

LA PREVENTION DE L'HYPOTROPHIE FŒTALE ECHAPPE DESORMAIS A LA CHLOROQUINO-PROPHYLAXIE DANS L'ENVIRONNEMENT DE KINSHASA

P.M. MULUMBA, M.J.M. KABONGO, E.E. WOTO

Med Trop 2003; **63** : 168-170

RESUME • Le contrôle de la morbidité palustre dans la population gestante et la prévention de l'hypotrophie fœtale due à la chorionite à *Plasmodium falciparum* en zone endémique palustre reposent essentiellement sur le traitement hebdomadaire par la chloroquine, là où ce produit est encore efficace. L'objectif assigné au présent travail consistait à évaluer l'efficacité de cette chimioprophylaxie dans la prévention de l'hypotrophie fœtale dans l'environnement hyper endémique de Kinshasa, menacé par l'émergence des souches de *P. falciparum* chloroquinorésistantes. Les données maternelles, fœtales et placentaires, analysées provenaient d'un échantillon de 59 parturientes sélectionnées à la Maternité Saint-Marc de Kingasani, une des grandes institutions sanitaires de Kinshasa. L'effet de confusion dû à la différence de la parité, de l'âge de la mère, du poids placentaire, a été contrôlé par le modèle linéaire général. Nos résultats ont montré que la prise régulière de la chloroquine ne permettait d'éviter ni le risque de chorionite (RC = 2,0 ; IC95% = 0,4 - 11,6 ; p = 0,226) ni les conséquences de cette dernière sur le poids à la naissance. En effet, toute chose égale par ailleurs, il était apparu que la moyenne ajustée du poids à la naissance était significativement réduite (p = 0,011) en cas de chorionite (2.724 ± 89 g ; 24 cas), qu'en son absence (2.992 ± 80 g ; 32 cas).

MOTS-CLES • Hypotrophie fœtale - Chorionite à *Plasmodium falciparum*- Chloroquinoprophylaxie - Kinshasa - République Démocratique du Congo.

CHLOROQUINE DRUG PROPHYLAXIS NO LONGER PREVENTS PLASMODIUM FALCIPARUM-INDUCED FETAL HYPOTROPHY IN KINSHASA, DEMOCRATIC REPUBLIC OF CONGO

ABSTRACT • Control of malaria-related antenatal morbidity and prevention of fetal hypertrophy due to *Plasmodium falciparum*-induced chorionitis in endemic malaria depends mainly on weekly treatment with chloroquine insofar as that drug is still effective. The purpose of this study was to evaluate the efficacy of chloroquine drug prophylaxis in preventing fetal hypotrophy in the hyper-endemic environment of Kinshasa, Democratic Republic of Congo, where emergence of chloroquine-resistant *P. falciparum* strains is a current threat. Data concerning the mother, fetus, and placenta were collected from 59 parturients at Saint Marc's Maternity Hospital in Kingasani, which is one of the major health institutions in the Democratic Republic of Congo. The confounding effect of parity, age, and placental weight was controlled using general linear model. Our results showed that regular chloroquine treatment did not lower the risk of chorionitis (Odds ratio = 2.0 ; CI95% = 0.4 - 11.6 ; p = 0.226) or its impact on birth weight. Findings after correction showed that mean birth weight was significantly lower (p=0.011) with (2.724 ± 89 g ; 24 cases) than without (2.992 ± 80 g ; 32 cases) occurrence of chorionitis.

KEY WORDS • Fetal hypotrophy - *Plasmodium falciparum*-induced chorionitis - Chloroquine drug prophylaxis - Kinshasa - Democratic Republic of Congo.

En zone d'endémie palustre, le fœtus est certainement la plus grande victime de l'infection à *Plasmodium falciparum* même s'il n'est pas directement infecté par ce dernier. Son existence est menacée par la compromission de la qualité et la quantité des échanges qu'il entretient avec l'environnement maternel dont il dépend totalement.

En effet, l'espace intervillousitaire placentaire offre à l'hématozoaire une niche écologique propice pour sa mul-

tiplication. La présence persistante du parasite dans ce site déclenche une réaction inflammatoire d'allure chronique aboutissant à la constitution d'une entité histopathologique particulière dénommée chorionite. Celle-ci est caractérisée par un infiltrat important de macrophages, un dépôt de fibrine et de pigment malarique, et un épaississement de la membrane basale, qui altèrent plus ou moins gravement les échanges foeto-maternels selon le degré de sa chronicité (1). La stratégie de protection foeto-maternelle en zone endémique repose essentiellement sur le traitement antipaludique intermittent de la gestante afin de prévenir l'installation et le développement de cette chorionite et ses effets délétères (2-4).

