



Article Original

Efficacité in Vivo de la Sulfadoxine Pyriméthamine chez les Femmes Enceintes Infectées par Plasmodium Falciparum au Mali

In vivo effectiveness of sulfadoxine pyrimethamine in pregnant women infected with plasmodium falciparum in Mali

Mariam Tall^{1,2}, Oumou Coulibaly^{1,3*}, Souleymane Diarra¹, Abdou Kassoum dit Baber Kayentao⁴, Mahamadou Dembélé^{1,3}, Mahamadou Guindo^{4,5}, Aliou Traore³, Oumar Yattara^{5,6}, Kassoum Kayentao^{1,3}

POINTS SAILLANTS

Ce qui est connu du sujet

L'efficacité de l'administration mensuelle de Sulfadoxine Pyriméthamine (SP) en traitement préventif intermittent est menacée par l'augmentation du niveau de résistance du Plasmodium falciparum (PF) dans certaines régions d'Afrique. Il est donc nécessaire de surveiller l'efficacité de cette molécule.

La question abordée dans cette étude

Le niveau d'efficacité de la SP chez les femmes enceintes infectées par PF dans deux zones de transmission au Mali.

Ce que cette étude apporte de nouveau

Le traitement préventif intermittent par SP reste encore efficace sur les souches de PF tout en contribuant à la réduction de l'anémie.

Les implications pour la pratique, les politiques ou les recherches futures.

Malgré les appréhensions croissantes concernant la résistance de certaines souches de PF à la SP en Afrique orientale et australe, la stratégie peut être maintenue au Mali. Une surveillance régulière de son efficacité est recommandée.

ABSTRACT

Contexte. En Afrique Subsaharienne, le risque de complications du paludisme est élevé chez les femmes enceintes infectées par le paludisme. Pour la prévention du paludisme chez les femmes enceintes, l'administration mensuelle de Sulfadoxine Pyriméthamine en traitement préventif intermittent (TPIg-SP) est recommandée à partir de 13 semaines gestation. L'efficacité de cette stratégie est menacée par l'augmentation du niveau de résistance du *P.f* à la SP dans certaines régions d'Afrique. Il devient dès lors nécessaire de surveiller l'efficacité de cette molécule. **Méthodologie.** Une étude d'observation prospective a été réalisée entre 2018 et 2019 au Mali. Les femmes infectées ont été incluses lors de l'administration de la première dose de SP et évaluées cliniquement et biologiquement pendant 42 jours selon le protocole standard de l'OMS de 2009 sur l'efficacité *in vivo*. La courbe de Kaplan Meier a permis de déterminer le délai de survenue des échecs et le test de Log rank pour l'influence des facteurs sur ce délai. **Résultats.** Au total 254 femmes ont été incluses, l'âge moyen était de 22 ans. L'efficacité avant et après correction moléculaire était de 81,2% et de 99,2% respectivement. Elle n'était pas influencée par le site, la gestité et l'anémie ($p > 0,05$, Log rank). La proportion de l'anémie a significativement diminué au cours du suivi de 81,4% à 64,5%, $p < 0,001$. **Conclusion.** Le TPIg-SP reste encore très efficace sur les souches parasitaires de *P.f* tout en contribuant à la réduction de l'anémie. Une surveillance régulière de son efficacité est recommandée.

RÉSUMÉ

Background. In Sub-Saharan Africa, the risk of malaria complications is high among pregnant women infected. For the prevention of malaria in pregnancy, monthly Intermittent Preventive Treatment (IPTp-SP) with Sulfadoxine Pyrimethamine is recommended since 13 weeks of gestation. The effectiveness of this strategy is threatened by the increase in the level of resistance of *P.f* to SP in some Africa regions. It therefore becomes necessary to monitor the effectiveness of this molecule. **Methods.** A prospective observational study was carried out between 2018 and 2019 in Mali. Infected women were included during the first administration of SP and assessed clinically and biologically for 42 days according to the standard 2009 WHO protocol on *in vivo* efficacy. Kaplan Meier curve was used to determine the time to onset of IPTp-SP failures and the Log rank test for the influence of factors on this time. **Results.** A total of 254 women were included, the average age was 22 years. The effectiveness before and after molecular correction was 81.2% and 99.2% respectively. But it was not influenced by site, gravida and anemia ($p > 0.05$, Log rank). The proportion of anemia decreased significantly during follow-up from 81.4% to 64.5%, $p < 0.001$. **Conclusion.** IPTp-SP is still very effective on parasitic strains of *P.f* while contributing to the reduction of anemia. Regular monitoring of its effectiveness is recommended.

