

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur M. Bruhat*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
et Obstétrique**

—

**Tome XIX  
publié le 1<sup>er</sup>.12.1995**



*DIX-NEUVIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 1995*

# MALADIES TROPICALES ET GROSSESSE

M. DANIS, F. BRICAIRE, J.-P. NOZAIS\*

Paris

Vivre en pays tropical pour une femme enceinte est un facteur de risque supplémentaire de contracter certaines affections. Ce risque est particulièrement marqué pour les jeunes femmes autochtones séjournant en zone rurale dans un pays tropical en voie de développement [1]. Mais il existe aussi pour une femme enceinte d'un pays tempéré effectuant un voyage exotique [2]. Ce sont les maladies parasitaires surtout, mais aussi infectieuses, bactériennes ou virales, qui constituent le danger et, malheureusement, la grossesse contre-indique parfois certaines vaccinations ou traitements préventifs, voire curatifs.

Nous envisagerons d'abord le rôle du paludisme et les difficultés de sa prophylaxie actuelle, puis les autres parasitoses, dont les effets nocifs sont moins spécifiques et moins fréquents chez la femme enceinte. Les maladies virales et bactériennes particulières aux zones tropicales seront ensuite abordées et une synthèse des vaccinations à pratiquer avant un voyage tropical sera proposée.

\* Département des Maladies Infectieuses, Parasitaires, Tropicales et de Santé Publique. Hôpital Pitié-Salpêtrière. 75651 PARIS CEDEX 13

## PALUDISME

**Épidémiologie et symptomatologie**

Le paludisme reste la plus fréquente des parasitoses avec 2 milliards de personnes vivant en zone d'endémie et 2 à 3 millions de morts par an. Son impact chez la femme enceinte, essentiellement dû à *Plasmodium falciparum*, moins grave avec les autres espèces de plasmodies, est différent selon l'intensité de la transmission : dans les pays où elle est instable, faible et variable dans l'année selon les saisons, et de plus variable d'une année à l'autre, en raison du climat et des mauvaises performances des moustiques vecteurs, la population acquiert peu de moyens de défense naturelle (mauvaise « prémunition ») et les femmes enceintes, quel que soit le rang de gestation, font plus d'accès palustres fébriles que les femmes de même âge non enceintes, avec des parasitémies plus élevées et des anémies plus graves [3, 4]. De même, la mortalité par accès pernicieux est plus forte, les avortements ou accouchements d'un enfant mort-né sont plus nombreux chez celles qui survivent. Les placentas sont fréquemment parasités et des petits poids de naissance sont parfois signalés, quel que soit le rang de gestation. Cette situation est observée dans la plupart des pays d'Asie tropicale et d'Amérique du sud. Ces risques accrus de paludisme symptomatique ou grave, dus à l'immunodépression modérée induite par la grossesse, sont également à craindre chez les femmes originaires d'un pays du nord voyageant sous les tropiques, mais aussi chez les migrantes vivant en Europe depuis plus d'un an et retournant en vacances dans leur pays natal.

En revanche, dans les pays où la transmission du paludisme est stable (Afrique intertropicale), son impact pendant la grossesse est plus nuancé, sans doute en raison d'une immunité antiparasitaire plus efficace, entretenue par les impaludations permanentes. Les symptômes chez la femme sont discrets ou absents, alors qu'il existe pourtant une parasitémie intermittente, et, s'ils s'expriment, les accès sont plutôt situés au 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> trimestre de la première grossesse ou pendant l'accouchement. On constate que les placentas sont très fréquemment parasités (10 à 30 % des accouchements), plus encore chez les primigestes (16 à 45 %) [5, 6, 7, 8, 9]. Cette « placentite » parasitaire est probablement en grande partie responsable de la fréquence des faibles poids de naissance observés chez ces primigestes impaludées, avec des différences de 150 à 300 g selon que le placenta est parasité ou non. Ce risque est plus faible pendant la deuxième grossesse, et devient négligeable lors des grossesses ultérieures.

