



## **Document d'orientation en matière de politiques de l'OMS : Traitement préventif intermittent pour le paludisme lors de la grossesse à la sulfadoxine-pyriméthamine – TPIp-SP**

**Avril 2013  
(révisé janvier 2014)**

### **Table des matières**

Introduction .....	1
Nouvelles recommandations de l'OMS sur le TPIp-SP .....	2
Éléments de réflexion concernant la mise en œuvre des nouvelles recommandations relatives au TPIp-SP .....	3
Avantages escomptés .....	4
Recherches en cours pertinentes .....	5
Annexe 1 : Questions et réponses .....	6
Annexe 2 : Bibliographie annotée .....	11

### **Introduction**

L'infection paludique lors de la grossesse constitue un problème de santé publique majeur comportant des risques considérables pour la mère, son fœtus et le nouveau-né. Dans les régions ayant un niveau d'endémicité de *Plasmodium falciparum* modéré à fort, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommande un ensemble de mesures afin de lutter contre le paludisme et ses effets au cours de la grossesse, parmi lesquelles on peut citer la promotion et l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide (ITN), l'administration d'un traitement préventif intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine (TPIp-SP) lors de la grossesse et une prise en charge des cas adéquate grâce à un traitement rapide et efficace du paludisme chez les femmes enceintes (1).

Au cours de ces dernières années, l'OMS a observé un ralentissement des efforts visant la mise à échelle du TPIp-SP dans plusieurs pays africains. Bien que l'on puisse trouver plusieurs raisons à cela, la confusion chez le personnel de santé concernant l'administration de sulfadoxine-pyriméthamine pour le traitement préventif intermittent lors de la grossesse constitue un facteur important.

Lors d'un récent examen des résultats de l'OMS (2), une méta-analyse de sept essais visant à évaluer le TPIp-SP a été réalisée. Elle a révélé qu'avec trois doses ou plus de TPIp-SP, on observait un poids moyen à la naissance plus élevé et moins d'enfants ayant un faible poids à la naissance qu'avec deux doses de TPIp-SP. La réduction relative du risque de poids faible à la naissance était estimée à 20 % (intervalle de confiance à 95 % : 6-31). Cet effet s'est révélé constant pour un grand nombre de niveaux de résistance à la SP. Il a été observé que le paludisme placentaire était moins présent chez le groupe ayant reçu trois doses et plus. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne les événements indésirables graves (3).

Sur la base de cet examen des preuves, en octobre 2012, l'OMS a actualisé les recommandations sur le TPIp-SP, tel que cela est présenté ci-dessous, et invite les autorités sanitaires nationales à diffuser largement cette mise à jour et à veiller à ce qu'elle soit correctement appliquée. Le TPIp-SP fait partie intégrante de l'approche en trois volets de l'OMS relativement à la prévention et au traitement du

paludisme lors de la grossesse, ce qui comprend également l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide ainsi qu'une prise en charge des cas rapide et efficace.

## Nouvelles recommandations de l'OMS sur le TPIp-SP

Dans le cadre des services de consultation prénatale, tous les efforts possibles doivent être déployés pour améliorer l'accès au TPIp-SP dans toutes les régions d'Afrique où le niveau d'endémicité du paludisme est modéré à fort<sup>1</sup>. L'OMS recommande un calendrier d'au moins quatre consultations prénatales lors de la grossesse.

- En commençant le plus tôt possible au cours du **second** trimestre, le TPIp-SP est recommandé pour toutes les femmes enceintes lors de **chaque** consultation prénatale programmée jusqu'au moment de l'accouchement, à condition que les doses soient administrées à au moins **un mois d'intervalle**. La SP ne doit pas être administrée lors du premier trimestre de grossesse. Toutefois, la dernière dose de TPIp-SP peut être administrée jusqu'au moment de l'accouchement sans que cela représente un problème de sécurité (4).
  - Le TPIp-SP doit, de préférence, être administré en observation directe sous forme de trois comprimés de sulfadoxine-pyriméthamine (chaque comprimé contenant 500 mg/25 mg de SP), pour un dosage requis total de 1 500 mg/75 mg de SP.
  - La SP peut être administrée à jeun ou avec de la nourriture.
  - La SP ne doit pas être administrée aux femmes recevant un traitement prophylactique par cotrimoxazole en raison d'un risque plus élevé d'événements indésirables.
  - L'OMS recommande l'administration quotidienne d'acide folique à une dose de 0,4 mg ; cette dose peut être administrée en toute sécurité en association avec la SP. L'acide folique à une dose quotidienne égale ou supérieure à 5 mg ne doit pas être administré avec de la SP car celui-ci neutralise l'efficacité de son action antipaludique.
- Dans certains pays d'Afrique subsaharienne, la transmission du paludisme a été réduite de façon considérable grâce à la bonne mise en œuvre d'efforts de lutte contre le paludisme. En l'absence de données pouvant aider à déterminer le moment auquel interrompre le TPIp-SP, l'OMS recommande aux pays de continuer à administrer le TPIp-SP jusqu'à ce que des données visant à orienter cette prise de décision soient disponibles.
- Actuellement, il n'existe pas de preuves suffisantes pour appuyer une recommandation générale relative à l'utilisation du TPIp-SP en dehors de l'Afrique.

---

<sup>1</sup> Les zones à « endémicité modérée » correspondent aux zones méso-endémiques, où le taux de prévalence du paludisme se situe entre 11 % et 50 % la plus grande partie de l'année chez les enfants de 2 à 9 ans. Dans ces zones, le taux de prévalence maximal du paludisme est celui des enfants et des adolescents, même s'il n'est pas rare de contracter la maladie pour la première fois à l'âge adulte.

Les zones à « forte endémicité » correspondent aux zones hyper et holo-endémiques, où le taux de prévalence du paludisme est supérieur à 50 % la plus grande partie de l'année chez les enfants de 2 à 9 ans. Dans ces zones, presque tous les individus sont infectés dans les premières années de leur vie.

Source : *Parasitological confirmation of malaria diagnosis – Report of a WHO technical consultation, Geneva, 6-8 October 2009*. Geneva, World Health Organization, 2010.