L'objectif assigné au présent travail consistait à évaluer l'efficacité de la chloroquine (CQ) dans la prévention de l'hypotrophie fœtale en zone hyperendémique palustre de Kinshasa menacée par le développement de la chloroquinorésistance de *P. falciparum*.

• Travail du Service de Parasitologie (P.M.M., Docteur en médecine, Docteur ès Sciences, Professeur de Parasitologie), du service Anatomie pathologique, (M.J.M.K., Docteur en médecine, Spécialiste en Anatomie pathologique), Faculté de médecine, Université de Kinshasa et de l'Institut Supérieur des Techniques Médicales de Kinshasa (E.E.W., Licencié en Laboratoire), Kinshasa, République Démocratique du Congo.

• Correspondance : P.M. MULUMBA, Faculté de médecine, Université de Kinshasa, République Démocratique du Congo • Fax : +322 70 65 818 • E-mail : pmulumba@yahoofr •

• Article reçu le 9/09/2002, définitivement accepté le 05/05/2003.

METHODOLOGIE

Cette enquête transversale s'est déroulée du 15 décembre 2000 au 11 février 2001 à la Maternité Saint-Marc de Kingasani située dans la partie Est de la ville de Kinshasa. La population ciblée était celle des parturientes qui y avaient effectué régulièrement leur consultation prénatale (CPN) à partir du deuxième trimestre de grossesse. Un questionnaire détaillé leur a été administré durant le travail, avant l'accouchement. Ce qui nous a permis *a posteriori* de stratifier les parturientes en deux catégories. D'une part, celles qui ont suivi régulièrement la CPN au cours desquelles elles avaient pris régulièrement la CQ à titre prophylactique sous le contrôle du personnel médical, et d'autre part, celles qui n'ont pas suivi ou ont suivi irrégulièrement la CPN et qui n'ont pas pris ou pris irrégulièrement la CQ.

Après la délivrance, les poids du nouveau-né et du placenta ont été notés. Des spécimens sanguins, maternel et fœtal, et placentaires ont été prélevés. Le prélèvement du sang s'est effectué au doigt, chez la mère, et au niveau du cordon, chez le nouveau-né. Pour le placenta, nous avons prélevé, d'une part, des empreintes sur lame pour les examens parasitologiques, et, d'autre part, un fragment qui a été immédiatement conservé dans du formol, pour l'examen histologique.

La fluctuation du poids à la naissance a été analysée en fonction des quatre facteurs principaux suivants : le sexe du nouveau-né, la prise ou non de la CQ, la présence ou non des signes de chorionite, et la survenue ou non des événements morbides durant la grossesse. Compte tenu de leur influence présumée sur la variable dépendante (poids de naissance), les trois facteurs de confusion suivants ont été contrôlés à l'aide du modèle linéaire général (5) : âge maternel, parité et poids placentaire.

La date des dernières règles n'étant pas disponible pour bon nombre de parturientes, l'âge gestationnel n'a pas été inclus dans l'analyse. Etant donné la relation qui existe entre l'âge gestationnel, le poids placentaire et le poids à la naissance, ce dernier a été ajusté au poids placentaire (6,7).

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS version 10.0.7.

RESULTATS

Cinquante-neuf parturientes ont été sélectionnées. Leur âge était compris entre 17 et 39 ans (moyenne \pm 1 écart-type = $26,5 \pm 5,9$ ans), pour une parité étalée entre 1 à 9 (moyenne = $3,3 \pm 2,1$). Les primipares et les paucipares regroupaient 60,9 % des cas. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant la prise régulière de la CQ selon la parité (test exact de Fisher bilatéral ; $p = 0,49$).

L'infection palustre sur empreintes (19 cas positifs sur 59) et coupes placentaires (21 cas positifs sur 59) était mise en évidence avec un rapport de chance (RC) significativement plus élevé que dans le sang maternel, respectivement de 5,7 (IC95% = 1,2 - 26,1 ; $p = 0,025$) et de 9,0 (IC95% = 1,4 -

Tableau I - Confrontation des résultats parasitologiques maternels, fœtaux et placentaires.

Examen parasitologique		Goutte épaisse maternelle	
		Positive	Négative
GE fœtale	Positive	1	0
	Négative	8	50
Empreinte placentaire	Positive	6	13
	Négative	3	37
Coupe histologique	Positive	7	14
	Négative	2	36
Total		9	50

48,7 ; $p = 0,007$). L'infection congénitale n'a été mise en évidence qu'en une seule occasion (Tableau I). Sur base des examens des empreintes placentaires, le taux de prévalence de la CQ-résistance était estimé à 32,2 % (IC95% = 20,3 - 44,1 %).

