un frottis; 1378 (55,8 %) ont été vus au moins deux fois, 601 (24,3 %) au moins trois fois, 140 (5,7 %) au moins quatre fois et 18 (0,8 %) au moins cinq fois. Le nombre total de consultations de contrôle pour ces 2470 enfants était de 4607 (représentant une moyenne de 1,9 consultations par enfant).

Les répartitions des consultations sur toute l'année durant la première année de vie étaient à peu près équivalentes (Table 58).

Table 58. La fréquence des visites de contrôle durant la période infantile, classifiée par tranche d'âges, PRPM, 1987-1990.

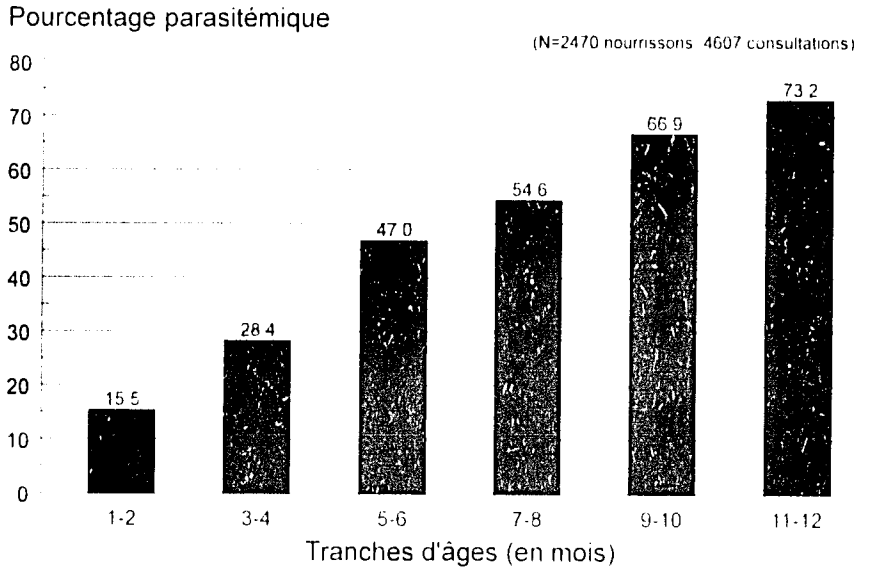
TRANCHE D'ÂGE (MOIS)	NOMBRE DE CONSULTATIONS (%)
1 - 2	727 (15.8)
3 - 4	1142 (24.8)
5 - 6	702 (15.2)
7 - 8	737 (16.0)
9 - 10	623 (13.5)
11 - 12	676 (14.7)
TOTAL	4607 (100.0)

Parmi les 2470 enfants, 732 (29,6 %) sont nés de femmes primipares, 581 (23,5 %) sont nés de femmes enceintes pour la seconde fois et 1157 (46,8 %) sont nés de femmes multipares. Parmi les enfants dont l'historique d'infection paludéenne placentaire des mères était connu, 1135 (80,6 %) sont nés de mères dont les placentas étaient exempts d'infection, 273 (19,4 %) sont nés de mères qui étaient infectées par l'infection paludéenne placentaire à l'accouchement. Durant les contrôles, il y a eu légèrement plus d'enfants femelles (51,3 %) que d'enfants mâles (48,7 %).

Les facteurs associés à la parasitémie durant l'enfance

L'âge: Durant la première année de vie, la fréquence croissante de parasitémie était en corrélation extrêmement étroite avec l'âge. Durant les deux premiers mois de vie, la fréquence était de 15,5 %; elle augmentait jusqu'à 73,2 % à l'âge de 11-12 mois ($p < 0,001$) (Figure 32).

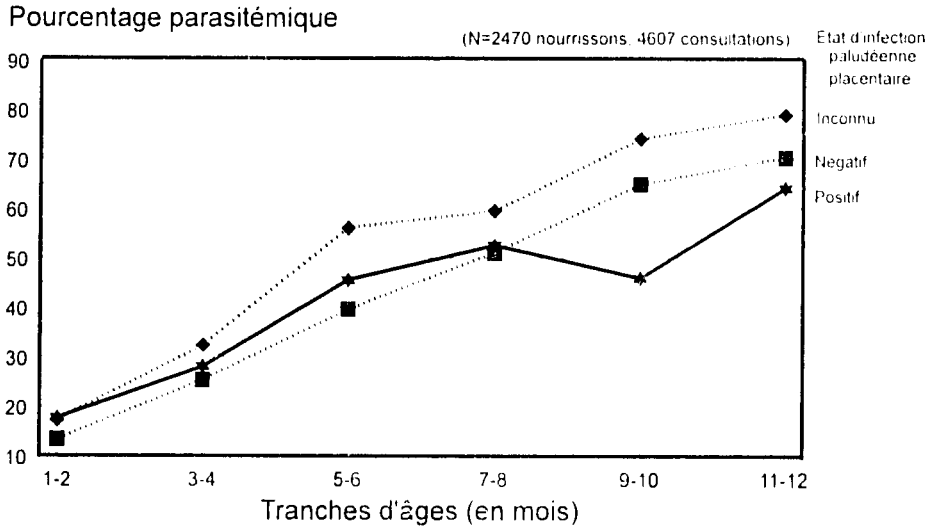
Figure 32. La fréquence parasitique infantile selon la tranche d'âge, PRPM, 1987-1990.



Le paludisme placentaire de la mère: la proportion d'enfants avec des frottis de sang positifs n'a pas varié en fonction de la présence du paludisme placentaire maternel. Sur les enfants nés de mères portant l'infection paludéenne placentaire, 928/2231 (41,6 %) frottis étaient positifs, par rapport à 215/532 (40,4 %) frottis d'enfants dont les mères n'avaient pas de paludisme placentaire (test de $\chi 2$ MH, $p = 0,62$). La fréquence parasitique, stratifiée par tranches d'âge, durant les six premiers mois de vie, était légèrement inférieure chez ceux nés de mères avec une infection paludéenne placentaire que chez ceux nés de mères à placenta aparasitémique, mais ces variations n'étaient pas statistiquement significatives (Figure 33). Durant la seconde tranche de vie de six mois, une tendance s'est manifestée où les enfants des mères dont le placenta était aparasitémique avaient plus souvent des frottis de sang positifs, par rapport aux enfants des mères dont le placenta était parasitémique (résumé du test de $\chi 2$ MH, $p = 0,07$). A l'intérieur de certains groupes d'âge, la variation la plus grande a été notée parmi les enfants âgés de 9 à 10 mois, 195/300 (65,0 %) des frottis de sang des nourrissons de femmes à placenta aparasitémique étaient positifs comparés à 29/63 (46,0 %) des frottis de sang des nourrissons de femmes à placenta parasitémique (test de $\chi 2$ MH, $p = 0,004$).

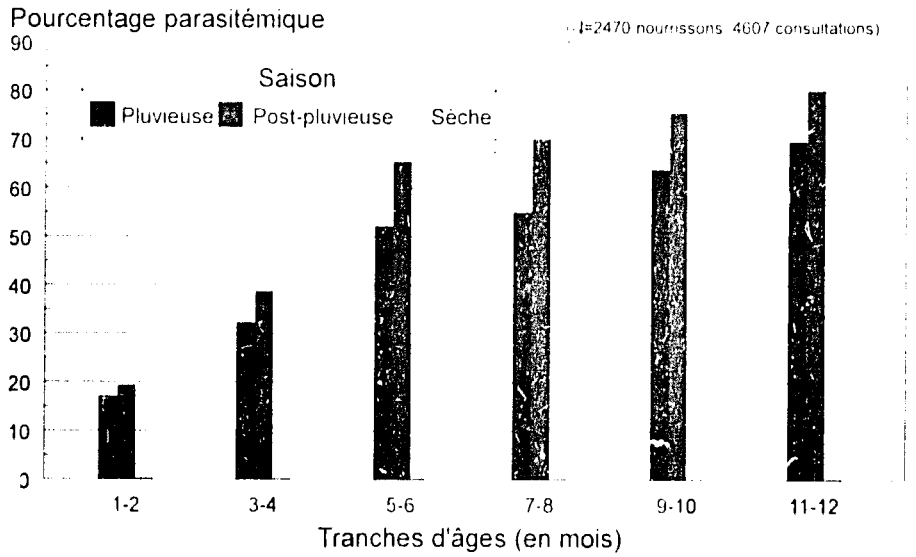
Il est intéressant de noter que les enfants des femmes dont l'état placentaire était inconnu montraient une fréquence parasitique, stratifiée par âges, considérablement plus élevée que les enfants des femmes avec une infection paludéenne placentaire (résumé du test de $\chi 2$ MH, $p = 0,005$) ou sans infection à l'accouchement (résumé du test de $\chi 2$ MH $p = 0,0001$) (Figure 33).

Figure 33. La fréquence parasitique infantile par tranche d'âge et par état d'infection paludéenne placentaire, PRPM, 1987-1990.



