

Grossesse, Moustiques, Paludisme, Dengue et Chikungunya: risques et prévention

10 août 2009

La majorité des études sur les conséquences des maladies vectorielles que sont le paludisme, la dengue ou le chikungunya sur les femmes enceintes a été menée chez des femmes vivant en zone à risque (période d'endémie ou d'épidémie). Peu d'études ont décrit les effets de ces maladies chez des femmes originaires de zones indemnes et voyageant en zone d'endémie.

Paludisme

Epidémiologie du paludisme

- Chaque année, plus de 500 millions d'épisodes et 2,7 millions de décès sont attribuables au paludisme dans le monde.
- La France est le pays européen qui recense le plus de cas de paludisme d'importation (environ 4 400 cas par an en 2007 et 2008).
- Par ailleurs, il existe un cycle de transmission autochtone en Guyane et à Mayotte.

Effet du Paludisme sur la grossesse (Tableau 1)

- En Afrique, dans les zones de transmission soutenue de *P. falciparum*, on estime qu'environ 1 femme enceinte sur 4 présente des signes d'infection plasmodiale au moment de l'accouchement.
- Dans les zones de transmission saisonnière, des études ont montré une prévalence médiane d'infection périphérique et d'infection placentaire respectivement de 13,7 % et 6,7 % en Afrique contre 6,2 % et 9,6 % hors Afrique.
- Les femmes enceintes (FE) :
 - ✓ Sont susceptibles aux 4 principales espèces de plasmodium, même si une susceptibilité accrue a été décrite pour *P. falciparum* et *P. vivax*;
 - ✓ Seraient plus susceptibles d'être piquées par les anophèles que les femmes non enceintes ;
- Le paludisme à *P. falciparum* (plus rarement à *P. vivax*) chez la FE est associé à :
 - ✓ Des anémies sévères : en zone d'endémie (Afrique), 5 à 10 % des FE développent une anémie sévère dont environ un quart (26%) est attribuable à une infection plasmodiale. En zone de transmission

faible ou saisonnière, en raison de la plus faible prémunition, il est plus fréquent qu'une infection soit symptomatique et conduite à une forme plus sévère, voire au décès de la mère ou du fœtus.

- ✓ Des formes cliniques graves plus fréquentes et plus sévères par rapport aux femmes non enceintes avec une létalité plus élevée. Plus de 1 % des décès maternels sont attribués au paludisme dans les zones de faible transmission du paludisme ;
- ✓ Des fausses couches spontanées (FCS) et des accouchements prématurés. En zone de circulation soutenue, le paludisme placentaire est associé à un risque 2 fois plus élevé de naissance d'un enfant mort-né. En zone de circulation saisonnière, le paludisme placentaire est associé à un risque 4 fois plus élevé d'accouchement prématuré et de naissance d'un enfant mort-né.
- Dans une étude publiée en 1983, des analyses effectuées sur 1 300 placentas affectés avaient mis en évidence la présence de *P. falciparum* (prédominant), *P. ovale* et *P. malariae*. Il semblerait que *P. vivax* ne séquestre pas dans le placenta.
- Le paludisme maternel à *P. falciparum* (plus rarement à *P. vivax*) est associé, chez le fœtus et/ou l'enfant, à :
 - ✓ Un retard de croissance fœtal, un petit poids de naissance (PPN, liés à la réaction inflammatoire et à l'anémie maternelle) et à une mortalité plus élevés.
 - En zone de transmission soutenue, on estime que près de 20 % des PPN sont liés à une infection plasmodiale au cours de la grossesse. Ce qui correspond à 35 % des PPN évitables.
 - De 3 à 17 décès pour 1 000 naissances vivantes sont attribués à un PPN associé à une infection plasmodiale au cours de la grossesse.
 - En zone de transmission saisonnière, le risque de PPN associé à une infection placentaire varie de 1,8 en Thaïlande à 4,3 en Afrique.

- En ce qui concerne les cas d'importation, en France, une étude rétrospective (Botelho-Nevers *et al.*, 2005) a été menée auprès de 18 femmes enceintes ayant développé un paludisme en service de maternité entre 1997 et 2003.
 - ✓ Toutes résidaient en France depuis plus de 5 ans et avaient séjourné en zone d'endémie. Aucune n'avait pris de prophylaxie efficace.
 - ✓ *P. falciparum* avait été isolé chez 15 de ces femmes.
 - ✓ Toutes présentaient une anémie sévère.
 - ✓ Trois des 18 grossesses (17 %) ont abouti à une fausse couche et une à un accouchement prématuré.

Transmission materno-foetale et paludisme congénital (Tableau 1)

- En zone d'endémie, la plupart des cas d'infection congénitale (chez le nouveau-né) liée à une transmission materno-foetale de *plasmodium* sont asymptomatiques.
- La prévalence de paludisme congénital chez des enfants nés de mère non prémunies est estimée à 10 % et surviendrait dans moins de 5 % des grossesses au cours desquelles a eu lieu un épisode palustre.
- L'issue des cas de paludisme congénital rapportés hors des zones endémiques est en général favorable.
- Le début des symptômes survient en moyenne entre le 10^{ème} et le 28^{ème} jour de vie. Le retard dans l'apparition des symptômes pourrait être lié à des taux élevés d'hémoglobine F chez le nouveau-né.
- Même s'ils demeurent rares, des cas de paludisme congénital peuvent survenir hors des pays d'endémie : au Etats-Unis, un et deux cas de paludisme congénital à *P. vivax* ont été décrits en 2002 et 2005.
- Dans les pays à circulation saisonnière, la transmission materno-foetale est exceptionnelle.

Tableau 1. Effets du paludisme à *P. falciparum* ou *P. vivax* pendant la grossesse sur le nouveau-né

Type d'infection	Effets sur le nouveau-né
Maternelle	- Petit poids de naissance - Fausse couche - Accouchement prématuré
Placentaire	- Petit poids de naissance - Risque accru d'anémie à 2 mois - Risque accru d'infection palustre à 4-6 mois
Congénitale*	- Fièvre néonatale - Fièvre, anémie, splénomégalie à 3-8 semaines - Décès néonatal

* Rare et décrite dans des populations vivant en zone d'endémie

Mode de prévention et traitement chez la FE

- Il n'existe aucun moyen totalement efficace pour prévenir le paludisme.
- Des traitements prophylactiques et curatifs sont utilisables chez la femme enceinte mais l'usage de certaines molécules est déconseillé (cf. Tableau 2, en fin de document).
- En zone d'endémie, l'utilisation de moyens de prévention contre le paludisme (prophylaxie, moustiquaires imprégnées) réduit de manière significative la mortalité périnatale de 27 % et les avortements spontanés et naissances de mort-nés de 33 %.
- Les moyens de prévention contre les piqûres de moustiques sont décrits dans le paragraphe « Prévention des piqûres de moustiques ».

Epidémiologie de la dengue

- La dengue est la maladie émergente vectorielle qui progresse le plus rapidement dans le monde.
- Selon l'OMS, entre 2000 et 2005, l'ensemble des pays touchés (~100) ont déclaré une moyenne annuelle de plus de 925 000 cas, soit le double de la moyenne annuelle pour la période 1990-1999 (environ 480 000 cas/ an).
- Une infection par l'un des 4 sérotypes ne confère pas d'immunité contre les autres sérotypes. Une seconde infection favoriserait la survenue d'une forme plus sévère (et notamment la survenue de formes hémorragiques).

Présentation de la dengue chez la FE (Tableau 3)

- La présentation et le diagnostic cliniques de la dengue ne paraissent pas différents de ceux observés chez les femmes non enceintes.
- Cependant,
 - ✓ quelques études évoquent le risque d'hémorragies utérines en phase aiguë, notamment au cours de l'accouchement ;
 - ✓ les signes biologiques de la dengue peuvent être confondus avec certaines complications des grossesses (hémolyse, cytolysse hépatique et thrombopénie) ;
 - ✓ la plupart des études ayant été menées sur des grossesses à terme, il est possible qu'une infection plus précoce lors de la grossesse conduise à une FCS ;

Effets de l'infection maternelle sur la grossesse et le développement du fœtus (Tableau 3)

- Les études disponibles portant sur dengue et grossesse ne mettent pas en évidence d'effets tératogènes.
- Une étude (Carles *et al.* 2000) conduite en Guyane sur 38 femmes enceintes avec une dengue a montré:
 - ✓ un pourcentage plus élevé d'accouchements prématurés (21 % vs. 11,5 % en population générale) ;
 - ✓ une fréquence plus élevée de morts fœtales *in utero* (13,2 % vs 1,8 % chez l'ensemble des accouchées non infectées sur la même période).
 - ✓ Ces différences observées demeurent non statistiquement significatives compte tenu du faible effectif de l'étude.

- D'autres études ont également montré un nombre plus élevé de prématurés nés de mères séropositives pour la dengue en comparaison avec les femmes séronégatives. Il est néanmoins possible que l'exposition à la dengue durant la grossesse soit liée à des conditions de vie défavorables associées par ailleurs à des accouchements prématurés.
- Les anticorps maternels traversent la barrière hémato-placentaire et protégeraient l'enfant jusqu'à 6 mois après la naissance. Au-delà de cette période, le faible titrage d'anticorps dans le sang de l'enfant pourrait être à l'origine d'une réaction immunologique favorisant une forme hémorragique lors d'une infection par un sérotype différent.

Dengue congénitale chez le nouveau-né (Tableau 3)

- La transmission transplacentaire du virus de la dengue a été décrite en zone d'endémie.
- Les cas de dengue congénitale documentés l'ont été lorsque l'infection de la mère est survenue dans les jours précédant l'accouchement (transmission directe du virus à l'enfant avant la production et la transmission transplacentaire d'anticorps).
- Chez l'enfant, les premiers signes de l'infection congénitale apparaissent généralement entre le 1^{er} et le 11^{ème} jour et la durée des signes varie entre 1 et 5 jours.
- Les cas décrits de dengue congénitale aboutissent à un large éventail de formes cliniques pouvant aller d'une infection asymptomatique à la mort du nouveau-né.

Mode de prévention et traitement chez la FE

- Il n'existe ni vaccin ni traitement spécifique contre la dengue.
- En milieu urbain et rural, les moustiques vecteurs du virus de la dengue sont actifs pendant la journée.
- Une prévention nocturne par moustiquaire ne suffit donc pas.
- La seule mesure de protection individuelle possible contre la dengue est la protection contre les piqûres de moustiques (cf. Prévention des piqûres de moustiques).

Tableau 3. Effets d'une dengue maternelle ou congénitale sur la grossesse, le fœtus et l'enfant né vivant

Evènement	Effets	Sur la mère	Sur la grossesse	Sur l'enfant
Dengue maternelle				
<i>Ante-partum, (jusqu'à quelques jours avant l'accouchement)</i>	-	- Cas d'hémorragies utérines décrits, notamment au cours de l'accouchement	- FCS décrite lors du 1 ^{er} trimestre (dengue hémorragique, Sri Lanka)	- Pas d'effets tératogènes décrits
		- Exacerbations de complications de la grossesse : - Hémolyse, - Thrombopénie, - Elévation des enzymes hépatiques	- Mort fœtale in utero (Carles <i>et al.</i>) - Accouchement prématuré (Carles <i>et al.</i>)	- Transmission transplacentaire d'anticorps maternels. A la naissance : - Immunité pendant 6 mois chez le nouveau-né - Risque accru de fièvre hémorragique chez le nouveau-né en cas d'infection par un sérotype différent.
<i>Pre et intra-partum (dans les quelques jours avant et pendant l'accouchement)</i>	-	- Décès maternel		- Transmission du virus (sans transmission d'anticorps maternels) → Dengue congénitale.
Dengue congénitale				
				- Début des signes : 1 ^{er} - 11 ^{ème} j. - Durée : 1-5 j. - Formes: asymptomatique à décès. - Risque accru de fièvre hémorragique en cas d'infection par un sérotype différent.

Chikungunya

Epidémiologie du Chikungunya

Très peu d'études ont été menées sur les effets d'une infection par le virus Chikungunya sur la femme enceinte. Les données disponibles ont été recueillies lors de l'épidémie de Chikungunya survenue sur l'île de la Réunion en 2005-2006 (cf. [BEH numéro thématique, n°38-40](#)). Les principaux résultats sont décrits ci-dessous.

Transmissions materno-fœtale et materno-néonatale du virus (Figure 1)

- La transmission materno-fœtale du virus a été décrite depuis la 16^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) jusqu'au terme de la grossesse ; elle semble varier dans le temps et au cours de la grossesse (mécanisme encore mal connu mais décrit pour d'autres alphavirus) (Gérardin et al. 2008, Dominguez et al. 2008) :
 - ✓ La transmission materno-fœtale précoce (avant 22 SA) semble être un phénomène rare mais son pronostic peut être défavorable (sur 9 morts fœtales *in utero* survenues entre le 1^{er} juin 2005 et le 28 février 2006, 3 ont été imputées au Chikungunya).
 - ✓ Après cette période et jusqu'à 5 jours avant l'accouchement (*ante partum*), le risque fœtal paraît très faible, voire inexistant.
 - ✓ Si la transmission *ante-partum* semble rare, la transmission en *intra-partum* semble plus fréquente (19 cas de transmission materno-fœtale et materno-néonatale sur 39 infections maternelles en *intra-partum*, soit 49 %).
 - ✓ Parmi les cas décrits de transmission, toutes les femmes étaient virémiques au moment de l'accouchement. Aucune femme non virémique au moment de l'accouchement n'a transmis le virus à son enfant.
 - ✓ Les informations disponibles ne mettent pas en évidence d'effet protecteur de la césarienne.
 - ✓ Les mécanismes de transmission du virus du Chikungunya de la mère à l'enfant sont, à ce stade, encore mal connus.

Transmission materno-fœtale d'anticorps

- ✓ Les IgM anti-Chikungunya de la mère ne traversent pas la barrière hémato-placentaire.
- ✓ Les IgG transmis par la mère à l'enfant auraient un effet protecteur jusqu'à 9 mois après la naissance.

Manifestations cliniques du Chikungunya chez le nouveau-né suite à une transmission materno-néonatale

- Les signes d'infection à Chikungunya chez le nouveau-né apparaissent entre le 3^{ème} et le 7^{ème} jour de vie.
- Sur 44 cas chez le nouveau-né enregistrés d'avril 2005 au 31 mars 2006 dans les 4 hôpitaux de la Réunion :
 - ✓ la transmission materno-néonatale était confirmée pour 40 cas et suspecte pour 4;
 - ✓ l'âge médian des nouveau-nés à l'apparition des signes était de 4,5 jours ;
 - ✓ 53 % des cas ont présenté des formes sévères (convulsions, encéphalopathies, syndromes hémorragiques).
 - ✓ les manifestations les plus fréquemment observées étaient les syndromes hyperalgiques, les éruptions cutanées et les œdèmes des extrémités (cf. Tableau 4).
 - ✓ Un cas (nouveau-né né à 36 semaines et ayant développé une septicémie à *Klebsiella spp.*) est décédé.

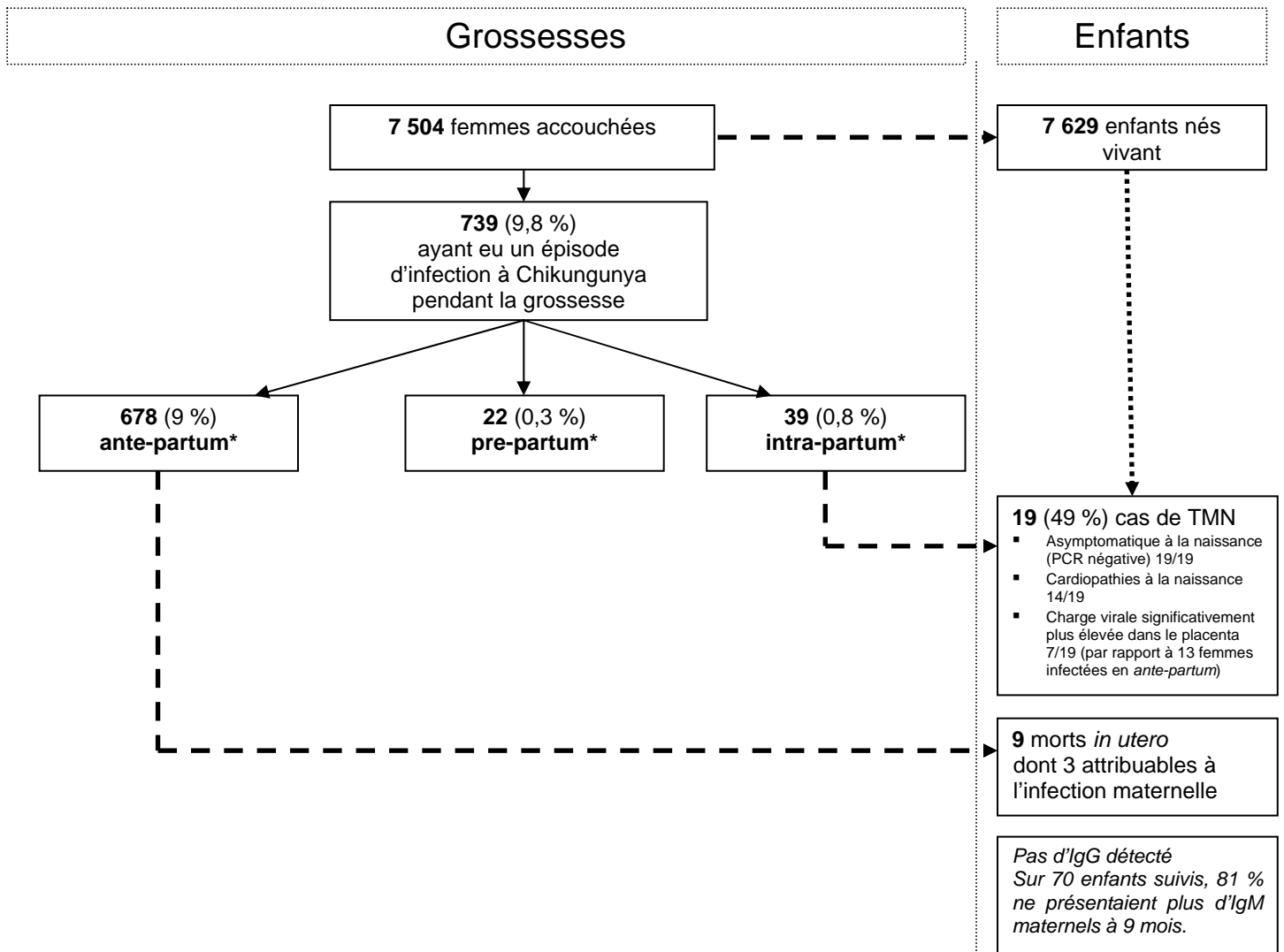
Tableau 4. Manifestations observées chez les 44 cas materno-néonataux lors de l'épidémie de Chikungunya à la Réunion, avril 2005 - 31 mars 2006 (source : [Dominguez M. et coll.](#))

Manifestations observées	Nombre de cas (%)
Syndromes hyperalgiques	38 (86 %)
Eruptions cutanées	23 (52 %)
Œdèmes des extrémités	11 (25 %)
Méningo-encéphalites	9 (20 %)
Insuffisances respiratoires	7 (16 %)
Desquamations sévères	3 (7 %)
Hyperpigmentations	2 (5 %)
Dermatoses bulleuses	2 (5 %)

Mode de prévention et traitement chez la FE

- Il n'existe ni vaccin ni traitement spécifique contre le Chikungunya.
- La seule mesure de protection individuelle possible contre le Chikungunya est la protection contre les piqûres de moustiques (cf. prévention des piqûres de moustiques).

Figure 1. Etude prospective de la transmission materno-néonatale (TMN) du Chikungunya dans le sud de la Réunion, mars 2005-décembre 2006 (Gérardin et al. 2008)



* *ante-partum* : jusqu'à une semaine avant l'accouchement ; *pre-partum* : J-7 à J-3 avant l'accouchement ; *intra-partum* : J-2 à J+2 autour de l'accouchement

Prévention des piqûres de moustiques

- La prévention individuelle contre les piqûres de moustiques est indissociable de toute autre prophylaxie.
- Le respect de ces mesures de prévention est particulièrement important chez les personnes pour lesquelles la vaccination contre la fièvre jaune est déconseillée (femmes enceintes, personnes immunodéprimées, par exemple).
- Les moustiques vecteurs du paludisme (Anophèles femelles) sont actifs du crépuscule à l'aube.
- Les moustiques vecteurs de la dengue ou du Chikungunya (de type *Aedes*) sont actifs de l'aube au crépuscule.
- Il est fortement recommandé de dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide (prévention efficace contre les piqûres d'Anophèles) et de porter des habits longs, amples et suffisamment épais (éventuellement imprégnés), notamment aux heures de circulation des vecteurs.
- Le tableau 5 décrit l'efficacité relative des différents modes de prévention des piqûres de moustiques en fonction des vecteurs impliqués dans la transmission du paludisme, de la dengue et du Chikungunya.
- Même s'il a été montré que les répulsifs à base de DEET (N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide) étaient absorbés au niveau du placenta, des études menées chez des femmes enceintes au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre, n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables sur le fœtus. Le risque encouru par les femmes enceintes en cas d'infection par une arbovirose semblerait supérieur à celui lié à une utilisation *ad hoc* de DEET (le temps d'un voyage, par exemple). Ainsi, le CDC Atlanta préconise l'utilisation de DEET chez la femme enceinte à une concentration de 20 à 30 % (protection de 2 à 4h et applications à répéter en cas de baignades).
- A ce jour aucune étude n'a été menée pour identifier les effets d'une utilisation prolongée du DEET chez la femme enceinte au cours du 1^{er} trimestre. Chez l'animal, aucun effet indésirable n'a été mis en évidence.
- Le groupe d'expert de l'Afssaps [recommande](#) l'utilisation de répulsif à base d'IR 3535 (éthylbutylacetylaminopropionate) à une concentration de 20 à 35 % chez la femme enceinte (application à répéter en cas de baignade).

- Des solutions à base de citronnelle (à 10 %), d'huile de lavande (à 6 %) sont parfois utilisées mais leur protection n'est pas prouvée. Elles ne sont donc pas recommandées.

Tableau 5. Efficacité relative des moyens de prévention disponibles contre les piqûres de moustiques (sources : IRD, InVS)

Vecteur	Anophèles		Aèdes
	<i>Maladies</i>		
Moyen	Paludisme	Dengue	Chikungunya
			...
Moustiquaire (imprégnée d'insecticide)	++++		+
Pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticides rémanents	+++		+
Diffuseur électrique d'insecticide (intérieur)	++		++
Grillage anti-moustiques aux fenêtres et portes	++		++
Climatisation	+		+
Ventilation	+		+
Répulsifs cutanés	++		+++
Vêtements imprégnés d'insecticide	++		++
Serpentin fumigène (extérieur)	+		+

Commentaires

En France, les femmes en âge de procréer représentent 21 % de la population générale et on dénombre environ 800 000 naissances par an.