1 : Université des Sciences, Techniques et Technologies de Bamako

2 : Programme National de lutte contre le Paludisme (PNLP)

3 : Centre International d'Excellence en Recherche (ICER-Mali) /FMOS

4 : Services de Gynécologie-Obstétrique du centre de santé de référence de Kita

5 : Direction régionale de la santé de Koulikoro

6 : Population Service International/ Mali

*Auteur correspondant : Oumou Coulibaly MD, MPH. Email : oumoucoulibaly@icermali.org, Tel : 0022376107955

Mots clés : Femmes enceintes, *Plasmodium falciparum*, Sulfadoxine Pyriméthamine, Efficacité *in vivo*, Mali

Keywords: Pregnant women, *Plasmodium falciparum*, Sulfadoxine Pyrimethamine, Efficacy, Mali

INTRODUCTION

Le paludisme pendant la grossesse expose la femme, le fœtus et le nouveau-né au risque d'anémie maternelle et fœtale, de mortinaissance, d'avortement spontané, de faible poids à la naissance (FPN) et de décès infantile [1]. En 2021, approximativement 13,3 millions de femmes enceintes dans les zones de transmission modérée à élevée en Afrique subsaharienne auraient été exposées à une infection palustre soit 32% et la sous-région de l'Afrique de l'Ouest a enregistré la plus forte prévalence avec 40,7% [2].

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande l'administration de Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) en Traitement Préventif Intermittent pendant la grossesse (TPIg) lors des consultations prénatales à partir de 13 semaines de grossesse jusqu'à l'accouchement avec un intervalle de quatre semaines. Sur 33 pays africains ayant communiqué des données de couverture en TPIg en 2021, 35% des femmes enceintes éligibles ont reçu trois doses de SP contre 22% en 2017 [2]. Au Mali, seulement 28,3% des femmes ont reçu au moins 3 doses de SP selon le rapport 2018 de l'enquête démographique de santé [3].

L'efficacité d'au moins 3 doses de TPIg-SP sur la réduction du risque d'infection placentaire, d'anémie maternelle et de FPN a été prouvée dans les études antérieures [4-8]. Il s'avère que le TPIg-SP est le pilier de la prévention du paludisme chez les femmes enceintes en Afrique subsaharienne.

Étant donné que le TPIg-SP a continué de fournir une protection significative dans les zones de résistance [9], la SP continue d'être utilisée et est actuellement le seul antipaludéen utilisé pour cette indication [10]. Bien qu'il s'agisse d'une stratégie efficace, très pratique et largement déployée, elle a récemment fait face à une augmentation alarmante de la résistance à la SP en Afrique orientale et australe [4, 11]. De plus, il n'y a pas de remplaçant approprié de SP pour le TPIg en termes de coûts, de tolérance, de facilité d'administration et de profil de sécurité.

Dans le cadre de la surveillance de cette résistance, une étude réalisée en 2014 au Mali et au Burkina Faso a suggéré un taux d'échec de la SP de 0,8% au Mali et 1,4% au Burkina Faso [12]. Depuis, aucune autre étude n'a été réalisée au Mali pour la surveillance du niveau de résistance à la SP en TPIg. L'objectif était d'évaluer le niveau d'efficacité de la SP chez les femmes enceintes infectées par *Plasmodium falciparum* dans deux zones de transmission au Mali.

MÉTHODOLOGIE

L'étude a été conduite concomitamment dans les structures de santé de Kita et de San de 2018 à 2019. Le paludisme y est endémique avec une transmission saisonnière, intense pendant la saison des pluies de Juin à Octobre. L'espèce prédominante de parasite est le *P.falciparum*.

Procédures de l'étude

Il s'agissait d'une étude d'observation. Étaient éligibles, toutes les femmes enceintes avec un âge gestationnel entre 16-30 semaines d'aménorrhées vues en Consultation

Prénatale lors de l'administration de la première dose de SP. Les femmes ayant une goutte épaisse positive ont été incluses dans l'étude *in-vivo* et ont été suivi hebdomadairement durant 42 jours. N'ont pas été incluses, celles qui avaient des antécédents d'hypersensibilité à la SP ou à l'un de ses composants, d'utilisation antérieure de TPIg-SP ou d'autres médicaments avec activité antipaludique au cours du mois précédent.

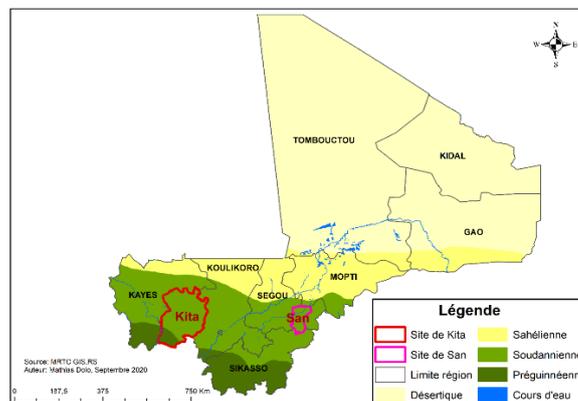


Figure 1 : Carte du Mali identifiant les sites d'étude

Conformément au protocole de l'OMS sur l'efficacité du traitement [13], la taille de l'échantillon a été déterminée selon l'estimation des méthodes statistiques classiques. La proportion d'échecs parasitologiques dans la population étudiée a été estimée à 10%. Avec une précision souhaitée de 6% et un risque d'erreur alpha de 5% et en supposant que 15% seront perdues de vu donc un échantillon de 115 femmes était nécessaire pour chaque site.

