

Paludisme pendant la grossesse : conséquences et prévention

Michel COT

IRD/UPD, Mère et enfant face aux infections tropicales (UMR 216)



Paludisme et grossesse

Premières observations – Sri Lanka



- Wickramasuriya 1935
- Epidémie très étendue (500 000 personnes infectées)
- Taux de mortalité lié au paludisme doublé chez les femmes enceintes (13,1%) par rapport aux femmes non enceintes (6,5%)
- Chez les femmes infectées :
 - 8,3% d'avortements
 - 24,1% de morts-nés
 - 54,5% de prématurés

Paludisme et grossesse

Premières observations – Afrique Noire

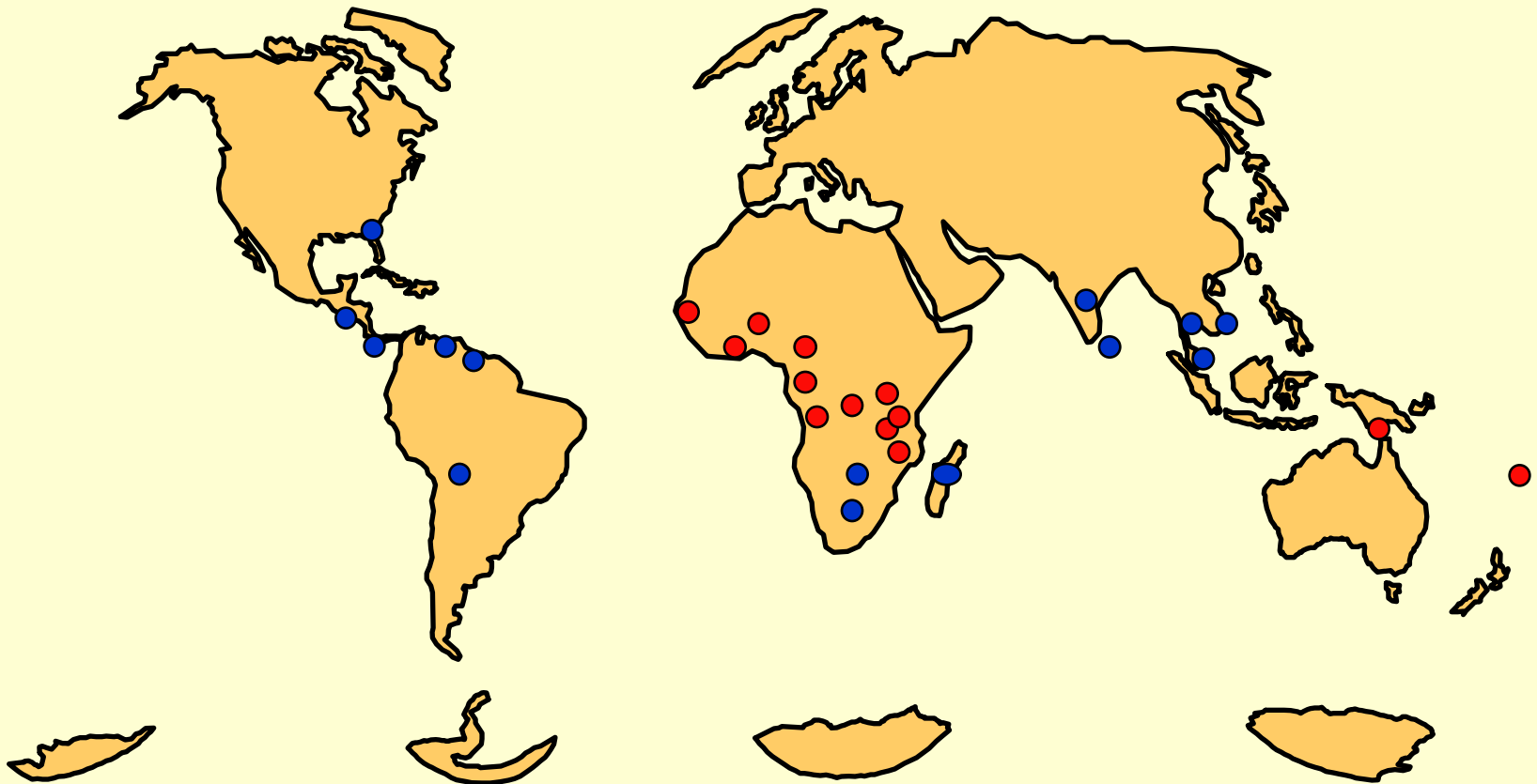


- Bruce-Chwatt (Nigeria) 1948 - 1950
- Série de 551 femmes enceintes
- 27,4% d'infections périphériques; 22,3% d'infections placentaires
- Aucun signe clinique de paludisme chez les mères infectées
- Un seul paludisme congénital asymptomatique

Principales études réalisées depuis 1931

● Paludisme stable

● Paludisme instable



Conséquences du paludisme pendant la grossesse

		Paludisme stable	Paludisme instable
Mère	Infection placentaire	+++	++
	Hyperthermie	+	+++
	Anémie	++	++
	Accès grave ou décès	-	+
Nouveau-né	Faible poids de naissance	+++	+++
	Hyperthermie	-	+
	Avortement/mort-né	-	++

Conséquences plus marquées chez les primigestes en zone d'endémie stable

Infection placentaire et susceptibilité au paludisme

Tanzanie 2005. Suivi de 398 nouveau-nés pendant un an

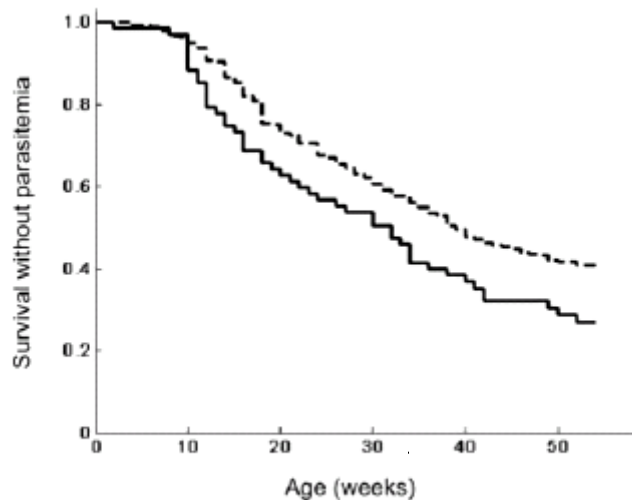
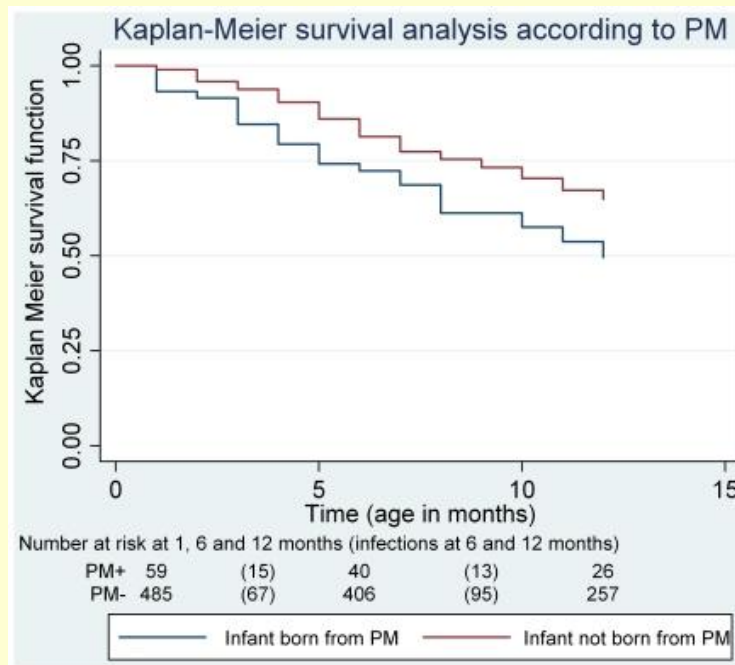


Figure 1. Kaplan-Meier Estimate of the Probability of Surviving without Parasitemia
The graph shows the age at first parasitemia in offspring of PM-positive mothers (solid line). Infants born to PM-positive mothers experience their first parasitemia at a significantly younger age ($p < 0.001$).

- placentas infectés
- placentas non infectés

Mutabingwa et al., PLoS Medicine 2005

Bénin 2012. Suivi de 550 nouveau-nés pendant un an



Le Port et al., PLoS One 2012

Prévention médicamenteuse des femmes enceintes en zone de paludisme stable



Antipaludiques et grossesse

Principales contraintes

- Efficacité
- Innocuité
- Longue demi-vie (effet préventif)
- Coût faible (pays en développement)

Chimioprophylaxie

- Première mention dans la littérature (chloroquine) : Archibald, 1958
 - Médicaments utilisés : pyriméthamine, puis chloroquine et associations sulfamides – pyriméthamine
 - Principe : faibles doses d'antipaludiques administrées au cours de la grossesse
 - Evite l'infection de la mère, donc du placenta
- Dans les années 1990 :
 - Deux protocoles en Afrique :
 - Dapsone-pyriméthamine (100+50)mg/2 semaines
 - Chloroquine 300 mg/semaine
 - En Asie (résistances) : Méfloquine 250 mg/semaine (Nosten, 1994)

Effet de la prophylaxie sur l'anémie maternelle et le poids de naissance

- Méta-analyse de la Cochrane library, 2003 (Garner et Gulmezoglu) : 14 essais retenus
- Diminution du taux d'anémie sévère (< 8 g/dl)
 - Tous les essais
 - RR = 0.62 [0.50 ; 0.78]
- Diminution du taux de faible poids de naissance (< 2500 g)
 - Tous les essais sauf un (Thaïlande 1994)
 - RR = 0.49 [0.36 ; 0.65]

Pourquoi la prophylaxie n'est-elle plus recommandée en Afrique?

- Bonne efficacité dans les essais cliniques mais observance médiocre en situation réelle
 - Seulement 5% à 15% de prise régulière pendant la grossesse
- Très forte progression des résistances des souches plasmodiales à la chloroquine dans les dernières années
 - 50% à 90% de résistance *in vivo* en Afrique de l'Ouest

Traitement préventif intermittent (TPI)

- Différences avec la prophylaxie :
 - Administration d'un anti-paludique à doses thérapeutiques
 - A l'occasion des consultations prénatales (prise supervisée)
- Première utilisation : sulfadoxine-pyriméthamine (SP), Steketee, 1994
- Deux prises pendant la grossesse :
 - La première pendant le second trimestre
 - La deuxième, au moins un mois plus tard

Effet du TPI-SP sur l'anémie maternelle et le poids de naissance

- Essai randomisé de TPI SP vs placebo (Kenya, Shulman et al., Lancet 1999) :
 - Diminution de la prévalence palustre maternelle : RR = 0.10 [0.07 ; 0.16]
 - Diminution du taux d'anémie sévère (< 8 g/dl) : RR = 0.54 [0.40 ; 0.74]
 - Pas de mesure du poids de naissance
- Essai randomisé de TPI SP vs TPI CQ et prophylaxie CQ (Mali, Kayentao et al., JID 2005) :
 - Diminution de la prévalence palustre placentaire : RR = 0.69 [0.48 ; 0.98]
 - Diminution du taux d'anémie modérée (< 10 g/dl) : RR = 0.49 [0.36 ; 0.68]
 - Diminution du taux de faible poids de naissance : RR = 0.69 [0.49 ; 0.98]

TPI - commentaires

Amélioration de l'observance par rapport à la prophylaxie, mais :

- Nombre et rythme des prises optimaux?
- Augmentation des résistances parasitaires à la SP :
 - 50% à 80% en Afrique de l'Est
 - Plus de 50% au Bénin
 - ➔ Nécessité de trouver de nouveaux antipaludiques
- Diminution de l'efficacité en cas de co-infection paludisme - VIH

TPI - recherche d'une alternative à la SP

- Essai randomisé de TPI méfloquine vs TPI SP (1600 femmes, Bénin, Briand et al., JID 2008 et 2009) :
 - Forte réduction de l'infection placentaire et des faibles poids de naissance par rapport à année témoin (prophylaxie CQ)
 - Infection placentaire : 17% -> 3% (OR 0,15 [0,09 – 0,24])
 - FPN : 16% -> 9% (OR 0,54 [0,38 – 0,78])
 - Comparaison entre MQ et SP
 - Infection placentaire : MQ > SP (1,7% vs 4,4%, p = 0,005)
 - FPN : Equivalence MQ – SP (8% vs 9,8%)
 - Tolérance moyenne
- Réplication de cet essai en multicentrique (Bénin, Gabon, Mozambique, Tanzanie, EDCTP) : environ 5000 femmes, en cours
- Autres essais (Malawi, Tanzanie, Ouganda, Ghana) : SP + artésunate, dihydroartémisinine + pipéraquline , CQ + azythromycine, ou amodiaquine...

Recommandations de l'OMS

- En 2007 :
 - Prise en charge appropriée des accès palustres
 - TPI avec deux doses de sulfadoxine – pyriméthamine au minimum
 - Utilisation d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide
- En 2012, modification des recommandations concernant le TPI :

Administration à chacune des consultations prénatales (en pratique, 3 prises plutôt que 2)

Prévention chez les voyageuses



Chez une femme enceinte sans protection immunitaire, le paludisme est dangereux

- Pour elle-même :
 - Risque de développer un paludisme clinique
 - Voire une forme grave (encéphalite fébrile)
- Pour son enfant :
 - Risque augmenté de fausse couche, de prématurité et de morti-natalité

La principale recommandation est donc l'annulation du voyage

Si c'est vraiment impossible...

- Diminuer le risque d'exposition
 - Dormir en milieu urbain sous moustiquaire imprégnée
 - Utiliser des répulsifs (innocuité du DEET, pas de données IR 3535)
- Prendre une chimioprophylaxie adaptée
 - Innocuité de la chloroquine (Nivaquine*), mais inefficace pour la plupart des destinations
 - Combinaison chloroquine – proguanil (Savarine*) à peine plus efficace...
 - Efficacité de la méfloquine (Lariam*), en dépit de sa mauvaise réputation
 - Mais risque d'effets secondaires mineurs (nausées, vertiges)
 - Contre-indication en cas d'antécédents neuro-psychiatriques
 - L'association proguanil – atovaquone (Malarone*) n'a pas fait la preuve de son innocuité pendant la grossesse

En pratique

- Populations habitant en zone d'endémie
 - TPI-SP 3 doses
 - Traitement des accès par dérivés de l'artémisinine (CTA)
 - Moustiquaires imprégnées d'insecticides
- Voyageuses (si voyage vraiment nécessaire)
 - Moustiquaires imprégnées d'insecticides
 - Répulsifs (DEET)
 - Prophylaxie par chloroquine (si pas de résistance), sinon par méfloquine (si pas de contre-indication)
- Dans l'avenir : vaccination VAR2CSA?