



HAL
open science

Croissance foetale au Bénin : impact du paludisme en cours de grossesse

Jessica Dahan-Saal

► **To cite this version:**

Jessica Dahan-Saal. Croissance foetale au Bénin : impact du paludisme en cours de grossesse. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-00994169

HAL Id: dumas-00994169

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00994169v1>

Submitted on 21 May 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux 2
UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année : 2013 / 2014

n° 3008

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE
DES GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

Présentée et soutenue publiquement

Par DAHAN SAAL Jessica, Déborah, Colette

Née le 18 Octobre 1982 à Meudon (92)

Le 18 Mars 2014

CROISSANCE FŒTALE AU BENIN : IMPACT DU PALUDISME EN COURS DE GROSSESSE

Directeur de thèse

Dr Valérie BRIAND, Médecin épidémiologiste UMR 216 - IRD

Jury

Pr François GOFFINET PUPH Maternité Port Royal

Président du jury

Pr Dominique DALLAY PUPH Maternité Bordeaux

Pr Hervé FERNANDEZ PUPH Maternité Bicêtre

Pr Olivier BOUCHAUD PUPH Maladies infectieuses et tropicales Avicenne

Pr Malik BOUKERROU PUPH Maternité Saint Pierre, Réunion

REMERCIEMENTS

Professeur François Goffinet,

François, tu m'as insufflée la passion pour la gynécologie obstétrique depuis mes jeunes années d'externe, passion qui ne m'a jamais quitté depuis. Tu m'as dirigée, orientée, aidée tout au long de mon internat afin de faire les choix les plus pertinents et obtenir une formation complète de notre spécialité. Tu m'as aidée dès le début de mon projet et m'as fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse. Je voudrais te remercier pour le soutien que tu m'apportes depuis ces dix dernières années et t'exprimer aujourd'hui mon plus profond respect et ma plus grande admiration.

Docteur Valérie Briand,

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse et surtout de l'avoir dirigée aussi attentivement et minutieusement que tu l'as fait. Je te remercie de m'avoir dirigée, alors que je n'avais aucun bagage épidémiologique et de t'être impliqué comme tu l'as fait pour m'apprendre les statistiques de base. Je te remercie pour tes relectures, tes propositions, tes modifications, ta patience, ton aide, tes conseils, ta gentillesse, et ton sourire permanent malgré ton timing professionnel si serré.

Professeur Dallay,

En premier lieu, je voudrais vous remercier d'avoir accepté mes choix et orientations tout au long de mon internat. Ensuite je voudrais vous remercier d'avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse et d'assister à la soutenance Parisienne. Veuillez trouver ici Monsieur le Professeur Dallay l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Professeur Fernandez,

Je voudrais vous remercier d'avoir accepté de relire ma thèse et d'en être le rapporteur. Le dernier semestre d'interne est, je pense, un virage important dans une carrière médicale. Je suis ravie de le faire dans votre service et d'apprendre beaucoup à vos côtés et ceux de votre équipe.

Professeur Boukerrou,

Malik, tu m'as initiée pendant 5 semestres à la Réunion, tu m'as guidée, donnée des perspectives, des projets et enseignée ta rigueur universitaire dès mon 1^{er} semestre à St Pierre. Puis, tu m'as aidée, profondément aidée à obtenir les accords, les financements, à franchir les barrières administratives et réussi à faire en sorte que ma maquette d'internat soit cohérente professionnellement et compatible avec ma vie de mère de famille. Je te remercie mille fois pour ça, et ma famille aussi te remercie. Je te remercie aussi d'avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse malgré les kilomètres à parcourir pour assister à la soutenance.

Professeur Bouchaud,

En tant que spécialiste clinicien des maladies infectieuses et du paludisme, je vous remercie d'avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse.

Professeur Tsatsaris,

Vassili, je te remercie de m'avoir guidée vers mon projet de Master 2 qui a abouti à ce projet de thèse. Je te remercie pour les conseils et les aides que tu m'as apportés à des moments clefs de mon internat.

A Monsieur le Dr Barau, Michel Heisert, Rachid El Amrani, Sitti Amina, Annick Lafitte... et l'ensemble des médecins et sages femmes de la maternité de Saint Pierre de la Réunion : Vous m'avez appris les prémices de notre métier, vous m'avez donnée l'envie d'apprendre, ma passion pour l'obstétrique s'est confirmée dès les premiers jours de Novembre 2007 où je mettais les pieds à la maternité du GHSR. Vous avez été ma famille pendant 5 semestres, et mon soutien lors des moments de nostalgie loin de la métropole. Aujourd'hui cela fait 4 ans que je suis rentrée à Paris et tous les jours ou presque, je me souviens de ces moments de joies et d'apprentissage de notre métier. Ces semestres à la Réunion resteront des souvenirs gravés à vie.

A mes chefs : Hélène Flye, Nathalie Fontaine, Guillaume Nicolet, Sébastien Faucomprez, Florence Defaud, Sophie Lacaze, Michael Grynberg, Sophie Nedelec, Stéphane Bounan, Paul Marzouk, Amine Bititi, Guillaume Pierre, Perrine Capmas, Magalie Lesavre, Anne Gaëlle Pourcelot,... : Merci pour tout ce que vous m'avez appris, toujours dans la joie et la bonne humeur.

A mes co-internes devenus amis : Asma, Ipti, Alex, Aurelie, Steph, Marie-Charlotte, Sixtine, Paul, Jonathan, Géraldine, Annina... Faire la route à vos côtés à été remplie de moments sympas malgré les p'tites galères rencontrées quand on est interne. J'espère que nos chemins professionnels se recroiseront.

A Aurélia, Pierre, Laura, Daniel, Dan, Claudia, Jerem, Jess, Laurie, Céline, Adeline, Régis, Yann, Esther, Ilana, Yoni, Ruthy, Nastasia,... pour tous les moments partagés ces dernières années

A ma famille,

A mon père que j'aime, que j'adore et qui sait me guider par des phrases clefs ponctuelles. « Bébé qui ne pleure pas, ne tête pas ! », « Toujours regarder loin devant pour garder le cap »...Petit bisous à Eden

A ma mère la super Nanny, qui m'a transmis la force et la persévérance de son caractère
A François qui m'a donné le goût des sciences et qui raffole de mes anecdotes hospitalières

A ma Juju adorée, tu es une femme merveilleuse, extraordinaire, pense à ne pas mettre la barre de la vie trop haute, c'est plus facile quand elle est basse, ta sœur qui t'aime et que...

Au p'tit Jeff : Tu es brillant, choisis bien ta voie et n'oublie pas que « ce qui compte, c'est de faire ce qu'on aime dans la vie »

A mes supers beaux-parents présents tous les jours et me permettent d'évoluer dans la vie en toute sérénité, merci de tout ce que vous faites pour notre famille.

A mamie Yaya qui me permet de réviser la cardio, la rhumato, l'ophtalmo,... mamie je t'adore !

A mamie coco et Daddy, que j'admire, respecte et aime profondément.

Je pense à Papi à son courage, sa volonté et son ardeur. Tu m'accompagnes par la pensée

A ma p'tite famille,

Salomé, Ninon et Lior : Mes 3 poupées que j'aime, qui ont vécu avec moi ces études de la préparation de l'internat à la préparation de la thèse. Des moments partagés avec papa et maman, avec papa sans maman, des allers retours Paris – Réunion – Paris – Bordeaux, des changements d'école, du bonheur et des joies en famille. Vous êtes des petites filles extraordinaires (en toute objectivité), merci d'être comme vous êtes, continuez à grandir en croquant la vie comme vous le faites.

Salominette, Ninounette et Lili, je vous aime mes filles.

Et enfin, le meilleur pour la fin à Benjamin, l'homme de ma vie :

Benj, Merci

Parce que la vie à tes côtés est douce, remplie de rire, de folie et de joie que tu nous fais vivre et partager. Parce que tes choix de vie sont toujours les bons et que grâce à toi notre vie est saine et équilibrée. Parce que grâce à ta générosité, je peux exercer mon métier avec passion. Parce que grâce à tes talents de père, je peux partir sereinement le matin travailler et même y rester la nuit tellement tu te débrouilles bien. Parce qu'aujourd'hui tu sais gérer les fièvres, les laryngites, les gastro, et même le choix des jupes le matin.

Cette thèse, ce n'est pas la mienne, c'est la nôtre, ces études ce sont les nôtres, c'est un partage, une vie à deux, des choix de vie, de couple, du concours de P1 en 2001 jusqu'à cette thèse en passant par l'internat et le départ à la réunion, puis Bordeaux avec 6 mois de vie séparée qui ne nous ont jamais éloignés.

Tu as accepté toute cette route et même je dirai que tu m'as insufflée ce chemin pour que je puisse m'accomplir et m'épanouir professionnellement. Et tu as réussi, grâce à toi et à l'équilibre de notre couple et de notre vie de famille je vis pleinement mon métier avec passion et sérénité. Alors merci chéri. Je ne souhaite qu'une chose c'est que toi aussi tu sois épanoui et heureux dans ta vie professionnelle et je serais fière de t'accompagner dans les choix que tu feras.

Aujourd'hui c'est aussi ta BM.

Je t'aime.

**CROISSANCE FOËTALE AU BENIN :
IMPACT DU PALUDISME EN COURS DE
GROSSESSE**

Contexte : Le paludisme gestationnel (PG) est associé à une diminution du poids de naissance, mais l'évaluation des altérations de la croissance *in utero* a rarement été réalisée.

Objectifs : L'objectif principal était d'évaluer l'effet du PG sur la croissance fœtale au Bénin, au sein d'une population de femmes enceintes ayant bénéficié d'un suivi unique en Afrique (Cohorte STOPPAM).

Méthodes : 774 femmes enceintes ont été suivies sur un plan clinique, échographique (avec datation < 24 semaines d'aménorrhée (SA)) et parasitologique (dépistage du paludisme par goutte épaisse tous les mois jusqu'à l'accouchement). L'impact du paludisme sur la croissance a été évalué d'après les poids à la naissance et les poids fœtaux - estimés lors des 3 échographies de suivi - rapportés à l'âge gestationnel. Les poids ont été exprimés sous la forme de z scores ou Δ z scores (gain de poids fœtal entre deux échographies), en utilisant comme référence des courbes tanzaniennes (Schmiegelow 2012). Les analyses ont été ajustées sur les autres facteurs influençant la croissance fœtale.

Résultats : Plus de 40% des femmes ont présenté au moins une infection palustre pendant la grossesse. En analyse multivariée, nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre la survenue d'au moins une infection pendant la grossesse et le poids à la naissance (z score = -0,11 [-0,26 ; 0,04], p=0,14), mais une diminution significative du poids à la naissance a été observée en cas d'infections répétées avant et après 15 SA (z score = -0,40 [-0,78 ; -0,01]). Dans l'étude des poids *in utero*, nous avons montré qu'une infection palustre survenue plusieurs semaines auparavant était associée à une diminution significative du gain de poids fœtal, que nous interprétons comme une cassure de la courbe de croissance (Δ z scores = -0,23, p=0,01). Les autres facteurs associés au petit poids pour l'âge gestationnel étaient la prématurité (OR_a=3,21 ; p=0,001), l'anémie maternelle (OR_a=1,92 ; p=0,005), l'insuffisance énergétique maternelle (OR_a=1,70 ; p=0,09) et la primigestité (OR_a=2,78 ; p=0,003).

Conclusion : Ces résultats confirment l'effet du paludisme sur l'altération de la croissance fœtale en Afrique et suggèrent que le nombre d'infections pendant la grossesse et/ou leur moment de survenue pourraient être déterminants.

Context: Pregnancy-associated-malaria (PAM) is associated with an increased risk of low birth weight, but very few studies have specifically evaluated its impact on fetal growth in Africa.

Objectives: Our main objective was to evaluate the effect of PAM on fetal growth in Benin using data from a large and longitudinal cohort study (the STOPPAM cohort), which is at this time a unique resource providing highly-detailed health-related information on the pregnancies of more than 1000 women in sub-Saharan Africa.

Methods: the present analysis included 774 pregnant women, who were screened for malaria every month during pregnancy and had 4 ultrasound scans at 20, 26, 30 and 36 weeks of gestation in average. First, the effect of malaria (at least one infection during pregnancy and the number/timing of infections during pregnancy) on birth weight for gestational age was assessed. Then, the effect of malaria on both fetal and birth weights was evaluated. All weights were converted into z-scores and, for the second analysis, into Δ z-scores (i.e., changes in z scores between two scans), using Tanzanian sex-specific charts as reference. All analyses were adjusted for potential confounding factors such as maternal undernutrition, maternal anemia and gravidity.

Results: More than 40% of women had at least one malarial infection during pregnancy. Overall, fetal weight z-scores decreased from the 3rd trimester of pregnancy. Significantly higher decreases in z-scores were observed in women infected with malaria several weeks before compared to non infected women during the same period (Δ z scores = -0,23 ; p=0,01). Newborns from mothers infected with malaria both before and after 15 weeks of gestation had significantly lower birth weight z-scores than newborns from uninfected women (-0,40 [-0,78; -0,01]). Factors significantly associated with small-weight-for-gestational age (SGA) was prematurity (OR=3,21; p=0,001), maternal anemia (OR=1,92; p=0,005), maternal undernutrition (OR=1,70; p=0,09) and primigravidity (OR=2,78; p=0,003).

Conclusion: We confirmed the effect of malaria on SGA in Africa using both fetal and birth weights. The independent effects of the number versus the timing of malaria infections during pregnancy need to be clarified.

PLAN

- I. Introduction - p 10 -
- II. Revue de la littérature - p 12 -
 1. Paludisme
 - a. Généralités
 - b. Paludisme associé à la grossesse
 - Généralités
 - Zones d'endémie stable
 - Zones d'endémie instable
 - Physiopathologie
 - Développement du placenta humain
 - Paludisme et atteinte placentaire
 - Conséquences cliniques
 2. La croissance fœtale - p 26 -
 - a. Définitions de la croissance fœtale
 - b. Courbes de croissance
 - c. Les étiologies du PPAG
 - i. Pays développés
 - ii. Pays en développement
 - d. PPAG en Afrique
 - i. Epidémiologie
 - ii. Définition du PPAG
 - iii. Etiologies
- III. Objectifs - p 40 -
- IV. Matériels et méthodes - p 41 -
 1. Population d'étude : cohorte STOPPAM
 2. Courbe de référence pour le diagnostic de RCIU - p 42 -
 3. Stratégies d'analyse - p 43 -
 - a. PPAG
 - b. Paludisme
 - Diagnostic positif
 - Calendrier des infections
 - c. Autres variables d'intérêt

4. Méthodes statistiques	
a. Modèles de régression pour l'évaluation de l'effet du paludisme sur la croissance fœtale	- p 46 -
i. Etude de la croissance fœtale évaluée sur les poids à la naissance	
ii. Etude de la croissance fœtale évaluée sur les poids à la naissance <i>in utero</i>	
b. Imputation des données manquantes	
V. Résultats	- p 50 -
1. Descriptifs	
a. Description de la population d'étude	
b. Description de la croissance	
i. A la naissance	
ii. <i>In utero</i>	
c. Données de prévalence du paludisme	
2. Etude des facteurs associés à la croissance fœtale	
a. Etude à partir des poids à la naissance	
i. PPAG	
ii. z score	
b. Etude à partir des poids in utero	
i. z score	
ii. Δ z score	
3. Création de courbes de référence à partir de notre population d'étude	
a. Courbes non customisées	
b. Courbes customisées	
VI. Discussion	- p 69 -
VII. Conclusion	- p 83 -
VIII. Bibliographie	- p 84 -
IX. Annexe	- p 90 -

I. INTRODUCTION

Le paludisme, encore aujourd'hui, est l'une des principales causes de mortalité par maladie infectieuse dans le monde. Il touche les zones tropicales et subtropicales de l'Amérique Latine, certaines régions d'Asie, d'Océanie et la majorité de l'Afrique sub-Saharienne (ASS). On estime que cette pathologie concerne chaque année plus de 225 millions d'individus et qu'elle est responsable de 781 000 décès (1). C'est en Afrique sub-Saharienne, qui ne compte que 8% de la population mondiale, que surviennent 91% des décès dus au paludisme. Les populations pour lesquelles l'infection est la plus grave sont les enfants de moins de cinq ans (85 % des décès palustres) et les femmes enceintes (1). On estime que près de 125 millions de femmes enceintes sont exposées chaque année au paludisme dans le monde dont près de 30 millions en ASS (2).

La gravité du paludisme au cours de la grossesse tient aux effets qu'il occasionne chez la mère et son fœtus : la réduction du poids de naissance et l'anémie maternelle ; et dans une moindre mesure la survenue de fausses couches tardives et de morts fœtales *in utero*, en sont les principales conséquences cliniques (3).

Dans les zones endémiques, le paludisme au cours de la grossesse représente une des principales causes de petit poids de naissance (PPN) - défini par un poids inférieur à 2500g. Le PPN est un facteur prédictif majeur de morbidité et de mortalité de l'enfant au cours de ses premières années de vie. Le PPN est secondaire soit à un accouchement prématuré, soit à un petit poids pour l'âge gestationnel (PPAG) défini par un poids inférieur au 10^{ème} percentile par rapport à une courbe de référence. Ces deux modes d'action aboutissant à un PPN, sont bien différents et méritent d'être étudiés de façon distincte. Les enfants en PPAG, dont l'origine peut être soit physiologique (les petits poids constitutionnels) soit pathologique (secondaires à un retard de croissance intra-utérin - RCIU), sont la principale cause de survenue d'un PPN d'origine palustre dans les pays d'ASS, zone géographique à laquelle on s'intéresse plus particulièrement dans le cadre de cette thèse.(4-5-6-7-8). Toutefois, peu d'études ont évalué les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la survenue d'un PPN, principalement pour des raisons méthodologiques : estimation le plus souvent imprécise de l'âge gestationnel (souvent faite à partir de la hauteur utérine lors des consultations prénatales de routine, parfois à partir des dernières règles si elle est connue et rarement à partir de l'échographie), et absence de courbes de référence pour la croissance intra utérine disponibles et/ou adaptées aux populations africaines. La problématique principale en Afrique est que la croissance

foetale a rarement été étudiée en fonction de l'âge gestationnel. Ainsi, le PPN reste le principal indicateur utilisé pour évaluer l'impact du paludisme. Néanmoins, l'étude de la croissance foetale et particulièrement l'impact du paludisme sur le fœtus serait plus appropriée en tenant compte de l'âge gestationnel et en prenant ainsi comme principal indicateur le petit poids pour l'âge gestationnel.

Par ailleurs, des études récentes ont montré que le moment de survenue des infections palustres pendant la grossesse pouvait être déterminant dans la survenue d'un petit poids de naissance. Ces études, réalisées pour la plupart en Afrique, ont mis en évidence un effet délétère des infections avant 4 mois de grossesse sur le poids de naissance (9,10,11), suggérant ainsi que le début de grossesse pouvait constituer une période particulièrement à risque pour le fœtus vis-à-vis du paludisme. Au Burkina Faso, Cottrell *et al.* (10), et au Bénin, Huynh *et al.* (9), ont montré que les femmes infectées avant 4 mois de grossesse avaient des enfants avec un plus petit poids de naissance (-68g et -99g respectivement) que ceux des femmes non infectées à la même période. Au Burkina Faso, Valea *et al* (12) ont trouvé que les femmes infectées au premier trimestre (<15 SA) de la grossesse avaient deux fois plus de risque d'avoir un enfant avec un petit poids de naissance que les femmes non infectées pendant toute la durée de la grossesse.

L'objectif principal de ce travail de thèse était d'évaluer l'impact du paludisme sur la croissance foetale rapportée de l'âge gestationnel, en fonction du nombre et du moment de survenue des infections pendant la grossesse au Bénin. La croissance a été définie d'après les poids de naissance selon l'âge gestationnel puis d'après les biométries foetales. Pour répondre à cet objectif, il a été nécessaire d'établir une définition précise du PPAG dans la population d'étude, impliquant de définir en amont une référence de poids standard.

Ce travail s'est appuyé sur les données collectées au cours de l'étude STOPPAM (Strategy TO Prevent Pregnancy Associated Malaria) pour laquelle 1037 femmes enceintes ont été suivies au cours de leur grossesse dans le sud du Bénin.

II. REVUE DE LA LITTERATURE

1. Paludisme

a. Généralités

Actuellement, le paludisme est présent dans les régions tropicales et subtropicales. L'agent infectieux responsable est un protozoaire, du genre *Plasmodium*. Il existe classiquement quatre espèces pathogènes pour l'humain : *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae*. Récemment, une cinquième espèce, *Plasmodium Knowlesi*, a été isolée chez l'homme. La distribution des espèces varie selon la zone géographique. En particulier, *P. falciparum* est retrouvé en Afrique sub-Saharienne, Asie, Océanie, Amérique centrale et du Sud (Figure 1).



Figure 1 : Distribution mondiale de *P. falciparum*. Source : Malaria Atlas Project (2011)

Le cycle biologique de *Plasmodium* alterne entre phases de développement chez l'homme et chez le moustique, qui est du type anophèle.

Lorsqu'il pique un individu, le moustique inocule à son hôte des formes parasitaires appelées sporozoïtes qui migrent aussitôt vers le foie et pénètrent dans les hépatocytes. Durant cette phase hépatocytaire, qui est asymptomatique, la maturation des sporozoïtes va aboutir à la libération de mérozoïtes dans la circulation sanguine qui, ainsi libérés, pénètrent dans les hématies. Lors de cette phase érythrocytaire, les parasites initialement présents sous des formes jeunes (appelées « ring ») mûrent en schizontes puis en mérozoïtes (Figures 2 et 3). Ces derniers se libèrent du globule rouge par éclatement, et vont coloniser d'autres hématies qu'ils détruiront à leur tour.

Les crises fébriles surviennent lors de la phase érythrocytaire par rupture des schizontes, qui libèrent des pyrogènes. Ce cycle de maturation varie selon les espèces, il dure 48 heures pour *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale*, 72 heures pour *P. malariae*. Ce n'est qu'après plusieurs cycles de multiplication que les formes sexuées de *Plasmodium*, ou gamétocytes, apparaissent dans les hématies.

Le cycle du parasite se poursuit chez l'anophèle. Lors d'une piqûre chez un sujet infesté, le moustique absorbe les éléments sanguins. Dans l'estomac de l'insecte, alors que les trophozoïtes et les schizontes dégénèrent, les gamétocytes se transforment en gamètes. La fécondation des gamètes femelles aboutit à des œufs mobiles, ou ookinètes, qui vont traverser la paroi de l'estomac et se fixer à sa face externe. Les ookinètes deviennent alors des oocystes, dans lesquels vont s'individualiser des sporozoïtes. Ces nouvelles formes infectantes gagnent les glandes salivaires de l'insecte. Celles-ci seront inoculées lors de son prochain repas sanguin.

Concernant plus spécifiquement *P. falciparum*, celui-ci se développe et remanie la membrane des globules rouges durant la phase érythrocytaire afin qu'elle exprime des protéines particulières leur conférant la capacité d'adhérer à d'autres cellules (13). Sa capacité unique à adhérer à l'endothélium vasculaire, aux cellules sanguines circulantes (phénomène de « rosetting ») ou au placenta (cytoadhérence placentaire), confère à *P. falciparum* une pathogénicité spécifique (14). Ainsi, les érythrocytes infectés par *P. falciparum* vont pouvoir altérer la microcirculation, et leur séquestration au sein des organes vitaux va pouvoir être à l'origine de formes cliniques sévères : atteinte cérébrale, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire aigüe et œdème pulmonaire.

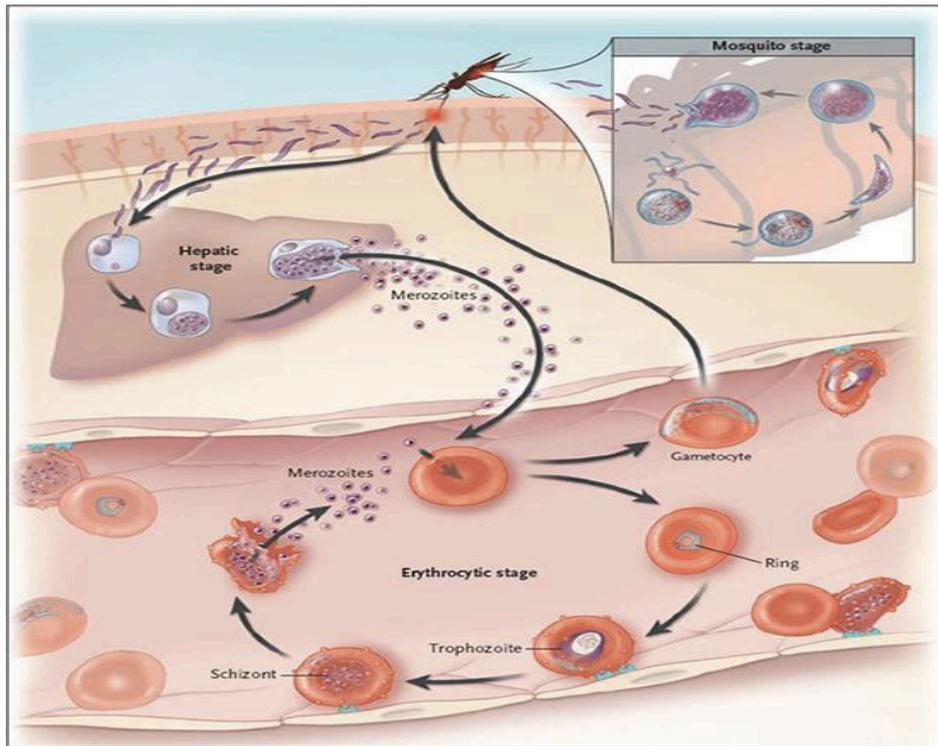


Figure 2 : Cycle du parasite *Plasmodium falciparum*

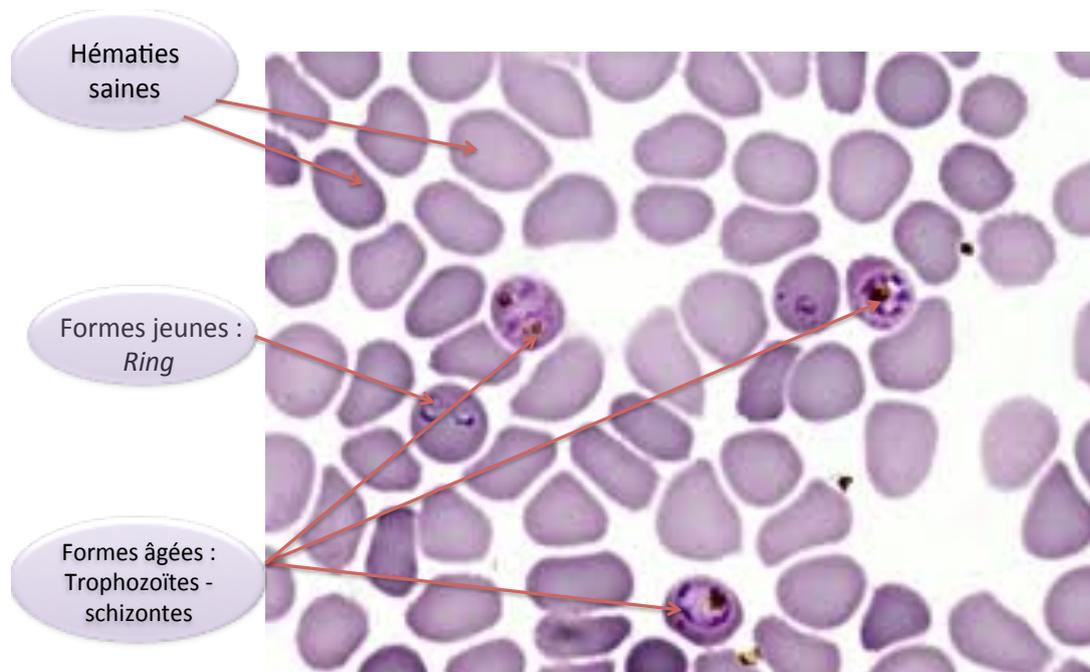


Figure 3: Photo d'un frottis sanguin reflétant la présence de parasites dans le sang

b. Paludisme associé à la grossesse

i. Généralités

On estime que près de 125 millions de femmes enceintes vivant en zone impaludée sont à risque de présenter une infection à *P. falciparum* chaque année (2). Selon le niveau de transmission palustre, la présentation clinique de l'infection et les conséquences pour l'enfant sont différentes.

- ZONES D'ENDEMIIE STABLE

Lorsque la transmission est importante et se maintient d'une année à l'autre de manière permanente ou saisonnière, on parle de paludisme stable. La stabilité de l'endémie permet l'apparition progressive dans la population d'une protection immunitaire qui limite les effets pathogènes du parasite. C'est le cas dans la majorité de l'Afrique intertropicale. Il est généralement admis que, dans ces zones, les femmes infectées par le paludisme sont le plus souvent pauci- ou asymptomatiques et présentent très rarement des accès sévères.

Les principales conséquences du paludisme gestationnel sont la réduction du poids de naissance et l'anémie maternelle. Les primigestes constituent un groupe à risque particulier parmi les femmes enceintes. En effet, elles sont plus susceptibles aux infections palustres (périphériques et placentaires) que les multigestes (4,6). Ce phénomène est expliqué par le fait que les primigestes n'ont pas encore été exposées aux parasites spécifiques de la grossesse (i.e., ayant la capacité d'adhérer aux cellules placentaires et de s'accumuler dans le placenta, Cf chapitre « *Paludisme et atteinte placentaire* »). Ainsi, elles n'ont pas encore acquis d'immunité protectrice, contrairement aux multigestes qui l'ont acquise au cours des grossesses successives.

- ZONES D'ENDEMIIE INSTABLE

A l'inverse, l'endémie est dite instable lorsque le taux de transmission est faible et varie d'une année à l'autre (Amérique du Sud et Asie du Sud-Est). Dans ces zones, les femmes infectées par le paludisme sont généralement symptomatiques et l'infection peut évoluer vers une forme grave. En effet, les femmes enceintes sont deux à trois fois plus susceptibles que les femmes non enceintes de développer un accès sévère et le taux de mortalité attribué au paludisme gestationnel peut atteindre 30% dans certaines régions (15). En plus de la survenue d'un petit poids de naissance et d'une anémie maternelle, les infections palustres peuvent entraîner des fausses couches et des morts fœtales in utero dans des proportions plus élevées que dans les

zones stables, où ces évènements sembleraient être assez marginaux (16,17). Enfin, tandis que dans les zones de transmission élevée il est indiscutable que les primigestes ont un risque plus élevé de développer une infection, les effets de la gestité sont beaucoup moins marqués dans les zones de faible transmission (18).

Le reste de ce manuscrit sera consacré au paludisme gestationnel en zone d'endémie stable où sévit essentiellement *P. falciparum*.

ii. Physiopathologie

Le placenta est un organe transitoire indispensable au maintien de la grossesse et au développement du fœtus, tant par ses fonctions métaboliques et endocrines que vasculaires. Son rôle dans la physiopathologie du paludisme gestationnel est primordial.

- Développement du placenta humain

De façon physiologique, il représente l'interface entre l'embryon (puis le fœtus) et l'endomètre décidualisé. Il assure à la fois un rôle de barrière et d'échanges en gaz et en nutriments nécessaires à la croissance fœtale.

Le placenta humain est de type hémomonochorial, c'est à dire qu'une seule couche de chorion sépare le sang fœtal du sang maternel, et discoïde, ce qui signifie que les villosités choriales forment un disque autour du cordon ombilical. Il est caractérisé par une fonction endocrine intense, une invasion profonde de la paroi utérine et un remodelage des vaisseaux utérins.

La face fœtale est appelée plaque choriale, la face maternelle plaque basale. Entre ces deux plaques, les villosités choriales flottent dans la chambre intervillieuse dans laquelle circule le sang maternel apporté par les artères spiralées utérines. Après la phase initiale de la nidation, la cellule trophoblastique, constituant essentiel des villosités placentaires, se différencie selon deux voies distinctes : d'une part en cytotrophoblastes vilieux (CTV) qui assurent les échanges fœto-maternels ainsi que les fonctions endocrines du placenta, et d'autre part en cytotrophoblastes extravillieux (CTEV) invasifs, indispensables à l'implantation et au remodelage des vaisseaux utérins (Figure 4).

Les CTV sont des cellules mononucléées de type épithélial qui ont la propriété de fusionner pour former un syncytium, le syncytiotrophoblaste (ST). Une fois formé, ce ST évolue vers une mort cellulaire par apoptose, desquame dans la chambre

intervilleuse et est renouvelé par la fusion des CTV sous-jacents. Cela aboutit à la formation de débris syncytiaux polynucléés libérés dans la circulation maternelle. Le renouvellement du ST à partir des CTV est un phénomène continu au cours de la grossesse, mais il est exacerbé en cas de souffrance placentaire. Le ST borde la chambre intervilleuse et est en contact direct avec le sang maternel dès la fin du premier trimestre de la gestation. Il remplit des fonctions métaboliques, sécrétrices, endocrines, d'échange et d'hémostase.

Au cours du premier trimestre, le développement du placenta humain est caractérisé par une invasion profonde de l'endomètre utérin par les CTEV. En effet, ceux-ci pénètrent profondément dans la muqueuse utérine jusqu'au tiers supérieur du myomètre.

Le défaut d'invasion trophoblastique au 1^{er} trimestre entraîne une altération de la vascularisation de la chambre intervilleuse, qui a pour conséquence une ischémie placentaire pouvant entraîner un RCIU. De plus, cette ischémie placentaire entraîne un relargage par le syncytiotrophoblaste de substances inflammatoires, oxydantes, anti-angiogéniques et agrégantes, qui engendrent une altération de l'endothélium vasculaire maternel conduisant aux signes cliniques de la maladie.

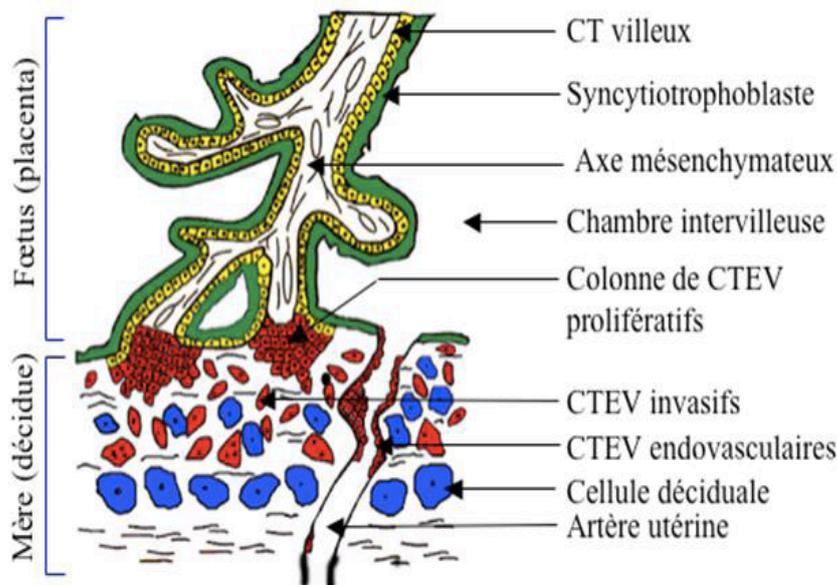


Figure 4 : Schéma représentant l'ancrage d'une villosité chorionale (30)

- Paludisme et atteinte placentaire

La prévalence des infections à *P. falciparum* et leur intensité (exprimée en terme de densité parasitaire ou parasitémie) sont plus élevées chez les femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes (19). La modulation de l'immunité des femmes enceintes, qui permet l'implantation et le développement du fœtus, pourrait en partie expliquer leur plus grande susceptibilité face au paludisme (20). De plus, même si ces femmes enceintes ont été exposées au paludisme depuis l'enfance, au cours de la grossesse elles vont rencontrer des parasites spécifiques (notion explicitée ci-après) contre lesquels elles n'ont pas encore développé d'immunité.

Actuellement le mécanisme le mieux décrit concernant la physiopathologie du paludisme gestationnel repose sur la capacité de *Plasmodium falciparum* à adhérer au placenta, phénomène appelé cytoadhérence placentaire (Figure 5).

Comme dit précédemment, au cours d'une infection par *P. falciparum*, la surface de l'érythrocyte, cellule-hôte principale, subit toute une série de modifications structurelles, qui vont modifier sa fonction, sa morphologie et son antigénicité. Parmi ces modifications, on note un changement visible de forme, une réduction de la déformabilité et l'apparition de protubérances ou « knobs » à la surface des hématies (Figure 6) (13). Cette réorganisation complexe de la membrane du globule rouge infecté permet l'expression d'antigène variant de surface (VSA) à la surface de la cellule dont les caractéristiques antigéniques et de cytoadhérence sont extrêmement

variables, non seulement d'un isolat à un autre, mais aussi au sein du même isolat par suite d'un passage rapide d'un phénotype d'adhérence à l'autre (21). Un certain nombre de récepteurs d'adhésion ont été identifiés à la surface des cellules endothéliales et ont pu être incriminés comme les récepteurs de cytoadhérence pour les globules infectés par *P. falciparum* (13). La famille de VSA actuellement la mieux connue est celle des *P. falciparum* Erythrocyte Membrane Protein 1 (PfEMP1).

Chez la femme enceinte, les globules rouges parasités par ces variants de *P. falciparum* expriment à leur surface des antigènes parasitaires adhérant spécifiquement aux récepteurs chondroïtin sulfate A (CSA), présents uniquement dans les espaces intervilleux du placenta. Chez les adultes non enceints, dépourvus de placenta, ces souches de parasites n'adhèrent qu'au récepteur CSA sont rapidement éliminées, les hématies infectées adhèrent alors préférentiellement aux récepteurs CD-36 ou ICAM-1 (intercellular cell adhesion molecule-1) dans les organes profonds.

La séquestration des globules rouges parasités au niveau du placenta induit une réaction inflammatoire avec accumulation de cytokines pro inflammatoires, un taux élevé de tumor necrosis factor- α (TNF α) et des dépôts de fibrine. Ces phénomènes inflammatoires perturbent les échanges fœto-maternels et pourraient, en partie, expliquer les conséquences cliniques du paludisme gestationnel (réduction du poids de naissance, augmentation du risque d'accouchements prématurés et de fausses couches) (Figure 7) (22, 23).

Des études anatomopathologiques (5) ont montré que les lésions placentaires différaient selon le mécanisme impliqué dans la survenue d'un petit poids de naissance (i.e., RCIU vs. accouchement prématuré). Plus spécifiquement dans le cas du RCIU, il est retrouvé une infiltration monocyttaire, avec un taux anormalement élevé de cytokines dans le sang circulant intervilleux (situation retrouvée principalement chez les primipares) (24). Les résultats histologiques montrent des dépôts excessifs de fibrine et des zones d'ischémie, comme dans d'autres pathologies caractérisées par une insuffisance placentaire (comme la prééclampsie) (22). Ces résultats sont en faveur de l'existence d'une insuffisance placentaire à l'origine du ralentissement de la croissance fœtale (25).

Actuellement, la principale hypothèse physiopathologique avancée pour expliquer le RCIU lié au paludisme repose sur un défaut de remodelage vasculaire utérin, en grande partie lié à un défaut d'invasion trophoblastique et responsable d'une

hypoperfusion de la chambre intervillieuse. En effet, le retentissement hémodynamique sur la circulation placentaire est primordial pour expliquer la souffrance présente en cas de RCIU. Cette hypothèse physiopathologique est appuyée par les résultats d'études épidémiologiques suggérant un effet délétère des infections palustres au cours du premier trimestre de grossesse, période de développement placentaire (11,12). Cependant, peu d'études ont analysé les flux par doppler en cas de paludisme. Les quelques études disponibles ont démontré une association entre l'altération des flux des artères utérines et le RCIU lié à un paludisme gestationnel. Dorman et al (26), ont retrouvé la présence de notch bilatéraux des artères utérines chez les femmes présentant une parasitémie palustre élevée. Une étude plus récente (11), en République Démocratique du Congo, a aussi retrouvé une altération des dopplers utérins et ombilicaux en cas de paludisme survenu en début de grossesse (i.e., avant 20 SA.), avec un risque 3 à 5 fois plus important de développer un RCIU chez ces patientes.

Concernant la survenue d'accouchements prématurés en cas de paludisme, une des hypothèses avancées est la suivante ; la séquestration placentaire des parasites dans la chambre intervillieuse stimulerait l'activation des macrophages, qui sécrèteraient une grande quantité de cytokines (notamment $TNF\alpha$). Cette réponse inflammatoire entraînerait alors une sécrétion d'IL10 par les cellules placentaires, dont on a montré qu'elle était associée à des accouchements prématurés (23).

Comme mentionné plus haut, les femmes enceintes sont infectées par des parasites « spécifiques de la grossesse », qui ont la capacité de cytoadhérer dans le placenta. Les primigestes, qui n'ont pas acquis d'immunité spécifique contre ces parasites, sont donc les plus susceptibles à l'infection. Lors du premier contact avec les PfEMP1 spécifiques de la grossesse, la femme produit des anticorps spécifiques anti-variant CSA. Certains de ces anticorps bloquent l'adhésion des parasites aux récepteurs placentaires CSA. Cette immunité humorale se met en place au fur et à mesure des grossesses successives. Ce phénomène explique la plus grande susceptibilité aux infections palustres des primipares par rapport aux multipares (22, 27, 28). Certains résultats suggèrent que l'acquisition d'Ac anti-CSA est corrélée à l'intensité de la transmission palustre (29). Ainsi, dans les pays où la transmission palustre est plus faible, les primipares ont un taux d'Ac plus bas que dans les zones de transmission élevée. (16).

D'autres mécanismes que la cytoadhérence placentaire seraient aussi impliqués dans la pathogénicité du paludisme au cours de la grossesse. En effet, durant la période de gestation, les hormones placentaires jouent un rôle important dans le maintien de la grossesse et la croissance fœtale. Ces hormones sont principalement l'hCG (human chorionic gonadotropin), l'hormone lactogène placentaire (hPL), l'hormone chorionique somatotrope, les Insuline like Growth Factors (IGFs) et la GH (hormone de croissance) placentaire (30). En cas d'inflammation placentaire liée à une infection palustre, la production de ces hormones serait diminuée (24). Par ailleurs, il a été observé une association entre paludisme gestationnel et un taux anormalement bas d'hormones placentaires de type IGF1 - le système IGF favorisant la croissance fœtale en augmentant la libération de nutriments par prolifération des cellules fœtales. Cette baisse de sécrétion d'IGF1 en cas de paludisme gestationnel serait comparable à celle que l'on observe dans les autres causes de retard de croissance (24).

Enfin, certaines études ont mis en évidence un taux élevé de cortisol chez les femmes présentant un paludisme gestationnel, qui pourrait aussi contribuer à la survenue d'un retard de croissance intra-utérin (31). En effet, le syncytiotrophoblaste est responsable du taux de corticostéroïdes qui passe la barrière fœto-placentaire en métabolisant le cortisol maternel en cortisone grâce à l'enzyme 11 β -hydroxystéroïde deshydrogénase 2 (11bHSD 2). Dans les conditions physiologiques, le fœtus est « protégé » d'un excès de cortisol maternel grâce à la 11bHSD2 placentaire. Dans différentes situations, comme en cas d'hypersécrétion de cortisol provoquée par un stress maternel, ou s'il existe une baisse de l'expression de la 11bHSD2 placentaire en cas de malnutrition ou d'inflammation, il existe un risque d'hypercortisolémie pour le fœtus (32). D'après Umbers et al (24), le paludisme gestationnel pourrait favoriser cette hypercholestérolémie, dont on sait qu'elle a des conséquences profondes et durables sur le développement fœtal avec un risque de retard de croissance intra-utérin (31).

Au total, les données publiées semblent suggérer une perturbation des échanges placentaires en cas de paludisme gestationnel, avec principalement une insuffisance placentaire. Il est constaté une vascularisation anormale pouvant être causée soit par un défaut d'invasion trophoblastique notamment en cas d'infection précoce, soit par une action mécanique créée par l'inflammation locale. L'ensemble de ces phénomènes pouvant contribuer à la survenue d'un retard de croissance intra utérin.

L'inflammation placentaire semblerait être centrale en cas de RCIU. Enfin, le moment de survenue des infections au cours de la grossesse, et notamment les infections précoces, pourrait être déterminant quant à l'impact du paludisme sur le fœtus.

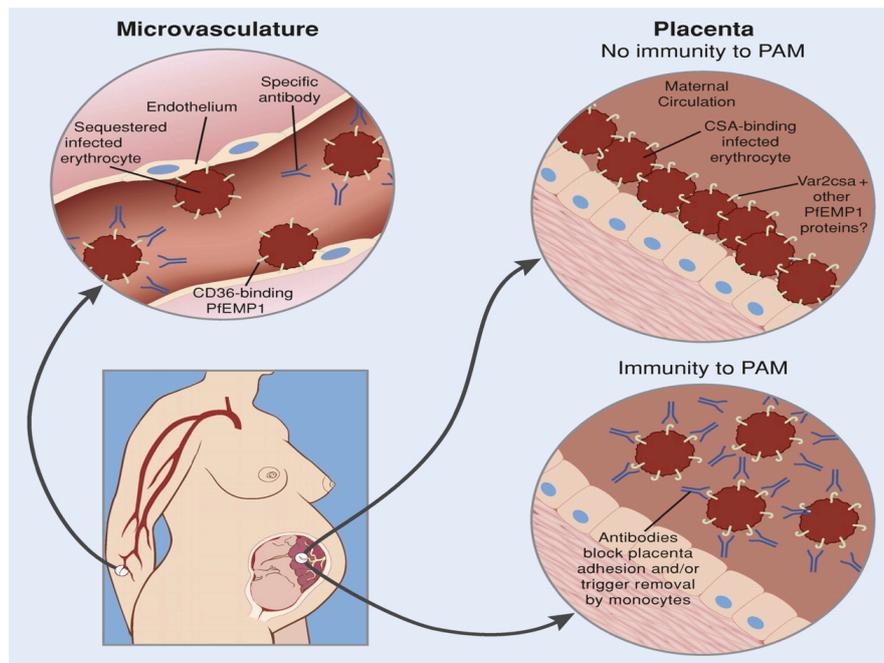


Figure 5: Cytoadhérence placentaire (33)

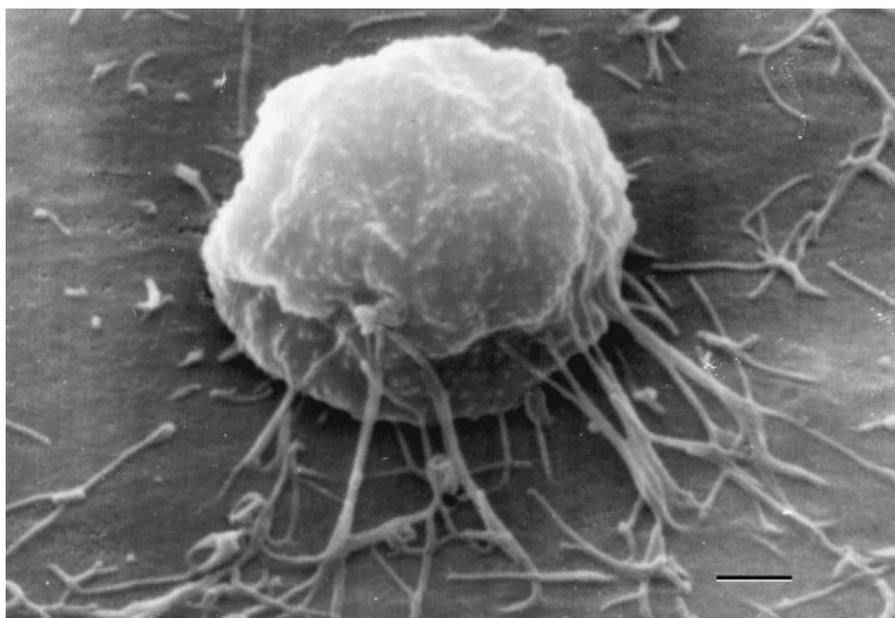


Figure 6 : Photo au microscope électronique d'une hématie infectée montrant les « Knobs » (la barre = 1 μ m) (13)

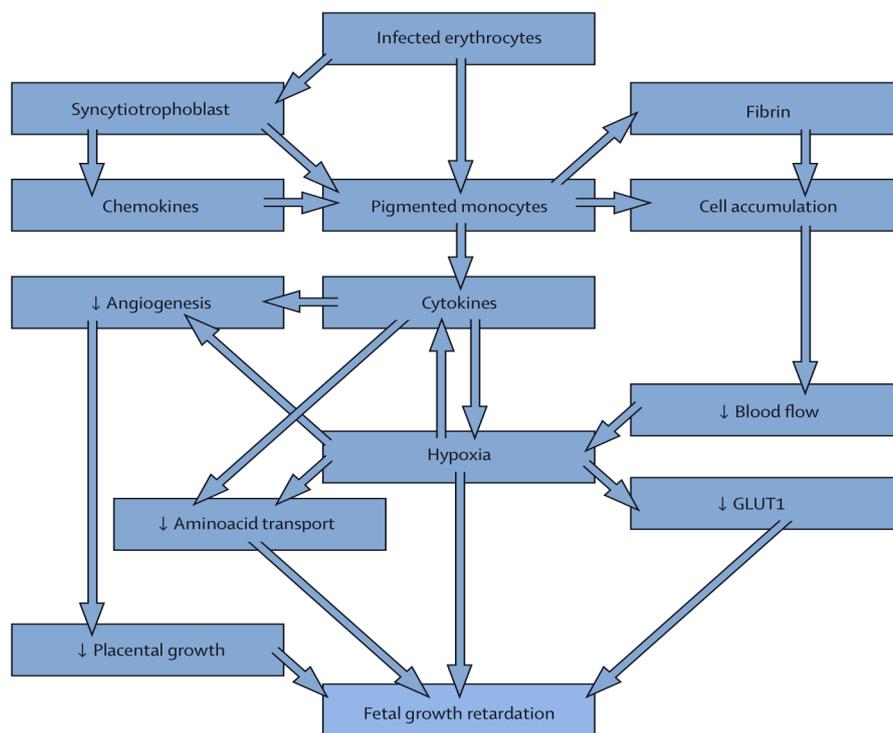


Figure 7 : Conséquences du paludisme gestationnel sur le fœtus (22)

iii. Conséquences cliniques du paludisme gestationnel

CONSEQUENCES MATERNELLES

L'anémie maternelle est la principale conséquence clinique du paludisme. Le seuil défini par l'organisation mondiale de la santé (OMS) pour définir l'anémie maternelle modérée est un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dL, et pour l'anémie sévère un taux inférieur à 7g/dL (34). Dans la mesure où l'anémie maternelle s'installe de manière progressive et qu'elle est cliniquement bien supportée, ces seuils - adaptés aux pays industrialisés - sont très peu discriminants pour les femmes d'Afrique subsaharienne, qui dans leur grande majorité sont classées comme anémiées (35). C'est pourquoi, certains auteurs préfèrent utiliser des seuils plus bas, comme 10g/dL pour définir l'anémie modérée (36).

On estime que, en Afrique, selon le seuil considéré 35 à 72% des femmes enceintes sont atteintes d'anémie (défini par un taux d'hémoglobine inférieur à 10 ou 11g/dL) (37). Selon une étude de 2001 portant sur plus de 4600 femmes enceintes au Kenya, près de 80% des femmes au 3^{ème} trimestre de la grossesse présentaient une

anémie modérée (Hb < 11g/Dl) (38). Par ailleurs, on estime que 5 à 10% des femmes africaines présentent une anémie sévère (Hb < 7 ou 8g/ dL) pendant la grossesse (36). La proportion de ces anémies attribuables au paludisme serait de l'ordre de 26% (36).

Ainsi, le paludisme gestationnel est une cause majeure d'anémie. L'anémie liée au paludisme aggrave généralement l'anémie carencielle habituellement observée chez les gestantes. Elle est due à une hémolyse, mais aussi aux autres troubles associés au paludisme comme sont la carence martiale et la carence en acide folique (39). La carence martiale, souvent présente chez la femme enceinte, est aggravée par l'infection palustre à la suite d'une absorption insuffisante du fer pendant les crises (nausées, vomissements), mais peut aussi être liée au fait qu'une quantité de fer est séquestrée dans le parasite sous forme d'hémozoïne. Quant à la carence folique, elle serait liée au fait que l'hémolyse – induite par *Plasmodium* - stimule l'érythropoïèse et augmente ainsi les besoins en acide folique (40).

CONSEQUENCES PERINATALES

Le petit poids de naissance est le principal facteur de risque de mortalité en période néonatale et pendant la première année de vie (41). On estime que le PPN attribuable au paludisme gestationnel serait responsable de 75 000 à 200 000 décès d'enfants de moins d'un an chaque année en Afrique sub-Saharienne (36).

Le paludisme gestationnel est considéré comme une « des principales causes évitables de petit poids de naissance dans le monde » (3).

En cas d'infection palustre placentaire (i.e., présence d'une infection palustre à l'accouchement), on décrit une diminution moyenne du poids de naissance variant de 55 à 350g selon les études, et le risque pour les femmes infectées d'avoir un enfant de moins de 2500g est multiplié par deux par rapport aux femmes non infectées (36). Récemment, en Ouganda, De Beudrap *et al.*, ont montré que la présence d'une infection pendant la grossesse était associée à une réduction du poids de naissance et que l'impact variait en fonction du nombre d'infections (- 60g [-120 ; 0] si une infection ; -150g, [-280 à -20] si au moins deux infections) (42). De même que Cotrell *et al* qui montrent que le risque de PPN était plus élevé après une infection palustre OR = 1,4 [0,9 ; 2,2] et d'autant plus élevé après deux infections OR = 2,6 [1,2 ; 5,7] (10).

Peu d'études longitudinales, avec dépistage des femmes enceintes vis-à-vis du paludisme tout au long de la grossesse, ont été réalisées. En effet, ces études sont

difficiles à mettre en place sur un plan logistique. De plus, dans les pays en développement, les femmes se présentent généralement tard à leur première consultation prénatale (CPN), le plus souvent en début ou milieu de second trimestre, et beaucoup d'entre elles ne viennent pas régulièrement en CPN. Les études publiées ont montré que le moment de survenue des infections palustres était déterminant dans la survenue d'un PPN. En effet, elles ont mis en évidence un impact important des infections survenant dans la première moitié de la grossesse sur le poids de naissance (9,10,11,12,43). Parmi ces études, celle de Cottrell *et al.*, menée sur 1200 femmes enceintes au Burkina Faso, a montré une diminution du poids de naissance chez les femmes infectées avant quatre mois de grossesse (-68g, [-145 ; 10], p=0,08) (10). Ainsi que l'étude de Huynh *et al.*, publiée en 2011, où il ressort que les infections palustres survenant avant la fin du 4^{ème} mois de grossesse sont associées à une diminution du poids de naissance (- 98,5g ; [-188.5 ; -8.5] ; p = 0,03) (9). Dans leur étude menée au Burkina Faso sur 1000 femmes entre 2006 et 2008, Valea *et al* ont mis en évidence un risque significativement augmenté de petit poids de naissance en cas d'infection survenant au cours du 1^{er} trimestre de grossesse (RR= 2.07 [1,30 – 3,27], p = 0.002) (12).

En cas de paludisme, il a donc été montré que les enfants ont un risque accru de naître avec un PPN. En fonction du niveau d'endémie de la zone géographique, le PPN est majoritairement lié à une prématurité ou à un petit poids pour l'âge gestationnel. En effet, dans les zones d'endémie stable, le PPAG est considéré comme le principal déterminant à l'origine de la survenue d'un petit poids de naissance, alors que dans les zones d'endémie instable (comme en Asie du Sud-Est), la prématurité constituerait le mécanisme principal. Ce point sera détaillé dans le chapitre PPAG-Afrique (pages 34 à 39).

Enfin, le risque de fausses couches précoces du 1^{er} trimestre et de mort fœtale in utero lié au paludisme, semblerait être marginal en Afrique par rapport à l'Asie (16,44), mais peu de données existent en Afrique sur le sujet.

2. La croissance fœtale

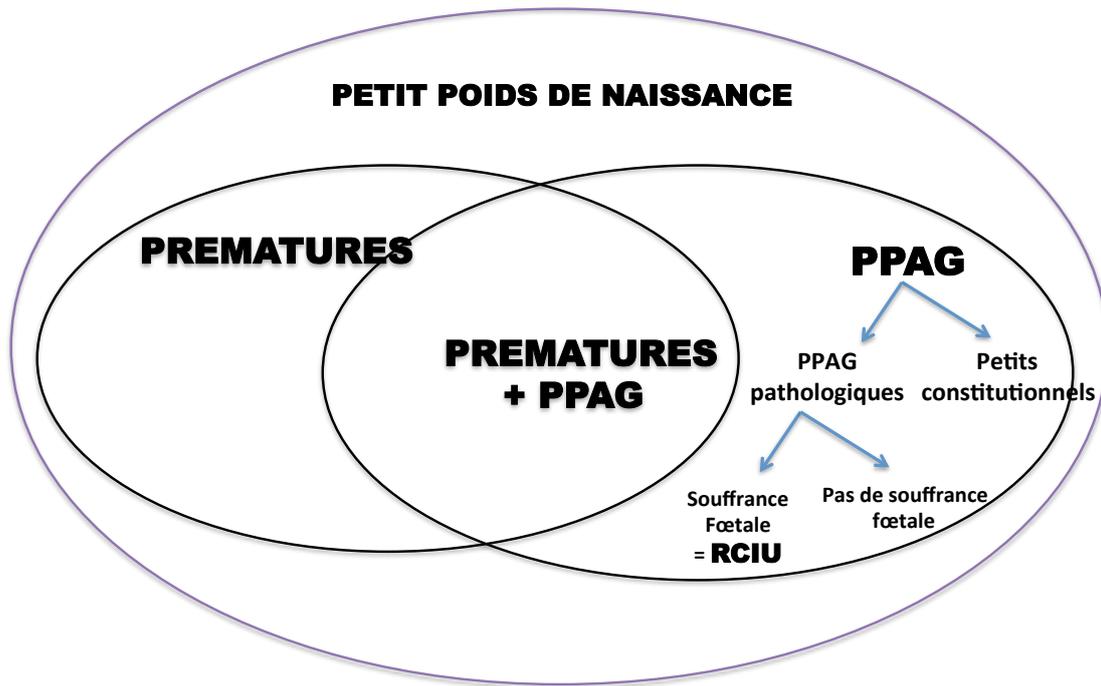


Figure 8 : Définitions utilisées

a. Terminologie

Le poids de naissance est un outil primordial à l'évaluation et à la surveillance de la santé périnatale. Historiquement, il fut le premier outil de mesure de l'évaluation du bien être périnatal. Avec l'apparition de l'échographie et des mesures anténatales, le simple poids à la naissance a laissé place à l'observation de la croissance fœtale. Celle-ci s'effectue d'une part en rapportant le poids fœtal estimé à des courbes de référence et d'autre part en évaluant la vitesse de croissance de celui-ci entre deux mesures successives (45).

Concernant l'évaluation de la croissance, la terminologie utilisée en France est assez floue et hétérogène : hypotrophie fœtale, RCIU, PPAG,... avec des définitions variant en fonction des équipes. C'est pour cela que dans cet exposé nous utiliserons les termes utilisés dans les pays anglo-saxons et qui sont les suivants : « petit poids de naissance » (PPN) pour les enfants de faible poids (<2500g), et « petit poids de naissance pour l'âge gestationnel » (PPAG) chez les enfants sous un seuil de poids pour l'âge gestationnel (inférieur au 10^{ème} percentile) défini selon une courbe de référence. Les enfants qui présentent un petit poids pour l'âge gestationnel appartiennent à 2 catégories : d'une part les PPAG physiologiques (petits poids

constitutionnels), d'autre part les PPAG pathologiques. Le terme de « restriction de croissance intra-utérine » (RCIU) est utilisé s'il existe un petit poids pour l'âge gestationnel associé à une composante pathologique, c'est-à-dire avec cassure de la courbe de croissance (en pratique clinique, ce sont les fœtus pour lesquels il y a souffrance chronique, il peut être retrouvé des anomalies de quantité du liquide amniotique, des dopplers pathologiques,...). À l'échelon individuel, l'enfant va présenter un PPAG s'il ne peut pas réaliser son potentiel de croissance. Le PPAG peut être physiologique (petits poids constitutionnels) ou pathologique s'il existe des anomalies propres de la grossesse l'empêchant de réaliser ce potentiel (il y a alors une restriction à la croissance avec souvent une souffrance fœtale chronique associée à une cassure de la courbe de croissance, c'est là que l'on parle de RCIU), ou s'il existe des phénomènes extérieurs (tabac, malnutrition, conditions de vie, infections...) qui modifient ce potentiel, dans ce dernier cas la croissance est le plus souvent conservée, on n'observe alors pas nécessairement de souffrance fœtale chronique.

En pratique clinique, l'observation de la croissance fœtale se fait par les mesures de différents paramètres biométriques (mesures céphaliques, abdominales et fémorales) et l'estimation du poids fœtal par application de la formule de Hadlock ($\text{Log poids fœtal estimé} = 0,578 + 0,332 \text{ AG} - 0,00354 \text{ AG}^2$) (46). Ces valeurs sont évaluées par rapport à des courbes de références (le plus souvent courbes *in utero*). Il s'agit d'une comparaison soit statique à un temps t, soit dynamique en estimant la vitesse de croissance par comparaison des valeurs au cours d'échographies successives.

Le petit poids pour l'âge gestationnel (PPAG) est défini selon des critères purement statistiques, le poids « normal » étant la médiane (ou 50^{ème} percentile) des poids de naissance observés. L'étude de la morbidité et de la mortalité périnatales associées au PPAG est, dans la littérature, le plus souvent réalisée en définissant un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile pour l'âge gestationnel d'une courbe de référence. La distribution du poids par âge gestationnel s'apparente à une distribution qui suit une loi normale, les valeurs de poids seuils aux 10^{ème} et 3^{ème} percentiles sont éloignées de la médiane respectivement de 1,282*déviations standard et 1,881*déviations standard. Compte tenu du caractère arbitraire de l'utilisation d'un seuil, la notion de petit poids peut également être abordée comme un continuum. L'écart au poids médian est alors quantifié à l'aide du z score (rapport de la différence entre le poids du fœtus et le poids moyen pour l'âge gestationnel observé

dans une population de référence, divisé par la déviation standard du poids de référence). Il permet d'estimer en nombre de déviations standard l'écart au poids moyen par âge gestationnel. L'utilisation des z scores est recommandée par l'OMS pour analyser les données biométriques d'une population, le choix de la courbe de référence est donc primordial (47).

b. Courbes de croissance

Les références de poids utilisées pour évaluer la croissance fœtale ont initialement été des courbes de poids à la naissance puis des courbes de poids *in utero*.

Quel que soit le modèle de courbes utilisé, il est indispensable pour une évaluation de la croissance fœtale d'avoir une datation précise de la grossesse. A ce sujet, le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français recommande, depuis 2011, d'effectuer une datation de la grossesse à partir de la mesure de la longueur crânio-caudale des embryons avant 13 semaines d'aménorrhée et 6 jours (48). Cela permet d'établir le terme précis de la grossesse. Néanmoins, cette méthode peut sous-estimer les différences de poids – lorsqu'elles existent – entre 2 embryons au même terme ainsi que le nombre de RCIU très précoces en resserrant les valeurs autour de la moyenne (49).

La datation tardive (i.e., au delà de 14SA) est assez imprécise car les paramètres utilisables doivent être peu influencés par les anomalies de croissance fœtale. Le diamètre transverse du cervelet (DTC) avant 34 SA, le périmètre crânien, la longueur du pied peuvent être utilisés (50). Leur utilisation conjointe donne une imprécision de terme de plus ou moins 10 à 15 jours jusqu'à 24 semaines d'aménorrhée.

Depuis quelques années, l'utilisation des courbes de poids de naissance est remise en question, en particulier chez les prématurés chez lesquels un défaut de croissance est très fréquemment retrouvé (qu'il s'agisse d'un accouchement spontané ou induit) (51,52). Une étude de la croissance fœtale en Suède a comparé des courbes de croissance établies sur les poids fœtaux et les poids de naissance. Elle a retrouvé une proportion de PPAG (z score < 2DS) de 32% entre 25 et 30 SA lorsque les auteurs utilisaient la courbe construite à partir de l'observation longitudinale de fœtus *in utero*, cette proportion s'abaissait à 21% lorsqu'ils utilisaient une courbe suédoise de référence des poids à la naissance (53). Il est admis que la proportion de PPAG (poids inférieurs au 10^{ème} percentile) retrouvée lors de l'utilisation d'une courbe de poids de naissance est inférieure à celle mesurée par une courbe *in utero*.

Avec la remise en question des courbes de poids de naissance, le développement de l'échographie fœtale, et afin de mieux évaluer le RCIU aux termes précoces sont apparues les courbes de croissance *in utero*. Sur ces courbes, la croissance fœtale est plus linéaire que celle observée sur des courbes réalisées à partir du poids des nouveau-nés. Dans l'utilisation de ces modèles, l'hypothèse est faite que le coefficient de variation (rapport écart-type sur moyenne) est constant quel que soit l'âge gestationnel et le poids fœtal estimé suit une distribution de loi normale (52).

Au début des années 90, au Royaume Uni, Gardosi *et al.* ont proposé des courbes de croissance fœtale ajustées sur des paramètres individuels, qui respectent l'aspect de la croissance *in utero*. Le concept est basé sur l'hypothèse que chaque individu a constitutionnellement le potentiel d'atteindre un certain poids de naissance et que celui-ci est lié aux caractéristiques physiologiques du fœtus et de ses parents (54,55). L'écart constaté avec le poids optimal théorique témoigne de processus pathologiques ayant retentis sur la croissance du fœtus, et la restriction de croissance peut être définie par rapport à cette référence de poids individuelle. Ce modèle permet de distinguer les fœtus de petits poids dits « constitutionnels » et ceux en restriction de croissance (avec une composante pathologique). Cette norme, proche de la physiologie et basée sur le potentiel de croissance individuel, permet de définir un poids optimal pour lequel le risque de morbidité et de mortalité est faible.

Ce modèle, évolutif dans le temps et selon les régions du monde, repose sur plusieurs principes :

- Le potentiel de croissance de l'enfant dépend de paramètres constitutionnels (origine ethnique et caractéristiques anthropométriques de la mère, parité, sexe de l'enfant). Chaque facteur influence le poids à la naissance selon un certain coefficient dont on fait l'hypothèse qu'il est constant pendant toute la grossesse. Les paramètres associés au poids ainsi que les coefficients qui leur correspondent sont recherchés sur un échantillon représentatif de naissances vivantes, singletons et à terme (52,54). Seuls les facteurs dont on suppose que leur mécanisme est physiologique (poids et taille de la mère en début de grossesse, sa parité, son ethnie ainsi que le sexe et l'âge gestationnel du fœtus) sont retenus.
- La courbe de croissance fœtale créée est d'allure linéaire, comme les courbes *in utero*. L'évolution du poids fœtal en fonction de l'âge gestationnel est déterminée à partir de la formule de Hadlock ($\text{Log poids fœtal estimé} = 0,578 + 0,332 \text{ AG} - 0,00354 \text{ AG}^2$). Cette formule calcule le poids fœtal par jour de

gestation et l'exprime en pourcentage par rapport au poids optimal à 40 semaines d'aménorrhée. La courbe représente donc l'évolution du 50^{ème} percentile du poids à terme.

- Les déviations standards calculées sont considérées comme constantes par rapport à la moyenne pour chaque âge gestationnel (54,55).

L'avantage principal de ce modèle est de pouvoir reclasser un grand nombre de nouveau-nés dont les mères ont des caractéristiques qui s'éloignent de la moyenne. Il permet de mieux faire la distinction entre les petits poids pathologiques (RCIU) et les petits poids d'origine constitutionnelle, et ce à partir d'une seule valeur de poids fœtal estimée à l'échographie – comparée au poids fœtal optimal pour l'âge gestationnel. Il n'est plus forcément nécessaire d'avoir une cassure de la courbe de croissance. Les données de la littérature montrent que les enfants reclassés RCIU par les courbes customisées (et identifiés eutrophes avec les courbes habituelles) ont une morbidité et mortalité périnatales plus élevées que les enfants sans RCIU (52). Cependant, ce risque serait intermédiaire par rapport à celui observé chez les fœtus en RCIU selon les deux types de courbes. L'identification des enfants appartenant à ce groupe permettrait une meilleure gestion des risques périnataux et pourrait améliorer la pratique clinique. Les fœtus avec un faible poids constitutionnel pourraient, quant à eux, voir leur surveillance allégée, sans augmenter leur risque de morbi-mortalité (52).

Ainsi, le modèle de Gardosi semble avoir une pertinence clinique et épidémiologique, puisque l'utilisation de ces courbes conduit à un bénéfice en terme de santé périnatale en permettant une meilleure adéquation entre la surveillance et les décisions prises en anténatal (i.e., réduction des enfants classés faussement « RCIU » - faux positifs - et des enfants classés faussement « non RCIU » - faux négatifs -). Cependant, ce concept est actuellement remis en question et plusieurs discussions méthodologiques sur la conception du modèle ont émergées. Notamment, certains auteurs critiquent le concept de la customisation en remettant en cause le caractère physiologique des caractéristiques maternelles. En effet, certains déterminants maternels pourraient avoir un impact « pathologique » sur la croissance fœtale. Par exemple, la prise en compte de l'ethnie en tant que caractéristique maternelle est remise en question, car elle pourrait masquer le rôle des facteurs socio-économiques dont on sait qu'ils ont un impact sur la croissance fœtale (56). D'autres critiques reposent sur les facteurs d'ajustement. D'après certains auteurs, le rôle des

caractéristiques maternelles (taille, poids, parité) serait faible par rapport à l'impact du sexe et de l'âge gestationnel (56). La prise en compte de ces paramètres ne changerait donc pas le pronostic des fœtus en RCIU (57). Un autre point récemment discuté par Mikolajczyk *et al.*, est que le seul paramètre important dans l'étude de la croissance fœtale serait l'adaptation de la référence à la population du pays étudiée en ajustant uniquement sur le poids de naissance moyen dans cette population (58). Ces discussions se poursuivent, et seules des études prospectives interventionnelles permettront de conclure sur l'intérêt, ou non, d'utiliser ces courbes pour mieux repérer les enfants à risque élevé de morbi-mortalité.

Malgré les nombreuses publications sur les modèles de croissance ajustée, leur utilisation en clinique n'est pas de pratique courante. Différents pays ont créé leur propre modèle avec des outils disponibles sur internet, mais il n'existe pas de recommandation à leur usage (excepté au Royaume Uni).

En résumé, les définitions du PPAG et du retard de croissance intra utérin (i.e., associé à une cassure de la courbe de croissance) s'appuient sur des courbes de référence construites en tenant compte de l'âge gestationnel, initialement à partir de l'observation des poids à la naissance et actuellement principalement à partir des poids *in utero*. Plus récemment, sont apparues les courbes customisées, qui sont indépendantes de l'observation du poids et reposent sur une modélisation du poids en fonction de paramètres constitutionnels maternels et fœtaux. Le poids « normal » est alors défini en fonction d'un poids optimal prédit propre à l'enfant, et pas en fonction d'un poids moyen. Le RCIU qui associe un PPAG et une cassure de la courbe sur les courbes de population, apparaît de façon plus manifeste, sur une seule mesure avec l'utilisation des courbes ajustées individuelles.

c. Etiologies des PPAG

Le fœtus humain se développe en suivant une trajectoire de croissance qui s'équilibre entre les besoins nutritionnels du fœtus et la capacité de la mère à les lui apporter. Le potentiel de croissance est défini génétiquement, cependant il est maintenant reconnu que la croissance fœtale est aussi sensible à l'environnement maternel et placentaire. Il existe donc un contrôle multifactoriel de la croissance fœtale qui implique les 3 principaux acteurs de la grossesse : la mère, le fœtus et le placenta (59).

Dans ce chapitre, nous traiterons uniquement des PPAG pathologiques, les petits

poids constitutionnels ne seront pas évoqués.

On distingue de nombreuses étiologies pouvant être à l'origine d'un PPAG. Ainsi, on classe habituellement les causes des PPAG en trois groupes : les causes fœtales, les causes placentaires et les causes maternelles (60). Ce classement est cependant très schématique car les mécanismes en cause peuvent s'intriquer.

Parmi les causes de PPAG, certaines sont aussi bien retrouvées dans les pays développés que dans les pays en développement, d'autres sont plus spécifiques aux pays en développement et seront détaillées ci-après.

i. Dans les pays développés

- **Les causes fœtales**

- *Anomalies congénitales* : Elles représentent 5 à 15 % des RCIU et comprennent les anomalies chromosomiques, les anomalies géniques et les malformations congénitales sans anomalie chromosomique.
- *Causes infectieuses* : Elles représentent 1 à 5 % des RCIU, mais leur prévalence dépend beaucoup de la population étudiée (toxoplasmose, rubéole, syphilis, CMV, Herpes...).
- *Les grossesses multiples*

- **Les causes placentaires**

- *Anomalies macroscopiques* : Elles sont rares (moins de 1%), il s'agit d'une mauvaise placentation : insertion vélamenteuse, métrorragies répétées sur placenta prævia.
- *Anomalies microscopiques* : Présences d'infiltrats, de nécrose ischémique, hypotrophie placentaire à prédominance villositaire. Ces anomalies sont très souvent liées aux causes vasculaires.
- *Mosaïques placentaires et fœto-placentaires*

- **Les causes maternelles**

- *Les causes vasculaires* : L'ensemble des causes « vasculaires » représente environ la moitié des RCIU. On retrouve la prééclampsie, principale pathologie vasculaire de la grossesse pouvant être expliquée par une mauvaise invasion trophoblastique au niveau des artères spiralées. Parmi les causes vasculaires, on retrouve les syndromes vasculo-rénaux : néphropathies, hypertensions chroniques, diabète, pathologies dysimmunitaires... Ces maladies sont caractérisées par une réduction de l'apport sanguin maternel au placenta entraînant une diminution du débit

utéroplacentaire, qui perturbe alors les échanges. Le placenta réagit en augmentant la prolifération des villosités terminales (excès d'amas nucléaires syncytiaux). Quand la diminution du débit des artères spiralées devient trop importante, on peut observer dans certains secteurs des infarctus placentaires. Par ailleurs, les syndromes vasculo-rénaux s'accompagnent d'un trouble de l'hémodynamique maternelle, entraînant une hypovolémie qui constitue par elle-même un facteur de diminution du débit utéroplacentaire. La prééclampsie s'accompagne de lésions qualifiées d'athérose aiguë, composées de dépôts fibrineux et d'une infiltration «inflammatoire» cellulaire périvasculaire (61,62).

- *Les causes utérines* : Les hypoplasies et malformations sont des facteurs de risque de PPAG.
- *Les maladies hypoxiques* : L'hypoxie maternelle chronique réduit la quantité d'oxygène mise à la disposition du fœtus (Insuffisance respiratoire chronique,...).
- *Les facteurs nutritionnels* : La malnutrition maternelle joue un rôle indiscutable dans la survenue d'un PPAG, mais son effet reste difficile à quantifier dans les pays développés où la malnutrition est rare.
- *Les toxiques* : A l'origine de 5% des RCIU dans les pays développés, l'alcool et le tabac sont les premières causes toxiques de mauvaise croissance fœtale. La nicotine et l'alcool, par vasoconstriction de la circulation placentaire, induisent une restriction de croissance fœtale en réduisant la circulation intervilleuse et en diminuant le débit utéroplacentaire.

Enfin, les retards de croissance idiopathiques représentent un tiers à un quart des cas.

Très récemment, le Collège National des Gynécologues Français a publié des recommandations de pratique clinique sur la prise en charge des fœtus en RCIU (63). Les facteurs reconnus comme augmentant le risque de PPAG sont : les antécédents de nouveau-né en petit poids pour l'âge gestationnel, le diabète de type 1 ou 2 avec une atteinte vasculaire préexistante à la grossesse, l'hypertension artérielle chronique, la prééclampsie, l'hypertension pendant la grossesse, le tabagisme, la consommation d'alcool, les drogues, l'âge maternel supérieur à 35 ans et l'origine ethnique. Les autres facteurs associés à un risque plus faible sont la primiparité, les grossesses multiples (à partir de 30 SA), le bas niveau socio-économique et un indice de masse corporelle (IMC) < 18,5kg/m² (63).

ii. Dans les pays en développement

Dans les pays en développement, et plus particulièrement en Afrique, les étiologies citées précédemment représentent également des causes de RCIU mais certaines d'entre elles, comme la malnutrition, le paludisme et l'anémie maternelle, sont retrouvées plus fréquemment. Elles seront détaillées dans le chapitre suivant.

d. Le PPAG en Afrique

i. Epidémiologie

Chaque année dans le monde, plus de 4 millions de nouveau-nés meurent durant les 4 premières semaines de vie, 98% de ces décès surviennent dans les pays en développement, avec un risque majoré en Afrique où le taux de mortalité néonatale est de 41 décès pour mille naissances vivantes (64)

Le poids de naissance est un des principaux déterminants de la mortalité néonatale et infantile. La fréquence du PPAG est environ six fois plus élevée dans les pays en développement que dans les pays développés, l'OMS estime que 95 % des 24 millions de naissances annuelles avec un PPAG surviennent dans ces pays (65). De plus, chaque année, près de 14 millions d'enfants nés dans les pays en développement (soit environ 11% des naissances) naissent après 37 SA avec un poids de naissance inférieur à 2500g, soit un PPN (65).

ii. Caractéristiques des PPAG en Afrique

En Afrique sub-Saharienne, comme dans la plupart des pays en développement, l'étude de la croissance fœtale est limitée en raison de problèmes méthodologiques :

- La date de début de grossesse est estimée à partir de la date des dernières règles, le plus souvent imprécise ou erronée, par la hauteur utérine, et rarement par une échographie effectuée au premier trimestre de la grossesse.
- Il n'existe pas (ou peu) de courbes de référence adaptées à la population africaine.

S'il existe de nombreuses courbes de référence de poids à la naissance, la majorité d'entre elles ont été établies dans les pays industrialisés sur des populations dont les caractéristiques anthropométriques, socio-économiques, ethniques et nutritionnelles – qui modifient le poids moyen des nouveau-nés – sont très différentes de celles des populations africaines.

La référence actuellement recommandée par l’OMS pour les comparaisons internationales est la courbe de poids à la naissance de Williams (66) car il s’agit d’une des premières courbes à avoir distingué les valeurs selon le sexe de l’enfant. Cette courbe a été établie en Californie à partir de 2 288 806 naissances. Elle est stratifiée par sexe et couvre les naissances allant de 22SA à 48SA.

A ce jour, très peu de courbes de poids ont été établies spécifiquement sur des populations africaines ce qui rend difficile le diagnostic de PPAG. Parmi les courbes qui sont actuellement disponibles, il y a des courbes de poids à la naissance (67, 68, 69), des courbes de poids *in utero* (7, 70, 71, 72,73) et des courbes de suivi d’un ou plusieurs paramètres de biométrie fœtale sans estimation du poids fœtal (74, 75, 76). Ces courbes portent sur de faibles effectifs - la courbe la plus importante a été établie par Kalanda *et al.* auprès de 1400 femmes - et l’âge gestationnel a essentiellement été estimé à partir de la date des dernières règles (72). Cependant ces courbes ne sont pas ou peu utilisées en pratique clinique pour faire le diagnostic de RCIU ou de PPAG. C’est le poids de naissance seul qui est utilisé, un poids < 2500g chez un enfant à terme définissant le RCIU. Par exemple, au Bénin (où notre étude a été conduite), la seule courbe de référence disponible est celle établie en 1988, en milieu hospitalier, portant sur environ 4000 enfants et correspondant à une courbe de poids de naissance avec un âge gestationnel estimé via la DDR (67). Si son utilisation est recommandée aux jeunes médecins qui se forment à la pédiatrie, en pratique elle n’est pas utilisée en dehors de quelques hôpitaux de référence.

Auteur	Année	Pays	Publication	Effectif	Stratification	Datation	Couverture	Critères inclusion / exclusion
Alihonou E (67)	1978-1983	Bénin	Alihonou et al., Revue de pédiatrie 1988	4 052 nnés	sexe	DDR	28-45 SA	Exclusion : femmes non béninoises, mort-nés, grossesses multiples, cycles menstruels irréguliers
Schmiegelow C.(73)	2008-2010	Tanzanie	PLOS ONE 2012	583 fœtus 2193 mesures	Sexe	Echo <24SA	25-42 SA	Exclusion : mort-nés, malformations sévères, infection VIH, grossesses multiples, accouchements prématurés, pathologies maternelles (HTA, malnutrition, diabète...)
Landis S (71)	2005-2006	RDC	Ultrasound Obstet Gynecol 2009	144 femmes 755 mesures	aucune	Echo 11-22SA	15-40 SA	Inclusion: <22SA, grossesse simple, pas de HTA, pas de malformation fœtale
Cisse R (70)	1997-1998	Burkina Faso	J Radiol 2000	126 femmes 4 804 mesures	aucune	Echo<14SA	14-40 SA	Exclusion: AG>14 SA, , grossesse gémellaire, hémoglobinopathie, HTA ou MFIU
Ayangade S (74)		Nigeria	Int J Gynaecol Obstet 1986	558 femmes 712 mesures	aucune	DDR	12-40 SA	Inclusion: grossesse simple, DDR certaine, "grossesse non compliquée", accouchement à terme
Okupe R (75)		Nigeria	Br J Obstet Gynaecol 1984	552 femmes 1 104 mesures	aucune	DDR	12-40SA	Inclusion : grossesse simple, "non compliquée", DDR certaine, travail spontané à terme
Kalanda B F (72)	1993-1994	Malawi	US National Library of Medicine National Institutes of Health	4104 femmes - 1334 nouveaux nés	sexe	DDR	35-41 SA	Inclusion : Toutes les femmes venant accoucher entre 35 et 41 SA

Figure 9 : Courbes de croissance établies en Afrique sub-Saharienne

Parmi les courbes de croissance établies en ASS, la courbe de Landis *et al.* a été établie en République Démocratique du Congo en 2006 d'après des mesures échographiques (71). Elle a porté sur 144 grossesses simples non compliquées. Après exclusion des mort-nés, une courbe de poids *in utero* a été établie pour des âges gestationnels allant de 15 à 40SA. Cette courbe n'est pas stratifiée sur le sexe, ce qui modifie le poids de façon majeure indépendamment d'autres facteurs. Elle est une des seules courbes de poids *in utero* africaines disponibles à ce jour.

La courbe que nous utilisons dans notre analyse comme courbe de référence est une courbe récente (2012) qui a été établie à partir d'une population tanzanienne où toutes les grossesses pathologiques avaient été exclues (73). Cette courbe a porté sur 2193 mesures échographiques et poids à la naissance (soit 583 fœtus). Nous avons décidé de réaliser ce travail en utilisant la courbe de Schmiegelow *et al.* pour les raisons suivantes : il s'agit d'une courbe de poids *in utero*, sexe-spécifique, couvrant des termes allant de 24 à 42 SA (contrairement à la courbe de Landis *et al.*) et portant sur un effectif relativement important. Plus de détails concernant la construction de cette courbe seront fournis dans la partie méthodologique (cf. page 37).

iii. Etiologies

Les étiologies des PPAG sont variées, certaines sont propres aux pays en développement, ou bien plus fréquentes dans ces pays que dans les pays développés : un mauvais état nutritionnel avant et/ou pendant la grossesse, les maladies infectieuses (principalement les parasitoses comme le paludisme) ou encore l'anémie maternelle (42,77, 78).

La cause la plus fréquente, qui diffère des pays développés, est le mauvais état nutritionnel de la femme avant et pendant la grossesse. Il est considéré comme une condition résultant de l'équilibre entre l'ingestion des aliments et leur utilisation par l'organisme. Les indicateurs souvent utilisés pour mesurer cet état nutritionnel sont : l'indice de masse corporel avant la grossesse (IMC avant la grossesse), le périmètre brachial pendant ou en dehors de la grossesse ainsi que le gain de poids pendant la grossesse.

Il a pu être observé un effet de la carence nutritionnelle et de l'absence de gain de poids maternel minimal (1kg par mois durant les deux derniers trimestres de la grossesse soit 6kg) sur la croissance fœtale chez les femmes africaines vivant en zone

rurale, (+15g IC [12-18] sur le poids à la naissance par kg de poids gagné pendant les 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse) (78). Une méta-analyse de la Cochrane en 1999 a montré qu'une supplémentation énergétique chez les femmes africaines réduisait la morbi-mortalité fœtale et néonatale (79). Par ailleurs, la croissance fœtale étant modulée par un ensemble de facteurs environnementaux, la nutrition et le gain de poids maternels associé au paludisme gestationnel pourraient jouer un rôle conjoint (80). Dans leur étude, Ramakrishnan *et al.* ont retrouvé un effet du paludisme sur la croissance intra-utérine qui variait significativement avec l'état nutritionnel maternel (81). Cependant, d'autres travaux (en analyse multivariée notamment) seraient nécessaires pour connaître l'impact respectif du paludisme, de la malnutrition et de leur interaction sur la croissance fœtale.

La deuxième cause de PPAG particulièrement fréquente dans les pays en développement est l'anémie maternelle. Pour Fricker *et al.*, les modifications physiologiques liées à la gestation rendent difficile l'interprétation du taux d'hémoglobine au-delà du premier trimestre de la grossesse (82). En effet, l'expansion physiologique du volume plasmatique est responsable d'une baisse du taux d'hémoglobine par hémodilution qui n'est pas à proprement parlé une anémie puisqu'elle n'est pas préjudiciable au bon déroulement de la grossesse tant que l'hémoglobine reste au-dessus de 10 g/dL. Cependant, lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 8g/dL (anémie sévère), celui-ci serait significativement associé à un risque plus élevé de RCIU (82). D'autres études ont également montré que les femmes avec une anémie sévère avaient un risque plus élevé de donner naissance à des enfants de faible poids (83). L'étude de de Beaudrap *et al.* en Ouganda a retrouvé des poids de naissance plus élevés chez les mères dont le taux d'hémoglobine était le plus élevé (+30g, [10-50]) (42). Indépendamment du stress et des perturbations placentaires provoquées par la séquestration des parasites, l'anémie maternelle serait un des mécanismes par lequel le paludisme pourrait influencer la croissance fœtale (77). En 2001, Schulman *et al.* ont mis en évidence une interaction entre paludisme au cours de la grossesse et présence d'une anémie sévère quant à leurs effets délétères sur le poids de naissance (84).

Le paludisme est une des principales causes de PPAG en zone d'endémie (85, 86, 87). Dans les zones de forte endémie palustre où le RCIU serait le principal mécanisme de survenue d'un petit poids de naissance, quelques études ont cherché à

mettre en évidence une association entre paludisme gestationnel et mauvaise croissance fœtale. Dans deux de ces études, le RCIU était approximé par un petit poids pour l'âge gestationnel et l'infection palustre placentaire était utilisée comme principal indicateur de l'exposition de la femme au paludisme (11, 71).

En particulier, l'étude de Griffin *et al* réalisée en République Démocratique du Congo et ayant porté sur 128 femmes entre 2005 et 2006, a évalué les effets d'une parasitémie positive avant 20SA sur les dopplers ombilicaux et utérins et le RCIU (11). Les fœtus considérés RCIU étaient ceux dont le poids fœtal estimé était inférieur au 10^{ème} percentile d'après la courbe de Hadlock (46). Les auteurs ont montré que les primipares avec une parasitémie positive pour le paludisme en début de grossesse (i.e., avant 20SA) avaient un risque 3,6 fois plus élevé de présenter un PPAG que les multipares ayant une parasitémie négative en début de grossesse (OR=3,6 [2.1- 6.2]).

Dans le cadre du paludisme associé à la grossesse, la croissance fœtale a été évaluée en comparant les biométries fœtales des femmes infectées et non infectées au cours de deux études récemment publiées : l'une réalisée en Asie du Sud-Est (43) et l'autre en Tanzanie (88). En Asie du Sud Est, où la transmission et l'épidémiologie du paludisme sont très différentes de celles retrouvées en Afrique, Rijken *et al.* ont montré que les femmes infectées par le paludisme avant 24SA avaient des biométries fœtales (z score moyen du diamètre bipariétal) significativement plus basses que celles des femmes non infectées, avec cependant des différences observées faibles et dans la limite des erreurs de mesures échographiques (43). Il s'agit d'une étude ayant portée sur 3779 femmes incluses entre 2001 et 2010. Ces femmes ont toutes eu une échographie de datation avant 14SA et une échographie avec des biométries fœtales avant 24 SA. Les données échographiques des femmes atteintes de paludisme (n = 336) ont été comparées à celles des femmes non atteintes (n = 3443). Le z score moyen du BIP (diamètre bipariétal) des fœtus de mères infectées était significativement plus bas que celui des mères non infectées (- 0,57 vs - 0,10, p < 0,001). Néanmoins, ces résultats étaient critiquables pour deux raisons : d'une part, ils n'étaient pas ajustés sur les autres facteurs pouvant influencer sur la croissance fœtale et d'autre part le seul paramètre étudié dans la croissance fœtale était le diamètre bipariétal.

L'étude réalisée en Tanzanie s'est déroulée entre 2008 et 2010, 995 femmes ont été incluses avant 24 SA avec une datation échographique avant 14SA (88). Après l'inclusion, les femmes bénéficiaient de trois échographies de suivi de grossesse. Les courbes de référence utilisées ont été celles créées à partir de la population d'étude

(73). Les effets du paludisme ont été évalués sur les poids fœtaux et les poids à la naissance et les résultats ont été exprimés sous forme de z score et de delta z score (i.e., différentiel entre deux échographies successives). Les auteurs ont montré un effet délétère du paludisme sur le gain poids fœtal et sur le poids à la naissance, mais uniquement chez les primi et deuxième gestes. Le z score du poids à la naissance était diminué de 0,50 chez les nouveau-nés de mères infectées au moins une fois pendant la grossesse (-0,50 [- 0.86 ; -0.13], $p = 0.008$). Néanmoins, l'endémie palustre est plus faible en Tanzanie qu'au Bénin, ce qui diminue l'effectif de femmes infectées. Une analyse dans une population où l'incidence du paludisme est plus élevée permettrait une puissance statistique plus forte. De plus, ces résultats peuvent être critiquables sur le plan méthodologique car les analyses n'étaient pas ajustées sur les autres facteurs influençant la croissance fœtale.

En conclusion, ces études relativement récentes, et peu nombreuses, sur l'évaluation de la croissance fœtale semblent indiquer un effet délétère du paludisme à la fois sur le poids fœtal et sur le petit poids à la naissance pour l'âge gestationnel, néanmoins, il nous paraît nécessaire d'approfondir ces résultats en analysant nos données par des modèles multivariés.

III. Objectifs

L'objectif principal de ce travail était :

- D'évaluer le rôle du paludisme sur la croissance fœtale mesurée:
 - à partir des données de poids à la naissance
 - à partir des données de poids fœtaux estimés à l'aide des biométries échographiques

Ses objectifs secondaires étaient :

- De choisir une référence de poids standard parmi celles déjà disponibles dans la littérature, qui soit la plus adaptée à la population d'étude et permette ainsi une analyse correcte de la croissance fœtale.
- De créer des courbes de croissance fœtale à partir de la population d'étude. Les résultats, encore provisoires, sont présentés en annexe du document.

Ce travail s'est appuyé sur les données collectées au cours de l'étude STOPPAM (Strategy TO Prevent Pregnancy Associated Malaria) pour laquelle 1037 femmes enceintes ont été suivies au cours de leur grossesse dans le sud du Bénin.

IV. Matériels et méthodes

1. Population d'étude - cohorte STOPPAM

Les données dont nous disposons proviennent de l'étude STOPPAM (Strategies TO Prevent Pregnancy Associated Malaria), menée en Tanzanie et au Bénin entre 2008 et 2011 (89). Cette étude a été coordonnée par l'unité de recherche UMR 216 de l'Institut de Recherche pour le Développement avec un financement de l'Union Européenne. L'objectif de cette étude de cohorte était d'étudier la réponse immunitaire de la femme enceinte et de l'enfant en cas de paludisme gestationnel, dans le but du développement d'un vaccin contre le paludisme gestationnel. Au total, plus de 1000 femmes enceintes ont été suivies tout au long de leur grossesse sur chacun des sites. Les données utilisées dans le cadre de cette thèse sont celles recueillies dans le sud du Bénin, dans la zone sanitaire de Comè.

L'inclusion des femmes a été réalisée lors des consultations prénatales (CPN). Pour être incluses, les femmes devaient avoir un âge gestationnel inférieur à 24 semaines d'aménorrhée plus 6 jours, résider depuis plus de six mois à moins de 10kms du dispensaire et accepter d'accoucher au dispensaire. La datation de la grossesse était effectuée par la mesure de la LCC (si inclusion avant 14 SA) ou par la mesure du BIP, entre 14 et 24 SA + 6 jours. Lors de la première consultation, différentes informations étaient récoltées : des données socio-démographiques (âge, ethnie, niveau de scolarisation), les antécédents médicaux et obstétricaux de la femme, l'anamnèse de la grossesse actuelle, les mesures de protection antipalustre (prise de médicaments antipaludéens, possession et utilisation d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide). Un interrogatoire à l'aide d'un questionnaire standardisé et un examen clinique (poids, taille, Mid-Upper Arm Circumference (MUAC), tension artérielle) étaient réalisés. L'existence d'une infection palustre était recherchée par un frottis goutte épaisse (GE), qui consiste au dépôt d'une goutte de sang sur une lame, ensuite lue au microscope. Une bandelette urinaire à la recherche d'albumine ainsi qu'un dosage de l'hémoglobine étaient également effectués.

A la suite de l'inclusion, la mère recevait toutes les consignes de prophylaxie antipalustre : utilisation d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide et administration de la première dose de TPI (Traitement Préventif Intermittent) par la sulfadoxine-pyriméthamine (SP). Cette première dose n'était administrée que si la mère était dans son 2^{ème} trimestre de grossesse. Le TPI par la SP est la principale mesure de prévention du paludisme gestationnel recommandée en Afrique sub-Saharienne. Elle

consiste à administrer au moins deux fois au cours de la grossesse la SP, à dose curative, et ce, que la femme soit infectée ou non par le paludisme. La SP est administrée lors des CPN, sous supervision de la sage-femme.

A la suite de ce premier examen, une échographie obstétricale était réalisée afin d'estimer l'âge gestationnel. Au cours des CPN suivantes (le plus souvent mensuelles), le même examen clinique, les mêmes mesures anthropométriques et prélèvements biologiques (dont la GE) étaient effectués. En dehors des CPN programmées, la femme était encouragée à se rendre au centre de santé en cas de symptômes évocateurs de paludisme. En cas d'accès palustre symptomatique (confirmé par un test rapide de diagnostic du paludisme positif), la femme recevait, selon les recommandations nationales, une dose de quinine (24mg/kg/jour en trois fois pendant sept jours) et une goutte épaisse était faite sept jours plus tard afin de contrôler la négativation de la parasitémie. Une seconde dose de TPI par la SP était administrée au moins un mois après la première dose. Lors du suivi, trois autres échographies de biométrie et morphologie fœtale étaient programmées: la 1^{ère} autour de 26 SA, la 2^{ème} autour de 30-31 SA et la 3^{ème} autour de 36SA. Le poids fœtal était estimé selon la formule d'Hadlock (46). L'appareil échographique utilisé était un échographe portable (Titan, Sonosite©). Les échographies ont été effectuées par un obstétricien échographiste.

Pour ce travail, nous nous sommes limités aux femmes ayant eu une échographie de datation avant 24SA et avons exclu les observations suivantes : grossesse gémellaire, mort fœtale in utero ou fausse couche tardive, statut vital à la naissance inconnu, malformation congénitale majeure, poids de naissance pour l'âge gestationnel incohérent (90).

2. Courbe de référence pour le diagnostic de PPAG

La courbe de référence est une courbe publiée par Schmiegelow *et al.* (2012). Ces courbes ont été créées à partir des données collectées lors d'une étude longitudinale observationnelle réalisée entre 2008 et 2010 en Tanzanie (versant Tanzanien de l'étude STOPPAM) (73). Les courbes ont été créées en utilisant à la fois les données échographiques et les données à la naissance. Il s'agit d'une courbe de population super normale où toutes les pathologies pouvant influencer sur la croissance fœtale ont été exclues : grossesses gémellaires, mort-nés, accouchements prématurés, malnutrition, troubles tensionnels, infection maternelle (syphilis, VIH), malformation

fœtale, pathologies maternelles (diabète, épilepsie, asthme, anémie sévère), afin de produire des courbes représentant le potentiel optimal de croissance. Cette étude a utilisé un total de 2193 poids mesurés à partir de 583 cas (fœtus / nouveau-né). Le but de cette étude était d'évaluer et dépister les RCIU à partir de courbes adaptées à la population africaine. Des courbes de croissance sexe-spécifiques ont été créées pour des âges gestationnels allant de 172 à 300 jours (soit 24 SA à 42 SA+ 6 jours). Dans leur article, Schmiegelow *et al.* ont ensuite comparé leurs courbes à d'autres courbes déjà disponibles : une courbe de la République Démocratique du Congo (71), la courbe de Hadlock et une troisième courbe développée à partir de la méthode de Mikolajczyk (58), qui utilise la courbe de Hadlock en l'adaptant au poids de naissance moyen de la population étudiée (méthode particulièrement adaptée pour les pays en développement). Les percentiles de la courbe de Schmiegelow étaient plus bas que ceux des trois autres courbes, cette déviation étant plus marquée en fin de grossesse.

3. Stratégies d'analyse

a) PPAG

Dans un premier temps, l'évaluation de la croissance a été faite à partir des données de poids à la naissance, et dans un second temps à partir des poids *in utero* via les données échographiques.

- A la naissance, les PPAG ont été définis d'une part de façon binaire, qualitative, par un poids inférieur au 10^{ème} percentile pour l'âge gestationnel, et d'autre part de façon continue, quantitative, en utilisant le z score.

Les poids « outliers », correspondant à des poids à la naissance considérés comme « aberrants » pour l'âge gestationnel selon l'algorithme décrit par Platt (90), ont été exclus pour cette analyse.

- In utero, l'évaluation de la croissance fœtale a été faite d'une part à un temps t par les z scores calculés à chaque échographie, et d'autre part à partir des Δ z scores correspondant à la différence de z scores entre 2 échographies successives et reflétant le gain de poids fœtal. Les poids fœtaux qui semblaient aberrants pour l'âge gestationnel ont été repérés graphiquement et exclus de cette analyse.

Le PPAG a donc été étudié de façon qualitative puis quantitative :

- Poids < 10^{ème} percentile d'après la courbe de Schmiegelow (2012)

Nous avons calculé le pourcentage de PPAG à la naissance (poids de naissance < 10^e percentile pour l'âge gestationnel) en utilisant comme courbe de référence la courbe de Schmiegelow *et al* (73).

- Calcul du z score :

Le z score correspond à la différence entre le poids du fœtus et le poids moyen pour l'âge gestationnel dans une population de référence, divisé par la déviation standard du poids de référence, il permet d'estimer en nombre de déviation standard l'écart au poids moyen par âge gestationnel.

Le z score de poids à la naissance, ainsi que les z scores de poids fœtal, ont été calculés à l'aide de la formule suivante :

$$z \text{ score} = (\log(XGA) - \log(MGA)) / SD(\log(MGA)),$$

où XGA est la valeur mesurée à un AG donné, MGA est la valeur moyenne obtenue avec l'équation de référence pour cet AG (91).

Le gain de poids fœtal a été étudié par les Δ z scores :

$$\Delta z \text{ score} = z \text{ score échographie}_i - z \text{ score échographie}_{i-1}$$

b) Paludisme

- Diagnostic positif

Le diagnostic d'infection palustre était effectué par goutte épaisse. Il s'agit d'une goutte de sang étalée sur lame et défibrinée. Après séchage et hémolyse par une solution de Giemsa à 3% dans du tampon phosphate à pH = 7,2, les lames sont lues au microscope par deux lecteurs expérimentés. Une lame a été considérée négative si aucun parasite n'était retrouvé après comptage de 500 leucocytes. Si une lame était positive, les parasites étaient dénombrés jusqu'à avoir compté 200 leucocytes. Le contrôle qualité de la lecture des gouttes épaisses était assuré par la lecture en double aveugle des lames. En cas de discordance, une 3^{ème} lecture était faite par un technicien senior qui permettait de trancher entre les deux premiers résultats.

Lors des consultations prénatales et des consultations d'urgence, le paludisme était également dépisté par test diagnostic rapide (TDR), de manière à pouvoir traiter la femme immédiatement en cas d'infection. Cette méthode étant moins sensible que la goutte épaisse, nous avons seulement pris en compte les résultats des gouttes épaisses pour déterminer si la femme était infectée ou non. A noter,

dans de très rares cas, le résultat du TDR était positif alors que la goutte épaisse était négative.

- Calendrier des infections

Les femmes de la cohorte STOPPAM ont été suivies mensuellement jusqu'à leur accouchement et ont consulté pour la première fois de manière relativement précoce - avant 24 SA + 6 jours. Ce suivi nous a permis d'étudier l'effet du paludisme aux différentes périodes de la grossesse sur le poids de naissance et le poids *in utero*.

Plusieurs variables en lien avec le paludisme ont été créées :

- 1) Au moins une infection palustre pendant la grossesse (diagnostic fait lors des consultations prénatales, des consultations d'urgence ou à l'accouchement) : variable binaire oui/non
- 2) Nombre d'infection(s) palustre(s) pendant la grossesse (diagnostic fait lors des consultations prénatales, des consultations d'urgence ou à l'accouchement), catégorisée en 3 classes : 0, 1, ≥ 2 infections
- 3) Afin d'étudier l'effet du nombre et du moment de survenue des infections palustres, et notamment l'effet des infections précoces au cours de la grossesse, nous avons créé une autre variable prenant comme seuil 15 SA. La variable a été créée en 4 classes : pas d'infection, infection au 1^{er} trimestre de la grossesse (avant 15 SA), infection au 2^{ème} et/ou au 3^{ème} trimestre (≥ 15 SA), infection au 1^{er} et au 2^{ème} ou au 3^{ème} trimestre (i.e., avant et après 15 SA). L'information « infection avant 15 SA » n'étant disponible que pour 37% des femmes de la cohorte, nous avons utilisé une méthode d'imputation des données manquantes afin de définir la variable pour toutes les femmes (Cf page 49).
- 4) Dans l'étude des poids fœtaux la variable « paludisme » a été étudiée en fonction du moment de l'infection par rapport à l'échographie. Pour une échographie *i*, l'infection a été considérée « récente » si elle avait lieu entre l'échographie *i-1* et l'échographie *i* ; elle été considérée « ancienne » si elle avait lieu avant l'échographie *i-1*. Ces variables seront expliquées plus en détails dans les chapitres suivants.

c) Autres variables d'intérêt

Les variables suivantes ont été utilisées comme variables d'ajustement dans les modèles de régression évaluant l'effet du paludisme sur la croissance fœtale :

- Insuffisance énergétique. Afin de mieux appréhender l'état nutritionnel de la mère, nous avons créé une variable permettant de distinguer les femmes en « insuffisance énergétique ». Nous avons considéré que les femmes étaient en insuffisance énergétique si leur IMC avant grossesse était inférieur à 18,5 et/ou leur gain de poids pendant la grossesse était inférieur à 1kg / mois à partir de 16SA.

- Age maternel catégorisé en 3 classes : <20 ans, 21-35 ans, ≥36 ans

- Scolarisation : oui/non

- Anémie (Hb<10g/dL) à au moins une reprise au cours de la grossesse. En raison du faible nombre de femmes anémiées avec un taux d'hémoglobine inférieur à 7 ou 8g/dL, nous n'avons pas pu évaluer l'effet de l'anémie grave sur la croissance fœtale.

- Nombre de consultations prénatales, catégorisée en 3 classes : 0-2, 3-4, ≥5

- Utilisation d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide à l'inclusion dans l'étude : oui/non

- Nombre de doses de TPI pendant la grossesse : 0-1, 2-3

- Hypertension artérielle. Nous avons considéré que la femme était hypertendue si elle avait présenté une PAS ≥ 14 mmHg et/ou une PAD ≥ 9 mmHg à au moins une reprise à partir de 20SA. Compte tenu du faible nombre de femmes hypertendues (5,3% de la cohorte) et d'un diagnostic douteux pour une partie d'entre elles (grand nombre d'HTA diagnostiquée à une CPN et pas aux suivantes, par exemple), nous avons préféré ne pas prendre en compte cette variable dans nos analyses

4. Méthodes statistiques

a. Modèles de régression pour l'évaluation de l'effet du paludisme sur la croissance fœtale

i. Etude de la croissance fœtale évaluée sur les poids à la naissance

Dans un premier temps, nous avons évalué l'effet du paludisme sur la croissance fœtale à partir des poids à la naissance. Pour cela, la croissance fœtale a été considérée soit de façon catégorielle (i.e., poids < au 10^{ème} percentile de la courbe de référence) soit de façon continue (z score du poids à la naissance). Dans

le premier cas, l'effet du paludisme - et des autres facteurs de risque testés - sur la croissance fœtale a été évalué grâce à un modèle de régression logistique. Dans le second cas, nous avons utilisé un modèle de régression linéaire.

La première étape a consisté en une analyse univariée. Tous les facteurs liés au PPAG (ou z score négatif) à un seuil inférieur à 20% ont été inclus dans le modèle multivarié. Le modèle final a été obtenu après sélection des variables par procédure pas à pas descendante, ne laissant dans le modèle que les variables significatives à un seuil de 5%. Les variables « paludisme » et « insuffisance énergétique » ont été forcées dans tous les modèles, quel que soit leur seuil de significativité.

L'effet du paludisme a été testé de différentes façons, chaque variable faisant l'objet d'un modèle distinct : au moins une infection palustre pendant la grossesse, nombre d'infections pendant la grossesse, et infection avant/après 15SA (Cf page 44).

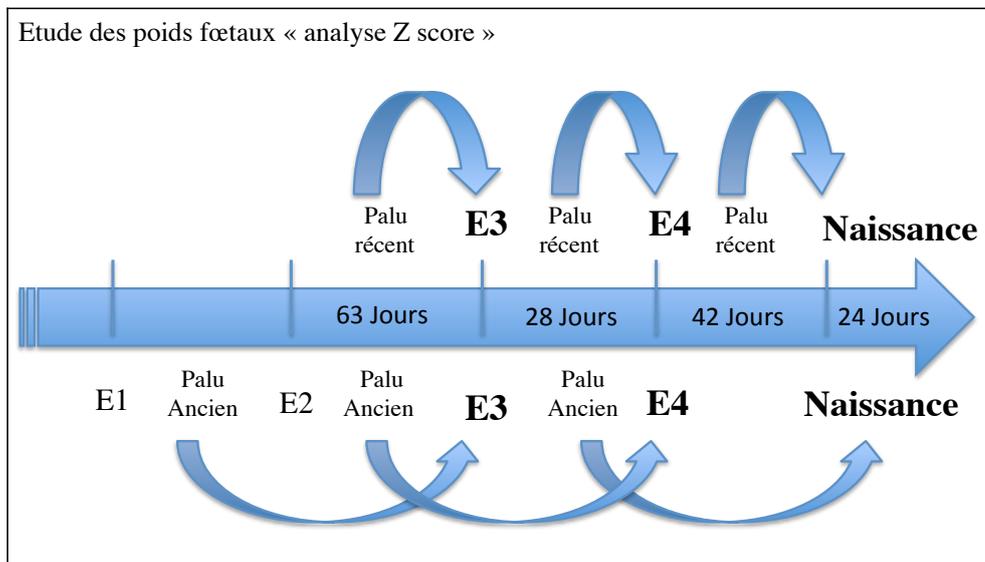
ii. Etude de la croissance fœtale évaluée d'après les poids
in utero

Dans un second temps, nous avons testé l'effet du paludisme sur la croissance fœtale évaluée par les estimations de poids fœtaux effectuées *in utero*. Pour cela, nous avons utilisé les poids fœtaux estimés lors des trois échographies réalisées approximativement à 26 SA, 30 SA et 36 SA.

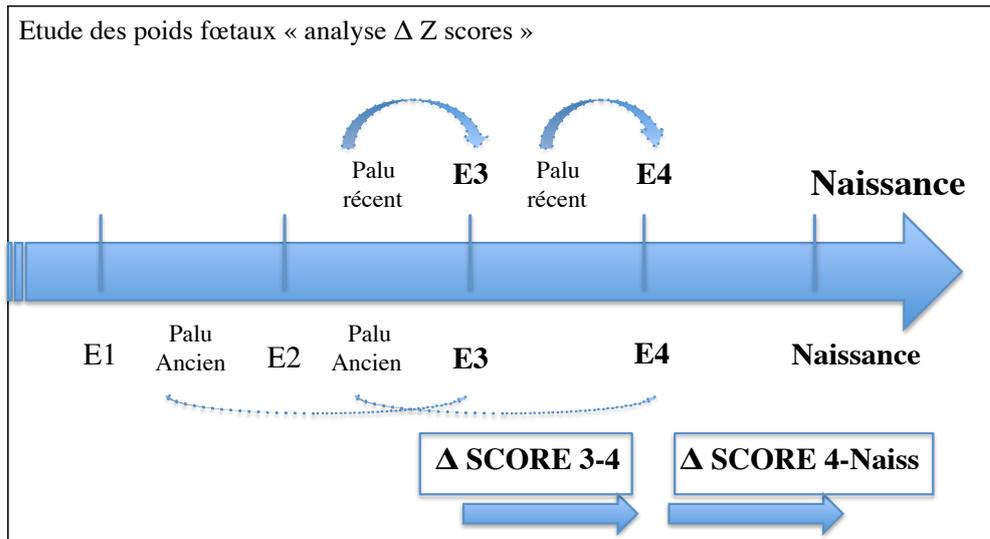
Dans une première analyse, les poids fœtaux ont été pris en compte sous la forme de z scores - la référence étant la courbe de Schmiegelow *et al.* 2012 (73). Les données n'étant pas indépendantes (plusieurs poids fœtaux par femme), nous avons utilisé un modèle linéaire mixte pour évaluer l'effet du paludisme sur les z scores de poids fœtal. Dans ce modèle, deux variables ont été incluses : variable n°1 « paludisme récent » correspondant à une infection palustre survenant entre l'échographie i-1 et l'échographie i, et variable n°2 « paludisme ancien » correspondant à une infection avant l'échographie i-1 ; l'effet de ces variables a été évalué sur le z score de poids fœtal aux échographies i (3 et 4) et sur le z score de poids à la naissance.

Les analyses réalisées grâce à un modèle mixte ont été ajustées sur les facteurs suivants : âge maternel, scolarisation, anémie modérée (<10g/dL) avant chaque échographie, utilisation d'une moustiquaire à l'inclusion, nombre de consultations prénatales, nombre de doses de TPI. Les variables ont ensuite été sélectionnées par

une procédure pas à pas descendante, les variables « paludisme » ont été forcées dans le modèle.



- Dans une seconde analyse, nous avons créé des deltas z scores. Pour chaque femme, 2 deltas ont été créés, correspondant à la différence des z scores de poids entre les échographies 3 et 4 et entre le poids fœtal estimé à l'échographie 4 et le poids de naissance. Les données n'étant pas indépendantes (plusieurs deltas par femme), nous avons utilisé un modèle linéaire mixte pour évaluer l'effet du paludisme sur les deltas z scores. Là encore, l'effet du paludisme a été évalué par deux variables : « paludisme récent » correspondant à une infection entre l'échographie i-1 et l'échographie i, et « paludisme ancien » correspondant à une infection avant l'échographie i-1. De cette façon, nous avons cherché à évaluer l'effet du paludisme sur une éventuelle cassure du poids fœtal. Les variables « paludisme », « insuffisance énergétique » et le terme à chaque échographie ont été forcées dans tous les modèles. Le delta z score entre les échographies 2 et 3 n'a pas été pris en compte dans l'analyse car nous avons considéré que l'échographie de datation était trop éloignée de l'échographie n°2 (délai moyen entre les échographies 1 et 2 étant de neuf semaines, 63 jours), pour discriminer les infections palustres récentes des infections anciennes



b. Imputation des données manquantes

Cette méthode utilisée dans l'analyse consiste à étudier l'effet du paludisme sur le poids à la naissance en fonction du nombre et du moment de survenue des infections pendant la grossesse. La survenue, ou non, d'une infection au 1^{er} trimestre n'étant connue que pour 37% des femmes de l'étude (la plupart des femmes enceintes en Afrique consultant la première fois au 2nd trimestre de grossesse), nous avons dû utiliser une méthode de gestion des données manquantes.

En cas de données manquantes, la méthode la plus classique consiste à exclure de l'analyse les données pour lesquelles une variable au moins n'est pas observée (analyse des données complètes), mais dans ce cas l'échantillon sur lequel l'analyse est faite peut être biaisé. Une seconde méthode, souvent utilisée, est l'« indicateur de données manquantes ». Dans ce cas, les données incomplètes ne sont pas exclues, on les « étiquette » en leur associant une variable indicatrice caractérisant le statut non observé de la donnée. Cela permet de conserver l'ensemble des observations pour les analyses. Un troisième type de méthode consiste non plus à supprimer ou à étiqueter la donnée manquante, mais à la remplacer par une valeur « plausible ». C'est ce que l'on appelle l'imputation. C'est la méthode que nous avons retenue ici. Nous avons employé la méthode de l'imputation multiple by « chained equations » (MICE) (92). De manière simplifiée, cette méthode consiste à imputer une valeur à chaque donnée manquante en fonction des valeurs observées et en utilisant les liens mesurés entre la variable « à imputer » et les autres variables (renseignées) du modèle. Cette première phase dite « d'imputation » est répétée X fois et génère ainsi X jeux de données complets. Dans une deuxième phase dite « d'analyse statistique », chaque jeu de

données complet est analysé selon les modèles d'analyse statistique classique de données complètes. Enfin, le résultat final résulte du mélange des différents résultats donnés par chacun des jeux de données complets. Pour ces données du 1er trimestre, nous avons 60% de données manquantes.

V. RESULTATS

1. Descriptifs

a) Description de la population d'étude

La figure 10 illustre le profil de l'étude. Au total, 1037 femmes ont été recrutées dans l'étude STOPPAM. Parmi elles, 21 ont été exclues car elles ont fait une fausse couche spontanée précoce. Parmi les femmes suivies, 177 n'ont pas été incluses dans l'analyse car les échographies n'avaient pas été réalisées de façon satisfaisante (datation échographique non réalisée ou réalisée après 24SA). Après exclusion des grossesses gémellaires, des poids de naissance aberrants pour le terme - *outliers* - et des enfants pour lesquels nous n'avons pas d'information sur leur état à la naissance, notre population d'étude était de 778 femmes. Concernant l'analyse utilisant les poids néonataux, seuls les enfants nés vivants ont été pris en compte. Les nouveau-nés sont pris en charge à la naissance à partir de 28SA, ainsi 27 fœtus mort *in utero* pendant la grossesse ou en cours de travail ont été exclus de cette partie de l'étude. Au total, 751 femmes ont constitué la population d'étude à la naissance. 44 fœtus n'ont pas eu de suivi échographique, ils ont été exclus de la partie *in utero*. Au total, 734 femmes ont constitué la population d'étude sur la croissance *in utero*.

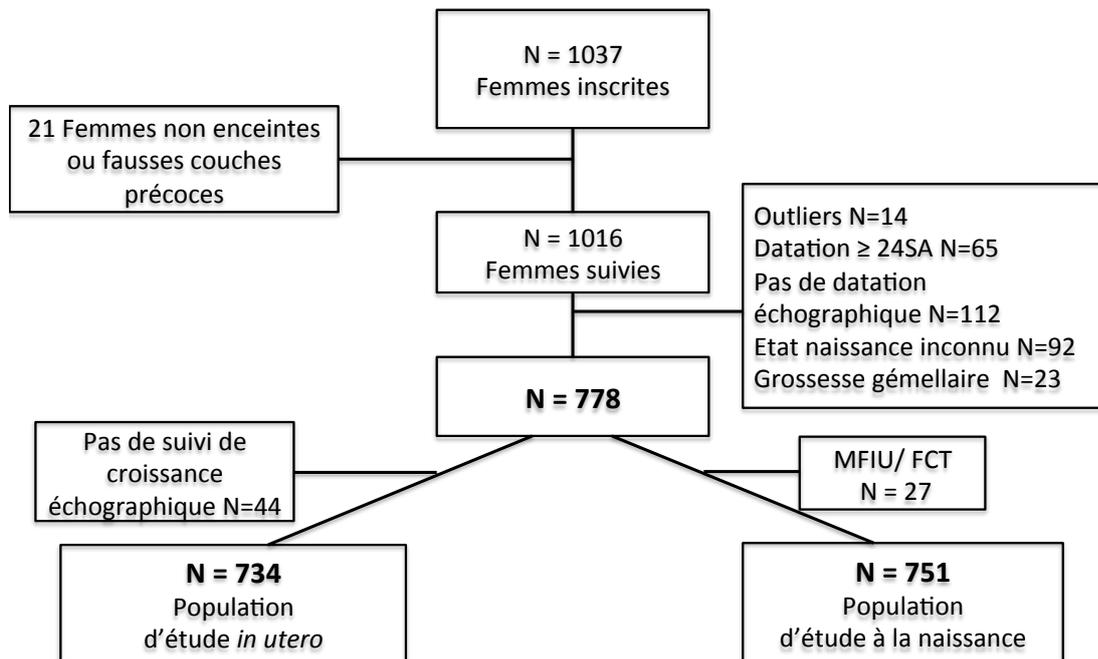


Figure 10 : Diagramme de flux

Outliers : Poids aberrants pour l'âge gestationnel
 MFIU : Mort Fœtale in utero
 FCT : Fausse couche tardive (accouchement avant 28 SA) avec enfant mort-né

Le tableau 1 représente les caractéristiques des femmes de la cohorte STOPPAM incluses dans notre étude. L'âge moyen des patientes était de 26 ans. Près de 40 % des femmes étaient des primi- ou secondigestes. L'âge gestationnel à l'inclusion était en moyenne de 16 SA + 6 jours. Au total, 8,1 % des patientes étaient en « insuffisance énergétique » (c'est à dire un IMC bas avant la grossesse (<18,5 kg/m²) et/ou un gain de poids pendant la grossesse insuffisant) et plus d'une femme sur quatre était anémiée à l'inclusion. Le taux de prématurité était de 6,3 %.

	Moyenne (IC95%)	n (%)
Caractéristiques maternelles		
Age (ans)	26,6 (26,1-27,0)	
Gestité		
Primigeste		133 (17,7)
Secondigeste		159 (21,2)
III-IVgeste		253 (33,7)
≥Vgeste		206 (27,4)
Niveau scolaire		
Aucun		424 (56,5)
Primaire partiel		162 (21,5)
Primaire complet / Etudes supérieures		165 (22,0)
Age gestationnel à l'inclusion (jours)	118 (116-120)	
Gain de poids moyen (kg/mois) *		
Gain de poids moyen <1kg/mois	1,2 (1,1-1,3)	292 (40,0)
Insuffisance énergétique **		60 (8,1)
Statut VIH		
Négatif		659 (87,7)
Positif		12 (1,6)
Inconnu		80 (10,7)
Nombre de consultations prénatales		
0		14 (1,9)
1		30 (4,0)
2		47 (6,3)
3-4		415 (55,3)
≥5		245 (32,5)
Nombre de doses de TPI[‡]		
0		14 (1,9)
1		39 (5,2)
2 ou 3		698 (92,9)
Au moins un épisode HTA pendant la grossesse		40 (5,3)
Anémie à l'inclusion (Hb<10g/dL)		199 (26,7)
Au moins un épisode anémique (Hb<10g/dL) pendant la grossesse		614 (59,2)
Au moins un épisode anémique grave (Hb<7g/dL) pendant la grossesse		15 (2,0)
Caractéristiques à l'accouchement / naissance		
Age gestationnel (jours)	278 (277-279)	
Durée de la grossesse (SA)		
<37		47 (6,3)
37-38+6		145 (19,3)
39-40+6		406 (54,1)
≥41		153 (20,3)
Sexe ratio (M/F)	1,05	
Poids de naissance (g)	3006,9 (2974,1-3039,8)	

* Gain de poids mensuel à partir de 16SA

** Insuffisance énergétique définie par un IMC avant grossesse $<18,5 \text{ kg/m}^2$ et/ou un gain de poids pendant la grossesse $<1\text{kg/mois}$

‡ TPI : traitement préventif intermittent

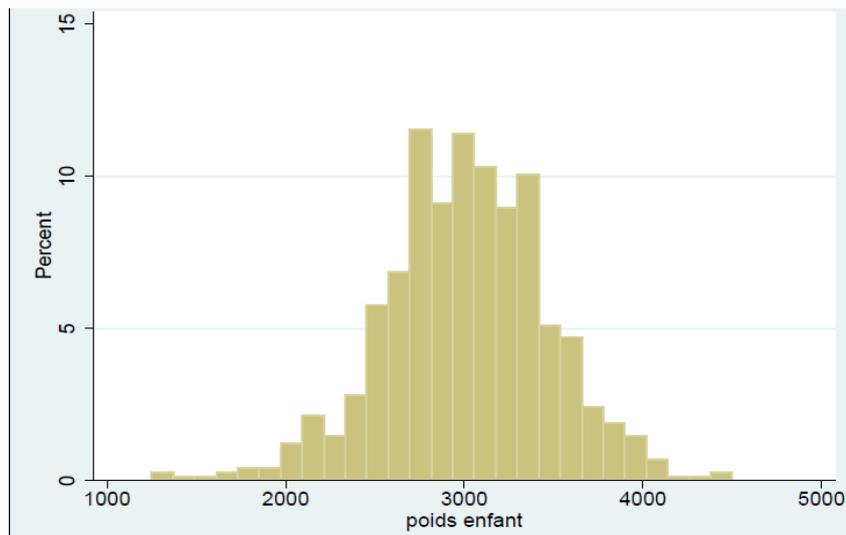
Tableau 1: Caractéristiques des femmes de la population d'étude

b) Description de la croissance

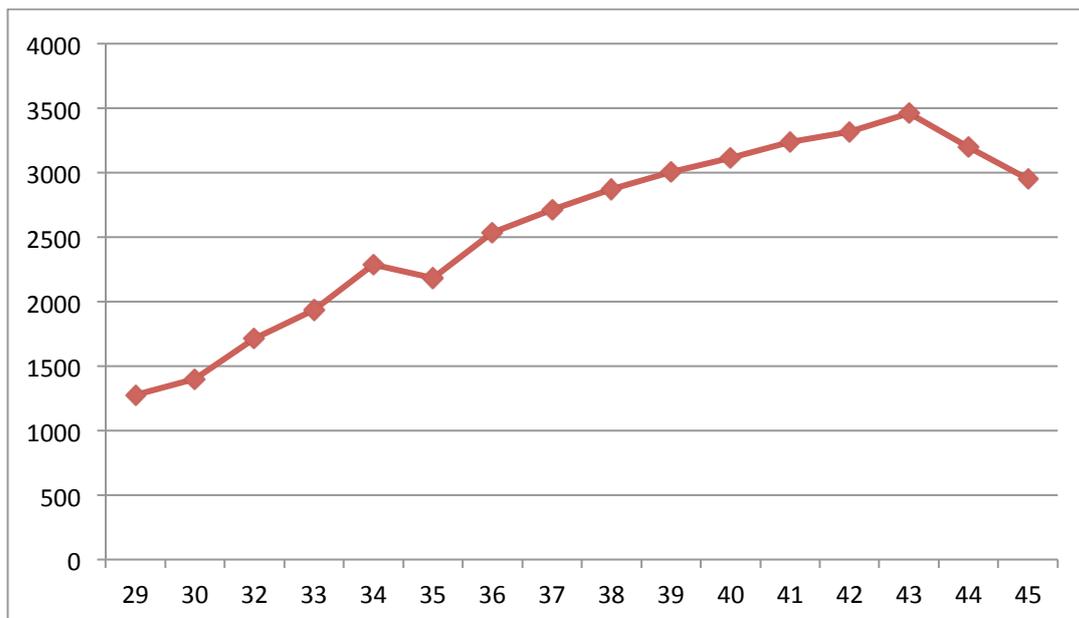
i. A la naissance

Le poids moyen de naissance des enfants de notre population était de 3007 g. Il variait, en moyenne, de 1300g à 29 SA à 3500g à terme.

D'après les courbes de référence de Schmiegelow *et al* (73) – utilisée pour évaluer la croissance dans ce travail – le taux de PPAG à la naissance dans notre population était de 13,8 % (102/738) et le z score moyen (déviation standard) était de - 0,35 (1,04).



Graphique 1 : Distribution des poids de naissance



Graphique 2 : Poids de naissance moyen par âge gestationnel (en semaines)

ii. In utero

Parmi les 778 femmes : 44 femmes n'ont pas eu d'autres échographies que celle de datation, 61 femmes ont eu une seule autre échographie (que celle de datation), 117 femmes ont fait deux échographies en plus de celle de datation, 540 femmes ont fait les trois échographies. L'échographie n° 2 a été réalisée à un terme médian de 26 SA + 3 jours, l'échographie n° 3 à 30 SA + 4 jours et l'échographie n°4 à 36 SA + 3 jours.

Le délai médian entre l'échographie 1 et 2 était de 63 jours, les délais entre les échographies 2 et 3, puis entre 3 et 4 étaient plus courts, 29 jours et 41 jours respectivement.

Echographie	Terme médian (jours)	IQ (jours)	Extrêmes (jours)
N°1	122	99-142	44 -167
N°2 (N=667)	185	182-189	164-240
N°3 (N=667)	214	212-220	191-274
N°4 (N=604)	255	252-258	237-285

Tableau 2 : Nombre, terme et délai entre les échographies

Les poids fœtaux par âge gestationnel sont présentés au sein du tableau 3. Le poids moyen estimé à 24 SA est de 850g, il est d'environ 3000g à terme.

Les analyses concernant les estimations de poids fœtal (tableau 4) ont montré une diminution globale des poids fœtaux au cours de la grossesse par rapport à notre courbe de référence : les z scores étaient positifs par rapport à la courbe de référence (il s'agit donc de poids supérieurs aux poids de référence pour l'âge gestationnel) et ont diminué progressivement entre les échographies 2 – 3 – 4 puis à la naissance. Les deltas de z scores étaient quant à eux négatifs (z scores de l'échographie i, inférieurs à ceux de l'échographie i-1).

Age gestationnel (SA)	Poids fœtal moyen	N
24	853	5
25	862	101
26	936	373
27	1247	115
28	1255	40
29	1394	74
30	1473	367
31	1872	131
32	1769	52
33	2254	28
34	2370	27
35	2635	111
36	3065	362
37	3251	85
38	2911	29
39	3158	14
40	2968	8

Tableau 3 : Poids fœtal par AG en semaines complètes

	Echographie 2	Echographie 3	Echographie 4
Z Score moyen (IC95%)	0,43 (0,33 ; 0,53)	0,32 (0,22 ; 0,42)	0,11 (0,02 ; 0,21)
	Echographie 2-3	Echographie 3-4	Echographie 4-Naissance
Δ Z Score moyen (IC95%)	-0,17 (-0,275 ; -0,074)	-0,23 (-0,32 ; -0,14)	-0,42 (-0,50 ; -0,34)

Tableau 4 : Etude des poids fœtaux_(Courbes de référence : Schmiegelow *et al.* (73)

c) Données de prévalence du paludisme

Au total, 42,3 % des femmes de la population ont présenté au moins une infection palustre pendant la grossesse, 17,8 % ont eu une infection avant 15SA et 9,8 % ont été infectés à la fois au 1^{er} et au 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre. Douze pour cent des femmes étaient infectées à l'accouchement.

	n (%)
Infection à l'inclusion	126 (16,8)
Nombre d'infections pendant la grossesse §	
0	433 (57,7)
1	193 (25,7)
≥2	125 (16,6)
≥1 infection(s) avant échographie n°2	186/667 (27,9)
≥1 infection(s) avant échographie n°3	217/667 (32,5)
≥1 infection(s) avant échographie n°4	222/604 (36,8)
≥1 infection(s) au cours du 1er trimestre	49/275 (17,8)
Moment de survenue du paludisme	
Pas d'infection	140 (50,9)
1er trimestre seulement	22 (8)
2nd ou 3ème trimestre seulement	86 (31,3)
1er et 2nd/3ème trimestre	27 (9,8)
Infection sur sang placentaire à l'accouchement	62/518 (12,0)
Infection sur sang périphérique à l'accouchement	66/555 (11,9)

§ Infections palustres diagnostiquées (par GE) en consultation prénatale, lors des consultations d'urgence et/ou à l'accouchement (sur sang périphérique)

* Infection(s) avant le 1^{er} trimestre : correspondent aux infections diagnostiquées avant 14+6SA; Infection(s) au cours du 2nd ou 3^{ème} trimestre : correspondent aux infections diagnostiquées après 15+0SA. Les infections ont été diagnostiquées à l'inclusion, en consultation prénatale, lors d'une consultation d'urgence ou à l'accouchement.

Tableau 5 : Données de prévalence du paludisme chez la femme enceinte (N=751)

2. Etude des facteurs associés à la croissance fœtale

a. Etude à partir des poids à la naissance

i. PPAG

Les facteurs associés, en analyse univariée, aux PPAG sont présentés dans le tableau n°6. Une infection palustre en cours de grossesse (OR = 1,37 [0,93 ; 2,01]) et la présence d'au moins 2 infections palustres (OR = 1,47 [0,88-2,46]) étaient associées à une plus grande probabilité de PPAG à la naissance, mais ces résultats étaient non significatifs.

Les primigestes avaient un risque significativement plus élevé de présenter un PPAG (OR = 2,77 [1,63-4,69]) par rapport aux III et IV^{ème} gestes. La prématurité (OR = 3,28 [1,70-6,32]), l'insuffisance énergétique (OR = 2,03 [1,10-3,73]) et l'anémie (OR = 1,88 [1,22 – 2,90]) étaient aussi des facteurs qui augmentaient significativement le risque de PPAG en analyse univariée.

L'analyse a ensuite été ajustée sur les facteurs suivants : âge maternel, gestité, scolarisation, nombre de consultations prénatales et sexe de l'enfant. Les variables retenues dans le modèle final ont été sélectionnées par procédure pas à pas descendante et les variables « au moins 1 infection palustre » et « insuffisance énergétique » ont été forcées dans le modèle. Les résultats de l'analyse multivariée sont présentés dans le tableau n°7.

Nous n'avons pas trouvé d'association significative entre « au moins une infection palustre » (OR = 1,13 [0,76-1,70]) ou « nombre d'infections palustres pendant la grossesse » et PPAG. La prématurité (OR = 3,21 [1,61-6,38]) et l'anémie (OR = 1,92 [1,22 – 3,03]) sont restés significativement liés au PPAG à la naissance (Tableau n° 7). La probabilité de survenue d'un PPAG était également augmentée en cas d'insuffisance énergétique, mais de façon marginalement significative (OR = 1,70 [0,91-3,20]).

	n (%)	OR (IC 95%)
Caractéristiques maternelles		
Age (ans)		
<20	37 (23,9)	1,68 (1,07-2,66)
21-30 (<i>Ref</i>)	65 (15,7)	1
31-35	8 (7,6)	0,44 (0,21-0,96)
≥36	13 (21,3)	1,46 (0,74-2,84)
Gestité		
Primigeste	38 (28,8)	2,77 (1,63-4,69)
Secondigeste	31 (19,6)	1,67 (0,97-2,87)
III-IVgeste (<i>Ref</i>)	32 (12,8)	1
≥Vgeste	22 (10,7)	0,82 (0,46-1,46)
Scolarisation		
Aucune	54 (12,9)	1
≥Primaire	69 (21,2)	1,82 (1,23-2,68)
Gain de poids moyen (kg/mois)		
≥1	56 (12,9)	1
<1	62 (21,3)	1,83 (1,23-2,72)
Insuffisance énergétique **		
Non	105 (15,5)	1
Oui	16 (27,1)	2,03 (1,10-3,73)
Statut VIH		
Négatif	109 (16,6)	1
Positif	1 (8,3)	0,45 (0,06-3,56)
Inconnu	13 (16,5)	0,99 (0,53-1,85)
Nombre de consultations prénatales		
0-2	17 (19,5)	1,06 (0,59-1,91)
3-4 (<i>Ref</i>)	77 (18,6)	1
≥5	29 (11,8)	0,59 (0,37-0,87)
≥ 1 anémie (Hb<10g/dL) pendant la grossesse		
Non	32 (11,4)	1
Oui	91 (19,5)	1,88 (1,22-2,90)
Durée de la grossesse (SA)		
<37	17 (37,0)	3,28 (1,70-6,32)
37-38+6	29 (20,0)	1,38 (0,86-2,28)
39-40+6 (<i>Ref</i>)	61 (15,2)	1
≥41	16 (10,5)	0,65 (0,36-1,17)
Nombre de doses de TPI		
0-1	9 (18,0)	1
≥2	114 (16,4)	0,89 (0,42-1,89)
Utilisation d'une moustiquaire à l'inclusion		
Non	93 (16,9)	1
Oui	30 (15,2)	0,88 (0,56-1,38)

≥ 1 infection palustre pendant la grossesse		
Non	63 (14,7)	1
Oui	60 (19,0)	1,37 (0,93-2,01)
Nombre d'infections palustres pendant la grossesse		
0	63 (14,7)	1
1	35 (18,2)	1,30 (0,83-2,04)
≥2	25 (20,2)	1,47 (0,88-2,46)
Caractéristiques de l'enfant		
Sexe		
Garçons	55 (14,4)	1
Filles	68 (18,7)	1,37 (0,93-2,01)

Tableau n° 6 : Facteurs associés au PPAG, Analyse univariée

OR : Odd's ratio

En gras, figurent les facteurs significativement associés au PPAG au seuil de 5%

	OR (IC 95%)	P value
≥ 1 anémie (Hb<10g/dL) pendant la grossesse		
Non	1	
Oui	1,92 (1,22-3,03)	0,005
Durée de la grossesse (SA)		
<37	3,21 (1,61-6,38)	
37-38+6	1,40 (0,38-1,22)	
39-40+6 (<i>Ref</i>)	1	0,001
≥41	0,68 (0,09-0,48)	
≥ 1 infection palustre pendant la grossesse		
Non	1	
Oui	1,13 (0,76-1,70)	0,55
Insuffisance énergétique		
Non	1	
Oui	1,70 (0,91-3,20)	0,09

Tableau n°7 : Facteurs associés au PPAG. Analyse multivariée par régression logistique (N=726)

Dans le tableau n° 8, sont présentés les résultats concernant le nombre et le moment de survenue d'une infection palustre. Il a été évalué en distinguant les infections survenues avant et après le 1^{er} trimestre (avant et après 15 SA). Un grand nombre de données concernant l'infection palustre avant 15SA étant absentes, ces résultats ont été obtenus en utilisant la méthode par imputation des données manquantes (cf. chapitre « *méthodes statistiques* »).

Nous n'avons pas trouvé d'association significative entre le moment de survenue de(s) infection(s) et le risque de PPAG à la naissance, toutefois les résultats allaient

dans le sens d'une augmentation du risque de PPAG en cas d'infection (OR variant de 0,91 à 1,58).

	OR (IC 95%)	P value
Age (ans)		
<20	0,88 (0,50-1,56)	
21-30 (<i>Ref</i>)	1	0,08
31-35	0,80 (0,33-1,91)	
≥36	2,55 (1,12-5,81)	
Gestité		
Primigeste	2,78 (1,42-5,45)	
Secondigeste	1,64 (0,88-3,03)	
III-IVgeste (<i>Ref</i>)	1	0,003
≥Vgeste	0,62 (0,31-1,25)	
≥ 1 anémie (Hb<10g/dL) pendant la grossesse		
Non	1	
Oui	1,70 (1,07-2,71)	0,02
Durée de la grossesse (SA)		
<37	3,47 (1,67-7,22)	
37-38+6	1,37 (0,81-2,32)	
39-40+6 (<i>Ref</i>)	1	0,001
≥41	0,63 (0,33-1,17)	
Moment de survenue du paludisme		
Pas d'infection (<i>Ref</i>)	1	0,67
1 ^{er} trimestre	0,91 (0,26-3,20)	
2 nd ou 3 ^{ème} trimestre	1,45 (0,63-3,35)	
1 ^{er} et 2 nd /3 ^{ème} trimestre	1,58 (0,61-4,09)	
Insuffisance énergétique		
Non	1	
Oui	1,61 (0,83-3,14)	0,16

Imputation par la méthode MICE « Multiple Imputation by Chain Equations » (van Buuren S, Boshuizen HC, Knook DL. Multiple imputation of missing blood pressure covariates in survival analysis. *Stat Med* 1999; 18: 681-94). Sélection finale des variables par procédure pas à pas descendante. Les variables « paludisme » et « insuffisance énergétique » ont été forcées dans le modèle. Les variables suivantes ont été exclues du modèle: nombre de consultations prénatales, niveau scolaire et sexe de l'enfant.

Tableau n° 8 : Facteurs associés au PPAG (<10^{ème} percentile). Analyse multivariée par régression logistique après imputation des données manquantes.

ii. Z score

Les facteurs associés à un z score du poids de naissance abaissé sont présentés en analyse univariée dans le tableau n°9. La référence utilisée dans cette analyse est la courbe de Schmiegelow (73).

La présence d'une infection palustre (z score = - 0,18), la primi- (z score = - 0,61) et secondigestité (z score = - 0,32), l'insuffisance énergétique (z score = - 0,48) et l'anémie (z score = - 0,18) étaient des facteurs associés significativement à un z score à la naissance diminué.

L'âge inférieur à 20 ans (z score = - 0,34), la prématurité (z score = - 0,49) et le sexe féminin étaient aussi des facteurs associés à une diminution des z scores à la naissance.

	Z-score	
	moyenne (IC 95%)	Coefficient (IC 95%)
Caractéristiques maternelles		
Age (ans)		
<20	-0,64 (-0,80 ; -0,48)	-0,34 (-0,53 ; -0,15)
21-30 (Ref)	-0,30 (-0,40 ; -0,21)	-
31-35	-0,20 (-0,39 ; -0,08)	0,11 (-0,12 ; 0,33)
≥36	-0,28 (-0,60 ; -0,04)	0,02 (-0,26 ; 0,30)
Gestité		
Primigeste	-0,79 (-0,98 ; -0,60)	-0,61 (-0,82 ; -0,40)
Secondigeste	-0,50 (-0,64 ; -0,37)	-0,32 (-0,52 ; -0,12)
III-IVgeste (Ref)	-0,18 (-0,31 ; -0,05)	-
≥Vgeste	-0,16 (-0,30 ; -0,02)	-0,02 (-0,17 ; 0,21)
≥Primaire	-0,44 (-0,56 ; -0,32)	-0,16 (-0,31 ; -0,004)
Insuffisance énergétique		
Non	-0,32 (-0,39 ; -0,24)	-
Oui	-0,80 (-1,10 ; -0,49)	-0,48 (-0,76 ; -0,20)
Nombre de consultations prénatales		
0-2	-0,56 (-0,83 ; -0,30)	-0,20 (-0,44 ; 0,04)
3-4 (Ref)	-0,37 (-0,47 ; -0,27)	-
≥5	-0,26 (-0,38 ; -0,13)	0,11 (-0,05 ; 0,27)
≥ 1 anémie (Hb<10g/dL) pendant la grossesse		
Non	-0,24 (-0,36 ; -0,12)	-
Oui	-0,42 (-0,52 ; -0,32)	-0,18 (-0,33 ; -0,03)
Durée de la grossesse (SA)		
<37	-0,81 (-1,24 ; -0,38)	-0,49 (-0,80 ; -0,17)
37-38+6	-0,44 (-0,63 ; -0,26)	-0,12 (-0,32 ; 0,07)
39-40+6 (Ref)	-0,32 (-0,42 ; -0,23)	-
≥41	-0,19 (-0,35 ; -0,04)	0,13 (-0,07 ; 0,32)
Nombre de doses de TPI		
0-1	-0,40 (-0,71 ; -0,08)	-
≥2	-0,35 (-0,43 ; -0,27)	0,05 (-0,26 ; 0,35)
Utilisation d'une moustiquaire à l'inclusion		
Non	-0,37 (-0,45 ; -0,28)	-
Oui	-0,31 (-0,46 ; -0,16)	0,06 (-0,11 ; 0,23)
≥ 1 infection palustre pendant la grossesse		
Non	-0,27 (-0,37 ; -0,18)	-
Oui	-0,46 (-0,57 ; -0,34)	-0,18 (-0,33 ; -0,03)
Nombre d'infections palustres pendant la grossesse		
0	-0,28 (-0,37 ; -0,18)	-
1	-0,39 (-0,54 ; -0,24)	-0,11 (-0,29 ; 0,07)
≥2	-0,56 (-0,76 ; -0,38)	-0,29 (-0,49 ; -0,08)
Caractéristiques de l'enfant		
Sexe		
Garçons	-0,28 (-0,38 ; -0,17)	-
Filles	-0,43 (-0,54 ; -0,32)	-0,15 (-0,30 ; -0,001)

§ MUAC : Mid-Upper Arm Circomference, renseigné pour 632/751 femmes.
NB : en gras, figurent les facteurs significatifs au seuil de 5%

Tableau n°9 : Facteurs associés au z score de poids de naissance pour l'âge gestationnel. Analyse univariée.

L'analyse des poids à la naissance en z score a ensuite été ajustée sur les facteurs suivants : âge maternel, scolarisation, anémie pendant la grossesse et sexe de l'enfant ; les résultats sont présentés dans le tableau n°10. Les variables ont été sélectionnées par une procédure pas à pas descendante. La variable « au moins 1 infection palustre » a été forcée dans le modèle.

