

Valérie Briand
Institut de Recherche pour le Développement
Université Pierre et Marie Curie

Rapport d'activité

« Traitement préventif intermittent pour la lutte contre le paludisme au cours de la grossesse : Effet sur la santé de la mère et de l'enfant au Bénin »

Ce rapport final dresse un bilan des activités scientifiques réalisées entre novembre 2007 et octobre 2008 dans le cadre de mon doctorat de Santé Publique (Université Pierre et Marie Curie, Paris VI). Ce travail de recherche a été soutenu pour un an (novembre 2007-octobre 2008) par la Fondation Mérieux.

Mon travail de thèse a porté sur la prévention du paludisme chez la femme enceinte en Afrique. Il a été effectué dans l'unité R010 « Santé de la mère et de l'enfant en milieu tropical » de l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD), sous la direction du Docteur Michel Cot.

Problématique

En zone d'endémie, le paludisme gestationnel est l'une des principales causes évitables de faible poids de naissance (FPN) - associé à une morbidité et une mortalité accrues au cours de la première année de vie de l'enfant - et une cause majeure d'anémie maternelle.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande ainsi de protéger les femmes au cours de la grossesse. En zones de paludisme stable (correspondant à la plupart des pays d'Afrique sub-saharienne), la prévention repose sur l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide et le traitement préventif intermittent (TPI). Le TPI consiste à administrer, au moins deux fois au cours de la grossesse, lors des consultations prénatales, un médicament antipaludique à forte dose. Cette stratégie a remplacé la chimioprophylaxie par la chloroquine (CQ), en raison des difficultés qu'avaient les femmes à suivre régulièrement ce traitement (prise hebdomadaire de CQ pendant toute la grossesse), et de la résistance croissante des parasites au médicament.

La sulfadoxine-pyriméthamine (SP), commercialisée sous le nom de Fansidar®, est la molécule actuellement recommandée par l'OMS pour le TPI. Toutefois, compte tenu de l'émergence des résistances à la SP en Afrique, l'évaluation d'autres molécules utilisables dans le cadre du TPI est urgente. La méfloquine (MQ), commercialisée sous le nom de Lariam®, est actuellement l'une des options les plus prometteuses, en raison de sa longue demi-vie, de l'absence de résistance parasitaire à la molécule en Afrique et de son innocuité chez la femme enceinte.

Dans le cadre de mon doctorat, j'ai eu en charge la mise en place, le suivi et l'analyse d'un essai clinique, randomisé, comparant la sulfadoxine-pyriméthamine et la méfloquine en traitement préventif intermittent pour la prévention du paludisme gestationnel. L'essai s'est déroulé au Bénin et a été mené en collaboration entre l'IRD, la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou, l'Institut des Sciences Biomédicales Appliquées de Cotonou et le Programme National de Lutte contre le Paludisme du Bénin.

Méthodologie et principaux résultats

Cet essai avait pour objectif de montrer qu'un TPI-SP et un TPI-MQ avaient une efficacité équivalente pour prévenir la survenue des faibles poids de naissance (borne d'équivalence de 5%). Le protocole prévoyait l'administration de deux doses de sulfadoxine-pyriméthamine (1500-75 mg) ou méfloquine (15 mg/kg) - selon les résultats du tirage au sort - au cours de la grossesse. Une première dose était donnée à l'inclusion, au second trimestre de la grossesse. Une seconde dose était administrée au cours du troisième trimestre. Les médicaments étaient donnés en une seule fois, lors d'une consultation prénatale et en prise supervisée. Après chaque dose, les femmes étaient vues à domicile pour évaluer la tolérance du traitement. A l'accouchement, le poids de naissance de l'enfant était recueilli, la présence de parasites dans le placenta était déterminée, ainsi que l'existence d'une anémie maternelle.

L'essai clinique s'est déroulé de juin 2005 à avril 2008. Il a été réalisé dans trois maternités de la ville de Ouidah, située à 40 kms de Cotonou. Au total, 1601 femmes ont été recrutées (799 dans le groupe SP et 802 dans le groupe MQ). Plus de 90% d'entre elles ont reçu les deux doses de TPI. Très peu de femmes ont été perdues de vue. En particulier, le poids de naissance de l'enfant, qui était le principal indicateur de l'efficacité des traitements, a été recueilli dans 95% des cas.