Le risque de chorionite ne semblait pas être influencé par la prise régulière de la CQ (RC = 2,1 ; IC95% = 0,5 - 9,3 ; $p = 0,487$). En effet, les signes de chorionite ont été démontrés dans 26 cas parmi lesquels 23 étaient sous chloroquinoprophylaxie.

Le poids moyen à la naissance était significativement corrélé au poids placentaire ($p = 1,6.10^{-7}$) ; il était peu corrélé à la parité ($p = 0,067$), et à l'âge maternel ($p = 0,060$). Ainsi, toutes choses égales par ailleurs, il ressortait de nos résultats que le poids moyen (moyenne ajustée) à la naissance :

- des garçons était significativement plus élevée que celui des filles (3 038 g *versus* 2 677 g ; $p = 0,001$) ;
- des sujets avec signes de chorionite était significativement plus bas que celui des sujets à placentas indemnes (2 714 g *versus* 3 079 g ; $p = 0,011$) ;
- n'était pas influencé par la prise régulière de la CQ durant les CPN (2 999 g *versus* 2 794 g ; $p = 0,940$), ni par les antécédents morbides survenus durant la grossesse (2 913 g *versus* 2 880 g ; $p = 0,525$) (Tableau III).

DISCUSSION

Il ressort de cette étude que la protection foeto-maternelle contre l'infection à *P. falciparum* ne semble plus être assurée par la CQ dans l'environnement de Kinshasa. En effet, les signes de chorionite ont été mis en évidence dans 44,1 % des cas (26 cas sur 59) parmi lesquels 88,5 % (23 cas sur 26) avaient pourtant suivi une CQ-prophylaxie régulière durant les CPN. De plus, un déficit pondéral résultant de cette

Tableau II - Fréquence des parturientes en fonction de leur parité et de la prise régulière de la chloroquine (CQ).

Parité	CQ-	CQ+	Total (%)
Primipare (1)	1	14	15 (25,4)
Paucipare (2-3)	4	17	21 (35,5)
Multipare (4-6)	3	15	18 (30,5)
Grande multipare (> 6)	2	3	5 (8,5)
Total	10	49	59 (100,0)

chorionite a été clairement démontré, et cela nonobstant la prise régulière de la CQ. Ce résultat est en accord avec ceux de la littérature (8).

Le recours à d'autres antipaludiques, telle la sulfadoxine-pyriméthamine (SP), s'impose pour autant que leur innocuité et leur efficacité soient déterminées dans notre environnement (9). L'OMS recommande le remplacement de la CQ, comme médicament de première ligne, par la SP dans les contrées où la CQ-résistance a atteint ou dépassé les niveaux critiques généralement fixé à 25 %. Ce qui est certainement le cas à Kinshasa et dans quelques autres villes du pays où le taux de prévalence de CQ-résistance dépasse nettement le seuil critique, d'après les résultats des enquêtes menées dans quelques sites sentinelles.

Chez la femme enceinte, mis à part les effets secondaires propres à tous les sulfamides, le remplacement de la CQ par la SP n'est pas dépourvu des conséquences néfastes pour le fœtus surtout au premier trimestre, pour ses effets tératogènes, et à la dernière quinzaine de la grossesse, pour le risque d'ictère nucléaire (10). Moyennant une évaluation de son efficacité, et de son acceptation par les communautés (effectivité), la SP se présente comme le médicament le plus indiqué pour remplacer éventuellement la CQ en première ligne pour la protection foeto-maternelle.

A Kinshasa, une enquête menée en 1999 sur les prescriptions des antipaludiques à 4959 patients a montré que la CQ avaient déjà été détrônée par la quinine (11). En effet, cette dernière était prescrite dans 70,3 % des cas contre 27,8 % pour la CQ, et 1,8 % pour la SP. Cette sélection naturelle, qui place la SP en troisième position, avec moins d'une prescription sur 50, est le résultat des multiples essais thérapeutiques qui ont emmené empiriquement aussi bien le corps médical que des milliers de patients à faire ce choix. L'autorité sanitaire doit modifier les habitudes du corps médical, pour l'emmener à prescrire plus souvent la SP, si elle espère placer ce médicament en première ligne dans le traitement des accès simples et réserver la quinine pour les cas graves.

Décider de faire monter en première ligne la SP en lieu et place de la CQ n'est pas une décision simple, compte tenu des risques inhérents à l'utilisation intempestive de ce produit rappelés plus haut (10). En effet, assurer un traitement antipaludique intermittent à la femme enceinte est une chose, la soigner durant un accès palustre en est une autre, surtout si ce traitement est initié en automédication sans suivi médical. Par ailleurs, il importe de tenir également compte qu'en cas d'infection à VIH, l'efficacité de la SP serait significativement réduite (12).