La saison du frottis de sang: Les taux de positivité du frottis de sang durant la saison pluvieuse, la saison post pluvieuse et la saison sèche étaient de 45,1 % (871/1931), 56,0 % (729/1303) et 35,0 % (481/1373), respectivement. La positivité des frottis de sang variait en fonction des saisons à l'intérieur des tranches d'âges (Figure 34). Les taux de positivité les plus élevés se manifestaient durant la saison post pluvieuse (mai-août) avec les taux les moins élevés durant la saison sèche (septembre-décembre). Les variations saisonnières étaient plus marquées durant les huit premiers mois de vie; entre 9 et 12 mois, le taux de positivité de frottis de sang variait entre 64 et 80 %, quelle que soit la saison.

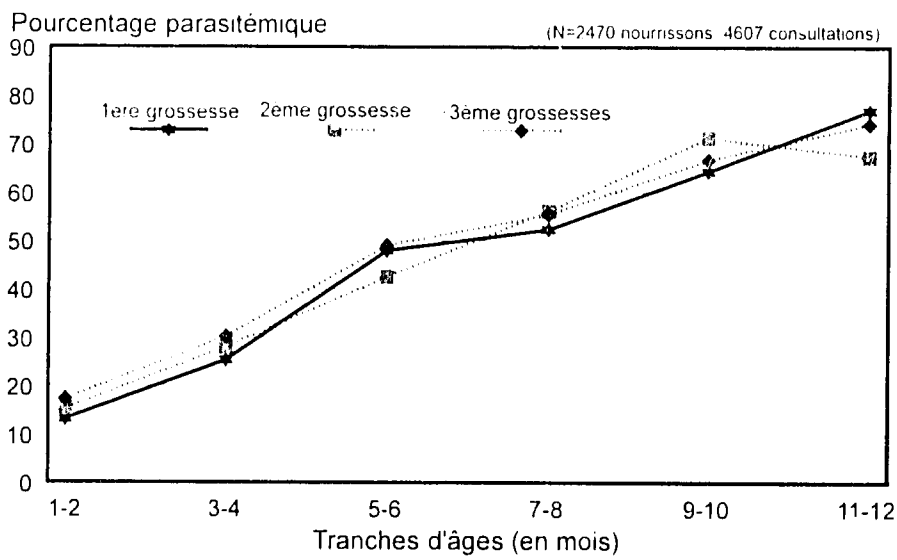
Figure 34. La fréquence parasitique infantile par tranche d'âge et par saison, PRPM, 1987-1990.



Le risque qu'un frottis de sang soit positif était considérablement plus important, quel que soit l'âge, durant la saison post-pluvieuse que durant la saison sèche (RP pondéré par MH de 3,0, intervalle de confiance de 95 % [IC] 2,5-3,7, $p < 10^{-}$). De la même manière, le risque qu'un frottis de sang soit positif était plus important durant la saison des pluies que durant la saison sèche même si la différence n'était pas aussi marquée (RP pondéré par MH de 1,8, IC de 95 % 1,5-2,1, $p < 10^{-}$). Il faut noter que, durant la saison post-pluvieuse, 19,4 % des frottis de sang obtenus durant les deux premiers mois de vie étaient positifs, par rapport à 4,6 % dans cette tranche d'âge durant la saison sèche (RP 5,0, IC 95 % 2,0-14,3, $p < 10^{-}$). La pondération pour la saison n'a pas grandement modifié les rapports sus-décrits entre la positivité des frottis de sang, l'âge et le paludisme placentaire maternel.

Le gravidisme maternel: Dans l'ensemble, les taux de positivité des frottis de sang étaient semblables parmi les enfants nés de femmes primipares, 44,9 % (618/1377), de femmes enceintes pour la seconde fois, 44,8 % (506/1130), et de femmes multipares, 45,8 % (957/2100). Stratifiés par tranches d'âges, les taux de positivité des frottis de sang des enfants se sont avérés semblables parmi les femmes dont le gravidisme n'était pas le même (Figure 35).

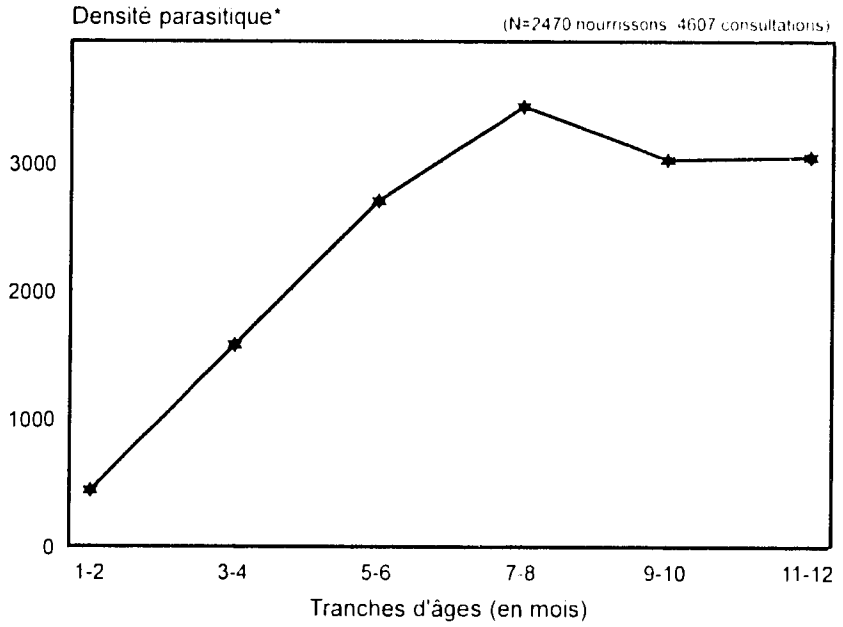
Figure 35. La fréquence parasitique infantile par tranche d'âge et par ordre de naissance, PRPM, 1987-1990.



La saison de l'accouchement: Le nombre et la proportion des frottis de sang prélevés des enfants nés durant la saison des pluies (1473, 32,0 %), la saison après les pluies (1779, 38,6 %), et la saison sèche (1355, 29,4 %) étaient semblables.

La densité de la parasitémie: La densité parasitémique a augmenté rapidement après l'âge de deux mois (Figure 36). La hausse était constante durant les six premiers mois de vie, mais s'est stabilisée après l'âge de 7 ou 8 mois, pour rester plus ou moins constante durant le reste de la période infantile.

Figure 36. La moyenne géométrique des densités parasitiques parmi les enfants par tranche d'âges, PRPM, 1987-1990.



* Moyenne géométrique, parasites asexués/mm³

Résumé des resultats

Ces données indiquent que dans cette région endémique, l'infection paludéenne se produit très tôt durant la periode infantile, avec un taux aussi élevé que 40 % de nourrissons parasitémiques durant la saison de haute transmission avant l'âge de quatre mois; un pourcentage de nourrissons aussi élevé que 80 % âgés de 11 à 12 mois sont parasitémiques durant cette période. L'acquisition parasitémique a été fortement influencée par l'âge et la saison. Durant la première periode infantile (1 à 6 mois), on n'a constaté aucun rapport cohérent entre l'état d'infection paludéenne placentaire de la mère et la parasitémie chez l'enfant; cependant, durant la période infantile (7 à 12 mois), il y avait une tendance vers une fréquence d'infection plus basse chez les nourrissons dont les mères avaient un placenta infecté par le paludisme. Dans le cadre des tranches d'âges, l'ordre de naissance et la saison d'accouchement ne modifiaient pas d'une manière significative la fréquence de la parasitémie durant la periode infantile.

B. L'ANÉMIE DURANT LA PERIODE INFANTILE

L'anemie infantile est de plus en plus reconnue comme un probleme majeur de sante publique en Afrique (74-79). Les etudes recentes portant sur la gestion par les hôpitaux de l'anémie severe ont constate que la transfusion du sang constitue un risque majeur de la transmission VIH et ont documente le fardeau qu'une anemie represente pour les cliniques. Parmi les enfants hospitalises, ceux qui ont l'anemie severe sont presque trois fois plus susceptibles de mourir durant l'hospitalisation que ceux sans anemie severe (76). L'anemie semble être beaucoup plus repandue parmi les enfants en dessous de 36 mois et temoigne d'une hausse de frequence tres sensible entre l'âge de 2 et 6 mois, correspondant a la periode durant laquelle la frequence de la parasitemie paludeenne accroit également (Ministere de la sante du Malawi, donnees inedites, 1992). Les taux d'hospitalisation dûs a l'anemie augmentent egalement durant la saison des pluies. Ces

observations suggèrent que le paludisme joue un rôle dominant dans le développement de l'anémie durant la première enfance.