Les données disponibles sur le paludisme, la dengue et le chikungunya chez la femme enceinte résidant en zone non-endémique pour ces maladies sont rares, voire inexistantes. En ce qui concerne le chikungunya, les seules données disponibles proviennent des études prospectives menées à la Réunion à l'occasion de l'épidémie qui a touché l'île en 2005-2006.

Les informations disponibles permettent néanmoins de mettre en lumière un certain nombre de risques.

Les femmes enceintes originaires de zones non endémiques n'ont pour la plupart aucune immunité vis-à-vis de *Plasmodium spp.*, du chikungunya ou de la dengue. En cas de piqûre infectante, ces femmes ont donc un risque plus élevé que celui des populations locales d'être malades.

En cas d'infection par *Plasmodium spp.*, toutes les femmes résidant en zone indemne et voyageant en zone de circulation – qu'elles soient originaires ou non de pays endémiques – présentent le même risque, élevé, de développer un paludisme.

En ce qui concerne la dengue, certaines femmes, exposées dans le passé, ont pu développer une immunité vis-à-vis d'un sérotype particulier. Celle-ci persiste plusieurs années et ne les protège pas d'une infection par un autre sérotype. De plus, une nouvelle infection par un sérotype différent peut entraîner des formes plus sévères pour la mère et pour la grossesse.

Bien que les données concernant le 1^{er} trimestre de la grossesse soient rares, on peut présumer que cette période est la plus critique au regard de ces trois maladies ; c'est aussi pendant cette période que la prophylaxie (paludisme) et les traitements sont les plus critiques.

Ces trois maladies peuvent être graves pour la mère, pour le fœtus ou pour le nouveau-né. Il est donc recommandé aux femmes enceintes de repousser leur voyage en zone de circulation et en période d'épidémie lorsque cela est possible.

Les femmes enceintes devant se rendre en zone de circulation de ces pathogènes, notamment en période d'épidémie, doivent se protéger des piqûres de moustiques en ayant recours à l'ensemble des moyens à leur disposition.

Tableau 2. Traitements préventif et curatif du paludisme recommandés chez la femme enceinte (sources : [CMVI](#), [OMS](#) et [CDC-Atlanta](#))**

Type de traitement	Grossesse		Allaitement	Commentaires
	1 ^{er} trimestre	2 nd et 3 ^{ème} trim.		
Traitement prophylactique				
Chloroquine seule ^{1/} Chloroquine-Proguanil ²	+	+	+	<i>P. vivax</i> et <i>P. ovale</i>
Mefloquine ³	+ ³ (CMVI)/ – (OMS, CDC)	+ ³	+	Connaissances limitées des effets au cours du premier trimestre
Doxycycline	Contre-indiqué		Contre-indiqué	Toxicité dentaire pour l'enfant
Atovaquone-Proguanil ^{2, 3}	+ (CMVI ³) / – (OMS, CDC)		– (OMS)	Connaissances limitées
Traitement curatif				
Chloroquine	+	+	+	
Mefloquine	–	+ (CMVI)/ – (CDC)	+ (CMVI)/ – (CDC)	
Atovaquone-Proguanil	+ (CMVI) / – (OMS)	+ (CMVI) / – (OMS)	+ (CMVI) / – (OMS)	
Quinine +/- Clindamycine	+	+	+	Risque accru d'hypoglycémie
Artésunate +/- Clindamycine	+ / –	+		Au 1 ^{er} trimestre en cas de paludisme sévère
Arthémeter – Luméfantine	–	+ (CMVI)/ + / – (CDC)	+ (CMVI)	A éviter chez la femme enceinte au cours du 1 ^{er} trimestre.

¹ dans les pays du groupe 1 : zones sans chloroquinorésistance

² dans les pays du groupe 2 : zones de chloroquinorésistance

³ dans les pays du groupe 3 : zone de prévalence élevée de chloroquinorésistance et multirésistance

** les recommandations émises par le CMVI prévalent en France sur toute autre recommandation.

Figure 2. Risques et effets du paludisme, de la dengue et du Chikungunya sur la grossesse, le fœtus et le nouveau-né