La primi- et secondigestité (z score = - 0,56 [-0,77 ; -0,34] et - 0,27 [- 0,47 ; -0,07], respectivement), l'insuffisance énergétique (z score = - 0,38 [-0,65 ; -0,11]) et la prématurité (z score = -0,46 [- 0,77 ; -0,14]) sont restés des facteurs significativement liés à une diminution du z score en analyse multivariée. La survenue d'au moins une infection palustre était également associée à un z score à la naissance abaissé (z score = - 0,11 [- 0,26 ; 0,04]), mais de manière non significative (p= 0,14).

Nous avons trouvé des résultats comparables en utilisant la variable « nombre d'infections palustres pendant la grossesse » : aucune infection (référence), 1 infection (z score = - 0,08 [- 0,26 ; 0,09]), ≥ 2 infections (z score = - 0,16 (- 0,37 ; 0,05)).

Avec l'étude des z scores du poids à la naissance, l'effet du moment de survenue du paludisme a été évalué en distinguant les infections du 1er trimestre et celles survenues après le 1er trimestre. Ces résultats, obtenus par la méthode d'imputation des données manquantes (cf. chapitre *méthodes statistiques*), sont présentés dans le tableau n°11.

	Z-score	
	Coefficient (IC 95%)	P value
Caractéristiques maternelles		
Gestité		
Primigeste	-0,56 (-0,77 ; -0,34)	
Secondigeste	-0,27 (-0,47 ; -0,07)	
III-IVgeste (<i>Ref</i>)	-	<10 ⁻³
≥Vgeste	0,04 (-0,15 ; 0,23)	
Insuffisance énergétique		
Non	-	
Oui	-0,38 (-0,65 ; -0,11)	0,007
Durée de la grossesse (SA)		
<37	-0,46 (-0,77 ; -0,14)	
37-38+6	-0,11 (-0,30 ; 0,09)	
39-40+6 (<i>Ref</i>)	-	0,006
≥41	0,12 (-0,07 ; 0,32)	
≥ 1 infection palustre pendant la grossesse		
Non	-	
Oui	-0,11 (-0,26 ; 0,04)	0,14

Tableau n° 10 : Facteurs associés au z score de poids de naissance pour l'âge gestationnel. Analyse multivariée par régression linéaire (N=718).

	Z-score	
	Coefficient (IC 95%)	P value
Caractéristiques maternelles		
Gestité		
Primigeste	-0,56 (-0,79 ; -0,33)	
Secondigeste	-0,26 (-0,47 ; -0,05)	
III-IVgeste (<i>Ref</i>)	-	<10 ⁻³
≥Vgeste	0,03 (-0,16 ; 0,22)	
Insuffisance énergétique		
Non	-	
Oui	-0,36 (-0,64 ; -0,07)	0,01
Durée de la grossesse (SA)		
<37	-0,39 (-0,71 ; -0,07)	
37-38+6	-0,10 (-0,30 ; 0,10)	
39-40+6 (<i>Ref</i>)	-	0,03
≥41	0,12 (-0,07 ; 0,31)	
Moment de survenue du paludisme		
Pas d'infection (<i>Ref</i>)	-	0,17
1 ^{er} trimestre	-0,002 (-0,42 ; 0,42)	
2 nd ou 3 ^{ème} trimestre	0,004 (-0,28 ; 0,28)	
1 ^{er} et 2 nd /3 ^{ème} trimestre	-0,40 (-0,78 ; -0,01)	

*Imputation par la méthode MICE «Multiple Imputation by Chain Equations». Sélection finale des variables par procédure pas à pas descendante. Les variables « paludisme » et « insuffisance énergétique » ont été forcées dans le modèle. Les variables suivantes ont été exclues du modèle: nombre de consultations prénatales, niveau scolaire, anémie pendant la grossesse, âge maternel et sexe de l'enfant.

Tableau n°11 Facteurs associés au z score de poids de naissance pour l'âge gestationnel. Analyse multivariée par régression linéaire après imputation des données manquantes (N=751).

Nous avons montré que la survenue d'infections cumulées avant et après 15SA entraînait une diminution significative du z score à la naissance (-0,40 [-0,78 ; -0,01]).

b. Etude à partir des poids *in utero*

i. z score

Les facteurs associés au z score de poids fœtal / poids de naissance sont présentés dans le tableau n°12. Ces résultats sont présentés en analyse multivariée. Nous avons trouvé que les z scores diminuaient significativement au cours de la grossesse, notamment à partir de 36SA (- 0,27 à 36-37 SA+6 jours, - 0,70 à 38-39 SA+6 jours et

- 0,65 à ≥ 40 SA par rapport au z score établi à < 36 SA), et ce indépendamment des différents facteurs testés (paludisme, gestité et malnutrition maternelle notamment). Une diminution significative du z score de poids fœtal / poids de naissance a été retrouvé chez les primigestes (- 0,46 [- 0,69 ; - 0,23]) par rapport aux III-IV^{ème} gestes, chez les femmes en insuffisance énergétique (- 0,45 [- 0,76 ; - 0,14]) et chez les fœtus féminins (-0,13 [- 0,29 ; 0,03]), ce dernier résultat étant marginalement significatif.

Nous n'avons pas mis en évidence d'effet du paludisme, ancien ou récent, sur le z score de poids fœtal / poids de naissance.

Z-score poids fœtal		
	Coefficient (IC 95%)	P value
Gestité		
Primigeste	-0,46 (-0,69 ; -0,23)	
Secondigeste	-0,09 (-0,31 ; 0,12)	
III-IVgeste (Ref)	-	<10-3
\geq Vgeste	0,12 (-0,08 ; 0,32)	
Insuffisance énergétique		
Non	-	
Oui	-0,45 (-0,76 ; -0,14)	0,005
Age gestationnel lors de l'échographie (jours)		
< 215 (Ref)	-	<10-3
215-249	-0,13 (-0,27 ; 0,02)	
250-264	-0,27 (-0,39 ; -0,14)	
265-279	-0,70 (-0,85 ; -0,56)	
\geq 280	-0,65 (-0,79 ; -0,51)	
≥ 1 infection palustre récente (entre écho i-1 et i) §		
Non (Ref)	-	
Oui	-0,03 (-0,21 ; 0,14)	0,69
≥ 1 infection palustre ancienne (avant écho i-1) §§		
Non (Ref)	-	
Oui	0,04 (-0,09 ; 0,17)	0,58
Sexe de l'enfant		
Masculin (Ref)	-	
Féminin	-0,13 (-0,29 ; 0,03)	0,1
Constante **	0,52 (0,33 ; 0,70)	

* L'analyse a été réalisée grâce à un modèle mixte (N=623 individus/N=1673 observations) et ajustée sur les facteurs suivants : âge maternel, scolarisation, anémie avant chaque échographie, utilisation d'une moustiquaire à l'inclusion, nombre de consultations prénatales, nombre de doses

de TPI. Sélection des variables par une procédure pas à pas descendante. Les variables « paludisme » ont été forcées dans le modèle.

§ Infection(s) palustre(s) récente(s) : effet des infections survenues entre l'échographie i-1 et l'échographie i sur le z-score de poids fœtal à l'échographie i (ou z-score de poids à la naissance)

§§ Infection(s) palustre(s) ancienne(s) : effet des infections survenues avant l'échographie i-1 sur le z-score de poids fœtal à l'échographie i (ou z-score de poids à la naissance)

Tableau n° 12: Facteurs associés au z score de poids fœtal/poids de naissance. Courbe de référence établie par C. Schmiegelow (73). Analyse multivariée*.

ii. Δ z score

L'étude dynamique de la croissance fœtale a été évaluée par le Δ z score. Il s'agit de la différence de z scores entre deux échographies successives (z score de l'échographie i+1 – z score de l'échographie i ; cf. schéma *Matériels et Méthodes*). Les facteurs associés à une diminution des Δ z scores de poids fœtal / poids de naissance sont présentés dans le tableau n°13. Nous avons montré qu'une infection palustre ancienne (c'est à dire survenue avant l'échographie i-1) avait un effet significatif sur le Δ z score (échographie $_i$ – échographie $_{i-1}$) (- 0,23 [- 0,40 ; - 0,05], p = 0,01).

Δ Z-score poids fœtal		
	Coefficient (IC 95%)	P value
Gestité		
Primigeste	0,11 (-0,08 ; 0,30)	
Secondigeste	0,01 (-0,16 ; 0,19)	
III-IVgeste (Ref)	-	<10 ⁻³
≥Vgeste	0,06 (-0,10 ; 0,22)	
Insuffisance énergétique		
Non	-	
Oui	0,10 (-0,16 ; 0,36)	0,45
≥ 1 infection palustre récente (entre écho i-1 et i) §		
Non (Ref)	-	
Oui	-0,05 (-0,29 ; 0,18)	0,65
≥ 1 infection palustre ancienne (avant écho i-1) §§		
Non (Ref)	-	
Oui	-0,23 (-0,40 ; -0,05)	0,01

§ Infection(s) palustre(s) récente(s) : effet des infections survenues entre l'échographie i-1 et l'échographie i sur le delta z score de poids fœtal/poids de naissance défini à l'échographie i.

§§ Infection(s) palustre(s) ancienne(s) : effet des infections survenues avant l'échographie i-1 sur le delta z score de poids fœtal/poids de naissance défini à l'échographie i.

Tableau n°13 Facteurs associés au delta de z scores de poids fœtal/poids de naissance. Courbe de référence établie par C. Schmiegelow (Schmiegelow et al., PLoS ONE 2012). Analyse multivariée.

VI. DISCUSSION

Objectifs

L'objectif principal de cette étude était de mesurer l'effet du paludisme pendant la grossesse sur la croissance fœtale. Le nombre et le moment de survenue des infections semblent être déterminants sur les z scores des poids à la naissance, puisque l'on retrouve une diminution significative des z scores à la naissance en cas d'infections cumulées avant et après 15SA (-0,40 [-0,78 ; -0,01]). Sur l'étude des poids fœtaux, une infection ancienne (ayant lieu plusieurs semaines avant l'échographie) entraîne un delta z score négatif, qui est encore plus négatif en présence d'infection. Cela nous laisse supposer qu'une infection ancienne puisse être à l'origine d'une diminution du gain de poids fœtal et donc une cassure de la courbe de croissance. Ces résultats sont en accord avec la littérature. En effet, certaines études récentes ont montré un ralentissement de la croissance chez les femmes enceintes ayant présenté un paludisme gestationnel. Rijken *et al.* (43) ont montré qu'une infection palustre en première moitié de grossesse entraînait une diminution significative du diamètre bipariétal fœtal à 24SA. Schmiegelow *et al.* (88) ont montré une diminution des poids de naissance et un ralentissement de la croissance fœtale au 3^{ème} trimestre de la grossesse chez les femmes ayant eu une infection palustre. Dans ce contexte, notre objectif était d'analyser les poids à la naissance, et poids fœtaux mesurés *in utero*, issus de la base de données STOPPAM, et de tester l'influence d'une infection palustre maternelle sur ces valeurs.

La base de données STOPPAM, incluant 1037 femmes enceintes au Bénin, est une base de données unique en Afrique. Elle repose sur un suivi obstétrical calqué sur les schémas des pays industrialisés : une consultation prénatale mensuelle, 4 échographies obstétricales (1 de datation et 3 de morphologie et de croissance), des mesures de prévention antipalustre ainsi qu'une prise en charge adaptée aux situations d'urgence et à l'accouchement. La datation échographique (< 24 SA) est une donnée particulièrement rare en Afrique qui rend les études sur la croissance fœtale difficiles. Nous avons considéré que la date de 24 SA était acceptable pour dater la grossesse dans une population n'utilisant pas l'échographie de façon systématique, même si elle peut être considérée comme tardive dans les pays développés.

Description de la population

Les résultats de l'étude des poids à la naissance ont montré des poids plus bas en moyenne que ceux de la population de référence, originaire de Tanzanie (73). Le

poids moyen à la naissance dans notre population était de 3006 g [2974,1 ; 3039,8] (versus 3170 g [2040 ; 4510] pour la population de référence), avec un taux de PPAG à la naissance de 13,8%. Le z score moyen (écart type) des poids de naissance était de -0,35 (1,04). La courbe de référence utilisée dans le cadre de ce travail a été créée à partir d'une population de femmes à bas risque. Les femmes présentant des pathologies pouvant influencer la croissance fœtale (HTA, malnutrition, diabète gestationnel, anémie sévère, paludisme,...) ont donc été exclues. Cette courbe de référence est donc une courbe de croissance optimale. Le taux de PPAG (assez élevé), ainsi que le z score moyen des poids à la naissance retrouvés dans notre population (négatif), peuvent s'expliquer par le fait que notre population d'étude comprenait l'ensemble des grossesses, même pathologiques, cela ne paraît donc pas surprenant d'avoir des fœtus globalement plus petits. Ces résultats peuvent aussi être expliqués par l'existence, dans la population d'étude, d'autres facteurs influençant la croissance fœtale (autres parasitoses, par exemple) ou caractéristiques différents de celles de la population de référence (ethnie, facteurs nutritionnels...).

Résultats analytiques

La première partie de notre étude a porté sur l'évaluation des facteurs - notamment l'infection palustre - associés à une diminution des poids à la naissance pour l'âge gestationnel. Nous avons retrouvé des poids de naissance inférieurs à ceux de la population de référence, avec une probabilité augmentée de PPAG (OR = 1,13 [0,76-1,70]), ainsi qu'une diminution du z score moyen (-0,11 [-0,26 ; 0,04]) en cas d'infection palustre pendant la grossesse, mais ces résultats étaient statistiquement non significatifs après ajustement sur les autres facteurs influençant la croissance fœtale comme le statut nutritionnel maternel, la gestité et la durée de la grossesse. Ces effets sont borderline, néanmoins, malgré l'effort fait pour prendre en compte l'ensemble des facteurs influençant la croissance fœtale, certains facteurs de confusion résiduelle non pris en compte dans cette étude peuvent persister. Toutefois, ces résultats vont dans le même sens que ceux de Schmiegelow *et al.* en Tanzanie, qui ont montré une diminution du z score à la naissance de - 0,50 [-0,86 ; -0,13] chez les primi- et secondigestes en cas de paludisme pendant la grossesse (88). Au Malawi, Verhoeff *et al.* et Kalanda *et al.* ont également mis en évidence une augmentation du risque de PPAG - défini à partir de la courbe californienne de Williams (66) - (RR ajusté = 1,4 [1,0 – 1,9]) (7), et une diminution du z score du poids à la naissance (- 0,88 (ET 0,7) et -0,91 (ET 0,8), chez les garçons et les filles respectivement, en cas de

paludisme à l'accouchement (72). Dans leur article, De Beudrap *et al.* (42) ont montré une augmentation significative de la probabilité de « RCIU type vasculaire » (défini à partir d'une courbe de référence américaine) chez les femmes ayant présenté au moins deux infections palustres pendant la grossesse. Ces résultats sont concordants avec les nôtres. En effet, nous avons mis en évidence un effet borderline du nombre d'infections palustres sur le z score à la naissance (-0,16 [-0,37 ; 0,05]) chez les femmes ayant présenté au moins deux infections palustres versus celles n'ayant présenté aucune infection. Ce résultat a été confirmé par l'analyse des z scores à la naissance en fonction du moment de survenue des infections. Chez les femmes infectées à la fois au 1^{er} trimestre et au 2nd ou 3^{ème} trimestre, le z score de poids à la naissance était significativement diminué (-0,40 [-0,78 ; -0,01]).

C'est en raison des données récentes de la littérature, que l'effet du paludisme précoce, c'est à dire avant 15 SA, a été évalué. En effet, des études épidémiologiques ont montré un effet du paludisme au cours de la 1^{ère} moitié de la grossesse (9,10,11,43), et notamment au cours du 1^{er} trimestre (12), sur les poids à la naissance et sur la croissance fœtale (43). De plus, les études portant sur la physiopathologie de l'atteinte placentaire laissent à penser qu'un défaut d'invasion trophoblastique, présent en cas d'infection palustre, pourrait entraîner une altération de la croissance fœtale (11,12,24,26). Dans leur article, Valea *et al.* ont montré que les femmes infectées au 1^{er} trimestre étaient plus à risque de petit poids de naissance que les femmes non infectées pendant cette période (RR = 2,07 [1,30 – 3,27]) (12). Toutefois, le nombre d'infections palustres au cours de la grossesse, possiblement corrélé à la survenue d'une infection au cours du 1^{er} trimestre, n'avait pas été pris en compte dans cette analyse. Afin d'étudier l'effet du paludisme au cours du 1^{er} trimestre de grossesse, et afin de s'affranchir du fait que l'information manquait pour un pourcentage important de femmes, nous avons utilisé une méthode d'imputation multiple des données et renseigné l'information pour toutes les femmes de l'étude. Cette méthode permet de limiter le biais de sélection qui se produit lorsqu'on se limite aux femmes vues en consultation – et dépistées pour le paludisme – dès le 1^{er} trimestre de grossesse. Après imputation, nous avons montré un effet significatif du paludisme sur le z score de poids à la naissance chez les mères ayant été infectées aux deux périodes de la grossesse, c'est-à-dire avant 15 SA et au cours du 2nd ou 3^{ème} trimestre de la grossesse. Nous n'avons pas mis en évidence d'effet du paludisme en cas d'infection isolée au 1^{er} trimestre. Cela peut signifier que c'est soit l'effet cumulé d'une infection au 1^{er} trimestre et en milieu/fin de grossesse qui est délétère pour le

fœtus – une infection isolée au 1^{er} trimestre n'étant pas suffisante, soit que c'est l'effet cumulé de plusieurs infections en cours de grossesse – indépendamment de leur moment de survenue – qui est délétère.

La seconde partie de l'étude a porté sur l'évaluation de la croissance fœtale à partir de l'estimation des poids fœtaux *in utero*. Les poids fœtaux ont été calculés de manière « automatique » par les appareils d'échographie en utilisant la formule de Hadlock et les biométries fœtales mesurées (Diamètre BiPariétal – Périmètre Crânien – Périmètre Abdominal – Longueur du fémur). Pour cette partie de l'étude, l'écart des poids fœtaux par rapport à la courbe de référence utilisée a été exprimé en z score. Les z scores de poids fœtaux de notre population étaient positifs, signifiant que les poids fœtaux estimés étaient plus élevés que ceux de la population de référence. Ces résultats nous semblent surprenants dans la mesure où la population de référence inclut uniquement des femmes à bas risque (ie, exclusion des grossesses pathologiques), alors que notre population d'étude inclut des femmes tout venant. Toutefois, le z score de poids à la naissance était négatif. L'hypothèse envisageable est que la croissance globale de notre population s'est infléchi sur la fin de la grossesse, les femmes étant de plus en plus exposées aux différents facteurs influençant la croissance fœtale. Les échographies ayant été faites à des termes différents, et le risque d'avoir été infectée étant plus élevé lorsque l'échographie était faite tardivement, il nous a semblé nécessaire de tenir compte du terme pour l'étude des z scores de poids fœtaux. Ainsi, dans le modèle de régression, nous avons inclus une variable correspondant à l'âge gestationnel à chaque échographie, cette variable nous a ainsi permis de tester l'évolution des z scores de poids fœtal au cours de la grossesse. Dans le modèle multivarié, nous avons retrouvé une diminution significative du z score au cours de la grossesse, notamment à partir de 36SA (- 0,27 à 36-37SA+6 jours, - 0,70 à 38-39 SA+6 jours et -0,65 à \geq 40SA par rapport au z score établi à $<$ 31SA). Ces résultats ont été trouvés indépendamment de la survenue d'un paludisme, de la gestité et du statut nutritionnel de la femme, qui ont été pris en compte dans l'analyse. Pour expliquer cet infléchissement en fin de grossesse, la première hypothèse est l'action de facteurs résiduels non pris en compte dans l'analyse : comme la survenue d'une HTA, la présence d'autres infections (autres parasitoses, autres infections, ...). La 2^{ème} hypothèse possible est que la courbe de référence de Schmiegelow *et al* n'est pas adaptée à notre population en fin de la grossesse. Enfin, la dernière hypothèse envisageable est une possible erreur des

mesures échographiques en fin de grossesse, étant donné la difficulté de mesure des biométries fœtales après 36 SA. Néanmoins, cette dernière hypothèse paraît peu probable car la diminution du z score en fin de grossesse est confirmée par la présence d'un z score négatif à la naissance.

Concernant l'association entre paludisme et croissance fœtale, nous n'avons pas mis en évidence d'effet du paludisme, qu'il soit récent ou ancien, sur les z scores de poids fœtal. Pour l'analyse, nous avons utilisé un modèle mixte qui nous a permis de prendre en compte simultanément les z scores se rapportant à un même fœtus, et d'augmenter ainsi notre puissance statistique. Nous avons choisi d'étudier l'effet du paludisme selon le schéma suivant: effet d'une infection ancienne (survenue avant l'échographie i-1) et effet d'une infection récente (survenue entre l'échographie i-1 et l'échographie i). Ces deux variables (« paludisme récent » et « paludisme ancien ») ont été testées sur le z score de poids fœtal estimé à l'échographie i (cf schéma *matériels et méthodes*). Cette façon de procéder nous a semblé la plus à même d'explorer l'effet du paludisme de façon dynamique, sans présager de l'impact réversible, ou non, des infections sur la croissance – ce qui aurait été le cas si nous avions considéré que la femme était « infectée » dès la première infection et ce jusqu'à l'accouchement. A ce jour, il existe peu de données précisant le mode d'action du paludisme sur la croissance du fœtus/placenta. Il s'agit donc de résultats préliminaires, qui demandent à être confirmés.

Afin de s'affranchir des limites que peut avoir notre population de référence, et dans le but d'obtenir une évaluation dynamique de la croissance fœtale, nous avons également étudié le gain de poids fœtal (88, 93). Celui-ci a été défini par un calcul de Δ z scores correspondant à la différence de z scores entre deux échographies successives (échographies i et i+1). Comme dans l'analyse précédente, nous avons étudié l'effet que pourrait avoir une infection palustre ancienne et/ou récente sur le gain de poids fœtal. Pour cela, nous avons étudié le gain de poids fœtal entre l'échographie 3 et 4 et le gain de poids entre l'échographie 4 et la naissance. Le delta calculé entre l'échographie 4 et la naissance utilise un poids de naissance et une estimation de poids échographique. Cette méthode a déjà été utilisée par Schmiegelow *et al* (88). Néanmoins, elle aurait nécessité que l'on contrôle la concordance entre les poids fœtaux de l'échographie 4 et les poids de naissance, ce qui n'a pas été fait. L'autre point de discussion concernant cette méthode d'analyse est que si une infection palustre (récente ou ancienne) a un effet sur la croissance dès l'échographie i, cela peut masquer son effet sur le delta z scores entre les

échographies i et $i+1$, à moins que l'effet se prolonge jusqu'à l'échographie $i+1$ (i.e, diminution du z score entre les deux échographies). Toutefois, cette méthode nous a permis de mettre en évidence une diminution du Δz score (c'est à dire une cassure de la croissance) chez les femmes ayant présenté une infection palustre « ancienne » (-0,23 [-0,40 ; -0,05], $p = 0,01$), c'est-à-dire survenue environ 1 à 3 mois auparavant. A notre connaissance, la seule étude qui a évalué, de manière dynamique, l'effet du paludisme sur la croissance fœtale est l'étude de Schmiegelow *et al.* (88). Dans leur étude, Schmiegelow *et al.* ont montré que le gain de poids fœtal entre deux échographies (faites entre 30 et 36SA ou entre 36SA et la naissance) était significativement plus bas lorsque la femme avait présenté un paludisme avant 30SA ou 36SA, respectivement (OR variant de 2,48 à 2,72). Par ailleurs, ils ont montré – mais de manière purement descriptive – que le gain de poids fœtal (mesuré sous la forme de Δz scores) était diminué, dans les mêmes proportions, soit immédiatement après l'infection soit à distance de l'infection (i.e., infection survenue avant l'échographie $i-1$), comme le suggèrent nos résultats.

Résultats secondaires

Nous avons montré que la prématurité était statistiquement associée à une diminution des poids de naissance, que ce soit le risque de petit poids pour l'âge gestationnel augmenté (OR = 3,21 [1,61-6,38], $p = 0,001$) ou le z score de poids à la naissance diminué (- 0,46 [-0,77 ; -0,14], $p = 0,006$). Ces résultats viennent confirmer la littérature. En effet, il est maintenant acquis que les enfants qui naissent prématurés ou grand prématurés (que la prématurité soit induite ou non) présentent plus souvent des pathologies, telles que l'HTA dans les pays développés, entraînant la naissance d'enfant en PPAG (94,95,96).

Par ailleurs, d'autres facteurs jouent un rôle dans la croissance fœtale et peuvent également avoir un lien avec le paludisme, il était donc important de les prendre en compte dans nos analyses. Parmi ces facteurs, on retrouve l'anémie maternelle et l'insuffisance énergétique. Concernant l'anémie, principale conséquence maternelle du paludisme gestationnel (5), plusieurs études ont montré qu'elle pouvait être la cause de PPAG et de RCIU dans les pays en développement et particulièrement en Afrique (42,77,83). Nous avons choisi comme seuil d'anémie un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dL, plutôt que le seuil de 11g/dL recommandé par l'OMS pour lequel les femmes enceintes sont très souvent retrouvées anémiées sans répercussion évidente sur leur santé. En effet, 60 % des femmes africaines sont considérées

anémiées si l'on considère un taux de 11g/dL d'hémoglobine, et la plupart d'entre elles sont alors asymptomatiques (18, 35, 37). Ainsi, afin de choisir un seuil plus discriminant, nous avons défini l'anémie modérée pour un taux d'hémoglobine < 10g/dL. Nos résultats confirment ceux de la littérature avec une probabilité plus élevée de PPAG à la naissance (OR = 1,92 [1,22-3,03], p = 0,005) chez les femmes anémiées au cours de la grossesse.

Le statut nutritionnel de la femme avant/pendant grossesse a été approximé par la variable « insuffisance énergétique ». Les femmes ayant un IMC bas avant la grossesse (<18,5kg/m²) et/ou un gain de poids insuffisant au cours de leur grossesse (moins de 1kg / mois à partir de 16 SA) ont été considérées comme étant en insuffisance énergétique. Cet indicateur a été proposé par le Dr Martin-Prével épidémiologiste nutritionniste travaillant à l'IRD. Il repose sur le constat que, dans les pays en développement, la carence nutritionnelle avant grossesse et l'absence de gain de poids maternel minimal ont un effet sur la croissance fœtale (78,79,81). Il a permis de s'affranchir du fait que l'on ne connaissait pas le poids de la femme avant grossesse. Nos résultats appuient ceux de la littérature car nous avons trouvé que les femmes en insuffisance énergétique avaient des enfants avec des poids de naissance plus bas (z score = -0,38 [-0,65 ; -0,11]; p = 0,007) et un risque plus élevé de PPAG à la naissance (OR = 1,70 [0,91-3,20]; p = 0,09) que les femmes sans insuffisance énergétique.

Par ailleurs, nous avons montré que les primigestes avaient une probabilité augmentée d'avoir un enfant petit pour l'âge gestationnel à la naissance (OR = 2,78 [1,42-5,45], p = 0,003) et avaient des enfants de plus petit poids à la naissance (z score = -0,56 [-0,77 ; -0,34], p < 0,001) que les III et IV^{ème} gestes. Dans les pays développés, la primiparité (car c'est le paramètre parité qui est habituellement étudié et non la gestité), est retrouvée comme un facteur de risque de PPAG. D'après les dernières recommandations du Collège National Gynécologues Obstétriciens Français, la primiparité et la grande multiparité multiplient par deux le risque de PPAG (63). Les primigestes sont par ailleurs également reconnues comme plus à risque de développer des infections palustres symptomatiques (22,27,28), ce qui a pu contribuer à favoriser l'altération de la croissance fœtale (43). Néanmoins, l'estimation de l'effet de la gestité sur la croissance fœtale est probablement biaisée. En effet, l'HTA, qui joue un rôle majeur sur la croissance fœtale et notamment chez les primipares (62), n'a malheureusement pas pu être pris en compte dans notre analyse. En effet, très peu de femmes de notre population ont été diagnostiquées hypertendues (5,3%). Cette faible

proportion est possiblement due à des erreurs de mesure car les valeurs sont présentes dans le recueil de données mais notées comme normales. Dans la littérature, le taux d'HTA en Afrique varie entre 10 et 12 % et le taux de prééclampsie autour de 5% (97,98). Par ailleurs, parmi les 40 femmes dépistées hypertendues, 18 d'entre elles ne l'étaient qu'à une seule consultation - programmée ou d'urgence - mais ne l'étaient plus aux consultations ultérieures. Pour ces raisons, nous avons préféré ne pas prendre en compte cette variable dans les analyses, au risque de fausser l'interprétation des résultats, notamment ceux concernant la gestité. Enfin, il est possible que cela ait biaisé les associations mises en évidence entre paludisme et croissance fœtale, mais probablement de façon mineure dans la mesure où le lien entre paludisme et HTA fait encore l'objet de résultats contradictoires (97,99).