[http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599412\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599412_eng.pdf)

## Éléments de réflexion concernant la mise en œuvre des nouvelles recommandations relatives au TPIp-SP

Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter l'annexe 2 : Questions et réponses.

### Administration et mise à échelle des interventions

- Tous les efforts doivent être déployés pour intégrer le TPIp-SP aux initiatives visant à promouvoir les services de consultation prénatale recentrée (FANC)<sup>2</sup>. L'OMS recommande un calendrier d'au moins quatre consultations prénatales. Le TPIp-SP doit être administré lors de chaque consultation prénatale (sauf au cours du premier trimestre et selon des doses administrées à un mois d'intervalle, au minimum). En outre, l'observance des soins prénatals doit être encouragée dans la mesure du possible.
- L'OMS recommande que la SP soit administrée lors de chaque consultation prénatale programmée, sauf lors du premier trimestre. La SP peut être administrée chaque mois jusqu'au moment de l'accouchement, les doses devant être prises à un mois d'intervalle, au minimum. Cela permettra de veiller à ce qu'une forte proportion de femmes reçoivent au moins trois doses de SP au cours de leur grossesse.
- La SP doit être fournie dans les cliniques de consultation prénatale afin que les femmes enceintes disposent d'un accès immédiat au TPIp-SP lors des soins de routine. La SP doit être administrée en observation directe en vue de veiller à ce que les femmes enceintes prennent la dose complète.
- Si une femme se présente dans une clinique de consultation prénatale avec des symptômes de paludisme, ces symptômes doivent être examinés avant que le TPIp-SP ne soit administré. Si cette femme est testée positive au paludisme, que ce soit au moyen de microscopie ou d'un test de diagnostic rapide (TDR), elle doit être traitée conformément aux directives nationales en matière de prise en charge des cas. Si elle est testée négative, elle doit bénéficier du TPIp-SP.
- Dans certains pays d'Afrique subsaharienne, la transmission du paludisme a été réduite de façon considérable grâce à la bonne mise en œuvre des efforts de lutte antipaludique. Actuellement, il n'existe pas de données suffisantes pour déterminer le niveau d'endémicité du paludisme en dessous duquel les risques et le coût du TPIp-SP l'emportent sur ses avantages, ni à quel moment il devient préférable de l'interrompre. En raison des fluctuations naturelles dans l'incidence du paludisme d'une année à l'autre, du faible coût du TPIp-SP et des défis liés à sa réintroduction s'il venait à être retiré, les pays devraient procéder avec circonspection avant d'interrompre le TPIp-SP et attendre que l'obtention de nouvelles informations permettent la formulation d'orientations plus précises.

### Gestion des effets secondaires

- Malgré les effets secondaires connus associés aux sulfamides, la SP utilisée dans le cadre d'un traitement préventif intermittent lors de la grossesse est généralement très bien tolérée. Des effets secondaires légers et passagers, et notamment des nausées, vomissements, faiblesse et vertiges, ont été reportés par certaines femmes, en particulier à la suite de l'administration de la première dose de SP. Les études ont démontré que les effets secondaires avaient tendance à diminuer après l'administration de doses supplémentaires (5, 6). Les effets secondaires doivent être évoqués ouvertement et gérés dans le cadre des consultations prénatales.

---

<sup>2</sup> Les consultations prénatales focalisées (FANC) désignent le paquet minimum des services basés sur de évidences dispensés à toutes les femmes enceintes lors des consultations prénatales recentrées afin de favoriser la santé, de dépister les maladies existantes, de prévenir et de détecter les complications survenant durant la grossesse et d'encourager la préparation de l'accouchement.

Source : *Antenatal Care Randomized Trial: Manual for the Implementation of the New Model*. Geneva, World Health Organization, 2002.

[http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO\\_RHR\\_01.30.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_RHR_01.30.pdf)

## Qualité, efficacité et résistance

- Il convient de n'utiliser que de la SP dont la qualité a été prouvée (c'est-à-dire conforme aux normes internationales telles que les normes pharmaceutiques internationales)<sup>3</sup>.
- Dans l'objectif de préserver l'efficacité de la SP dans le cadre du TPIp-SP, tout effort doit être déployé afin d'éviter que la SP ne soit utilisée sous forme de monothérapie pour traiter les cas cliniques de paludisme. Garder les stocks de SP disponibles aux fins d'une utilisation à titre de traitement préventif intermittent lors de la grossesse au sein de cliniques de consultation prénatale limite le risque de ruptures de stocks dues à une utilisation non conforme aux recommandations dans le cadre d'une monothérapie pour le traitement des cas cliniques. Dispenser la SP en pharmacies en vue d'une prise à domicile peut entraver le recours au TPIp-SP par les femmes enceintes.
- Dans plusieurs pays africains, certains parasites *P. falciparum* présentent de quintuples mutations liées à une résistance à la SP, qui sont associées à un échec thérapeutique à la SP in vivo. Toutefois, de récentes données probantes suggèrent que le TPIp-SP demeure efficace pour prévenir les conséquences indésirables du paludisme sur l'évolution de la grossesse (mère et fœtus) dans les régions où une proportion élevée de parasites *P. falciparum* présentent ces quintuples mutations. Par conséquent, le TPIp-SP doit encore être administré aux femmes dans ces régions (7).

## Co-administration d'autres médicaments

- Il a été démontré que de fortes doses d'acide folique (c'est-à-dire des doses quotidiennes équivalentes à au moins 5 mg) entravent l'efficacité antipaludique de la SP. Ainsi, seule une dose faible (c'est-à-dire une dose quotidienne de 0,4 mg) doit être co-administrée avec de la SP.
- La SP ne doit pas être administrée conjointement avec un traitement prophylactique par cotrimoxazole en raison de leurs mécanismes d'action redondants et de l'aggravation synergique des réactions indésirables aux médicaments. Par conséquent, les femmes enceintes infectées par le VIH qui reçoivent déjà un traitement prophylactique par cotrimoxazole ne doivent pas recevoir le TPIp-SP (4).

