

PROTECTION CONTRE LE PALUDISME PENDANT LA GROSSESSE : Une intervention essentielle pour prévenir la mortalité néonatale et l'insuffisance pondérale à la naissance

Introduction

Les graves conséquences du paludisme à *Plasmodium falciparum* pendant la grossesse sont bien connues : taux plus élevés d'anémie maternelle et insuffisance pondérale à la naissance (IPN) dans les régions à transmission paludique stable. Dans les régions où la transmission du paludisme à *P. falciparum* est instable, les femmes enceintes sont exposées à un risque accru de paludisme sévère, de décès et de mortinatalité. Environ 11% des décès néonataux dans les pays africains où le paludisme est endémique sont imputables au poids insuffisant à la naissance tenant aux infections à *P. falciparum* pendant la grossesse.¹ Par ailleurs, il n'existait qu'une documentation limitée jusqu'à présent de l'effet protecteur de la prévention du paludisme chez la femme enceinte sur la mortalité néonatale. Une méta-analyse récente des données d'enquêtes nationales, par Eisele *et al*, 2012 a montré que le traitement préventif intermittent pendant la grossesse (TPIg) à l'aide de la sulfadoxine pyriméthamine (SP) ainsi que l'utilisation des moustiquaires imprégnées aux insecticides (MII) sont corrélés aux réductions tant de la mortalité néonatale que de l'IPN dans des conditions programmatiques régulières. Menéndez *et al*, 2010 ont également montré le rôle protecteur du TPIg-SP dans la réduction de la mortalité néonatale dans le cadre d'essais. En outre, Sicuri *et al*,² dans le contexte de l'essai Menéndez a montré que le TPIg était très efficace par rapport aux coûts dans le contexte des consultations prénatales (CPN). Ces études mettent en exergue l'importance critique de continuer le TPIg ainsi que l'utilisation des MII chez les femmes enceintes pour éviter ces conséquences indésirables du paludisme pendant la grossesse.^{3,4} Le présent document synthétise l'information et les résultats clés de ces articles ainsi que leurs implications pour les programmes de protection contre le paludisme pendant la grossesse (PPG).



Données générales

En 2000, les pays de l'Afrique subsaharienne ont signé la Déclaration d' Abuja s'engageant à lutter contre le PPG et ils ont notamment promis de donner aux femmes enceintes un accès au TPIg-SP et aux MII et d'apporter une prise en charge efficace de l'infection paludique. En 2007, tous les 39 pays africains avec transmission stable du paludisme ont adopté l'approche à trois axes de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) : TPIg-SP pendant le 2^e et le 3^e trimestres, utilisation d'une MII la nuit, et prise en charge rapide des femmes enceintes ayant des symptômes du paludisme.⁵ Le paludisme pendant la grossesse est un problème de santé maternelle et néonatale, comportant des conséquences aussi bien pour la mère que son nouveau-né. Dans les meilleurs cas, les pays ont forgé des partenariats entre les programmes de santé reproductive (SR) et les programmes de lutte contre le paludisme (LP) pour gérer une mise en œuvre intégrale de la PPG dans le cadre des CPN focalisées (fournissant accès aux TPIg-SP et MII) et pour garantir une supervision technique. Dans des pays comme le Malawi, la Zambie et le Sénégal, de tels efforts ont permis d'élargir la couverture du TPIg-SP et d'augmenter l'utilisation des MII parmi les femmes enceintes. Par ailleurs et indépendamment du fait que ces partenariats existent ou non, les documents des politiques nationales entre la SR et la LP souvent ne sont pas harmonisés, les ressources ne sont pas suffisantes et la mise en œuvre manque de coordination, restant encombrée par des doubles emplois.