MALADIES TROPICALES ET GROSSESSE

Pour les autres plasmodies, il semble que la grossesse favorise les accès de reviviscence à *P. ovale* ou *P. vivax* et de résurgence à *P. malariae* plusieurs années après le départ de la zone impaludée.

L'anémie chronique de la femme enceinte est multifactorielle sous les tropiques : au paludisme, directement responsable par hémolyse, s'ajoutent des carences graves en fer et acide folique mais aussi des parasitoses intestinales telles que l'ankylostomiase. Cette anémie de la mère, comme l'hypotrophie de l'enfant à la naissance, est un facteur direct de mortalité infantile [4].

La transmission congénitale du paludisme est une réalité maintenant incontestée mais sa fréquence est très variable : elle va de 0 à 29 % des accouchements en zone d'endémie et de 0 à 69 % des enfants nés avec un placenta infecté. Les différences de méthodes d'étude ou d'échantillons ne suffisent pas à expliquer de telles variations. Cependant tous les auteurs s'accordent sur la bénignité habituelle de ce paludisme congénital, simple parasitémie transitoire dans la majorité des cas, asymptomatique, disparaissant en 24 à 48 heures sans traitement [8]. Ces données sur les conséquences du paludisme pendant la grossesse sont résumées dans le tableau I.

Tableau I.

Conséquences du paludisme pendant la grossesse dans les zones de basse et haute endémie (d'après McGregor, 1984, modifié par Cot, 1995)

Conséquences	Niveau d'endémie et transmission	
	Faible Instable (ou voyageuse sans prévention quelle que soit l'endémie)	Élevé Stable
Maladie aiguë chez la mère	Habituelle*	Rare**
Décès maternel	Non rare*	Exceptionnel
Avortement	Non rare	Exceptionnel ?
Mort-né	Non rare	Exceptionnel ?
Faible poids de naissance	Non rare*	Fréquent**
Paludisme congénital	Non rare	Peu fréquent ?
* Tous les rangs de gestation ** Primigestes essentiellement		

## Traitement

*Le traitement curatif* d'un paludisme chez une femme enceinte est, plus encore peut-être que chez d'autres patients, une urgence. La gamme des antipaludiques théoriquement disponibles n'est pas si large [10]. Parmi les 8 antipaludiques listés sur le tableau II, seuls 3 ne posent aucun problème de tératogénicité ou d'embryotoxicité : la quinine, la chloroquine et le proguanil. Les autres doivent être exclus ou maniés avec restriction selon l'âge de la grossesse. Il pourrait arriver, lorsque la vie de la mère est en danger, que l'on soit contraint par une intolérance absolue à l'un des 3 premiers produits cités, ou par une chimiorésistance de l'hématozoaire, d'utiliser la méfloquine ou l'halofantrine.

Tableau II.  
Liste des antipaludiques utilisables ou contre-indiqués  
au cours de la grossesse.

INDIQUÉS		CONTRE-INDIQUÉS	
Sans restriction	Avec restriction	Sauf risque vital	Absolue
quinine chloroquine proguanil	pyriméthamine- sulfadoxine	méfloquine halofantrine cyclines	artémisinine

La quinine est le médicament de première intention devant tout accès palustre à *P. falciparum* préoccupant ou grave. Elle n'est ni abortive, ni tératogène. Cependant, sa tolérance n'est pas parfaite. En dehors des classiques bourdonnements d'oreille, elle peut entraîner, en particulier, dans les accès sévères, une hypoglycémie par hyperinsulinémie qui nécessite une surveillance étroite. Les femmes enceintes montrent une susceptibilité particulière à cet effet indésirable. Une dose de 8 mg/kg de quinine base toutes les 8 heures, administrée per os ou, si besoin, en perfusion dans du sérum glucosé, à la même dose, en 4 heures, toutes les 8 heures. La quinine garde en 1995 tout son intérêt car les résistances que lui oppose *P. falciparum* sont rares et sont en général de faible niveau, sauf en Asie du Sud-Est.