Un prélèvement sanguin au doigt a été réalisé pour la goutte épaisse (GE), la mesure du taux d'hémoglobine et la confection de confettis pour la Polymérase Chaîne Réaction dans la cadre de la confirmation des vrais échecs. Trois comprimés de SP ont été administrés en une seule dose au jour 0 par le personnel de l'étude conformément à la politique nationale (DOT). En cas de vomissements dans les 30 minutes suivant l'administration, la dose complète a été ré administrée. Les femmes ont été invitées à retourner au centre chaque fois qu'elles se sentaient malades entre les visites prévues. Les femmes ayant une GE positive en présence de signe clinique ou non à partir du jour 4 ont été traitées conformément aux directives nationales.

Évaluation clinique et laboratoire

De l'inclusion à J0, une évaluation clinique et de laboratoire était réalisée une fois par semaine pendant 6 semaines.

A chaque évaluation, l'interrogatoire et l'examen physique étaient conduits ainsi que la prise de sang par piqure du bout du doigt pour la GE dans le cadre de la détermination de la parasitémie et la mesure du taux d'hémoglobine en utilisant HemoCue® 301 pour la détermination de l'anémie définie comme un taux d'hémoglobine <11 g/dl. Une goutte de sang a été également déposée sur des papiers confettis pour la polymérase Chain Réaction (PCR). Les GE colorées au

Giemsa ont été lues au microscope électrique par des lecteurs indépendants dont les résultats étaient confirmés par un troisième lecteur en cas de discordance dans les résultats. Les parasites asexués ont été comptés contre 300 leucocytes et les densités exprimées par mm^3 . L'analyse moléculaire a porté seulement sur les confettis des cas d'échec parasitologique à la microscopie.

Pour différencier les recrudescences et réinfections, la PCR (Polymerase Chain Reaction) nichée a été réalisée pour examiner les microsatellites et gènes codant pour les protéines de surface du mérozoïte (*msp-1*, *msp-2*, *glurp*). Les nouvelles méthodes et techniques utilisées pour le génotypage et l'identification des populations de parasites étaient basées sur des méthodes consensuelles acceptées lors d'une consultation informelle organisée par « Medicine for Malaria Venture (MMV) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Le critère de jugement principal était le pourcentage de Réponse Clinique et Parasitologique Adéquates à la microscopie non corrigé et corrigé par la PCR des participantes les jours d'échec pendant les 42 jours de suivi. Pour définir l'efficacité thérapeutique, les critères standard de l'OMS [14] ont été utilisés [14].

Gestion et analyse des données

Les données ont été saisies sur Access et analysées à l'aide de SPSS version 25.0. L'efficacité thérapeutique a été définie comme l'absence de recrudescence de parasitémie en utilisant la PCR pour distinguer les recrudescences des réinfections [14]. Les proportions ont été calculées pour les variables continues.

Le test de MacNemar a été réalisé pour comparer l'évolution de l'anémie. La courbe de Kaplan Meier a été utilisée pour évaluer le délai d'apparition de la résistance (avant et après correction) en termes de courbe de survie, le test de Log-rank fut réalisé pour évaluer les différences entre les courbes de survies et une valeur $p < 0,05$ était considérée comme significative.

Le test de MacNemar fut réalisé pour comparer la prévalence de l'anémie au cours du traitement de J0 à J 42.

Considérations éthiques

Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie sous le numéro (N°2017/81/CE/FMPOS). Le consentement libre et éclairé fut obtenu et un identifiant a été assigné à toutes les participantes.

RÉSULTATS

Au total 1802 femmes ont été dépistées dans les deux sites. Parmi elles, 254 femmes enceintes avaient une parasitémie asymptomatique dont 105 à Kita et 149 à San. L'âge moyen des femmes était de 21 ans avec un écart type de 5. Les femmes non scolarisées représentaient 43,7% et seulement 7,9% des femmes avaient un niveau d'étude supérieur. Aussi, la majorité des participantes de l'étude était des ménagères soit 75,6% et seulement 2,4% étaient des salariées (Tableau I).