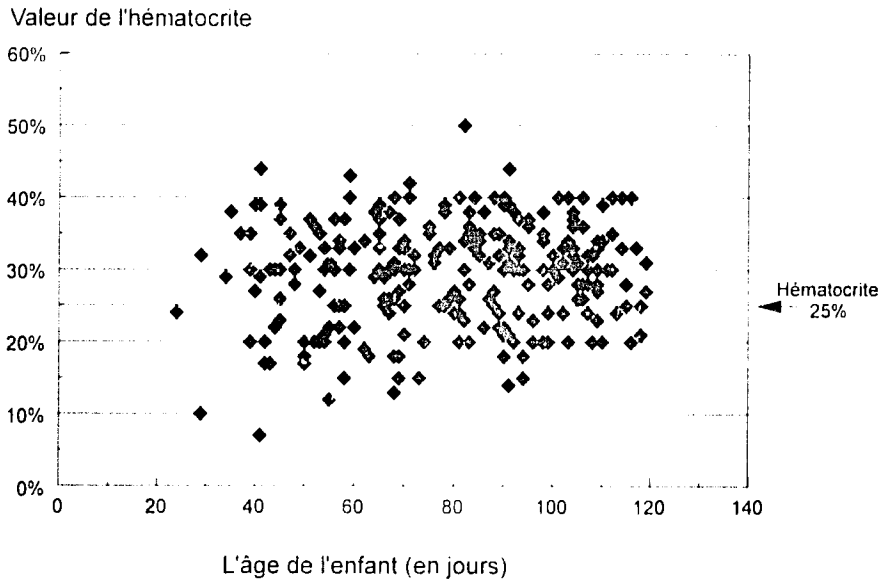
La pathophysiologie de l'anémie associée au paludisme n'est pas entièrement comprise (80, 81). Des études précédentes suggèrent une configuration complexe d'augmentation de la destruction d'érythrocytes, provoquée par la rupture schizonte des érythrocytes, les mécanismes d'immunité (82), ainsi que l'origine de la dyserythropoïèse (83).

Les enfants ont été inclus dans l'évaluation du facteur de risque de l'anémie s'ils étaient de naissances à gestation unique nés à l'hôpital, et avaient une détermination d'hématocrite avant l'âge de 120 jours. Les caractéristiques des enfants avec l'hématocrite inférieur à 25 % ont été comparées à celles des enfants avec l'hématocrite supérieur à 25 %.

Un nombre total de 253 enfants ont été vus avant l'âge de 120 jours et leur hématocrite a été déterminé. L'âge moyen (± é.s.) lors de la première consultation de contrôle pour ces 253 enfants était de 78 (±23) jours. De ce groupe, 47 % étaient masculins et leur moyenne (± é.s.) du poids de naissance était de 2923 (±453) grammes. On n'a pas constaté de différences entre les enfants inscrits et les enfants revus au contrôle mais pas inscrits dans leur moyenne d'âge à la première consultation de contrôle, la proportion masculine, la moyenne du poids de naissance, ou la distribution saisonnière des naissances.

L'hématocrite moyen (± e.s.) des 253 enfants était de 29,5 % (±7,2 %) lors de la première consultation de contrôle, et 65 enfants (25 %) avaient des valeurs d'hématocrite en dessous de 25 %. Il n'y avait aucun rapport entre la consultation de contrôle et la valeur de l'hématocrite (Figure 37).

Figure 37. L'âge au premier contrôle et la valeur de l'hématocrite, PRPM, 1987-1990.



L'infection placentaire *P. falciparum* était le facteur de risque le plus important pour ceux qui étaient anémiques lors de la première consultation de contrôle (Table 59). Aucune autre caractéristique de la mère ni du nourrisson n'était statistiquement liée à l'état anémique du nourrisson. La valeur médiane de l'hématocrite pour les nourrissons ayant la parasitémie paludéenne était de 28 %, par rapport à 31 % pour ceux qui n'avaient pas de parasitémie (p = 0,02, «Wilcoxon rank sums test»). Les enfants qui sont nés avec le paludisme placentaire n'étaient

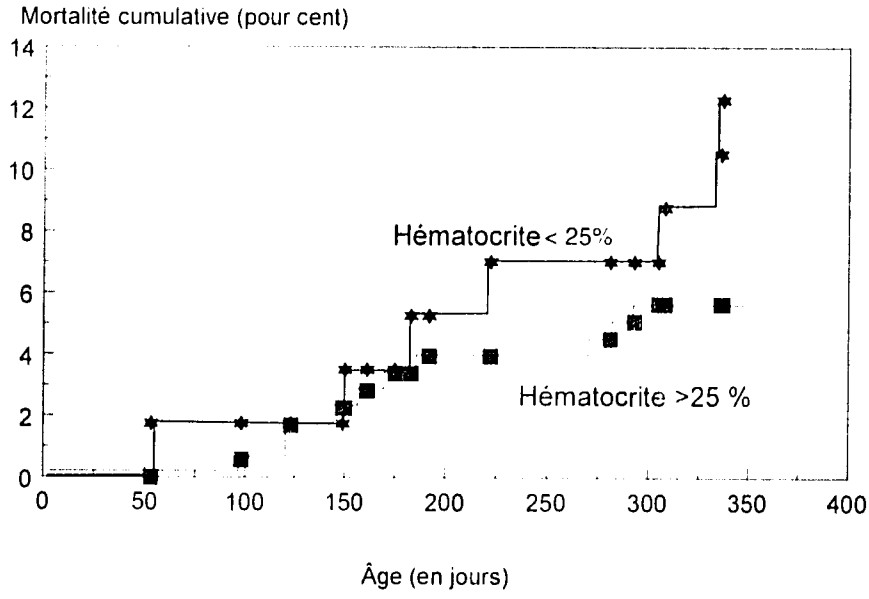
pas plus susceptibles d'avoir l'infection *P. falciparum* durant la première consultation de contrôle que les enfants qui ne l'avaient pas.

Table 59. Facteurs de risque pour l'anémie durant la première visite de contrôle du nourrisson, PRPM, 1988-1990.

FACTEUR DE RISQUE	ENFANTS AVEC HÉMATOCRITE <25 % AU 1ER CONTRÔLE	ENFANTS AVEC HÉMATOCRITE ≥25 % AU 1ER CONTRÔLE	RISQUE RELATIF D'HÉMATOCRITE <25 % (IC 95 %)	VALEUR P
PROPORTION AVEC INFECTION PALUDÉENNE PLACENTAIRE	30%	15%	2.0 (1.3--3.0)	0.004
PROPORTION DONT L'ÂGE ESTIMÉ DE GESTATION EST EN DESSOUS DE 36 SEMAINES	10%	5%	1.7 (0.9--3.3)	0.21
PROPORTION AVEC UN POIDS DE NAISSANCE EN DESSOUS DE 2500 G	11%	8%	1.3 (0.6--2.6)	0.58
PROPORTION AVEC ÉPISODE FÉBRILE DEPUIS LEUR NAISSANCE	16%	24%	0.7 (0.3--1.6)	0.51
PROPORTION DES MÈRES PARASITÉMIQUES À L'ENRÔLEMENT PRÉNATAL	41%	43%	0.9 (0.6--1.4)	0.68
PROPORTION DES MÈRES PARASITÉMIQUES À L'ACCOUCHEMENT	20%	15%	1.3 (0.8-2.2)	0.34
MOYENNE (± É.S.) D'HÉMATOCRITE DES MÈRES À L'ENRÔLEMENT PRÉNATAL	32% (7%)	33% (6.2%)	--	0.35
MOYENNE (± É.S.) D'HÉMATOCRITE DES MÈRES À L'ACCOUCHEMENT	37% (9%)	37% (9%)	--	0.72

Parmi les 64 enfants dont l'hématocrite était inférieur à 25 %, 7 (11 %) sont morts durant la 1ère année de contrôle comparés à 10 (5 %) décès chez 189 enfants avec des valeurs d'hématocrite minimales de 25 % (risque relatif 1,7, p = 0,15). L'analyse de survie démontre un taux de décès plus élevé chez les enfants qui étaient anémiques lors de la première consultation de contrôle (Figure 38), mais la variation entre les deux courbes de hasard n'a pas de signification statistique (p = 0,13). Parmi les enfants qui sont décédés, l'âge moyen de décès des sept enfants anémiques (227 jours) ne représentait pas une déviation significative de la moyenne d'âge de décès des dix enfants qui n'étaient pas anémiques lors de la première consultation de contrôle (190 jours, p = 0,28, «Wilcoxon rank sums test»).

Figure 38. La proportion de décès d'enfants après le premier contrôle par valeur d'hématocrite au premier contrôle, PRPM, 1988-1990.