Méthodologie

- Choix de la courbe

Comme l'ont démontré Salomon *et al*, le choix de la courbe de référence de poids est important pour toute évaluation de la croissance fœtale (100). Ce choix est problématique en Afrique car la plupart des courbes de référence disponibles ont été établies dans les pays industrialisés (66), et celles développées en Afrique ont le plus souvent porté sur de petits effectifs et sont des courbes de poids à la naissance avec estimation non échographique de l'âge gestationnel (67, 72). En pratique clinique en Afrique, les médecins utilisent peu les biométries fœtales pour évaluer la croissance *in utero*. Le diagnostic de « RCIU » est posé à la naissance pour les enfants pesant moins de 2500 g à plus de 37 SA. Cela explique, en partie pourquoi les courbes de croissance sont peu nombreuses. Idéalement, la courbe de référence doit être une courbe de poids *in utero* et avoir été établie dans une population dont les caractéristiques (nutritionnelles, environnementales, ...) sont comparables à celles de la population d'étude, au risque de sous ou sur-estimer la proportion d'enfants petits pour l'âge gestationnel ou le z score de poids pour l'âge gestationnel. Il est aussi préférable que la courbe soit stratifiée sur le sexe. L'utilisation d'autres paramètres est plus discutable (origine ethnique, parité, niveau socio-économique...), car cela reviendrait à considérer ces facteurs comme constitutionnels alors qu'ils peuvent être parfois véritablement pathologiques (51). De plus, l'utilisation de courbes « multi paramètres » peut rapidement devenir compliquée, par exemple, donner des valeurs par sexe et parité demanderait l'utilisation de 4 courbes (fille/garçon x primipare/multipare).

Par ailleurs, l'OMS prône l'utilisation de courbes de référence universelles, partant du postulat que les variations inter-individuelles seraient plus liées à l'environnement dans lequel la femme enceinte et le fœtus évoluent que liées à un potentiel de croissance génétiquement déterminé. (101).

Ainsi, le débat sur le choix de la courbe (entre une courbe spécifique au pays et une courbe établie dans un autre pays) est encore ouvert. Ce choix dépend certainement de l'objectif à atteindre : décrire la distribution des poids de naissance d'une population ou diagnostiquer individuellement l'apparition d'un retard de croissance ou d'une macrosomie (51).

Ainsi, nous avons choisi d'utiliser comme référence une courbe de croissance non customisée, établie dans une population africaine, en Tanzanie, à partir d'une population de femmes à bas risque (i.e, grossesses pathologiques exclues). Le suivi des grossesses s'est fait de manière identique à celui de notre étude puisqu'il s'agit du versant tanzanien de la cohorte STOPPAM. Cette courbe a été choisie car elle présente plusieurs avantages : il s'agit d'une courbe établie sur des données de biométries fœtales (courbe de poids *in utero*), incluant des femmes aux caractéristiques proches de celles de notre population, publiée récemment, avec un nombre de données conséquent (2193 mesures / 593 fœtus), stratifiée sur le sexe et couvrant des termes allant de 24 à 42 SA. Cette courbe a été créée sur des grossesses à bas risque dans le but de concevoir un outil de dépistage des fœtus en RCIU (enfants avec infléchissement de la courbe de croissance ayant un risque de morbi-mortalité plus élevé). En effet, l'utilisation de ce type de courbe pourrait améliorer le dépistage des RCIU, l'objectif étant de repérer les enfants malades à risque périnatal (51,58,73). Néanmoins, ce type de courbe, de croissance optimale, est quelque peu éloigné de la réalité. Alors qu'une courbe de poids réalisée sur l'ensemble de la population (et n'incluant pas seulement les grossesses à bas risque), donne le poids moyen des fœtus et des nouveau-nés quel que soit leur état de santé, et peut ainsi constituer un meilleur indicateur de santé périnatale (51). L'objectif principal de notre étude n'était pas de calculer la prévalence du RCIU, mais de comparer la croissance dans des groupes de femmes exposées / non exposées à certains facteurs de risques. L'utilisation d'une courbe de poids optimal se justifie donc puisque les mesures de poids sont comparées entre elles et que les résultats dans un groupe de femmes sont donnés relativement à l'autre. De plus, en utilisant des courbes de poids optimales - plutôt que des courbes en population, le pourcentage de PPAG est plus élevé et la puissance statistique pour l'étude des facteurs influençant la croissance est meilleure.

Les estimations de poids fœtaux dans notre population d'étude et dans la population de référence ont été calculées à partir des mesures biométriques échographiques. Les mesures ont été faites par un seul échographiste, selon une technique de mesure comparable à celle utilisée en France. Pour le calcul des estimations de poids fœtaux, c'est la formule de Hadlock qui est utilisée. L'utilisation de cette formule en Afrique pourrait entraîner une surestimation des poids fœtaux, comme l'ont rapporté Mirghani *et al*, car cette formule n'est pas adaptée à la population africaine (102). En effet, la formule de Hadlock a été développée à partir d'échographies réalisées dans une population de femmes caucasiennes et fait l'hypothèse de proportions fixes entre les mesures biométriques d'une population à l'autre, quelle que soit l'origine ethnique. Diverses études ont trouvé un effet de l'ethnie sur les mesures biométriques du 3^{ème} trimestre de grossesse (102,103). A ce jour, il n'existe aucune formule établie spécifiquement pour la population africaine. Ainsi, en appliquant la formule de Hadlock, cela a pu conduire à biaiser l'estimation des poids fœtaux de notre population d'étude ainsi que ceux de la courbe de référence. Toutefois, dans leur étude, Schmiegelow *et al.* ont comparé les poids fœtaux estimés à la 4^{ème} échographie (via Hadlock) avec les poids de naissance observés à la naissance, et le taux d'erreur était faible.

- Définitions du retard de croissance

Dans notre étude, le retard de croissance a été défini à l'aide de plusieurs définitions :

Le PPAG (petit poids pour l'âge gestationnel), définition statistique qui classe les fœtus comme ayant un petit poids lorsque leur poids est inférieur au 10^{ème} percentile. Cela permet d'avoir une notion de « petit poids » pour une seule valeur à un temps t. La comparaison du taux de PPAG entre des groupes plus ou moins exposés à des facteurs de risque est peu discriminante puisqu'il s'agit d'un score binaire. Cette définition, largement utilisée par les pays anglo-saxons depuis de nombreuses années, a récemment été recommandée par le Collège National de Gynécologues Obstétriciens Français sous le terme de PAG (63).

Le z score : il s'agit du nombre de déviations standards écartées de la moyenne. Il permet de comparer une mesure avec la mesure attendue selon une référence. Les z scores sont de plus en plus utilisés et ont été désignés par l'OMS comme le système recommandé pour analyser les données biométriques d'une population à un terme donné (47). Un autre avantage des z scores est qu'un groupe de données peut être

exprimé en termes de z score moyen et de déviation standard, ce qui facilite les comparaisons entre les groupes en fonction de l'âge gestationnel (91,100). Néanmoins, comme pour le PPAG, le z score est un indicateur statique dans le temps car il s'agit de la comparaison d'une valeur à une référence à un temps donné.

Afin d'évaluer la croissance fœtale de façon dynamique, en utilisant plusieurs « mesures » de la croissance à des temps différents, nous avons également évalué la croissance selon le gain de poids fœtal au cours de la grossesse (88,93). Pour cela, nous avons défini le gain de poids fœtal par la différence de z scores entre deux échographies successives. Nous avons considéré qu'un delta z score négatif (qui correspond une diminution du gain de poids fœtal) traduisait une cassure de la courbe de croissance, qui peut être observée en cas de RCIU avec les notions de morbi-mortalité qu'il implique. De cette manière, on s'affranchit des limites que la courbe de référence peut avoir et le clinicien obtient l'information qu'il recherche, c'est à dire la mise en évidence des enfants de petits poids avec un infléchissement de la croissance, et donc à risque de morbi-mortalité augmentée.

- Qualités des échographies – interprétations des EPF

Le terme moyen de la 1^{ère} échographie était de 17 SA, ce qui est relativement précoce pour l'Afrique. Avant 14 SA la datation échographique a été faite sur la mesure de la LCC, ce qui est conforme aux RPC 2011 (48). Entre 14 et 24 SA, la datation a été faite sur la mesure du diamètre Bipariétal (BIP). A ce terme, les recommandations varient selon les auteurs entre le BIP et le périmètre crânien (PC) (48,50). Les mesures faites dans l'étude STOPPAM ont été faites selon ces méthodes. Les estimations de poids fœtaux ont été obtenues à l'aide de la formule de Hadlock, déjà implémentée dans l'échographe utilisé pour l'étude. Son utilisation dans une population africaine, et les biais que cela a pu générer, ont déjà été discutés précédemment. Toutes les échographies ont été réalisées par un seul échographiste, gynécologue-obstétricien. Le fait que toutes les échographies aient été faites par le même praticien assure une meilleure reproductibilité des mesures dans le temps pour une même femme et, ainsi, une évaluation plus juste de la croissance. En effet, la variabilité inter-opérateurs peut engendrer des biais de mesures. Ces biais (sous ou sur-estimation des mesures) peuvent également exister avec un seul opérateur. Toutefois, notre travail consistant avant tout à comparer les mesures faites par le même opérateur entre plusieurs groupes de femmes (infectées ou non par le paludisme, par exemple), cela limite le biais engendré par d'éventuelles erreurs de mesure.

Santé publique

Ce travail sur la croissance fœtale au Bénin a été élaboré dans le but d'améliorer la compréhension des mécanismes à l'origine de la survenue d'un petit poids de naissance en Afrique et plus généralement dans les pays en développement. En effet, d'après la conférence OMS de 1992, le PPN est le facteur de risque le plus important de décès de nouveau-nés (65). Chaque année, plus de 20 millions d'enfants naissent avec un petit poids de naissance et augmentent ainsi leur risque de morbidité et mortalité (65). Parmi ces enfants, on comptabilise 9 millions de décès, dont la très grande majorité survient en Afrique (65). Dans ces pays, le principal mécanisme de survenue d'un PPN serait une altération de la croissance *in utero* (enfants présentant un PPAG), et dans une moindre mesure la prématurité (7). Ces PPN sont parfois déterminés génétiquement, mais une grande majorité résulte d'un PPAG pathologique. Celui-ci est caractérisé par une insuffisance en nutriments et en oxygène qui va altérer la croissance des tissus et organes fœtaux (71). Un certain nombre de fœtus parmi les PPAG pathologiques vont présenter une souffrance *in utero* (caractérisés par la cassure de la courbe de croissance et le risque important de morbi-mortalité périnatale) et seront définis comme RCIU. Dans les pays en développement, le PPAG pathologique est souvent multifactoriel. De nombreuses études ont évalué les causes de PPAG pathologiques : l'infection par le paludisme (3,5,7,9,10,11,12,42,43,72,88), la malnutrition maternelle - tels qu'un IMC bas avant grossesse (105) et un gain de poids insuffisant pendant la grossesse (77-78) - ainsi que l'anémie maternelle sévère (78,82,83,42) sont des facteurs indépendamment associés à un PPAG dans ces pays. Notre objectif principal était l'évaluation de l'impact du paludisme sur la croissance fœtale afin d'avoir une meilleure compréhension du mode d'action de cette infection. En effet, ces connaissances permettent ensuite de pouvoir adopter les meilleures stratégies en terme de santé publique pour prévenir le paludisme (notamment pour envisager le calendrier d'administration du TPI, avancer la recherche sur le vaccin actuellement en cours,...) et par là, prévenir la morbi-mortalité périnatale en Afrique.

Une partie de l'étude a été réalisée grâce aux données de biométries fœtales collectées dans le cadre de l'étude STOPPAM. Au cours de cette étude, les femmes ont eu - pour une majorité d'entre elles - 4 échographies, ce qui ne reflète pas forcément la réalité en Afrique. En effet, actuellement la croissance fœtale n'est pas (ou très peu) évaluée *in utero*. Un nouveau-né est diagnostiqué « PPAG » s'il pèse moins de 2500g à la naissance et est né à terme, mais l'âge gestationnel est souvent

imprécis (car estimé le plus souvent à partir de la date des dernières règles et de la hauteur utérine) et aucune comparaison avec une courbe de référence n'est faite. Ainsi, notre étude portant sur la croissance fœtale évaluée à partir de données échographiques, peut paraître assez éloignée de la pratique clinique. Néanmoins, un changement des pratiques est en cours. En effet, l'échographie est de plus en plus utilisée dans les pays en développement (106). De plus, l'OMS développe actuellement, en partenariat avec l'Université d'Oxford, de nouveaux standards pour la croissance intra-utérine. Ces courbes sont établies dans 8 pays, auprès de populations - de femmes enceintes et de nouveau-nés – sélectionnées parmi les grossesses normales (101). Ces standards « de croissance optimale » ont pour but d'être applicables à tous les enfants, quelle que soit leur origine géographique ou ethnique.

L'arrivée de nouvelles courbes fœtales utilisables en Afrique et la pratique de l'échographie de plus en plus courante, peut laisser espérer que de nouvelles définitions, plus précises du petit poids de naissance en Afrique (et peut-être un dépistage des PPAG *in utero*) puissent être envisagées afin d'adapter au mieux la prise en charge périnatale.

VII. CONCLUSION

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'effet du paludisme sur la croissance fœtale au Bénin.

Nous avons mis en évidence une diminution des poids de naissance en cas d'infection avant et après 15SA (z score = -0,40 [-0,78 ; -0,01]). Dans l'étude des poids fœtaux, nous avons montré qu'une infection palustre survenue plusieurs semaines auparavant était associée à une diminution significative du gain de poids fœtal, que nous interprétons comme une cassure de la courbe de croissance (Δz scores = -0,23, $p=0,01$). *In utero*, la diminution globale des z scores à la naissance nous a permis de conclure à un infléchissement de la courbe de croissance pour l'ensemble de notre population. Cet infléchissement était plus marqué en fin de grossesse. Les facteurs de risque associés aux PPAG en Afrique ont été confirmés dans ce travail : la prématurité ($OR_a=3,21$; $p=0,001$), l'anémie maternelle ($OR_a=1,92$; $p=0,005$), l'insuffisance énergétique maternelle ($OR_a=1,70$; $p=0,09$) et la primigestité ($OR_a=2,78$; $p=0,003$).

Ces résultats évaluant l'effet du paludisme sur la croissance fœtale avaient un double objectif : d'une part, d'étayer les hypothèses quant à la physiopathologie du paludisme et ses effets sur le placenta, afin d'envisager les prises en charge prophylactiques et thérapeutiques les plus adaptées en terme de santé publique ; d'autre part, d'analyser des données échographiques de femmes enceintes béninoises et raisonner sur les courbes de croissance fœtales les plus adaptées à cette population, afin d'anticiper le développement de l'échographie en Afrique et l'arrivée des nouvelles courbes OMS qui pourraient faire modifier les pratiques cliniques anténatales.

Un nouveau suivi de cohorte impliquant 500 femmes enceintes va prochainement être mis en place au Bénin dans le but d'étudier plus en amont l'effet du paludisme sur la croissance fœtale. Les femmes seront recrutées – et suivies – avant conception, de manière à pouvoir dater la grossesse de façon précise, détecter les toutes premières infections palustres – notamment au moment de la placentation – et d'évaluer le statut nutritionnel de la femme avant et pendant grossesse. Une fois enceintes, les femmes bénéficieront d'un suivi parasitologique, clinique (HTA) et nutritionnel mensuel ainsi que d'un suivi échographique rapproché. Les questions qui ont été soulevées dans le cadre de ce travail aideront à la mise en place et à l'analyse des données générées par

ce nouveau programme, qui devrait contribuer à une meilleure compréhension des phénomènes liés au paludisme gestationnel.

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization, World malaria report. 2010, Geneva, Switzerland
2. Dellicour S., Tatem A, Guerra C *et al.* Quantifying the number of pregnancies at risk of malaria in 2007: a demographic study. PLoS Medicine Janv 2010 – Vol 7
3. Steketee, R., Nahlen, B., Menendez, C., *et al* The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. Am J Trop Med Hyg, 2001. 64(1-2 Suppl): p.28-35.
4. Steketee R, Wirima J, Hightower A *et al.* 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., 55(1), 1996, pp. 33-41
5. Menendez C., Ordi J. Ismail M. *et al* The Impact of Placental Malaria on Gestational Age and Birth Weight. The Journal of Infectious Diseases 2000;181:1740–5
6. Sullivan A, Nyirenda T, Cullinan T, *et al* Malaria Infection during Pregnancy: Intrauterine Growth Retardation and Preterm Delivery in Malawi. The Journal of Infectious Diseases 1999;179:1580–3
7. Verhoeff F., Brabin B, Buuren S. *et al.* An analysis of intra-uterine growth retardation in rural Malawi. European Journal of Clinical Nutrition (2001) 55, 682-689
8. Meuris S, Piko BB, Eerens P. *et al.* Gestational malaria: assessment of its consequences on fetal growth. Am J Trop Med Hyg May 1993 48:603-609
9. Huynh BT, Fievet N, Cot M. *et al.* Influence of the Timing of Malaria Infection during Pregnancy on Birth Weight and on Maternal Anemia in Benin. Am. J. Trop. Med. Hyg., 85(2), 2011, pp. 214–220
10. Cottrell G., Mary J Y, Barro D, Cot M. *et al.* The importance of the period of malarial infection during pregnancy on birth weight in tropical Africa. Am. J. Trop. Med. Hyg., 76(5), 2007, pp. 849–854
11. Griffin J, Landis S, Rogerson S. *et al.* Plasmodium falciparum parasitaemia in the first half of pregnancy, uterine and umbilical artery blood flow, and foetal growth: a longitudinal Doppler ultrasound study, Malaria Journal 2012, 11:319
12. Valea I, Tinto H, Drabo M. *et al.* An analysis of timing and frequency of malaria infection during pregnancy in relation to the risk of low birth weight, anaemia and perinatal mortality in Burkina Faso. Malaria Journal 2012, 11:71
13. Kyes S, Horrocks P., Newbold C. *et al* Antigenic variation at the infected red cell surface in malaria. Annu. Rev. Microbiol. 2001. 55:673–707
14. Ho M, White J. Molecular mechanisms of cytoadherence in malaria. Am J Physiol Cell Physiol 276:C1231-C1242, 1999
15. Looareesuwan, S., Phillips R.E., White, N.J., *et al* Quinine and severe falciparum malaria in late pregnancy. Lancet, 1985. 2(8445): p. 4-8.
16. Nosten F., Rogerson S., McGready R, Brabin B. *et al* Malaria in pregnancy and the endemicity spectrum: what can we learn? TRENDS in Parasitology.Vol.20-No.9-Sept 2004
17. McGready R., Rijken M., Nosten F. *et al* Adverse effects of falciparum and vivax malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy : a population-based study. Lancet Infect Dis 2012; 12: 388–96
18. Desai M., Nosten F., McGready R, Brabin B., Newman R, *et al.* Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. Lancet Infect Dis 2007; 7: 93–104
19. Diagne, N., Rogier, C., Cisse, B. *et al.* Incidence of clinical malaria in pregnant women exposed to intense perennial transmission. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1997. 91(2): p. 166-70

20. Le Bouteiller P., Tabiasco J. Immunologie de la grossesse : faits nouveaux. Médecine sciences, vol. 22, n° 8-9, 2006, p. 745-750
21. Coppela R., Brownb G., Nussenzweig V. *et al.* Adhesive proteins of the malaria parasite. Cur Opin Microbiology. Vol 1, Issue 4, Aug 1998, 472–481
22. Rogerson S., Hviid L., Duffy P., *et al.* Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity. Lancet Infect Dis 2007; 7: 105–17
23. Suguitan A, Cadigan T, Nguyen T., *et al.* Malaria-associated cytokine changes in the placenta of women with pre-term deliveries in yaounde, Cameroon. Am. J. Trop. Med. Hyg., 69(6), 2003, pp. 574–581
24. Umbers A., Aitken E , Rogerson S *et al.* Malaria in pregnancy: small babies, big problem. Trends in Parasitology April 2011, Vol. 27, No. 4
25. Avery J., Smith G., OwinoS., *et al.* Maternal Malaria Induces a Procoagulant and Antifibrinolytic State That Is Embryotoxic but Responsive to Anticoagulant Therapy. PLoS ONE. February 2012 .Vol7. Issue 2
26. Dorman E., Shulman C., Kingdom J. *et al.* Impaired uteroplacental blood flow in pregnancies complicated by falciparum malaria. Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 19: 165–170
27. Miller L., Baruch D., Marsh K. *et al.* The pathogenic basis of malaria. Nature, 2002. 415(6872): p. 673-9.
28. Fried M. and Duffy P., “Adherence of Plasmodium falciparum to chondroitin sulfate A in the human placenta,” Science 1996, vol. 272, no. 5267, pp. 1502–1504.
29. Maubert B, Cot M, Deloron P. *et al.* Development of antibodies against chondroitin sulfate A-adherent Plasmodium falciparum in pregnant women. Infect Immun 1999; 67: 5367–71.
30. Tsatsaris V., Fournier T, Evain Brion D. *et al.* Placenta humain EMC 2006.
31. Bayoumi N, Elhassan E, Elbashir M, *et al.* Cortisol, prolactin. Cytokines and the susceptibility of pregnant Sudanese women to Plasmodium falciparum malaria. Ann Trop Med Parasitol 2009; 103:111–7
32. International Congress of Endocrinology. SF endocrino.org. Mai 2012
33. Smitha J., Subramanianb G., Gamain B. *et al.* Classification of adhesive domains in the Plasmodium falciparum Erythrocyte Membrane Protein 1 family. Molecular and Biochemical Parasitology. October 2000, Vol 110, Issue 2 ; 293-310
34. World Health Organization, Iron deficiency anaemia, assessment, prevention, and control: a guide for programme managers. 2001, Geneva, Switzerland
35. Steer P. Maternal hemoglobin concentration and birth weight. Am J Clin Nutr 2000;71(suppl):1285S–7S
36. Desai M., Nosten F., McGready R., Brabin B., Newman R. *et al.* Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. Lancet Infect Dis 2007; 7: 93–104
37. Van den Broek N. Anaemia and micronutrient deficiencies. Br Med Bull. 2003;67:149-60.
38. Van eijk A., Ayisi J., Steketee R., Nahlen B. *et al.* Human immunodeficiency virus seropositivity and malaria as risk factors for third-trimester anemia in asymptomatic pregnant women in western kenya. Am. J. Trop. Med. Hyg., 65(5), 2001, pp. 623–630
39. Menendez C, Fleming F., Alonso L. Malaria-related anaemia. Parasitol Today. 2000 Nov;16(11):469-76
40. Van den Broek N and Letsky E. *et al.* Etiology of anemia in pregnancy in south Malawi. Am J Clin Nutr 2000;72 (suppl):247S–56S
41. Steketee, R.W., Malaria prevention in pregnancy: when will the prevention programme respond to the science. J Health Popul Nutr, 2002. 20(1): p. 1-3.

42. De Beudrap P, Turyakira E., McGready R. *et al.* Impact of malaria during pregnancy on pregnancy outcomes in a Ugandan prospective cohort with intensive malaria screening and prompt treatment. *Malaria Journal* 2013, 12:139
43. Rijken M., Nosten F., McGready R. *et al.* Ultrasound Evidence of Early Fetal Growth Restriction after Maternal Malaria Infection. *PLoS One* Feb 2012. 7(2): e31411
44. McGready R., Rijken M., Nosten F. Adverse effects of falciparum and vivax malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy : a population-based study
45. First international conference on fetal growth. 12 – 15 September 2012 Birmingham, UK
46. Hadlock F., Harrist, R. Martinez-Poyer J. In Utero Analysis of fetal growth : a sonographic weight standard. *Radiology* 1991 181:129-133
47. WHO. Physical status: the use and interpretation of biometry. Report of a WHO expert committee. WHO Technical Report Series n°854 Geneva: World Health Organization WHO, Geneva 1995.
48. Recommandations pour la pratique clinique. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2011;40:693-962.
49. Morin I., Platt R., Breart G., Kramer M. *et al.* Determinants and consequences of discrepancies in menstrual and ultrasonographic gestational age estimates. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. February 2005, Vol. 112, pp. 145–152
50. Gottlieb A., and Galan H., Nontraditional Sonographic Pearls in Estimating Gestational Age – Seminars in Perinatology. 2008 Jun;32(3):154-60.
51. Ego A., Blondel B., Zeitlin J. Courbes de poids à la naissance : une revue de la littérature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006 ; 35 (Cahier 1) : 749-761
52. Ego A. Zeitlin J. Goffinet F. Utilisation des courbes individualisées de croissance fœtale : intérêt pour la pratique et la recherche. Mises à jour en gynécologie obstétrique CNGOF 2011 p 63.
53. Marsal K, Persson PH, Larsen T, *et al.* Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. *Acta pædiatr* 1996 ; 85 : 843-8.
54. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, *et al.* Customised antenatal growth charts. *Lancet* 1992; 339: 283-287
55. Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M and Chang A. An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 168-174
56. Hutcheon J, Zhang X., Platt R., Kramer M. *et al* The case against customised birthweight standards. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2010 .25, 11–16
57. Hutcheon J., Zhang X, Kramer M., Platt R., *et al* Customised birthweight percentiles: does adjusting for maternal characteristics matter? *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2008 Oct;115(11):1397-404
58. Mikolajczyk R., Zhang J., Betran A., *et al* A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles. *Lancet* 2011; 377: 1855–61
59. Baschat A. Pathophysiology of fetal growth restriction: implications for diagnosis and surveillance. *Obstet Gynecol Surv.* 2004 Aug;59(8):617-27
60. A. Fournié O. Parant L. Connan *et al.* Hypotrophie, retard de croissance intra-utérin, souffrance fœtale chronique. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 5-076-E-10
61. Sheppard BL, Bonnar J. Uteroplacental hemostasis in intrauterine growth retardation. *Semin Thromb Hemost* 1989; 25: 443-446
62. Tsatsaris V., Fournier T., Winer N. Physiopathologie de la preeclampsia. *Ann Fr Anesth Reanim* (2010)

63. Retard de croissance intra utérin : Recommandations pour la pratique Clinique. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction (2013) 42, 1018-1025.
64. UNICEF: Botswana country statistics.[http://www.unicef.org/infobycountry/botswana_statistics.html].
65. World Health Organisation Low birth weight. Maternal health and safe motherhood programme. Geneva, 1992. WHO/MCH/92.2
66. Williams R., Creasy R., Cunningham G., 1982. *et al.* Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* 59:624–632.
67. Alihonou E., Ayivi B., Contribution à l'étude de la croissance intra-utérine au Bénin. *La Revue de Pédiatre* 1988 ; 7 : 347-353
68. Munjanja SP, Masona D, Masvikeni S. *et al* Fetal biparietal diameter and head circumference measurements: results of a longitudinal study in Zimbabwe. *Int J Gynaecol Obstet.* 1988 Apr;26(2):223-8
69. Munjanja SP, Masona D. Zimbabwean birthweight for gestation standards. *Cent Afr J Med.* 1990 Jun;36(6):144-7
70. Cissé R, Ouédraogo A, Tapsoba T, *et al.* Ultrasound foetal biometry in the town of Ouagadougou, Burkina Faso. Report of a cohort of 126 pregnant women. *J Radiol.* 2000 May;81(5):509-15
71. Landis S., Ananth C, Lokomba V. Ultrasound-derived fetal size nomogram for a sub-Saharan African population: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 379–386
72. Kalanda B. Van buuren S., Verhoeff F. Brabin J. Anthropometry of Malawian live births between 35 and 41 weeks of gestation. *Annals of Human Biology,* September–October 2005; 32(5): 639–649
73. Schmiegelow C., Scheike T., Oesterhol M. *et al.* Development of a fetal weight chart using serial trans-Abdominal ultrasound in an East African Population: A Longitudinal observational study. *PLOS ONE.* September 2012. Vol7.Issue 9
74. Ayangade SO, Okonofua FE. Normal growth of the fetal biparietal diameter in an African population. *Int J Gynaecol Obstet.* 1986 Feb;24(1):35-42.
75. Okupe RF, Coker OO, Gbajumo SA. Assessment of fetal biparietal diameter during normal pregnancy by ultrasound in Nigerian women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984 Jul;91(7):629-32.
76. Okonofua FE, Ayangade SO, Ajibulu OA. Ultrasound measurement of fetal abdominal circumference and the ratio of biparietal diameter to transverse abdominal diameter in a mixed Nigerian population. *Int J Gynaecol Obstet.* 1988 Aug;27(1):1-6.
77. Kramer M. Determinants of low birth weight : methodological assessment and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organisation* 1987 65 (5) 663-737
78. Andersson R, Bergström S. Maternal nutrition and socio-economic status as determinants of birthweight in chronically malnourished African women. *Trop Med Int Health.* 1997 Nov;2(11):1080-7.
79. Kramer M. Balanced protein/energy supplementation in pregnancy. *Cochrane Review* (1999) in *The Cochrane Library.*
80. International Low Birthweight Symposium and Workshop. 14-17 June 1999. Dhaka, Bangladesh
81. Ramakrishnan U. Nutrition and low birth weight: From research to practice. *Am J Clin Nutr.* 2004;79 (1): 17-21
82. Fricker J. Grossesse et nutrition : l'équilibre dès la conception. *Cholé-Doc.* 1998; 48 : 1-4
83. Ngwe TMJ, Otchudiongo TS, Kizonde K, *et al* Paludisme et grossesse : Anémie maternelle et paludisme congénital à l'accouchement à terme. *Elite Méd.* 2004 ; 4