## Moustiquaires imprégnées

- Des moustiquaires imprégnées d'insecticide doivent être fournies aux femmes enceintes le plus tôt possible au cours de la grossesse. Il convient d'encourager les femmes à utiliser des moustiquaires imprégnées d'insecticide tout au long de leur grossesse, ainsi qu'au cours de la période postpartum, lorsque le risque de paludisme est également plus élevé. Le TPIp-SP ne peut se substituer à l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide ; ces deux mesures procurent des avantages considérables.

## Avantages escomptés

- Le TPIp-SP prévient les conséquences indésirables du paludisme sur l'issue de la grossesse pour la mère et le fœtus, telles que les infections placentaires, le paludisme clinique, l'anémie maternelle, l'anémie fœtale, le faible poids à la naissance et la mortalité néonatale (8).
- Il a récemment été démontré que le TPIp-SP est très économique, que ce soit en ce qui concerne la prévention du paludisme maternel et la réduction de la mortalité néonatale dans les régions où le niveau d'endémicité du paludisme est modéré à élevé (9).
- En dépit de la propagation à la résistance à la SP, le TPIp-SP continue à procurer des avantages considérables, ce qui se reflète par une protection contre la mortalité néonatale (efficacité protectrice de 18 %) et le faible poids à la naissance (réduction de 21 % des cas de faible poids à la naissance) dans des conditions de programme de routine (10).

---

<sup>3</sup> <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241500470/en/index.html>

## Recherches en cours pertinentes

- Le contrôle de l'efficacité du TPIp-SP et de l'innocuité des doses multiples est essentiel et doit être poursuivi. Des recherches sont en cours de réalisation afin de définir la meilleure méthode à appliquer pour effectuer un tel contrôle.
- Des études de modélisation de la rentabilité sont en cours afin d'évaluer le niveau d'endémicité du paludisme en-dessous duquel le TPIp-SP n'est plus rentable. Il n'existe pas pour le moment de données suffisantes pour définir à partir de quel moment le TPI-SP devrait être retiré. Les risques et avantages associés à l'administration de SP doivent également être pris en compte lors de l'examen des recommandations relatives à la mise en œuvre du TPIp-SP dans un contexte de faible endémicité<sup>4</sup>.
- Une étude d'observation réalisée chez des femmes tanzaniennes dans une zone présentant des niveaux élevés de quintuple mutation et où la sextuple mutation de résistance de la *dhps* du parasite au niveau du codon 581 était également présente, a démontré une densité parasitaire placentaire accrue ainsi que des signes d'inflammation du placenta chez les femmes ayant déclaré avoir reçu le TPIp-SP peu avant leur accouchement (11). Une autre étude, également réalisée en Tanzanie, a suivi une cohorte de 924 femmes enceintes recevant le TPIp-SP dans une zone où le niveau d'endémicité est en regression. D'après cette étude, les femmes atteintes de paludisme et porteuses de la sextuple mutation de l'haplotype donnaient naissance à des enfants d'un poids plus faible à la naissance (359 gr) (12). Ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres études et doivent faire l'objet d'un examen plus approfondi (13, 14).
- Il est essentiel d'effectuer un contrôle de l'efficacité des programmes relatifs à l'administration du TPIp-SP dans le cadre des consultations prénatales pour assurer la protection des femmes enceintes contre les résultats défavorables du paludisme lors de la grossesse. L'OMS travaille de concert avec ses partenaires en vue de développer un outil destiné à contrôler l'efficacité des programmes liés à cette intervention.
- Des recherches opérationnelles sont actuellement menées afin de comprendre les obstacles de la faible prise en charge du TPIp-SP.
- Parmi les autres recherches pertinentes en cours figurent l'examen de stratégies alternatives (exemple : dépistage et traitement intermittents) et des médicaments alternatifs (exemples : azithromycine-chloroquine, et dihydroartémisinine-pipéraquline) en vue d'une potentielle utilisation future dans le cadre d'un traitement préventif intermittent au cours de la grossesse. La méfloquine en dose de 15 mg/kg, qu'elle soit administrée en dose unique ou fractionnée, n'est pas recommandée pour le TPIp à cause de son faible niveau de tolérabilité, jusqu'à 30 % des femmes enceintes suivies ayant rapporté des vomissements et des vertiges (15)<sup>5</sup>.

---

<sup>4</sup> Les « zones à faible endémicité » correspondent aux zones hypo-endémiques, où le taux de prévalence du paludisme est de 10 % ou moins la plus grande partie de l'année chez les enfants de 2 à 9 ans. L'infection et la maladie peuvent survenir à une fréquence similairement faible à tout âge car une légère immunité se développe et les individus peuvent ne jamais être infectés de leur vie.

Source : *Parasitological confirmation of malaria diagnosis – Report of a WHO technical consultation, Geneva, 6-8 October 2009*. Geneva, World Health Organization, 2010.

[http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599412\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599412_eng.pdf)

<sup>5</sup> Recommandation du Comité de pilotage de la politique de lutte antipaludique (MPAC) issue en septembre 2013, suite aux résultats d'un examen d'études multicentriques par le Groupe d'examen des données probantes (ERG) sur le traitement préventif intermittent (IPT) pendant la grossesse.

## Annexe 1 : Questions et réponses

L'objectif du présent document est de fournir des orientations aux décideurs nationaux et aux professionnels de la santé sur la mise en œuvre des recommandations de l'OMS concernant le traitement préventif intermittent du paludisme à la sulfadoxine-pyriméthamine (TPIp-SP) lors de la grossesse. Il répond aux questions les plus fréquemment posées relativement à l'innocuité et à l'efficacité du TPIp-SP, ainsi qu'aux questions concernant la transposition de la nouvelle recommandation contenue dans la politique de l'OMS publiée en octobre 2012 en pratiques cliniques.

### Administration de SP

- **Combien de consultations prénatales l'OMS recommande-t-elle ?**

L'OMS recommande un calendrier d'au moins quatre consultations prénatales lors de la grossesse. Le Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique (AFRO) a élaboré un nouveau manuel de formation aux consultations prénatales recentrées (FANC) qui présente quatre consultations prénatales lors des deuxième et troisième trimestres. En outre, une consultation prénatale programmée au cours du premier trimestre peut promouvoir la prise en charge précoce dans les services de santé. Il est recommandé d'administrer le TPIp-SP lors de toutes les consultations prénatales programmées à partir du début du second semestre. Des moustiquaires imprégnées d'insecticide doivent être fournies dès que possible au cours du premier semestre.

