

Diminution du taux et des complications liées à une infestation placentaire par *Plasmodium falciparum* par un traitement préventif intermittent chez les femmes enceintes à Toamasina, Madagascar

*Decreased complications of placental Plasmodium falciparum infestations
by an intermittent preventive treatment in pregnant women at Toamasina, Madagascar*

Z.N. Randriamaromanana, J.M. Rakotondraisoa*, Z.A. Botolahy,
A. Rakotoarijaona, J.A. Randriambelomanana

Hôpital Universitaire de Gynécologie et Obstétrique de Befelatanana, Antananarivo, Madagascar

Résumé

Introduction. Le paludisme constitue encore un grand fléau dans de nombreuses régions du monde notamment à Madagascar. Les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans sont les plus touchés. Notre objectif était d'évaluer le taux et les différentes complications liées à une infestation placentaire par *P. falciparum* chez les femmes enceintes recevant un traitement préventif intermittent par sulfadoxine-pyriméthamine (TPI/SP) à Toamasina, Madagascar.

Méthodes. Nous avons mené une étude prospective sur une période de deux ans allant du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2011 dans le service de Gynécologie-Obstétrique du CHU de Toamasina, Madagascar. Nous avons réalisé une apposition placentaire dans le but de rechercher une infestation placentaire par *P. falciparum* chez toutes les femmes enceintes après la délivrance.

Résultats. Nous avons inclus dans cette étude 541 patientes dont 256 avaient reçu au moins une dose de TPI/SP. Il n'y avait aucune différence statistique significative entre les deux populations. Les complications fœtales étaient dominées par l'hypotrophie fœtale (4,21% vs 0,78%) et les morts fœtales in utero (1,75% vs 0). Les cas d'infestation placentaire à *P. falciparum* prédominaient de façon significative dans le groupe de femmes n'ayant pris aucune dose de SP (7,01% vs 0,39%). Les complications fœtales étaient significativement plus élevées en cas d'infestation placentaire positive à *P. falciparum* ($p=0,00001$).

Conclusion. L'infestation placentaire par *P. falciparum* est l'une des principales causes d'hypotrophie fœtale en zone d'endémie palustre. L'apposition placentaire devrait figurer parmi le bilan d'hypotrophie fœtale.

Mots clés: apposition placentaire, chimioprophylaxie, *Plasmodium falciparum*, sulfadoxine-pyriméthamine, grossesse, Toamasina

Abstract

Introduction. Malaria still represents a burden for many areas in the world especially in Madagascar. Pregnant women and children under 5 years-old were the mainly affected. Our aim was to analyze the rate and the different complications of placental infestation in our region.

Methods. We carried out a prospective study during two years from January 1st, 2009 to December 31st, 2011 at the Department of Obstetrics and Gynecology of the University Hospital of Toamasina. We performed a research of placental infestation of *P. falciparum* among all women who had delivered.

Results. Five hundred forty one pregnant women were included in this study : 256 had received at least one dose of ITP/SP, and 285 never used chemoprophylaxis. There was no statistical significant difference between these two groups. Fetal hypotrophy (4.21% vs 0.78%) and intra uterine fetal death (1.75% vs 0) prevailed in complications. Placental infestation was significantly frequent in case of use of ITP/SP (7.01% vs 0.39%). Fetal complications were significantly associated with placental infestation of *P. falciparum* ($p=0.00001$).

Conclusion. Placental infestation of *P. falciparum* represents the main cause of fetal hypotrophy in malaria endemic areas. Research of placental infestation should be performed in case of fetal hypotrophy.

