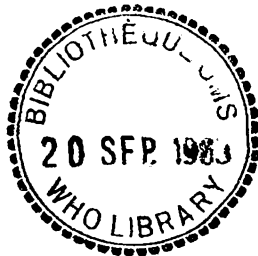


a 63374



WHO/Mal/400
2 juillet 1963

ORIGINAL : ANGLAIS

ESSAI CONTROLE DE LA PYRIMETHAMINE SUR UN GROUPE
DE FEMMES ENCEINTES D'UN VILLAGE AFRICAIN

par

David Morley, M.D., D.C.H.,¹
Margaret Woodland, S.R.N.,
Child Health Unit of the West African Council for
Medical Research, Wesley Guild Hospital, Ilesha, W. Nigeria,

et

W. F. J. Cuthbertson, Ph.D.,
Glaxo Research Limited,
Greenford, Angleterre

Une étude longitudinale portant sur une cohorte d'enfants africains a été entreprise en 1957 dans un dispensaire du village d'Imesi, situé à environ 160 kilomètres au nord-est d'Ibadan, dans le Nigéria. Commencées pendant la grossesse de la mère, les observations ont été poursuivies jusqu'au cinquième anniversaire de l'enfant; elles ont eu pour objet en particulier de déterminer les effets des infections répétées et des carences nutritionnelles qui, selon des recherches préliminaires, semblaient être la principale cause d'une forte mortalité chez les nourrissons et les jeunes enfants. La moitié environ des nouveau-nés mouraient avant d'atteindre l'âge de 5 ans (Morley, 1963).

Nous parlerons ici de l'effet de deux traitements antipaludiques distincts sur les femmes enceintes et sur les nouveau-nés. Dans le groupe d'épreuve, les futures mères reçurent des doses régulières de pyriméthamine à titre de traitement suppressif ainsi que de la chloroquine lorsqu'elles présentaient des accès fébriles qui n'étaient

¹ Actuellement chargé de cours au Département de la Nutrition humaine de la School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres.

pas manifestement imputables à des infections bactériennes aiguës; dans le groupe témoin, elles reçurent périodiquement des comprimés de lactose (placebo) et de la chloroquine en cas d'accès fébrile.

1. Généralités

Le village d'Imesi se trouve à 600 mètres au-dessus du niveau de la mer, sur un petit plateau situé au nord-est de la ville d'Ilesha. Des enquêtes ont montré qu'il s'agit là d'une zone d'holo-endémicité du paludisme, comme la plus grande partie du Nigéria du Sud : le parasite le plus fréquent est Plasmodium falciparum, et rares sont les mères et les enfants dont la protection est assurée par des mesures anti-anophéliennes ou antipaludiques. La prolifération larvaire trouve à Imesi un terrain d'élection, dans les réservoirs d'eau et dans douze ruisseaux et mares. La population, qui atteint à peine 5000 habitants, est de race Yoruba. Elle se compose en majorité de cultivateurs qui produisent de l'igname, du maïs et du manioc, ainsi que du cacao, qui est la principale culture commerciale.

2. Plan de l'essai

Au fur et à mesure que les femmes enceintes se faisaient inscrire au dispensaire, il leur était attribué un numéro d'ordre et elles étaient rangées dans l'un ou l'autre des deux groupes définis plus haut. Au cours des vingt mois qu'a duré la première phase de l'enquête, on a dénombré 504 femmes enceintes dans le village. Sur ce nombre, soixante-douze ne se sont pas présentées aux consultations prénatales et trois ont quitté le village. Sur les 429 qui ont fréquenté le dispensaire, 217 ont été rangées dans le groupe traité par la pyriméthamine et 212 dans le groupe témoin qui a reçu du lactose. Il a été administré une fois par mois à toutes les femmes portant un numéro pair deux comprimés (50 mg) de pyriméthamine. A chaque femme qui présentait des manifestations fébriles, on donnait en outre une dose unique de 600 mg de sulfate de chloroquine, selon la recommandation de Coatney, Field & Singh (1955). Dans le groupe témoin (numéros impairs), chaque femme a reçu deux comprimés de lactose une fois par mois et, le cas échéant, une dose unique de sulfate de chloroquine.

