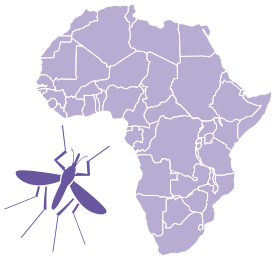
Paludisme *et* Grossesse



Recherche clé

La résistance de plus en plus grande aux médicaments pour certains types de parasites du paludisme a renouvelé l'intérêt porté au problème du paludisme pendant la grossesse et stimulé des recherches concernant la mise au point de nouveaux protocoles de médicaments. Depuis le début des années 90, de nombreuses études ont été effectuées (surtout en Afrique et en Asie) pour mieux comprendre les manières complexes dont le paludisme affecte la mère et l'enfant ainsi que l'impact des divers schémas thérapeutiques sur la prévention ou l'atténuation de l'infection paludéenne. Les paragraphes suivants sont des récapitulatifs de certains travaux de recherche clé. (Voir la liste de référence ci-jointe pour des informations sur d'autres études et articles).

1. Clara Menendez. « Malaria during pregnancy : A priority area of malaria research and control. » *Parasitology Today.* Volume 11, numéro 5. 1995.

Clara Menendez souligne que les femmes enceintes sont plus susceptibles à de nombreux types d'infections que les femmes non enceintes mais que cette tendance se dégage surtout clairement pour le paludisme. Dans cet article, le Docteur Menendez discute des lacunes de la recherche portant sur le paludisme et la grossesse, tel que récapitulé ci-après.

Les raisons pour lesquelles les femmes enceintes sont tellement susceptibles au paludisme. Pendant la grossesse, la physiologie d'une femme s'adapte à la croissance du fœtus, d'où un affaiblissement en règle générale des défenses immunitaires. L'augmentation de la production d'hormones et de protéines pendant la grossesse semble inhiber l'immunité des cellules. Cela pourrait expliquer pourquoi des jeunes femmes enceintes pour la première fois courent un risque plus grand de contracter l'infection que les femmes plus âgées avec des niveaux d'œstrogènes plus faibles. L'immunité semble également être influencée par l'exposition répétée au paludisme et la résistance croissance du placenta et du sang.

L'influence du nombre de grossesses sur le risque d'infection. Les femmes non immunes contractent le paludisme au même taux quels que soient leur nombre de grossesses. Mais dans les régions où l'immunité est élevée, les femmes qui sont enceintes pour la première fois sont les plus vulnérables. Certaines études indiquent que les femmes qui ont eu plus de 5-7 grossesses courent également un risque élevé.

L'influence de la nutrition sur le risque d'infection. Il semble logique que des niveaux plus élevés de fer et d'acide folique rendent une femme plus forte et, par conséquent, préviennent l'infection. Des études antérieures ont soulevé certaines préoccupations, indiquant que la supplémentation en fer pouvait augmenter le risque de contracter le paludisme. Mais des études plus récentes indiquent que des niveaux normaux de supplémentation en micro-nutriments n'augmentent pas les taux de paludisme chez les femmes enceintes (à l'exception de celles avec trait drépanocytaire).

Incidence accrue de mort-nés et de fausses-couches lors des épidémies de paludisme. Cette relation est probablement due à la présence de parasites dans le placenta et au blocage subséquent des nutriments passant de la mère au fœtus. Elle pourrait également être due à une fièvre élevée ou à l'insuffisance d'oxygène arrivant au bébé suite à l'anémie maternelle.

L'influence du paludisme maternel sur la santé et la mortalité infantiles. L'infection du placenta inhibe l'arrivée d'oxygène et, partant, retarde la croissance fœtale et facilite l'accouchement prématuré. De plus, les femmes infectées sont plus susceptibles de donner naissance à un bébé anémique. L'anémie au même titre que l'hypoglycémie chez les mères sont corrélés à des taux élevés d'insuffisance pondérale à la naissance et ces bébés d'un poids insuffisant courent plus de risque de décéder pendant la première année de leur vie.