- **Pourquoi convient-il de ne pas administrer le TPIp-SP lors du premier trimestre de grossesse ?**

Il existe très peu d'éléments attestant une potentielle tératogénicité en cas d'utilisation de la SP au cours du premier trimestre (4, 16). Par conséquent, et jusqu'à ce que davantage de données d'innocuité soient disponibles, ce médicament ne doit pas être utilisé au cours du premier trimestre. Durant ces premières semaines de grossesse, une femme peut se protéger du paludisme à l'aide d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide.

- **Quel est le moment le plus proche dans le temps auquel le TPIp-SP peut être administré en toute sécurité lors de la grossesse ?**

Le TPIp-SP peut être administré en toute sécurité dès le début du deuxième trimestre, à partir du début de la 13<sup>e</sup> semaine.

- **Comment déterminer le début du deuxième trimestre ?**

Le deuxième trimestre commence à la 13<sup>e</sup> semaine de grossesse. En l'absence d'estimation de l'âge gestationnel par l'intermédiaire d'un examen échographique, le début du deuxième trimestre peut être déterminé en mesurant la hauteur utérine, qui peut servir d'indicateur de l'âge gestationnel. La hauteur utérine totale correspond à la distance, en centimètres, entre la symphyse pubienne et le haut de l'utérus. Au début du deuxième trimestre, soit un âge gestationnel d'environ 13 semaines, la hauteur utérine s'élève à environ 13 cm. Toutefois, la croissance fœtale peut varier quelque peu et il n'est pas rare que certaines femmes présentent une hauteur utérine légèrement moins élevée ou plus élevée que les valeurs attendues. En outre, on se réfère dans de nombreux pays aux premiers mouvements du fœtus pour savoir si une femme en est à son deuxième trimestre de grossesse. Cependant, il ne s'agit pas d'un indicateur de commencement du deuxième trimestre. Alors que certaines femmes enceintes perçoivent les premiers mouvements du fœtus dès 16 semaines de grossesse, d'autres peuvent ne pas les ressentir avant la 20<sup>e</sup> semaine.

- **Combien de doses de TPIp-SP sont recommandées dans la nouvelle politique ?**

Il est recommandé dans la nouvelle politique d'administrer la SP au cours de chaque consultation prénatale programmée, excepté lors du premier trimestre ; les doses peuvent être administrées chaque mois, à au moins un mois d'intervalle, jusqu'à l'accouchement. L'ancienne recommandation de la politique de l'OMS suggérait d'administrer le TPIp-SP lors de chaque consultation prénatale afin de veiller à ce que les femmes enceintes reçoivent au moins deux

doses de SP. Cependant, cela a conduit divers pays à adopter une politique dans laquelle il est recommandé de n'administrer de la SP que deux fois au cours de la grossesse. La nouvelle recommandation de la politique de l'OMS préconise de procéder à l'administration du TPIp-SP lors de chaque consultation prénatale, en commençant le plus tôt possible au cours du deuxième trimestre. Cette recommandation reflète la nécessité d'augmenter le nombre de doses de SP. Cette décision est fondée sur les éléments les plus récents démontrant que parmi les femmes enceintes en Afrique subsaharienne, le traitement préventif intermittent administré lors de la grossesse selon un minimum de trois doses de SP est associé à un poids à la naissance plus élevé et à une atténuation du risque de faible poids à la naissance en comparaison avec les régimes à deux doses standard (3). La nouvelle politique ne mentionne aucun nombre de doses spécifique car l'expérience a démontré qu'une fois qu'un nombre de doses particulier est indiqué dans la politique, même mitigé (exemple : « minimum de trois doses », « trois doses ou plus » ou « au moins trois doses »), cela devient un objectif programmatique pour de nombreux pays. La nouvelle politique, qui préconise uniquement l'administration du TPIp-SP lors de chaque visite prénatale, excepté au cours du premier trimestre, selon des doses fournies à au moins un mois d'intervalle jusqu'à l'accouchement, n'est pas restrictive. Sa mise en œuvre peut être modifiée si le nombre de visites prénatales recommandées augmente à l'avenir.

- **Quel est le nombre maximal de doses de TPIp-SP pouvant être administrées lors de la grossesse ?**

Comme indiqué précédemment, aucun nombre maximal de doses de TPIp-SP n'est recommandé dans la nouvelle politique. La SP peut être administrée en toute sécurité à partir du début du deuxième trimestre jusqu'à l'accouchement, à condition que ces doses soient administrées à un mois d'intervalle.

- **À quel moment de la grossesse, au plus tard, la dernière dose de SP peut-elle être administrée ?**

La dernière dose de SP peut être administrée jusqu'à l'accouchement sans que cela ne représente un problème de sécurité. Auparavant, on craignait que l'administration de SP à un stade très avancé de la grossesse ne provoque un ictère nucléaire. Toutefois, l'examen des éléments probants suggère qu'il n'existe aucun lien clinique entre l'utilisation de SP et les ictères nucléaires, en dépit de l'utilisation répandue de SP et des composants liés afin de prévenir le paludisme chez la mère et de traiter la toxoplasmose congénitale chez les femmes se trouvant dans un état de grossesse très avancé et les nouveau-nés.

## **Apport en fer et en acide folique**

- **Quelle dose quotidienne de fer et d'acide folique l'OMS recommande-t-elle au cours de la grossesse ?**

Les besoins en acide folique deviennent plus importants au cours de la grossesse en raison de la division rapide des cellules fœtales et des pertes urinaires élevées. Chez les femmes enceintes, l'OMS recommande un apport quotidien en fer et en acide folique conforme aux valeurs suivantes : une dose de 30 à 60 mg de fer élémentaire<sup>6</sup> et une dose de 0,4 mg d'acide folique (17). Tout effort doit être mis en œuvre pour veiller à ce que les doses d'acide folique peu élevées (0,4 mg ou 400 microgrammes) soient disponibles et administrées dans le cadre des consultations prénatales de routine.