En traitement curatif, la chloroquine peut également être utilisée sans arrière-pensée chez la femme enceinte. Malheureusement, les chloroquinorésistances sont actuellement largement répandues dans presque tous les pays tropicaux (tableau III). L'association sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®) encore largement efficace en Afrique sur les souches de *P. falciparum* chloroquinorésistantes semble pouvoir être utilisée chez la femme

MALADIES TROPICALES ET GROSSESSE

Tableau III.

Répartition des zones de sensibilité et résistance de *P. falciparum* et chimiophrophylaxie conseillée aux femmes enceintes (d'après [2]).

	Pays du Groupe 1 Pas de résistance à la chloroquine ( <i>P. vivax</i> souvent)	Pays du Groupe 2 Existence de chloroquinorésistance	Pays du Groupe 3 Chloroquinorésistance fréquente ; risque de multirésistance
Prohylaxie	chloroquine	chloroquine + proguanid	<b>Voyage déconseillé</b> chloroquine + proguanid
AFRIQUE	Égypte, Maghreb Cap-Vert, Ile Maurice	Afrique de l'Ouest (du Tchad au Sénégal) Afrique du Sud, Madagascar	Afrique Centrale et de l'Est (du Nigéria à la Tanzanie) Comores (?)
AMÉRIQUE	Amérique centrale (du Mexique au Nord Panama), Haïti et Rép. Dominicaine, Argentine, Paraguay, Pérou (Ouest)		Panama (Sud), Bassin amazonien et zones proches (du Brésil à la Colombie, y compris la Guyane française)
PROCHE ET MOY. ORIENT	Turquie, Iraq	Péninsule arabe, Iran	
ASIE	Chine (Nord-Est)	Péninsule indienne et Sri-Lanka Malaisie, Indonésie, Philippines	Asie du Sud-Est (du Bangladesh à la Thaïlande et au Viet-Nam), Chine du Sud
OCÉANIE			Papouasie, Nouvelle-Guinée et Irian Jaya (Indonésie) Îles Salomon, Vanuatu

enceinte. Bien que la pyriméthamine soit tératogène chez les rongeurs dans certains protocoles, toutes les études humaines ont montré son innocuité. Les nouveaux amino-alcools que sont la méfloquine (Lariam<sup>®</sup>) et l'halofantrine (Halfan<sup>®</sup>) sont a priori contre-indiqués chez la femme enceinte en raison d'une tératogénicité animale pour le premier, d'une embryotoxicité pour le second. La tolérance cardiaque de l'halofantrine (allongement de l'espace QT) doit être surveillée.

Cependant, la méfloquine a été assez souvent utilisée en Asie du Sud-Est et a fait l'objet d'études pharmacocinétiques et de tolérance chez la femme enceinte [16, 17] sans que l'on décèle de toxicité évidente. De plus, au cours d'une étude de prophylaxie, elle a été comparée à un placebo au 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse chez 339 femmes, en Thaïlande, dans une région où il n'existait pas, compte tenu des chimiorésistances de *P. falciparum*, d'alternative thérapeutique [11]. Il semble ne pas exister de différence statistiquement significative entre les enfants nés des femmes sous méfloquine et les autres, même si des tendances sur le nombre de mort-nés inquiètent certains [12].

Il convient de rester prudent mais, en l'état actuel des connaissances, l'indication d'une prescription curative de méfloquine (ou d'halofantrine) en présence d'un paludisme résistant aux autres médicaments ne doit pas être systématiquement écartée.

Les dérivés du qinghao, plante chinoise ayant récemment donné naissance à une nouvelle série d'antipaludiques remarquables (artémisinine, artéméter, artésunate) sont encore à l'étude mais s'avèrent déjà intéressants dans les accès graves et lors de multirésistance aux autres antimalariques [18]. Malheureusement, l'embryo- et la fœtolétalité observées dès les doses faibles chez la lapine contre-indiquent absolument pour le moment leur utilisation chez la femme enceinte.

**La chimioprophylaxie du paludisme** chez une femme enceinte, associée aux autres mesures de prévention (moustiquaires, insecticides, répulsifs...), a fait l'objet de plusieurs études récentes et de réévaluations [8, 11, 14, 15]. Deux situations doivent être distinguées :

– Pour les femmes enceintes vivant en permanence en zone d'endémie palustre, une chimioprophylaxie est considérée comme indispensable. Les travaux récents en Asie [11] ou en Afrique [8, 14, 15] montrent que dans les zones d'endémie instable ou de transmission faible, la prophylaxie est indispensable, quel que soit le rang de la gestation, qu'elle diminue le nombre d'accès palustres, l'anémie de la mère et donc la mortalité néonatale et contribue, de façon plus ou moins nette, à faire baisser la fréquence des faibles poids de naissance. Dans les zones de transmission élevée et stable du paludisme, l'effet de cette chimioprophylaxie systématique chez les femmes enceintes n'est clairement bénéfique que chez les primigestes. Elle diminue nettement la

fréquence des anémies, des placentas impaludés et des faibles poids de naissance. La chloroquine en prise hebdomadaire est préconisée pour les chimioprophylaxies, avec des problèmes d'observance mal évalués. L'administration hebdomadaire ou mensuelle de sulfadoxine-pyriméthamine a également été conseillée lorsque les résistances à la chloroquine sont trop fréquentes et paraît à la fois bien tolérée et efficace, dans une étude au Malawi [8]. En Asie du Sud-Est où les chimiorésistances sont multiples, une seule étude [11] préconise la méfloquine à partir de la deuxième moitié de la grossesse : ses résultats sont satisfaisants, aux réserves près faites plus haut.

– Pour les femmes enceintes des pays du Nord voyageant vers les tropiques, on doit d'abord conseiller d'éviter autant que faire se peut le voyage pendant la grossesse ! En fonction de la zone du voyage, on prescrira une prophylaxie adaptée (tableau IV). Il faut, chez ces femmes non immunes vis à vis du paludisme, prescrire une chimioprophylaxie journalière et le proguanil (Paludrine®), conseillé en association à la chloroquine dans les pays du groupe 2, ne pose pas de problèmes de tolérance.

Tableau IV.

*Proposition schématique des indications des antipaludiques chez la femme enceinte en fonction des zones de sensibilité (zone S) et de résistance (zone R).*

EN PROPHYLAXIE		EN CURATIF	
zone S	zone R	zone S	zone R
chloroquine	chloroquine + proguanil	quinine chloroquine	quinine pyriméthamine + sulfadoxine halofantrine ? méfloquine ?

En revanche, un voyage dans un pays du groupe 3 doit être formellement déconseillé pour une femme enceinte, car il n'est pas encore indiqué d'utiliser la méfloquine pendant la première moitié de la grossesse.

On peut apporter certaines nuances aux indications mentionnées dans le tableau III : pour certains pays du groupe 1, l'endémie palustre, à *P. vivax* uniquement, est faible, et la chimioprophylaxie n'est pas indispensable pour un court séjour dans le Maghreb ou à l'Île Maurice. En Turquie, le paludisme ne sévit que dans l'extrême sud-est. En Thaïlande, pays du groupe 3, les zones côtières et les plaines sont pratiquement indemnes de paludisme.

Les autres mesures de lutte contre la transmission du paludisme sont maintenant presque plus importantes que la chimioprophylaxie : la prévention



des piqûres de moustiques nocturnes faisant, en particulier, appel à l'utilisation de moustiquaire imprégnée d'insecticide, a fait la preuve de son efficacité. Malheureusement, la vaccination contre le paludisme n'est pas pour demain, même si les pistes ouvertes par M. Patarroyo sont intéressantes.

## AUTRES PARASITOSES [1]

Les verminoses intestinales banales parfois détectées chez une femme enceinte originaire des tropiques sont en général sans conséquence grave : ascaridiase, trichocéphalose, anguillulose pourront être traitées après l'accouchement d'autant qu'il est contre-indiqué de prescrire un anthelminthique benzimidazolé (Fluvermal<sup>®</sup>, Zentel<sup>®</sup>...) peut-être tératogène. Une ankyslostomiase trop anémiantaie pourrait être traitée par le pyrantel (Combantrin<sup>®</sup>).

La bilharziose urinaire à *Schistosoma haematobium* souvent observée chez les femmes originaires d'Afrique de l'Ouest, détermine fréquemment une atteinte des organes génitaux : les granulomes bilharziens qui se forment autour des œufs envahissent entre autres le vagin, le col, l'endomètre, les trompes. En fait, le retentissement de ces atteintes sur la grossesse est difficile à préciser : on a incriminé les atteintes tubaires dans la genèse de grossesses extra-utérines, les atteintes utérines dans des dystocies. Il faut des envahissements massifs, heureusement rares, par la fibrose bilharzienne, pour déterminer des conséquences graves.

Le praziquantel (Biltricide<sup>®</sup>), antibilharzien, efficace et bien toléré, pourrait être prescrit pendant la grossesse, car aucune tératogénicité expérimentale n'a été observée avec ce produit. On préfère, sauf atteinte grave, administrer le traitement après l'accouchement.

L'amibiase intestinale est réputée pouvoir donner des formes suraiguës chez la femme enceinte, avec perforation intestinale multiple, atteinte hépatique concomitante, de très mauvais pronostic. Cela justifie de tenter une prévention des infestations amibiennes par une hygiène rigoureuse de l'alimentation (eau, crudités...) lors d'un séjour en zone tropicale. Aucune chimioprophylaxie n'est possible pour cette affection. En revanche, les nitro-imidazolés (métronidazole...) peuvent être prescrits sans crainte, à titre curatif, chez la femme enceinte.

## AUTRES MALADIES INFECTIEUSES (Tableau V)

Sous les tropiques, les risques de contracter une maladie infectieuse bactérienne ou virale sont majorés lorsque les conditions de vie sont précaires, mais la grossesse n'induit pas de particularité. Les listérioses sont aussi graves, les maladies sexuellement transmissibles fréquentes et les gonocoques, par exemple, très souvent résistants. L'interprétation d'une sérologie tréponémique positive chez une femme enceinte originaire d'Afrique doit faire envisager la cicatrice d'un bégel ou d'un pian de l'enfance avant d'instituer une cure antibiotique peut-être abusive.

La fièvre jaune doit être prévenue par une vaccination qu'il est souhaitable de faire avant la grossesse mais, en cas de nécessité, il est possible de vacciner une femme enceinte, de préférence à partir du deuxième trimestre. L'hépatite E qui ne sévit qu'en zone tropicale et semble plus grave chez la femme enceinte, ne peut être prévenue que par des mesures d'hygiène alimentaire. Les vaccinations possibles pendant une grossesse doivent être réalisées ou mises à jour avec beaucoup d'attention avant un voyage en zone tropicale. Les indications et contre-indications de ces vaccins sont résumées dans le tableau V.

*Tableau V.  
Vaccinations, grossesse et voyage tropical.*

VACCINS	NATURE	INDICATION	CONTRE-INDICATION
Fièvre jaune	Virus vivant	zone d'endémie	à éviter, surtout 1 <sup>er</sup> trimestre
Polio. inject.	Virus tué	partout	aucune
Polio. buccal	Virus vivant	non	toute la grossesse
Hépatite B	Fract. HBs	partout	aucune
Hépatite A	Virus tué	à discuter	oui, en l'absence de recul
Tétanos	Anatoxine	partout	aucune
Diphtérie	Anatoxine	partout	si réaction 1 <sup>re</sup> inj. : DTbis
Typhoïde (Typhim Vi®)	Polysaccharide	à discuter	oui, par prudence
Méningite A+C	Polysaccharide	à discuter (âge)	aucune

**Bibliographie**

1. Gentilini M. Médecine tropicale. 5<sup>e</sup> édition, 1993, Paris, Flammarion Médecine-Sciences édit.
2. Anonyme. Direction Générale de la Santé. Actualisation des recommandations sanitaires pour les voyageurs. Bull. Epidém. Hebdo. 1995; 18 : 77-81.
3. Sholapurkar S.L., Gupta A.N., Mahajan R.C. Clinical course of malaria in pregnancy. A prospective controlled study from India. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1988; 82 : 376-379.
4. Nosten F., ter Kuile F., Maelankiri L. et coll. Malaria during pregnancy in an area of instable endemicity. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1991; 85 : 424-429.
5. McGregor I.A., Wilson M.E., Billewicz W.Z. Malaria infection of the placenta in the Gambia, West Africa : its incidence and relation to stillbirth, birthweight and placental weight. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1983; 77 : 232-244.
6. McGregor I.A. Epidemiology, malaria and pregnancy. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1984; 33 : 517-525.
7. Brabin B. An assessment of low birth-weight risk in primiparae as an indicator of malaria control in pregnancy. Int. J. Epidemiol. 1991; 20 : 276-282.
8. Steketee R.W., Wirima J.J., Slutsker L. et coll. Malaria prevention in pregnancy : the effects of treatment and chemoprophylaxis on placental malaria infection, low birth weight, and fetal, infant and child survival. CDC/ARTS, 1994; (099-4048) US Dept. Hlth. Hum. Serv. 153 p.
9. Bricaire F., Danis M., Gentilini M. Paludisme et grossesse. Cahiers Santé, 1993; 3 : 289-292.
10. Bricaire F., Danis M., Gentilini M. Antipaludiques et grossesse. Cahiers Santé, 1991; 1 : 39-46.
11. Nosten F., ter Kuile F., Maelankiri L. et coll. Mefloquine prophylaxis prevents malaria during pregnancy : a double-blind, placebo-controlled study. J. Infect. Dis. 1994; 169 : 595-603.
12. Clinton White A., Runnels J.H. Mefloquine prophylaxis in pregnancy. J. Infect. Dis. 1995; 171 : 253.
13. Danis M., Brandicourt O. Paludisme et grossesse. In : Prendre en charge et traiter une femme enceinte. Tchobrousky C., Oury J.F. coord. 2<sup>e</sup> édition, 1995, Paris, Arnette Blackwell édit.
14. Cot M., Roisin A., Barro D. et coll. Effect of chloroquine chemoprophylaxis during pregnancy on birth weight : results of a randomized trial. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1992; 46 : 21-27.
15. Cot M., Le Hesran J.Y., Miallhes P. et coll. Increase of birth weight following a chloroquine chemoprophylaxis during first pregnancy : results of a randomized trial in Cameroon. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1995; (in press).
16. Na Bangchang K., Davis T.M., Looareesuwan S. et coll. Mefloquine pharmacokinetics in pregnant women with acute falciparum malaria. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1994; 88 : 321-323.
17. Nosten F., Karbwang J., White N.J. et coll. Mefloquine antimalarial prophylaxis in pregnancy : dose finding and pharmacokinetic study. Br. J. Clin. Pharmacol. 1990; 30 : 79-85.
18. Danis M., Gay F., Gentilini M. Un nouvel antimalarique : l'artéméthér. État des études expérimentales et cliniques récentes. In : Traitements antiparasitaires des protozooses. Malaria et infections opportunistes. C. Carbon, J.J. Pocardalo et A.C. Crémieux. Coordin. Paris, 1994, Arnette éd. 29-35.