Discussion

Dans cette étude, les valeurs d'hématocrite des jeunes enfants ont atteint un point beaucoup plus bas que celui des populations étudiées dans les pays développés. Bien que nous n'ayons pas mesuré l'hématocrite à la naissance des enfants faisant l'objet de l'étude, la moyenne de l'hématocrite pour les 2299 nouveau-nés à cet hôpital était de 66,9 % (é.s. ±9,7 %). Les enfants nés dans le District de Mangochi semblent commencer leur vie avec un état hématologique semblable à celui qu'on trouve dans les pays développés, mais ils subissent très tôt un assaut grave sur leur système hématologique. Dans l'étude actuelle, une haute fréquence d'anémie était constatée chez les enfants qui étaient apparemment en bonne santé, les niveaux d'anémie décrits chez les enfants hospitalisés n'étaient pas restreints à un faible effectif qui seraient typiquement soignés dans une clinique ou qui survivent pour une durée suffisamment longue pour être hospitalisés.

L'infection placentaire étaient le facteur de risque le plus important pour ceux qui étaient anémiques à la première consultation de contrôle. Dans une étude d'anémie faite à l'hôpital sur des enfants âgés de moins de 60 mois, l'insuffisance alimentaire, la mégalosplénie, des antécédents de fièvre, et la parasitémie étaient associés à une valeur d'hématocrite inférieure (77). Bien que nous n'ayons pas fait d'évaluations cliniques détaillées sur les enfants durant les consultations de contrôle, les enfants qui éprouvaient une maladie fébrile n'étaient pas plus susceptibles d'avoir une valeur d'hématocrite en dessous de 25 % que ceux sans maladie fébrile. Bien que la parasitémie paludéenne ne soit pas associée à une valeur d'hématocrite en dessous de 25 %, les enfants parasitémiques avaient des valeurs d'hématocrite plus basses que celles des enfants non parasitémiques. Ces données suggèrent que le commencement de l'anémie chez les jeunes enfants, même s'il est lié à une infection paludéenne acquise, est souvent asymptomatique.

On croit que le paludisme placentaire affecte la survie de l'enfant en réduisant le poids de naissance (1). Dans l'étude actuelle du paludisme placentaire, ce dernier avait un effet plus important sur l'état hématologique que le FPN; il est donc indépendant de l'effet que le FPN aurait pu avoir sur l'état hématologique de l'enfant. Cette donnée suggère une raison de plus pour

que les programmes antipaludéens réduisent le taux de l'infection paludéenne placentaire en préconisant la chimioprophylaxie durant la grossesse.

Notre étude suggère que les enfants avec des valeurs d'hématocrite en dessous de 25 % étaient plus susceptibles de mourir durant leur première année de vie que les enfants avec des valeurs d'hématocrite plus élevées. Cependant, à cause de la petite taille de l'échantillonnage, cette variation n'était pas statistiquement significative. Il n'y avait pas de période à risque particulièrement élevé après la première consultation en clinique, et le risque de mort semblait rester constant durant la première année de vie.

On a besoin de stratégies innovatrices pour la prévention de l'anémie associée au paludisme. Nos données suggèrent que le traitement des maladies fébriles ne peut pas accomplir ce but et que la prophylaxie antipaludéenne durant la grossesse jouera un rôle important dans n'importe quelle approche pour la prévention de l'anémie parmi les jeunes enfants. L'association de la parasitémie à une teneur plus basse en hémoglobine, dans l'absence d'une association pareille avec une maladie fébrile, suggère que la prévention sera également nécessaire, qu'elle soit pratiquée par une prophylaxie ciblée ou par des mesures de protection personnelle.

Résumé des resultats:

L'anémie est un problème répandu parmi les enfants d'Afrique extrêmement malades et hospitalisés, mais on sait très peu sur l'anémie parmi les enfants non hospitalisés. Un nombre total de 253 bébés nés des femmes enrôlées ont été étudiés. À l'âge de 2 mois, la moyenne d'hématocrite des 253 nourrissons était de 29,5 %; 65 nourrissons (25 %) étaient anémiques avec des valeurs d'hématocrite en dessous de 25 %. L'infection paludéenne placentaire était associée à l'anémie infantile à l'âge de 2 ans (risque relatif 2,0 p = 0,003). Les nourrissons qui avaient la parasitémie P. falciparum *avaient des valeurs d'hématocrite inférieures à celles des nourrissons sans parasitémie (médiane de 28 % contre 31 %, p = 0,02). L'hématocrite de la mère à l'enrôlement, à l'accouchement, le sexe de l'enfant et la maladie fébrile chez l'enfant n'étaient pas associés à l'anémie sévère. Bien que les nourrissons anémiques à l'âge de 2 mois aient été plus susceptibles de mourir durant la première année de leur vie, cette différence n'était pas statistiquement significative (risque relatif de 1,7, p = 0,15). Dans le Malawi rural, l'anémie est un problème général chez les enfants, acquise assez tôt durant leur vie, et associée à un risque accru de mort. Les stratégies visant à réduire l'anémie sévère doivent prendre en compte les infections* P. falciparum *cliniquement silencieuses, y compris le paludisme placentaire.*

X. IMPLICATIONS DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE POUR LA SANTÉ PUBLIQUE

Les résultats du Projet de Recherche sur le PRPM fournissent une définition importante du problème du paludisme au cours de la grossesse, de la population à risque, des conditions nécessaires pour un programme efficace et des interactions entre le paludisme et d'autres maladies et pathologies chez les femmes enceintes. Les résultats du PRPM soulignent également les facteurs qui doivent être pris en compte pour le développement d'une politique et de stratégies saines pour la lutte contre le paludisme chez les femmes enceintes dans les régions à transmission élevée du paludisme.

Les résultats du PRPM démontrent clairement que le paludisme chez les femmes enceintes constitue un risque de FPN, dû à la fois à un retard de croissance intra utérine et à une naissance prématurée, et que cela est observé principalement chez les primigestes et les secondigestes. Dans cette région à paludisme fortement endémique, l'effet du paludisme sur la santé de la femme (par exemple, provoquant une fièvre ou une anémie) peut exister mais est relativement moins important et moins dramatique que l'effet sur le FPN et sur le risque associé de mortalité infantile. Par conséquent, la gestion et la prévention du paludisme chez les femmes enceintes devraient principalement être considérées comme une stratégie d'intervention de survie des enfants, grâce à laquelle une prévention du FPN associé au paludisme permettra de réduire la mortalité infantile associée à un FPN.

Un faible nombre de grossesses, la saison de transmission élevée du paludisme, et l'usage d'un médicament antipaludéen efficace sont les trois facteurs les plus importants qui déterminent quelles femmes enceintes seront infectées par le paludisme. Par conséquent, pour être efficaces, les programmes de lutte contre le paludisme doivent identifier un médicament antipaludéen efficace et le fournir aux femmes à risque au cours des saisons de transmission élevée.

LE PRPM a également identifié une interaction entre l'infection par le VIH et l'infection par le paludisme chez les femmes enceintes. Les femmes infectées par le VIH ont des taux et densités plus élevés de parasitémie et d'infection placentaire que les femmes qui ne sont pas infectées par le VIH, et les bébés des femmes séropositives VIH ont une probabilité plus élevée d'avoir une infection par le paludisme dans le sang du cordon ombilical que les bébés nés de femmes qui n'ont pas le virus. La mortalité infantile est plus élevée parmi les bébés nés de femmes infectées par le VIH atteintes d'un paludisme placentaire que parmi les bébés nés de femmes infectées par le VIH sans paludisme placentaire. Bien qu'une évaluation plus poussée de la cause de cette mortalité accrue soit nécessaire, cette interaction exige des efforts accrus pour reconnaître et contrôler le VIH et le paludisme parmi les femmes enceintes infectées à la fois par le VIH et le paludisme.

PRÉVENTION DU PALUDISME AU COURS DE LA GROSSESSE: CONSIDÉRATIONS CONCERNANT LES POLITIQUES ET LES PROGRAMMES

Pour formuler une politique saine pour le contrôle et la prévention du paludisme chez les femmes enceintes, il faut prendre les décisions suivantes:

- Qui doit recevoir une intervention;
- Qu'est-ce qu'une intervention efficace;
- Quel médicament peut être administré aux femmes enceintes et être sans danger, disponible, acceptable, abordable;
- Quels sont les résultats espérés de l'intervention; et
- Dans quel contexte d'administration des soins l'intervention devrait-elle être fournie.

Les résultats du PRPM fournissent des perspectives importantes concernant plusieurs de ces problèmes et ils peuvent aider les responsables à décider du processus de développement de politiques locales ou nationales dans des régions de transmission similaire du paludisme en Afrique Equatoriale.

Qui doit recevoir une intervention? Les résultats du PRPM montrent qu'en dépit d'une forte prévalence de parasitemie parmi les femmes enceintes se présentant dans les cliniques prénatales, peu de femmes avaient eu un épisode récent de fievre susceptible de conduire à un traitement antipaludeen. De plus, alors que les parasitemies à densite elevee etaient associées à des rapports plus fréquents de fievre, la fievre ne constituait pas une bonne indication préalable de parasitémie au sein de cette population. Par consequent, alors qu'un traitement antipaludéen contre la fièvre peut être important pour les quelques femmes se présentant avec des symptômes, une strategie consistant à fournir un traitement contre le paludisme uniquement aux femmes enceintes ayant eu récemment de la fievre ne traitera pas la majorité des femmes parasitémiques au sein de la population. Par consequent, les efforts de contrôle et de prevention du paludisme doivent être axes à la fois sur les femmes enceintes symptomatiques et asymptomatiques.