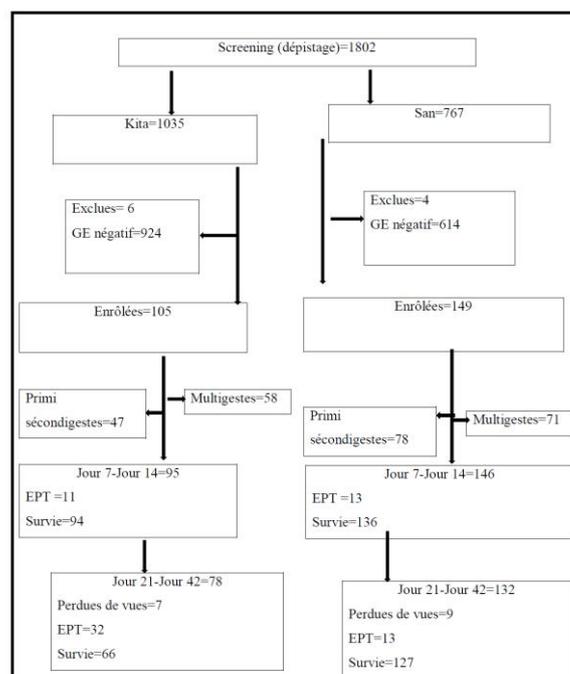


Figure 1 : Diagramme de Flow de l'étude

Les femmes mariées représentaient 93,7% et 68,9% vivaient en milieu urbain. Parmi les participantes, 237 femmes possédaient au moins une moustiquaire soit 93,3%. Le taux d'utilisation Moustiquaires Imprégnées d'Insecticides (MII) était de 89,3%. (tableau I).

Tableau I : Caractéristiques sociodémographiques des femmes enceintes

Variables	Kita (n=105)	San (n=149)	Total (n=254)
Age en année			
Moyenne (Écart Type)	21,0 (5,1)	22,1 (5,9)	21,7 (5,4)
Niveau d'instruction n (%)			
Non-scolarisées	53 (50,5)	58 (38,9)	111 (43,7)
Primaireb1 (6 ans)	28 (26,7)	32 (21,5)	60 (23,6)
Primaireb2 (9 ans)	20 (19,0)	43 (28,9)	63 (24,8)
Secondaire (12 ans)	4 (3,8%)	16 (10,7)	20 (7,9)
Profession n (%)			
Ménagère	86 (81,9)	106(71%)	192(75,6%)
Commerçante	10 (9,5)	27 (18,1%)	37 (14,6%)
Salariée	2 (1,9)	4 (2,7%)	6 (2,4%)
Étudiante/Elève	7 (6,7)	12 (8,1%)	19 (7,5%)
Statut matrimonial n (%)			
Mariée	100(95%)	138(92,6%)	238(93,7%)
Non mariée	5 (4,8%)	11 (7,4%)	16 (6,3%)
Résidence n (%)			
Urbain	43 (41,0%)	132(87%)	175(68,9%)
Rural	62(59,0%)	17 (11,4%)	79 (31,1%)
Moustiquaire			
Possession n (%)			
Oui	95(90,5%)	142(95%)	237(93,3%)
Non	10 (9,5%)	7 (1,4%)	17 (6,7%)
Utilisation la nuit dernière n (%)			
Oui	89 (93,7%)	140(98,%)	229(96,6%)
Non	6 (6,3%)	2 (3,5%)	8 (3,4%)
MII n (%)			
Oui	88 (98,9%)	115(83%)	203 (89,0%)
Non	1 (1,1%)	2 (1,4%)	3 (1,3%)
NSP	0	22 (15,8%)	22 (9,6%)

La gestité médiane des femmes était de 3 grossesses. Les primigestes représentaient 43,1% des participantes suivies des paucigestes, 25,7% et les grande multigestes, 11,9%. Nous avons trouvé que 194 femmes avaient un taux d'hémoglobine bas (Hb<11g/dl) soit 81,4% avec une moyenne de 9,69g/dl et un écart type de 1,4. La moyenne géométrique de la densité parasitaire à la microscopie était de 905 *Plasmodium falciparum* par mm³ de sang avec un minimum de 50 et un maximum de 25000 (tableau II).

Tableau II : Caractéristiques cliniques des femmes enceintes à l'inclusion dans l'étude in vivo

Variables	Kita (n=105)	San (n=149)	Total (n=254)
Gestité			
Médiane (IQ 1 ^e et 3 ^e)*	3,0(1-4,5)	2(1-4)	3 (1-4)
Catégories n (%)			
Primigestes (1 grossesse)	39 (37,1)	70 (47,0)	109 (43,1)
Paucigestes (2-3 grossesses)	29 (27,9)	36 (24,2)	65 (25,7)
Multigestes (4-5 grossesses)	26 (25,0)	23 (15,4)	49 (19,4)
Grandes multigestes (≥6 grossesses)	10 (9,6)	20 (13,4)	30 (11,9)
Age gestationnel en SA			