Taux relativement faibles de paludisme chez les nouveau-nés. Il est possible que les globules blancs de la mère aident à prévenir la transmission du paludisme au fœtus ou encore elle peut transmettre des anticorps efficaces au fœtus. Autre théorie : le système immunitaire d'un fœtus pourrait être activé par la présence du paludisme. Même si les nourrissons peuvent ainsi profiter de la transmission des anticorps au paludisme provenant de leur mère, cet avantage est pourtant relégué au second plan, dépassé largement par les problèmes causés par l'infection paludéenne (par exemple, l'insuffisance pondérale à la naissance et la mortalité infantile qui s'en suit).

L'efficacité du schéma thérapeutique préventif. Certains traitements semblent très efficaces pour réduire les effets négatifs liés au paludisme maternel. Mais, il est également possible que les médicaments freinent le développement de l'immunité chez le fœtus. De plus, les maigres ressources, le manque d'adhésion au protocole chez les patients et l'apparition des souches de paludisme résistantes aux médicaments compromettent la valeur du traitement à base de médicaments. Malgré de tels obstacles, des études faites sur le terrain ont clairement montré que les avantages du traitement l'emportaient sur les risques.

La mise au point et l'utilisation d'un vaccin contre le paludisme. L'efficacité d'un vaccin pour prévenir le paludisme maternel dépend probablement de trois facteurs : le niveau d'immunité d'une femme avant la grossesse ; le stade de croissance du parasite; et le moment de la grossesse quand le vaccin est administré.

2. P.A. Phillips-Howard. « Epidemiological and control issues related to malaria in pregnancy. » *Annals of Tropical Medicine and Parasitology.* Volume 93, numéro 1. 1999.

En novembre 1997, un symposium sur le paludisme pendant la grossesse s'est tenu à Kisumu au Kenya pour identifier la recherche médicale et scientifique, les tendances au niveau des maladies, les répercussions sur la santé et les stratégies d'intervention. Dans cet article, P.A. Phillips-Howard identifie les questions clés discutées lors du symposium et les mesures que devraient prendre les chercheurs, tel que récapitulé ci-après.

Tendances cliniques. Malgré le fait que les taux de paludisme varient grandement entre pays et régions spécifiques, les répercussions de la maladie sur la santé semblent analogues partout. Par exemple, une réduction du poids à la naissance d'environ 128 grammes a été observée chez les bébés des femmes exposées à Plasmodium falciparum (parasite du paludisme le plus dangereux) tant en Afrique subsaharienne que le long de la frontière entre la Thaïlande et la Birmanie. Presque toutes ces femmes n'avaient pas de symptômes clairs elles-mêmes car l'infection risque de ne pas être détectée pendant quatre mois. De plus, l'impact négatif de Plasmodium vivax (autre souche de paludisme) semble plus prononcé qu'on ne l'avait pensé auparavant.

Femmes et VIH. La recherche initiale indique que les femmes enceintes risquent davantage de contracter le paludisme et d'avoir des concentrations plus élevées de parasites du paludisme si elles sont infectées par le virus du VIH. Tel semble être le cas même pour les femmes avec de multiples grossesses alors qu'en temps normal, ce groupe aurait une immunité considérable au paludisme. De plus, une étude indique que la mortalité infantile chez les enfants de mères séropositives est 3 à 4 fois plus élevée quand la mère souffre de paludisme par rapport aux mères sans paludisme.

Indicateurs cliniques. Les pires effets du paludisme se situent au niveau de la mortalité maternelle qui peut être difficile à mesurer et à relier à une seule cause. Des mesures plus spécifiques des taux de paludisme et des conséquences sont l'anémie maternelle, l'insuffisance pondérale à la naissance, le retard de croissance du fœtus et les niveaux de parasites dans le placenta et le sang.

Médicaments antipaludéens. L'efficacité des médicaments a été entravée par l'apparition de souches de paludisme résistantes aux médicaments. Les autres problèmes se situent au niveau du manque de ressources financières pour acheter les médicaments, de l'inadéquation des systèmes pour les administrer et du manque d'adhésion au protocole de la part des patients.

A ce jour, le traitement des femmes enceintes deux fois par mois à l'aide d'une combinaison de pyriméthamine et de dapsone réduit effectivement, résultats à l'appui, l'anémie et l'insuffisance pondérale à la naissance. De même, un protocole de deux doses ou plus de sulfadoxine-pyriméthamine (SP) permet de réduire l'anémie maternelle et l'infection paludéenne dans le placenta et le sang. Même une adhésion partielle à ce protocole comporte un effet alors que des doses plus élevées semblent avoir un impact positif sur les femmes VIH-séropositives. La chloroquine peut encore être efficace dans des régions où la résistance à ce produit est faible. Des recherches sont en cours actuellement pour tester l'innocuité et l'efficacité des dérivés de l'artemsinine et un médicament appelé LAPDAP pourrait s'avérer encore plus utile.

Traitement pendant la grossesse. Une personne peut avoir le paludisme avant que des symptômes n'apparaissent. Mais pour les femmes enceintes qui ont de la fièvre, le traitement visant à la guérison complète devient impératif. La quinine est un médicament utile pour traiter le paludisme lors de la grossesse car il est sans risques. Seul problème : il faut le prendre trois fois par jour. SP est de plus en plus prescrit mais il faut mettre en place de bons systèmes de surveillance pour vérifier que des doses répétées ne sont pas associées à des effets secondaires.

Autres interventions. La recherche a montré que les femmes enceintes qui prennent du fer ont des bébés avec un poids supérieur et de meilleurs niveaux d'hémoglobine. Mais le lien entre les suppléments de fer et le paludisme n'a pas encore été étudié bien que certains faits montrent que les suppléments d'acide folique pourraient entraver l'efficacité du traitement de SP. Certaines études indiquent que l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides peut réduire les taux de paludisme chez les femmes enceintes alors que d'autres études concluent qu'il n'existe pas un tel effet.

Systèmes de prestation. Les activités de prévention du paludisme devraient être intégrées aux services prénatals et autres soins de santé. Les programmes nationaux ont certes des tendances et des ressources différentes mais la prestation d'un « paquet de soins » pour les femmes enceintes semble une approche efficace (englobant la vaccination contre le tétanos, les suppléments de micro-nutriments et le traitement avec un antipaludéen).

Etapes suivantes pour les chercheurs.

- Définir et uniformiser les indicateurs pour évaluer les effets particuliers du paludisme lors de la grossesse ;

les critères pour mesurer les réponses aux médicaments administrées comme traitement ; les tests pour mesurer les effets des antipaludéens.

- Améliorer la collaboration entre chercheurs dans divers endroits et entre chercheurs et programmes de lutte contre le paludisme.
- Comparer les avantages, les inconvénients, les risques et les bénéfices des différents traitements à base d'antipaludéens.
- Etudier les autres options que SP au vu des indications montrant que la résistance à ce médicament relativement nouveau est en train d'augmenter.
- Faire des recherches sur la modification du comportement pendant la grossesse, par exemple, comment améliorer l'adhésion aux protocoles de médicaments et de micro-nutriments.
- Cibler les adolescentes et les jeunes femmes avant la première grossesse pour encourager l'utilisation des services prénatals et autres services de santé.
- Examiner comment étendre à plus grande échelle les interventions de recherche dont le suivi et l'évaluation des formules efficaces et de celles moins efficaces.
- Mettre en place des sites de terrain pour suivre l'innocuité, l'efficacité et la qualité des interventions.
- Etudier le rôle et le dosage des suppléments de fer et les relations entre l'acide folique et SP pendant la grossesse et entre les suppléments de fer et le trait drépanocytaire.
- Evaluer les cas des réactions adverses aux médicaments et compiler des bases de données accessibles avec l'information pertinente.
- Evaluer l'influence de la séropositivité sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments. Explorer les implications sur le plan de la santé publique liées à la relation entre le VIH et le paludisme.
- Etudier les premiers résultats montrant que des infections uniques de paludisme ont des effets analogues sur le poids à la naissance et l'anémie que les infections multiples.
- Examiner l'efficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticides pour lutter contre le paludisme dans divers contextes, comparer avec l'efficacité du traitement à base d'antipaludéens.
- Concevoir un protocole pour prendre en charge et traiter la maladie chez les femmes enceintes.

3. Linda J. Schultz, Richard W. Steketee, et al. « The efficacy of antimalarial regimens containing sulfadoxine-pyrimethamine and/or chloroquine in preventing peripheral and placental *plasmodium falciparum* infection among pregnant women in Malawi. » *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene.* Volume 51, numéro 5. 1994.

Selon les directives de l'Organisation Mondiale de la Santé, toutes les femmes enceintes vivant dans des régions où le paludisme est répandu devraient recevoir un traitement préventif régulier. Les études faites en Afrique de l'Est au début des années 90 indiquent que la chloroquine – médicament préféré pendant longtemps – n'était plus efficace dans de nombreuses régions à cause de l'apparition de souches résistantes au médicament. En revanche, de nouveaux médicaments (par exemple méfloquine) semblent réduire l'infection du placenta par les parasites du paludisme et, partant, la prévalence de l'insuffisance pondérale à la naissance.

Face à ces résultats, le Comité national de lutte contre le paludisme du Malawi a décidé de tester l'efficacité relative de certains antipaludéens d'un prix abordable. L'article de Linda Schultz, Richard Steketee, et al. décrit une étude faite dans le district de Mangochi au sud du Malawi en mars-octobre 1992. La recherche visait à comparer l'impact de sulfadoxine-pyriméthamine (SP) sur les taux d'infection placentaire chez les femmes enceintes avec l'impact de la chloroquine.

Portée de l'étude. Un total de 357 femmes ont été choisies comme sujets de l'étude. Elles étaient toutes à 16-32 semaines de la grossesse et il s'agissait de leur première ou deuxième grossesse. Elles se rendaient dans des

dispensaires pour les services prénatals et avaient accepté de prendre des antipaludéens et de participer à l'étude. Suivant un examen routinier prénatal, les femmes ont répondu à un questionnaire sur l'âge, l'éducation, la situation socioéconomique et les maladies ou traitements pendant la grossesse actuelle. Aucune variation importante n'était notée entre ces femmes.

Les femmes ont également été pesées et mesurées et des prises de sang ont été faites pour dépister la présence du paludisme et examiner les niveaux de globules rouges (indiquant l'anémie). Tout au long de l'étude, on a jugé qu'une femme était infectée si des parasites du paludisme étaient détectés et la même norme était appliquée pour déterminer l'infection du placenta après l'accouchement. Les nourrissons pesant moins de 2,5 kilogrammes 24 heures après la naissance étaient jugés d'un poids insuffisant.

Traitement. Les sujets de l'étude étaient divisés en trois groupes pour le traitement à base d'antipaludéens. Le premier groupe (104 femmes) a reçu une dose initiale de chloroquine suivie de doses hebdomadaires de chloroquine jusqu'à l'accouchement. Le second groupe (117 femmes) a reçu une dose initiale de SP, suivie de doses hebdomadaires de chloroquine jusqu'à l'accouchement. Le troisième groupe (136 femmes) a reçu une dose initiale de SP, suivie d'une seconde dose au début du troisième trimestre.

Toutes les femmes se sont rendues aux visites de suivi où on leur a demandé si elles avaient eu de la fièvre ou des effets secondaires liés aux antipaludéens ou si elles avaient utilisé d'autres médicaments. Des prises de sang ont été faites tous les mois en vue de dépister le paludisme.

Accouchement et suite. Cinquante femmes de l'étude ne se sont pas présentées au suivi. Les 179 sujets de l'étude (58 %) qui ont accouché dans un hôpital ont été pesées, ont répondu à un questionnaire de base et des tests sanguins ont été faits pour l'hémoglobine et le paludisme. Suivant l'accouchement, du sang a été prélevé du placenta côté de la mère pour dépister la présence des parasites du paludisme.

L'état de santé en général de tous les nourrissons (y compris ceux nés à la maison) a été examiné à 3-7 jours et un mois après la naissance. De plus, des interviews ont été faites avec les mères des nourrissons décédés pour déterminer la cause possible du décès.

Efficacité des protocoles de médicaments. Au moment de l'inscription à l'étude, environ 67 % des femmes dans chaque groupe avaient des tests positifs indiquant la présence de parasites du paludisme. Le tableau ci-après récapitule des changements dans leurs conditions.

Groupe de l'étude	**Taux d'infection, 3 semaines après le traitement initial**	**Taux d'infection à l'accouchement**	**Infection placentaire à l'accouchement, saison du paludisme (saison des pluies)**	**Taux de bébés prématurés**	**Taux de bébés poids insuffisant**
1. (CQ)	24 %	32 %	47 %	31 %	27 %
2. (SP/CQ)	0-4 %	14 %	37 %	19 %	15 %
3. (SP)	0-4 %	3 %	10 %	21 %	17 %

Conclusions. **Le protocole de traitement le plus efficace pour éliminer les infections des parasites du paludisme est celui suivi par le troisième groupe, à savoir des doses initiales et de suivi de SP.** L'on a constaté que le traitement intermittent de SP favorise de longues périodes où le placenta n'est pas infecté, ce qui facilite le transfert normal de nutriments de la mère au fœtus ainsi qu'une croissance normale du fœtus. De plus, les femmes dans les groupes deux et trois avaient de meilleurs gains de poids pendant la grossesse que le premier groupe.

Autre avantage du protocole SP : il ne demande que deux doses administré dans les services prénatals. Aussi, renforce-t-il un niveau d'adhésion plus élevé que le protocole CQ qui demande aux femmes de prendre les doses elles-mêmes chaque semaine à la maison. Il est important de noter que les femmes prenant SP ont indiqué moins d'effets secondaires que celles prenant CQ. Une recherche supplémentaire est nécessaire pour établir fermement l'innocuité de SP pendant la grossesse et pour mieux comprendre ses effets secondaires. Mais il est déjà clair que ce médicament relativement nouveau a des avantages tant du point de vue médical que du coût-efficacité pour prévenir et traiter le paludisme lors de la grossesse.

4. F.O. Ter Kuile, D.J. Terlouw, et al. « Permethrin-treated bed nets reduce malaria in an area of intense perennial malaria transmission in western Kenya. » A paraître.

Cette étude se concentrait sur l'utilisation de moustiquaires imprégnées avec des insecticides pour prévenir le paludisme. Elle s'inscrivait dans le cadre d'une recherche communautaire plus vaste portant sur l'impact des moustiquaires pour réduire la mortalité infantile dans 75 villages à l'Ouest du Kenya. La moitié des villages avaient reçu des moustiquaires en janvier 1997 et l'autre moitié deux années plus tard.

Un total de 723 femmes dans 15 villages ont reçu des visites mensuelles tout au long de leur grossesse. Chaque fois, un questionnaire sur la santé et les symptômes a été administré et un échantillon de sang a été prélevé pour analyser les niveaux de globules rouges et d'infection par les parasites du paludisme. De telles données ont été collectées pour 1522 femmes dans les 60 autres villages uniquement au moment de leur accouchement. Toutes les femmes ont reçu des soins prénatals routiniers.

Une analyse préliminaire des résultats indique que les femmes à leur première, leur deuxième ou leur troisième grossesses vivant dans des villages utilisant des moustiquaires étaient nettement moins susceptibles de contracter le paludisme que celles des autres villages. Elles étaient également moins susceptibles d'être anémiques pendant la grossesse. Par conséquent, les moustiquaires semblent bien contribuer à des taux moindres d'insuffisance pondérale à la naissance et de naissances prématurées.

La présente fiche d'information est l'une des cinq d'un ensemble préparé pour le Reseau du paludisme et de la grossesse par le Project de Soutien pour l'Analyse et la Recherche en Afrique (SARA).