Key words: placental apposition, chemoprophylaxis, malaria, *Plasmodium falciparum*, sulfadoxine-pyriméthamine, pregnant, Toamasina

Introduction

Le paludisme constitue encore un grand fléau dans de nombreuses régions du monde notamment à Madagascar. Les terrains les plus vulnérables sont surtout les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans. En effet, chaque année, plus de 30 millions de femmes africaines qui vivent dans des régions endémiques de paludisme tombent enceintes et risquent de subir des infections à *Plasmodium falciparum*. Jusqu'à 10 000 femmes enceintes et 200 000 nouveau-nés meurent en raison de la survenue du paludisme pendant la grossesse [1,2]. L'infestation placentaire par *P. falciparum* constitue la plus redoutable des complications obstétricales du paludisme pendant la grossesse car elle représente la principale cause d'hypotrophie et de mort fœtale intra-utérin en zone d'endémie [3-6].

Le schéma de la chimioprophylaxie est celle recommandée par l'OMS: pour toute femme enceinte vivant en zone d'endémie, la sulfadoxine pyriméthamine était administrée en deux doses de trois comprimés en prise unique, la première à partir de la 16^{ème} semaine d'aménorrhée, la deuxième un mois après. Une troisième dose était proposée vers le 7^{ème} mois mais pas de façon systématique [6]. Notre objectif était d'évaluer le taux et les différentes complications liées à une infestation placentaire par *P. falciparum* chez les femmes enceintes recevant du traitement préventif intermittent par sulfadoxine-pyriméthamine (TPI/SP) à Toamasina, Madagascar

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective sur une période de deux ans allant du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2011 dans le service de Gynécologie-Obstétrique du CHU de Toamasina. Étaient incluses les femmes enceintes vues et traitées dans le service, ainsi que les femmes enceintes ayant accouché dans le service quel que soit leur âge gestationnel et ayant donné leur consentement verbal pour participer à l'étude. Étaient exclues les femmes enceintes présentant une autre pathologie ou état susceptibles d'entraîner une souffrance fœtale, une hypotrophie fœtale telle qu'une pré-éclampsie, la drépanocytose, une carence nutritionnelle sévère, un tabagisme, ou toute autre cause dans la limite de notre plateau technique.

On avait réalisé une apposition placentaire dans le but de rechercher une infestation placentaire par *P. falciparum* chez toutes les femmes enceintes ayant accouché dans le service. Devant des symptômes suspects,

les cas de paludisme étaient diagnostiqués par un test de diagnostic rapide, complété par une goutte épaisse en cas de positivité. L'accouchement prématuré survient entre 22 et 36 semaine d'aménorrhée. L'hypotrophie fœtale se définit comme un poids à la naissance inférieur à 2500 grammes. Les critères de définition pour l'anémie gravidique étaient un taux d'hémoglobine maternel inférieur à 10 g/L [7]. Les cas de paludisme étaient traités selon les recommandations de l'OMS.

Les paramètres étudiés étaient : âge, gestité, parité, âge gestationnel, provenance, suivi de la grossesse, utilisation de moustiquaire imprégné d'insecticide (MII), prise de TPI/SP, notion de paludisme pendant la grossesse, accouchement, état et poids du nouveau-né à la naissance. Les paramètres ont été comparés selon la prise de TPI/SP ou non, et selon la présence d'une infestation placentaire ou non. L'analyse statistique était réalisée par le logiciel Epi info version 6 (CDC, Atlanta). On a utilisé le test de Chi-2 de Yates pour les variables qualitatives, éventuellement complété par le test exact de Fisher; pour les variables quantitatives on a utilisé le test d'écart réduit.

Résultats

Nous avons inclus dans cette étude 541 patientes dont 256 avaient reçu au moins une dose de SP dans le cadre du TPI/SP et 285 n'avaient reçu aucune dose. Il n'y avait aucune différence statistique significative sur le plan socio-démographique entre les deux populations (Tableau 1).

Tableau 1. Caractères sociodémographiques de la population d'étude.

	TPI/SP (-) (n = 285)	TPI/SP ≥ 1 (n = 256)	p
Âge (moyenne) [ans]	26,44 ± 6,4	25,96 ± 6,3	ns
Parité (moyenne)	3,06 ± 1,7	2,9 ± 1,53	ns
Sans profession	239 (83,85%)	241 (94,14%)	ns
Mariées ou vivant en couple	112 (39,29%)	99 (38,67%)	ns
Illettrées	179 (62,80%)	153 (59,76%)	ns
Taux de CPN>1	36,5 %	39%	ns
Nombre moyen de CPN	2,1 ± 1,4	2,7 ± 1,03	ns
Utilisation de MII	277 (97,19%)	246 (96%)	ns

Parmi les complications fœtales observées, les nouveau-nés hypotrophes, les morts fœtales in utero ainsi que les cas d'infestation placentaire à *P. falciparum* positive prédominaient de façon significative dans le groupe de femmes n'ayant pris aucune dose de SP par rapport à celle qui avaient reçu TPI/SP (Tableau 2).

Tableau 2. Tableau comparatif des principales complications obstétricales en fonction de l'utilisation du TPI/SP (n=541).

	TPI/SP – n (%)	TPI/SP + n (%)	p
Anémie maternelle	24 (8,42)	2 (0,7)	≤ 0,01
Fausse couches	3 (1,05)	0 (0)	ns
Accouchement prématuré	1 (0,35)	0 (0)	ns
Infestation placentaire par <i>P. f</i>	20 (7,01)	1 (0,39)	0,000001
Hypotrophie fœtale	12 (4,21)	2 (0,78)	≤ 0,001
Mort fœtale in utéro	5 (1,75)	0 (0)	≤ 0,05

En comparant les complications fœtales selon la positivité ou non de l'apposition placentaire, on notait que le taux de nouveau-nés hypotrophiques, et de morts fœtales in utero étaient significativement plus élevés en cas d'infestation placentaire positive à *P. falciparum*. Il n'existait pas de différence significative sur le taux de prématurité entre les deux groupes (Tableau 3).

Tableau 3. Tableau comparatif des principales complications obstétricales en fonction (n=541).

	Infestation placentaire		p
	Avec n (%)	Sans n (%)	
Prématurité			ns
Oui	5 (23,8)	112 (21,6)	
Non	16 (76,2)	408 (78,4)	
Hypotrophie fœtale			< 0,00001
Oui	13 (62)	1 (0,1)	
Non	8 (38)	519 (99,9)	
Mort fœtal in utero			< 0,00001
Oui	4 (19)	1 (0,1)	
Non	17 (81)	519 (99,9)	

Discussion

Les femmes enceintes vivant en zone d'endémie à *P. falciparum* sont particulièrement vulnérables à la survenue du paludisme pendant la grossesse ; les principales complications sont représentées par l'anémie maternelle, la prématurité, l'hypotrophie ainsi que les morts fœtales intra-utérin [8, 9]

Dans notre série, chez les femmes enceintes ayant reçu un TPI /SP, on avait trouvé un cas (0.39%) d'infestation placentaire par *P. falciparum*. Par contre, parmi les femmes enceintes qui n'avaient pris aucune dose de TPI/SP durant leur grossesse, 20 femmes (7,01%) étaient infestées par *P. falciparum*. La sulfadoxine-pyriméthamine, possède encore une bonne sensibilité sur *P. falciparum* à Madagascar en 2008, avec seulement 3,3 % d'échecs thérapeutiques, en majorité par traitements tardifs. Aucune souche résistante de *P. falciparum* n'avait été isolée jusqu'à ce jour [10-12]. Nos résultats étaient superposables à ceux trouvés au Mali et particulièrement au Nigéria où aucun cas d'infestation n'avait été observé chez les sujets traités par le TPI/SP [13,14].

Dans notre étude, le nombre de femmes enceintes présentant une anémie était de 26 (9,12%). La majorité (8,42%) de ces anémies maternelles était retrouvée chez les femmes n'ayant pris aucune dose de TPI/SP. L'efficacité du TPI/SP avait été confirmée par plusieurs auteurs dans de nombreux pays d'Afrique dans la réduction de la fréquence de l'anémie maternelle en zone d'endémie [15-17].

Dans notre étude, on notait que le taux de nouveau-nés hypotrophes ainsi que le taux de morts fœtales intra-utérin étaient plus élevés de manière significative chez les femmes enceintes n'ayant pris aucune chimioprophylaxie par rapport à celles ayant pris le TPI/SP.

Le mécanisme physiopathologique serait en rapport avec une hypoxie fœtale liée à une anémie maternelle mais également à des perturbations des échanges materno-fœtales par agglutination des parasites au niveau de la face maternelle placentaire ; ceci serait source de souffrance fœtale chronique pouvant aboutir à une mort fœtale in utero [18].

Une anémie chronique aussi joue un rôle majeur dans ce sens en diminuant l'apport d'oxygène et d'autres éléments nutritifs nécessaires au développement du fœtus [18].

Plusieurs études en Afrique avaient montré l'efficacité du TPI /SP dans la prévention de l'hypotrophie fœtale au cours de la grossesse [15-17]. Mais il est important

de souligner l'importance de l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide dès le début de la grossesse, avant même la première dose de TPI/SP pourrait éviter une infestation précoce.

Notre taux de nouveau-nés hypotrophes était de 62% (13 cas) chez les femmes présentant une infestation placentaire contre 0,1% (1 cas) dans le groupe de femme non infestée. Ce faible taux d'hypotrophie fœtale observé dans notre étude était probablement lié à la faible proportion d'infestation placentaire plus particulièrement dans le groupe sulfadoxine-pyriméthamine. Cette diminution de l'hypotrophie fœtale en absence de l'infestation était confirmée par Mac Gregor en Gambie et Ndao pendant leur étude au Sénégal [19,20]. Ce taux était largement inférieur à ce que d'autres auteurs avaient retrouvés au Mali (9,9%) ou au Niger (4%) [14,21].

Dans notre étude, on avait 4 cas (19%) de mort fœtale in utero chez les femmes infestées contre un seul cas (0,1%) retrouvé chez les femmes enceintes n'ayant pas d'infestation.

De nombreux auteurs avaient confirmé cette relation entre l'absence d'infestation placentaire et la diminution de la mort fœtale in utero dans leurs études [15-17]

Il est important de souligner qu'une parasitémie positive à *P. falciparum* passe le plus souvent de manière asymptomatique en zone d'endémie [3, 18]. Or, ses complications sont néfastes pour le fœtus [18]. Si aucun moyen ne permet de prédire cliniquement une infestation placentaire, la recherche de parasites au niveau du placenta permet de mesurer de façon objective l'efficacité des moyens préventifs utilisés. Ainsi, l'apposition placentaire, un examen simple et non coûteux au même titre que la goutte épaisse et le frottis mince s'avère être un outil indispensable en zone d'endémie. Elle devrait être incluse dans le bilan d'étiologie d'une hypotrophie fœtale en zone d'endémie.

Conclusion

L'absence de TPI/SP expose les femmes enceintes à l'infestation placentaire, anémie, voire la mort fœtale intra-utérine. L'infestation placentaire par *P. falciparum* est l'une des principales causes d'hypotrophie fœtale en zone d'endémie palustre. L'apposition placentaire permet d'évaluer l'efficacité des moyens préventifs utilisés en particulier le type de chimioprophylaxie. Elle devrait ainsi figurer parmi le bilan à réaliser devant tout cas d'hypotrophie fœtale en zone d'endémie.

Références

1. Sketekee RW, Nahlen BL, Parise ME, *et al.* The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64: 28-35.
2. World Health Organization. A strategic framework for malaria control during Pregnancy in the African region. Brazzaville, Republic of the Congo: WHO Regional Office for Africa, 2004.
3. Cot M, Deloron P. Paludisme associé à la grossesse : conséquences et perspectives d'intervention. *Med Trop* 2003; 63: 369-80.
4. Cottrell G, Deloron P, Fievet N, *et al.* Prediction of Plasmodium falciparum placental infection according to the time of infection during pregnancy. *Acta Trop* 2006; 98: 255-60.
5. Mayor A, Aponte JJ, Fogg C, *et al.* The epidemiology of malaria in adults in a rural area of southern Mozambique. *Malaria J* 2007; 6: 3.
6. Programme National de Lutte contre le Paludisme. Ministère de la Santé et du Planning Familial. Antananarivo 2005: 48.
7. Rey J, Sachet P. La supplémentation des femmes enceintes durant la grossesse. Résultats d'une enquête auprès de gynécologues-obstétriciens. In Rapport des Xes Journées de Techniques Avancées en Gynécologie-Obstétrique et Périmatologie, 1995.
8. Brabin BJ, Hakimi M, Pelletier D. An analysis of anemia and pregnancy-related maternal mortality. *J Nutr* 2001; 131: 604-14.
9. Sun PM, Wilburn W, Raynor BD, *et al.* Sickle cell disease in pregnancy: twenty years of experience at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1127-30.
10. Andriantsoanirina V, Menard D, Tuseo D, *et al.* History and current status of Plasmodium falciparum antimalarial drug resistance in Madagascar. *Scand J Infect* 2010; 42: 22-32.
11. Andriantsoanirina V, Ratsimbaoa A, Bouchier C, *et al.* Plasmodium falciparum drug resistance in Madagascar: Facing the spread of unusual pfdhr and pfmdr-1 haplotypes and the decrease of dihydroartemisinin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4588-97.
12. Menard D, Ratsimbaoa A, Randrianarivojosia M, *et al.* Assessment of the efficacy of antimalarial drugs recommended by the National Malaria Control Programme in Madagascar: Up-dated baseline data from randomized and multi-site clinical trials. *Malar J* 2008; 7: 55.
13. Diallo M, Dabo C, Saye R, *et al.* Essai clinique randomisé de deux schémas de prévention contre le paludisme au cours de la grossesse à Faladié (Mali). *Med Trop* 2007; 67: 477-80.
14. Tukur IU, Thacher TD, Sagay AS, *et al.* A comparison of sulfadoxine-pyrimethamine with chloroquine and pyrimethamine for prevention of malaria in pregnant Nigerian women. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76: 1019-23.
15. Kurtis JD, Mtalib R, Onyango FK, *et al.* Human resistance to Plasmodium falciparum increases during puberty and is predicted by dehydroepiandrosterone sulfate levels. *Infect Immun* 2001; 69: 123-28.
16. Schultz LJ, Sketekee RW, Macheso A, *et al.* The efficacy of anti-malarial regimens containing sulfadoxine-pyrimethamine and/or chloroquine in preventing peripheral and placental plasmodium falciparum infection among pregnant women in Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 51: 515-22.
17. Shulman CE, Dorman EK, Cutts F, *et al.* Intermittent sulphadoxine-pyrimethamine to prevent severe anaemia secondary to malaria in pregnancy: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 632-36.
18. Kone B, Ouedraogo C, Guiguemde TR. Affections tropicales et grossesse. *Encycl Méd Chir (Paris), Gynécologie/Obstétrique*, 5-043-A-40, 2002, p 17.
19. Mc Gregor IA. Malaria infection of placenta in the Gambia, West Africa: its incidence and relationship to stillbirth, birth-weight and placental weight. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1983; 77: 232-44.
20. Ndao CT, Ndiaye JL, Gaye A, *et al.* Infection du placenta par Plasmodium falciparum en zone urbaine au Sénégal. *Bull Soc Path Exot* 2003; 96: 161-4.
21. Kayentao K, Kodio M, Newman RD, *et al.* Comparison of intermittent preventive treatment with chemoprophylaxis for the prevention of malaria during pregnancy in Mali. *J Inf Dis* 2005; 191: 109-16