:45-51

84. Schulman CE, Marshall T. Le paludisme pendant la grossesse : effets adverses sur les niveaux d'hémoglobine et le poids de naissance chez des primigestes et des multigestes. *Trop Med Ant Inter Health*. 2001 ; 6(10) : 5367-5371
85. Cot M, Brutus L, Pinell V. *et al.* Malaria prevention during pregnancy in unstable transmission areas: the highlands of Madagascar. *Trop Med Int Health*. 2002 Jul;7(7):565-72.
86. Brabin BJ, Ginny M, Sapau J. *et al.* Consequences of maternal anaemia on outcome of pregnancy in a malaria endemic area in Papua New Guinea. *Ann Trop Med Parasitol*. 1990 Feb;84(1):11-24.
87. Bergström S, Fernandes A, Schwabach J, *et al.* Materno-fetal transmission of pregnancy malaria: an immunoparasitological study on 202 parturients in Maputo. *Gynecol Obstet Invest*. 1993;35(2):103-7.
88. Schmiegelow C., Minja D. Oesterholt M. *et al.* Malaria and Fetal Growth Alterations in the 3rd Trimester of Pregnancy: A Longitudinal Ultrasound Study. *PLOS ONE*. January 2013. Vol8. Issue 1
89. Huynh BT. These de doctorat de l'universite pierre et marie curie. Paludisme pendant la grossesse en Afrique Subsaharienne : influence du calendrier d'administration du traitement preventif intermittent. Nov 2011
90. Platt R. Kramer M., Blondel B., Breart G. *et al.* Detecting and eliminating erroneous gestational ages : anormal mixture model. *Statist. Med*. 2001; 20:3491–3503
91. Salomon J., Duyme M., Althuser M. *et al.* French fetal biometry: reference equations and comparison with other charts. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 193–198
92. Van Buuren S, Boshuizen HC, Knook DL. *et al.* Multiple imputation of missing blood pressure covariates in survival analysis. *Stat Med* 1999; 18: 681-94
93. De Jong C., Francis A., Gardosi J. *et al.* Fetal growth rate and adverse perinatal events. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:86–89
94. Ancel PY, Marret S, Epipage Study Group. Are maternal hypertension and small-for-gestational age risk factors for severe intraventricular hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia? Results of the EPIPAGE cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Jul;193(1):178-84.
95. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. Volume 112, Issue Supplement s1, pages 1–3, March 2005
96. Zeitlin J, Ancel PY., Papiernik E. *et al.* The relationship between intrauterine growth restriction and pre- term delivery: an empirical approach using data from a European case-control study. *Br J Obstet Gynaecol*. 2000;107(6): 750 –75
97. Brabin B., Johnson P. Placental malaria and pre-eclampsia through the looking glass backwards? *Journal of Reproductive Immunology* February 2005. Volume 65, Issue 1, 1-15
98. Ndao, C.T. *et al.* Placenta malarial infection as a risk factors for hypertensive disorders during pregnancy in Africa: a case-control study in an urban area of Senegal, West Africa. *Am. J. Epidemiol* 2009 ; 170, 847–853
99. Muehlenbachs A, Fried M, Duffy PE. *et al.* Hypertension and maternal-fetal conflict during placental malaria. *PLoS Med*. 2006 Nov;3(11):e446.
100. Salomon L., Bernard JP., Ville Y. *et al.* The impact of choice of reference charts and equations on the assessment of fetal biometry. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 559–565
101. INTERGROWTH-21st. The international fetal and newborn growth consortium. University of Oxford

102. Mirghani HM, Weerasinghe S, Ezimokhai M, *et al.* Ultrasonic estimation of fetal weight at term: an evaluation of eight formulae. *J Obstet Gynaecol Res* 2005;31: 409–413
103. Bromley B., Frigoletto F., Harlow B., *et al.* Biometrics measurements in fetuses of different race and gender. *Ultrasound Obstet. Gynecol* 3.1993. 395-402
104. Blondel B. Kermarrec M. *et al.* Enquête périnatale 2010. Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. <http://www.sante.gouv.fr/enquete-nationale-perinatale-2010.html>
105. Neggers Y. and Goldenberg R. Some Thoughts on Body Mass Index, Micronutrient Intakes and Pregnancy Outcome. *The journal of nutrition* 2002. 1737-40
106. Rijken M., Nosten F., Mcgreedy R. Quality of ultrasound biometry obtained by local health workers in a refugee camp on the Thai–Burmese border. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 151–157

COURBES CREEES A PARTIR DE LA POPULATION D'ETUDE

1. Méthodologie

A partir des données d'estimations de poids fœtal faites lors des échographies, nous avons souhaité créer nos propres courbes de croissance. Ces résultats sont encore provisoires et méritent des approfondissements statistiques. Néanmoins, nous avons souhaité les faire apparaître en annexe de cette thèse, car ce travail de création de courbes a fait l'objet d'un long travail de réflexion, et de stratégie d'analyse. En effet, ces courbes étaient initialement prévues pour être les courbes de références de notre population d'étude. Dans un second temps, nous avons considéré qu'il était plus adéquat d'utiliser une courbe de poids déjà publiée, la courbe de Schmiegelow *et al.* nous paraissant la plus appropriée.

Pour la création de ces courbes, nous avons utilisé comme référence les courbes d'Hadlock, courbes établies en 1991 à partir d'une population de femmes enceintes blanches Nord américaines (46). La formule de calcul publiée est : Poids fœtal (g) = $\exp(0,578 + 0,332 \times AG - 0,00354 \times AG^2)$,

où « l'AG » se réfère à l'âge gestationnel en nombre exact de semaines d'aménorrhées (ex : 39SA + 5 jours = 39,7 SA). Hadlock *et al.* ont utilisé des mesures échographiques entre 10 et 41 SA sur 392 femmes enceintes vivant aux USA. Ils ont montré qu'il existait un coefficient de variation du poids fœtal autour du poids moyen qui restait constant quel que soit le terme de la grossesse. Grâce à cette information, les courbes de poids fœtal, en percentiles, ont pu être créées pour tous les âges gestationnels. Cette référence est largement utilisée et reconnue dans de nombreux pays développés depuis sa publication en 1991.

i. Courbes non customisées

Ces courbes ont été établies en s'inspirant de la méthode de Mikolajczyk *et al.* décrite dans un article publié dans le Lancet en 2011 (58). Cette méthode permet d'ajuster les courbes de croissance fœtale de Hadlock (46) à une population en particulier. L'article fait référence initialement à la méthode utilisée par Hadlock *et al.* pour créer les courbes de croissance *in utero* (Cf formule donnée plus haut). La méthode utilisée par Mikolajczyk consiste à établir, dans un premier temps, un poids moyen à terme (PMT) à partir d'un échantillon d'enfants nés à 40-40+6SA et appartenant à la population d'étude. Ce PMT est ensuite divisé par 3705g (i.e., le PMT à 40,5SA selon Hadlock) de manière à obtenir un ratio « poids estimé à terme

selon Hadlock/poids observé dans la population d'étude », qui est considéré constant quel que soit le terme. Le PMT pour chaque âge gestationnel peut alors être calculé. Le coefficient de variation du poids à 40SA permet ensuite de définir les percentiles pour l'ensemble des termes en partant du postulat que ce coefficient est constant quel que soit le terme (46).

Ainsi, à partir d'un poids de naissance moyen calculé pour les enfants de la cohorte STOPPAM nés entre 37 SA et 42 SA + 6 jours, les courbes de poids distinguées en fonction des sexes ont été créées. Tous les enfants nés entre 37 et 42+6 ont été inclus, sans exclusion des grossesses à risque – comme le recommande Gardosi (54,55). Le calcul des 50ème et 10ème percentiles a été fait séparément chez les garçons et chez les filles (ie, PMT selon le sexe), pour un âge gestationnel compris entre 24 et 42+6SA.

Poids moyen à terme garçons : 3128,70g (N=355)

Poids moyen à terme filles : 2977,94g (N=337)

Calcul du pourcentage de poids fœtal estimé par rapport au poids moyen à terme:

$$\% \text{estimé} = 299.1 - 31.85 * AG + 1.094 * AG^2 - 0.01055 * AG^3$$

Calcul du percentile 50 :

$$\text{percentile } 50 = \% \text{ estimé} * \text{PMT (où PMT est propre à la population d'étude)}$$

Calcul du percentile 10 :

$$\text{percentile } 10 = (1 - (1.28 * CV)) * \% \text{ estimé} * \text{PMT}$$

Le coefficient de variation (CV), qui correspond au rapport de l'écart type sur la moyenne du poids à la naissance, a été calculé chez les enfants nés entre 37 et 42+6 SA et a été pondéré en fonction des effectifs à chaque âge gestationnel.

ii. Courbes customisées selon la méthode Gardosi

A notre connaissance, aucune courbe customisée n'a déjà été établie pour une population africaine. A titre exploratoire, nous avons créé des courbes customisées à partir de notre population d'étude et défini le PPAG en utilisant ces courbes.

La création des courbes customisées a été faite selon les 3 étapes décrites ci-dessous :

- ETAPE 1 : estimation de l'effet des facteurs suivants « gestité, sexe, âge gestationnel, poids de la mère avant grossesse et taille de la mère » sur le poids de naissance des enfants nés à 37-42+6SA
- ETAPE 2 : application des coefficients obtenus par le modèle de régression pour estimer le poids optimal à terme pour chaque enfant
- ETAPE 3 : estimation des 50ème et 10ème percentiles des poids fœtaux à partir du poids optimal à terme.

○ ETAPE 1 :

Tous les enfants nés entre 37-42+6SA ont été inclus à cette étape. Pour estimer l'effet « propre » de chacun des facteurs sur le poids de naissance à terme, nous avons utilisé un modèle de régression linéaire multiple. Les facteurs suivants ont été inclus dans le modèle de régression :

- La gestité (plutôt que la parité qui est le facteur utilisé par Gardosi), car cette variable était sujette à moins de données manquantes. Nous avons vérifié que les coefficients de régression (quantifiant l'effet de chaque facteur sur le poids de naissance) obtenus avec la gestité et la parité étaient du même ordre de grandeur.
- L'âge gestationnel à la naissance exprimé en jours. L'AG a été centré sur 280 jours.
- Le poids, correspondant au poids de la femme mesuré (ou estimé) à 16SA, et que l'on a supposé être une approximation de son poids avant grossesse. Si la femme avait été incluse après 16SA, nous avons calculé le poids qu'elle aurait dû faire à 16SA en fonction de son gain de poids moyen mensuel à partir de son inclusion dans la cohorte. Afin de faciliter les calculs, nous avons fait l'hypothèse que le gain de poids mensuel mesuré – et ce, quelle que soit la période de suivi pendant la grossesse (e.g., poids mesuré chaque mois entre 18 et 40SA ou entre 24 et 36SA) – pouvait s'appliquer au début de la grossesse. Le poids de la mère à 16SA a ensuite été centré sur le poids moyen des femmes dont les enfants étaient nés entre 37 et 42+6SA.
- La taille de la mère centrée sur la taille moyenne des mères dont les enfants étaient nés entre 37-42+6SA.
- Le tabac n'a pas été pris en compte car peu de femmes fument au Bénin et cette information n'était pas disponible pour toutes les femmes.
- L'ethnie n'a pas été prise en compte car même si l'information était disponible, il s'agit d'un facteur discuté dans l'approche customisée et certaines

ethnies listées dans le cadre de notre étude ne correspondent probablement pas à des groupes distincts

- Le sexe de l'enfant

○ ETAPE 2 :

Les résultats du modèle de régression ont été appliqués et le poids optimal à terme (ie, à 40SA) de chaque enfant a été calculé en fonction de son sexe et des caractéristiques de sa mère (gestité, poids et taille).

○ ETAPE 3 :

Les 50ème et 10ème percentiles des poids fœtaux entre 24 et 42+6SA ont été calculés en suivant la même procédure que dans l'approche non customisée.

Calcul du pourcentage de poids fœtal estimé par rapport au poids optimal à terme (POT):

$$\% \text{estimé} = 299.1 - 31.85 * AG + 1.094 * AG2 - 0.01055 * AG3$$

Calcul du percentile 50 :

$$\text{percentile 50} = \% \text{ estimé} * \text{POT (où POT est propre à l'enfant)}$$

Calcul du percentile 10 :

$$\text{percentile 10} = (1 - (1.28 * CV)) * \% \text{ estimé} * \text{POT}$$

2. Résultats

a. Courbes non customisées

A partir des poids à la naissance des garçons et des filles nés entre 37-42+6SA dans notre population, les poids moyens à terme ont été calculés. Le poids moyen à terme chez les garçons était de 3128,70g (N=355), celui des filles était de 2977,94g (N=337).

Le coefficient de variation (CV) chez les enfants nés entre 37 et 42+6SA, tous sexes confondus, a été pondéré en fonction de la taille de l'échantillon aux différents âges gestationnels, car les coefficients de variations retrouvés étaient différents selon l'âge gestationnel. Le CV pondéré était de 12,52%.

Le taux de PPAG (c'est-à-dire, le pourcentage de poids à la naissance inférieur au 10^{ème} percentile) établi à partir des deux courbes sexe-spécifique non customisées était de 7,1 %. Les résultats des percentiles obtenus à partir des courbes non

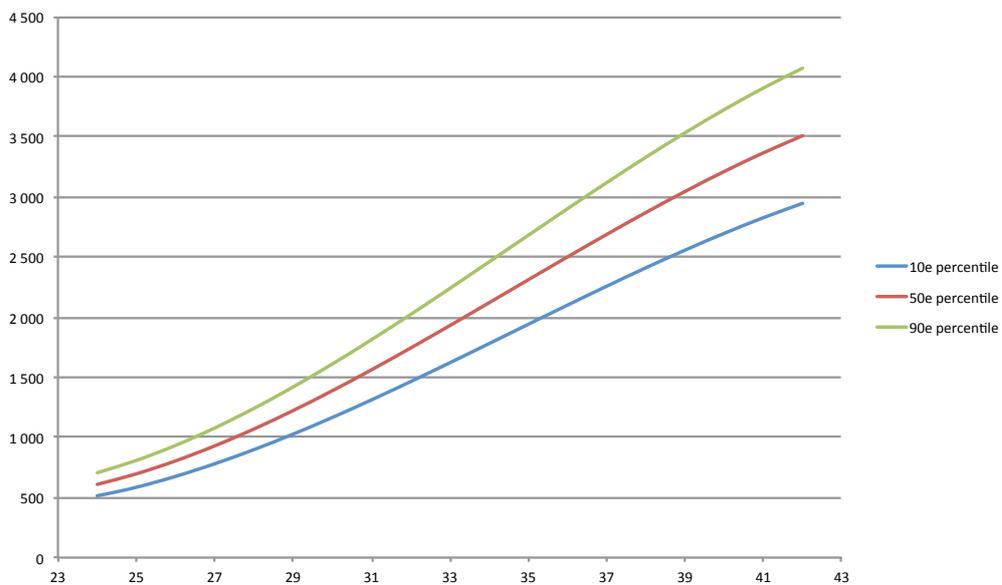
customisées sont présentés dans les tableaux 14 et 15. Les courbes non customisées sont présentées au sein des graphiques 3 et 4.

AG (SA)	10e percentile	50e percentile	90e percentile
24	511	609	706
25	585	697	808
26	676	804	933
27	781	929	1 078
28	898	1 070	1 241
29	1 027	1 224	1 420
30	1 166	1 388	1 611
31	1 312	1 563	1 813
32	1 465	1 744	2 024
33	1 621	1 931	2 240
34	1 781	2 121	2 460
35	1 941	2 312	2 682
36	2 101	2 502	2 902
37	2 258	2 689	3 120
38	2 411	2 871	3 331
39	2 558	3 046	3 534
40	2 698	3 213	3 727
41	2 828	3 368	3 907
42	2 948	3 510	4 072

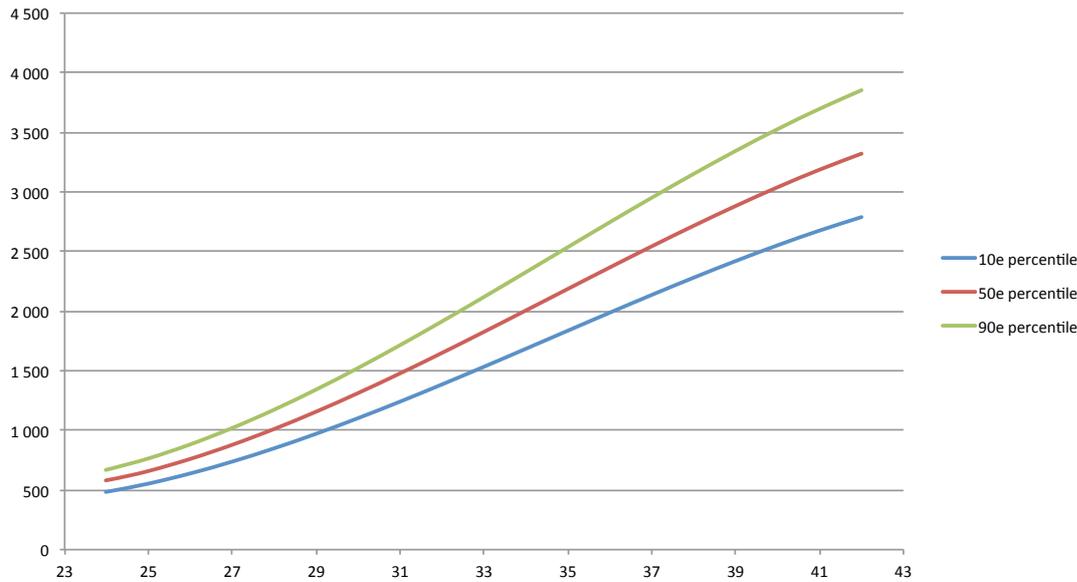
Tableau 14 : Percentiles des poids *in utero* par âge gestationnel chez les garçons (approche non customisée)

AG (SA)	10e percentile	50e percentile	90e percentile
24	484	576	668
25	554	659	765
26	639	761	883
27	739	880	1 020
28	850	1 012	1 175
29	972	1 158	1 343
30	1 103	1 314	1 524
31	1 242	1 479	1 716
32	1 386	1 650	1 915
33	1 534	1 827	2 120
34	1 685	2 007	2 328
35	1 837	2 187	2 538
36	1 988	2 367	2 746
37	2 137	2 544	2 952
38	2 281	2 717	3 152
39	2 421	2 882	3 344
40	2 553	3 040	3 527
41	2 676	3 187	3 697
42	2 789	3 321	3 853

Tableau 15 : Percentiles des poids *in utero* par âge gestationnel chez les filles (approche non customisée)



Graphique n° 3 : Courbe de poids *in utero* pour les garçons, approche non customisée



Graphique n° 4 : Courbe de poids *in utero* pour les filles, approche non customisée

b. Courbes customisées

L'effet des facteurs suivants « gestité, sexe, âge gestationnel, poids et taille de la mère » sur le poids de naissance des enfants nés entre 37 et 42 SA + 6j a été testé à l'aide d'un modèle de régression linéaire. L'équation, issue de ce modèle, permettant d'exprimer le poids optimal attendu en grammes chez un nouveau-né à 40 semaines d'aménorrhée était la suivante :

$$\text{Poids optimal} = 3033.27 - 124.82 (\text{si fille}) + 8.75 (\text{poids maternel}) - 0.25 * (\text{poids maternel})^2 + 0.003 * (\text{poids maternel})^3 + 5.20 * (\text{taille maternelle}) - 0.06 * (\text{taille maternelle})^2 - 0.02 * (\text{taille maternelle})^3 + 80.34 (\text{si } 2^{\text{ème}} \text{geste}) + 139.39 (\text{si } 3^{\text{ème}} \text{geste}) + 188.99 (\text{si } 4^{\text{ème}} \text{geste}) + 178.22 (\text{si } 5^{\text{ème}} \text{geste et plus})$$

Le calcul des 50^{ème} et 10^{ème} percentiles a été obtenu à l'aide de la même méthode que pour les percentiles des courbes non customisées. Le taux de PPAG retrouvé à partir de la méthode du calcul du poids fœtal optimal était de 6,3 %.

3. Discussion

L'étude de la croissance fœtale nous a conduit à rechercher la courbe de croissance de référence la plus adaptée à notre population, afin d'étudier les facteurs influençant la croissance fœtale de la façon la plus correcte. A la suite d'une revue de la littérature

sur les courbes de référence disponibles en Afrique, nous avons souhaité, à titre exploratoire, créer nos propres courbes de croissance à partir des données STOPPAM, avec comme objectif d'étayer notre réflexion sur les courbes de croissance fœtale utilisables en Afrique. Nous attirons l'attention sur le fait que ces courbes ont été établies à visée intellectuelle uniquement, et que les utiliser pour la clinique nécessiterait des « affinements statistiques ».

Pour l'étude du poids de naissance, seule la variable PPAG (i.e., poids inférieur au 10^{ème} percentile) a été créée d'après nos courbes : le taux de PPAG était de 7,1 % d'après nos courbes non customisées et de 6,3 % d'après nos courbes customisées. Ces taux sont plus bas que ceux obtenus en utilisant la courbe de référence de Schmiegelow *et al.* (13,8%). Comme expliqué à plusieurs reprises, cette courbe de poids a été établie à partir d'une population de grossesses à bas risque alors que nos courbes – non customisées et customisées – ont été établies à partir d'une population tout venant, il était donc attendu de retrouver un taux plus faible de PPAG avec nos courbes. D'une manière générale, les taux de PPAG retrouvés à partir de nos courbes sont assez bas par rapport à ceux retrouvés dans la littérature. Dans l'article de Schmiegelow *et al.*, le taux de PPAG était de 28,8 % (d'après les courbes de Hadlock), 22% (d'après les courbes de Landis *et al.* (71), 15,2 % selon Mikolajczyk *et al.* - Hadlock modifié (58) et 10,8 % en utilisant leurs propres courbes. Dans son article, Mikolajczyk a ré-analysé les données provenant d'un grand nombre d'études menées dans les pays en développement en appliquant la formule de Hadlock modifiée et a retrouvé des taux de PPAG qui variaient entre 14% et 42 % (58). Peu de données proviennent spécifiquement de pays africains et sont, dans tous les cas, peu comparables aux nôtres dans la mesure où la courbe de référence utilisée a le plus souvent été établie dans les pays développés. Dans toutes ces études, le taux de PPAG était très supérieur à ceux retrouvés dans cette partie de l'étude.

Le taux de PPAG obtenu en utilisant les courbes customisées a été calculé en prenant en compte des caractéristiques maternelles et leurs effets sur le poids à la naissance. Comme le recommande Gardosi, ces effets ont été estimés chez des enfants issus de grossesses tout venant (i.e., normales et pathologiques) menées à terme. Les coefficients associés aux caractéristiques maternelles testées (Cf page 40) étaient du même ordre de grandeur que ceux retrouvés dans l'Enquête Périnatale Française en 2010 (104), en dehors de ceux associés à la gestité/parité.

RESUME EN ANGLAIS

Context: Pregnancy-associated-malaria (PAM) is associated with an increased risk of low birth weight, but very few studies have specifically evaluated its impact on fetal growth in Africa.

Objectives: Our main objective was to evaluate the effect of PAM on fetal growth in Benin using data from a large and longitudinal cohort study (the STOPPAM cohort), which is at this time a unique resource providing highly-detailed health-related information on the pregnancies of more than 1000 women in sub-Saharan Africa.

Methods: the present analysis included 774 pregnant women, who were screened for malaria every month during pregnancy and had 4 ultrasound scans at 20, 26, 30 and 36 weeks of gestation in average. First, the effect of malaria (at least one infection during pregnancy and the number/timing of infections during pregnancy) on birth weight for gestational age was assessed. Then, the effect of malaria on both fetal and birth weights was evaluated. All weights were converted into z-scores and, for the second analysis, into Δ z-scores (i.e., changes in z scores between two scans), using Tanzanian sex-specific charts as reference. All analyses were adjusted for potential confounding factors such as maternal undernutrition, maternal anemia and gravidity.

Results: More than 40% of women had at least one malarial infection during pregnancy. Overall, fetal weight z-scores decreased from the 3rd trimester of pregnancy. Significantly higher decreases in z-scores were observed in women infected with malaria several weeks before compared to non infected women during the same period (Δ z scores = -0,23 ; p=0,01). Newborns from mothers infected with malaria both before and after 15 weeks of gestation had significantly lower birth weight z-scores than newborns from uninfected women (-0,40 [-0,78; -0,01]). Factors significantly associated with small-weight-for-gestational age (SGA) was prematurity (OR=3,21; p=0,001), maternal anemia (OR=1,92; p=0,005), maternal undernutrition (OR=1,70; p=0,09) and primigravidity (OR=2,78; p=0,003).

Conclusion: We confirmed the effect of malaria on SGA in Africa using both fetal and birth weights. The independent effects of the number versus the timing of malaria infections during pregnancy need to be clarified.

Contexte : Le paludisme gestationnel (PG) est associé à une diminution du poids de naissance, mais l'évaluation des altérations de la croissance *in utero* a rarement été réalisée. L'objectif principal était d'évaluer l'effet du PG sur la croissance fœtale au Bénin, au sein d'une population de femmes enceintes ayant bénéficié d'un suivi unique en Afrique (Cohorte STOPPAM).

Méthodes : 774 femmes enceintes ont été suivies sur un plan clinique, échographique (avec datation < 24 semaines d'aménorrhée (SA)) et parasitologique (dépistage du paludisme par goutte épaisse tous les mois jusqu'à l'accouchement). L'impact du paludisme sur la croissance a été évalué d'après les poids à la naissance et les poids fœtaux - estimés lors des 3 échographies de suivi - rapportés à l'âge gestationnel. Les poids ont été exprimés sous la forme de z scores ou Δ z scores (gain de poids fœtal entre deux échographies), en utilisant comme référence des courbes tanzaniennes (Schmiegelow 2012). Les analyses ont été ajustées sur les autres facteurs influençant la croissance fœtale.

Résultats : Plus de 40% des femmes ont présenté au moins une infection palustre pendant la grossesse. En analyse multivariée, nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre la survenue d'au moins une infection pendant la grossesse et le poids à la naissance (z score = -0,11 [-0,26 ; 0,04], p=0,14), mais une diminution significative du poids à la naissance a été observée en cas d'infections répétées avant et après 15 SA (z score = -0,40 [-0,78 ; -0,01]). Dans l'étude des poids *in utero*, nous avons montré qu'une infection palustre survenue plusieurs semaines auparavant était associée à une diminution significative du gain de poids fœtal, que nous interprétons comme une cassure de la courbe de croissance (Δ z scores = -0,23, p=0,01). Les autres facteurs associés au petit poids pour l'âge gestationnel étaient la prématurité (OR_a=3,21 ; p=0,001), l'anémie maternelle (OR_a=1,92 ; p=0,005), l'insuffisance énergétique maternelle (OR_a=1,70 ; p=0,09) et la primigestité (OR_a=2,78 ; p=0,003).

Conclusion : Ces résultats confirment l'effet du paludisme sur l'altération de la croissance fœtale en Afrique et suggèrent que le nombre d'infections pendant la grossesse et/ou leur moment de survenue pourraient être déterminants

THESE DOCTEUR EN MEDECINE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

MOTS CLEFS : Paludisme gestationnel, Croissance fœtale, Afrique, Petit poids pour l'âge gestationnel, z score

UMR 216 - INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DEVELOPPEMENT/UNIVERSITE PARIS DESCARTES – 4, avenue de l'observatoire – Université Paris Descartes