

Etat des lieux, avancées et attentes dans le traitement et la prévention du paludisme pendant la grossesse

Carles G

Service de Gynécologie-Obstétrique, Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais Franck Joly, Saint-Laurent du Maroni, Guyane

Med Trop 2011 ; 71 : 335-338

RÉSUMÉ • Le paludisme est l'infection la plus fréquente au cours de la grossesse à l'échelle mondiale. On estime que 50 millions de femmes enceintes vivent en zone impaludée. Le paludisme à *Plasmodium falciparum* et la grossesse sont 2 états qui vont s'aggraver mutuellement, plusieurs facteurs vont influencer cette association en particulier l'immunité et la parité. Le placenta joue un rôle central, en filtrant et retenant les hématies parasitées. La présence de celles-ci entraînera une réaction inflammatoire, qui va réduire le débit foeto-placentaire et stimuler la sécrétion de substances comme les cytokines qui vont influencer sur le déroulement de la grossesse. Les conséquences peuvent être sévères, tant pour la mère, avec anémie, accès pernicieux et hémorragies de la délivrance, que pour le fœtus ou le nouveau-né : avortement, mort fœtale, prématurité et hypotrophie. La prévention repose sur 3 axes : la lutte anti-vectorielle, la protection individuelle par moustiquaires imprégnées et répulsifs et la chimioprophylaxie. Cette dernière doit être adaptée à la zone géographique, au taux de transmission et aux moyens de surveillance. Le traitement préventif intermittent (TPI) par sulfadoxine-pyriméthamine permet d'observer une réduction de la morbidité foeto-maternelle. De nombreux traitements curatifs sont actuellement validés durant la grossesse. L'Organisation mondiale de la santé recommande une utilisation plus large des dérivés de l'artémisinine en association aux 2^e et 3^e trimestre. Actuellement, si les moyens de prévention et de traitement existent, une incertitude persiste quant à la volonté et aux moyens de les mettre en œuvre à grande échelle.

MOTS-CLÉS • Paludisme. Grossesse. Prévention. Traitement.

STATUS UPDATE, BREAKTHROUGHS AND EXPECTATIONS IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF MALARIA DURING PREGNANCY

ABSTRACT • Malaria is the most frequent infectious threat during pregnancy worldwide with an estimated 50 million pregnant women living in risk areas. *Falciparum* malaria and pregnancy are mutually aggravating conditions. Several factors influence this relationship in particular immunity and parity. The placenta plays a key role by sequestering infected red blood cells. These sequestered cells induce an inflammatory reaction resulting in reduction of the foeto-placental flow and secretion of substances such as cytokines that impede the progress of pregnancy. Consequences may be severe for both the mother (anemia, cerebral malaria, and postpartum hemorrhage) and the fetus or newborn (miscarriage, fetal death, low birth weight and prematurity). Prevention relies on three strategies, i.e., vector control, use of personal protection measures such as repellents and long-lasting impregnated bed nets (LLIN) and antimalarial prophylaxis. Prophylaxis must be adapted to the geographical zone, transmission rate and available follow-up means. Intermittent preventive treatment in pregnancy (IPTp) using sulfadoxine-pyrimethamine reduces the foeto-maternal morbidity. Several antimalarial treatments have been validated for expectant mothers. The WHO recommends Artemisinin-based Combination Therapy (ACT) during the second and third trimester. Although preventive and curative tools are currently available, doubts remain over the willingness and resources necessary for large-scale implementation.

KEY WORDS • Malaria. Pregnancy. Treatment. Prevention.

Le paludisme pendant la grossesse reste un problème de santé publique majeur dans les pays du Sud, où 50 millions de femmes enceintes vivent en zone impaludée (1). Une prise de conscience récente, assortie de moyens spécifiques (Global Malaria Program), tend à faire diminuer la mortalité et la morbidité de cette association grâce à l'amélioration des moyens de prévention.

Le paludisme et la grossesse sont 2 états qui vont s'aggraver mutuellement et plusieurs facteurs vont influencer cette association en particulier l'immunité et la parité.

Le paludisme est la seule maladie infectieuse qui à un tropisme essentiellement placentaire et les conséquences fœtales seront plus liées au degré d'altération du placenta qu'à l'atteinte du fœtus lui-même (paludisme congénital). Parmi les 4 espèces de paludisme, seules 2 espèces auront des conséquences sur la grossesse : *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax*.

Association paludisme à *Plasmodium falciparum* et grossesse

La femme enceinte est spécifiquement plus attractive pour les anophèles et elle sera donc plus souvent infectée. On observe également que le taux de parasitémie est plus élevé pendant la grossesse que chez la femme non enceinte (2).

Rôle de l'immunité

Le paludisme entraîne une prémunition partielle et fugace par synthèse d'anticorps de type IgG transmis au fœtus. Cette prémunition est variable selon la zone d'endémie :

- en zone d'holoendémie à transmission continue, la stimulation antigénique est permanente, la protection correcte et les conséquences seront moins importantes pour la mère et le fœtus ;
- en zone de mésoendémie à transmission discontinue, la prémunition est partielle et de courte durée et les conséquences seront plus graves ;

• Correspondance : gabriel.carles@wanadoo.fr

- chez les voyageuses non immunisées, la protection est nulle et les conséquences seront particulièrement sévères pour la mère et le fœtus.

La baisse de l'immunité générale pendant la grossesse va aggraver le paludisme qui sera plus fréquent et plus grave, notamment chez les femmes non immunisées et les primipares. Les anticorps dirigés contre les antigènes de surface des globules rouges (GR) parasités dans le placenta jouent un rôle important dans la protection et sont généralement absents lors de la première grossesse (3). En effet, au niveau du placenta, les GR parasités vont exprimer un nouveau variant antigénique PfEMP1. Celui-ci étant inconnu du système immunitaire, l'immunité pré existante est inefficace ce qui explique les complications plus fréquentes pendant la grossesse notamment chez les primigestes. Ce variant antigénique entraîne la sécrétion d'IgG spécifiques à la grossesse, anticorps apparaissant après 20 semaines d'aménorrhée chez les primigestes et réapparaissant plus tôt chez les multipares, pour ensuite diminuer dans le post-partum (4). Il existe une relation entre le taux d'IgG inhibant l'adhésion aux récepteurs placentaires et les taux d'accouchements prématurés et de retards de croissance intra-utérins (RCIU) (5).

Rôle du placenta

Le placenta va agir comme un filtre pour les GR parasités. Les GR parasités vont adhérer au placenta par des récepteurs spécifiques situés dans la chambre intervillieuse appelés protéoglycans chondroïtine-sulfate. La présence de ces hématies va entraîner une réaction inflammatoire avec afflux de macrophages, dépôt de fibrine périvillonnaire, dépôt de pigment malarique et épaississement de la membrane basale trophoblastique (6). Ces lésions placentaires aggravées par la sécrétion des cytokines par les cellules T du placenta vont entraîner une diminution des échanges materno-fœtaux générant une hypoxie chez le fœtus (figure 1). L'importance de ces lésions placentaires dépendra du taux de prémunition maternelle.

Les lésions placentaires sont partiellement réversibles si le traitement est précoce.

Une étude en Guyane a cherché à évaluer le degré d'altération du placenta par l'analyse du doppler ombilical chez 55 gestantes impaludées. Durant la crise, les auteurs retrouvaient une élévation des résistances placentaires associée à une vasodilatation cérébrale, témoignant d'une hypoxie chez le fœtus (figure 2). Ces

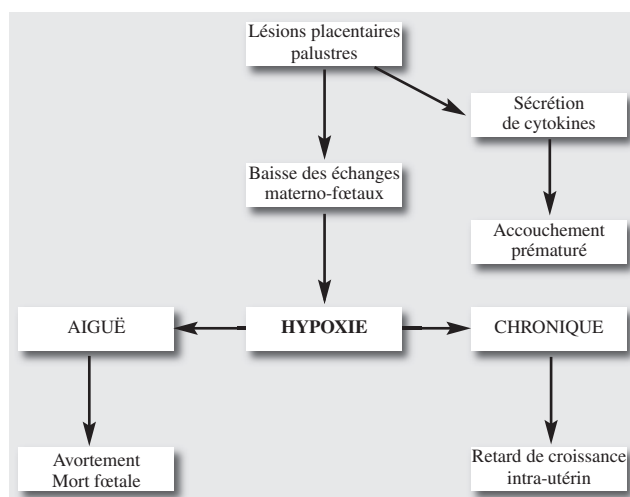


Figure 1. Conséquences des lésions placentaires.



Figure 2. Variation des index de résistance ombilicaux (RO) et cérébraux (RC) durant la crise ($p < 0,05$).

altérations étaient transitoires en cas de traitement précoce, mais persistaient voire s'aggravaient en cas de traitement tardif, nécessitant parfois une extraction fœtale. Il existait une corrélation significative entre un doppler anormal et la densité de la parasitémie et sa durée, le délai avant traitement, le taux d'altération du rythme cardiaque fœtal pendant le travail, le taux d'hypotrophie et l'histologie placentaire (7). Ainsi le doppler fœtal, quand il est réalisable, peut apporter un pronostic sur l'issue de la grossesse.

Clinique

Après une incubation de 10 à 15 jours, la primo-invasion se manifeste par une fièvre à 39°C, des céphalées et souvent une diarrhée avec vomissements. L'accès palustre est classiquement fait de 3 phases : frissons puis fièvre élevée puis sueurs abondantes. Dans le cas de *Plasmodium falciparum*, les aspects de la courbe thermique peuvent être très variables et chez les femmes immunisées la fièvre peut être absente et la patiente asymptomatique, d'où l'intérêt du dépistage systématique.

L'examen clinique retrouve une femme asthénique, fébrile, parfois sub-ictérique. Il existe souvent une splénomégalie et les urines sont foncées.

Diagnostic biologique

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du plasmodium sur la goutte épaisse et son identification par le frottis qui permettra également de quantifier la parasitémie. En zone d'endémie, sans accès à un laboratoire, des kits de recherche d'une antigénémie parasitaire permettent un diagnostic rapide.

Sur le plan biologique, on retrouve également une anémie de type hémolytique, une tendance à la polynucléose neutrophile, un taux élevé de la CRP, une légère cytolysé hépatique et une tendance à l'insuffisance rénale secondaire à la déshydratation et à l'hémolyse.

Conséquences

Les facteurs de risque sont représentés par la primiparité, l'absence ou le faible taux d'immunité, le nombre de crises et le taux et la durée de la parasitémie :

Les conséquences maternelles sont les suivantes :

- morbidité : anémie, formes plus graves, infections surajoutées ;

Etat des lieux, avancées et attentes dans le traitement et la prévention du paludisme pendant la grossesse

- mortalité : accès pernicieux et hémorragie de la délivrance, dont l'incidence est plus élevée en cas d'infection à VIH.

Les conséquences fœtales sont l'avortement et la mort fœtale *in utero* (MFIU)

Les conséquences néonatales sont de trois ordres :

- retard de croissance intra-utérin, secondaire à l'augmentation des résistances placentaires et à la sécrétion de cytokines (8) ;
- prématurité, favorisée par la fièvre et par la sécrétion de TNF (9) ;

- paludisme congénital : rare en zone d'endémie (1 à 2%), il est plus fréquent en cas de mère faiblement immunisée. On décrit le paludisme congénital infection avec présences de parasites éliminés spontanément en quelques jours et le paludisme congénital maladie chez un nouveau-né malade avec anémie, ictère et hépatosplénomégalie. Les parasites ne sont pas transmis par le lait maternel qui transmet par contre des anticorps protecteurs au nouveau-né.

La sécrétion d'interleukine 1, de TNF et d'interféron au niveau du placenta, qui stimulent l'activité phagocytaire des macrophages et la multiplication des cellules T pour diminuer les parasites, aurait un effet délétère avec augmentation du taux d'avortements, de prématurité et de RCIU.

Le paludisme affecterait le phénomène de placentation ; cela expliquerait en partie l'augmentation du taux de pré-éclampsies retrouvée chez ces patientes (10).

Paludisme à *Plasmodium vivax* et grossesse

L'infection à *Plasmodium vivax* est nettement moins grave pendant la grossesse. Les primigestes seraient également plus souvent infectées que les multipares. *P. vivax* ne serait pas séquestré au niveau du placenta. Cependant il entraînerait une majoration de l'anémie gravidique ainsi qu'une augmentation du taux d'hypotrophie fœtale, et quelques formes plus graves ont été décrites. Le parasite est sensible à la chloroquine qui reste le traitement de choix (11).

Traitement

Il devra être le plus précoce possible afin de limiter les lésions placentaires.

Médicaments (12)

- chloroquine : elle n'est plus utilisée que pour le traitement du paludisme à *P. vivax* ou *P. malariae* ;

- méfloquine : utilisable en curatif au 2^e et 3^e trimestre de la grossesse ainsi qu'en traitement préventif en 1 prise hebdomadaire ;

- atovaquone-proguanil : utilisable pendant toute la grossesse en curatif ainsi qu'en traitement préventif en prise quotidienne chez la voyageuse ;

- quinine : utilisable par voie orale ou parentérale, elle est le plus souvent utilisée dans les formes sévères. Sa toxicité cardiovasculaire (arythmie) et le risque d'hypoglycémie nécessitent une surveillance.

- artémisinine et dérivés : l'expérimentation animale retrouve un risque de malformations chez le rat et de mort fœtale chez le singe (13). Chez l'homme, une série cumulative de 1 827 cas traités pendant la grossesse avec un traitement plus court, dont 176

au 1^{er} trimestre, ne retrouve pas d'effets foetotoxiques (14). L'OMS recommande son utilisation au 2^e et 3^e trimestre, et au 1^{er} trimestre en cas d'échec d'un 1^{er} traitement ou en cas de forme grave (15) ;

- sulfadoxine-pyriméthamine : cette association est surtout utilisée en prophylaxie dans le cadre d'un traitement préventif intermittent (TPI) (16) ;

- clindamycine : antibiotique utilisé essentiellement en association avec la quinine ou les dérivés de l'artémisinine.

Accès à *P. falciparum* non compliqué

L'OMS recommande au 1^{er} trimestre : quinine + clindamycine 7 jours, ou artémisinine + clindamycine pendant 7 jours si échec ; aux 2^e et 3^e trimestre : artémisinine + clindamycine pendant 7 jours ou quinine + clindamycine pendant 7 jours.

Autres possibilités : méfloquine, atovaquone-proguanil.

Accès grave à *P. falciparum*

La recommandation actuelle est en 1^{ère} intention l'artésunate IV, ou bien la quinine IV si l'accès à l'artésunate n'est pas possible.

Mesures associées

- éviter l'hyperthermie : paracétamol ;
- transfusion si taux d'hémoglobine < 7g/dL ;
- tocolyse si nécessaire ;
- réhydratation.

Surveillance maternelle et fœtale

- clinique : température, PA, diurèse, contractions utérines ;
- ECG si traitement par quinine IV ;
- surveillance de la vitalité fœtale : rythme cardiaque fœtal, écho-doppler si possible en début et fin de traitement ;
- biologie : tous les jours : frottis, glycémie au doigt 3 fois/j si quinine. Après 3 jours : ionogramme, créatinine, hémogramme ;
- en fin de traitement : traitement martial, contrôle du frottis à J 15 et conseils pour éviter une réinfection et/ou chimioprophylaxie.

À l'accouchement

- hémogramme + frottis-goutte épaisse à l'entrée ;
- si dernier accès au 3^e trimestre : frottis placentaire (la présence de parasites augmente le risque de paludisme congénital), frottis-goutte épaisse chez le nouveau-né.

En cas d'accouchement en période fébrile, le risque d'hémorragie de la délivrance est majoré ainsi que la transmission néonatale.

Prévention

Elle repose sur 3 axes : la lutte anti-vectorielle, la protection individuelle par moustiquaire et répulsifs et la chimioprophylaxie.

L'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide a fait la preuve de son efficacité.

La chimioprophylaxie doit être adaptée à la zone géographique, au taux de transmission et aux moyens de surveillance et

de traitement. Plusieurs études ont montré qu'elle permettait une réduction de l'anémie maternelle ainsi que des RCIU, en particulier lors des 2 premières grossesses (12).

L'évaluation des résultats repose, dans les pays du Sud, sur les taux d'anémie maternelle, d'hypotrophie et de mortalité périnatale.

La chimioprophylaxie s'effectue :

- soit avec la prise régulière d'un antipaludéen : méfloquine, atovaquone-proguanil ;

- soit avec un traitement préventif intermittent (TPI), le plus utilisé étant l'association sulfadoxine-pyriméthamine, au moins 2 fois durant la grossesse, dont l'efficacité a été largement prouvée mais des résistances apparaissent (17).

La stratégie varie selon le niveau de transmission :

- en zone de haute transmission : moustiquaires imprégnées + TPI ;

- en zone de faible transmission : moustiquaires imprégnées + dépistage et traitement des cas (intermittent screening and treatment : IST).

Perspectives

Différentes recherches sont à poursuivre afin de mieux comprendre l'interaction entre le paludisme et la grossesse :

- explorer les différences d'immunité entre les zones de basse et de haute endémie ;

- rechercher le rôle des co-infections : *P. vivax*, helminthes ;

- préciser les troubles de la placentation induits par le paludisme.

La lutte est avant tout économique : Améliorer la surveillance des grossesses, améliorer l'accès au dépistage et aux traitements préventifs et curatifs, mieux évaluer l'état fœtal (doppler ?) et lutter contre les autres carences nutritionnelles et vitaminiques.

Les perspectives reposent sur 3 axes :

• *Au niveau de la prévention*

- Améliorer la couverture en moustiquaires imprégnées ;

- répondre aux résistances observées avec le TPI par sulfadoxine-pyriméthamine en proposant de nouvelles associations : méfloquine-artésunate, pipéraquline-dihydroartémisinine, azithromycine-pipéraquline.

• *Au niveau thérapeutique*

- diffusion des dérivés de l'artémisinine qui semblent inoffensifs aux 2^e et 3^e trimestre ;

- augmenter les moyens de dépistage afin de remplacer le TPI par un dépistage intermittent tout au long de la grossesse et un traitement adapté (IST) ;

- établir un registre des femmes enceintes exposées aux différentes thérapeutiques pour mieux cerner les effets secondaires des médicaments ;

- nouveau traitement : spiroindolones OZ439 non encore testé pendant la grossesse.

• *Vaccination*

Il reste à déterminer quel serait le meilleur antigène capable d'induire une immunité suffisante et adapté aux populations les plus à risque que sont les enfants et les femmes enceintes.

Après avoir stagnées pendant des décennies, il semble que les recherches en cours permettront la mise au point d'un vaccin dans un futur proche.

Conclusion

Les femmes enceintes et leurs fœtus paient toujours un lourd tribut au paludisme. En zone tropicale défavorisée, le paludisme représente une calamité supplémentaire qui s'associe à la malnutrition, à l'anémie gravidique et aux parasitoses, fragilisant un peu plus le fœtus à naître.

Actuellement, les moyens de prévention et de traitement existent, la seule incertitude persiste quant à la volonté et aux moyens de les mettre en œuvre à grande échelle.

Références

1. Lawn JE, Kinney M, Lee AC, Chopra M, Donnay F, Paul VK *et al.* Reducing intrapartum-related deaths and disability: can the health system deliver? *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 107 Suppl 1 : S123-40, S140-2.
2. Rogerson SJ, Hviid L, Duffy PE, Leke RF, Taylor DW. Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity. *Lancet Infect Dis* 2007; 7 : 105-17.
3. Nielsen MA, Staals T, Kurtz J, Goka BQ, Dodoo D, Alifrangis M *et al.* *Plasmodium falciparum* variant surface antigen expression varies between isolates causing severe and nonsevere malaria and is modified by acquired immunity. *J Immunol* 2002; 168 : 3444-50.
4. Staals T, Megnekou R, Fievet N, Ricke CH, Zornig HD, Leke R *et al.* Acquisition and decay of antibodies to pregnancy-associated variant antigens on the surface of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes that protect against placental parasitemia. *J Infect Dis* 2001; 184 : 618-26.
5. Duffy PE, Fried M. Antibodies that inhibit *Plasmodium falciparum* adhesion to chondroitin sulfate A are associated with increased birth weight and the gestational age of newborns. *Infect Immun* 2003; 71 : 6620-3.
6. Walter PR, Garin Y, Blot P. Placental pathologic changes in malaria. A histologic and ultrastructural study. *Am J Pathol* 1982; 109 : 330-42.
7. Arbeille P, Carles G, Georgescu M, Tobal N, Herault S, Bousquet F *et al.* Consequences of reduced umbilical and increased foetal cerebral flow during malaria crisis on foetal behaviour. *Parasitology* 2003; 126 : 513-9.
8. Moormann AM, Sullivan AD, Rochford RA, Chensue SW, Bock PJ, Nyirenda T *et al.* Malaria and pregnancy: placental cytokine expression and its relationship to intrauterine growth retardation. *J Infect Dis* 1999; 180 : 1987-93.
9. Carles G, Dallah F, Helou G, Alassas N, Guindi WE, Arbeille P. Redistribution of fetal blood flow in response to an acute fever episode during pregnancy in comparison with malaria. *J Inf Dis Immun* 2011; 3 : 68-72.
10. Muehlenbachs A, Mutabingwa TK, Edmonds S, Fried M, Duffy PE. Hypertension and maternal-fetal conflict during placental malaria. *PLoS Med* 2006; 3 : e446.
11. Davis TM, Mueller I, Rogerson SJ. Prevention and treatment of malaria in pregnancy. *Future Microbiol* 2010; 5 : 1599-613.
12. Coll O, Menendez C, Botet F, Dayal R, Carbonell-Estrany X, Weisman LE *et al.* Treatment and prevention of malaria in pregnancy and newborn. *J Perinat Med* 2008; 36 : 15-29.
13. Li Q, Weina PJ. Severe embryotoxicity of artemisinin derivatives in experimental animals, but possibly safe in pregnant women. *Molecules* 2009; 15 : 40-57.
14. McGready R, White NJ, Nosten F. Parasitological efficacy of antimalarials in the treatment and prevention of falciparum malaria in pregnancy 1998 to 2009: a systematic review. *Bjog* 2011; 118 : 123-35.
15. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. WHO ed, Genève, 2010, p. 194. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf
16. Briand V, Cottrell G, Massouhadjji A, Cot M. Intermittent preventive treatment for the prevention of malaria during pregnancy in high transmission areas. *Malar J* 2007; 6 : 160.
17. Gosling RD, Cairns ME, Chico RM, Chandramohan D. Intermittent preventive treatment against malaria: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8 : 589-606.