- **Quelle dose quotidienne de fer et d'acide folique l'OMS recommande-t-elle pour traiter l'anémie pendant la grossesse ?**

Lorsqu'une anémie est diagnostiquée chez une femme dans un environnement clinique, l'OMS recommande un traitement à base de 120 mg quotidiens de fer élémentaire (administrés en

---

<sup>6</sup> Note : 60 mg de fer élémentaire équivalent à 300 mg de sulfate ferreux heptahydraté, à 180 mg de fumarate ferreux ou 500 mg de gluconate ferreux.

deux doses distinctes, c'est-à-dire 60 mg le matin et 60 mg le soir<sup>4</sup>) et 0,4 mg d'acide folique jusqu'à ce que la concentration en hémoglobine atteigne des valeurs normales (18). Il est alors possible de passer à la dose prénatale quotidienne standard afin d'éviter la récurrence de l'anémie, c'est-à-dire 30 à 60 mg de fer élémentaire et 0,4 mg d'acide folique.

- **Quelles sont les indications cliniques justifiant une dose plus élevée d'acide folique (à des doses supérieures ou égales à 5 mg) pendant la grossesse ?**

L'administration d'acide folique à une dose de 5 mg est recommandée aux fins de prévention des malformations du tube neural chez les femmes ayant déjà donné naissance à un enfant atteint d'une malformation du tube neural. L'apport en acide folique à l'issue du premier mois de grossesse ne peut éviter l'apparition de malformations du tube neural, la fermeture dudit tube étant complète au 28<sup>e</sup> jour.

- **Durant combien de temps l'administration de SP doit-elle être suspendue lorsqu'une femme enceinte reçoit 5 mg d'acide folique ?**

L'acide folique à une dose quotidienne égale ou supérieure à 5 mg ne doit pas être administré conjointement avec de la SP car il neutralise l'efficacité de l'action antipaludique de cette dernière. Il n'existe actuellement aucun consensus scientifique relativement à la durée pendant laquelle l'administration de SP doit être suspendue. Cependant, selon l'avis des experts, il est possible qu'une interruption de l'administration de SP durant deux semaines à la suite de l'administration de 5 mg ou plus d'acide folique, comme le font de nombreux pays, ne constitue pas un intervalle suffisant entre les traitements. Les professionnels de la santé doivent fortement encourager les femmes enceintes à utiliser leur moustiquaire imprégnée d'insecticide et à revenir immédiatement en cas de symptômes de paludisme afin de recevoir un diagnostic et un traitement adéquats.

## **Efficacité et résistance**

- **Pourquoi la SP est toujours efficace dans le cadre d'un traitement préventif intermittent au cours de la grossesse mais ne doit pas être utilisée sous forme de monothérapie pour le traitement des cas cliniques confirmés de paludisme ?**

L'efficacité du traitement est déterminée en testant le bon fonctionnement du médicament pour soigner le paludisme chez les jeunes enfants, qui ne présentent qu'une très faible immunité contre le paludisme. Il a été démontré que la SP prévient les conséquences du paludisme chez les femmes enceintes ayant déjà contracté le paludisme à plusieurs reprises et présentant ainsi un certain degré d'immunité (7). On estime que le fonctionnement de la SP repose principalement sur un effet prophylactique.

Pour traiter le paludisme simple, l'OMS recommande divers médicaments lors des premier, deuxième et troisième trimestres ; pour obtenir des informations détaillées sur les différentes options de traitement, veuillez consulter les Directives concernant le traitement du paludisme de l'OMS (19).

L'utilisation du SP sous forme de monothérapie doit être restreinte aux femmes enceintes pour le TPIp-SP uniquement ; cela permettra également d'éviter les ruptures de stocks de TPIp-SP dans les établissements, qui sont souvent dues à une utilisation inadéquate de la SP pour le traitement du paludisme simple.

- **Pourquoi le TPIp-SP doit-il être poursuivi dans les zones où l'on observe un niveau de résistance élevé à la SP ?**

Les preuves récentes démontrent que la SP est associée à un poids moyen à la naissance plus important et à un nombre d'enfants présentant un faible poids à la naissance moins élevé sur un large éventail de niveaux de résistance à la SP (3). Même dans les zones où une forte proportion de parasites *P. falciparum* présentent ces quintuples mutations, le TPIp-SP demeure efficace pour prévenir les conséquences indésirables du paludisme sur les résultats de la mère et du fœtus (7). Deux études réalisées en Tanzanie chez des femmes enceintes recevant le TPIp-SP



ont montré une densité parasitaire placentaire accrue, des signes d'inflammation du placenta ainsi que des poids plus faibles à la naissance (359 gr) dans les zones présentant des niveaux élevés de sextuple mutation (11, 12). Ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres études et doivent faire l'objet d'un examen plus approfondi (13, 14) – (voir la section 5. Recherches en cours pertinentes).

### **Intensité de transmission et déploiement du TPIp-SP**

- **Comment l'OMS définit-elle les différents niveaux d'endémicité du paludisme, à savoir faible, modéré et élevé ?**

Les « zones à faible endémicité » correspondent aux zones hypo-endémiques, où le taux de prévalence du paludisme est de 10 % ou moins la plus grande partie de l'année chez les enfants de 2 à 9 ans. L'infection et la maladie peuvent survenir à une fréquence similairement faible à tout âge car une légère immunité se développe et les individus peuvent ne jamais être infectés de leur vie.

Les « zones à endémicité modérée » correspondent aux zones méso-endémiques, où le taux de prévalence du paludisme se situe entre 11 % et 50 % la plus grande partie de l'année chez les enfants de 2 à 9 ans. Dans ces zones, le taux de prévalence maximal du paludisme est celui des enfants et des adolescents, même s'il n'est pas rare de contracter la maladie pour la première fois à l'âge adulte.

Les « zones à forte endémicité » correspondent aux zones hyper-endémiques et holo-endémiques, où le taux de prévalence du paludisme est supérieur à 50 % la plus grande partie de l'année chez les enfants de 2 à 9 ans. Dans ces zones, presque tous les individus sont infectés dans les premières années de leur vie.

- **Faut-il continuer à administrer le TPIp-SP même si la transmission a été réduite de façon substantielle ?**

Oui. Dans certains pays d'Afrique subsaharienne, la transmission du paludisme a été réduite de façon considérable grâce à la bonne mise en œuvre d'efforts de lutte contre le paludisme. Afin de continuer à bénéficier de ces effets positifs, les mesures de contrôle doivent être poursuivies. Pour le moment, il n'existe pas de preuves suffisantes concernant le niveau d'endémicité du paludisme en dessous duquel les risques et le coût du TPIp-SP l'emportent sur ses avantages et le moment auquel l'intervention doit être interrompue. En raison des fluctuations naturelles dans l'incidence du paludisme d'une année à l'autre, du faible coût du TPIp-SP et des défis liés à sa réintroduction s'il venait à être retiré, les pays devraient procéder avec circonspection avant d'interrompre le TPIp-SP et attendre que l'obtention de nouvelles informations permettent la formulation d'orientations plus précises.

### **Suivi**

- **Comment la mise en œuvre des recommandations de la nouvelle politique relative au TPIp-SP doit-elle être suivie ?**

L'OMS recommande d'effectuer un suivi de la mise en œuvre de la nouvelle politique du TPIp-SP par l'intermédiaire de systèmes de surveillance ordinaire et d'enquêtes réalisées auprès des ménages. Chaque dose de TPIp-SP administrée doit être consignée afin que la proportion de femmes enceintes recevant chaque dose (c'est-à-dire TPIp-1, TPIp-2, TPIp-3 et TPIp-4) puissent faire l'objet d'un suivi. Les professionnels de la santé doivent être encouragés à administrer et consigner les doses de SP fournies lors de chaque consultation prénatale programmée. Les registres de centre de soins prénatals et les formulaires du système d'information pour la gestion sanitaire (HMIS) devront être adaptés afin de consigner également les troisième et quatrième doses de SP pour le TPIp-SP. Les rapports des enquêtes sanitaires démographiques (DHS) ainsi que certains instruments d'enquête nationaux devront également être actualisés afin de réaliser le suivi de la mise en œuvre des nouvelles recommandations.

## Coût

- **Quels sont les frais associés à l'adoption des nouvelles recommandations de la politique ?**

La SP est un médicament peu onéreux. De plus, les frais du service sanitaire associés à l'augmentation du nombre réel de doses recommandées sont minimales. En outre, la plupart des pays disposent déjà d'un système d'administration du TPIp-SP, qui est souvent intégré à un ensemble de consultations prénatales recentrées (FANC) complet. L'adoption d'une nouvelle infrastructure n'est pas nécessaire. Toutefois, les pays peuvent avoir besoin d'investissement en lien avec l'examen des directives nationales afin de veiller à harmoniser et à diffuser des programmes de formation, ainsi que des documents d'information, d'éducation et de communication ou des documents de travail, et avec l'adaptation des outils permettant de mettre en place de nouveaux indicateurs.

## Annexe 2 : Bibliographie annotée

1. WHO (2004). *A strategic framework for malaria prevention and control during pregnancy in the African region*. Brazzaville, World Health Organization, Regional Office for Africa, 2004 (AFR/MAL/04/01).

[http://whqlibdoc.who.int/afro/2004/AFR\\_MAL\\_04.01.pdf](http://whqlibdoc.who.int/afro/2004/AFR_MAL_04.01.pdf)

2. WHO Evidence Review Group: *Intermittent Preventive Treatment of malaria in pregnancy (IPTp) with Sulfadoxine-Pyrimethamine (SP)*. WHO Headquarters, Geneva, 9-11 July 2012. Meeting report. Geneva, World Health Organization, 2012.

[http://www.who.int/malaria/mpac/sep2012/iptp\\_sp\\_erg\\_meeting\\_report\\_july2012.pdf](http://www.who.int/malaria/mpac/sep2012/iptp_sp_erg_meeting_report_july2012.pdf)

3. Kayentao K. et al. (2013). Intermittent preventive therapy for malaria during pregnancy using 2 vs 3 or more doses of sulfadoxine-pyrimethamine and risk of low birth weight in Africa: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*. 2013 Feb 13;309(6):594-604. doi: 10.1001/jama.2012.216231.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23403684>

Cet article présente les résultats d'une méta-analyse portant sur sept essais, dont 6 281 grossesses. Il démontre qu'une quantité de trois doses ou plus de SP pour le TPIp a été associée à un poids moyen à la naissance plus élevé (différence moyenne = 55 g, intervalle de confiance à 95 % : 29-83,  $I^2 = 0$  %) et à un nombre moins élevé d'enfants présentant un faible poids à la naissance (risque relatif = 0,80, intervalle de confiance à 95 % : 0,69-0,94,  $I^2 = 0$  %), ce qui correspond à une réduction du risque relatif de 20 % (intervalle de confiance à 95 % : 6-31) pour le faible poids à la naissance et à une réduction du risque absolu de 33 pour 1000 naissances (intervalle de confiance à 95 % : 10-52). Cet effet s'est révélé constant pour un grand nombre de niveaux de résistance à la SP (mutations K540E du gène de la dihydroptéroate synthase de 0 % à 96 %) Le paludisme placentaire était moins présent chez le groupe ayant reçu trois doses ou plus (risque relatif = 0,51, intervalle de confiance à 95 % : 0,38-0,68,  $I^2 = 0$  % dans six essais). Chez les femmes enceintes pour la première et la deuxième fois, le risque d'anémie maternelle modérée à sévère était moins élevé dans le groupe ayant reçu trois doses ou plus (risque relatif = 0,60, intervalle de confiance à 95 % : 0,36-0,99,  $I^2 = 20$  % dans six essais). Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne les effets indésirables graves (3).

4. Peters PJ et al. (2007). Safety and toxicity of sulfadoxine-pyrimethamine: implications for malaria prevention in pregnancy using intermittent preventive treatment. *Drug Safety*. 2007;30(6):481-501.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17536875>

Cet article constitue un examen de l'innocuité et de la toxicité de la SP et souligne le fait qu'aucun lien clinique entre l'utilisation de la SP et les ictères nucléaires n'a été signalé, et ce, en dépit de l'utilisation largement répandue de la SP pour traiter le paludisme chez la mère et la toxoplasmose congénitale chez les femmes se trouvant dans un état de grossesse très avancé et les nouveau-nés. Les auteurs concluent que la SP présente un profil de tolérance favorable lorsqu'elle est administrée dans le cadre d'un TPIp. En outre, cet article met en évidence le fait que la SP ne doit pas être administrée conjointement avec de la cotrimoxazole en raison du potentiel d'aggravation des effets indésirables des médicaments.

5. Clerk CA et al. (2008). A randomized, controlled trial of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine, or the combination in pregnant women in Ghana. *Journal of Infectious Diseases*. 2008 Oct 15;198(8): 1202-11. doi: 10.1086/591944.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18752443>

L'étude, réalisée au Ghana de juin 2004 à février 2007, portait sur l'efficacité, l'innocuité et la tolérance de l'amodiaquine (AQ) ou de l'association d'AQ et de SP (SPAQ) à titre d'éventuels traitements alternatifs. Les femmes ont été affectées individuellement dans un groupe de façon aléatoire en vue de recevoir le TPIp avec de la SP (n = 1 328), de l'AQ (n = 986) ou de la SPAQ (n = 1 328). Les résultats

de l'administration et l'incidence des événements indésirables ont été examinés chez toutes les femmes. Les femmes ayant reçu de l'AQ ou de la SPAQ ont eu davantage tendance à signaler des événements indésirables que celles ayant reçu de la SP. Les effets du TPIp avec de l'AQ ou de la SPAQ sur l'anémie maternelle et le faible poids à la naissance étaient comparables à ceux du TPIp avec de la SP ; toutefois, les régimes du TPIp contenant de l'AQ ne peuvent probablement pas servir d'alternative au TPIp avec de la SP au Ghana, en raison d'une fréquence élevée d'événements indésirables connexes).

**6. Tagbor H et al. (2006) Efficacy, safety, and tolerability of amodiaquine plus sulfadoxine-pyrimethamine used alone or in combination for malaria treatment in pregnancy: a randomised trial. *Lancet*. 2006 Oct 14;368(9544): 1349-56.**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17046467>

Cette étude visait à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'amodiaquine utilisée seule ou en association avec de la sulfadoxine-pyriméthamine à titre de régimes alternatifs. 900 femmes enceintes présentant un âge gestationnel supérieur ou égal à 16 semaines ayant obtenu un résultat positif au test et parasitémie à *P. falciparum* au stade asexué ont été inscrites et se sont vues attribuer de façon aléatoire de la chloroquine, de la sulfadoxine-pyriméthamine, de l'amodiaquine ou de l'amodiaquine associée à de la sulfadoxine-pyriméthamine. Le résultat principal consistait en un échec parasitologique au 28<sup>e</sup> jour de traitement ; en outre, les rapports relatifs aux effets indésirables ont été sollicités et contrôlés lors des visites de suivi. Il s'agissait d'une analyse en intention de traitement. Aucun effet toxique grave sur le foie ni aucune dyscrasie des globules blancs n'ont été observés. Le troisième jour, des effets secondaires mineurs ont été signalés plus fréquemment par les femmes ayant reçu de l'amodiaquine (86 %) ou de l'amodiaquine associée à de la sulfadoxine-pyriméthamine (90 %) que par celles ayant reçu de la sulfadoxine-pyriméthamine (48 %) ou n'ayant reçu aucun médicament antipaludique (34 % ;  $p < 0,0001$  pour chaque comparaison).

**7. ter Kuile FO, van Eijk AM, Filler SJ (2007). Effect of sulfadoxine-pyrimethamine resistance on the efficacy of intermittent preventive therapy for malaria control during pregnancy: a systematic review. *Journal of the American Medical Association*. 2007 Jun 20;297(23):2603-16.**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17579229>

L'objet de cette étude était de déterminer l'effet de l'accroissement de la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine sur l'efficacité du TPI lors de la grossesse en Afrique. Des recherches ont été effectuées dans de multiples bases de données ainsi que dans le registre de l'essai et la base de données bibliographique *Malaria in Pregnancy Library* en vue de découvrir des études pertinentes publiées entre 1966 et décembre 2006. Les auteurs de l'analyse ont conclu que les zones dans lesquelles un à quatre traitements à la sulfadoxine-pyriméthamine échouent chez les enfants au 14<sup>e</sup> jour, le régime du TPI à deux doses à la sulfadoxine-pyriméthamine continue à fournir des avantages considérables aux femmes enceintes semi-immunisées testées négatives au VIH. Toutefois, un dosage plus fréquent est requis chez les femmes séropositives ne recevant pas de traitement prophylactique par cotrimoxazole contre les infections opportunistes.

**8. Menéndez et al. (2010). Malaria Prevention with IPTp during pregnancy reduces neonatal mortality. *Public Library of Science PLoS ONE*. 2010 Feb 26;5(2):e9438. doi: 10. 1371/ journal.pone.0009438.**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20195472>

Essai randomisé contrôlé par placebo visant à évaluer l'efficacité du TPIp-SP à deux doses et consistant en un suivi de 997 nouveau-nés jusqu'à ce qu'ils atteignent l'âge de 12 mois au Mozambique. Il est apparu que le TPIp réduisait la mortalité néonatale de 61 % (intervalle de confiance à 95 % : 7,4 – 83,4 %).

**9. Sicuri E. et al. (2010). Cost-effectiveness of intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy in southern Mozambique. *Public Library of Science PLoS ONE*. 2010 Oct 15;5(10): e13407. doi: 10.1371/journal.pone.0013407.**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20976217>

Article présentant les résultats d'une analyse de rentabilité du TPIp administré dans une clinique pré-natale au Mozambique avec utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide. Le TPIp-SP s'est avéré être très rentable à la fois pour la prévention du paludisme clinique chez la mère et la réduction de la mortalité néonatale. L'intervention demeure rentable malgré une augmentation importante des coûts des médicaments et des autres interventions.