Dans la surveillance épidémiologique, l'empreinte placentaire, beaucoup plus sensible que la goutte épaisse, se présente comme un excellent outil de monitoring de l'infection palustre en fin de grossesse. Toutefois, un certain nombre d'infections, dont la proportion reste à évaluer dans notre milieu, risque d'échapper à ce seul moyen d'investigation, tant qu'on ne recourt pas à des techniques de détection plus sophistiquées, telle la PCR (13).

En conclusion, la CQ n'est plus ce merveilleux médicament, simple à utiliser et peu dangereux, qui a permis de

Tableau III - Moyenne ajustée du poids à la naissance (\pm Valeurs moyennes 1 écart-type évaluées selon les covariables apparues dans le modèle : âge maternel = 26,3 ans ; poids placentaire = 627 g ; parité = 3,3).

Facteur	Strate	Effectif	Moyenne*	Probabilité
Sexe fœtal	Masculin	32	3.038 \pm 78	0,001
	Féminin	27	2.677 \pm 89	
Antécédants morbides	Non	32	2.891 \pm 73	0,525
	Oui	27	2.824 \pm 96	
Chorionite	Non	33	2.992 \pm 80	0,011
	Oui	26	2.724 \pm 89	
Chloroquinothérapie	Non	10	2.863 \pm 125	0,940
	Oui	49	2.853 \pm 53	

lutter contre le paludisme et de protéger la femme enceinte et son fœtus durant près de six décennies. A Kinshasa, et dans quelques villes, où son inefficacité a été démontrée, on doit malheureusement envisager son remplacement en première ligne par d'autres médicaments plus coûteux, et de manière plus délicate telles que la SP, la méfloquine et les dérivés de l'artémisinine, pour autant que leur efficacité, innocuité et efficacité soient évaluées sur le terrain ■

REFERENCES

- 1 - PHILIPPE E, WALTER P - Placental lesions in malaria. *Arch Fr Pediatr* 1985; **42 Suppl 2** : 921-923.
- 2 - VERHOEFF FH, BRABIN BJ, CHIMSUKU L *et Coll* - An evaluation of the effects of intermittent sulfadoxine-pyriméthamine treatment in pregnancy on parasite clearance and risk of low birth weight in rural Malawi. *Ann Trop Med Parasitol* 1998; **92** : 141-150.
- 3 - MORGAN HG - Placental malaria and low birthweight neonates in urban Sierra Leone. *Ann Trop Med Parasitol* 1994; **88** : 575-580.
- 4 - MENENDEZ C, ORDJI, ISMAIL MR *et Coll* - The impact of placental malaria on gestational age and birth weight. *J Infect Dis* 2000; **181** : 1740-1745.
- 5 - HOWELL CD - Le modèle linéaire général. In : Méthodes statistiques en sciences humaines. DeBoek Université, 1998, pages 635-640.
- 6 - LO YF, JENG MJ, LEE YS *et Coll* - Placental weight and birth characteristics of healthy singleton newborns. *Acta PaediatrTaiwan* 2002; **43** : 21-25.
- 7 - HEINONEN S, TAIPALE P, SAARIKOSKI S - Weights of placentae from small-for-gestational age infants revisited. *Placenta* 2001; **22** : 399-404.
- 8 - RUKARIA-KAUMBUTHO RM, OJWANG SB, OYIEKE JB - Resistance to chloroquine therapy in pregnant women with malaria parasitemia. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; **53** : 235-241.
- 9 - SCHULTZ LJ, STEKETEE RW, CHITSULO L *et Coll* - Evaluation of maternal practices, efficacy, and cost-effectiveness of alternative anti-malarial regimens for use in pregnancy : chloroquine and sulfadoxine-pyriméthamine. *Am J Trop Med Hyg* 1996; **55 Suppl 1** : 87-94.
- 10 - MULUMBA PM, BOBANGA LT, NZANZU V - Le traitement du paludisme présumé à Kinshasa (4^e partie) : mode d'administration des antipaludiques. *Congo Medical* 2002; **3** : 327-333.
- 11 - BRICAIRE F, DANIS M, GENTILINI M - Antipaludiques et grossesse. *Cahiers Sante* 1991; **1** : 36-46.
- 12 - VERHOEFF FH, BRABIN BJ, CHIMSUKU L *et Coll* - Increased prevalence of malaria in HIV-infected pregnant women and its implications for malaria control. *Trop Med Int Health* 1999; **4** : 5-12.
- 13 - MOCKENHAUPT FP, RONG B, TILL H *et Coll* - Submicroscopic *Plasmodium falciparum* infections in pregnancy in Ghana. *Trop Med Int Health* 2000; **5** : 167-173.