Les lames de sang ont été examinées au laboratoire de l'hôpital par des techniciens formés sur place et une fraction d'entre elles ont été contrôlées par l'un de nous (D.M.). Dans chaque cas, les techniciens ignoraient à quel groupe appartenait l'intéressée.

3. Résultats de l'étude

Grossesse. Les dossiers des 429 femmes enceintes et l'issue de leur grossesse ont été étudiés du point de vue des effets de la médication. On a noté dès l'abord la faiblesse du gain de poids au cours de la grossesse. Le tableau 1 donne l'analyse des changements de poids observés chez les 164 femmes enceintes qui se sont régulièrement présentées aux consultations depuis le début de leur grossesse. Des détails complémentaires sur les gains de poids seront publiés ultérieurement.

Il ressort du tableau 1 que les femmes qui ont reçu de la pyriméthamine à titre de traitement suppressif ont, pendant leur grossesse, pris davantage de poids que celles qui n'ont été traitées qu'en cas d'accès fébrile. La différence moyenne entre les deux groupes s'est établie à environ 850 g, ce qui est statistiquement significatif ($P < 0,05$). Dans les deux groupes, les femmes qui ont mis au monde des garçons ont pris davantage de poids que celles qui ont mis au monde des filles. La différence a tout juste atteint le seuil de signification, mais comme il n'a pas encore été possible d'en donner une explication, il faudra approfondir l'étude pour voir s'il y a lieu de l'attribuer peut-être au seul hasard.

Poids à la naissance. Il semble que le traitement suppressif du paludisme au cours de la grossesse exerce un effet bénéfique sur le poids moyen du nouveau-né. Le tableau 2 indique comment le traitement antipaludique et la parité de la mère influent sur le poids moyen à la naissance en cas d'accouchement simple; il n'a pas été tenu compte de 17 mort-nés ni de 10 accouchements gémellaires. Les femmes qui avaient pris de la pyriméthamine, même irrégulièrement, ont mis au monde des bébés qui pesaient en moyenne 157 g de plus que les nouveau-nés du groupe témoin. En poussant l'analyse du groupe témoin, on n'a pu mettre en évidence aucune différence entre les femmes qui avaient été traitées épisodiquement par la chloroquine et celles qui n'avaient reçu que du lactose.

TABLEAU 1. GAIN DE POIDS MOYEN DES MERES AYANT RECU DE LA PYRIMETHAMINE OU DU LACTOSE PENDANT LEUR GROSSESSE

Traitement	Sexe de l'enfant	Nombre de mères	Poids à 16-20 semaines kg	Poids à terme kg	Gain de poids kg
Pyriméthamine	M	41	52,32	56,44	4,12
	F	45	53,94	57,91	3,97
	M & F	86	53,17	57,20	4,03
Lactose	M	30	54,31	57,91	3,60
	F	48	53,31	56,21	2,90
	M & F	78	53,68	56,86	3,18
Moyenne générale et effectif total		164	53,42	57,04	3,62

Le gain de poids moyen des femmes qui ont donné naissance à des garçons a été supérieur de 450 g à celui des femmes qui ont mis au monde des filles.

Le gain de poids moyen des femmes enceintes traitées par la pyriméthamine a été supérieur de 852 g à celui des femmes du groupe témoin qui ont reçu du lactose ($P < 0,05$).

TABLEAU 2. POIDS MOYEN A LA NAISSANCE DES ENFANTS NES RESPECTIVEMENT DE FEMMES TRAITEES PAR LA PYRIMETHAMINE ET DE FEMMES AYANT RECU UN PLACEBO DE LACTOSE (GROUPE TEMOIN)

Sexe de l'enfant	Parité de de la mère	Groupe traité par la pyriméthamine Grammes	Groupe témoin Grammes	Différence en grammes
Garçons	0	2854 (14)	2772 (10)	82
	1 à 3	2958 (47)**	2886 (36)	72
	4 ⁺	3076 (40)	2827 (39)	249
Poids moyen et nombre de naissances		2989 (101)	2846 (85)	143
Filles	0	2681 (13)*	2473 (18)	208
	1 à 3	2865 (46)*	2816 (54)*	49
	4 ⁺	3059 (36)*	2814 (39)	245
Poids moyen et nombre de naissances		2915 (95)	2759 (111)	156
Moyenne de poids générale et nombre total de naissances		2954 (196)	2797 (196)	157

Les chiffres qui figurent entre parenthèses représentent le nombre de naissances simples et non le nombre de poids enregistrés; l'astérisque signifie que le poids à la naissance d'un enfant n'a pas été relevé.