En octobre 2012, le Comité consultatif des politiques antipaludiques de l'OMS (MPAC) a revu les directives en fonction des données probantes les plus récentes sur l'efficacité et l'efficience du TPIg-SP au regard de la résistance croissante de la SP chez les enfants et de la résistance éventuelle chez les femmes enceintes recevant le TPIg-SP. **Se fondant sur les résultats de la revue, le MPAC a déterminé que le dosage fréquent du TPIg-SP est efficace pour réduire les conséquences du PPG.** La nouvelle directive de l'OMS s'avère donc la suivante:

Dans les régions de transmission modérée-à-élevée du paludisme, le TPIg avec la SP est recommandée pour toutes les femmes enceintes lors de chaque CPN prévue. L'OMS recommande quatre CPN :

- La première dose du TPIg-SP devrait être administrée aussi tôt que possible pendant le 2^e trimestre de la grossesse
- Chaque dose de SP devrait être donnée à au moins 1 mois d'intervalle
- La dernière dose du TPIg-SP peut être administrée jusqu'au moment de l'accouchement, sans risques⁶

Paludisme pendant la grossesse : Prévenir la mortalité néonatale et l'insuffisance pondérale à la naissance

Utilisant une cohorte de naissances rétrospective de 32 ensembles de données transversales dans 25 pays africains, de 2000 à 2010, Eisele *et al* a évalué l'efficacité de la prévention du paludisme pendant la grossesse (TPIg ou MII) dans le cadre de programmes réguliers. Les nouveau-nés de mères, à leur première ou deuxième grossesses, qui ont indiqué qu'elles avaient pris au moins deux doses de TPI-SP et/ou qu'elles avaient utilisé continuellement une MII dans leur maison pendant six mois au moins avant d'accoucher, étaient associés de manière significative à un risque moindre de mortalité néonatale (18%; $p < 0,006$) et risques moindres d'insuffisance pondérale à la naissance (21%; $p < 0,001$) si on compare aux nouveau-nés de mères sans protection. L'effet protecteur sur la mortalité néonatale et l'insuffisance pondérale à la naissance se vérifie chez les femmes de toutes les parités.

Dans le cadre d'un essai aléatoire, avec placebo et témoins, sur le TPIg-SP chez 1030 femmes enceintes du Mozambique, Menéndez *et al* ont constaté que l'utilisation du TPI-g était associée à une réduction de 61,3% dans la mortalité néonatale. Parmi les 997 bébés nés vivants (500 de mères dans le groupe placebo et 497 de mères dans le groupe TPIg-SP), il y a eu 25 décès néonataux ; 18 étaient nés dans le groupe placebo et 7 de mères qui ont suivi le TPIg. Quatre-vingt pour cent des décès néonataux sont survenus la première semaine de la vie. Dans le contexte de ce même essai, Sicuriet *al* ont constaté que le TPIg-SP était très efficace tant pour la prévention du paludisme maternel que la réduction de la mortalité néonatale, avec un ratio progressif du coût-efficacité de US \$1,02 par année de vie ajusté sur l'incapacité.

Le paludisme pendant la grossesse est un facteur significatif contribuant à la mortalité néonatale. Le TPIg-SP et les MII continuent à avoir un effet important sur la réduction de la mortalité néonatale et de l'insuffisance pondérale à la naissance et doivent être reconnus comme des interventions réduisant la mortalité néonatale. La méta-analyse de Eisele *et al* dans les contextes programmatiques est conforme aux attentes mais elle n'a pas été démontrée auparavant car aucune des études individuelles n'avait le pouvoir d'examiner cet effet. Sont exposés et mis au clair à présent les multiples effets du PPG dont l'infection placentaire et l'interruption consécutive du transfert des nutriments avec pour conséquence l'IPN ; aussi l'anémie maternelle et l'anémie du nouveau-né et leur effet sur l'IPN, ce qui contribue à la mortalité néonatale. Parmi les autres études qui se penchent sur la question, Menéndez *et al* indique un net impact du PPG sur la survie néonatale bien que d'autres études analogues ne soient pas arrivées à la même conclusion. Sachant que le TPIg-SP est une intervention très efficace par rapport aux coûts, tel que l'a montré Sicuriet *et al*, et connaissant son effet sur la mortalité néonatale et l'insuffisance pondérale à la naissance - **cela reste une intervention clé prioritaire pour les femmes enceintes (combinée à l'utilisation des MII et à une prise en charge efficace des cas) dans les pays où la transmission du paludisme est stable.** La mise à jour récente des politiques connexes de l'OMS confirme l'importance croissante d'augmenter la fréquence du TPIg-SP, en plus de l'utilisation des MII chez les femmes enceintes et de veiller à une prise en charge efficace des cas.