L'essai a montré que les deux anti-malariques avaient une efficacité équivalente pour prévenir la survenue des faibles poids de naissance (9.8% de FPN dans le groupe SP versus 8% dans le groupe MQ ; intervalle de confiance de la différence observée [-4.8%, 1.1%] compris dans la borne d'équivalence [-5%, 5%]). La méfloquine s'est avérée plus efficace que la sulfadoxine-pyriméthamine pour prévenir les infections palustres placentaires (4.4% dans le groupe SP versus 1.7% dans le groupe MQ, $P=0.005$) et l'anémie maternelle à l'accouchement (cette dernière différence n'étant que marginalement significative). En revanche, la tolérance de la méfloquine a été moins bonne. Les principaux effets indésirables déclarés par les femmes ont été des vomissements (12% dans le groupe SP versus 54% dans le groupe MQ), des vertiges (13% versus 50%, respectivement) et de la fatigue (13% versus 40%, respectivement). Dans les deux groupes, ces symptômes ont duré en moyenne 24-48 heures et ont le plus souvent été spontanément résolutifs. Un seul épisode confusionnel a été rapporté dans le groupe méfloquine.

Notre essai a confirmé que la méfloquine était une option intéressante pour le TPI, en raison de son efficacité (au moins équivalente, voire supérieure, à celle de la SP), de sa simplicité d'administration (une seule prise lors des consultations prénatales), et des résultats rassurants quant à son innocuité au cours de la grossesse. Toutefois, compte tenu de sa tolérance moyenne et de l'impact que cela pourrait avoir sur l'adhésion des femmes au traitement, il paraît prématuré, dans l'immédiat, de recommander la méfloquine pour le TPI. Ces résultats justifient que d'autres études soient réalisées, dans d'autres sites et populations, en particulier pour évaluer la tolérance du médicament et son acceptabilité en situation non expérimentale.

Restitution des résultats

Les résultats de l'essai ont été présentés à Cotonou en avril 2008 en présence de nos collaborateurs béninois dans cet essai ainsi que des représentants de l'OMS, l'UNICEF, l'USAID et la Banque Mondiale. Ils ont également fait l'objet d'une communication orale lors du congrès de l'Association Des Epidémiologistes de Langue Française (ADELF) qui s'est tenu à Paris en septembre 2008 et lors du congrès de l'American Society of Tropical Medicine and Hygiene, en Décembre 2008 à la Nouvelle Orléans.

Par ailleurs, j'ai soutenu mon doctorat de Santé Publique le 2 décembre 2008, pour lequel j'ai obtenu la mention très honorable avec félicitations du jury.

Productions scientifiques

Les résultats de l'essai sont actuellement soumis pour publication dans une revue internationale à comité de lecture.

Trois autres articles sont également en préparation. Pour l'un d'entre eux, je travaille en collaboration avec une biostatisticienne de l'Inserm (Pascale Tubert, U. 472) pour analyser les données grâce à un modèle statistique permettant de prendre en compte simultanément les différents critères d'évaluation de l'essai (les critères d'efficacité - faible poids de naissance, infection palustre placentaire et anémie maternelle - et les critères de tolérance).

De façon préalable à l'essai, une enquête observationnelle d'un an avait été réalisée dans la même zone d'étude, dans le but de déterminer l'efficacité clinique et parasitologique de la chimioprophylaxie par la chloroquine, qui était encore recommandée. Ces deux enquêtes successives (enquête observationnelle et essai clinique) nous ont permis de comparer l'efficacité des deux stratégies (chimioprophylaxie versus TPI). Nous avons ainsi démontré, dans une zone de forte chloroquino-résistance, les bénéfices substantiels que procurait le TPI par rapport à la chimioprophylaxie par la chloroquine pour la prévention du paludisme gestationnel. Ce travail a fait l'objet d'un article publié en 2008 dans le *Journal of Infectious Diseases*¹.

Encadrement des étudiants

Depuis novembre 2007, j'ai encadré deux étudiants en médecine dans le cadre de l'essai clinique. L'un d'entre eux, rattaché à la Faculté des Sciences de la Santé au Bénin, a réalisé sa thèse d'exercice dans l'unité R010 de l'IRD à Cotonou. Pour sa thèse, il a étudié l'association entre anémie maternelle et infections helminthiques intestinales, en mettant en place et en analysant une enquête complémentaire à l'essai clinique. Les résultats de ce travail ont fait l'objet d'un article, actuellement soumis pour publication. Ils ont également été présentés lors du congrès de l'ADELF en septembre 2008 à Paris, sous la forme d'un poster.

¹ Briand V, Denoeud L, Massougbojji A, Cot M. Efficacy of intermittent preventive treatment versus chloroquine prophylaxis in Benin. *J Infect Dis* 2008; 198(4):594-601.