Cette étude, et d'autres etudes en Afrique, montrent que les femmes qui en sont à leur première grossesse sont exposées au risque le plus eleve d'infection par le paludisme et, par conséquent, elles representent un groupe cible important pour une prévention. La prevalence de parasitémie paludéenne et d'infection paludeenne du placenta chez les femmes enceintes diminue lorsque le nombre de grossesses augmente, et les femmes qui en sont à leur deuxième grossesse continuent à avoir des taux plus eleves de parasitemie paludeenne et d'infection placentaire que les femmes pour lesquelles il s'agit d'une grossesse ulterieure. De plus, l'incidence de FPN au sein de la population est plus elevee parmi les premiers nés, et elle diminue à mesure que l'ordre de naissance augmente. Finalement, la relation entre une infection paludeenne et un FPN est observee le plus clairement chez les primigestes, mais elle peut également exister chez les secondigestes. Par consequent, la définition d'une cible pour l'intervention devrait être envisagée de façon hierarchique: premierement pour les femmes qui en sont à leur premiere grossesse, deuxiemement pour les femmes qui en sont à leur deuxième grossesse, et troisiemement pour les femmes qui en sont à une grossesse ulterieure.

Parmi la population de toutes les femmes enceintes dans cette région du Malawi rural, 22,1% des femmes enceintes etaient primigestes, 17,7% etaient secondigestes, et les 60,2% restants étaient multigestes. Par consequent, la majeure partie des benefices de l'intervention pourrait être obtenue en administrant l'intervention à moins de 40% de la population des femmes enceintes.

Qu'est-ce qu'une intervention efficace? Les résultats du PRPM montrent qu'une intervention efficace contre le paludisme chez les femmes enceintes doit éliminer les parasites du placenta. L'élimination des parasites du placenta coïncide apparemment avec une élimination des parasites dans le sang du cordon ombilical et, pour la majeure partie, dans le sang periphérique. C'est l'élimination des parasites du placenta et du cordon ombilical qui est associée à une réduction de l'incidence d'un FPN et au risque ulterieur concernant la survie des nouveaux nés.

Dans les etudes presentees ici, des groupes de femmes ont ete traités avec une dose thérapeutique de CQ (25 mg/kg en doses divisees) ou de mefloquine (750 mg en dose unique). On a mis en évidence que la mefloquine etait considerablement plus efficace que la CQ pour éliminer les parasites du sang periphérique, du sang placentaire et du sang du cordon ombilical. Lors d'études préliminaires en 1987, la persistance de la parasitemie 7 jours apres que les femmes enceintes aient été traitees avec de la CQ (27%) etait approximativement la moitie du taux observe chez les enfants âgés de moins de 5 ans dans le même site (57%) en 1986, et approximativement egal aux taux des enfants ages de 6-10 ans (27%) en 1986. Ces resultats suggerent que, dans les régions où il y a une resistance à la CQ chez les enfants, on peut s'attendre à avoir des parasites résistants à la CQ chez les femmes enceintes et à observer un schéma de réponse similaire à celui des enfants

âgés de 6-10 ans. Par conséquent, les taux de résistance à la CQ chez les enfants peuvent être utiles pour prédire l'efficacité de la CQ chez les femmes enceintes.

L'élimination des parasites du placenta et du sang du cordon ombilical a été associée à une réduction de la fréquence des faibles poids de naissance au sein de la population, à la fois en termes de FPN dû à un accouchement prématuré et en termes de FPN dû à un retard de croissance intra-utérin.

Notre conclusion est qu'une intervention efficace pour réduire le FPN dû au paludisme lors de la grossesse doit éliminer les parasites du placenta et du sang du cordon ombilical et que, dans les cas où un *P. falciparum* résistant à la CQ mais sensible à la méfloquine a été mis en évidence, la méfloquine est considérablement plus efficace.

Nous avons également démontré que l'élimination des parasites placentaires est en corrélation directe avec la fréquence d'un FPN. Lors d'études ultérieures destinées à examiner l'efficacité d'un médicament antipaludéen chez les femmes enceintes, l'élimination des parasites du placenta ou du sang du cordon ombilical pourra être utilisée comme mesure de résultat. De plus, l'élimination de la parasitémie périphérique peut être utilisée comme substitut pour l'élimination des parasites placentaires. Les responsables de la santé publique pourront peut être utiliser des données in vivo, provenant d'études d'efficacité des médicaments antipaludéens chez les enfants, comme première approximation de ce que l'on peut s'attendre à observer en termes d'élimination des parasites chez les femmes enceintes.

En conclusion, le PRPM a démontré que l'élimination des parasites est le problème critique pour éviter un FPN dû au paludisme dans ces circonstances. Le nom du médicament assurant cette élimination pourra changer lorsque les schémas de résistance des parasites varieront, mais le principe fondamental reste le même: l'intervention doit parvenir à éliminer les parasites du placenta et du sang du cordon ombilical.

Quel médicament peut être administré aux femmes enceintes et être sans danger, disponible, acceptable et abordable? En plus d'être efficace et correctement cible vers la population à risque de femmes enceintes, le médicament antipaludéen doit être sans danger, disponible, acceptable pour les femmes enceintes, abordable pour les femmes ou le système de santé, et administrable sous forme d'un traitement pratique pour la population cible.

L'idéal est un médicament sans danger qui assure une élimination complète des parasites du sang placentaire et qui ait des propriétés pharmacocinétiques qui permettent une chimioprophylaxie ou un traitement intermittents. Il y a plusieurs médicaments qui sont disponibles et qui partagent les caractéristiques manifestées par la méfloquine au cours de cette étude. Dans les régions où le médicament est reconnu comme étant extrêmement efficace pour éliminer les parasites du paludisme, la CQ (dans des conditions comparables à celles d'Haïti), des combinaisons sulfamide pyriméthamine (par exemple, sulfadoxine pyrimethamine, sulfalène pyriméthamine) en Afrique Équatoriale, et la méfloquine possèdent ces propriétés. Des études plus récentes, réalisées au site d'étude de Mangochi (1991-1992) ont démontré qu'un traitement de sulfadoxine pyriméthamine, administré sous forme d'une dose de traitement au début du deuxième trimestre et à nouveau au début du troisième trimestre, était extrêmement efficace pour réduire l'infection paludéenne chez les mères et dans leur placenta. Ce traitement était également disponible dans le pays (approuvé dans le formulaire national et présent dans les pharmacies médicales des districts), abordable (son prix quelque peu élevé était compensé par le petit nombre de doses nécessaires) et acceptable (les femmes avaient l'habitude d'aller dans les cliniques prénatales et elles étaient disposées à avaler ce comprimé sans goût).

Les principales difficultés pour augmenter l'efficacité des programmes comprennent la disponibilité des médicaments et le besoin d'obtenir une couverture élevée des femmes enceintes à

risque. Dans certaines régions (par exemple, le Kenya rural), les primigestes qui sont exposées au risque le plus élevé de subir les effets d'une infection *P. falciparum* sont les moins susceptibles de se rendre dans des cliniques prénatales pour des services préventifs. Par conséquent, des stratégies pour leur faire prendre conscience de la nécessité des soins prénatals et pour augmenter leur accès et leur utilisation des services de santé doivent bénéficier d'une priorité élevée.

Quels sont les résultats espérés de l'intervention? Lors de l'évaluation de la survie des nouveaux-nés nés avec et sans FPN, il est clair que le poids de naissance est un indice prévisionnel important de la survie à la fois lors de la période néonatale et lors de la période post-néonatale de l'enfance. Le PRPM n'était pas conçu pour examiner l'effet de la prévention du paludisme sur la réduction de la mortalité en bas âge, mais des extrapolations peuvent être faites. L'attribution d'approximativement 12% des faibles poids de naissance au paludisme chez les femmes enceintes et le risque de mortalité néonatale et post-néonatale associé à un FPN suggèrent que la prévention du paludisme lors de la grossesse est véritablement une intervention de survie des enfants avec un résultat mesurable.

Dans quel contexte d'administration des soins l'intervention devrait-elle être fournie? Un certain nombre de conditions, facteurs de risques et maladies spécifiques conduisent à la mort chez les jeunes enfants; la prévention d'un FPN est seulement une des nombreuses interventions qui pourraient améliorer la survie des enfants. Par conséquent, la prévention du paludisme et d'un FPN à l'aide d'un médicament antipaludéen efficace devrait être fournie dans le cadre d'un ensemble de services administrés par les programmes de soins prénatals.