Aspects à envisager par les programmes de santé maternelle et néonatale et les programmes de lutte antipaludique

- Le TPIg-SP et les MII continuent à avoir un effet important et significatif sur la réduction de la mortalité néonatale et de l'IPN et doivent donc être reconnus comme des interventions susceptibles de réduire la mortalité néonatale :
 - 3,3 millions de décès néonataux surviennent chaque année ;
 - ~120 000 de ces décès néonataux (1,1%) sont probablement imputables au paludisme pendant la grossesse.⁷
- Le TPIg et les MII réduisent la mortalité néonatale même dans les contextes programmatiques où l'utilisation n'est probablement pas optimale et où il peut exister la résistance à la SP.
- Non seulement le TPIg-SP sauve la vie et il est facile à exécuter, mais c'est aussi une intervention très efficace par rapport aux coûts tant pour la prévention du paludisme maternel que pour la réduction de la mortalité néonatale.
 - Le TPIg-SP en tant qu'intervention clé pour les femmes enceintes, combiné à l'utilisation des MII et à la prise en charge efficace des cas, devrait rester une priorité dans les pays à transmission stable de paludisme.
- Ces données indiquent que les Ministères de la santé devraient viser une couverture intégrale et la mise à échelle de ces interventions salvatrices.
 - Des MII devraient être fournies aux femmes dès le début de la grossesse et le TPIg prescrit lors de chaque CPN, dès le 2^e trimestre.
- Il est capital de renforcer les CPN y compris l'accès et la demande pour ces services y compris la lutte contre le PPG.
 - Si la majorité des femmes se rendent au moins une fois aux CPN pendant la grossesse et souvent même deux fois, l'utilisation du TPIg-SP est pourtant très faible dans la plupart des pays. C'est une importante occasion qui est ratée pour le moment.
- Les nouvelles directives de l'OMS sur le schéma posologique du TPIg-SP recommandent un dosage fréquent du TPIg-SP pour réduire les conséquences du PPG.
 - Cela s'inscrit dans le contexte d'une approche intégrale, dispensée dans les CPN de routine, y compris l'utilisation des MII pour les femmes enceintes et une prise en charge efficace des cas.

¹ Guyatt HL, Snow RW. Malaria in pregnancy as an indirect cause of infant mortality in sub-Saharan Africa. *Trans R. Soc Trop Med Hyg* 2001; 95: 569-76.

² Elisa Sicuri, Asucena Bardaji, Tacita Nhampossa, Maria Maixenchs, Ariel Nnacolo, Delino Nhalungo, Pedro L. Alonso, Clara Menéndez. Cost-Effectiveness of Intermittent Preventive Treatment of Malaria in Pregnancy in Southern Mozambique. *PLoS ONE*; Oct. 2010; Volume 5, Issue 10

³ Clara Menéndez, Azucena Bardaji, Betuel Sigauque, Sergi Sanz, John J. Aponte, Samuel Mabunda, Pedro L. Alonso. Malaria Prevention with IPTp during Pregnancy Reduces Neonatal Mortality. *PLoS ONE*; Feb 2010; Vol. 5, Issue 2.

⁴ Thomas P Eisele, David A Larsen, Phillip A Anglewicz, Joseph Keating, Josh Yukich, Adam Bennett, Paul Hutchinson, Richard W Steketee. Malaria prevention in pregnancy, birthweight, and neonatal mortality: a meta-analysis of 32 national cross-sectional datasets in Africa. *The Lancet*. Published online Sept 18, 2012.

⁵ Anna Maria van Eijk, Jenny Hill, Victor A Alegana, Viola Kirui, Peter W Gething, Feiko O ter Kuile, Robert W Snow. Coverage of malaria protection in pregnant women in sub-Saharan Africa: as synthesis and analysis of national survey data. *The Lancet*. Vol. 11. March 2011.

⁶ WHO. http://www.who.int/malaria/iptp_sp_updated_policy_recommendation_en_102012.pdf October 2012

⁷ Guyatt HL, Snow RW. Malaria in pregnancy as an indirect cause of infant mortality in sub-Saharan Africa. *Trans R. Soc Trop Med Hyg* 2001; 95: 569-76.