Tableau II : Caractéristiques cliniques des femmes enceintes à l'inclusion dans l'étude in vivo

Variables	Kita (n=105)	San (n=149)	Total (n=254)
Moyenne (Ecart Type)	24,1 (3,5)	25,9 (3,6)	25,2 (3,6)
Antipaludéen et/ou antipyrétique au 1 ^{er} trimestre n(%)			
Oui	36 (81,8)	2 (50,0)	38 (79,2)
Non	8 (18,2)	2 (50,0)	10 (20,8)
Présence de symptômes 24h avant l'inclusion n(%)			
Oui	67 (64,4)	77 (52,0)	144 (57,1)
Non	37 (35,6)	71 (48,0)	108 (42,9)
Taux d'hémoglobine en g/dl			
Moyenne (Ecart Type)	9,59 (1,5)	9,70 (1,4)	9,66 (1,4)
Anémie (Hb<11g/dl*) n(%)			
Oui	74 (85,1)	120 (80,5)	194 (82,2)
Non	13 (14,9)	29 (19,5)	42 (17,8)
Parasitémie			
Moyenne géo (Min-Maxi)*	1127 (50-23425)	776 (50-25000)	905 (50-25000)
* IIQ 1 ^e et 3 ^e =Intervalle Inter Quartiles au 1 ^e et 3 ^e			
*SA= Semaine d'aménorrhée			
*g/dl= gramme par décilitre ; Min= Minimum ; Maxi= Maximum			

Sur les 240 femmes ayant complété leur suivi de J42, 45 ont fait une récurrence de parasitémie à la microscopie entre J7 et J42 (32 à Kita et 13 à San). Le risque cumulé d'échec brut à J42 était de 18,8%. Après correction moléculaire (ajustement au PCR), la proportion de l'échec était de 0,8% (tableau III).

Tableau III : Efficacité in vivo de la SP au cours du suivi chez les participantes

Caractéristiques	Kita n=105		San n=149		Total n= 254	
	Non ajusté	Ajusté*	Non ajusté	Ajusté*	Non ajusté	Ajusté*
Jour 7						
Femmes à risque	105	105	149	149	254	254
Echec, n (%)						
ETP	0	0	0	0	0	0
ECT	0	0	0	0	0	0
EPT	10 (9,5)	1 (1,0)	3 (2,0)	0	13 (5,1)	1 (0,4)
RCPA, n (%)	95 (90,5)	104 (99,0)	146 (98,0)	149 (100)	241 (94,9)	253 (99,6)
Jour 14						
Femmes à risque	105	105	149	149	254	254
Echec, n (%)						
ETP	0	0	0	0	0	0
ECT	0	0	0	0	0	0
EPT	11 (10,5)	1 (1,0)	3 (2,0)	0	14(5,5)	1 (0,4)
RCPA, n (%)	94 (89,5)	104 (99,0)	146 (98,0)	149 (100)	240 (94,5)	253 (99,6)
Jour 21						
Femmes à risque	104	104	147	147	251	251
Echec, n (%)						
ETP	0	0	0	0	0	0
ECT	0	0	0	0	0	0
EPT	13 (12,5)	1 (1,0)	7 (4,8)	0	20 (8,0)	1 (0,4)
RCPA, n (%)	91 (87,5)	103 (99,0)	140 (95,2)	147 (100)	231 (92,0)	250 (99,6)
Jour 28						
Femmes à risque	102	102	146	146	248	248
Echec, n (%)						
ETP	0	0	0	0	0	0
ECT	0	0	0	0	0	0
EPT	20 (19,6)	1 (1,0)	9 (6,2)	1 (0,7)	29 (11,7)	2 (0,8)
RCPA, n (%)	82 (80,4)	101 (99,0)	137 (93,8)	145 (99,3)	219 (88,3)	246 (99,2)
Jour 42						
Femmes à risque	98	98	142	142	240	240
Echec, n (%)						
ETP	0	0	0	0	0	0
ECT	0	0	0	0	0	0
EPT	32 (32,7)	1 (1,0)	13 (9,2)	1 (0,7)	45 (18,8)	2 (0,8)
RCPA, n (%)	66 (67,3)	97 (99,0)	129 (90,8)	141(99,3)	195 (81,2)	238 (99,2)

* ETP : Echec Thérapeutique Précoce.

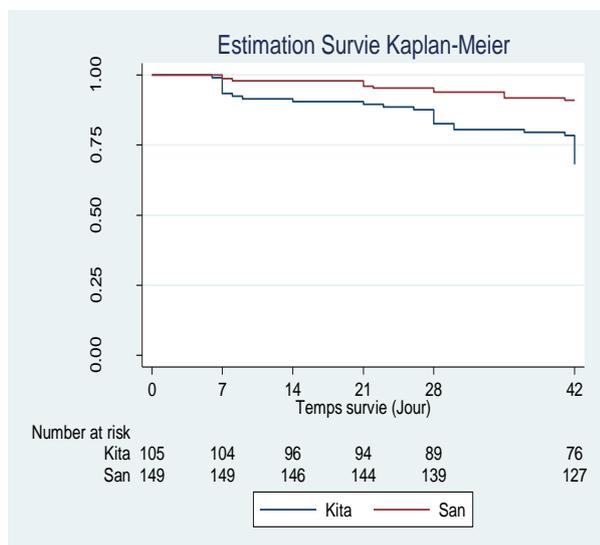
* ECT : Echec Clinique Tardif

* EPT : Echec Parasitologique Tardif

* RCPA : Réponse Clinique et parasitologique Adéquate

Avant la correction moléculaire, une différence significative a été observée entre les sites quant au délai de survenue de la résistance ($p < 0,001$, Log rank), (figure 2A). Cette différence disparaissait après ajustement par la PCR ($p = 0,8$, Log rank), (figure 2B).

A



B

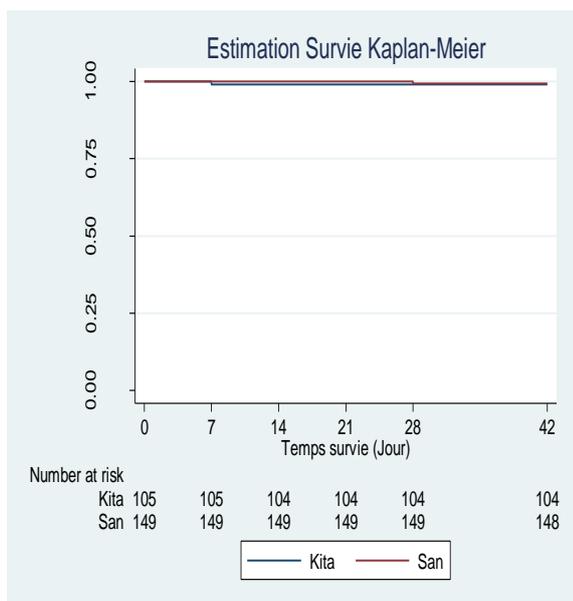


Figure 2 : Courbe de survie à l'échec parasitologie à la microscopie (A) et à la PCR (B) chez les femmes enceintes stratifiées par district.

La proportion de l'anémie a connu une tendance à la réduction entre J0 et J42 avec respectivement 81,4% et 64,5%, (figure 3), cette différence était statistiquement significative ($p < 0,001$, MacNemar).

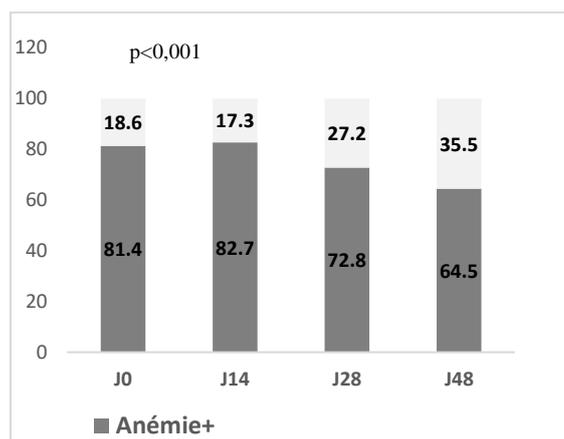


Figure 3 : Évolution de l'anémie au cours des visites programmées (de J0 à J42)

Il n'y avait pas de différence significative entre les femmes qui présentaient une anémie et celles avec un taux normal d'hémoglobine à l'inclusion quant au délai de survenue de la résistance avant ($p = 0,43$; Log rank) et après ajustement par la PCR ($p = 0,64$; Log rank).

DISCUSSION

Nous avons mené une étude d'observation prospective chez les femmes enceintes pour évaluer l'efficacité *in vivo* de la SP en TPI pendant 42 jours. Le protocole standard d'évaluation de la résistance des parasites aux anti malariques de l'OMS a été utilisé [14].

Dans cette étude, les femmes étaient relativement jeunes avec une moyenne d'âge de 22 ans. Le même résultat a été obtenu en 2014 par Coulibaly et al. au Mali et au Malawi par Gutman et al. en 2015 [12,17]. Ceci pourrait s'expliquer par l'âge précoce au mariage et le mode de recrutement utilisé dans cette étude, qui ciblait surtout les femmes enceintes reçues pour la première CPN et dont l'âge était supérieur ou égal à 15 ans.

La grande majorité (89%) des participantes a déclaré avoir dormi sous MII la nuit précédant leur inclusion. Ce résultat est supérieur à celui de Coulibaly et al qui avaient trouvé 67,2% au Mali et 55% au Burkina Faso et de Gutman avec 32,2% au Malawi [12,17]. Cette différence pourrait s'expliquer par la distribution de masse de la MII dont la couverture dans les ménages était de 89% selon EDSM VI en 2018 [15].

Pour ce qui concerne l'âge gestationnel moyen, nos résultats étaient comparables à ceux rapportés par Coulibaly et al. en 2014 et Gutman et al. en 2015 [12,17]. Cela s'explique par la politique d'administration de la SP qui commence environ à partir de 13 semaines de gestation [16], sachant que la majorité des femmes viennent à la première CPN entre 20 et 24 SA.

La quasi-totalité des femmes enceintes présentaient une anémie au recrutement. Le même constat a été fait par Coulibaly et al en 2014 et Gutman et al. en 2015 [12,17]. Plusieurs facteurs pourraient y contribuer en l'occurrence la parasitémie élevée à l'inclusion (551 trophozoïtes), certaines parasitoses intestinales mais surtout la grossesse elle-même qui est la principale cause de l'anémie chez les

femmes enceintes. La même hypothèse a été évoquée par d'autres auteurs [12,17].

La majorité des femmes avait éliminé leur parasite entre le jour 7 et jour 42, à l'image de la précédente étude conduite par Coulibaly et al. dans les mêmes sites en 2014 [12]. La proportion de réponse parasitologique et clinique adéquate est passée de 81,2% à 99,2% après correction moléculaire, témoignant qu'il s'agissait plutôt de cas de réinfection au lieu d'une vraie résistance des parasites, suggérant ainsi que la SP a une efficacité presque saturée chez les femmes enceintes en TPIg dans les sites de Kita et San. Cette même tendance a été observée en 2014 par Coulibaly chez les femmes enceintes sous TPIg-SP. Le taux d'efficacité observé dans cette étude était largement supérieur à celui de Gutman en 2015 au Malawi. La différence pourrait s'expliquer par la présence des gènes de mutation impliqués à un risque élevé d'échec thérapeutique menaçant l'efficacité de la SP en TPIg au Malawi [12,17]. La majorité des femmes a éliminé leur parasite au Jour 7 sans correction moléculaire. Ce phénomène a été observé au Malawi en 2015 mais inférieur à celui de l'étude réalisée en 2014 dans les mêmes sites. Après correction moléculaire, l'échec thérapeutique a été observé chez seulement 2 sur des 254 femmes, subgérant que le reste des parasitémies récurrentes n'étaient que des cas de réinfections. La SP reste encore très efficace pour éliminer les infections existantes lorsqu'elle est administrée en TPIg pour la prévention du paludisme au Mali contrairement au Malawi où la proportion des échecs thérapeutiques à la SP est presque en saturation. Ce phénomène a été bien longtemps décrit au Malawi, en Tanzanie et au Kenya [17-19]. Cependant, ces pays continuent toujours à utiliser la SP en TPIg compte tenu de son efficacité sur l'anémie et surtout l'amélioration du poids de naissance [17-19]. Bien que cette efficacité ait été démontrée au Mali, un suivi régulier semble nécessaire au regard du niveau de résistance rapide et croissant de la SP comme cela a été démontré en Afrique de l'Est et du Centre [17-19]. Ce fait, devrait conduire à la recherche d'une stratégie de remplacement du TPI et même de la SP pour faire face à éventuelle résistance limitant leur utilisation en Afrique de l'Ouest dans le cadre de la prévention du paludisme pendant la grossesse.

L'efficacité trouvée dans notre étude n'a décelé aucune différence entre les primi-sécondigestes et les multigestes. Contrairement à celles de Gutman et al. et de Coulibaly et al. qui ont trouvé que l'efficacité était moindre chez les femmes primi-sécondigestes comparées aux multigestes. Le niveau d'immunité des multigestes est plus favorable à la protection comparée à celui des primi-secondigestes qui sont plus susceptibles au paludisme et à souffrir de ses conséquences néfastes [19,20].

Cette étude a montré que le traitement par la SP était associé à une réduction de la proportion de l'anémie au cours du suivi. Ceci pourrait s'expliquer d'une part, par l'anéantissement de la parasitémie par la SP au cours du suivi et de l'autre par la prise régulière de fer et d'acide folique par l'ensemble des participantes de notre étude depuis l'inclusion.

La qualité observative de notre étude n'a pas permis de comparer l'efficacité de la SP en TPIg avec d'autres molécules. Ce qui pourrait constituer une limite à cette étude, d'où la prudence dans l'interprétation de ces résultats non négligeables.

Dès lors, il nous semble difficile d'extrapoler ces résultats à l'ensemble des femmes enceintes du Mali qui sont exposées à différents faciès de transmission du paludisme pouvant impacter également sur le niveau de résistance.