Les efforts pour améliorer la survie des enfants en Afrique Équatoriale doivent avoir une perspective étendue. La santé de la mère au cours de la grossesse, au moment de l'accouchement, et après l'accouchement peut déterminer jusqu'à 30% ou plus du risque de mortalité infantile en Afrique Équatoriale. Bien que le traitement et la prévention de l'infection *P. falciparum* lors de la grossesse soit le centre d'intérêt du PRPM, les études ont identifié un certain nombre de facteurs interdépendants – facteurs infectieux, nutrition, facteurs socio-économiques et éducation – qui doivent être abordés. Toutes les femmes devraient subir un test de dépistage de la syphilis, et elles devraient être traitées si elles manifestent des signes d'infection. Le VIH est un problème croissant; à l'heure actuelle, il n'existe aucune stratégie de traitement. Bien qu'ils soient parfois basés à l'extérieur des programmes de soins prénatals, les efforts pour éviter le tétanos des nouveaux-nés (vaccin à l'anatoxine tétanique et méthodes d'administration propres) doivent continuer à être menés selon le calendrier recommandé par l'OMS. La lutte contre les carences en microconstituants alimentaires (par exemple, fer et folate), l'amélioration de l'alimentation générale, et la réduction des dépenses calorifiques chez les femmes enceintes qui travaillent souvent dans les champs doivent rester prioritaires. L'accès à des soins prénatals et à un accouchement supervisé par des membres du personnel de santé expérimentés améliorera considérablement l'issue des naissances. Une orientation des grossesses à haut risque vers des établissements spécialisés est également nécessaire dans le cadre d'un ensemble de services de base de maternité. Tous ces facteurs doivent être abordés dans leur ensemble si on veut que les services des cliniques prénatales soient efficaces pour promouvoir la santé des mères et améliorer la survie des nouveaux-nés et des enfants.

Le développement des programmes de contrôle et de prévention du paludisme dans le contexte de l'Afrique nécessite plusieurs étapes. Premièrement, l'ampleur du paludisme chez les femmes enceintes et du FPN chez leurs enfants doit être évaluée, en prêtant attention au nombre de grossesses et à la saison. Deuxièmement, les programmes existants pour les services de soins prénatals doivent être examinés pour déterminer les services actuels de prévention du paludisme, ou une inclusion éventuelle de ces services, et la couverture actuelle de la population à risque de femmes enceintes. Les opportunités de toucher et de servir les primigestes et les secondigestes doivent être explorées, en utilisant éventuellement des sage-femmes traditionnelles ou d'autres agents de santé locaux pour étendre les services dans les communautés. Finalement, un examen

de l'impact potentiel et du coût sera important lors de la formulation des décisions pour programmer la prévention du paludisme. Le PRPM fournit des données sur l'impact potentiel, et des travaux plus récents à la Station de Recherche de Mangochi (qui ne sont pas décrits dans ce rapport) suggèrent que le fait d'incorporer un médicament antipaludéen efficace et un traitement médicamenteux dans les services existants des cliniques prénatales pourrait être extrêmement rentable.

XI. RÉFÉRENCES

1. McGregor IA. Epidemiology, malaria and pregnancy (L'épidémiologie, le paludisme et la grossesse). Am J Trop Med Hyg, 1984; 33:517-525.

2. Brabin BJ. The risks and severity of malaria in pregnant women.Geneva: World Health Organisation, 1991. Applied Field Research in Malaria Reports (1) (Les risques et la sévérité du paludisme chez les femmes enceintes. Les recherches appliquées sur le terrain dans les rapports sur le paludisme), Geneve : Organisation mondiale de la santé, 1991.

3. Wickaramsuriya GAW. Clinical features of malaria in pregnancy. In: Malaria and Ankylostomiasis in pregnant women (Les caracteristiques cliniques du paludisme durant la grossesse. Dans : Le paludisme et l'ankylostomiase chez les femmes enceintes). Londres: Oxford University Press, 1937.

4. Menon R. Pregnancy and malaria (La grossesse et le paludisme). Med J Malaysia, 1972; 27:115-9.

5. Herd N., Jordan T. An investigation of malaria during pregnancy in Zimbabwe (Une investigation du paludisme pendant la grossesse au Zimbabwe). Cent Afr J Med, 1981; 27:62-8.

6. Sholapurkar SL, Gupta AN, Mahajan RC. Clinical course of malaria in pregnancy - a prospective controlled study from India (Le cours clinique du paludisme durant la grossesse - une étude prospective contrôlée, en Inde). Trans R Soc Trop Med Hyg, 1988; 82:376-9.

7. Torpin R. Malaria complicating pregnancy (Le paludisme compliquant la grossesse). Am J Obstet Gynaecol, 1941; 41:882-5.

8. Meek SR. Epidemiology of malaria in displaced Khmers on the Thai-Kampuchean border (L'épidémiologie du paludisme parmi les Khmers déplacés, sur la frontière entre la Thaïlande et le Cambodge). Southeast Asian J Trop Med Public Health, 1988; 19:243-52.

9. Kortmann HPC. Malaria and Pregnancy (Le paludisme et la grossesse). Monograph Drukkerij Eliakwijk, Utrecht, 1972.

10. MacLeod CL. Malaria. In: Parasitic Infections in pregnancy and the Newborn (Le Paludisme. Dans : Les infections parasitiques durant la grossesse et chez les nouveaux-nés). New York, Oxford University Press,1988.

11. McGregor IA, Wilson ME, Billewicz WZ. Malaria infection of the placenta in the Gambia, West Africa: its incidence and relationship to stillbirth, birthweight and placental weight (L'infection paludeenne placentaire dans la Gambie, Afrique de l'ouest:Son incidence et ses rapports avec la mise au monde de mort-nés, le poids à la naissance et le poids placentaire). Trans R Soc Trop Med Hyg, 1983; 77:232-44.

12. Brabin BJ. An analysis of malaria in pregnancy in Africa (Une analyse du paludisme durant la grossesse en Afrique). Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé, 1983; 61:1005-16.

13. Steketee RW. Recent findings in perinatal malaria (Recherches récentes dans le paludisme périnatal). Bulletin Intern Pediatr Assoc, 1989; 10:418-33.

14. Galbraith RM, Fox H, Hsi B, Galbraith GMP, Bray RS, Faulk WP. The human materno-foetal relationship in malaria. II. Histological, ultrastructural and immunopathological studies of the placenta (Le rapport entre la mère et le fœtus dans le cadre du paludisme. II. Études du placenta histologiques, ultra-structurelles et immuno-pathologiques). Trans R Soc Trop Med Hyg, 1980; 74:61-72.

15. Steketee RW, Brandling-Bennett AD, Kaseje DC, Schwartz IK, Churchill FC. In vivo response to chloroquine in pregnant women and never-pregnant women (Réponse in vivo à la chloroquine chez les femmes enceintes et les femmes qui n'ont jamais été enceintes). District du Siaya, Kenya. Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé, 1987; 654:885-90.

16. Vleugels MP, Eling WM, Rolland R, deGraaf R. Cortisol and loss of malaria immunity in human pregnancy (Le cortisol et la perte de l'immunité antipaludéenne durant la grossesse humaine). Br J Obstet Gynaecol, 1987; 94:758-64.

17. Brinkmann CR. Biologic adaptation to pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, editors. Maternal foetal medicine, principles and practice (L'adaptation biologique à la grossesse. Dans : Creasy RK, Resnik R, éditeurs. Medecine maternelle et foetale, principes et pratique. Philadelphie, W.B. Sanders Co. 1984:680.

18. Organisation mondiale de la santé. Material Health and Safe Motherhood Programme and Nutrition Programme. The Prevalence of Anaemia in Women: A Tabulation of Available Information. 2nd edition. (La santé maternelle et le programme de maternité sans risque, et le programme alimentaire. La fréquence de l'anemie chez les femmes:Un Tableau des données disponibles. 2ème éd). Geneve : Organisation mondiale de la santé, 1992.

19. Fleming AF. Tropical obstetrics and gynecology. I. Anaemia in pregnancy in tropical Africa (L'obstétrique et la gynécologie tropicales. I. L'anémie durant la grossesse dans l'Afrique tropicale). Trans R Soc Trop Med Hyg, 1989; 83:441-8.

20. Gilles HM, Lawson JB, Sibelos M, Voller A, Allan N. Malaria, anaemia and pregnancy (Le paludisme, l'anémie et la grossesse). Ann Trop Med Parasitol, 1969; 63:245-63.

21. Fleming AF. Seasonal incidence of anemia in pregnancy in Ibadan (L'incidence saisonnière de l'anémie sur la grossesse en Ibadan). Am J Clin Nut, 1970; 23:224-30.

22. Brabin BJ, Ginny M, Sapau J, Galme K, Paino J. Consequences of maternal anaemia on outcome of pregnancy in a malaria endemic area in Papua New Guinea (Les conséquences de l'anémie maternelle sur les résultats de la grossesse dans une zone d'endémie paludéenne en Papouasie Nouvelle Guinée). Ann Trop Med Parasitol, 1990; 84:11-24.

23. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood mortality (Le rôle de le faible poids de naissance dans la mortalité infantile et la mortalité de l'enfance). N Engl J Med, 1985; 312:82-90.

24. Yamada M, Steketee RW, Abramowsky C, Kida M, Wirima J, Heymann DL, et autres. *Plasmodium falciparum* associated placental pathology: a light and electron microscopic and immunohistologic study (La pathologie placentaire associée au *Plasmodium falciparum*: Une étude au microscope optique et électronique et une étude immuno-histologique). Am J Trop Med Hyg, 1989; 41:161-8.

25. Institut de la Médecine. Preventing low birth weight (La prévention du faible poids de naissance). Washington, D.C: National Academy Press, 1985.

26. Archibald HM. The influence of malarial infection of the placenta on the incidence of prematurity (L'effet de l'infection paludéenne placentaire sur la prématurité). Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé, 1956; 15:842-5.

27. Archibald HM. Influence of maternal malaria on newborn infants (L'effet du paludisme maternel sur les enfants nouveau-nés). BMJ, 1958; 2:1512-4.

28. Cannon SH. Malaria and prematurity in the Western region of Nigeria (Le paludisme et la prématurité dans la région de l'ouest du Nigéria). BMJ, 1958; 2:877-8.

29. Spitz AJW. Malaria infection of the placenta and its influence on the incidence of prematurity in Eastern Nigeria (L'infection paludéenne placentaire et son effet sur l'incidence de la prématurité dans le Nigéria de l'Est). Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé, 1959; 21:242-4.

30. Jelliffe EFP. Low birthweight and malarial infection of the placenta (Le faible poids de naissance et l'infection paludéenne placentaire). Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé, 1968; 38:69-88.

31. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta analysis (Les déterminants du faible poids de naissance:Une évaluation méthodologique et une méta analyse). Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé, 1987; 65:663-737.

32. Reinhard MC, Ambroise Thomas P, Cavallo Serra R, Meylan C, Gautler R. Malaria at delivery in Abidjan (Le paludisme à l'accouchement à Abidjan). Helv Paediatr Acta, 1978; 33 (Supplé. 41):65-84

33. Bruce-Chwatt LJ. Les rapports immunitaires entre la mère et l'enfant dans le paludisme endémique africain. Arch Fr Pediatr, 1985; 42:911-6.

34. Nguyen Dinh P, Steketee RW, Greenberg AA, Wirima JJ, X O, Williams SB. Rapid spontaneous post partum clearance of *Plasmodium falciparum* parasitemia in African women (L'élimination post partum rapide et spontanée de la parasitemie *Plasmodium falciparum* chez les femmes africaines). Lancet, 1988; 2:751-2.

35. Chizzolini C, Trottein F, Bernard FX, Kaufmann MH. Isotypic analysis, antigen specificity, and inhibitory function of maternally transmitted *Plasmodium falciparum* specific antibodies in Gabonese newborns (L'analyse isotypique, la spécificité antigénique et la fonction inhibitrice des anticorps spécifiques au *Plasmodium falciparum* transmis par la mère chez les nouveau-nés gabonais). Am J Trop Med Hyg, 1991; 45:57-64.

36. Anagnos D, Lanoie LO, Palmieri JR, Zieler A, Connor DH. Effects of placental malaria on mothers and neonates from Zaire (Les effets du paludisme placentaire sur les mères et les nouveau-nés du Zaïre). Zeitschrift für Parasitenkunde, 1986; 72:57-64.

37. Ibeziako PA, Okerengwo AA, Williams AIO. Malarial immunity in pregnant Nigerian women and their newborns (L'immunité paludéenne chez les femmes enceintes au Nigéria et leurs nouveau-nés). Int J Gynaecol Obstet, 1980; 18:147-9.

38. Collins W, Cedillos RA, Warren M. The seroepidemiology of malaria in Middle America; IV. Passage of malaria antibodies from mothers to infants (La séro-épidémiologie du

paludisme dans la partie centrale de l'Amérique; IV. Le passage d'anticorps antipaludéens des mères aux enfants). Am J Trop Med Hyg, 1977; 26:1105-7.

39. Logie DE, McGregor IA, Rowe DS, Billewicz WZ. Plasma immunoglobulin concentration in mothers and newborn children with special reference to placental malaria (La concentration de l'immunoglobuline du plasma chez les mères et les enfants nouveau-nés avec référence spéciale au paludisme placentaire). Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé, 1973; 49:547-54.

40. Sulzer A, Moyroud J, Turner A, Bosseno M-F, Chisholm E, Ovazza L, et autres. Les anticorps antiplasmodiaux materno transmis et leur évolution chez le nourrisson en zone d'endémie palustre stable (République populaire du Congo). Cahiers ORSTOM. Serie Entomologie Medicale et Parasitologie, 1986; 24:159-73.

41. Desowitz RS. Prenatal immune priming in malaria: antigen-specific blastogenesis of cord blood lymphocytes from neonates born in a setting of holoendemic malaria (L'amorçage immunitaire prénatal dans le cadre du paludisme:La blastogenese spécifique aux antigènes des lymphocytes du sang cordonal des nouveau-nés dans l'environnement du paludisme holoendemique). Ann Trop Med Parasitol, 1988; 82:121.

42. Anonyme. Pyrimethamine combinations in pregnancy (Les combinaisons de la pyriméthamine durant la grossesse). Lancet, 1983; 11:1005-7.

43. Nosten F, Kuile FT, Maelankirri L, Decludt B, White NJ. Malaria in pregnancy in an area of unstable endemicity (Le paludisme durant la grossesse dans une zone d'endémicité instable). Trans R Soc Trop Med Hyg, 1991; 85:424-9.

44. MacGregor, JD, Avery JG. Malaria transmission and fetal growth (La transmission du paludisme et le developpement du fœtus). BMJ, 1974; 3:433-46.

45. Organisation mondiale de la sante. WHO expert committee on malaria, eighteenth report. Geneva: Technical Report Series 735 (Dix-huitieme rapport du Comité d'experts de l'OMS sur le paludisme. Série n° 753 de rapports techniques). Organisation mondiale de la santé, 1986.

46 Wolfe MS, Cordero JF. Safety of chloroquine in chemosuppression of malaria during pregnancy (La securité de la chloroquine dans le cadre de la chimiosuppression du paludisme durant la grossesse). BMJ, 1985; 290:1466-7.

47. Kaseje DCO, Sempebwa EKN. Malaria chemoprophylaxis to pregnant women provided by community health workers in Saradidi, Kenya. I. Reasons for non-acceptance (La chimioprophylaxie antipaludéenne donnee aux femmes enceintes par les infirmiers communautaires a Saradidi, Kenya. I. Les raisons pour la non-acceptation). Ann Trop Med Parasitol, 1987; 81:77-82.

48. Helitzer-Allen DL. Examination of the factors influencing utilization of the antenatal malaria chemoprophylaxis program, Malawi, Central Africa (Examen des facteurs influençant l'utilisation du programme de chimioprophylaxie antipaludéenne anténatale, au Malawi, en Afrique centrale). (These doctorale) Baltimore (MD):Johns Hopkins University, 1989.

49. Khoromana CO, Campbell CC, Wirima JJ, Heymann DL. In vivo efficacy of chloroquine treatment of *Plasmodium falciparum* in Malawi children under five years of age (L'efficacité in vivo du traitement par chloroquine de l'infection *Plasmodium falciparum*

parmi les enfants en dessous de cinq ans au Malawi). Am J Trop Med Hyg, 1986; 35:465-71.

50. Mount DL, Nahlen BL, Patchen LC, Churchill FC. Adaptations of the Saker Solomons test: simple, reliable colorimetric field assays for chloroquine and its metabolites in urine (Les adaptations du test Saker-Solomons:Les titrages sur le terrain simples, fiables et colorimétriques pour la chloroquine et ses métabolites dans l'urine). Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé, 1989; 67 : 295-300.

51. Deloron P, Steketee RW, Campbell GH, Peyron F, Kaseje DCO, Brandling-Bennet AD. Serological reactivity to the ring infected erythrocyte surface antigen and circumsprorzoite protein in gravid and nulligravid women infected with *Plasmodium falciparum* (La réactivité sérologique de l'antigène de surface de l'érythrocyte infecté en anneau et la protéine circumsporozoïte parmi les femmes à gravidisme et à nulligravidisme infectées par le *Plasmodium falciparum*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1989; 83:58-62.

52. Dubowitz LMS, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant (L'évaluation clinique et de l'âge de gestation de l'enfant nouveau-né). J Pediatr, 1970; 77:1-10.

53. El Shibley ETM, Omer Mia, Dowham DY. Assessment of gestational age in Sudanese newborns (L'évaluation de l'âge de gestation des nouveau-nés au Soudan). Am Trop Pediatr, 1985; 5:67-8.