La différence de poids moyen à la naissance entre les groupes ayant reçu respectivement de la pyriméthamine et du lactose, soit 157 g, est significative (P 0,05).

Placenta. Lors de l'examen des placentas parasités par l'hématozoaire, on a pu constater une altération macroscopique assez nette : ces placentas étaient souvent plus sombres que les placentas normaux. Pour vérifier s'ils pesaient moins que les placentas normaux, ce qui aurait expliqué en partie l'augmentation de poids des femmes traitées par la pyriméthamine, on a pesé le placenta de 137 mères. Pour les 68 femmes qui avaient reçu de la pyriméthamine, le poids moyen du placenta s'est établi à $581 \pm 13,3$ g, contre $584 \pm 13,3$ g pour les 69 femmes du groupe témoin. Rien ne prouve donc que le traitement préventif du paludisme influe sur le poids du placenta.

Les placentas de 115 mères traitées par la pyriméthamine ont fait en outre l'objet d'un examen microscopique : on en a trouvé un seul qui présentait quelques hématozoaires. Sur les 105 placentas provenant des mères qui avaient reçu des comprimés de lactosé, 18 étaient parasités. Parmi les mères dont le placenta était parasité, l'une a mis au monde des jumeaux et une autre un enfant mort-né dont le sexe n'a pas été noté. Pour les 17 autres, le poids moyen des 13 garçons mis au monde a été de 2551 g et celui des 4 filles de 2664.

4. Discussion

Bien que l'attention ait été souvent attirée sur les effets possibles de l'impaludation de la mère pendant la grossesse, la documentation statistique à ce sujet est très maigre. Le rapport entre la présence de parasites du paludisme dans le placenta et l'infériorité du poids à la naissance a déjà fait l'objet de quatre études en Nigéria. Bruce-Chwatt (1952) a été le premier à observer cette association à Lagos. Ses observations ont été confirmées plus tard par Archibald (1956) à Llaro, par Cannon (1958) à Ilesha (région occidentale) et par Spitz (1959) à Nsukka (région orientale). Tous ces chercheurs ont constaté que le poids moyen à la naissance d'enfants nés de mères dont le placenta est parasité peut être inférieur de 89 g à 311 g à celui d'enfants nés de mères dont le placenta est indemne. Dans les rapports des trois derniers auteurs mentionnés, on trouve en outre des précisions sur la parité des mères. La relation avec la parité

est importante et les données pertinentes sont résumées dans le tableau 3, qui montre que, selon toute probabilité, le placenta est parasité chez plus d'un tiers des mères primipares des zones rurales de la Nigéria. Ces femmes risquent davantage de mettre au monde des enfants prématurés d'un poids inférieur ou des enfants mort-nés. Dans toutes les collectivités étudiées jusqu'ici, les enfants nés de mères primipares pèsent en moyenne moins que les enfants qui naissent ensuite. Au Nigéria et dans d'autres régions impaludées, il est probable qu'un autre facteur intervient : la mère primipare risque davantage d'avoir un placenta parasité et, par conséquent, de mettre au monde un enfant de poids inférieur. La différence moyenne de poids à la naissance entre un premier et un deuxième enfant s'établit à 272 g au Nigéria (Morley & Knox, 1960) tandis qu'en Angleterre elle n'est que de 119 g pour les garçons et de 91 g pour les filles (Martin, 1931). Les données du tableau 3 semblent indiquer que la probabilité d'infestation du placenta varie en raison inverse de la parité de la mère.