CONCLUSION

Malgré les appréhensions croissantes concernant l'impact de la résistance aux antipaludéens notamment à la SP en Afrique orientale et australe, la présente étude montre que cette molécule reste efficace pour éliminer les infections plasmodiques existantes et entraîner une diminution de la proportion de l'anémie lorsqu'elle est administrée sous forme de TPIg aux femmes enceintes de Kita et de San, au Mali.

CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

CONTRIBUTION DES AUTEURS

Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale de ce document.

REMERCIEMENTS

Fond mondial de lutte contre le Paludisme, Tuberculose et le Sida à travers Population Services International
Le Programme National de lutte contre le paludisme
Pr Sory I. Diawara, Malaria Research and Training Center
A la population et aux Centres de Santé des districts sanitaires de Kita et de San

Références

1. OMS. *Le paludisme chez les femmes enceintes*. WHO 2017 2017.
2. Organization, W.H., *World malaria report 2022*. WHO, 2022.
3. Statistique, C.d.P.e.d., et al., *Enquête Démographique et de Santé du Mali VI*, in *Macro International Inc, Calverton, Maryland, USA*. 2018, Macro International Inc, Calverton, Maryland, USA: Mali.
4. Kayentao, K., et al., *Intermittent Preventive Therapy for Malaria During Pregnancy Using 2 vs 3 or More Doses of Sulfadoxine-Pyrimethamine and Risk of Low Birth Weight in Africa: Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA, 2013. **309**(6): p. 594.
5. Njagi, J.K., et al., *Prevention of anaemia in pregnancy using insecticide-treated bednets and sulfadoxine-pyrimethamine in a highly malarious area of Kenya: a randomized controlled trial*. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2003. **97**(3): p. 277-82.
6. O. ter Kuile, F., A.M. van Eijk, and S.J. Filler, *Effect of Sulfadoxine-Pyrimethamine Resistance on the Efficacy of Intermittent Preventive Therapy for Malaria Control During Pregnancy: A Systematic Review*. JAMA, 2007. **297**(23): p. 2603.
7. Schultz, L.J., et al., *The efficacy of antimalarial regimens containing sulfadoxine-pyrimethamine and/or chloroquine in preventing peripheral and placental Plasmodium falciparum infection among pregnant women in Malawi*. Am J Trop Med Hyg, 1994. **51**(5): p. 515-22.

8. Shulman, C.E., et al., *Intermittent sulphadoxine-pyrimethamine to prevent severe anaemia secondary to malaria in pregnancy: a randomised placebo-controlled trial*. Lancet (London, England), 1999. **353**(9153): p. 632-636.
9. Desai, M., et al., *Epidemiology and burden of malaria in pregnancy*. The Lancet. Infectious Diseases, 2007. **7**(2): p. 93-104.
10. WHO, *Technical Expert Group meeting on intermittent preventive treatment in pregnancy - IPTp*. WHO, 2007: p. 9.
11. Harrington, W.E., et al., *Intermittent treatment to prevent pregnancy malaria does not confer benefit in an area of widespread drug resistance*. Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 2011. **53**(3): p. 224-230.
12. Coulibaly, S.O., et al., *Parasite clearance following treatment with sulphadoxine-pyrimethamine for intermittent preventive treatment in Burkina-Faso and Mali: 42-day in vivo follow-up study*. Malaria Journal, 2014. **13**: p. 41.
13. WHO, *Methods for Surveillance of antimalarial drug efficacy*. Geneva. World Health Organization 2009.
14. (WWARN), W.A.R.N., *Clinical Module: Data Management and Statistical Analysis Plan Version 1.2*, in WHO. 2012, WHO
15. Statistique, C.d.P.e.d., et al., *Enquête Démographique et de Santé du Mali V*, in Macro International Inc, Calverton, Maryland, USA. 2012: Mali.
16. WHO. *Recommendations on the use of sulfadoxine pyrimethamine (SP) for intermittent preventive treatment during pregnancy (IPT) in areas of moderate to high resistance to SP in the African region*. WHO 2005 2005.
17. Gutman, J., et al., *In vivo efficacy of sulphadoxine-pyrimethamine for the treatment of asymptomatic parasitaemia in pregnant women in Machinga District, Malawi*. Malaria Journal, 2015. **14**: p. 197.
18. Desai, M., et al., *Impact of Sulfadoxine-Pyrimethamine Resistance on Effectiveness of Intermittent Preventive Therapy for Malaria in Pregnancy at Clearing Infections and Preventing Low Birth Weight*. Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 2016. **62**(3): p. 323-333.
19. Fried, M., et al., *Maternal antibodies block malaria*. Nature, 1998. **395**(6705): p. 851-2.
20. Hill, J., et al., *Effectiveness of Antenatal Clinics to Deliver Intermittent Preventive Treatment and Insecticide Treated Nets for the Control of Malaria in Pregnancy in Mali: A Household Survey*. PLoS ONE, 2014. **9**(3).