54. Kollee LAA, Leusink J, Peer PGM. Assessment of gestational age: a simplified scoring system (L'évaluation de l'âge de gestation:Un système de classement simplifié). J Perinat Med, 1985; 13:135-8.

55. Narayan I, Kavita D, Gujral VV, Mehta DR, Mathew M, Prabhakar AR. A simple method of assessment of gestational age in newborn infants (Une méthode simple pour l'évaluation de l'âge de gestation des enfants nouveau-nés). Pediatrics, 1982; 69:27-32.

56. Larsen S. Current status of laboratory tests for syphilis In: Diagnosis immunology: technology assessment (Chapitre V:L'état actuel des tests de laboratoire pour la syphilis. Dans : L'immunologie diagnostique : l'évaluation de la technologie). Skokie, Illinois, College of American Pathologists, 1983; 162-170.

57. Miotti PG, Dallabetta G, Ndovi E, Liomba G, Saah AJ, Chipangwi J. HIV-1 and pregnant women: associated factors, prevalence, estimate of incidence and role in fetal wastage in Central Africa. (VIH-1 et femmes enceintes : facteurs associés, prévalence, estimation de l'incidence et du rôle dans la perte foetale en Centrafrique). AIDS, 1990;4: 733-6.

58. Baird D. Perinatal Mortality (La mortalité périnatale). Lancet, 1969; 1:511-5.

59. Buehler JW, Strauss LT, Hogue CJR, Smith JC. Birth weight-specific infant mortality, United States, 1960 and 1980 (La mortalité infantile spécifique au poids de naissance, États-Unis, 1960 et 1980). «Public Health Reports», 1987; 102:151-159.

60. Schulz K, Cates W, O'Mara P. Pregnancy loss, infant death, and suffering: Legacy of syphilis and gonorrhoea in Africa (La fausse couche, le décès infantile et la souffrance:Les legs de la syphilis et de la gonorrhée en Afrique). Genitourin Med, 1987; 63:320-5.

61. Larsen S. Rapid Plasma Reagin (RPR) 18-mm circle card test, Toluidine red unheated serum test (TRUST), and Microhemaglutination Assay for antibodies to *T. pallidum* In: Larsen S, Hunter E, Kraus S, editors. A manual of tests for syphilis (Test de carte en cercle de 18 mm de réagine de plasmine rapide (RPR), test de sérum de toluidine rouge non chauffée (TRUST) et le titrage de microhémaglutination pour les anticorps du *T. pallidum*. Dans : Un manuel de tests pour la syphilis, édité par:Larsen S, Hunter E, Kraus S); Washington, D.C.:American Public Health Association, 1990; 100-65.

62. Centers for Disease Control. Guidelines for the Prevention and Control of Congenital Syphilis. MMWR 1988, 37 (Supplement S-1). (Directives pour la prévention et le contrôle de la syphilis congénitale. Revue hebdomadaire de la morbidité et la mortalité, 1988, n° 37, (Supplément S-1)).

63. Hinman AR, Foster SO, Wassilak GF. Neonatal tetanus: potential for elimination in the world (Le tétanos néonatal:le potentiel pour son élimination au niveau mondial). Pediatr Infect Dis J, 1987; 6:813-16.

64. Stanfield JP, Galazka A. Neonatal tetanus in the world today (Le tétanos néonatal dans le monde d'aujourd'hui). Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé, 1984; 62:647-69.

65. Organisation Mondiale de la Santé. Expanded programme on Immunization. Neonatal tetanus mortality survey, Malawi. WHy Epidemiol Rec (Un programme élargi de vaccination. Une enquête portant sur la mortalité due au tétanos néonatal. Malawi. Rapport hebdomadaire épidémiologique). 1983; 42:326-7.

66. Berggren GG, Berggren W, Verly A, Garnier N, Perterson W, Ewbank D, et autres. Traditional midwives, tetanus immunization, and infant mortality in rural Haiti (Les sages-femmes traditionnelles, l'immunisation contre le tétanos et la mortalité infantile dans le Haïti rural). Trop Doct, 1983; 13:79-87.

67. Rahman S. The effect of traditional birth attendants and tetanus toxoid in reduction of neonatal mortality (Le rôle des accoucheuses traditionnelles et de l'anatoxine tétanique dans la réduction de la mortalité néonatale). Journal Trop Pediatr, 1982; 28:163-5.

68. McCulloch K. Neonatal problems in twins. Clin Perinatol (Les problèmes néonatals chez les jumeaux. Les cliniques de périnatologie). 1988; 15:141-58.

69. Kiely JL. The epidemiology of perinatal mortality in multiple births. Bull N Y Acadof Medicine (L'épidémiologie de la mortalité périnatale dans les naissances multiples. Bulletin de l'académie de médecine de New York). 1990; 66:618-637.

70. Rehan N, Tafida DS. Multiple births in Hausa women (Les naissances multiples chez les femmes Hausa). Le journal britannique d'obstétrique et de gynécologie. Br J Obstet Gynaecol, 1980; 87:997-1004.

71. Harrison KA, Rossiter CE. Multiple pregnancy (La grossesse multiple). Br J Obstet Gynaecol, 1985; (5 Suppl.); 49-60.

72. Kiely JL, Kleinman JC, Kiely M. Triplés and higher-order multiple births: time trends and infant mortality (L'accouchement de triplés et les accouchements multiples d'ordre supérieur:Les tendances temporelles et la mortalité infantile). Am J of Dis Child, 1992; 149:862-8.

73. Fowler MG, Kleinman JC, Kiely JL, Kessel SS. Double jeopardy: Twin infant mortality in the United States, 1983 and 1984 (Double danger : La mortalité infantile des jumeaux aux États-Unis, 1983 et 1984). Am J Obstet Gynecol, 1991; 165:15-22.

74. Greenberg AE, Nguyen-Dinh P, Mann J, Kabote N, Colebunders RL, Francis H, et autres. The association between malaria, blood transfusions, and HIV seropositivity in a pediatric population in Kinshasa, Zaire (L'association entre le paludisme, les transfusions de sang et la seropositivité au VIH dans une population infantile à Kinshasa, Zaïre). JAMA, 1988; 259:545-9.

75. Greenberg AE, Ntumbanzondo M, Ntula N, Mawa L, Howell J, Davachi F. Hospital-based surveillance of malaria-related paediatric morbidity and mortality in Kinshasa, Zaire (Surveillance par les hôpitaux sur la morbidité et la mortalité infantiles liées au paludisme à Kinshasa, Zaïre). Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé, 1989; 67:189-196.

76. Lackritz EM, Campbell CC, Ruebush TK, Hightower AW, Wakube W, Steketee RW et autres. Effect of blood transfusion on survival among children in a Kenyan hospital (L'effet de la transfusion de sang sur la survie des enfants dans un hôpital au Kenya). Lancet, 1992; 340:524-8.

77. Hedberg K, Shaffer N, Davachi F, Hightower AW, Lyamba B, Paluku KM, et autres. *Plasmodium falciparum*-associated anemia in children at a large urban hospital in Zaire (L'anémie associée au *Plasmodium falciparum* parmi les enfants dans un grand hôpital urbain au Zaïre). Am J Trop Med Hyg, 1983; 48 : 365-71

78. Centers for Disease Control and Prevention. Development of Health Surveillance in Togo, West Africa. August 28, 1992, MMWR Surveillance Summaries, 1992; 41: 19-26 (Le développement du contrôle de la santé au Togo, en Afrique de l'ouest). Le 28 août 1992 MMWR, Résumés de contrôle 1992; 41 : 19-26.

79. den Broeck JV, Eeckels R, Vuylsteke J, Influence of nutritional status on child mortality in rural Zaire (L'effet de l'état alimentaire sur la mortalité de l'enfant dans le Zaïre rural). Lancet, 1993; 341:1491-5.

80. Hendrickse RG, King MAR. Anaemia of uncertain origin in infancy (L'anémie d'origine incertaine durant la période infantile). BMJ, 1958; ii:662-669.

81. Phillips RE, Looareesuwan S, Warrell DA, Lee SH, Karbwang J, Warrell MJ, et autres. The importance of anaemia in cerebral and uncomplicated falciparum malaria: role of complications, dyserythropoiesis and iron sequestration (L'importance de l'anémie dans le Paludisme falciparum cérébral sans complications:Le rôle des complications, de la dysérythropoïèse et de la séquestration du fer). Q J Med, 1986; 227:305-23.

82. Weatherall DJ, Abdalla S. The anaemia of *Plasmodium falciparum* malaria (L'anémie due au paludisme *Plasmodium falciparum*). Br Med Bull, 1982; 38:147-151.

83. Abdalla S, Weatherall DJ, Wickramasinghe SN, Hughes M. The anaemia of *P. falciparum* malaria (L'anémie due au paludisme *P. falciparum*). Br J Haematol, 1980; 46:171-83.