Dans la présente étude, les femmes qui avaient reçu de la pyriméthamine ont gagné plus de poids pendant la grossesse que celles du groupe témoin et leurs enfants pesaient davantage à la naissance. Ainsi se trouve confirmée une fois de plus la valeur d'un traitement suppressif peu coûteux pour les femmes enceintes des régions d'endémicité paludéenne. Selon les résultats de notre essai, il a suffi semble-t-il d'administrer deux comprimés (50 mg) de pyriméthamine par mois et une dose unique de quatre comprimés de chloroquine (600 mg) dans les cas fébriles pour réaliser un traitement suppressif efficace. On peut certes préconiser des doses plus fréquentes de pyriméthamine mais s'il doit en résulter une diminution du nombre des femmes recevant le traitement suppressif, l'ensemble de la collectivité en tirerait un moindre avantage. Bien que ce traitement soit pratiqué depuis cinq ans sans interruption, on n'a pas constaté jusqu'à présent l'apparition de souches de parasites du paludisme qui soient résistantes à la pyriméthamine.

TABIEAU 3. FREQUENCE DES PLACENTAS PARASITES DE PARITES DIFFERENTES CHEZ DES MERES

Observateur	Parité des mères									
	1		2		3-5		6+			
	Non parasité	Parasité	Non parasité	Parasité	Non parasité	Parasité	Non parasité	Parasité	Non parasité	Parasité
Archibald (1956)	138	35	91	15	139	15	17	1		
Cannon (1958)	45	75	41	22	133	24	43	9		
Spitz (1959)	82	47	88	30	194	46	76	12		
TOTAL	265	157	220	67	466	85	136	22		
Pourcentage de placentas parasités		(37 %)		(23 %)		(15 %)		(14 %)		

Résumé

1. Dans un village d'Afrique où le paludisme est holo-endémique, 429 femmes enceintes ont été réparties en deux groupes, le premier recevant 50 mg de pyriméthamine par mois et le second des comprimés de présentation analogue mais qui renfermaient uniquement du lactose. Si les femmes se présentaient avec de la fièvre, il leur était administré une dose unique de 600 mg de chloroquine.
2. Les femmes du groupe traité par la pyriméthamine ont accusé pendant la grossesse un gain de poids supérieur de 852 g à celui des femmes du groupe témoin.
3. Les enfants nés des femmes traitées pesaient à la naissance 157 g de plus que les enfants mis au monde par les femmes du groupe témoin.
4. Le traitement suppressif du paludisme ne semble pas avoir exercé d'effet sur le poids du placenta.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Archibald, H. M. (1956) Bull. Org. mond. Santé, 15, 842
- Bruce-Chwatt, L. J. (1952) Ann. trop. Med. Parasit., 46, 173
- Cannon, D. S. H. (1958) Brit. med. J., 2, 877
- Covell, G., Coatney, G. R., Field, J. W. & Singh, J. (1955) "La chimiothérapie du paludisme". Org. mond. Santé : Série de Monographies No 27
- Martin, W. J. (1931) Ann. Eug., 4, 327
- Morley, D. C. (1963) Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 57, 79
- Morley, D. C. & Knox, G. (1960) J. Obst. Gyn. Brit. Emp., 67, 975
- Spitz, A. J. W. (1959) Bull. Org. mond. Santé, 21, 242

Le but des documents de la Série WHO/Mal est le suivant :

- a) mettre le personnel de l'OMS, les instituts nationaux, les chercheurs et les travailleurs de la santé publique au courant de l'évolution des recherches sur le paludisme et des progrès de l'éradication du paludisme au moyen d'exposés succincts relatifs à quelques problèmes en cause;
- b) distribuer, aux catégories de lecteurs indiquées ci-dessus, les rapports d'opérations et autres communications qui présentent un intérêt particulier, mais qui ne sont pas normalement imprimés dans les publications de l'OMS;
- c) communiquer aux intéressés différents articles qui sont destinés à la publication mais qui, en raison de leur actualité, méritent d'être rapidement connus.

La parution d'un article dans cette série ne constitue donc pas une publication officielle et un tel article peut donc, avec l'accord de l'auteur et de l'OMS, être publié dans un périodique de l'OMS ou ailleurs.

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs. La mention des manufactures et des produits commerciaux n'implique pas que ces maisons ou leurs produits soient recommandés ou approuvés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres.