

ESSAI CLINIQUE RANDOMISÉ DE DEUX SCHÉMAS DE PRÉVENTION CONTRE LE PALUDISME AU COURS DE LA GROSSESSE À FALADIÉ (MALI)

M. DIALLO, C.A.T. DABO, R. SAYE, O. YATTARA, M.A. DIARRA, K. KAYENTAO,
A. ONGOIBA, H. SANGHO, O. DOUMBO

Med Trop 2007 ; 67 : 477-480

RÉSUMÉ • De juin 2003 à mai 2004 nous avons mené une étude comparative de deux schémas de traitement prophylactique antipaludique au cours de la grossesse. L'objectif de l'étude était de comparer l'efficacité de deux schémas de prévention du paludisme par chloroquine (CQ) ou de sulfadoxine-pyriméthamine (SP) au cours de la grossesse et à l'accouchement dans un village d'endémie palustre du Mali, Faladié aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse en évitant le 9^e mois pour la SP. Nous avons effectué un essai clinique randomisé comparatif ouvert de deux groupes de gestantes volontaires soumises à l'un ou à l'autre traitement. Un tirage au sort sans remise a été fait pour répartir les gestantes de façon équitable entre les deux groupes de traitement. L'étude a été menée dans le village de Faladié (cercle de Kati) situé à 80 km de Bamako. Elle a porté sur 301 femmes dont 150 pour le groupe CQ et 151 pour le groupe SP. A l'inclusion, les deux groupes étaient comparables quel que soit le paramètre de jugement socio-démographique et paludométrique utilisé. A l'accouchement, l'infection palustre a été réduite de 43,3 % ($p : 10^{-6}$) dans le groupe CQ et de 79,1 % dans le groupe SP ($p : 10^{-6}$). Le taux d'anémie a baissé de 57,5 % chez les femmes soumises à la CQ (Chi2 de McNemar = 0,017) et de 74,8 % chez celles ayant reçu la SP (Chi2 de McNemar = 0,025). L'infection placentaire était de 20,6 % dans le groupe CQ contre 8,3 % dans le groupe SP ($p=4.10^{-3}$). Au total, 16,7 % des nouveau-nés avaient un faible poids à la naissance parmi lesquels 70,4 % étaient issus du groupe CQ. Le traitement intermittent présomptif par la SP protège donc plus efficacement la mère et l'enfant contre le paludisme gestationnel et ses conséquences néfastes que le traitement intermittent par la CQ.

MOTS-CLÉS • Paludisme - Grossesse - Chloroquine - Sulfadoxine-pyriméthamine - Traitement préventif intermittent.

RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF TWO MALARIA PROPHYLAXIS REGIMENS FOR PREGNANT WOMEN IN FALADIE, MALI

ABSTRACT • From June 2003 to May 2004 we carried out a comparative study of two malaria prophylaxis regimens for pregnant women. The purpose was to compare the efficacy of two regimens using chloroquine (CQ) or sulfadoxine-pyrimethamine (SP) during pregnancy and delivery in a village located in an endemic area of Mali. The study was carried out in Faladié (District of Kati) located 80 km from Bamako. Prophylaxis was administered during the second and third trimesters of pregnancy (except the 9th month for SP). A total of 301 pregnant women were enrolled including 150 in the CQ group and 151 in the SP group. At the onset of the study, the two groups were comparable with regard to socio-demographic and malaria factors. At the time of delivery, malaria infection was reduced by 43.3% in the CQ group ($P<10^{-6}$), and by 79.1% in the SP group ($p<10^{-6}$). The anemia rate was reduced by 57.5% in the CQ group (Chi2 of McNemar = 0.017), and by 74.8% in the SP group (Chi2 of McNemar = 0.025). The incidence of placental infection was 20.6% in the CQ group versus 8.3% in the SP group ($p = 4.10^{-3}$). Overall 16.7% of newborns presented low birth weight at delivery including 70.4% in the CQ group. The findings of this study suggest that intermittent presumptive treatment using SP is more effective than intermittent presumptive treatment using CQ in protecting both the mother and newborn against intra-uterine malaria transmission and its consequences.

KEY WORDS • Malaria - Pregnancy - Chloroquine - Sulfadoxine-pyrimethamine - Intermittent presumptive treatment.

Le paludisme reste encore de nos jours une menace quasi-permanente qui pèse sur près de 2,3 milliards d'individus soit 40 % de la population mondiale (1). Au Mali, le paludisme est la première cause de morbidité (15,6%) et de mortalité (13 %) dans la population générale et constitue 33 %

des motifs de consultation (2). Dans les zones d'endémie, il touche de préférence les femmes enceintes et les enfants de moins de 5 ans.

Le paludisme gestationnel demeure un problème majeur de santé publique dans les zones impaludées. De nombreuses études ont montré que le paludisme et la grossesse s'influencent mutuellement (3). Les modifications immunologiques au cours de la grossesse favorisent l'infection palustre qui y revêt un aspect particulier dont la potentialisation des signes avec toutes ses conséquences fœtales et maternelles (4). L'association paludisme et grossesse est diversement appréciée allant de 5,6 % à 48 % de cas de paludisme au cours de la grossesse, selon les auteurs (3, 5, 6). Le paludisme est la première cause d'anémie chez la femme enceinte aux deuxième et troisième mois de la grossesse (4,5). Au Mali, la prévalence de l'anémie palustre est de 48 % chez les femmes enceintes en milieu rural (7). Pour lutter contre le paludisme

• Travail du Centre de Formation et de Recherche sur le Paludisme (M.D., C.A.T.D., R.S., O.Y., M.A.D., K.K., A.O., O.D., Docteurs) Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires, Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie, Bamako, du Service de gynécologie Obstétrique du CHU du Point G, (M.A.D., Docteur), Bamako et du Centre de Recherche d'Etudes et de Documentation pour la Survie de l'enfant (H.S., Docteur), Bamako, Mali.

• Correspondance : M. DIALLO, MRTC/DEAP/FMPOPS, BP : 1805, Bamako, Mali.

• Courriel : mouctard@mrtcbko.org

• Article reçu le 25/08/2005, définitivement accepté le 11/09/2007.

chez la femme enceinte, l'OMS (1) a préconisé la chimioprophylaxie antipalustre par la chloroquine (CQ) au cours de la grossesse. Cette chimioprophylaxie constitue, avec l'utilisation des moustiquaires imprégnées, la principale stratégie de prévention du paludisme gestationnel. Malheureusement, la chimioprophylaxie par la CQ telle que pratiquée actuellement se heurte à de nombreux problèmes en zone d'endémie : faible observance liée aux contraintes du traitement (8), progression de la chimiorésistance à la CQ (20). Face à ces problèmes, il était opportun de recourir à d'autres molécules plus efficaces, dont l'utilisation est moins contraignante et de faible coût. Pour cela, plusieurs essais cliniques randomisés portant sur le traitement préventif intermittent (TPI) à la sulfadoxine pyriméthamine (SP) ont été réalisés en Afrique de l'Est notamment au Malawi (9-13, 20). Les résultats concluants obtenus ont amené ce pays, le Kenya et la Tanzanie à adopter le TPI par la SP comme stratégie de prévention du paludisme chez la femme enceinte (14, 15). Au Mali notre département en collaboration avec le CDC d'Atlanta a obtenu des résultats comparables à ceux observés en Afrique de l'Est sur l'utilisation de la SP contre le paludisme chez la femme enceinte (16). Toutefois, pour généraliser l'utilisation du TPI au Mali, il convient de valider les résultats ainsi obtenus dans d'autres sites de faciès épidémiologiques différents. C'est dans cette optique que s'inscrivait notre étude dont le but était de comparer l'efficacité de deux schémas de prévention du paludisme au cours de la grossesse et à l'accouchement dans un village d'endémie palustre au Mali.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons conduit notre étude à Faladiè, village situé à 80 km au Nord-Ouest de Bamako (cercle de Kati), dans la zone de savane sud soudanienne du Mali. Le climat est caractérisé par deux saisons: la saison sèche qui s'étend sur 6 à 7 mois (novembre-avril), et la saison pluvieuse sur 5 à 6 mois (mai-octobre).

Nous avons effectué un essai clinique randomisé comparatif ouvert de deux groupes de gestantes volontaires soumises, l'un au traitement curatif à la chloroquine et l'autre à la sulfadoxine-pyriméthamine jusqu'à l'accouchement. Pour participer à l'étude, les femmes enceintes devaient : être résidentes du village de Faladiè ou des environs, être vues en consultation prénatale au dispensaire, être consentantes à adhérer volontairement au protocole et avoir une grossesse supérieure ou égale à 16 SA (semaine d'aménorrhée). Nous avons procédé à un tirage au sort sans remise pour répartir les gestantes de façon équitable entre les deux groupes de traitement. La taille de notre échantillon a été calculée sur la base du taux d'infection placentaire de 30% chez les femmes enceintes utilisant la chloroquine. Par l'utilisation de la sulfadoxine-pyriméthamine, l'objectif était de réduire ce taux de 50%. La taille de l'échantillon requis pour détecter cette différence avec un risque alpha de 5% et une puissance de 80% est de 134 femmes enceintes par groupe de traitement. En tenant compte des pertes de vue éventuelles, la taille a été

majorée de 10%, soit 150 femmes enceintes par schéma pour un total de 300 femmes enceintes.

Les premières femmes ont été incluses dans l'étude en 2003 au mois de juin, période de transmission du paludisme au Mali alors que les dernières femmes du protocole ont accouché en mai 2004. Le suivi mensuel a commencé dès l'inclusion et s'était poursuivi jusqu'en mai 2004. La première dose de médicament est administrée pendant les CPN (consultation prénatale) au 4^e mois de la grossesse. Les médicaments étaient administrés sur place et les femmes étaient retenues pendant deux heures pour un contrôle des éventuels effets secondaires des produits. La hauteur utérine a été mesurée pour estimer l'âge de la grossesse ; le poids de la femme a été mesuré pour évaluer la dose du médicament à administrer ; le poids et la taille des nouveau-nés ont été également mesurés à l'accouchement. Le petit poids de naissance (PPN) a été défini comme un poids inférieur à 2 500 g à la naissance ; la charge parasitaire moyenne est le nombre moyen de *Plasmodium falciparum*/mm³ de sang dans les gouttes épaisses positives des femmes enceintes, des accouchées ou au niveau du placenta. L'anémie a été définie comme une valeur de l'hématocrite inférieure à 33% correspondant à un taux d'hémoglobine de 11g/dl (OMS, 1972). Une anémie modérée a été définie comme un taux d'hématocrite compris entre 28-30%, une anémie sévère comme un taux d'hématocrite inférieur à 28% (5g/dl). Au cours de chaque visite mensuelle, des prélèvements de sang étaient faits pour la goutte épaisse (GE) et l'hématocrite. La deuxième dose curative était administrée au cours d'une visite mensuelle à partir du septième mois de la grossesse tout en évitant le neuvième mois pour la SP. L'intervalle de temps compris entre l'administration des deux doses a varié d'un mois à trois selon l'âge de la grossesse à l'inclusion. Les femmes qui ne se présentaient pas pour le suivi mensuel étaient activement recherchées puis conduites au centre de santé par les guides locaux. A l'accouchement, nous avons procédé à des prélèvements de sang destinés à la réalisation de l'hématocrite et de la GE chez la mère, le nouveau-né, au niveau du cordon ombilical et du placenta. Le protocole de l'étude a été soumis à l'approbation du comité d'éthique de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie de Bamako avant son exécution sur le terrain. Tous les examens complémentaires effectués dans le cadre de l'étude ont été pratiqués gratuitement et les femmes ont été informées des résultats. Les données étaient recueillies à partir de questionnaires testés et validés avant le début de l'étude. Elles ont été saisies à l'aide du logiciel Access et analysées sur SPSS. Les moyennes des variables continues ont été comparées par une analyse des variances. Les tests Chi² ou au besoin le test de Fisher ont été utilisés pour comparer les proportions. Un risque alpha de 5% a été choisi.

RÉSULTATS

Au total, nous avons perdu de vue 32 femmes (10,6%), soit 14 dans le groupe CQ et 18 dans le groupe SP. Les pertes de vue étaient des cas d'exclusion (n=6), de voyage (n=2) et d'abandon (n=24). Toutefois, le nombre de perdues de vue

Tableau I - Répartition des gestantes en fonction de leurs caractéristiques socio-démographiques à l'inclusion.

Groupes de traitement Caractéristiques démographiques	CQ n=150	SP n=151	Total n=301	p
Faladiè	28,7	32,4	30,6	0,47
Ménagères	98	96	97	0,54
Non scolarisées	95,3	90	92,7	0,07
Age moyen	24,2±6,0	24,0±5,7	24,1±5,9	0,75
Mariées	98,7	94,7	96,7	0,11
<20 ans	24	27,2	25,6	0,53
Gestité moyenne	3,8±1,3	3,4±1,1	3,6±1,2	-
Primi-secondigestes	39,8	45,5	42,7	0,31

était comparable entre les deux groupes de traitement (p=0,23).

Nous avons en outre noté l'absence de différences significatives entre les deux groupes pour l'ensemble des critères socio-démographiques (statut social, gestité, statut matrimonial etc.) (p>0,05) (Tableau I) et pour l'ensemble des critères cliniques et biologiques (p>0,05) (Tableau II). La majorité des gestantes enrôlées dans cette étude, 97% (292/301) étaient ménagères. L'impact du traitement s'était traduit par une diminution significative de l'indice plasmodique dans les deux groupes de traitement au cours du suivi, soit un taux de réduction de 43,3% dans le groupe CQ (p<10⁻⁶) et de 79,1% sous SP (p<10⁻⁶) (Tableau II). Le taux d'infection placentaire était de 14,9% (39/261) dont 21,0% (28/133) dans le groupe CQ et 8,5% (11/128) dans le groupe SP. Ce taux était significativement plus élevé chez les femmes sous CQ que celles sous SP ((2=7,97 ; p=0,005), (RR=2,45 [1,27-4,71]). A l'inclusion, la prévalence de l'anémie était comparable dans les deux groupes de traitement (Tableau II). Celle-ci était en outre significativement plus élevée chez les femmes parasitées, 61,7% (82/133) que chez celles non parasitées, 49,4% (83/168). Les femmes parasitées étaient alors 1,6 fois plus à risque d'anémie que celles qui ne l'étaient pas (p=0,03; RR=1,02 [1,25-1,53]). A l'accouchement, le taux d'anémie modérée et sévère était respectivement de 22,8% et 1,5% dans le groupe CQ, alors que dans le groupe SP, nous n'avons observé que 12,8% d'anémie modérée. Le taux d'anémie a été réduit de 54,5% dans le groupe CQ (Chi2 de MacNemar = 0,017) et de 74,8% dans le groupe SP (Chi2 de MacNemar = 0,025) (Tableau III). Au total, 16,7% (44/263) des nouveau-nés avaient un poids de naissance inférieur à 2500 g. Le pourcentage de nouveau-nés de petits poids de naissance était

significativement plus élevé dans le groupe CQ, 23,4% (31/132) que dans le groupe SP, 9,9% (13/131) (p=0,003; OR=2,79 IC 95% [1,32-5,96]). Les nouveau-nés issus de mères traitées à la CQ étaient 2,7 fois à risque de petits poids de naissance que ceux nés de mères traitées à la SP. Nous avons en outre déploré deux cas de mort-né dans le groupe CQ.

Tableau III - Impact du traitement sur la réduction de l'indice plasmodique et de l'anémie à l'accouchement.

Indice plasmodique	Inclusion	Accouchement	Taux de réduction de réduction McNemar	Chi2
CQ	44,1 (n=136)	25 (n=136)	43,3	10 ⁻⁶
SP	50,3 (n=133)	10,5 (n=133)	79,1	10 ⁻⁶
Anémie				
CQ	56 (n=136)	25,7 (136)	54,4	0,017
SP	68,4 (n=133)	17,2 (133)	74,8	0,025

DISCUSSION

Au cours de cette étude qui a porté sur la comparaison de la CQ et de la SP dans le traitement préventif du paludisme au cours de la grossesse, nous avons enregistré un total de 32 femmes perdues de vue. Les abandons pour cause d'accouchement à domicile représentaient 75% des cas. L'âge moyen des gestantes était 24,5 ans variant entre 14 ans et 43

Tableau II - Répartition des gestantes en fonction de leurs caractéristiques cliniques et biologiques à l'inclusion.

Groupes de traitement Variables biologiques	CQ n=150	SP n=151	Total n=301	p
Taux d'hématocrite moyen	29,8±6,5	31,6±8,3	30,7±7,5	0,40
Taux d'anémie	51,3	58	55	0,22
Taux d'anémie sévère	2	2,6	2,3	0,99
Charge parasitaire moyenne	3007,3±215	3632,4±245	3324,6±235 0,30	
Indice plasmodique	44	44	44,2	0,95
Prévalence de la fièvre	26	22,8	23,9	0,56
Age moyen de la grossesse (mois)	5,3	5,5	5,4	0,29

ans. Les femmes âgées de 20 ans et plus étaient majoritaires soit 74,4 % des gestantes de l'étude. L'indice plasmodique observé à l'inclusion, 44 % dans les deux groupes, était inférieur à celui observé chez les femmes enceintes dans deux villages ruraux du district de Bamako, 48 % (7). Nous avons observé une relation étroite entre l'anémie et le paludisme à l'inclusion, un phénomène que de nombreux auteurs avaient auparavant déjà signalé au cours de la grossesse (5, 17, 4,18).

L'anémie a été objectivée chez 18,6 % des femmes à l'accouchement. Ce taux est inférieur à celui observé au Malawi, 29 % (8). Le taux d'infection placentaire était significativement plus élevé dans le groupe CQ (21,1 %) que dans le groupe SP (8,5 %), ($p=0,008$). Au Malawi, la comparaison de deux groupes de femmes a montré que 27 % des femmes ayant reçu un traitement intermittent à la SP avaient développé une infection placentaire contre 41 % des femmes n'ayant pas fait de chimioprophylaxie (8). Au terme de notre étude 16,7 % des nouveau-nés avaient un poids de naissance inférieur à 2500g. La fréquence était significativement plus élevée dans le groupe CQ (23,4 %) que dans le groupe SP (10 %), ($p=0,0032$). Ces taux dans l'un et l'autre groupe de traitement étaient supérieurs à celui observé au Malawi, 8,3 % (19).

Le nombre relativement faible de nouveau-nés ayant un petit poids à la naissance que nous avons noté sous l'impact de la SP avait été observé au Kenya (8). Au cours de leur étude, les auteurs ont constaté que les femmes enceintes (primigestes et secondigestes) ayant reçu deux doses de SP avaient 20 à 25 % moins de nouveau-nés de poids insuffisant que celles n'ayant pas pris de SP au cours de leur grossesse.

CONCLUSION

L'application des deux schémas de traitement prophylactique s'est traduite par une réduction de l'IP, du taux d'anémie et de celui des petits poids de naissance liés au paludisme gestationnel lors du suivi et à l'accouchement. Toutefois à l'accouchement, l'évaluation des critères de jugements portant sur l'efficacité des deux produits est en faveur de la SP. Le TPI à la SP se présenterait donc comme une alternative au schéma actuel de traitement et de prévention du paludisme chez les femmes enceintes.

Remerciements • Nous remercions les autorités coutumière et communale du village de Faladiè de nous avoir permis de réaliser notre travail. Nous remercions les responsables et le personnel du dispensaire pour leur franche collaboration dans l'exécution de ce travail. Nos remerciements s'adressent également aux femmes enceintes qui ont accepté de participer à cette étude. Nous n'oublions pas les guides locaux pour leur dévouement et disponibilité dans la réalisation du suivi actif des femmes incluses à l'étude.

Financement • Ce travail a bénéficié de l'appui financier de l'OMS/AFRO, Ref : 0163/MAI/MAL/001, du 06 Février 2003.

RÉFÉRENCES

1 - OMS - Stratégie Mondiale de lutte Antipaludique. Conférence ministérielle sur le paludisme. Amsterdam 1992 ; **92** : 1-26.

- 2 - DIANI F - Evaluation de l'état sanitaire au Mali. Thèse, Pharmacie, Bamako, 1985, 140 pp.
- 3 - ARCHIBALD H M - The influence of malarial infection of the placenta on the incidence of prematurity. *Bull World Health Organ* 1956; **15** : 842-5.
- 4 - MCGREGOR IA, WILSON ME, BILLEWICZ WC - Malaria infection of the placenta in the Gambia, West Africa; its incidence and relationship to stillbirth, birth weight and placental weight. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983; **77** : 232-44.
- 5 - BOUREE P, PALIES B - Paludisme et grossesse. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1986; **81** : 559-62.
- 6 - CORREA, P, BAH MD, DIALLO S *et Coll* - Paludisme et grossesse: congrès de la fédération de gynécologues et obstétriciens de langue française. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1982; **11** : 3-42.
- 7 - ROUGEMONT A, BOUVIER P - Malaria and pregnancy in endemic zones : questions about method and seasonality. *Rev Epidemiol Santé publique* 1997; **45** : 445-7.
- 8 - ROGERSON SJ, CHALULUKA E, KANJALA M *et Coll* - Intermittent sulfadoxine-pyriméthamine in pregnancy : effectiveness against malaria morbidity in Blantyre, Malawi, in 1997-1999. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; **94** : 549-53.
- 9 - STEKETEE RW, WIRIMA JJ, SLUTSKER L *et Coll* - Malaria parasite infection during pregnancy and at delivery in mother, placenta, and newborn: efficacy of chloroquine and mefloquine in rural Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1996; **55 Suppl 1** : 24-32.
- 10 - STEKETEE RW, WIRIMA JJ, HIGHTOWER AW *et Coll* - The effect of malaria and malaria prevention in pregnancy on offspring birthweight, prematurity, and intrauterine growth retardation in rural Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1996; **55** : 33-41.
- 11 - PARISE ME, AYISI JG, NAHLEN BL *et Coll* - A rapid assessment approach for public health decision-making related to the prevention of malaria during pregnancy. *Bull World Health Organ* 2003 ; **81** : 316-22.
- 12 - 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 birthweight in rural Malawi. *Ann Trop Med Parasitol* 1998 ; **92** : 141-50.
- 13 - SHULMAN CE, DORMAN EK, CUTTS F *et Coll* - Intermittent sulfadoxine-pyriméthamine to prevent severe anaemia secondary to malaria in pregnancy: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 1999; **353** : 632-6.
- 14 - NJAGI JK - The effects of sulfadoxine-pyriméthamine intermittent treatment and pyrethroid impregnated bed nets on malaria morbidity in pregnancy and birth weight in Bondo District, Kenya, Nairobi: Department of Medical Microbiology, University of Nairobi, 2002, 129.
- 15 - VAN EIJK AM, AYISI JG, TER KUILE FO *et Coll*. Effectiveness of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyriméthamine for control of malaria in pregnancy in western Kenya: a hospital-based study. *Trop Med Int Health* 2004; **9** : 351-60.
- 16 - KAYENTAO K, KODIO M, NEWMAN RD *et Coll* - Comparison of intermittent preventive treatment with chemoprophylaxis for the prevention of malaria during pregnancy in Mali. *J Infect Dis* 2005 ; **191** : 109-16.
- 17 - OMS - Les Anémies nutritionnelles. Séries de rapports techniques, 1972, N0503, Geneve, Suisse.
- 18 - JELLIFFE DB, JELLIFFE EFP - Community nutritional assessment, with special reference to less technically developed countries. Oxford Med Pub ed, 1990, Oxford, 650 p.
- 19 - VAN DONGEN PW, VAN'T HOF MA - Sickle cell trait, malaria and anaemia in pregnant Zambian women. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983 ; **77** : 402-4.
- 20 - PARISE ME, AYISI JG, NAHLEN, B *et Coll* - Efficacy of sulfadoxine-pyriméthamine for prevention of placental malaria in an area of Kenya with a high prevalence of malaria and human immunodeficiency virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; **59** : 818-22.