

Paludisme et grossesse

Patrice Bourée^{a,*}, Francine Bisaro^a, Carine Couzigou^b

RÉSUMÉ

En milieu tropical, il est fréquent de constater une infestation parasitaire chez une femme enceinte. Le paludisme est la parasitose la plus fréquente avec un retentissement important sur la grossesse (anémie, accès pernicieux, avortement) et sur le fœtus (faible poids de naissance, paludisme congénital) surtout chez les primipares. Le risque de paludisme congénital est plus fréquent chez la touriste (10 % des naissances d'enfants de femmes atteintes de paludisme) que chez la femme autochtone (0,5 %). Le diagnostic doit être rapidement établi et le traitement est efficace avec la plupart des antipaludiques actuels. Outre les protections contre les moustiques, la chimioprophylaxie est nécessaire. Elle est proposée actuellement en zone d'endémie de façon intermittente par l'association sulfadoxine-pyriméthamine.

Grossesse – paludisme – *Plasmodium falciparum* – chimioprévention du paludisme.

SUMMARY

Summary: Parasitic diseases and pregnancy

In tropical areas, parasitic diseases are very frequent during pregnancy. Malaria is the most frequent, with different complications in pregnant women (anaemia, cerebral malaria, abortion) and in the fetus (low birthweight, congenital malaria), mostly after first pregnancies. The prevalence rate of congenital malaria ranges from 0,5% in pregnant women living in endemic areas to 10% in tourist women travelling in tropical areas. Diagnosis must be confirmed rapidly and the treatment is effective with most of antimalarial drugs. Prophylaxis is possible by protection against the mosquitoes and intermittent sulfadoxine-pyrimethamine treatment.

Pregnancy – malaria – *Plasmodium falciparum* – antimalarial chemoprophylaxis

1. Introduction

En pays tropical, le paludisme est l'affection parasitaire la plus fréquente et qui pose le plus de problèmes chez la femme enceinte, qu'il s'agisse d'une autochtone exposée depuis son enfance aux piqûres de moustiques ou d'une touriste récemment arrivée en zone d'endémie. D'après l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), il y aurait environ, chaque année, 25 millions de femmes enceintes et soumises au risque de paludisme, dont 25 % ont un placenta infesté par les *Plasmodium* au moment de l'accouchement. En Afrique, entre 75 000 et 200 000 enfants naissent de femmes atteintes de paludisme, avec un faible poids de naissance [47], la mortalité à la naissance des enfants de mères paludéennes est estimée à 100 000 par an [18], avec des taux de 0,9 % en zone urbaine au Zaïre à 10,6 % en zone rurale de Gambie [37].

a Unité des maladies parasitaires et tropicales

Hôpital de Bicêtre – Université Paris XI
78, rue du Général-Leclerc
94275 Kremlin-Bicêtre cedex

b Unité des maladies infectieuses

Hôpital Paul-Brousse
12, av. Paul-Vaillant-Couturier
94804 Villejuif cedex

* Correspondance

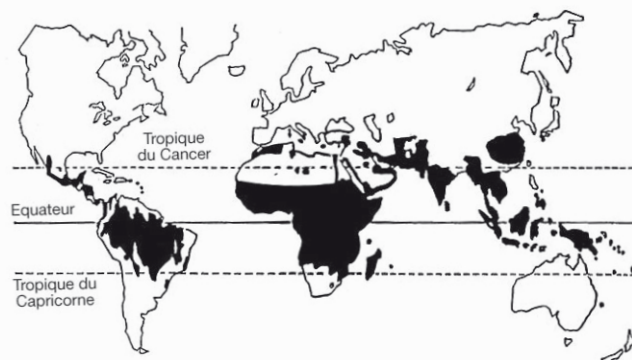
patrice.bouree@bct.aphp.fr

2. Le paludisme

2.1. Rappel épidémiologique et clinique

Plus de deux milliards de personnes vivent en zone à risques de paludisme (figure 1). Chaque année, il y a environ 400 à 500 millions de malades, dont 1,5 à 2,5 millions décèdent, principalement des enfants. Avec l'apparition et la rapide extension des chimiorésistances et de l'accoutumance des moustiques aux insecticides, le paludisme est actuellement en progression.

Figure 1 – Répartition géographique du paludisme.



article reçu le 22 février, accepté le 14 avril 2008.

© 2008 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

Le paludisme est dû à un protozoaire sanguin, le *Plasmodium*, transmis par un moustique, l'anophèle femelle. Après multiplication dans les hépatocytes, l'hématozoaire passe dans la circulation et se multiplie dans les hématies. L'envahissement, puis l'éclatement des globules rouges parasités, provoque les accès palustres cycliques. Il existe plusieurs espèces de *Plasmodium*, avec des caractéristiques différentes (tableau I) [6].

La phase d'invasion survient chez les sujets sans prémunition. Elle est marquée par un embarras gastrique fébrile. Puis, avec *P. falciparum*, l'accès simple peut se compliquer en quelques heures d'un accès grave rapidement mortel en l'absence de traitement. Les accès palustres à fièvre périodique correspondent plus aux autres espèces, se répétant toutes les 48 (*P. ovale*, *P. vivax*) ou 72 heures (*P. malariae*), réalisant les accès fébriles tierces ou quarts [1]. Apparaît tout d'abord une sensation de froid avec des frissons incontrôlables, puis la fièvre monte à 40°C, la peau du patient est sèche et brûlante. Enfin le malade se couvre de sueurs abondantes. L'ensemble de ces phénomènes dure quelques heures. L'état général du sujet s'améliore alors très nettement jusqu'à l'accès suivant.

L'accès pernicieux ou neuropaludisme, dû exclusivement à *Plasmodium falciparum*, réalise une encéphalopathie aiguë. Il peut survenir brutalement, sans signe prémonitoire ou succéder à un accès typique négligé. La fièvre dépasse 40°C, une hypothermie étant de mauvais pronostic (tableau II). Des convulsions sont fréquentes et le patient sombre dans le coma. Le diagnostic doit être rapidement posé et la prise en charge immédiate (traitement par quinine intra-veineuse mis en route d'urgence), l'évolution spontanée étant fréquemment mortelle.

Le paludisme viscéral évolutif survient, en zone d'endémie chez des individus, insuffisamment prémunis et soumis à des inoculations massives. Les troubles associent pâleur, splénomégalie et fièvre à 39°C. L'hémogramme confirme l'anémie hémolytique et retrouve les *Plasmodium*. Le traitement spécifique fait disparaître les troubles. La fièvre bilieuse hémoglobinurique est devenue exceptionnelle. En effet, il s'agit d'une hémolyse aiguë, réaction anaphylactique à la prise de quinine ou plus rarement d'une autre molécule antipaludique, chez un sujet ayant déjà été, un certain temps auparavant, sensibilisé par une prise de quinine (ou d'un autre antipaludique).

2.2. Diagnostic et traitement

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'hématozoaire sur le frottis sanguin, permettant l'identification du *Plasmodium* et sa quantification (figure 2). Le test de diagnostic rapide immuno-chromatographique basé sur la détection de protéines spécifiques de *Plasmodium falciparum*. Il doit être recherché chez la mère et en cas d'accouchement d'une mère atteinte de paludisme, au niveau du placenta (figure 3), de lecture souvent difficile et chez l'enfant.

Le sérodiagnostic n'est pas utile au diagnostic d'urgence. Mais il est indiqué pour le diagnostic rétrospectif d'une fièvre, pour les enquêtes épidémiologiques et enfin pour éliminer les donneurs de sang paludéens.

Le traitement habituel repose, selon le tableau clinique, sur la quinine intraveineuse ou l'atovaquone-proguanil (Malarone®) pour *P. falciparum* et sur la chloroquine (Nivaquine®) pour les autres espèces. D'autres produits sont utilisables

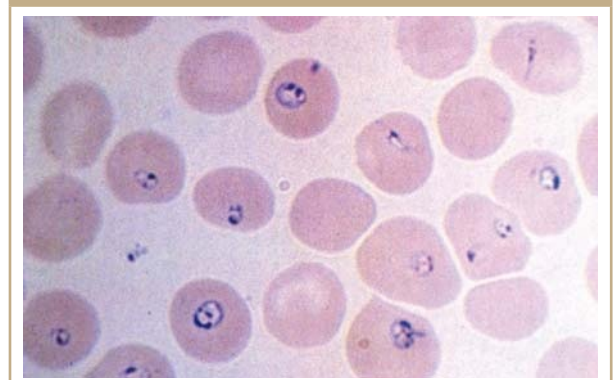
Tableau I – Caractères des différents *Plasmodium*.

Espèce	Répartition	Rythme des accès	Gravité	Complications	Longévité
<i>P. falciparum</i>	Toutes les zones tropicales	Fièvre tierce	Maligne	Accès pernicieux mortel, paludisme viscéral évolutif	2 mois
<i>P. vivax</i>	Amérique du Sud, Asie, Afrique du Nord	Fièvre tierce	Bénigne	Asthénie, anémie	3 ans
<i>P. ovale</i>	Afrique centrale	Fièvre tierce	Bénigne	Asthénie, anémie	5 ans
<i>P. malariae</i>	Zones tropicales (mais rare)	Fièvre quarte	Bénigne	Syndrome néphrotique	20 ans

Tableau II – Critères de gravité de l'accès pernicieux (OMS).

Cliniques	Biologiques
Prostration, coma	Hypoglycémie (< 2,2 mmol/l)
Convulsions généralisées	Anémie grave (< 6 g/dl)
Collapsus cardio-vasculaire	Oligurie (< 400 ml/j)
Syndrome hémorragique	Créatininémie (< 265 µmol/l)
Œdème pulmonaire	Hémoglobinurie
Ictère	Acidose sanguine (pH < 7,25)

Figure 2 – Frottis sanguin : *Plasmodium falciparum*.



dans certaines circonstances : la méfloquine (Lariam®), l'halofantrine (Halfan®, ce dernier après la réalisation d'un ECG). De nouveaux antipaludiques sont efficaces, comme l'arthémether-luméfantrine (Riamet®, Coartem®, récemment accessible pour les hôpitaux).

3. Paludisme et grossesse

Le paludisme et la grossesse sont deux situations qui s'aggravent mutuellement. En effet, le paludisme est plus grave et plus fréquent au cours de la grossesse, provoquant une importante morbidité et mortalité maternelle, fœtale et périnatale.

Les effets du paludisme sont très variables selon le taux d'immunité du sujet. En effet, les stimulations antigéniques répétées dues aux piqûres continues de moustiques entraînent un certain degré d'immunité dû aux IgG, ayant une spécificité pour des antigènes variants de surface [22]. Aussi les conséquences seront-elles différentes selon qu'il s'agit d'une femme immunisée ou non.

3.1. Femme vivant en zone d'endémie

La grossesse s'accompagne d'une certaine diminution de l'immunité acquise, surtout chez la primigeste, entraînant donc une augmentation de la fréquence et de l'intensité de la parasitémie. En échange, le taux des anticorps est un peu modifié. Les besoins élevés en protéines, associés à une carence nutritionnelle, expliquent une insuffisance de production des gammaglobulines. Toutefois, du fait d'une certaine immunité résiduelle, le paludisme reste assez souvent latent et n'est suspecté à la naissance que devant une anémie et le faible poids du nouveau-né.

La première grossesse réactive plus le paludisme que les grossesses ultérieures [37] et le paludisme est plus fréquent et plus grave chez la primipare et son nouveau-né [54]. En effet, l'utérus et le placenta forment une nouvelle localisation pour les parasites. Il est très probable que cela induise une réponse locale, apportant une certaine protection contre les infestations ultérieures. La parasitémie diminue avec la parité et l'âge de la mère [8] (figure 4).

En outre, au cours de la grossesse, la prévalence et l'intensité du paludisme augmentent dans les premières semaines [33] pour revenir à un taux équivalent à celui de la population environnante dans les dernières semaines. Une étude réalisée en Gambie montre nettement la prépondérance du paludisme chez les primipares, en zone rurale avec un maximum au 2^e trimestre [24] (tableau III). Une autre étude au Burkina Faso a confirmé l'infestation plus importante chez les primipares que chez les multipares, avec en outre une prévalence plus élevée en décembre, saison chaude (32 %) qu'en mai, saison fraîche (12 %) [11]. Le fœtus est en général protégé par les anticorps maternels, expliquant le taux relativement faible de paludisme congénital (0,5 %).

3.2. Chez la femme non immunisée

Voyageuse européenne ou femme d'origine africaine revenant dans son pays après avoir passé plusieurs années en Europe, ayant fait un séjour en zone tropicale, toutes les formes de paludisme peuvent se rencontrer, allant des formes bénignes à l'accès pernicieux.

Les accès fébriles peuvent provoquer un avortement au début ou un accouchement prématuré en fin de grossesse. C'est essentiellement en cas de paludisme contracté en fin de grossesse que peut survenir une infestation du fœtus à l'origine du paludisme congénital (10 % des naissances d'enfants de femmes atteintes de paludisme). En l'absence de diagnostic et de traitement rapide, le pronostic est réservé pour la mère et le fœtus, l'évolution pouvant être rapidement fatale.

Figure 3 – Frottis de placenta infesté.

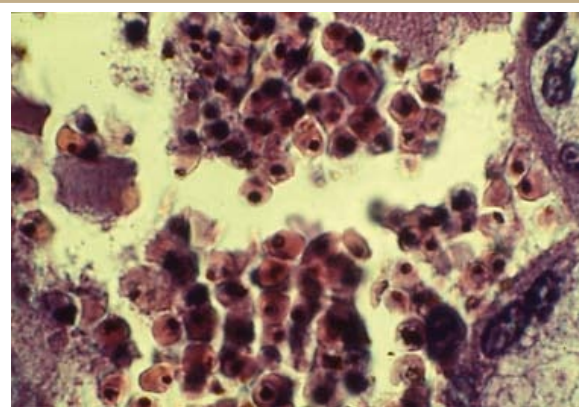


Figure 4 – Densité parasitaire selon la parité et l'âge de la mère.

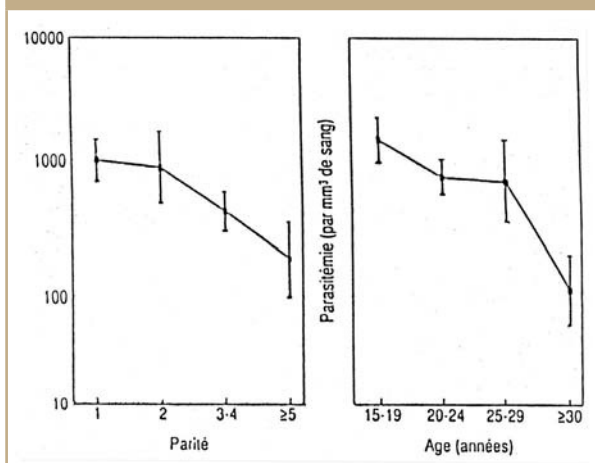


Tableau III – Prévalence (en pourcentage) du paludisme chez la femme enceinte.

	1 ^{re} pare	2 ^e pare	3 ^e pare
Village de Keneba			
% de femmes infectées	64	39	21
Parasitémie ^a	332	120	63
Ville		10	8
Brousse		26	16
1 ^{er} trimestre	55	33	25
2 ^e trimestre	75	46	17
3 ^e trimestre	50	40	20

Infestation plus importante pour les primipares, en brousse et au 2^e trimestre de grossesse.
^a Moyenne géométrique.

3.3. Retentissement de la grossesse sur le paludisme

La grossesse, véritable « stress » immunologique, provoque une chute de l'immunité anti-palustre et, de ce fait, peut démasquer un paludisme latent, ou favoriser la survenue de formes graves (accès pernicieux). Le taux d'infestation du placenta est toujours supérieur à celui du sang.

En effet, le *Plasmodium* est souvent retrouvé dans le placenta, alors que les examens de sang restent négatifs [25]. Ainsi, à Panama, sur 400 placentas examinés, 11 étaient parasités, alors que les frottis sanguins des mêmes patients étaient négatifs. Il en a été de même à Dakar, où, sur 130 placentas, 15 % étaient positifs contre seulement 1,6 % des prélèvements de sang fœtal [34].

Les conséquences sont différentes selon le taux d'endémicité paludéenne de la région considérée. En zone d'hyperendémie, l'immunité est solide et les manifestations pathologiques sont donc rares. En zone d'hypoendémie, l'immunité est précaire et le risque de contracter un paludisme patent est assez élevé chez la femme enceinte.

Les symptômes classiques du paludisme sont accentués. Quel que soit le stade de la grossesse, *Plasmodium falciparum* risque toujours d'évoluer, sans traitement, vers l'accès pernicieux. En fin de grossesse, il y a souvent un risque de reviviscence et il n'est pas rare de constater, lors d'une crise aiguë de paludisme, un accouchement prématuré avec parfois une mort subite de la mère dans les suites immédiates.

La découverte de l'hématozoaire est inconstante, en zone d'endémie où l'autotraitement, particulièrement fréquent, suffit à masquer le diagnostic. Les auteurs sont divisés sur l'existence d'une corrélation possible entre le taux d'anticorps anti-palustre et l'âge de la grossesse, mais s'accordent pour dire que le paludisme est la principale cause d'anémie au cours de la grossesse [50]. Cette anémie apparaît vers la 20^e semaine. Elle est hémolytique, normocytaire et normochrome, surtout importante chez les primipares [23], et s'aggrave parallèlement aux nombres d'accès de paludisme [40]. L'anémie sévère élève le risque de la mortalité maternelle et fœtale. En outre, en zone tropicale, le paludisme s'ajoute aux autres causes d'anémie de la grossesse que sont les déficits en fer et en acide folique, les ankylostomes, les hémoglobinopathies et le VIH [51]. Aussi, l'importance d'une chimioprophylaxie correcte est-elle démontrée par la disparition des anémies hémolytiques dans ce cas. Un supplément en acide folique est discuté, car s'il est utile dans la correction de l'anémie, il semble qu'il ait un effet antagoniste de l'association sulfadoxine-pyriméthamine [42].

Les formes graves sont rares et semblent plus fréquentes en fin de grossesse. L'accès pernicieux entraîne une mortalité maternelle élevée et une mort fœtale *in utero* quasiment constante. La mise sous quinine intraveineuse s'impose. L'insuffisance rénale aiguë est une complication rare mais grave, au voisinage du terme. Le déclenchement de l'accouchement doit être rapide, car cela facilite la reprise de la diurèse.

3.4. Retentissement du paludisme sur la grossesse

Il est certain qu'un paludisme transforme une grossesse

normale en grossesse pathologique. Les accès répétés du paludisme peuvent perturber le fonctionnement hypophysaire et entraîner une stérilité. Par ailleurs, la nidation peut être perturbée chez les femmes atteintes de paludisme viscéral évolutif, avec une splénomégalie importante.

Au début, le paludisme entraîne une accentuation des « signes sympathiques » de la grossesse. Dans les grossesses avancées, il existe une corrélation entre le taux de parasitémie et la durée de la fièvre d'une part et le risque d'avortement d'autre part, surtout en zone endémique. La mort fœtale *in utero* [36], l'accouchement prématuré et l'hypotrophie fœtale sont plus fréquents.

Le paludisme provoquant une hémolyse aggrave une anémie déjà fréquente dans ces régions, du fait de la malnutrition et d'une carence martiale. Au Malawi, 94 % des femmes enceintes avaient un taux d'hémoglobine < 11 g/dl et près de 30 % < 8 g/dl (selon les critères de l'OMS), cette anémie étant plus fréquente chez les primipares [59].

Le placenta est un important réservoir de parasites, même sans parasitémie décelable. Les lésions placentaires à type de réponse inflammatoire et hormonale [46] sont plus fréquentes chez la primipare. Les placentas de mères impaludées ont habituellement un poids plus faible que les placentas sains. L'étude microscopique a montré un épaississement de la membrane basale du trophoblaste, une infiltration inflammatoire intervillositaire importante (monocytes et macrophages) [35], une dégénérescence hyaline des villosités des foyers de nécrose syncytiale [43] et la présence très fréquente de pigment malarique dans les espaces intervillositaires [60]. Habituellement, chez les patients atteints de paludisme, les hématies parasitées adhèrent aux récepteurs CD36 et ICAM-1 de l'endothélium vasculaire par l'expression membranaire d'une protéine synthétisée par le *Plasmodium* PfEMP1 (*Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1*). Or, chez la femme enceinte, les hématies infestées ont une capacité particulière de cytoadhérence à la couche de syncytio-trophoblastes du placenta par le récepteur chondroïtine sulfate A (et non aux récepteurs CD36 et ICAM-1) [16], ce qui provoque une séquestration des parasites dans le placenta [10]. Ceci entraîne une diminution de la circulation au niveau du placenta avec pour conséquence une diminution du passage transplacentaire des éléments nutritifs pour le fœtus et donc un ralentissement de la croissance fœtale [47] (figure 5).

Au cours de sa jeunesse en zone de transmission relativement élevée de paludisme, une femme vivant constamment en zone d'endémie a acquis une certaine immunité par la synthèse d'anticorps IgG contre les antigènes parasitaires appelés « variants de surface », en particulier les protéines PfEMP1. Au cours de la première grossesse, les hématies s'agglutinent dans le placenta par la chondroïtine sulfate A et « ignorent » les anticorps contre PfEMP1, expliquant ainsi la susceptibilité accrue des primigestes au paludisme. Au cours des grossesses suivantes, apparaissent, dès le premier trimestre, des anticorps contre la chondroïtine sulfate, ce qui entraîne une certaine protection contre le paludisme [12]. D'ailleurs, il a été montré que le sérum des femmes multipares provoquait une inhibition de l'adhérence des hématies parasitées à la chondroïtine surface, expliquant la diminution de la susceptibilité de ces femmes face au

paludisme. Cette voie de protection contre les parasites placentaires qui peut éviter le paludisme chez la femme enceinte est un axe intéressant de recherche [3, 48].

Par ailleurs, en cas d'infestation par les autres espèces de *Plasmodium*, il n'y a pas de cytoadhérence des hématies, mais cela entraîne néanmoins une anémie maternelle et un faible poids de naissance [15].

À l'approche du terme, le paludisme est un facteur important de prématurité, surtout chez la primigeste. Les dystocies dynamiques sont fréquentes et probablement liées à une hypoxie utérine. Il faut rester très vigilant et prévenir toute hémorragie de la délivrance ou du post-partum, qui risquerait d'être mal tolérée, chez une femme déjà anémiée [2, 57].

Dans le post-partum, le paludisme peut évoquer une fièvre puerpérale [44]. Aussi, en l'absence de diagnostic précis, en zone d'endémie, est-il conseillé d'associer antibiotiques et antipaludiques.

Un accès pernicieux doit être distingué d'une éclampsie (tableau IV), bien que ces deux affections puissent être associées. La parasitémie est alors importante, due à la libération d'hématozoaires par spléno-contraction. Le pronostic est assez sombre. Avec l'apparition du sida dans les pays tropicaux, s'est posée la question de l'aggravation des affections parasitaires chez les personnes infectées par le VIH. Après des études contradictoires, il semble actuellement établi que les femmes infectées par le VIH présentent une élévation de la prévalence et de la parasitémie par *P. falciparum*, comme cela a été nettement

montré au Malawi (tableau V) [52]. En revanche, l'aggravation de l'infestation par le VIH n'a pas été démontrée en cas de coïnfection avec le paludisme [10].

Le paludisme de la mère retentit bien évidemment sur le fœtus. Une fois le risque d'avortement ou d'accouchement prématuré écarté, le fœtus naît avec un poids plus faible que le fœtus né de mère saine [56] (tableau VI), avec un risque de mortalité dans 6 % des cas [20].

Le risque de paludisme congénital est certain et est plus fréquent en zone d'hypoendémie du fait d'une faible immunisation maternelle. Le mécanisme du passage transplacentaire des hématies parasitées est mal élucidé : parasite migrant à l'état libre ou dans une hématie infestée, nécessité d'un placenta pathologique, passage au moment des pics fébriles [4] ? De toute façon, on estime que la densité parasitaire reste 300 à 1 000 fois plus faible chez le fœtus que chez la mère. Par ailleurs, il n'y a pas de phase exo-érythrocytaire, étant donné l'absence d'inoculation transcutanée par un moustique et donc l'absence de stade sporozoïte.

Le paludisme congénital est affirmé sur l'élimination de toutes les possibilités de contamination directe (transfusion, inoculation naturelle par le moustique) et l'identité

Figure 5 – Physiopathologie du paludisme au niveau du placenta [d'après Rogerson, 2007].

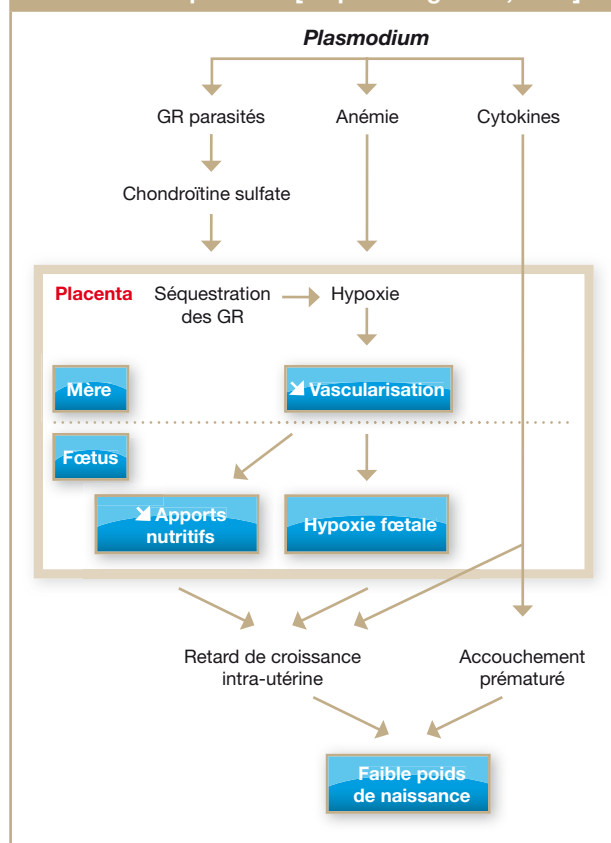


Tableau IV – Éléments distinctifs entre éclampsie et accès pernicieux.

	Eclampsie	Accès pernicieux palustre
Contexte	Hypertension artérielle	Paludisme
Symptômes	Prise de poids Œdème des membres inférieurs Hyperréflexivité, coma aréactif Crises convulsives itératives	Fièvre à 39°C-40°C Hépto-splénomégalie Prostration ou coma Crises convulsives rares
Biologie	Protéinurie > 3,5 g/24 h Créatininémie > 100 µmol/L	Anémie hémolytique Frottis sanguin : <i>Plasmodium</i>

Tableau V – Prévalence du paludisme chez les patients VIH positifs, au Malawi.

	HIV+*	HIV-
Parasitémie		
Primipares	56,3 %	36,5 %
Multipares	23,8 %	11 %
Compliance de la chimiothérapie	13,2 %	7,8 %

*HIV(+) : 20,8 % chez les primipares ; 27,5 % chez les multipares.

Tableau VI – Comparaison des poids moyens de naissance (en grammes) des enfants de femmes atteintes ou non de paludisme.

Pays	Nombre de naissances	Poids moyen des nouveau-nés	
		parasités	sains
Côte-d'Ivoire	198	2 960	3 080
Ghana	50	2 855	3 033
Nigeria	440	2 778	3 076
Ouganda	570	2 805	3 068
Tanzanie	413	2 945	3 020

du *Plasmodium* chez la mère et l'enfant, retrouvé dans le sang du cordon à la naissance. Une double infestation fœtale (*P. vivax* et *P. malariae*) a déjà été rapportée [39], de même qu'une infestation par *P. falciparum* chez des jumeaux, ayant entraîné une anémie [49].

Le paludisme congénital peut se manifester sous deux formes [7]. Le **paludisme congénital-infestation** se caractérise par la présence isolée d'hématozoaires dans le sang. Cette parasitémie, asymptomatique, est souvent spontanément régressive dans 62 % des cas [18]. Le **paludisme congénital-maladie** est l'association d'une parasitémie et de symptômes cliniques. Le **paludisme périnatal** est acquis au moment de la naissance (traumatisme obstétrical). Il nécessite donc une incubation identique à l'incubation habituelle de l'espèce plasmodiale en cause et n'est diagnostiqué qu'après plusieurs jours ou semaines.

Les troubles cliniques du paludisme congénital peuvent apparaître plusieurs mois après la naissance : hépatosplénomégalie, ictère, pâleur et anémie hémolytique. Un retard de croissance pondérale est souvent retrouvé. Le pronostic est favorable sous traitement rapide.

Une certaine hypogalactie est constatée chez les mères paludéennes, mais cela ne contre-indique pas l'allaitement maternel. Les antipaludiques (chloroquine, quinine) passent dans le lait mais en quantité infime, sans aucune conséquence pour le nouveau-né. Par ailleurs, le lait maternel est pauvre en acide para-amino-benzoïque, substance indispensable au métabolisme du *Plasmodium*. Dans les trois premiers mois de la vie, les IgG de la mère transmises à l'enfant sont protectrices. La présence d'hémoglobine fœtale est un facteur supplémentaire, expliquant l'absence habituelle de paludisme chez les nouveau-nés de mères vivant en zone d'endémie.

3.5. Traitement et prophylaxie

Le traitement classique de la primo-invasion et de l'accès simple dus à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* repose sur la chloroquine ou Nivaquine®, à raison de 9 comprimés à 100 mg à J1 (6 comp. + 3 comp. 6 heures plus tard) et 300 mg à J2 et J3. Ce traitement pourra être repris quelques mois plus tard, en cas de reviviscence [25]. En cas d'accès pernicieux, le traitement doit être instauré d'urgence : quinine 1,5 g à 2 g en perfusion lente par voie intraveineuse pendant 3 à 5 jours. La chloroquine (Nivaquine®) et la qui-

nine ne sont ni abortives, ni tératogènes [5]. Mais la quinine peut augmenter les contractions d'un utérus manifestant déjà une tendance contractile prématurée [45].

S'il s'agit d'une souche de *P. falciparum* chloroquinorésistante, cas devenu le plus fréquent, on traite par la quinine, l'association atovaquone-proguanil (Malarone®), éventuellement par l'halofantrine (Halfan®) ou encore par méfloquine (Lariam®), mais ce dernier produit peut provoquer des effets secondaires non négligeables à type de troubles digestifs ou même neuropsychiques mais n'a pas d'effet abortif ni tératogène [9]. L'association artésunate-atovaquone-proguanil s'est avérée efficace et bien tolérée [32]. Toutefois, actuellement l'artémisinine, bien que n'ayant provoqué aucun effet néfaste ni chez la mère ni chez le fœtus [13, 30], reste encore déconseillée au cours du premier trimestre de la grossesse, en l'attente d'études complémentaires [14]. En cas de paludisme congénital, il faut traiter l'enfant dès la naissance, soit par Nivaquine® (en sirop) : 100 mg/j pendant 2 jours, puis 50 mg/j pendant 3 jours, puis 1 cuillère-mesure (soit 25 mg) 1 jour sur 2 pendant 2 mois, soit par la quinine IV ou IM (25 mg/kg/j) pendant 3 jours.

La prophylaxie est fondamentale chez la femme enceinte, plus sensible que d'autres au paludisme et qui « attire » plus les moustiques que la femme non enceinte (élévation de la chaleur cutanée et sécrétion de substances volatiles) [26]. Éviter les piqûres de moustiques nécessite de revêtir des vêtements légers, mais longs (figure 6) et de dormir sous une moustiquaire si possible imprégnée d'insecticide, les moustiques piquant essentiellement entre 22 h et 2 h du matin. Cette moustiquaire ne présente aucun danger pour les dormeurs, y compris les très jeunes enfants. Chez la femme enceinte, aucun répulsif de synthèse ne peut, à l'heure actuelle, être recommandé en toute sécurité du fait de l'absence de données fiables sur la non tératogénicité de ces produits. Seuls les produits naturels (essence de citronnelle, par exemple) peuvent être, en l'absence d'allergie, utilisés sans crainte. En principe, il convient donc d'éviter les produits à base de DEET ou le 35/35 à une concentration supérieure à 30 %. Toutefois, plusieurs marques de IR35/35 à une concentration de 20 à 30 % sont autorisées par l'AFSSAPS chez les femmes enceintes (BEH 24, 12 juin 2008) [19]. On peut proposer des pastilles ou spirales auto-combustibles de pyrèthrinoides. L'application de produits insecticides sur les habits (Insect-écran®, Moustifluid®, Moustidose®) est une précaution utile. L'usage du DDT, ayant provoqué des retards au développement neurologique du fœtus [17], n'est plus utilisé.

Le vaccin étant toujours au stade de la recherche, la chimio-prophylaxie était indispensable par la Nivaquine®, avec une bonne efficacité [41], mais est actuellement abandonnée dans les zones de chloroquinorésistance [53]. Il faut lui préférer la Savarine® ou la Malarone®, en

Figure 6 – Femme enceinte protégée par le costume traditionnel.



Tableau VII – Chimio-prophylaxie antipalustre chez la femme enceinte.

Zone I	Caraïbes	Nivaquine
Zone II	Afrique de l'Ouest	Savarine
Zone III	Asie, Amérique du Sud, Afrique de l'Est et Afrique centrale	Malarone, Savarine

fonction de la zone où se rend la femme enceinte. Le Lariam®, en prise hebdomadaire, est parfois préféré mais avec risques d'effets secondaires comme du prurit ou des troubles digestifs (55). En effet, l'OMS a divisé les pays tropicaux en trois zones selon l'intensité de la résistance (tableau VII). En fait, ce tableau est perpétuellement en retard sur l'aggravation de la chloroquino-résistance, qui a gagné maintenant l'ensemble du monde tropical. De plus, les intolérances à la méfloquine entraînent une certaine prudence vis-à-vis de cette molécule. Ces produits ne sont ni abortifs ni tératogènes. Aussi, l'OMS préconise-t-elle actuellement le traitement préventif intermittent par sulfadoxine-pyriméthamine [58], à raison de seulement 4 prises au cours de la grossesse [28, 29], traitement bien toléré [42]. La pyriméthamine étant un antagoniste de l'acide folique, un complément en acide folique est alors conseillé [52]. Ceci permet, sans être trop astreignant, de réduire nettement l'incidence du paludisme lors des grossesses passant, par exemple, de 35 % à 19,7 % au

Congo [27] ou de 24 % à 16 % en Ouganda [29]. Dans les zones d'endémie du paludisme, ces mesures de prévention ont permis de réduire de 50 % l'infestation du paludisme [21], de 28 % la prévalence de l'anémie de la grossesse, de 43 % celle du faible poids de naissance et de 27 % celle de la mortalité périnatale [15]. Mais ceci suppose d'insister sur l'intérêt de ces mesures auprès des populations [38] et nécessite de poursuivre voire d'intensifier les campagnes de consultations prénatales.

4. Conclusion

Ainsi, le paludisme, le plus fréquent des parasites tropicaux survenant au cours de la grossesse, nécessite-t-il un diagnostic rapide et un traitement adapté pour éviter les complications éventuelles concernant la femme enceinte et le fœtus. À défaut de vaccination, il est fondamental de bien faire respecter la chimiothérapie et les mesures anti-moustiques.

Références

- [1] ANOFEL, Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales, Abrégés, Elsevier Masson. 2007, 321 p.
- [2] Ayoya M.A., Spiekerman-Brouwer G.M., Traore A.K. et al., Determinants of anemia among pregnant women in Mali, Food Nutr. Bull. 27 (2006) 3-11.
- [3] Beeson J.G., Duffy P.E., The immunology and pathogenesis of malaria during pregnancy, Curr. Top. Microbiol. Immunol. 297 (2005) 187-227.
- [4] Bourée P., Paludisme congénital à *Plasmodium falciparum*. A propos d'un cas à Paris, Bull. Soc. Pathol. Exot. 76 (1983) 43-48.
- [5] Bourée P., Palies B., Paludisme et grossesse, Rev. Fr. Gynecol. Obst. 81 (1986) 559-562.
- [6] Bourée P., Aspects actuels du paludisme, Antibiotiques 5 (2003) 198-205.
- [7] Bourée P., Lemetayer M.F., Maladies tropicales et grossesse, Ed. Pradel, 1990, 1 vol.
- [8] Brabin L., Brabin B.J., Parasitic infections in women and their consequences, Adv. Parasitol. 31 (1992) 1-81.
- [9] Bricaire F., Salmon D., Danis M. et coll., Antipaludiques et grossesse, Bull. Soc. Pathol. Exot. 84 (1991) 721-738.
- [10] Cot M., Deloron P., Paludisme associé à la grossesse : conséquences et perspectives d'intervention, Med. Trop. 63 (2003) 369-380.
- [11] Coulibaly S.O., Gies S., D'Alessandro U., Malaria burden among pregnant women living in the rural district of Boromo, Burkina Faso, Am. J. Trop. Med. Hyg. 77 (2007) 56-60.
- [12] Cox S.E., Staalsøe T., Arthur P. et al., Rapid acquisition of isolate-specific antibodies to chondroitin sulfate A-adherent *Plasmodium falciparum* isolates in Ghanaian primigravidae, Infect. Immun. 73 (2005) 2841-2847.
- [13] Deen J.L., von Seidlein L., Pinder M. et al., The safety of the combination artesunate and pyrimethamine-sulfadoxine given during pregnancy, Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 95 (2001) 424-428.
- [14] Dellicour S., Hall S., Chandramohan D., Greenwood B., The safety of artemisinin during pregnancy: a pressing question, Malaria J. 6 (2007) 15.
- [15] Desai M., Ter Kuile F.O., Nosten F. et al., Epidemiology and burden of malaria in pregnancy, Lancet Infect. Dis. 7 (2007) 93-104.
- [16] Duffy P.E., Fried M., Malaria in the pregnant woman, Curr. Top. Microbiol. Immunol. 295 (2005) 169-200.
- [17] Eskenazi B., Marks A.R., Bradman A. et al., *In utero* exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and dichloro-diphenyl-dichloroethylene (DDE) and neurodevelopment among young Mexican American children, Pediatrics 118 (2006) 233-241.
- [18] Falade C., Mokuolu O., Okafor H. et al., Epidemiology of congenital malaria in Nigeria: a multi-centre study, Trop. Med. Intern. Health 12 (2007) 1279-1287.
- [19] Gautret P., Simon F., La femme enceinte voyageuse, Med. Trop. 68 (2008) 29-30.
- [20] Guyatt H.L., Snow R.W., Impact of malaria during pregnancy on low birth weight in sub-Saharan Africa, Clin. Microbiol. Rev. 17 (2004) 760-769.
- [21] Hommerich L., von Oertzen C., Bedu-Addo G. et al., Decline of placental malaria in southern Ghana after the implementation of intermittent preventive treatment in pregnancy, Malaria J. 6 (2007) 144.
- [22] Hviid L., Le paludisme chez la femme enceinte, Med. Trop. 66 (2006) 130-132.
- [23] Jakson D.J., Klee E.B., Green S.D.R. et al., Anemia in pregnancy: a problem of primigravidae in rural Zaïre, Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 85 (1991) 829-832.
- [24] Jelliffe E.F.P., Lowbirth weight and malarial infection, Bull. WHO 38 (1968) 69-78.
- [25] Kalanda G.C., Hill, Verhoeff F.H. et al., Comparative efficacy of chloroquine and sulphadoxine-pyrimethamine in pregnant women and children: a meta-analysis, Trop. Med. Int. Health 11 (2006) 569-577.
- [26] Lindsay S., Ansell J., Selman C. et al., Effect of pregnancy on exposure to malaria mosquitoes, Lancet 355 (2000) 1972.
- [27] Lukuka K.A., Fumie O.S., Mulumbu M.R. et coll., Prévalence du paludisme à l'accouchement dans quatre maternités de la ville de Kinshasa, République démocratique du Congo, Bull. Soc. Pathol. Exot. 99 (2006) 200-201.
- [28] Mbaye A., Richardson K., Balajo B. et al., A randomized, placebo-controlled trial of intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine in Gambian multigravidae, Trop. Med. Int. Health 11 (2006) 992-1002.
- [29] Mbonye A.K., Bygbjerg I., Magnussen P., Intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy: a community-based delivery system and its effect on parasitaemia, anemia and low birth weight in Uganda, Int. J. Infect. Dis. 12 (2008) 22-29.
- [30] McGready R., Cho T., Keo N.K. et al., Artemisinin antimalarials in pregnancy: a prospective treatment study of 539 episodes of multi-drug-resistant *Plasmodium falciparum*, Clin. Infect. Dis. 33 (2001) 2009-2016.
- [31] McGready R., Ashley E.A., Nosten F., Malaria and the pregnant traveller, Travel Med. Infect. Dis. 2 (2004) 127-142.
- [32] McGready R., Ashley E.A., Moo E. et al., A randomized comparison of artesunate-atovaquone-proguanil versus quinine in treatment for uncomplicated *falciparum* malaria during pregnancy, J. Infect. Dis. 192 (2005) 846-853.
- [33] Mc Gregor I.A., Epidemiology, malaria and pregnancy, Am. J. Trop. Med. Hyg. 33 (1984) 517-525.

- [34] McLeod C., Parasitic infections in pregnancy and the newborn, Ed. Oxford, Med. Publ. (1988) 252-264.
- [35] Menendez C., Ordi J., Ismail M.R. et al., The impact of placental malaria on gestational age and birth weight, *J. Infect. Dis.* 181 (2000) 1740-1745.
- [36] Murphy S.C., Breman J.G., Gaps in the childhood malaria burden in Africa: cerebral malaria, neurological sequelae, anemia, respiratory distress, hypoglycemia, and complications of pregnancy, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 64 (2001) Sup. 1: 57-67.
- [37] Mutabingwa T.K., Malaria and pregnancy: epidemiology, pathophysiology and control options, *Acta Tropica* 57 (1994) 239-254.
- [38] Newman R.D., Moran A.C., Kayentao K. et al., Prevention of malaria during pregnancy in West Africa: policy change and the power of subregional action, *Trop. Med. Intern. Health* 11 (2006) 462-469.
- [39] Niyon Gabo T., Duong T.H., Baribwira C. et al., Un cas de paludisme congénital maladie à *Plasmodium vivax* et *P. malariae*, *Med. Mal. Infect.* 10 (1987) 582-583.
- [40] Nosten F., Ter Kuile F., Maelankirri L. et al., Malaria during pregnancy in an area of unstable endemicity, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 85 (199) 424-429.
- [41] Nyirjesy P., Kavasya T., Axelrod P., Fischer P., Malaria during pregnancy: neonatal morbidity and mortality and the efficacy of chloroquine chemoprophylaxis, *Clin. Infect. Dis.* 16 (1993) 127-132.
- [42] Peters P.J., Thigpen M.C., Parise M.E., Newman R.D., Safety and toxicity of sulfadoxine/pyrimethamine: implications for malaria prevention in pregnancy using intermittent preventive treatment, *Drug Saf.* 30 (2007) 481-501.
- [43] Philippe E., Walter P., Les lésions placentaires du paludisme, *Arch. Fr. Ped.* 42 (1985) 921-923.
- [44] Ramharter M., Grobusch M.P., Kiessling G. et al., Clinical and parasitological characteristics of puerperal malaria, *J. Infect. Dis.* 191 (2005) 1005-1009.
- [45] Richard-Lenoble D., Chandenier J., Duong T.H., Traitements antiparasitaires chez la femme enceinte et chez l'enfant en 2003, *Med. Trop.* 63 (2003) 491-497.
- [46] Rogerson S.J., Beeson J.G., The placenta in malaria: mechanisms of infection, disease and foetal morbidity, *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 93 (1999) Suppl 1 S35-42.
- [47] Rogerson S.J., Mwapasa V., Meshnick S.R., Malaria in pregnancy: linking immunity and pathogenesis to prevention, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 77 (2007) 14-22.
- [48] Rogerson S.J., Hviid L., Duffy P.E. et al., Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity, *Lancet Infect. Dis.* 7 (2007) 105-107.
- [49] Romand S., Bourée P., Gelez J. et coll., Paludisme congénital. Un cas survenu chez des jumeaux de mère asymptomatique, *Presse Med.* 23 (1994) 797-800.
- [50] Sarr D., Marrama L., Gaye A. et al., High prevalence of placental malaria and low birth weight in Sahelian periurban area, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 75 (2006) 171-177.
- [51] Shulman C.E., Marshall T., Dorman E.K. et al., Malaria in pregnancy: adverse effects on haemoglobin levels and birthweight in primigravidae and multigravidae, *Trop. Med. Int. Health* 6 (2001) 770-778.
- [52] Silver H.M., Malarial infection during pregnancy, *Infect. Dis. Clin. North Am.* 11 (1997) 99-107.
- [53] Sirima S.B., Sawadogo R., Moran A.C. et al., Failure of a chloroquine prophylaxis program to adequately prevent malaria during pregnancy in Koupéla district, Burkina Faso, *Clin. Infect. Dis.* 36 (2003) 1374-1382.
- [54] Steketee R.W., Breman J.G., Paluku K.M. et al., Malaria infection in pregnant women in Zaire: the effects and potential for intervention, *Ann. Trop. Med. Parasit.* 82 (1988) 113-120.
- [55] Steketee R.W., Wirima J.J., Slutsker L. et al., Malaria treatment and prevention in pregnancy: indications for adverse events associated with use of chloroquine or mefloquine, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 55 (1996) (S1) 50-56.
- [56] Steketee R.W., Nahlen B.L., Parise M.E. et al., The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 64 (2001) (1-2 Suppl) 28-35.
- [57] Steketee R.W., Pregnancy, nutrition and parasitic diseases, *J. Nutr.* 133 (2003) (Suppl 2) S1661-1667.
- [58] Tagbor H., Bruce J., Ord R. et al., Comparison of the therapeutic efficacy of chloroquine and sulphadoxine-pyrimethamine in children and pregnant women, *Trop. Med. Intern. Health* 12 (2007) 1288-1297.
- [59] Verhoeff F.H., Brabin B.J., Chimsuku L., Kazembe P., Broadhead R.L., Malaria in pregnancy and its consequences for the infant in rural Malawi, *Ann. Trop. Med. Parasit.* 93 (1999) S25-S35.
- [60] Watkinson M., Rushton D.I., Plasmodial pigmentation of placenta and outcome of pregnancy in West African mothers, *Br. Med. J.* 287 (1983) 251-254.