**10. Eisele TP. et al. (2012). Malaria prevention in pregnancy, birth weight, and neonatal mortality: a meta-analysis of 32 national cross-sectional datasets in Africa. *The Lancet Infectious Diseases*. 2012 Dec;12(12):942-49.**

[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70222-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70222-0)

Une méta-analyse récemment publiée portant sur 32 ensembles de données sectorielles nationaux évaluant l'efficacité du TPIp ou des moustiquaires imprégnées d'insecticide pour prévenir les cas de faible poids à la naissance et de mortalité néonatale dans des conditions programmatiques de routine dans des pays africains où le paludisme est endémique. Les résultats démontrent que le recours au TPIp ou aux moustiquaires imprégnées d'insecticide réduit le risque de mortalité néonatale (efficacité protectrice de 18 %, intervalle de confiance à 95 % : 4-30) et de faible poids à la naissance (efficacité protectrice de 21 %, intervalle de confiance à 95 % : 14-27) chez les femmes enceintes pour la première ou la deuxième fois.

**11. Harrington WE et al. (2009). Competitive facilitation of drug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria parasites in pregnant women who receive preventive treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009 Jun 2; 106(22):9027-32. doi: 10.1073/pnas.0901415106. Epub 2009 May 18.**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451638>

L'analyse moléculaire d'échantillons de sang placentaire prélevés sur 87 femmes a révélé une augmentation de la densité parasitaire moyenne de la parasitémie placentaire dans des échantillons prélevés sur des femmes ayant indiqué recevoir le TPIp en Tanzanie. Le recours au TPIp a été associé à une augmentation de la prévalence de l'allèle de résistance au codon 581 de la DHPS. L'importance de cette augmentation doit faire l'objet d'une étude plus approfondie.

**12. Minja et al. (2013). *Plasmodium falciparum* mutant haplotype infection during pregnancy associated with reduced birthweight, Tanzania. *Emerging Infectious Diseases*. 2013; 19(9). doi: 10.3201/eid1909.130133**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23969132>

De septembre 2008 à octobre 2010, une cohorte de 924 femmes enceintes a été suivie dans une zone de Tanzanie avec une endémicité du paludisme en régression. Les parasites *P. falciparum* ont été génotypés, et les effets des haplotypes infectant sur le poids à la naissance ont été examinés. Pour ce que est des parasites, 9,3%, 46,3% et 44,4% présentaient, respectivement, des quadruples ou moins, quintuples et sextuples mutations des haplotypes. Les haplotypes mutants n'étaient pas liés aux doses de SP. Comparées aux infections associées aux un niveau de mutation moins élevé, les infections présentant la sextuple mutation de l'haplotype étaient associées aux poids plus faibles à la naissance (359 gr).

**13. Taylor SM, et al. (2012). Antenatal receipt of sulfadoxine-pyrimethamine does not exacerbate pregnancy-associated malaria despite the expansion of drug-resistant Plasmodium falciparum: Clinical outcomes from the QuERPAM Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2012 Jul;55(1):42-50. doi: 10. 1093/cid/cis301. Epub 2012 Mar 22.**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22441649>

Analyse moléculaire d'échantillons de sang placentaire et périphérique prélevés sur des femmes accouchées au Malawi sur une période de huit ans. La résistance a augmenté, de même que la proportion de femmes recevant le TPIp-SP mais son utilisation n'a pas été associée à une issue négative de la grossesse ou à une exacerbation de la pathologie placentaire.

**14. Menendez C, et al. (2011). HIV and placental infection modulate the appearance of drug-resistant Plasmodium falciparum in pregnant women who receive intermittent preventive treatment. *Clinical Infectious Diseases*. 2011 Jan 1; 52(1):41-8. doi: 10. 1093/cid/ciq049.**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21148518>

L'analyse moléculaire des échantillons issus du sang périphérique et placentaire des femmes accouchées participant à un essai randomisé contrôlé par placebo comparant le TPIp-SP au placebo. L'étude a démontré un accroissement de la prévalence des marqueurs de résistance au niveau du placenta et chez les femmes séropositives dans le groupe ayant reçu le TPIp-SP. Cet effet ne s'est pas traduit par de graves infections ou des résultats cliniques négatifs.

**15. WHO (2013). WHO Evidence Review Group on Intermittent Preventive Treatment (IPT) of malaria in pregnancy. WHO Headquarters, Geneva, 9-11 July 2013. Draft Recommendations on Intermittent Preventive Treatment in Pregnancy (IPTp).**

[http://www.who.int/malaria/mpac/mpac\\_sep13\\_erg\\_ipt\\_malaria\\_pregnancy\\_report.pdf](http://www.who.int/malaria/mpac/mpac_sep13_erg_ipt_malaria_pregnancy_report.pdf)

**16. Hernández-Díaz et al. (2000). Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *New England Journal of Medicine*. 2000 Nov 30;343(22):1608-14**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11096168>

L'étude portait sur les liens existant entre l'utilisation d'antifoliques par la mère au cours du premier trimestre et les malformations congénitales. Elle se fonde sur une comparaison entre des données relatives à l'exposition à des antifoliques agissant comme des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase et à certains médicaments antiépileptiques de 3870 nourrissons souffrant de malformations cardiovasculaires, 1962 nourrissons présentant des fentes labio-palatines et 1100 nourrissons présentant une malformation des voies urinaires et des données relatives à 8387 nourrissons témoins présentant des malformations dont le risque n'est pas atténué par l'apport de vitamines. Les mères ont été interrogées sur leur utilisation des médicaments dans les six mois ayant suivi l'accouchement. Les antifoliques peuvent non seulement accroître le risque de malformations du tube neural, mais aussi de malformations cardiovasculaires, de fentes labio-palatines et de malformations des voies urinaires. Le supplément en acide folique des polyvitamines peut réduire les risques de ces malformations.

**17. WHO (2012). *Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women*. Geneva, World Health Organization, 2012.**

[http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/daily\\_ifa\\_supp\\_pregnant\\_women/en/index.html](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/daily_ifa_supp_pregnant_women/en/index.html)

**18. WHO/UNICEF/UNU (2001). *Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention, and control: A guide for programme managers*. Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/NHD/01.3).**

[http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia\\_iron\\_deficiency/WHO\\_NHD\\_01.3/en/index.html](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/index.html)

**19. WHO (2010). *Guidelines for the Treatment of Malaria, Second Edition*. Geneva, World Health Organization, 2010.**

[http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf)