

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Aurélie LARDIÈRE

Présentée et soutenue publiquement le 18 Octobre 2007

**PARASIToses A RISQUE DE
TRANSMISSION
MATERNO-FOETALE**

Président : M^{me} Anne ALLIOT, maître de conférences en
parasitologie

Membres du jury : M. Fabrice PAGNIEZ , maître de conférences en
parasitologie
Mme Gwenaëlle MALGARINI, Pharmacien

Table des tableaux

| | |
|--|-----------|
| Tableau 1 : Traitement de la toxoplasmose chez la femme enceinte (82)..... | 41 |
| Tableau 2 : Traitement de la toxoplasmose congénitale chez le nouveau-né (1er protocole) (58)..... | 42 |
| Tableau 3 : Traitement de la toxoplasmose congénitale chez le nouveau-né (2ème protocole) (77)..... | 42 |
| Tableau 4 : Classement des pays en fonction de la zone de chimiorésistance (47)..... | 50 |
| Tableau 5 : Conséquences du paludisme pendant la grossesse en fonction de la prémunition maternelle (67)..... | 55 |
| Tableau 6 : Chimio prophylaxie antipaludique chez la femme enceinte selon les groupes de chimiorésistance (47)..... | 67 |
| Tableau 7 : Traitement antipaludique chez la femme enceinte en fonction des zones de chimiorésistance..... | 69 |
| Tableau 8 : Traitement de la trypanosomiase américaine chez le nouveau-né..... | 83 |
| Tableau 9 : Traitement de la trypanosomiase africaine chez la femme enceinte (60)..... | 90 |

Table des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Formation des villosités placentaires (33)..... | 10 |
| Figure 2 : Schéma d'une villosité placentaire (80)..... | 11 |
| Figure 3 : Coupe du placenta constitué (80)..... | 13 |
| Figure 4 : Cycle de <i>Toxoplasma gondii</i> (48)..... | 21 |
| Figure 5 : Schéma de l'infection toxoplasmique congénitale (31)..... | 26 |
| Figure 6 : Encéphalite toxoplasmique (IRM) (6)..... | 27 |
| Figure 7 : Calcifications cérébrales (6)..... | 28 |
| Figure 8 : Chorioretinite toxoplasmique (6)..... | 28 |
| Figure 9 : Evolution des anticorps au cours de la toxoplasmose (1)..... | 31 |
| Figure 10 : Echographie transfontanellaire (6)..... | 36 |
| Figure 11 : Cycle du <i>Plasmodium</i> (13)..... | 47 |
| Figure 12 : Répartition des différentes espèces plasmodiales dans le monde (16)..... | 48 |
| Figure 13 : Transmission du paludisme selon les régions (2003) (68)..... | 49 |
| Figure 14 : Zone de distribution du paludisme dans le monde en fonction du niveau de résistance à la chloroquine (28)..... | 49 |
| Figure 15 : Répartition de la maladie de Chagas (1996) (71)..... | 74 |
| Figure 16 : Signe de Romana (6)..... | 76 |

Sommaire

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1 | Introduction..... | 8 |
| 1.1 | La barrière placentaire | 9 |
| 1.2 | Les échanges transplacentaires | 14 |
| 1.3 | Infections parasitaires et grossesse..... | 15 |
| 1.3.1 | Impact sur le fœtus..... | 15 |
| 1.3.2 | Transmission transplacentaire des parasites..... | 16 |
| 2 | La toxoplasmose congénitale..... | 18 |
| 2.1 | Généralités | 19 |
| 2.1.1 | Le parasite..... | 19 |
| 2.1.2 | Le cycle | 19 |
| 2.2 | Epidémiologie..... | 22 |
| 2.2.1 | Répartition géographique et prévalence dans la population..... | 22 |
| 2.2.2 | Taux de séroconversion pendant la grossesse..... | 22 |
| 2.2.3 | Taux d'affection congénitale | 23 |
| 2.3 | Aspects cliniques..... | 23 |
| 2.3.1 | Rappel de la symptomatologie chez l'adulte..... | 23 |
| 2.3.1.1 | Les signes cliniques | 23 |
| 2.3.1.2 | Conséquence de la toxoplasmose sur la grossesse | 24 |
| 2.3.2 | La toxoplasmose congénitale..... | 24 |
| 2.3.2.1 | Mécanisme de transmission du parasite..... | 24 |
| 2.3.2.2 | Les différentes formes cliniques | 27 |
| 2.3.2.2.1 | Forme patente..... | 27 |
| 2.3.2.2.2 | Formes retardées..... | 29 |
| 2.3.2.2.3 | Formes infracliniques..... | 29 |
| 2.4 | Prévention..... | 29 |
| 2.5 | Diagnostic..... | 30 |
| 2.5.1 | De l'infection maternelle | 30 |
| 2.5.1.1 | Evolution des anticorps au cours d'une séroconversion..... | 31 |
| 2.5.1.1.1 | Les IgM..... | 31 |
| 2.5.1.1.2 | Les IgG..... | 31 |
| 2.5.1.1.3 | Les IgA..... | 31 |
| 2.5.1.2 | Interprétation de la sérologie maternelle..... | 32 |
| 2.5.1.2.1 | L'absence d'IgG et l'absence d'IgM | 32 |
| 2.5.1.2.2 | La présence d'IgG et l'absence d'IgM..... | 32 |
| 2.5.1.2.3 | L'absence d'IgG et la présence d'IgM..... | 32 |
| 2.5.1.2.4 | La présence d'IgG et la présence d'IgM..... | 33 |
| 2.5.2 | De l'infection fœtale..... | 33 |
| 2.5.2.1 | Diagnostic prénatal..... | 33 |
| 2.5.2.1.1 | Le suivi échographique..... | 33 |
| 2.5.2.1.2 | Le diagnostic biologique | 34 |
| 2.5.2.2 | Le bilan néonatal | 35 |
| 2.5.2.2.1 | L'examen clinique..... | 35 |
| 2.5.2.2.2 | L'imagerie cérébrale..... | 36 |
| 2.5.2.2.3 | Le diagnostic biologique néonatal..... | 36 |
| 2.6 | Traitement..... | 37 |
| 2.6.1 | Chez la femme enceinte..... | 37 |
| 2.6.1.1 | En cas de séroconversion..... | 37 |
| 2.6.1.2 | En cas de diagnostic anténatal positif..... | 38 |
| 2.6.2 | Chez le nouveau-né..... | 42 |
| 2.6.2.1 | Traitement médicamenteux..... | 42 |
| 2.6.2.2 | Suivi..... | 43 |

| | |
|--|-----------|
| 2.7 Conclusion..... | 43 |
| 3Le paludisme congénital..... | 44 |
| 3.1 Généralités..... | 45 |
| 3.1.1 Le parasite..... | 45 |
| 3.1.2 Le cycle | 45 |
| 3.2 Epidémiologie..... | 48 |
| 3.2.1 Répartition géographique..... | 48 |
| 3.2.2 Fréquence de la parasitémie chez la femme enceinte | 51 |
| 3.2.3 Fréquence chez le nouveau-né..... | 52 |
| 3.3 Aspect clinique..... | 52 |
| 3.3.1 Rappel de la symptomatologie chez l'adulte | 52 |
| 3.3.1.1 Accès de primo-invasion..... | 52 |
| 3.3.1.2 Accès palustres typiques..... | 53 |
| 3.3.1.3 Accès pernicieux ou neuropaludisme..... | 53 |
| 3.3.1.4 Conséquences sur la grossesse..... | 53 |
| 3.3.2 Le paludisme congénital..... | 55 |
| 3.3.2.1 Mécanismes de transmission..... | 55 |
| 3.3.2.2 Le paludisme congénital infestation | 56 |
| 3.3.2.3 Le paludisme congénital maladie | 57 |
| 3.3.2.3.1 Phase d'incubation..... | 57 |
| 3.3.2.3.2 Phase de début..... | 57 |
| 3.3.2.3.3 Période d'état..... | 57 |
| 3.4 Prévention de l'infection chez la femme enceinte..... | 58 |
| 3.5 Diagnostic..... | 59 |
| 3.5.1 De l'infection maternelle..... | 59 |
| 3.5.1.1 La clinique..... | 59 |
| 3.5.1.2 La biologie..... | 60 |
| 3.5.1.2.1 Diagnostic direct..... | 60 |
| 3.5.1.2.2 Diagnostic indirect..... | 61 |
| 3.5.2 Du paludisme congénital..... | 61 |
| 3.6 Traitement..... | 62 |
| 3.6.1 De la mère..... | 62 |
| 3.6.1.1 Chimio prophylaxie..... | 62 |
| 3.6.1.1.1 Population africaine..... | 62 |
| 3.6.1.1.2 Voyageuses | 63 |
| 3.6.1.2 Traitement curatif | 68 |
| 3.6.2 Du nouveau-né..... | 69 |
| 3.7 Conclusion..... | 71 |
| 4Les trypanosomiasis congénitales | 72 |
| 4.1 La trypanosomiase américaine congénitale..... | 73 |
| 4.1.1 Généralités..... | 73 |
| 4.1.1.1 Le parasite | 73 |
| 4.1.1.2 Le cycle | 73 |
| 4.1.2 Epidémiologie..... | 74 |
| 4.1.2.1 Répartition géographique | 74 |
| 4.1.2.2 Fréquence du parasitisme chez la femme enceinte | 75 |
| 4.1.2.3 Fréquence chez le nouveau-né | 75 |
| 4.1.3 Aspects cliniques..... | 76 |
| 4.1.3.1 Rappel de la symptomatologie chez l'adulte | 76 |
| 4.1.3.2 Conséquences sur la grossesse..... | 77 |
| 4.1.3.3 Trypanosomiase américaine congénitale..... | 77 |
| 4.1.3.3.1 Mécanisme de transmission..... | 77 |
| 4.1.3.3.2 Manifestations cliniques | 78 |
| 4.1.4 Prévention chez la femme enceinte | 79 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.1.4.1 | Contrôle chimique | 79 |
| 4.1.4.2 | Contrôle physique..... | 79 |
| 4.1.4.3 | Education de la population..... | 80 |
| 4.1.5 | Diagnostic..... | 80 |
| 4.1.5.1 | De l'infection maternelle..... | 80 |
| 4.1.5.1.1 | Phase aiguë..... | 80 |
| 4.1.5.1.2 | Phase chronique..... | 80 |
| 4.1.5.2 | De l'infection congénitale | 81 |
| 4.1.5.2.1 | A la naissance..... | 81 |
| 4.1.5.2.2 | Après la naissance..... | 81 |
| 4.1.6 | Traitement..... | 82 |
| 4.1.6.1 | De la mère..... | 82 |
| 4.1.6.2 | Du nouveau-né | 82 |
| 4.2 | La trypanosomiase africaine congénitale..... | 84 |
| 4.2.1 | Généralités | 84 |
| 4.2.1.1 | Le parasite..... | 84 |
| 4.2.1.2 | Le cycle..... | 84 |
| 4.2.1.3 | Épidémiologie..... | 84 |
| 4.2.2 | Aspects cliniques..... | 85 |
| 4.2.2.1 | Rappel de la symptomatologie chez l'adulte..... | 85 |
| 4.2.2.1.1 | Les signes cliniques..... | 85 |
| 4.2.2.1.2 | Conséquences sur la grossesse..... | 86 |
| 4.2.2.2 | La trypanosomiase africaine congénitale..... | 86 |
| 4.2.2.2.1 | Mécanisme de transmission..... | 86 |
| 4.2.2.2.2 | Manifestations cliniques..... | 86 |
| 4.2.3 | Prévention chez la femme enceinte | 86 |
| 4.2.4 | Diagnostic..... | 87 |
| 4.2.5 | Traitement | 88 |
| 4.2.5.1 | Chez la femme enceinte | 88 |
| 4.2.5.1.1 | Phase lymphatico-sanguine..... | 88 |
| 4.2.5.1.2 | Phase méningo-encéphalitique..... | 88 |
| 4.2.5.2 | Chez le nouveau-né..... | 90 |
| 4.3 | Conclusion..... | 91 |
| 5 | La leishmaniose viscérale congénitale..... | 92 |
| 5.1 | Généralités..... | 93 |
| 5.1.1 | Le parasite | 93 |
| 5.1.2 | Le cycle..... | 93 |
| 5.1.3 | Épidémiologie..... | 93 |
| 5.2 | Aspect clinique..... | 94 |
| 5.2.1 | Rappel de la symptomatologie chez l'adulte..... | 94 |
| 5.2.1.1 | Les signes cliniques..... | 94 |
| 5.2.1.2 | Conséquences sur la grossesse..... | 94 |
| 5.2.2 | La leishmaniose viscérale congénitale..... | 95 |
| 5.2.2.1 | Transmission transplacentaire..... | 95 |
| 5.2.2.2 | Manifestations cliniques | 95 |
| 5.3 | Prévention chez la femme enceinte..... | 95 |
| 5.4 | Diagnostic | 96 |
| 5.5 | Traitement | 96 |
| 5.5.1 | De la mère..... | 96 |
| 5.5.2 | Du nouveau-né | 98 |
| 5.6 | Conclusion..... | 98 |
| 6 | Conclusion..... | 99 |

1 Introduction

Pour comprendre la transmission des parasites à travers le placenta, il est important de rappeler la structure de cet organe qui a de multiples fonctions. En effet, cette structure nous permet aisément de voir le rôle de barrière protectrice mais aussi la fonction d'échange entre la mère et l'enfant à naître. Nous verrons ainsi que l'infection parasitaire maternelle peut avoir des conséquences sur le fœtus qu'il y ait passage du parasite ou non.

1.1 La barrière placentaire

Le placenta humain, situé à l'interface entre le fœtus et la mère, est constitué d'éléments d'origine fœtale (le trophoblaste) formant des villosités placentaires et d'éléments d'origine maternelle provenant de la transformation de la muqueuse utérine. Il est dit hémochorial : le tissu fœtal (chorion) est en contact direct avec le sang maternel, mais les circulations sanguines maternelles et fœtales restent distinctes et non communicantes. (80)

La structure se met en place progressivement à partir du trophoblaste qui est composé de deux couches (Figure 1) :

- une couche interne cellulaire de cytotrophoblaste
- une couche externe, le syncytiotrophoblaste (ou *syncytium*).

Dans le *syncytium*, apparaissent des lacunes remplies de liquide et communiquant entre elles. Progressivement, le sang maternel entre dans ces lacunes par les artérioles spiralées et les quitte par des veinules. Ces lacunes sont séparées les unes des autres par du *syncytium* que l'on nomme alors des trabécules.

Au 13^{ème} jour, le cytotrophoblaste s'enfonce dans les trabécules pour former des villosités primaires. Il faut noter qu'à cet instant, naît le mésoblaste chorial qui recouvre le côté interne du cytotrophoblaste. Le trophoblaste se transforme alors en chorion.

Le cytotrophoblaste prolifère au niveau du *syncytium* externe et forme ainsi la coque cytotrophoblastique indispensable à la formation des villosités.

Au 15^{ème} jour, le mésoblaste envahit le cœur cytotrophoblastique des trabécules formant des villosités secondaires.

Enfin, entre la 3^{ème} et la 4^{ème} semaine, il y a formation d'une villosité tertiaire par arrivée de vaisseaux sanguins. La circulation embryonnaire peut donc se faire. (33)

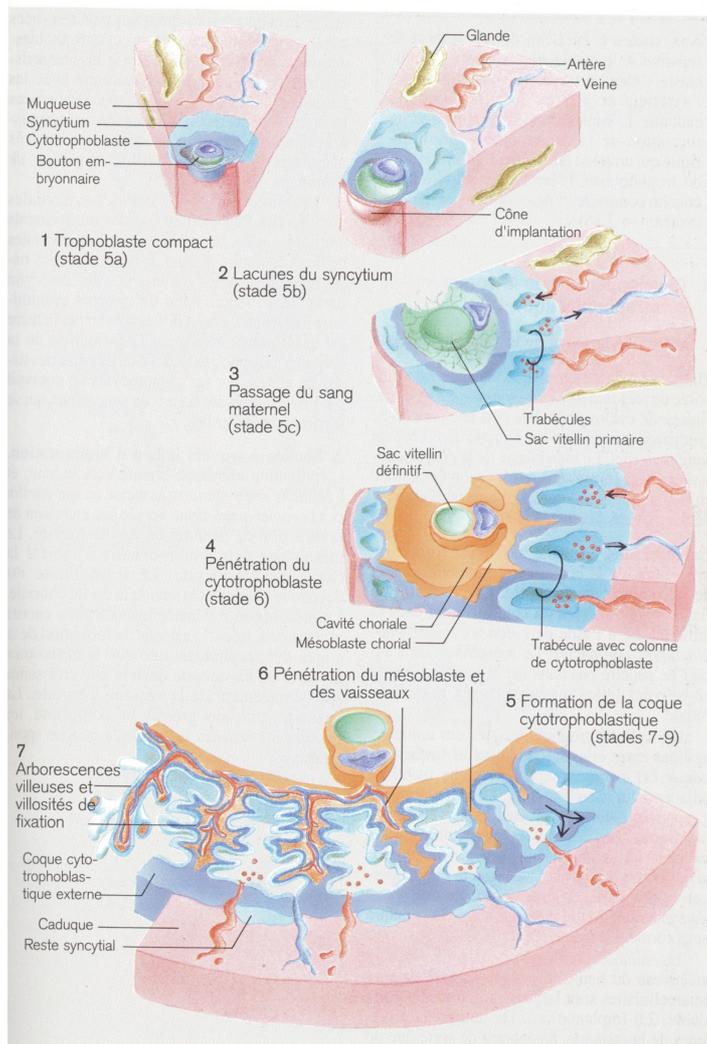


Figure 1 : Formation des villosités placentaires (33)

Il existe alors des villosités crampons qui traversent la chambre intervillieuse pour s'ancrer au cytotrophoblaste, et des villosités libres qui flottent dans le sang maternel. (Figure 2) (33)

Il faut savoir que pendant le 1^{er} trimestre de grossesse, le fœtus dispose de peu d'oxygène du fait de la présence de bouchons cytotrophoblastiques au niveau des artères spiralées. Le sang maternel n'entre donc avec force dans la chambre intervillieuse que vers la 12^{ème} semaine, quand les bouchons cytotrophoblastiques se disloquent. (Figure 2) (80)

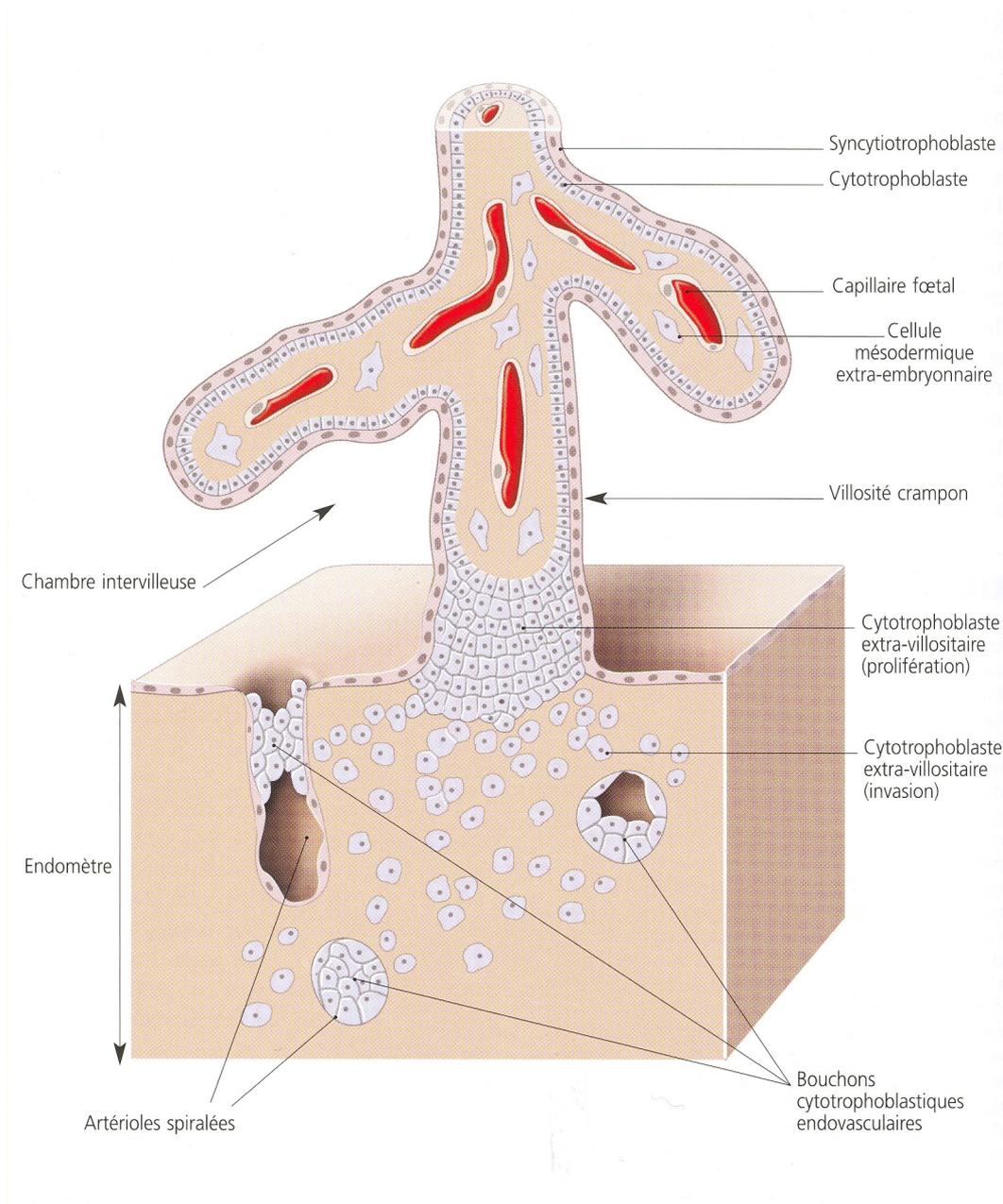


Figure 2 : Schéma d'une villosité placentaire (80)

Il est également important de noter que la membrane placentaire qui sépare les deux circulations varie au cours de la gestation. Dans les premiers stades, elle est constituée de quatre couches :

- la paroi endothéliale des vaisseaux fœtaux
- le tissu conjonctif des villosités
- la couche cytotrophoblastique
- le *syncytium*.

A partir du quatrième mois, le cytotrophoblaste disparaît et il ne reste plus que trois couches. La perméabilité placentaire devient alors de plus en plus importante et atteint son maximum à la fin du huitième mois de la gestation.(80)

Ainsi, le placenta est constitué de 50 à 70 lobules qui comprennent chacun une chambre lobulaire (espace intervillosaire). Le sang maternel entre dans cet espace, par une artère centrale, l'artère spiralée. Le sang se répand dans les espaces intervillositaires où baignent les villosités chorales. Le sang maternel quitte ensuite la chambre lobulaire par des veinules périphériques aux lobules. (Figure 3) (80)

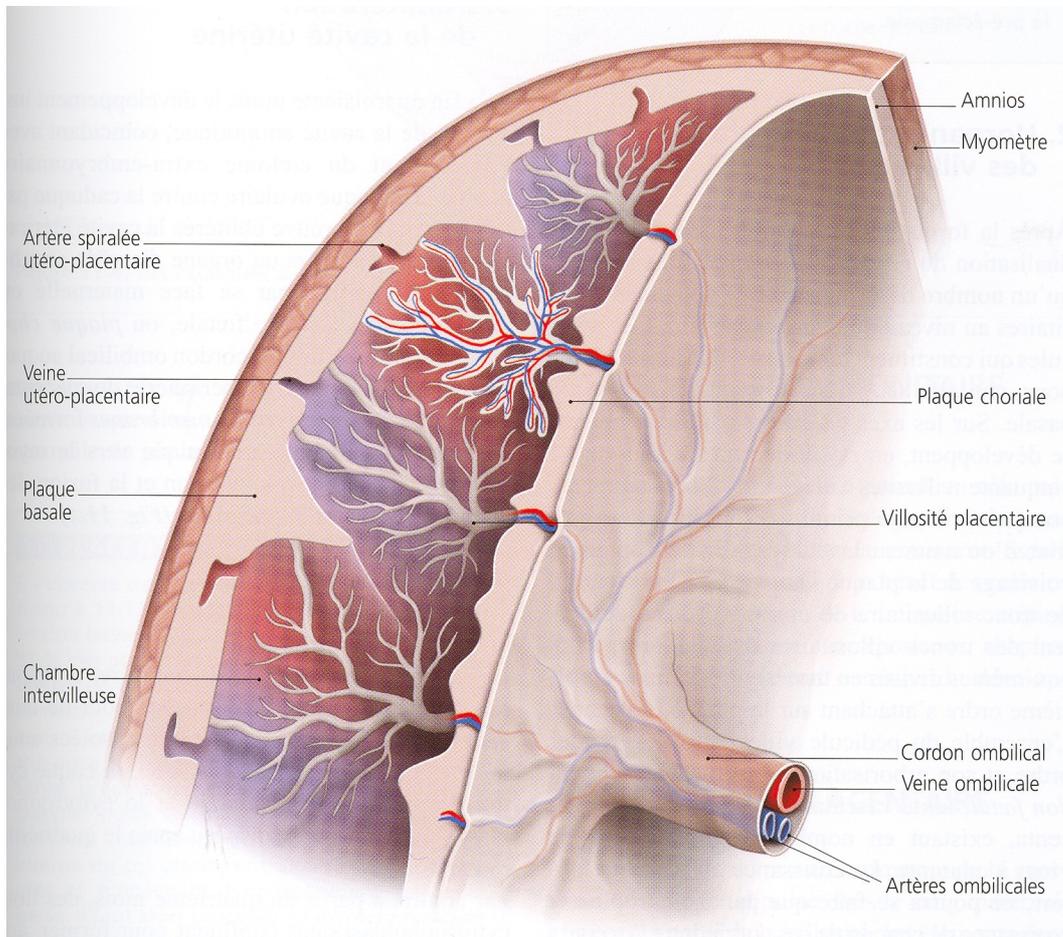


Figure 3 : Coupe du placenta constitué (80)

1.2 Les échanges transplacentaires

Le placenta a donc une structure adaptée pour la protection du fœtus mais aussi pour le transport des substances nécessaires à son développement. On peut donc assister à divers types d'échanges (80) :

➤ Echanges gazeux

La diffusion des gaz assure la fonction respiratoire du placenta. En effet, le sang fœtal puise l'oxygène dans le sang maternel et y rejette le gaz carbonique grâce, principalement, à un gradient de pression partielle de part et d'autre de la villosité.

➤ Passage de nutriments de la mère au fœtus

Ce passage peut se faire soit par diffusion passive ou à l'aide d'un transporteur :

- l'eau passe passivement par des canaux hydriques constitués d'aquaporines
- les ions tels que le calcium, le sodium ou le potassium sont transférés grâce à des canaux ioniques
- les acides aminés provenant de la dégradation des protéines de la mère sont pris en charges par des transporteurs spécifiques d'acides aminés
- le glucose, les lipides et les vitamines franchissent eux aussi la barrière placentaire
- en ce qui concerne les anticorps, seules les immunoglobulines G traversent le placenta contrairement aux Ig A et aux Ig M.

➤ Elimination des déchets du métabolisme fœtal

Les déchets comme l'urée, l'acide urique, la créatinine, la bilirubine sont rejetés par le fœtus dans la circulation maternelle.

➤ Passage de toxiques et de médicaments

L'alcool et certains médicaments passent facilement la barrière placentaire. Leur rôle potentiellement tératogène impose la plus grande prudence quant à leur prescription chez la femme enceinte. La balance bénéfice/risque doit être prise en compte lors du traitement d'une parasitose.

1.3 Infections parasitaires et grossesse

1.3.1 Impact sur le fœtus

Beaucoup de cas d'avortements inexpliqués sont dus à une infection parasitaire non diagnostiquée et les parasitoses ont un impact non négligeable sur la santé du fœtus.

Parmi ces infections parasitaires, on retrouve majoritairement le paludisme et les helminthes intestinaux qui sont souvent accompagnés de déficience en micronutriments. Cette carence contribue de manière importante à l'anémie maternelle. De plus, la grossesse requiert un apport plus important de nutriments, notamment au niveau du fer, et engendre également une anémie physiologique due à l'hémodilution. L'OMS a estimé, en 1989, que 20% des décès maternels étaient dus à l'anémie : il est donc préférable de commencer une grossesse sans infection et avec un statut nutritionnel correct. Enfin, l'anémie ferriprive maternelle affecte indiscutablement le fœtus :

- elle est la cause de retard de croissance et de développement intra-utérin
- elle diminue la capacité fœtale à absorber le fer provenant de la mère,
- elle augmente la mortalité infantile : il a été prouvé que les enfants nés de mères anémiques ont, à l'âge de trois mois, des réserves en fer plus basses que les enfants nés de mères non anémiées, ce qui les rend moins résistants aux infections.(81, 84)

Les nématodes intestinaux tels que *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* ou *Trichuris trichiura* sont des parasites cosmopolites ayant une action spoliatrice importante à l'origine d'anémie chez la femme enceinte. Plus particulièrement, les ankylostomes, vivant dans le *jéjunum*, s'attachent à la muqueuse intestinale de l'hôte pour se nourrir et sécrètent une enzyme anti-coagulante qui provoque des hémorragies. La muqueuse intestinale est alors altérée provoquant une malabsorption des nutriments dont l'apport est déjà pauvre par perte d'appétit de l'hôte. Il s'ensuit alors un déficit en fer, en protéines, en zinc et en folates qui conduisent à une prise de poids insuffisante pendant la grossesse ainsi qu'à une anémie. (85)

Les bilharzies (*Schistosoma haematobium*, *S. japonicum*, *S. mansoni*) causent des hémorragies et ont donc des conséquences similaires à celles décrites pour les ankylostomes. De plus, en cas d'infection génitale chez la femme en âge de procréer, les bilharzies peuvent entraîner des salpingites et une obstruction tubaire avec une possible grossesse extra-utérine. (85)

En ce qui concerne les protozoaires, les parasites digestifs comme *Balantidium*, *Giardia lamblia*, ou *Entamoeba histolytica* sont également à l'origine d'anémie. Il est important de noter qu'une amibiase chronique et asymptomatique à *E. histolytica* est un facteur de risque caché d'anémie ferriprive prénatale. En effet, il a été rapporté que le parasite demande une quantité importante de fer pour sa croissance. De plus, la perte de sang intestinale est caractéristique de l'amibiase et est associée à une phagocytose par le parasite d'érythrocytes de l'hôte et à une lyse des cellules de la muqueuse intestinale. Ainsi, le changement de texture et d'intégrité de la muqueuse intestinale interfère avec l'absorption du fer et des autres nutriments (vitamines A, B, iode, zinc...). Il s'ensuit alors l'anémie maternelle et ses conséquences sur le couple mère/enfant. L'impact de cette parasitose pourrait, a priori, être diminué par une supplémentation de la femme enceinte en fer et en vitamines. Cependant, pour *E. histolytica*, cette supplémentation peut augmenter la virulence du parasite et la sévérité de l'infection. (94)

L'impact d'autres protozooses (toxoplasmose, paludisme, trypanosomiasés américaines et africaines et leishmaniose) sera étudié plus particulièrement dans les parties consacrées à ces maladies.

Bien que non spécifique à la grossesse, il existe un lien étroit entre infection parasitaire, déficience en micronutriments et conséquences néfastes sur le futur nouveau-né. Ces conséquences sont néanmoins moins graves si le nouveau-né est lui-même exempt d'infection transmise à travers le placenta pendant la gestation.

1.3.2 Transmission transplacentaire des parasites

Malgré la barrière placentaire, les parasites peuvent infecter le fœtus *in utero*. Certains helminthes peuvent exceptionnellement franchir cette barrière :

- Des larves d'ankylostomes sont passées chez un fœtus ce qui a entraîné une hémorragie fatale à l'âge de 4 mois. (18)
- Des larves d'*Ascaris* ont déjà traversé le placenta et rejoint la circulation fœtale (18)
- Quelques cas de trichinelloses ont été rapportés, notamment après des examens post-mortem de nouveau-nés. (35)
- *Onchocerca volvulus* a également été retrouvé dans le cordon ombilical et sous la peau de nouveau-nés de mères infectées. (53)

- Les microfilaires (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Brugia timori*) peuvent passer dans la circulation fœtale et ce passage transplacentaire se produit dans moins de 10 % des cas. Cependant, comme ce sont les adultes qui sont responsables de la maladie et que l'intervention d'un insecte est nécessaire pour la poursuite du cycle, la migration transplacentaire n'engendre pas de maladie congénitale. (59)
- Des œufs et des vers adultes de *S. japonicum* ont été retrouvés de façon exceptionnelle dans le placenta et le liquide amniotique. (18) Pour *S. haematobium*, des oeufs ont été retrouvés dans le sang placentaire. (86)
- La transmission congénitale de pneumocystose est exceptionnelle. (18)

Mis à part ces exceptions, les parasitoses présentant, à des degrés divers, une forme congénitale sont dues à des protozoaires : la toxoplasmose, le paludisme, les trypanosomiasés américaine et africaine, et la leishmaniose viscérale. (8)

Les formes congénitales peuvent alors être définies comme l'ensemble des manifestations fœtales (cliniques, anatomiques, biologiques) secondaires à une transmission *in utero* par voie transplacentaire du parasite acquis par la mère. Cette définition suggère qu'il faut éliminer avant toute chose une transmission vectorielle ou transfusionnelle du parasite pendant une période post-natale plus ou moins longue selon les parasites. (87)

L'importance des formes congénitales de ces protozooses est variable : elle est incontestable pour la toxoplasmose, minime pour les cas rarissimes de leishmaniose et de trypanosomiase africaine, mais diversement appréciée pour les cas de paludisme et de trypanosomiase américaine.

Pour chaque parasitose, nous ferons d'abord un rappel sur le parasite lui-même, son cycle et son épidémiologie. Puis, nous rappellerons les signes cliniques qu'il engendre chez la femme et son nouveau-né, ses conséquences particulières sur la grossesse et son mode de transmission transplacentaire. Enfin, nous étudierons les méthodes diagnostiques ainsi que les moyens préventifs et curatifs de lutte contre la maladie.

2 La toxoplasmose congénitale

2.1 Généralités

2.1.1 Le parasite

La toxoplasmose est due à un parasite intracellulaire : *Toxoplasma gondii*. Ce protozoaire existe sous trois formes. (63) (64)

- Les **tachyzoïtes** ou **trophozoïtes** ont un aspect arqué, ils mesurent 2 à 4 µm de large sur 4 à 8 µm de long. Cette forme se multiplie rapidement dans les cellules de l'hôte, notamment dans les macrophages, de manière asexuée jusqu'à l'éclatement de celles-ci. Les tachyzoïtes sont alors disséminés dans la circulation sanguine et peuvent alors infecter d'autres tissus (système nerveux central, yeux, squelette, cœur, placenta). Cette forme est responsable de l'infection congénitale.
- Les kystes sont sphériques (15 à 100 µm) et contiennent les **bradyzoïtes**. Ceux-ci proviennent de la transformation des tachyzoïtes, qui, sous la pression immunitaire, deviennent quiescents. Ils persistent à l'état latent durant toute la vie, particulièrement dans les tissus nerveux et musculaires. Cette forme de résistance est à l'origine de la contamination de l'homme par voie orale par ingestion de viande parasitée.
- Les oocystes sont entourés d'une coque résistante (10 à 12 µm) et sont rejetés avec les fécès du chat. Après la libération dans le milieu extérieur, l'oocyste subit une sporulation (1 à 21 jours) pour contenir deux sporocystes à l'intérieur desquels se trouvent 4 **sporozoïtes**. C'est alors que les herbivores et l'homme peuvent se contaminer par des végétaux souillés.

2.1.2 Le cycle

Cycle asexué et sexué chez l'hôte définitif (le chat) : le chat se contamine généralement par une proie parasitée par les kystes ou par des oocystes à partir de l'environnement. (Figure 4)

Les bradyzoïtes ou les sporozoïtes sont libérés dans le tube digestif et parasitent une cellule endothéliale. A l'intérieur de cette cellule, il y a reproduction asexuée par schizogonie donnant un schizonte puis des schizozoïtes. Ces schizozoïtes font éclater la cellule et parasitent d'autres cellules saines.

A un moment donné du cycle, il y a formation de gamontes et les gamètes fusionnent à l'intérieur de la cellule pour donner l'oocyste. L'oocyste, non infectieux, est alors libéré dans le milieu extérieur par les déjections du chat. Il subit alors une sporulation plus ou moins rapide (1 à 5 jours) si les conditions climatiques sont favorables (température comprise entre 15 et 25° C) : il y a apparition de sporozoïtes et l'oocyste devient alors infestant.

Cycle asexué chez les hôtes intermédiaires (mammifères, oiseaux, Homme) : les hôtes intermédiaires s'infestent par l'ingestion d'oocystes infectants (contamination tellurique) ou de kystes (carnivorisme). (Figure 4)

Ces formes parasitaires libèrent respectivement au cours de la digestion des sporozoïtes et des bradyzoïtes qui se transforment en tachyzoïtes. Ceux-ci se multiplient dans les cellules du système réticulo-endothélial, se disséminent par voie lymphatique ou sanguine dans tout l'organisme, et s'enkystent sous forme de bradyzoïtes dans les organes pauvres en anticorps (cerveau, œil, muscle squelettique). Ces kystes demeurent quiescent. (50, 63)

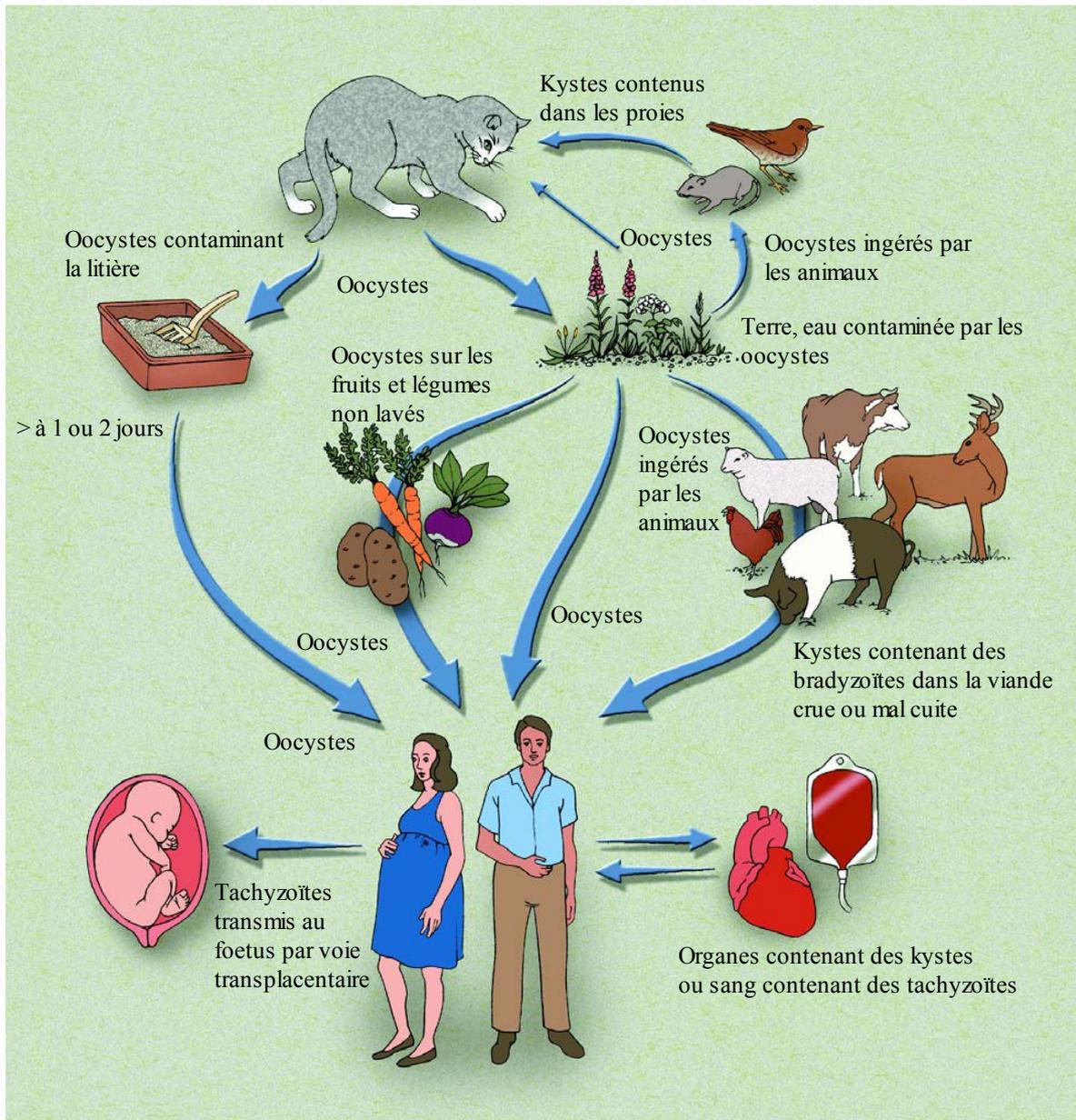


Figure 4 : Cycle de *Toxoplasma gondii* (48)

2.2 Epidémiologie

2.2.1 Répartition géographique et prévalence dans la population

La toxoplasmose est une affection cosmopolite mais la séroprévalence de la toxoplasmose, dépendante du climat, du niveau d'hygiène et des habitudes alimentaires, est très différente selon les pays. (77) La contamination, dans les pays développés, se fait principalement par consommation de viande saignante tandis que dans les pays en voie de développement, elle est due à l'ingestion d'oocystes par contact avec le sol. (74) Les prévalences sont faibles en Amérique du Nord, en Asie du Sud-est et dans quelques pays d'Afrique (Niger, Afrique du Sud). En revanche, dans les régions tropicales humides (Golfe de Guinée, Amérique latine), la prévalence devient supérieure à 60%. La prévalence en Europe est de 30 à 50 % dans les pays du centre et de l'ouest, tandis que les pays du nord (pays scandinaves et Grande-Bretagne) elle devient inférieure à 30%. (2)

En France, la séroprévalence diminue, passant de 80 % dans les années 60 à 54% en 1995 (4). Elle était de 44% en 2003. (2) Cette diminution s'explique par un meilleur respect des règles hygiéno-diététiques chez l'homme (viande congelée et mieux cuite) et une alimentation différente des chats (conserves et croquettes).

2.2.2 Taux de séroconversion pendant la grossesse

En France, le taux de séroconversion est de l'ordre de 1% ce qui représente environ 2700 cas chaque année (2).

Les facteurs de risque d'une séroconversion sont (48, 50) :

- manger de la viande crue ou mal cuite (porc, mouton, bœuf)
- manger des fruits et des légumes crus et mal lavés
- boire de l'eau contaminée
- avoir une mauvaise hygiène des mains et des ustensiles de cuisine
- avoir des contacts avec le sol (ex : jardinage)
- être exposé aux selles d'un chat contaminé : les chats d'intérieur, qui ne chassent pas et qui ne mangent pas de viande crue ont peu de risque d'être contaminés.

2.2.3 Taux d'affection congénitale

Le risque d'infection congénitale est évalué à 0,5 %. (11) En 2000, en France, on a dénombré environ 600 cas de toxoplasmose congénitale à la naissance. (2)

Le taux de transmission au fœtus est d'environ 30 % mais varie selon la période d'infestation de la mère (11) :

- au premier trimestre de grossesse, il est de l'ordre de 4 à 14 %
- au second trimestre, il passe à 17-29 %
- au troisième trimestre, il dépasse les 50 %.

2.3 Aspects cliniques

2.3.1 Rappel de la symptomatologie chez l'adulte

2.3.1.1 Les signes cliniques

La forme asymptomatique est la plus fréquente.

Cependant, dans 15 à 20 % des cas, on peut rencontrer la forme apparente : la toxoplasmose aiguë bénigne. Dans la majorité des cas, il s'agit de la forme ganglionnaire caractérisée par une triade symptomatique :

- la fièvre est modérée (38-38,5°C) et inconstante (présente dans moins de 50 % des cas). Cette fièvre persiste quelques semaines et disparaît spontanément.
- les adénopathies sont retrouvées dans 90 % des cas. Elles sont non inflammatoires, légèrement douloureuses et presque toujours cervicales. Cependant, d'autres territoires peuvent être atteints : aires axillaires, inguinales, ou même les ganglions profonds. Ces ganglions peuvent persister 6 mois à 1 an.
- l'asthénie qui, quand elle est présente, est souvent profonde et persiste longtemps après la disparition des ganglions. (5, 63)

L'évolution est en règle générale bénigne et la guérison se fait spontanément sans traitement (39).

Les formes graves sont rares et surviennent principalement chez l'immunodéprimé sous forme d'encéphalite, de myocardite ou de pneumonie. L'évolution est souvent mortelle. (5)

2.3.1.2 Conséquence de la toxoplasmose sur la grossesse

La toxoplasmose peut entraîner, lors de la grossesse, des avortements (liés à l'atteinte cérébrale sévère (93)) et des accouchements de prématurés et de mort-nés. Si l'infection est acquise pendant le premier trimestre, le taux d'avortement et de mort-né est de 5 %, il passe à 2 % lors du second trimestre pour devenir nul au troisième. (64)

2.3.2 La toxoplasmose congénitale

2.3.2.1 Mécanisme de transmission du parasite

La toxoplasmose congénitale résulte tout d'abord d'une primo-infection chez la femme en cours de grossesse où une parasitémie apparaît. Les tachyzoïtes restent présents dans le sang pendant quelques jours (10 à 15 jours), avant que les anticorps apparaissent. Cette parasitémie est donc nécessaire, ce qui explique la rareté des toxoplasmoses congénitales dues à une infection maternelle contractée avant la grossesse. Il existe cependant des exceptions de contamination fœtale en cas de toxoplasmose chronique chez les femmes immunodéprimées (SIDA, maladies auto-immunes sévères par exemple), mais aussi en cas d'infection dans les mois ayant précédé la grossesse chez des femmes ne présentant pas d'anomalies immunitaires. (17, 43) Il est donc prudent de ne pas recommander une grossesse avant un délai de 6 mois chez les femmes atteintes de toxoplasmose acquise récente. (26)

Les tachyzoïtes doivent franchir la barrière placentaire avant de pouvoir infecter le fœtus. (10) (figure 5) Ceci se passe dans la phase de dissémination du parasite dans l'organisme maternel. Les toxoplasmes pénètrent dans les cellules de la couche trophoblastique où ils se multiplient. Les parasites gagnent alors le stroma des villosités et le revêtement endothélial des vaisseaux chorioniques pour avoir finalement accès à la circulation fœtale. (53) (figure 2) Ce franchissement n'est pas obligatoire et le placenta détermine alors un délai variable pour le passage des toxoplasmes (38). En effet, le délai placentaire ou « période d'incubation périnatale » est étroitement lié à la vascularisation du placenta : ce délai est d'autant plus long que l'infection maternelle est précoce (placenta peu vascularisé) et d'autant plus court que l'infection est tardive (placenta très vascularisé).

Puis, lors de la deuxième phase, le système immunitaire du fœtus se met en place et les tachyzoïtes libres, lysés par les anticorps dès leur libération de la cellule infectée, se raréfient. Cependant, dans les organes pauvres en anticorps comme le cerveau et l'œil, le passage de cellules en cellules continue.

Dans la troisième phase (ou phase chronique), les bradyzoïtes contenus dans les kystes entrent dans un état de quiescence qui peut durer plusieurs années. Ces kystes sont présents dans tous les tissus mais sont en nombre plus important dans les tissus où la multiplication du parasite a été la plus virulente (œil, système nerveux central). Les lésions observées dans l'infection congénitale sont dues à ce phénomène. (63)

Ainsi, dans le cas d'une infection maternelle proche de la conception, la transmission du parasite est faible : moins de 2 %. Cependant, si le délai placentaire est court, c'est-à-dire que la contamination fœtale est contemporaine de la contamination maternelle, alors l'atteinte du fœtus est grave car il est immunitairement immature et les IgG spécifiques maternelles n'ont pas eu le temps de lui être transmises. (figure 5)

A l'inverse, si l'infection maternelle est proche du terme de la grossesse, la transmission au fœtus est de l'ordre de 90 %. A ce stade, la contamination fœtale est, en général, contemporaine de l'infection maternelle mais l'atteinte fœtale est limitée et souvent infra-clinique car le système immunitaire est en place et il sera ensuite renforcé par l'immunité passive de la mère. (30)

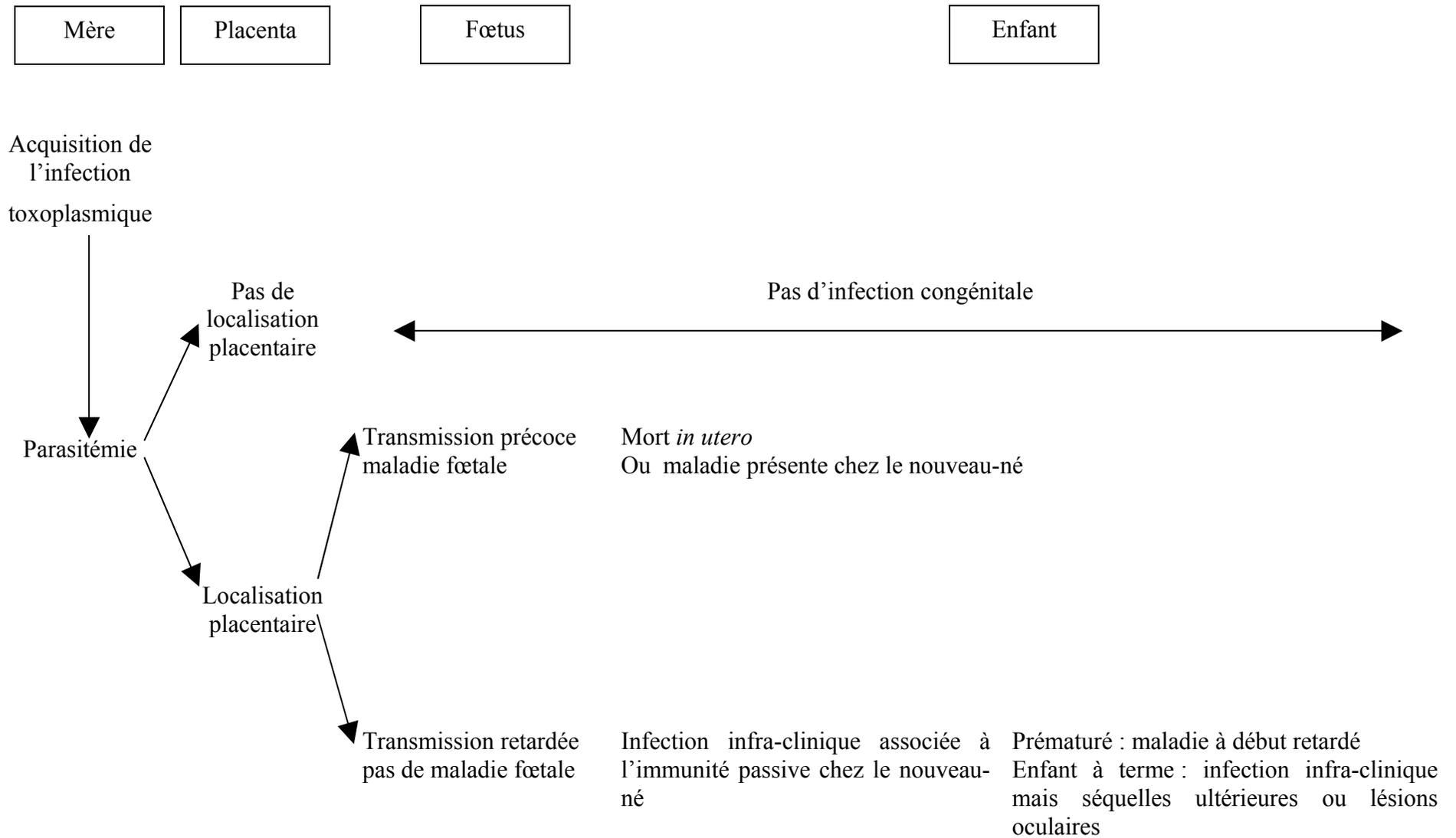


Figure 5 : Schéma de l'infection toxoplasmique congénitale (31)

2.3.2.2 Les différentes formes cliniques

La toxoplasmose congénitale est responsable de tableaux très différents allant d'une forme asymptomatique à la mort *in utero*. (5) La gravité dépend de la date de contamination maternelle.

2.3.2.2.1 *Forme patente*

Cette forme est devenue rare mais elle est très grave. Elle survient si la contamination a lieu dans les premiers mois de la gestation. Elle peut conduire :

- à la mort *in utero* du fœtus avec un avortement spontané
- à la naissance d'un enfant présentant un tableau d'encéphalo-méningo-myélite toxoplasmique qui se caractérise par :
 - un volume et un aspect du crâne modifié : l'enfant présente une macrocéphalie avec hydrocéphalie, un bombement des fontanelles et des sutures ainsi qu'un périmètre du crâne plus important que la normale et qui augmente également plus vite que la normale (Figure 6)



Figure 6 : Encéphalite toxoplasmique (IRM) (6)

- des signes neurologiques : des convulsions généralisées, des troubles du tonus (hypertonie avec des contractures ou au contraire hypotonie), une modification des réflexes, des troubles végétatifs (irrégularité respiratoire, déséquilibre thermique, trouble de la déglutition)
- des calcifications intracrâniennes (Figure 7)

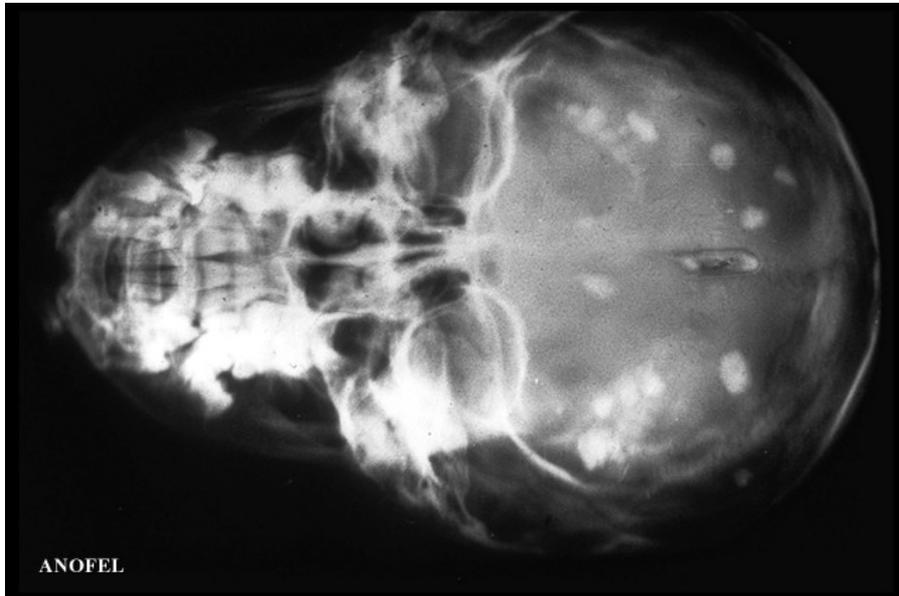


Figure 7 : Calcifications cérébrales (6)

- des lésions oculaires avec une chorioretinite pigmentaire maculaire, ainsi qu'une microphthalmie, un strabisme et un nystagmus. (Figure 8)

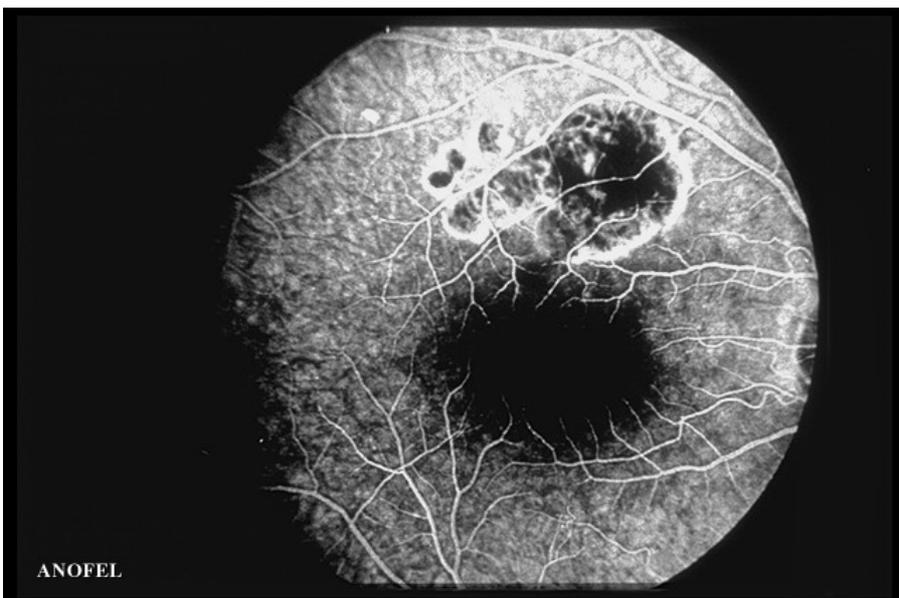


Figure 8 : Chorioretinite toxoplasmique (6)

- une hyperalbuminorachie.

➤ à une forme aiguë viscérale qui correspond à une contamination plus tardive. Elles correspondent à un tableau de septicémie néonatale avec :

- un ictère accompagné d'hépatosplénomégalie
- une thrombopénie
- une atteinte cardiaque (myocardite), digestive
- des manifestations cutanées.

L'évolution est défavorable, elle conduit :

- au décès de l'enfant en quelques semaines ou quelques mois
- ou au passage à la chronicité avec des enfants ayant un retard psychomoteur important.

2.3.2.2.2 Formes retardées

Elles sont secondaires à une contamination encore plus tardive. Elles sont reconnues à la naissance ou bien ne sont dépistées qu'après plusieurs années, jusqu'à l'âge de 18 ans. (19)

Elles se manifestent par :

- un retard psychomoteur
- des crises convulsives
- l'apparition souvent tardive d'un foyer de chorioretinites

2.3.2.2.3 Formes infracliniques

Ce sont les formes les plus fréquentes. Il n'y a pas de signes cliniques et seule la recherche d'anticorps antitoxoplasmiques permet de mettre la maladie en évidence. Il est important de les dépister précocement et de les traiter afin d'éviter un éventuel passage à la forme retardée.

2.4 Prévention

La prévention de la toxoplasmose congénitale passe par une prise en charge du problème chez la femme enceinte.

Il est tout d'abord nécessaire de déterminer le statut sérologique (celui-ci est obligatoire chez la femme lors de l'examen prénuptial depuis 1978 mais aussi, depuis 1995, lors de l'examen prénatal, avant la 15^{ème} semaine de grossesse chez toutes les femmes de statut sérologique inconnu ou chez toutes les femmes ayant présenté un résultat sérologique négatif lors de l'examen prénuptial). Si la patiente est séronégative, il faudra mettre en place un suivi

sérologique mensuel afin de détecter une éventuelle séroconversion et donc de mettre en place un traitement (77).

De plus, des conseils hygiéno-diététiques sont à donner aux femmes non immunisées (48) :

- éviter de manger de la viande insuffisamment cuite (une température de 71°C doit être atteinte), marinée, fumée ou grillée.
- nettoyer, avec de l'eau potable, les crudités (fruits, légumes) avant leur consommation et éviter leur consommation en dehors du domicile.
- se laver les mains ainsi que les ustensiles de cuisine ayant été en contact avec de la nourriture potentiellement contaminée.
- porter des gants de jardinage
- éviter les contacts avec les litières de chats. Si cela est impossible, le nettoyage doit être quotidien car les oocystes nécessitent plus d'un jour pour devenir infectant. De plus, l'utilisation de gants et le lavage des mains sont primordiaux. En revanche, il est important de noter que posséder un chat n'est pas un facteur de risque de la toxoplasmose. En effet, les chats qui ne chassent pas et qui ne mangent pas de viande crue ont peu de risque d'être infecté par les toxoplasmes. Enfin, une étude où la libération d'oocystes a été induite chez des chats, a montré qu'on ne retrouve pas d'oocystes sur leur pelage, ce qui implique que la transmission de la toxoplasmose par contact avec des chats infectés est faible voire nulle. (34)

2.5 Diagnostic

2.5.1 De l'infection maternelle

La toxoplasmose étant le plus souvent asymptomatique, le diagnostic repose sur la détection d'anticorps anti-toxoplasmiques. (63)

L'étude conjointe des immunoglobulines G (IgG) et des immunoglobulines M (IgM) antitoxoplasme permet d'établir le diagnostic de toxoplasmose, de préciser son évolutivité et la date approximative de la contamination.

Les IgA, quant à elles, contribuent également à la datation de l'infection. En effet, elles ne sont pas persistantes.

2.5.1.1 Evolution des anticorps au cours d'une séroconversion

2.5.1.1.1 Les IgM

Ce sont les premiers anticorps synthétisés au cours de l'infection. Ils sont produits dans la première semaine suivant la contamination, augmentent dans le mois suivant et disparaissent vers le quatrième mois. (63) (Figure 9)

2.5.1.1.2 Les IgG

Les IgG ont une cinétique décalée par rapport aux IgM : elles apparaissent plus tardivement.

Les IgG de spécificité membranaire apparaissent deux semaines après la contamination. Le taux est maximal au bout de 2 mois, persiste pendant 6 à 8 mois, et diminue lentement.

En revanche, les IgG mises en évidence par des antigènes solubles cytoplasmiques, ont une apparition décalée de quelques jours à un mois par rapport aux anticorps de spécificité membranaire. Les IgG atteignent leur maximum 3 à 6 mois après la contamination et diminuent ensuite. (63) (Figure 9)

2.5.1.1.3 Les IgA

Les IgA apparaissent 15 jours après l'infection, atteignent un taux maximal en 2 à 4 mois, puis chutent rapidement. Les IgA sont, en général, contemporaine de l'infection mais il existe des variations individuelles qui rendent l'interprétation délicate : chez certains individus, les IgA peuvent persister au-delà de 6 mois, tandis que chez d'autres, elles sont absentes pendant la phase aiguë. (63) (Figure 9)

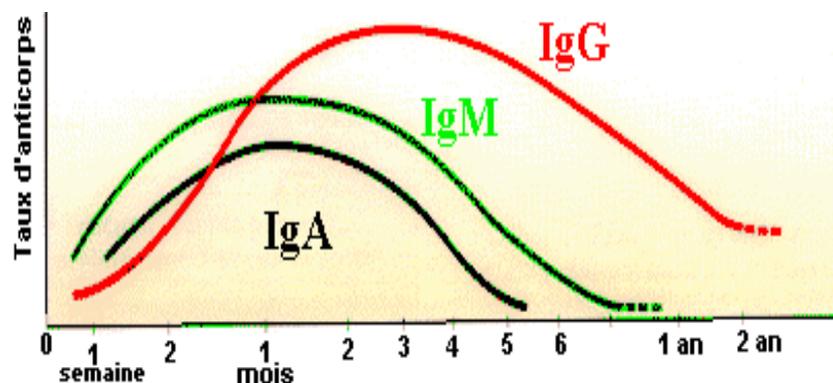


Figure 9 : Evolution des anticorps au cours de la toxoplasmose (1)

2.5.1.2 Interprétation de la sérologie maternelle

L'interprétation se fait sur les résultats de 2 techniques différentes afin de mettre en évidence :

- la présence ou l'absence des IgM spécifiques
- la présence ou l'absence des IgG spécifiques
- la cinétique des IgG qui permet d'évaluer l'évolutivité de l'infection quand les IgM sont positives. Cependant, le titre d'anticorps varie d'une technique à l'autre, il faut donc que l'analyse des 2 sérums, prélevés à 3 semaines d'intervalle, soit faite dans le même laboratoire, selon la même technique.
- la présence ou l'absence d'IgA spécifiques.

Il existe 4 cas de figure. (63)

2.5.1.2.1 L'absence d'IgG et l'absence d'IgM

Ce profil correspond à une femme non immunisée qui doit alors faire un dépistage mensuel, le jour de l'accouchement et 1 mois après pour mettre en évidence une éventuelle séroconversion. Les mesures hygiéno-diététiques s'imposent.

2.5.1.2.2 La présence d'IgG et l'absence d'IgM

Le plus souvent, ce cas de figure correspond à une femme immunisée ayant fait une toxoplasmose ancienne et ne nécessitant pas de contrôle ultérieur. La stabilité des IgG doit être confirmée sur un 2^{ème} sérum, 1 mois plus tard.

Si les IgG sont stables, il s'agit d'une toxoplasmose ancienne.

Si les IgG augmentent, il peut s'agir :

- d'une réactivation toxoplasmique notamment chez la femme immunodéprimée
- d'une réinfestation qui est sans risque pour le fœtus. Cependant, il semblerait qu'une transmission congénitale soit tout de même possible par une souche différente de la première ou bien parce que l'ingestion de kystes ne protégerait pas contre une réinfestation par les oocystes. (40)

Plus rarement, l'ascension des IgG peut correspondre à une séroconversion sans IgM.

2.5.1.2.3 L'absence d'IgG et la présence d'IgM

Il peut s'agir d'une infection récente mais aussi d'une réaction non spécifique.

Il est alors nécessaire, dans un premier temps, de réaliser une seconde technique sur le même sérum : si le résultat est négatif, l'hypothèse d'une réaction non spécifique est évoquée. Dans un deuxième temps, un contrôle est effectué 10 jours plus tard sur un deuxième sérum

pour connaître l'évolution des IgG : une augmentation traduit une infection récente tandis qu'un résultat négatif exclut la séroconversion.

2.5.1.2.4 La présence d'IgG et la présence d'IgM

Dans ce cas de figure, il peut s'agir d'une toxoplasmose ancienne avec persistance des IgM ou d'une infection évolutive.

Si la sérologie antérieure est connue et négative, la séroconversion est évidente et doit être confirmée immédiatement sur un second sérum.

Par contre, si le statut sérologique antérieur est inconnu, un deuxième prélèvement à 3 semaines d'intervalle nous indique l'évolution des IgG :

- si le taux augmente, il s'agit d'une infection évolutive
- si le taux reste stable, la séroconversion a eu lieu au moins 2 mois avant le premier prélèvement.

Dans les 2 cas, il est nécessaire de dater précisément la séroconversion afin d'estimer le risque et la gravité de transmission :

- l'avidité exprime l'intensité de la liaison des anticorps d'un sérum pour un antigène. L'avidité des IgG augmente au cours de la réponse humorale : une faible avidité indique une infection récente tandis qu'une forte avidité apparaît lors de la phase chronique (après 4 à 5 mois) et prouve alors l'ancienneté de la toxoplasmose.
- un taux élevé d'IgA signe une infection récente.

2.5.2 De l'infection fœtale

2.5.2.1 Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal consiste à dépister *in utero* une éventuelle atteinte fœtale. Il est, dans la plupart des cas, proposé à la mère sauf si l'infection survient tardivement pendant la grossesse. Le suivi échographique et le diagnostic biologique sont les 2 étapes permettant de poser le diagnostic.

2.5.2.1.1 Le suivi échographique

Une échographie mensuelle est pratiquée afin de dépister précocement le développement d'anomalies fœtales. La répétition de cet examen pendant toute la grossesse est importante

même si le diagnostic est négatif : en effet, il existe un risque faible mais non négligeable de transmission retardée.

Les lésions cérébrales sont les plus courantes et les plus évocatrices d'une atteinte fœtale à *T. gondii*. Elles sont d'autant plus graves et d'autant plus fréquentes que la contamination a été précoce pendant la grossesse. (45)

On retrouve généralement : (45)

- des dilatations ventriculaires, habituellement bilatérales et symétriques, débutant au niveau des cornes occipitales, d'évolution rapide et d'apparition parfois retardée (d'où la nécessité de poursuivre une surveillance régulière)
- des calcifications intracrâniennes, qui correspondent à des foyers de nécrose parfois peu calcifiés au moment de la réalisation de l'examen et qui sont alors difficiles à visualiser.

D'autres organes peuvent être atteints et on peut retrouver : (45)

- des images intestinales hyperdenses
- une augmentation de l'épaisseur du placenta
- une hépatomégalie et des hyperdensités intra-hépatiques
- une ascite, un épanchement pleural ou péricardique.

2.5.2.1.2 Le diagnostic biologique

Le diagnostic biologique anténatal se fait sur le liquide amniotique prélevé par amniocentèse. Cet examen consiste à prélever du liquide amniotique à l'aide d'une fine aiguille à travers la paroi abdominale, sous contrôle échographique. Cependant, ce prélèvement n'est pas systématique (82) :

- avant 8 ou 9 semaines d'aménorrhée, le risque iatrogène lié à l'amniocentèse est supérieur au risque de transmission verticale (< 10%)
- à l'inverse, on peut considérer que, pour des infections de fin de grossesse, le risque de transmission est suffisamment élevé et un traitement probabiliste peut être instauré sans avoir recours à l'amniocentèse.

Le prélèvement de liquide amniotique peut se faire (78, 79, 82) :

- à partir de la 18^{ème} semaine d'aménorrhée
- au moins 4 semaines après la date présumée de l'infection maternelle afin d'éviter les faux négatifs engendrés par le délai de transmission du parasite à travers le placenta. (3)

Les techniques biologiques qui peuvent être mises en œuvre sur le liquide amniotique sont (78) :

- l'inoculation à la souris qui est une technique ancienne mais qui possède une spécificité absolue et une sensibilité supérieure à la culture cellulaire (entre 53 et 74%)
- les cultures cellulaires qui ont l'avantage d'un délai de réalisation inférieur à celui de l'inoculation à la souris (5 jours au lieu de 6 semaines)
- la PCR (Polymerase Chain Réaction) qui consiste à amplifier électivement une courte séquence d'ADN qui constitue une cible spécifique. Cette technique améliore la sensibilité (entre 76 et 100 %) mais aussi le délai de réponse (3 à 24 heures). La spécificité est de 100 %.

Globalement, toutes techniques confondues, la sensibilité du diagnostic prénatal varie entre 60 et 100 %, avec une spécificité supérieure à 90 %. (78) Les faux négatifs peuvent s'expliquer par un passage transplacentaire du parasite retardé ou bien par les limites des techniques biologiques.

2.5.2.2 Le bilan néonatal

La prise en charge du nouveau-né est capitale et doit être systématique dès lors que les examens ont objectivé une séroconversion pendant ou juste avant la grossesse, même si le diagnostic anténatal s'est avéré négatif.

2.5.2.2.1 L'examen clinique

Il consiste à rechercher des signes non spécifiques d'embryofœtopathie évolutive (hépatomégalie, splénomégalie, ictère, purpura thrombopénique, anémie) ou séquellaire (microphthalmie, hydrocéphalie, convulsions). Cet examen est souvent normal car les formes graves sont devenues rares en France.

Un examen du fond de l'œil est également pratiqué afin de rechercher des lésions de chorioretinite. (37)

2.5.2.2.2 L'imagerie cérébrale

Elle repose sur une échographie transfontanellaire pour mettre en évidence des calcifications intra-cérébrales et une hydrocéphalie. (Figure 10)

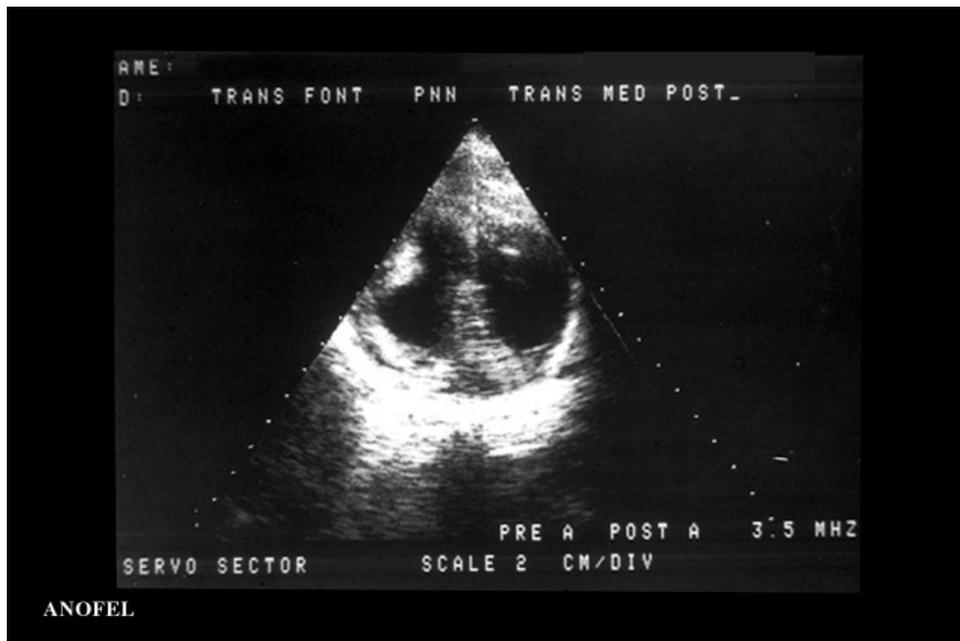


Figure 10 : Echographie transfontanellaire (6)

Le scanner et l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire) n'apportent pas d'informations supplémentaires. (37)

2.5.2.2.3 Le diagnostic biologique néonatal

Il est nécessaire de mettre en évidence les toxoplasmes au niveau du placenta ou du sang de cordon mais aussi des anticorps produits qui révéleraient une atteinte congénitale.(92)

L'examen du placenta se fait par inoculation à la souris sur laquelle on effectue une sérologie 3 à 6 semaines plus tard.

Le sang du cordon peut être inoculé à la souris mais sert aussi pour effectuer une sérologie. Le but est de détecter des Ig ne passant pas la barrière placentaire : leur présence dans le sérum signe une synthèse propre par le nouveau-né et donc une infection congénitale.

Cependant le diagnostic sérologique n'est pas simple. En effet, les anticorps maternels (IgG) sont transmis à travers le placenta et inhibent la réponse immunitaire spécifique du

nouveau-né. C'est pourquoi, lors d'une transmission tardive, le délai entre la transmission et l'accouchement est trop court et l'apparition d'anticorps spécifiques à la naissance n'est pas permise. De plus, il est possible que des IgM ou des IgA maternelles soient transmises par effraction lors de l'accouchement. En cas de présence d'anticorps dans le sang de cordon, il faut confirmer leur présence dans le sérum 8 à 10 jours plus tard. Enfin, il est possible de différencier les anticorps maternels des anticorps du nouveau-né par comparaison des profils sérologiques (Western-blot). (83)

Si l'infection congénitale ne peut être prouvée à la naissance (diagnostic anténatal négatif ou non effectué, diagnostic biologique néonatal négatif, examens clinique, échographique et ophtalmologique normaux), une surveillance biologique sera mise en place tous les mois puis tous les 2-3 mois jusqu'à l'âge de 1 an. Les IgG maternelles disparaissant de 6 à 9 mois après la naissance, seule une sérologie à 1 an peut éliminer définitivement le diagnostic de toxoplasmose congénitale. Une sérologie positive à 1 an ou bien un rebond sérologique avant l'âge de 9 mois signe l'infection congénitale. (77, 92)

2.6 Traitement

2.6.1 Chez la femme enceinte

Il n'existe pas de recommandations nationales sur la conduite à tenir en cas de séroconversion. En l'absence de consensus, les protocoles mis en place par les différents centres spécialisés varient en ce qui concerne l'indication et l'utilisation des traitements. Cependant, une étude française (12) a recensé les différents protocoles utilisés afin d'identifier les attitudes communes.

2.6.1.1 En cas de séroconversion

Face à toute séroconversion durant la grossesse, un traitement à base de spiramycine (ROVAMYCINE®) sera instauré afin de réduire le risque de contamination fœtale, et de diminuer la gravité des séquelles. (26, 77)

La spiramycine est un antibiotique de la classe des macrolides. Cette molécule possède un effet bactériostatique en inhibant la synthèse protéique par fixation sur la sous unité 50S du ribosome de la bactérie. Cependant, le mécanisme d'action sur le toxoplasme reste inconnu. (49)

La spiramycine possède une excellente diffusion tissulaire notamment au niveau du placenta mais pas au niveau du cerveau, du LCR et des urines. Il n'y pas d'effet mutagène ou tératogène. Cette molécule est donc particulièrement intéressante pour limiter la transmission fœtale au niveau du placenta mais, ne diffusant pas dans le tissu cérébral fœtal, elle est insuffisante pour traiter l'infection au niveau du fœtus lui-même. (91)

La posologie préconisée est de 3 millions d'unités 3 fois par jour. Ce traitement doit être instauré le plus tôt possible et sera maintenu jusqu'à l'accouchement même si le résultat du diagnostic anténatal est négatif. (82)

Les macrolides sont en général bien supportés mais il peut survenir des effets indésirables au niveau (32, 91) :

- du système gastro-intestinal : gastralgies, nausées, vomissements, diarrhées et de rares cas de colites pseudo-membraneuses
- de la peau : éruption, urticaire, prurit, et, très rarement, œdème de Quincke et choc anaphylactique
- du système nerveux et périphérique : paresthésies occasionnelles et transitoires
- du foie : très rares cas d'anomalies des tests hépatiques
- de la lignée sanguine : rares cas d'anémies hémolytiques

Une allergie connue à l'un des constituants est une contre-indication absolue à la prise de ce médicament.

2.6.1.2 En cas de diagnostic anténatal positif

Deux cas de figure sont possibles en fonction de la précocité de l'infection fœtale et de l'apparition de lésions échographiques.

➤ Interruption médicale de grossesse

La détection de lésions fœtales à l'échographie, en particulier cérébrales, est de mauvais pronostic et doit faire discuter une interruption médicale de grossesse. En France, l'interruption thérapeutique de grossesse est possible si la séroconversion pour la toxoplasmose a lieu entre la 8^{ème} et la 26^{ème} semaine.

Toutefois, si l'infection fœtale a lieu au cours du premier trimestre (moins de 16 semaines d'aménorrhée) sans anomalies échographiques, compte tenu du mauvais pronostic global des infections précoces du fœtus, du risque d'apparition de lésions retardées mais d'un risque de transmission faible, le traitement médical peut être sérieusement mis en balance avec l'interruption médicale de grossesse. (93)

➤ Traitement médicamenteux

En cas d'infection fœtale prouvée ou si l'infection apparaît après 28 semaines d'aménorrhée, les associations pyriméthamine-sulfamide (pyriméthamine-sulfadiazine et pyriméthamine-sulfadoxine) permettent d'être actif sur les tachyzoïtes intra-tissulaires et de prévenir les lésions cliniques. (77) Cependant, l'association pyriméthamine-sulfadoxine (FANSIDAR®) est moins utilisée que l'association pyriméthamine-sulfadiazine. (12)

La pyriméthamine (MALOCIDE®) est active sur les formes végétatives de *Toxoplasma gondii* mais pas sur les kystes. Cette molécule inhibe la dihydrofolate réductase (enzyme de la voie de synthèse des purines dans le parasite) et son action est considérablement amplifiée si on l'associe avec la sulfadiazine (ADIAZINE®) qui inhibe la dihydrofolate synthétase (autre enzyme de cette voie métabolique). (91)

Il en résulte une inhibition de la synthèse de bases puriques par diminution de production d'acide folique. (49)

La pyriméthamine s'accumule dans tous les tissus (y compris dans le cerveau) et traverse le placenta. Une accumulation tissulaire est probablement nécessaire pour que son effet se manifeste.

Les sulfamides, eux aussi, ont une bonne diffusion dans le placenta, le sérum fœtal et le LCR. (91)

La posologie est donc de 50 mg par jour ou 1 mg/kg/jour de pyriméthamine et de 3 à 6 g par jour ou 100 à 150 mg/kg/jour de sulfadiazine.

Si le FANSIDAR® est utilisé, il est nécessaire de conseiller 1 comprimé pour 20 kg de poids par semaine.

Dans les deux cas on associe de l'acide folinique (LEDERFOLINE®) à la dose de 35 à 70 mg par semaine afin de pallier la carence en folates induite par l'inhibition de la dihydrofolate réductase. (32)

Les effets secondaires de la pyriméthamine sont : (91)

- au niveau digestif : une anorexie, des crampes abdominales, des vomissements
- au niveau du système nerveux : une ataxie, des tremblements, des crises convulsives
- au niveau sanguin : une anémie mégaloblastique, une thrombopénie ainsi qu'une granulopénie. Ces effets sont dus à une carence en folates. C'est pourquoi, une surveillance hebdomadaire de la numération formule sanguine est effectuée et une supplémentation en folates est mise en place.

Les sulfamides peuvent être la cause de :

- réactions allergiques : urticaire, œdème de Quincke, syndrome de Lyell...
- troubles hématologiques : neutropénie, anémie hémolytique, thrombopénie qui nécessitent une surveillance hématologique
- troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées
- cristallurie nécessitant une diurèse importante et une alcalinisation des urines.

Chez la femme enceinte, le traitement est donc différent selon que le fœtus est atteint ou non. En cas de séroconversion, le traitement est basé sur l'utilisation seule de la spiramycine jusqu'à l'accouchement si l'amniocentèse est négative. En revanche, si l'infection fœtale est prouvée ou si l'infection maternelle est tardive (risque élevé de transmission verticale), l'association pyriméthamine-sulfadiazine s'impose. (Tableau 1)

| Indications | Médicaments | Posologie | Durée |
|--|---------------------------------|------------------|--|
| Infection maternelle en cours de grossesse | Spiramycine ROVAMYCINE® | 3 M UI x 3/jour | Jusqu'à l'accouchement, si amniocentèse négative |
| Infection fœtale ou infection maternelle tardive | Pyriméthamine MALOCIDE® | 50 mg/jour | Jusqu'à l'accouchement |
| | Sulfadiazine ADIAZINE® | 1,5 g x 2/jour | |
| | Acide folinique LEDERFOLINE® | 50 mg/semaine | |

Tableau 1 : Traitement de la toxoplasmose chez la femme enceinte (82)

2.6.2 Chez le nouveau-né

2.6.2.1 Traitement médicamenteux

Un traitement médicamenteux n'est mis en place que lorsqu'il y a un argument biologique ou clinique en faveur d'une toxoplasmose congénitale, puisque la prescription systématique de spiramycine a été abandonnée.

Le traitement a pour but de diminuer la fréquence et la sévérité des séquelles à long terme, notamment la chorioretinite. En France, deux protocoles sont utilisés. Le premier correspond à l'association pyriméthamine - sulfadiazine - acide folinique (58) :

| Traitements | Forme infra-clinique ou modérée | Forme sévère |
|---------------------------------|---|---|
| Pyriméthamine MALOCIDE® | 1 mg/kg/jour pendant les 2 premiers mois | 1 mg/kg/jour pendant les 6 premiers mois |
| | Puis 0,5 mg/kg/jour pendant le reste de l'année | |
| Sulfadiazine ADIAZINE® | 100 mg/kg/jour en 2-3 prises quotidiennes pendant 12 mois | |
| Acide folinique LEDERFOLINE® | 50 mg en une prise per os par semaine pendant 12 mois | |

Tableau 2 : Traitement de la toxoplasmose congénitale chez le nouveau-né (1er protocole) (58)

Le deuxième protocole, associe la pyriméthamine avec la sulfadoxine et l'acide folinique (77) :

| Traitements | Posologie |
|--|---|
| Pyriméthamine-sulfadoxine FANSIDAR® | Pyriméthamine 1,25 mg –sulfadoxine 25 mg/kg tous les 10 jours pendant 12 à 24 mois |
| Acide folinique LEDERFOLINE® | 50 mg tous les 10 jours pendant 12 à 24 mois |

Tableau 3 : Traitement de la toxoplasmose congénitale chez le nouveau-né (2ème protocole) (77)

A l'arrêt du traitement, il survient la plupart du temps un rebond sérologique qui ne nécessite pas la reprise du traitement, sauf si des signes cliniques apparaissent.

2.6.2.2 Suivi

Le suivi des enfants consiste dans un premier temps à prévenir les effets secondaires du traitement, notamment les neutropénies et les thrombopénies, à l'aide d'une surveillance hématologique. Les éventuelles manifestations allergiques seront également recherchées. (37)

Dans un second temps, une surveillance clinique (neuro-psychologique et ophtalmique) doit être régulièrement effectuée, compte tenu du risque potentiel de rechute infectieuse, même longtemps après l'arrêt du traitement. Le suivi ophtalmologique doit se faire tous les 3 ou 4 mois les 2 premières années puis annuellement jusqu'à l'âge adulte afin de rechercher les lésions de chorioretinite. Dans ce cas, le même type de traitement que chez le nouveau-né pourra être prescrit en cas de poussées de chorioretinites. (77)

2.7 Conclusion

En conclusion, on note aujourd'hui une réduction du nombre de cas de toxoplasmose congénitale, mais aussi une réduction de sa gravité. En effet, la détermination du statut sérologique de la toxoplasmose en début de grossesse permet de mettre en application des mesures physiques de prévention pour la transmission de cette maladie, mais aussi un suivi sérologique pour mettre rapidement en évidence une éventuelle séroconversion. De plus, en cas de séroconversion avérée, un traitement à base de spiramycine est mis en place afin d'éviter la transmission transplacentaire et le diagnostic anténatal permet de mettre en évidence l'éventuelle présence du parasite chez le fœtus. Si celui-ci est contaminé, le traitement sera alors adapté (utilisation de l'association pyriméthamine-sulfamides) ou bien une interruption médicale de grossesse pourra être envisagée en cas de lésions sévères. Enfin, à la naissance, le nouveau-né bénéficie d'un suivi optimal afin d'éviter de possibles complications.

3 Le paludisme congénital

3.1 Généralités

3.1.1 Le parasite

Les parasites sont des protozoaires intracellulaires, hématozoaires dont 4 espèces plasmodiales sont pathogènes pour l'homme :

- *Plasmodium falciparum* : responsable de la fièvre tierce maligne
- *Plasmodium malariae* : responsable de la fièvre quarte bénigne
- *Plasmodium vivax* : responsable de la fièvre tierce bénigne
- *Plasmodium ovale* : responsable de la fièvre tierce bénigne. (7)

3.1.2 Le cycle

Quelques notions sur le cycle parasitaire du *Plasmodium* doivent être connues pour comprendre les différentes formes cliniques du paludisme, et notamment le paludisme congénital (figure 11).

L'anophèle femelle, en piquant un sujet malade, prélève des gamétocytes. Il se déroule alors un cycle sexué, aboutissant à la forme sporozoïte.

Lors d'un repas sanguin, l'anophèle inocule sa salive contaminée par des sporozoïtes. Les sporozoïtes gagnent le foie en moins de 24 heures et toutes les formes qui ne pénètrent pas dans les hépatocytes sont détruites.

Dans la cellule hépatique, il se passe alors le cycle exo-érythrocytaire ou intra-hépatique. En effet, le sporozoïte effectue sa reproduction asexuée (schizogonie) ce qui aboutit à la formation d'un schizonte. A un moment donné, l'hépatocyte éclate et libère des mérozoïtes. Cette phase correspond à la phase d'incubation du paludisme. Il est important de noter que, pour *P. vivax* et *ovale*, des formes appelées hypnozoïtes peuvent rester quiescentes dans l'hépatocyte et être à l'origine d'accès de reviviscence tardifs. Pour *P. malariae*, des formes peuvent rester latentes dans le sang pouvant être à l'origine de rechutes. Des accès de reviviscence peuvent donc survenir à distance de l'infestation, à l'occasion d'une affection intercurrente, d'une immunodépression ou d'une grossesse.

Les mérozoïtes gagnent alors la circulation sanguine et il s'effectue le cycle endo-érythrocytaire avec colonisation des hématies. Il y a formation d'un trophozoïte qui, par schizogonie, forme un schizonte qui devient lui-même un corps en rosace quand son

développement est complet. Les hématies parasitées éclatent pour libérer des mérozoïtes qui parasitent d'autres hématies, et un pigment, l'hémozoïne qui est à l'origine de la symptomatologie (fièvre). Ce cycle dure 48 heures sauf pour *P. malariae* (72 heures).

Au bout d'un certain nombre de cycles, il apparaît des gamétocytes qui pourront être prélevés par l'anophèle. (5)

La longévité du *Plasmodium* varie selon l'espèce :

- 5 à 10 ans pour *P. vivax* et *ovale*
- jusqu'à 50 ans pour *P. malariae*
- environ 2 mois pour *P. falciparum*.

L'étude de ce cycle permet de mettre en évidence deux points importants dans le paludisme congénital :

- le passage transplacentaire se fait grâce aux hématies maternelles parasitées. De ce fait, il n'y a pas chez le fœtus de formes sporozoïtes, donc la phase tissulaire hépatique est inexistante. Ainsi, il n'existe pas chez le nouveau-né de formes quiescentes tissulaires (hypnozoïtes des espèces *vivax* et *ovale*).
- la durée de la phase intra-hépatique chez l'homme correspond à la durée minimale d'incubation après inoculation par l'anophèle. Cette notion est importante pour le diagnostic de l'origine congénitale d'un paludisme en zone d'endémie. En effet, pour éliminer toute possibilité d'une origine anophélienne de la parasitémie, seuls devront être considérés comme formes congénitales, les cas décelés après la naissance, mais avant la durée théorique d'incubation pour chaque espèce plasmodiale soit :
 - 7 jours pour *P. falciparum*
 - 15 jours pour *P. vivax* (incubation de 15 jours à 9 mois) et pour *P. ovale* (incubation de 15 jours à plusieurs mois)
 - 21 jours pour *P. malariae* (incubation de 3 semaines à 20 ans).

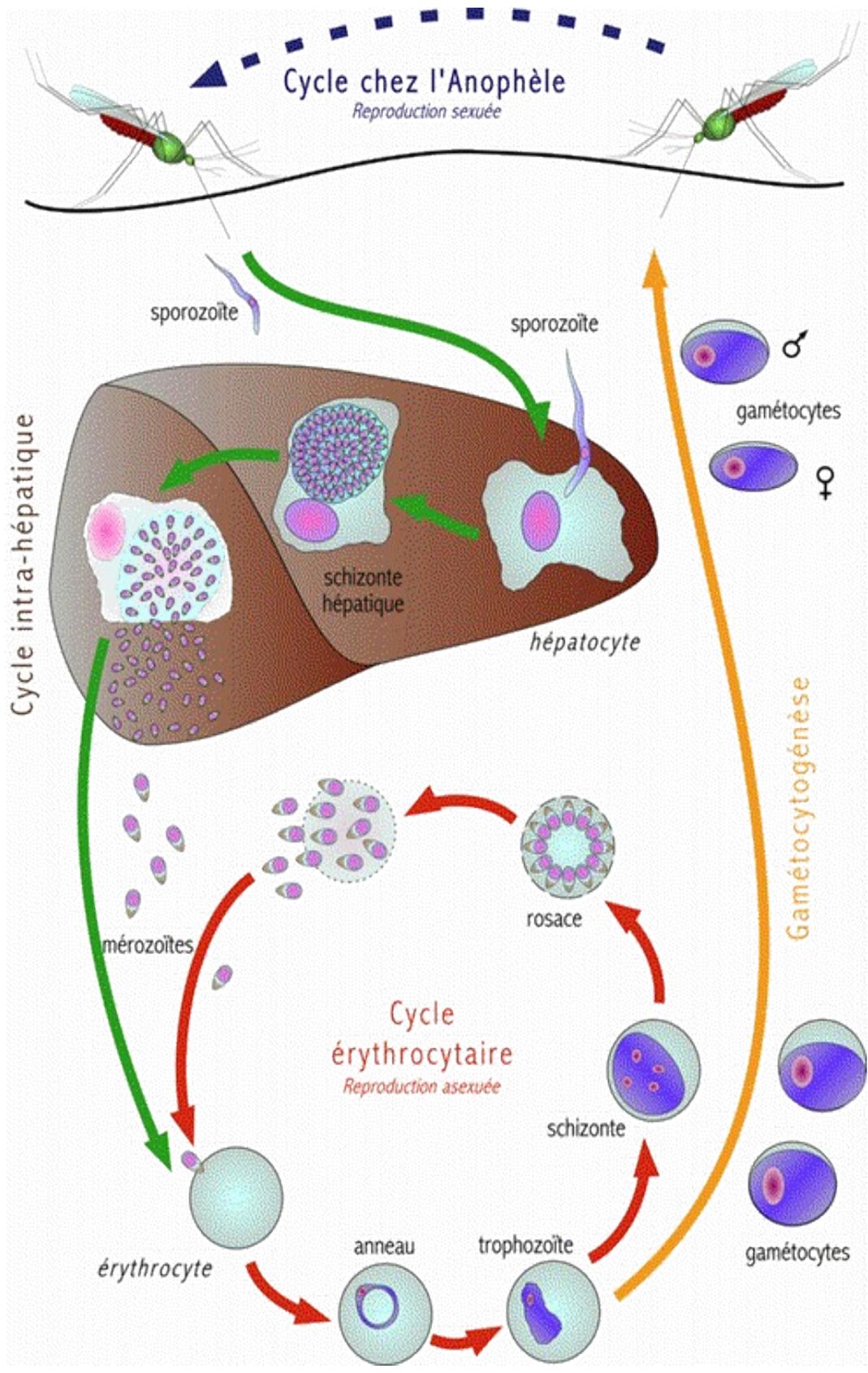


Figure 11 : Cycle du *Plasmodium* (13)

3.2 Epidémiologie

3.2.1 Répartition géographique

Les 4 espèces de *Plasmodium* ont des zones de transmission différentes. (Figure 12)

Ainsi, le *P. falciparum* est l'espèce la plus fortement incriminée (environ 52% des cas). *P. vivax* et *P. malariae* sont responsables de 25 et 20% respectivement des cas de paludismes tandis que l'on retrouve *P. ovale* dans 3% des cas. (59)

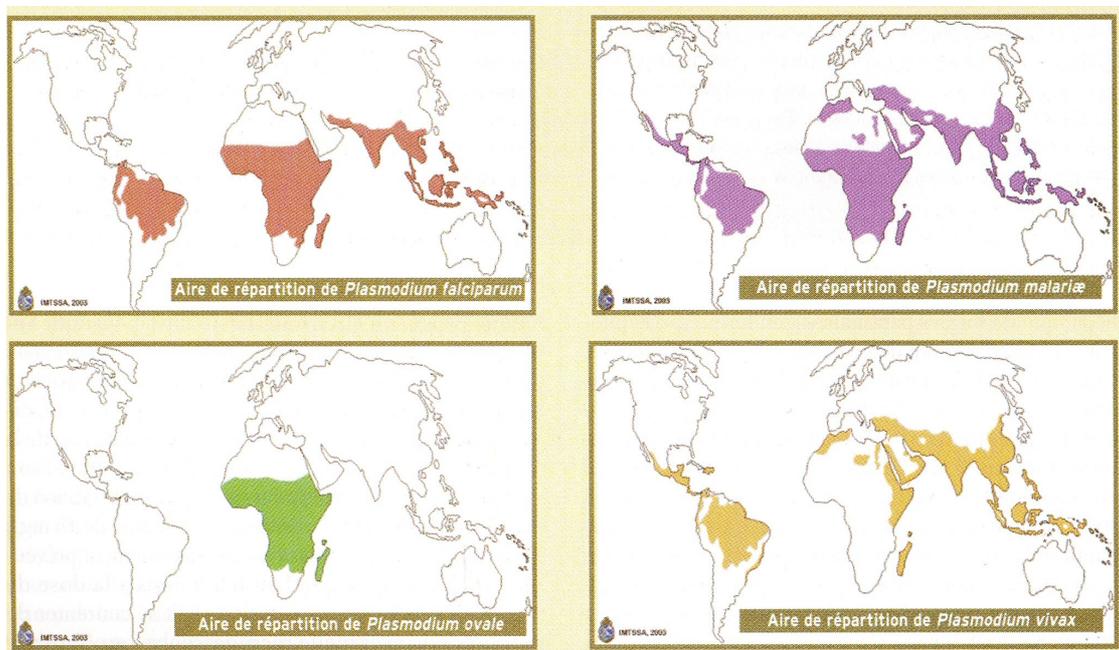


Figure 12 : Répartition des différentes espèces plasmodiales dans le monde (16)

De plus, selon les régions, le risque de transmission peut être élevé avec plus de 10 piqûres infestantes par an (Afrique sub-saharienne), ou faible avec moins d'une piqûre infestante par an (zone peri-urbaine). (67) (Figure 13)

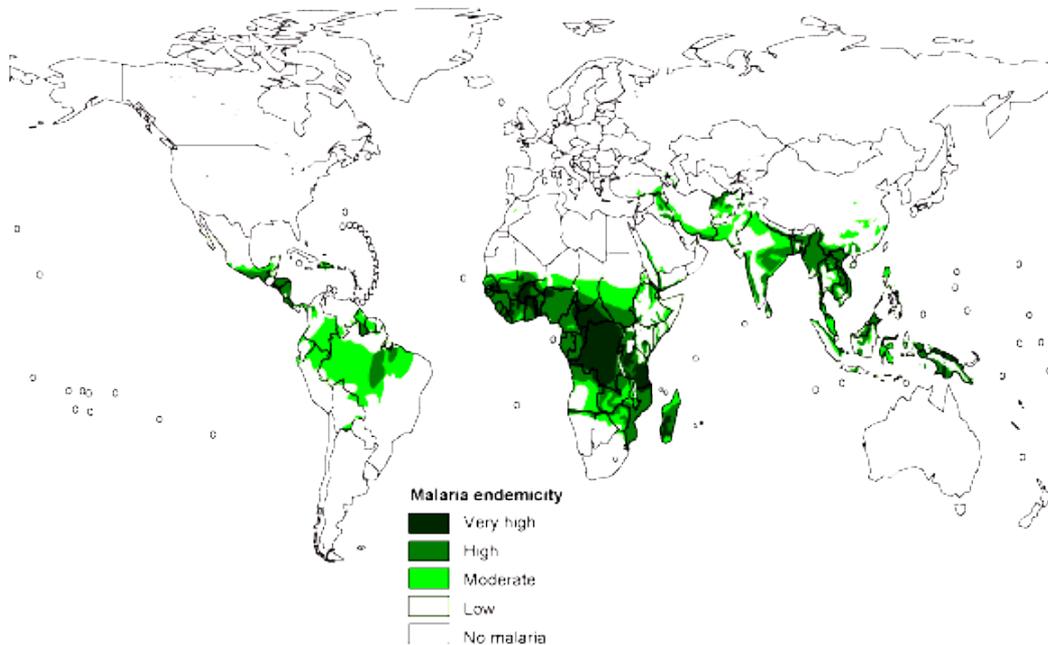


Figure 13 : Transmission du paludisme selon les régions (2003) (68)

Enfin, pour *Plasmodium falciparum* il y a des régions où le parasite a développé une résistance à la chloroquine. Il existe donc 4 groupes de régions : les zones sans paludisme (groupe 0), les zones sans chloroquinorésistance (groupe 1), les zones de chloroquinorésistance (groupe 2) et les zones de prévalence élevée de chloroquinorésistance et de multirésistance (groupe 3). (Figure 14) (Tableau 4)

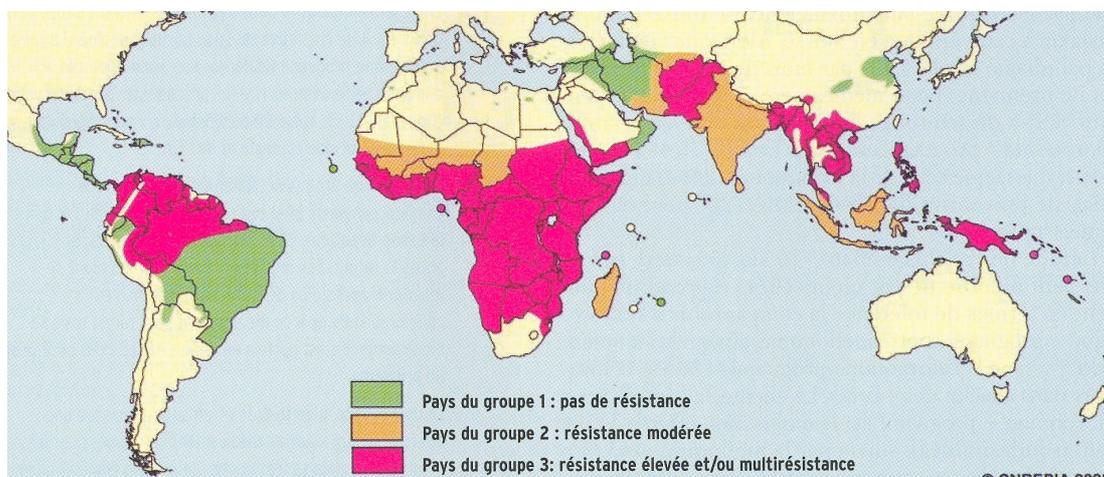


Figure 14 : Zone de distribution du paludisme dans le monde en fonction du niveau de résistance à la chloroquine (28)

| Groupe de chimiorésistance | Continent | Pays | | |
|----------------------------|-----------------|---|--|--|
| Groupe 1 | Amérique du sud | Argentine (nord), Belize, Bolivie (sauf Amazonie), Costa Rica, Equateur (sauf Amazonie), Guatemala, Haïti, Honduras, | Mexique, Nicaragua, Panama (ouest), Paraguay (est), Pérou (sauf Amazonie), République Dominicaine, Salvador, Venezuela (sauf Amazonie) | |
| | Asie | Chine (nord-est), Iran (sauf sud est), Iraq | | |
| Groupe 2 | Afrique | Burkina Faso, Madagascar, Mali, | Mauritanie, Niger, Tchad, | |
| | Amérique du sud | Colombie (sauf Amazonie) | | |
| | Asie | Inde, Népal (Teraï), Iles Salomon, | Sri Lanka, Tadjikistan, Vanuatu, | |
| Groupe 3 | Afrique | Afrique du Sud (Nord est), Angola, Bénin, Botswana, Burundi, Cameron, Comores, Congo, Côte d'ivoire, Djibouti, Erythrée, Ethiopie, Gabon, Gambie, | Ghana, Guinée, Guinée-Bissau, Guinée Equatoriale, Kenya, Libéria, Malawi, Mayotte, Mozambique, Namibie, Nigeria, Ouganda, République centrafricaine, | République démocratique du Congo, Rwanda, Sao Tomé et Príncipe, Sénégal, Sierra Leone, Somalie, Soudan, Swaziland, Tanzanie, Togo, Zambie, Zimbabwe |
| | Amérique du sud | Amazonie (Bolivie, Brésil, Colombie, Equateur, Pérou, Venezuela) Guyana, Guyane Française (fleuves), Panama (est), Surinam | | |
| | Asie | Afghanistan, Arabie Saoudite (sud et ouest), Bangladesh Bhoutan Cambodge, Chine (Yunnan et Hainan) Inde (Etat d'Assam), Indonésie (sauf Bali), Iran (sud est), Laos, | Malaisie (sauf régions urbaines et côtières), Myanmar Pakistan, Papouasie Nouvelle Guinée, Philippines, Thaïlande (frontière avec le Cambodge, le Laos, Myanmar, et Malaisie), Timor oriental, Vietnam (sauf côtes et deltas), Yémen | |

Tableau 4 : Classement des pays en fonction de la zone de chimiorésistance (47)

3.2.2 Fréquence de la parasitémie chez la femme enceinte

Les femmes enceintes représentent une population à risque pour le paludisme : les parasitémies à *Plasmodium falciparum* sont plus fréquentes que chez les autres femmes et elles sont également plus élevées. (42, 44)

Une première hypothèse suggère que ceci serait dû à un état d'immunodépression engendrée par la grossesse en raison de différents mécanismes. En effet, au cours de la grossesse, les besoins en protéines sont augmentés et en cas de malnutrition associée, il peut s'ensuivre une diminution de la production d'IgG. De plus, pendant cette période, on remarque une augmentation de certaines hormones, notamment l'hydrocortisone qui a une action immunosuppressive et les oestrogènes, produits par le placenta, qui induisent une immunomodulation locale. (25, 42)

Cependant, dans les zones de forte transmission, l'immunodépression n'explique pas la diminution de susceptibilité au paludisme avec l'augmentation du nombre de grossesses, ni le tropisme placentaire du *Plasmodium falciparum*. (25)

On suppose qu'il s'installe une immunité locale protectrice. Pour comprendre ce concept, il est important de noter que l'immunité protectrice du paludisme est due aux IgG spécifiques d'antigènes parasitaires que l'on appelle les antigènes variants de surface (AVS). Ces antigènes variants de surface sont des molécules synthétisées par le parasite, exprimées à la surface des érythrocytes infectés et jouent un rôle dans l'adhésion (ou la séquestration) des érythrocytes infectés matures dans différents tissus. Chez la femme enceinte, les érythrocytes infectés qui arrivent au niveau du placenta adhèrent exclusivement à un récepteur inhabituel de l'hôte, la chondroïtine sulfate A (CSA). Cette liaison se fait dans les espaces intervillositaires du placenta pendant le 2^{ème} et le 3^{ème} trimestre et peut-être même à la fin du 1^{er} trimestre. Cette CSA n'est jamais utilisée par les parasites chez les individus en dehors de la période de grossesse. Ainsi, bien que les femmes vivant en zone d'endémie palustre possèdent des IgG spécifiques des AVS exprimés par les parasites induisant un paludisme chez la femme non enceinte, elles ne possèdent pas d'IgG spécifiques des AVS exprimés par les parasites adhérant au placenta (AVS-PAP). Les primigestes sont, par conséquent, très sensibles aux parasites exprimant des AVS-PAP tandis qu'elles sont capables de résister aux infections des parasites exprimant des AVS non PAP. Suite à l'exposition aux AVS-PAP, des IgG spécifiques sont produites et on observe alors une diminution de la sensibilité au cours des grossesses ultérieures. (20, 25, 36,44)

3.2.3 Fréquence chez le nouveau-né

Selon les études, la fréquence du paludisme congénital varie de 0 à 29 %. (24) Cependant, en moyenne, en zone d'endémie palustre, on peut estimer (29) :

- chez les nouveau-nés de mères prémunies : le taux de prévalence du paludisme congénital infection est de 10%, tandis que celui du paludisme congénital maladie est de 0,3 %
- si la mère n'est pas prémunie, le risque de paludisme congénital maladie atteint 10%.

Une étude réalisée au Congo montre que (90) :

- 16,7 % des nouveau-nés des mères ayant fait un paludisme pendant le premier trimestre de la grossesse font un paludisme congénital infestation
- ce taux passe à 25 % si les mères ont fait le paludisme au 2^{ème} trimestre
- il est de 100 % pour des infections maternelles du 3^{ème} trimestre.

Ceci s'explique par l'augmentation de la perméabilité placentaire avec l'avancée de la grossesse. (90)

Il est important de noter que les 4 espèces plasmodiales sont retrouvées chez les nouveau-nés dans des proportions superposables à celles de la prévalence mondiale. (29)

3.3 Aspect clinique

3.3.1 Rappel de la symptomatologie chez l'adulte

3.3.1.1 Accès de primo-invasion

L'incubation (durée entre la piqûre infestante et l'apparition des premiers symptômes) est silencieuse et a une durée qui varie selon les espèces de 10 à 20 jours voire plus.

Après cette phase, survient l'accès de primo-invasion dont les signes sont peu spécifiques :

- une fièvre d'apparition brutale, élevée (39-40°C)
- des troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, anorexie
- un malaise : céphalées, algies musculaires et articulaires, courbatures. (5)

3.3.1.2 Accès palustres typiques

Ces accès se déroulent en 3 phases :

- frissons : la température monte à 39°C mais le patient a des frissons avec une sensation de froid intense
- chaleurs : la température passe à 40-41°C. Le patient a chaud, soif et ressent un malaise
- sueurs : la température diminue tandis que le patient a des sueurs pouvant être abondantes ou au contraire réduites. Le malade se sent alors asthénique et courbaturé.

Cette séquence se répète toutes les 48 heures (fièvre tierce) pour les espèces *P. falciparum*, *ovale* et *vivax*, ou toutes les 72 heures (fièvre quarte) pour *P. malariae*. (5)

3.3.1.3 Accès pernicleux ou neuropaludisme

Le début se traduit par l'installation d'une fièvre irrégulière, associée à des troubles digestifs et à des algies diffuses.

A la phase d'état, on peut voir :

- une fièvre élevée
- des troubles neurologiques tels que des troubles de la conscience, des troubles du tonus, des convulsions, des troubles psychiques et cérébelleux.
- des manifestations viscérales comme une hépatomégalie, une splénomégalie, un ictère hémolytique, une anémie ainsi qu'une insuffisance rénale fonctionnelle.

L'évolution est fatale sans traitement en 2 ou 3 jours mais la mortalité est considérablement diminuée si un traitement est mis en place rapidement. (5)

3.3.1.4 Conséquences sur la grossesse

Le paludisme peut infecter le placenta mais aussi avoir des conséquences pour le fœtus.

Lorsque l'on se trouve en présence d'un placenta palustre, on peut noter des modifications par rapport à la normale. (20)

Au niveau macroscopique, on peut observer des excès de foyers blanchâtres dus à des dépôts de fibrine, ainsi qu'une couleur noire due à l'accumulation d'hémozoïne (pigment qui est le produit final de la dégradation de l'hémoglobine par le parasite).

Au niveau microscopique, on retrouve :

- le parasite qui est toujours dans l'espace intervillósitaire, soit dans les érythrocytes maternels ou, plus rarement, dans le cytoplasme des macrophages ou libre dans l'espace intervillósitaire
- des macrophages qui sont présents en grand nombre dans l'espace intervillósitaire, et qui contiennent des pigments et des parasites
- l'hémozoïne qui est détectée dans la partie maternelle du placenta, soit dans les macrophages, soit libre dans les espaces intervillósitaires ou bien dans les dépôts de fibrine périvillósitaires
- des dépôts de fibrine périvillósitaires
- un épaissement de la membrane basale trophoblastique qui peut altérer l'échange materno-fœtal en cas d'infection chronique ou de parasitémie sévère
- une infiltration intervillósitaire par des cellules inflammatoires. (20, 67)

Le placenta, par son rôle de barrière devient un réservoir de parasites ce qui peut engendrer des troubles pendant la grossesse.

Les conséquences sur le futur nouveau-né sont différentes selon le degré d'immunité de la mère, c'est-à-dire en fonction du degré de transmission du parasite. (25, 67) (Tableau 5)

En zone de forte transmission, le paludisme chez la femme enceinte peut entraîner :

- une anémie : cependant, celle-ci peut être due à d'autres causes comme une alimentation pauvre (carence martiale), une hémoglobinopathie ou bien d'autres parasitoses
- une diminution des échanges trophiques entre la mère et le fœtus pouvant être à l'origine d'un retard de croissance intra-utérin et d'une prématurité
- un petit poids de naissance du nouveau-né dû à l'anémie et à la diminution des échanges trophiques ; on observe une augmentation des nouveau-nés pesant moins de 2500 grammes
- des avortements : l'évaluation est cependant difficile car les avortements précoces sont rarement rapportés par les femmes et les études réalisées ne permettent pas de conclure significativement pour les avortements tardifs
- une mortinatalité (enfant mort-né) augmentée, mais cette donnée est discutée
- une mortalité infantile augmentée : Steketee (86) considère que 3 à 8 % des décès d'enfants sont imputables au paludisme maternel.

En zone de faible transmission, on peut observer une anémie chez la femme enceinte, des avortements, des mort-nés et des petits poids de naissance chez le nouveau-né.

| Conséquences | Pas de transmission | Faible transmission | Forte transmission |
|-----------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| | Pas de prémunition | Faible prémunition | Forte prémunition |
| Susceptibilité maternelle | ++++ | +++ | ++ |
| Anémie maternelle | ? | +++ | +++ |
| Retard de croissance intra-utérin | ? | ++ | +++ |
| Prématurité | +++ | +++ | ++ |
| Avortement | ++++ | ++++ | + |
| Placenta palustre | ? | + | +++ |
| Paludisme congénital | ++ | + | + |

Tableau 5 : Conséquences du paludisme pendant la grossesse en fonction de la prémunition maternelle (67)

3.3.2 Le paludisme congénital

3.3.2.1 Mécanismes de transmission

Le passage transplacentaire du *Plasmodium*, à l'origine du paludisme congénital est encore mal connu. (9, 18) Cependant, plusieurs hypothèses peuvent être avancées (29) :

- les formes extra-globulaires, les mérozoïtes, sont capables de passer à travers les villosités choriales du placenta si la porosité n'excède pas 0,2 micron
- le parasite peut passer si la barrière placentaire est altérée soit par une lésion créée par le parasite ou ses métabolites, soit par un décollement prématuré du placenta ou bien par les crises hyperthermiques répétées de la mère qui fragilisent les capillaires
- une contamination périnatale est possible lors d'une excoriation cutanée pendant le passage de la filière génitale ; ceci ne correspond qu'à peu de cas et n'explique pas les contaminations des produits d'avortements et des enfants nés par césarienne.
- l'hypothèse la plus probable est celle d'une transfusion de sang et donc d'hématies parasitées pendant le 3^{ème} trimestre de grossesse ou pendant l'accouchement.

La transmission est certainement due à plusieurs de ces mécanismes.

3.3.2.2 Le paludisme congénital infestation

Le paludisme congénital infestation se définit comme une parasitémie cliniquement asymptomatique chez le nourrisson, suite à une contamination transplacentaire et spontanément abortive en 2 ou 3 jours. (29)

L'absence de signes cliniques est due à différents facteurs (29) :

- Les souches de *Plasmodium* sont moins pathogènes après le passage transplacentaire. Ceci a été démontré chez l'animal, ce qui laisse penser que le parasite est moins virulent chez le nouveau-né.
- La parasitémie est cliniquement asymptomatique car elle est en général très faible. Le sang maternel contenant les hématies parasitées est transfusé au fœtus par voie transplacentaire et est alors dilué dans le sang fœtal. La présence du parasite est alors difficile à déceler.
- L'immunité est le facteur principal qui évite le paludisme congénital maladie :
 - les immunoglobulines G maternelles sont transmises au fœtus à travers le placenta puis s'éliminent lentement. Elles donnent alors une protection contre le parasite et expliquent la fugacité de l'infection. Cependant, il existe d'autres facteurs puisque l'évolution peut être favorable chez des enfants de mères non prémunies
 - des antigènes plasmodiaux peuvent être transmis de la mère au fœtus et induire une production d'IgM spécifiques qui prouvent l'infection.
- D'autres facteurs, en empêchant le développement du parasite peuvent expliquer l'évolution spontanément favorable de l'infection :
 - les globules rouges fœtaux présentent des modifications membranaires, en particulier sur le système Li, ce qui rend la pénétration du *Plasmodium* plus difficile
 - de plus, l'hémoglobine fœtale possède 2 chaînes α et 2 chaînes γ ce qui la rend différente de l'hémoglobine des sujets adultes composée de 2 chaînes α et de 2 chaînes β . Cette différence fait que l'hémoglobine fœtale est moins appréciée par le parasite (comme c'est le cas pour d'autres hémoglobines anormales lors de la drépanocytose par exemple)
 - l'hypoglycémie est fréquente chez le nouveau-né et est un obstacle au développement du parasite
 - l'alimentation lactée de l'enfant induit un déficit en acide para-amino-benzoïque qui a un effet protecteur mais insuffisant à lui seul.

3.3.2.3 Le paludisme congénital maladie

Le paludisme congénital maladie se définit comme une parasitémie persistante, suite à une contamination transplacentaire, avec des manifestations cliniques pathologiques et d'évolution spontanée souvent fatale. (29)

Les quatre espèces de *Plasmodium* peuvent avoir des répercussions graves sur le nouveau-né car il est souvent prématuré avec un faible poids.

Le paludisme congénital maladie se déroule en 3 étapes (29) :

3.3.2.3.1 Phase d'incubation

Grâce aux facteurs paludostatiques, le parasite, présent chez le nouveau-né trouve quelques difficultés à se développer. Les manifestations cliniques n'apparaissent qu'au bout de quelques jours, le temps que les conditions deviennent favorables (diminution de l'hémoglobine fœtale par exemple).

Cette phase d'incubation dure en moyenne 2 ou 3 semaines (elle peut être plus courte pour *P. falciparum* ou plus longue pour les 3 autres espèces). Ceci montre la difficulté en zone d'endémie de différencier le paludisme congénital du paludisme transmis par piqûre de moustique. Au contraire, en zone tempérée, il est aisé de diagnostiquer la forme congénitale même après une longue période d'incubation, du fait de l'absence de vecteurs.

3.3.2.3.2 Phase de début

L'apparition des signes cliniques est progressive. On peut noter :

- des troubles du comportement : agitation, irritabilité ou au contraire somnolence
- une anorexie à l'origine d'un retard dans la prise de poids
- des signes digestifs : vomissements et diarrhées pouvant être à l'origine d'une déshydratation.

3.3.2.3.3 Période d'état

Les tableaux sont très différents ; ils peuvent être pauvres ou bien contenir une multitude de signes évocateurs :

- la fièvre, de rythme et d'intensité variables, est présente dans les 2/3 des cas
- la pâleur peut être associée à un subictère
- les troubles digestifs présents à la phase de début peuvent persister
- des troubles respiratoires ont été rapportés
- les signes neurologiques sont moins fréquents mais signent une atteinte plus grave : il s'agit de somnolence, de convulsions ou de coma

- une hépatomégalie associée ou non à une splénomégalie
- au niveau sanguin, on note une anémie, une thrombopénie et une leucopénie.

3.4 Prévention de l'infection chez la femme enceinte

Pour prévenir le paludisme congénital, il est avant tout nécessaire pour la future mère d'éviter les piqûres d'anophèles. En effet, la femme enceinte, par élévation de sa chaleur cutanée et par sécrétion de substances volatiles, « attire » davantage les moustiques. (52) On peut donc recommander aux femmes enceintes de (47) :

- éviter de sortir la nuit sans protection anti-moustiques, même un court moment
- porter, dès le coucher du soleil, des vêtements longs et clairs qui protègent tout le corps, y compris les bras et les jambes
- dormir dans des pièces dont les ouvertures (portes et fenêtres) sont protégées par des grillages ou des moustiquaires en bon état
- utiliser des pulvérisateurs d'insecticides : diffuseurs électriques à l'intérieur ou tortillons fumigènes à l'extérieur ; il faut noter que la climatisation réduit l'agressivité des moustiques mais ne les empêche pas de piquer
- disposer des moustiquaires imprégnées de pyréthriinoïdes (perméthrine, deltaméthrine) au dessus du lit. Ces protections établissent une barrière physique entre l'insecte et la femme mais, en plus, elles repoussent ou tuent le vecteur. Pour être efficace, l'utilisation doit être optimale, c'est-à-dire qu'elle doit toucher le sol ou être bordée sous le matelas.

On peut également porter des vêtements imprégnés des mêmes substances citées précédemment.

Il n'existe aucune preuve d'un effet toxique, pour la mère ou le fœtus, des vêtements ou moustiquaires traités par la perméthrine ou la deltaméthrine. (88)

- utiliser des répulsifs cutanés : l'application se fait sur toutes les parties découvertes du corps, y compris le visage. La durée d'action est de 6 à 12 heures mais varie selon la concentration du produit, la température extérieure, la transpiration, la prise de douches ou de bains ou encore l'application de crèmes solaires.

La femme enceinte doit suivre quelques précautions comme ne pas ingérer le produit, éviter le contact avec les muqueuses et suivre les indications du fabricant notamment pour la dose recommandée.

En ce qui concerne les produits utilisables, les avis divergent. En France, le centre de renseignements sur les agents tératogènes considère que l'on peut utiliser les répulsifs topiques suivants (23) :

- le DEET (diéthyltoluamide) (exemple : Insect écran® peau adulte),
- le KBR (icaridine),
- le citriodiol (PMD) (exemple : Mosiguard Naturel®)
- ou encore l'IR3535 (éthyl-butyl-acétyl-amino-propionate) (exemple : Cinq sur cinq tropic®).

Ceci est basé sur le fait que ces molécules ne sont pas tératogènes chez l'animal (sauf pour le citriodiol qui n'a fait l'objet d'aucune étude de tératogénèse). L'AFSSAPS, quant à elle, recommande uniquement l'utilisation de l'IR3535 à une dose de 20 à 35 % 3 fois par jour chez les femmes enceintes. (47) Ces divergences peuvent être nuancées : il n'existe un doute que pour des utilisations très prolongées au cours de la grossesse, une application occasionnelle est probablement sans risques. (88) On peut également noter qu'en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis, le DEET est conseillé tout au long de la grossesse. De plus, cette molécule est utilisée depuis 40 ans ce qui est en faveur d'une utilisation sécurisée. (56)

Ces mesures sont facilement applicables par les voyageuses, mais en zone d'endémie, la population locale n'a pas toujours accès aux produits insecticides.

3.5 Diagnostic

3.5.1 De l'infection maternelle

Sans infection maternelle, il n'y a pas de paludisme congénital. Pour cette raison, il est important de la reconnaître. Le diagnostic repose sur différents critères.

3.5.1.1 La clinique

Après un séjour plus ou moins prolongé en zone d'endémie, il y a apparition brutale d'une fièvre accompagnée de frissons, de myalgies, de troubles digestifs, de malaises et de céphalées. (16)

3.5.1.2 La biologie

3.5.1.2.1 Diagnostic direct

- non spécifique

Au niveau de la numération formule sanguine, on retrouve une anémie hémolytique, une thrombopénie ainsi qu'une leucopénie.

Il peut aussi y avoir une hypocholestérolémie et une hypertriglycémie. La fonction hépatique peut être altérée en cas d'infection aiguë tandis qu'en cas d'infection chronique, c'est la fonction rénale qui peut être touchée. De même, en cas d'infection par *P. malariae*, il peut se produire un syndrome néphrotique avec une hypoalbuminémie. (16)

- spécifique : diagnostic microscopique

La recherche des hématozoaires se fait sur des prélèvements sanguins (piqûre au bout du doigt ou du lobe de l'oreille ou ponction veineuse) pratiqués avant traitement et si possible pendant un pic fébrile.

La goutte épaisse consiste à faire une hémolyse par un mouvement de spirales puis une coloration d'une goutte de sang sur une lame, ce qui permet de détecter la présence du parasite. On peut alors observer une quantité plus importante de sang sur une moindre surface mais comme les hématies sont lysées, le diagnostic d'espèces est difficile. Cette technique concentre 10 à 20 fois plus que la technique du frottis sanguin.

Le frottis sanguin consiste en un dépôt minime de sang qui est ensuite coloré. Il permet le diagnostic d'espèce plasmodiale et l'évaluation de la parasitémie. Cependant, il peut se révéler négatif en cas de parasitémie faible : il faut examiner au moins 200 champs microscopiques avant de déclarer un frottis négatif.

Le QBC Malaria test (Quantitative Buffy Coat) possède l'avantage d'être rapide et aussi sensible que la goutte épaisse. Cependant, d'un coût élevé, il ne permet pas le diagnostic d'espèce ni la détermination de la densité parasitaire.

La détection d'antigènes parasitaires est utilisée en complément de la microscopie. L'ICT malaria permet la détection d'un antigène spécifique de *P. falciparum* exprimé à la surface de l'hématie parasitée (antigène HRP2 : Histidine Rich Proteine 2) et d'un antigène exprimé par les 4 espèces de *Plasmodium*. Ce test permet alors de différencier, en urgence, une infection à *P. falciparum* à une infection à *P. vivax*, *ovale* ou *malariae*. Si la lecture des lames est difficile, elle aide à déterminer l'espèce mais ne donne pas d'information quantitative.

La PCR n'est pas utilisée en routine. Cependant, elle permet de confirmer une infection si les techniques habituelles ne peuvent le faire et elle permet également le diagnostic d'espèce.

3.5.1.2.2 Diagnostic indirect

La sérologie n'est pas utilisée dans le diagnostic des accès palustres : elle est difficile à interpréter, elle est chère et ne permet pas de différencier une infection en cours d'un paludisme antérieur.

3.5.2 Du paludisme congénital

Le paludisme congénital maladie doit répondre à plusieurs caractéristiques. (9)

Tout d'abord, des manifestations cliniques doivent être présentes : troubles du comportement, troubles digestifs, fièvre...

Il faut ensuite s'assurer de l'absence d'inoculation précoce c'est-à-dire de transmission du parasite par une piqûre d'anophèle ou par une transfusion sanguine. L'intervalle libre entre la naissance et les premiers signes doit être inférieur à la durée du cycle exo-érythrocytaire du *Plasmodium* identifié. Ceci est valable pour les nouveau-nés résidant en zone endémique afin d'éliminer une cause anophélienne.

L'hématozoaire doit être décelé chez le nouveau-né et il doit être identique à la fois dans le sang périphérique de l'enfant et de la mère. On voit ici l'importance de déterminer l'espèce en cause.

On peut également quantifier la densité parasitaire mais, comme chez l'adulte, il n'y a pas de corrélation entre la densité parasitaire et les manifestations cliniques. Un nouveau-né peut présenter des manifestations cliniques intenses avec une faible parasitémie tandis qu'un autre l'exprime de manière frustrée malgré une forte densité parasitaire.

Enfin, la recherche des IgM antipalustres chez le nouveau-né peut être une aide au diagnostic.

3.6 Traitement

3.6.1 De la mère

3.6.1.1 Chimio prophylaxie

3.6.1.1.1 Population africaine

- Zone de transmission élevée (stable)

Comme nous l'avons vu précédemment, le paludisme pendant la grossesse peut avoir des répercussions sur le nouveau-né. Pour cette raison, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a instauré, en 2005, un « cadre stratégique pour la prévention et la lutte contre le paludisme pendant la grossesse dans la région africaine ».

L'OMS préconise un traitement préventif intermittent (TPI), dans les zones de transmission stable, en utilisant un antipaludique en dose unique, dans le cadre de soins prénatals et à partir du moment où le fœtus commence à bouger, c'est-à-dire à partir du 4^{ème} mois de grossesse. (72)

En pratique, l'OMS recommande 4 visites de soins prénatals dont 3 après les premiers mouvements du fœtus. L'association sulfadoxine-pyriméthamine est alors donnée en dose unique lors de la 2^{ème} et de la 3^{ème} consultation prénatale, en présence d'un agent de santé. L'administration d'une seule dose a un effet bénéfique mais il est déconseillé de donner plus d'une dose par mois et plus de 3 doses en tout. Les régions qui ont expérimenté les programmes de TPI rapportent que ce traitement est bien accepté (80 % de couverture pour la 1^{ère} dose) et qu'il apporte plusieurs bénéfices : il diminue la prévalence de l'anémie maternelle, la parasitémie placentaire et l'incidence des naissances d'enfants de petit poids. (72)

Dans les régions d'Afrique où se développe la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine, l'OMS envisage d'évaluer des médicaments de remplacement comme l'artémisinine, seule ou en association. Les données sur les conséquences des dérivés de l'artémisinine pendant la grossesse sont encore limitées donc une surveillance minutieuse des femmes sera indispensable. (72)

- Zone de faible transmission (instable)

Le TPI n'est pas recommandé. (72)

3.6.1.1.2 Voyageuses

Le premier conseil que l'on peut donner à une femme enceinte envisageant d'aller dans une zone à forte transmission de paludisme et à résistance élevée est de ne s'y rendre qu'en cas d'absolue nécessité. Les mesures physiques de prévention sont indispensables et une chimioprophylaxie seule est insuffisante. (47)

Le traitement préventif dépend du groupe de chimiorésistance. (Tableau 6)

➤ chloroquine

Dans les pays du groupe 1, sans chloroquinorésistance, on recommande aux femmes enceintes de prendre en chimioprophylaxie de la chloroquine (NIVAQUINE®).

Cette molécule est un antipaludique de synthèse de la famille des amino-4-quinoléines. Elle a une action essentiellement schizonticide sur les formes érythrocytaires des *Plasmodium*. En revanche, elle est inactive sur les formes intrahépatiques. Le mécanisme d'action est mal déterminé mais la chloroquine agit peut-être en bloquant la synthèse enzymatique de l'ADN et de l'ARN, à la fois chez les mammifères et dans les cellules des protozoaires, et en formant un complexe avec l'ADN qui empêche sa réplication ou la transcription de l'ADN. De plus, à l'intérieur du parasite, le médicament se concentre dans des vacuoles qui ont un pH alors acide, ce qui interfère avec la capacité du parasite à métaboliser et utiliser l'hémoglobine de l'hématie. Enfin, une interférence avec le métabolisme phospholipidique à l'intérieur du parasite a également été proposée. (49)

L'absorption de la chloroquine est favorisée par la prise de nourriture donc il est conseillé de la prendre après le petit-déjeuner ou le déjeuner, ce qui permet de diminuer les vomissements et les troubles du sommeil.

La diffusion tissulaire est importante mais le passage transplacentaire est faible. (91)

En chimioprophylaxie, la posologie recommandée est de un comprimé de 100 mg par jour. Le traitement doit être commencé la veille du départ et poursuivi pendant 4 semaines après avoir quitté la zone impaludée. (47,91)

Les effets indésirables de la chloroquine sont rares à dose chimioprophylactique. On peut cependant rencontrer (91) :

- des troubles digestifs : nausées, vomissements cédant spontanément lors de la poursuite du traitement
- des atteintes du système nerveux avec des céphalées et des étourdissements (les convulsions sont très rares)
- des atteintes visuelles : troubles de l'accommodation et plus rarement, lors de traitement prolongé, des opacités cornéennes ainsi que des rétinopathies
- des troubles dermatologiques : telles que des réactions allergiques, des éruptions cutanées ou des prurits. Plus rarement, on peut rencontrer des troubles de la pigmentation, un syndrome de Stevens-Johnson ou encore une photosensibilité
- d'autres atteintes rares peuvent être relevées comme des troubles hématologiques (neutropénie, agranulocytose, thrombopénie), des troubles psychiatriques (confusion, agressivité, troubles du sommeil...), des troubles auditifs (acouphènes, surdité), des myopathies ou des cardiomyopathies.

En cas d'hypersensibilité à la chloroquine, ses dérivés ou l'un des constituants, la prise de ce médicament est proscrite. De même, les rétinopathies sont une contre-indication sauf en cas de traitement curatif du paludisme et si on ne dispose pas d'autre traitement antipaludique. (91)

➤ Chloroquine-proguanil

Dans les pays du groupe 2, où il y a une chloroquinorésistance, on peut conseiller aux femmes enceintes de prendre une association de chloroquine (NIVAQUINE®) et de proguanil (PALUDRINE®) contenus dans la spécialité SAVARINE®. (47)

L'action de la chloroquine est renforcée par le proguanil. En effet, le proguanil, par l'intermédiaire de son métabolite hépatique actif (le cycloguanil), inhibe la dihydrofolate-réductase, ce qui induit une diminution de la production d'acide folinique. Ceci a pour conséquence un effet schizonticide sur les stade pré et intra-érythrocytaire mais une supplémentation en acide folinique est recommandée pour prévenir les risques d'anémie. (49)

La posologie de cette association est de 100 mg de chloroquine et de 200 mg de proguanil par jour, ce qui correspond à un comprimé de SAVARINE® par jour. Le traitement doit être débuté 24 heures avant le départ et doit être poursuivi pendant 4 semaines après le retour de la zone impaludée. La prise doit se faire après le repas et de préférence le matin ou le midi afin d'éviter des troubles du sommeil. (47, 91)

On retrouve les effets indésirables de la chloroquine auxquels s'ajoutent ceux du proguanil (91) :

- des troubles gastro-intestinaux : intolérance gastro-intestinale cédant généralement lors de la poursuite du traitement, aphtes, stomatites
- des atteintes dermatologiques : réactions allergiques, éruption, prurit, dépigmentation ou perte des cheveux et exceptionnellement syndrome de Stevens-Johnson.

Les contre-indications sont celles de la chloroquine : hypersensibilité à l'un des constituants et rétinopathies. (91)

➤ Proguanil-atovaquone

L'association proguanil-atovaquone peut également être conseillée dans les pays du groupe 2 mais aussi dans les pays du groupe 3. La MALARONE® est composée de 250 mg d'atovaquone et de 100 mg de proguanil. (47)

Comme nous l'avons vu précédemment, le proguanil inhibe la synthèse des folates tandis que l'atovaquone inhibe le transport des électrons au niveau du complexe bc1 des mitochondries du parasite. Ces deux mécanismes d'action entraînent une synergie schizonticide de cette association. (49, 91)

On conseille un comprimé par jour au cours d'un repas. Le traitement doit être commencé la veille du départ et poursuivi pendant 1 semaine après la sortie de la zone impaludée. Cette association ne sera prescrite qu'en cas de nécessité car, même si on n'a relevé aucun effet malformatif ou fœtotoxique, on ne peut exclure tout risque. (47, 91)

Les effets secondaires regroupent ceux du proguanil (cités précédemment) mais aussi ceux de l'atovaquone (91) :

- élévation du taux d'enzymes hépatiques, hyperamylasémie
- hyponatrémie
- fièvre.

Ce traitement ne pourra pas être utilisé en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants et en cas d'insuffisance rénale sévère. (91)

➤ Méfloquine

La méfloquine (LARIAM®) peut être utilisée chez la femme enceinte en cas de séjour inévitable en pays de zone 3. En effet, l'observation d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a relevé aucun effet malformatif ou fœtotoxique de la méfloquine à dose prophylactique. (47)

La méfloquine exerce une action schizonticide sur les formes intra-érythrocytaire du *Plasmodium*.

Il convient de prendre un comprimé de 250 mg de méfloquine par semaine pendant un repas. Le traitement doit être commencé au moins 10 jours avant l'arrivée dans la zone à risque afin d'évaluer la tolérance entre 2 prises. Il doit être arrêté 3 semaines après avoir quitté la zone d'endémie. (47, 91)

La demi-vie de la méfloquine étant longue, les effets indésirables peuvent survenir et persister plusieurs semaines après la dernière prise. Il peut fréquemment s'agir (91):

- de troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales. Ces effets sont souvent modérés et diminuent lors de la poursuite du traitement.
- de vertiges, céphalées, troubles du sommeil.

Plus rarement, on peut voir :

- des troubles neurologiques : convulsions, agitation, confusion, hallucinations...
- des troubles cardiovasculaires : hypotension ou hypertension, tachycardie ou bradycardie, palpitations
- des troubles cutanés : rash, érythème, urticaire, prurit, alopecie

- des atteintes musculaires : myalgies, faiblesse musculaire, arthralgies
- des anomalies biologiques : élévation des transaminases, leucopénie, thrombopénie.

Ce traitement ne pourra être utilisé en cas de (91) :

- fièvre bilieuse hémoglobinurique
- hypersensibilité à la méfloquine ou à des substances apparentées (quinine, quinidine) ou à l'un des excipients
- troubles psychiatriques, dépressions, convulsions
- insuffisance hépatique sévère
- association au valproate de sodium (risque de survenue de crises convulsives).

| Groupe de chimiorésistance | Médicament | Posologie | Durée |
|----------------------------|--|------------|--|
| Groupe 1 | Chloroquine 100 mg NIVAQUINE® | 1 /jour | Début : la veille du départ Arrêt : 4 semaines après le retour |
| Groupe 2 | Chloroquine 100 mg + Proguanil 200mg SAVARINE® | 1 /jour | Début : la veille du départ Arrêt : 4 semaines après le retour |
| | Atovaquone 250mg + Proguanil 100 mg MALARONE® En cas de nécessité | 1 /jour | Début : la veille du départ Arrêt : 1 semaine après le retour |
| Groupe 3 | Méfloquine 250 mg LARIAM® | 1 /semaine | Début : 10 jours avant le départ Arrêt : 3 semaines après le retour |

Tableau 6 : Chimio prophylaxie antipaludique chez la femme enceinte selon les groupes de chimiorésistance (47)

3.6.1.2 Traitement curatif

Le traitement d'un accès palustre chez la femme enceinte est limité. (Tableau 7)

En effet, l'halofantrine est contre-indiquée pendant la grossesse. L'association atovaquone-proguanil et la méfloquine sont, quant à elles, non recommandée à doses curatives. (16)

➤ Chloroquine

La chloroquine (NIVAQUINE®) est utilisable à dose curative en cas d'absence de chloroquinorésistance. La posologie est alors de 1500 mg sur 3 jours soit 600 mg en une prise, puis 300 mg 6 heures plus tard, puis 300 mg/jour en une prise pendant 2 jours.(91)

➤ Quinine

Pour traiter les paludismes résistants à la chloroquine, on utilise la quinine (QUINIMAX®) *per os* ou par voie injectable en cas d'accès grave ou de vomissements. Il est important de noter que la quinine ne stimule les contractions utérines que pendant le travail.

La quinine a une action schizonticide sanguine rapide sur toutes les espèces plasmodiales mais n'a aucune action sur les formes intra-hépatiques. Le mécanisme d'action n'est pas clairement établi mais on sait que la quinine inhibe de nombreux systèmes enzymatiques. De plus, elle forme avec l'ADN double brin, grâce à une liaison hydrogène, un complexe qui inhibe la séparation des brins, la transcription de l'ARN et la synthèse protéique. (49)

La posologie efficace est de 24 mg/kg/jour en 3 prises pendant 7 jours. Il y a donc des prises de 8 mg/kg espacées de 8 heures. (91)

Les manifestations secondaires de la quinine sont (91) :

- une hypoglycémie
- le cinchonisme : ensemble des symptômes d'intolérance à la quinine (vertiges, céphalées, troubles de la vision, nausées)
- des convulsions à forte dose
- des allergies cutanées
- une anémie hémolytique aiguë pouvant être compliquée d'insuffisance rénale aiguë
- une thrombopénie

- modification de l'ECG (augmentation de l'espace QT)
- photosensibilité

Il existe peu de contre-indications à la mise en place d'un traitement à base de quinine. Des troubles de la conduction intraventriculaire, sont une contre-indication sauf en cas d'urgence lors d'un accès pernicieux. De plus, des antécédents de fièvre bilieuse hémoglobinurique et d'hypersensibilité empêchent l'utilisation de ce produit. (91)

| Groupe de chimiorésistance | Médicament | Posologie |
|----------------------------|------------------------|-------------------------------|
| Groupe 1 | Chloroquine NIVAQUINE® | 1500 mg sur 3 jours |
| Groupe 2 | Quinine QUINIMAX® | 24 mg/kg/jour pendant 7 jours |
| Groupe 3 | | |

Tableau 7 : Traitement antipaludique chez la femme enceinte en fonction des zones de chimiorésistance

3.6.2 Du nouveau-né

Il n'existe pas de protocole pour le traitement du paludisme congénital en France. Cependant, plusieurs molécules sont utilisables chez le nouveau-né, avec des formes galéniques appropriées.

➤ Chloroquine

Dans les zones où la résistance à la chloroquine n'est pas signalée, elle peut être utilisée sous forme de sirop mais elle est contre-indiquée par voie injectable pour les enfants de moins de 5 ans. La posologie est de 25 mg/kg sur 3 jours soit, le premier jour, 10 mg/kg en 1 prise puis 5 mg/kg 6 heures plus tard, et 5 mg/kg/jour en 1 prise les 2 jours suivants. (32, 91)

S'il existe un risque de choroquinorésistance, 3 molécules sont utilisables : la quinine, la méfloquine et l'halofantrine.

➤ Quinine

La quinine pourra être administrée par voie orale, ou bien par voie parentérale en cas de vomissements ou d'accès pernicieux. La posologie est la même que pour l'adulte soit 8 mg/kg trois fois par jour pendant 7 jours. (91)

➤ Méfloquine

Les comprimés de méfloquine (LARIAM 250 mg®) peuvent être écrasés et dissous dans l'eau. Il faudra alors administrer ¼ de comprimé pour 2,5 kg de poids, en 2 prises espacées de 12 heures. Cependant, en l'absence de données chez les nourrissons de moins de 3 mois ou pesant moins de 5 kg, il est recommandé d'éviter l'utilisation de la méfloquine dans cette tranche d'âge.

➤ Halofantrine

Enfin, l'halofantrine (HALFAN®) en suspension buvable est utilisable.

Il s'agit d'un schizonticide qui agit sur les 4 espèces de *Plasmodium*.

L'administration de 24 mg/kg en 3 prises espacées de 6 heures doit se faire en dehors des repas.

Le risque majeur de l'halofantrine est un allongement de l'espace QT avec survenue de troubles du rythme qui peuvent entraîner la mort. D'autres effets indésirables peuvent être observés comme par exemple : des anémies hémolytiques aiguës, des convulsions, des troubles digestifs et cutanés ainsi que des allergies. (91)

Les contre-indications sont d'ordre cardiaque comme des antécédents familiaux ou une mise en évidence de l'allongement de l'espace QT, des antécédents ou une mise en évidence d'une cardiopathie, de bradycardie ou d'arythmie, des antécédents de syncopes. (91)

3.7 Conclusion

En conclusion, le parasite responsable du paludisme, présent dans une grande partie du monde, peut avoir des conséquences graves, plus particulièrement pendant la grossesse. En effet, après colonisation du placenta, il s'ensuit des conséquences pour le futur nouveau-né comme un faible poids de naissance, une prématurité, et plus rarement, une transmission du parasite à l'origine du paludisme congénital. Ce paludisme congénital se présente sous deux formes, l'une asymptomatique, l'autre avec des manifestations cliniques pathologiques. La femme enceinte, même si elle possède un état de prémunition, devra donc se protéger par des moyens physiques ou chimiques, des piqûres d'anophèles, mais aussi prendre une chimioprophylaxie efficace et sûre pour l'enfant qu'elle porte. Cette prophylaxie est fonction du groupe de chimiorésistance auquel le pays appartient (pays de résidence ou visité). Si malgré ces précautions, le diagnostic du paludisme est posé, le traitement s'impose à la fois chez la future mère (chloroquine ou quinine) ou chez le nouveau-né lui-même en cas de transmission congénitale (chloroquine, quinine ou halofantrine).

4 Les trypanosomiasés congénitales

Les trypanosomiasés sont des maladies dues à des protozoaires flagellés du genre *Trypanosoma*, transmis par des arthropodes hématophages. Il existe deux maladies très différentes l'une de l'autre par leur localisation géographique, leur vecteur, leur mode de transmission et les signes cliniques qu'elles induisent. Ces deux maladies peuvent être transmises de la mère à l'enfant pendant la grossesse. Nous détaillerons d'abord la trypanosomiase américaine congénitale, plus fréquente, puis nous évoquerons la trypanosomiase africaine congénitale, plus rare.

4.1 La trypanosomiase américaine congénitale

4.1.1 Généralités

4.1.1.1 Le parasite

La trypanosomiase américaine est due à un protozoaire flagellé *Trypanosoma cruzi*. Ce parasite existe sous quatre formes :

- le trypomastigote, de forme allongée, qui est la forme infectante et que l'on retrouve alors dans les déjections du triatome et dans le sang circulant de l'hôte
- l'amastigote, sphérique, qui correspond au stade de multiplication chez le vertébré
- l'épimastigote et le promastigote qui se multiplient chez l'insecte vecteur, la réduve. (5)

4.1.1.2 Le cycle

Le cycle de *Trypanosoma cruzi* est dixène : il comporte un hôte invertébré (le triatome) et un hôte vertébré (mammifère dont l'homme).

Le triatome s'infeste lors de son repas sanguin sur un mammifère en ingérant des trypomastigotes. Dans la lumière intestinale du triatome, les trypomastigotes se transforment en épimastigotes puis en promastigotes qui se multiplient activement. A la partie terminale du tube digestif ou urinaire de la punaise, on retrouve alors des trypomastigotes métacycliques qui sont rejetés dans les déjections de l'insecte. Ces déjections sont déposées sur la peau ou les muqueuses de l'hôte et provoquent des démangeaisons.

Les trypomastigotes peuvent alors pénétrer dans la circulation sanguine soit lors du grattage de la peau ou bien directement à travers les muqueuses buccales ou oculaires. Ces trypomastigotes gagnent alors les cellules du système réticulo-endothélial et se multiplient

sous forme d'amastigotes. Après multiplication, ces derniers se différencient en trypomastigotes, qui, lorsque la cellule éclate, sont libérés pour être dispersés dans tout l'organisme par voie sanguine. (5, 75)

De ce fait, en plus d'une transmission vectorielle, la maladie de Chagas peut être transmise par transfusion ou par voie congénitale à travers le placenta.

4.1.2 Epidémiologie

4.1.2.1 Répartition géographique

Trypanosoma cruzi sévit aujourd'hui dans tous les pays de l'Amérique latine sauf les Caraïbes, soit de manière endémique ou sous forme sporadique selon les régions. (75) (Figure 15)

La maladie est clairement associée à la pauvreté et à des conditions de logement précaire qui permettent la domiciliation des punaises dans l'habitat humain. Bien que rurale au début, elle est devenue urbaine par la migration de ruraux dans les villes et l'augmentation de la pauvreté.

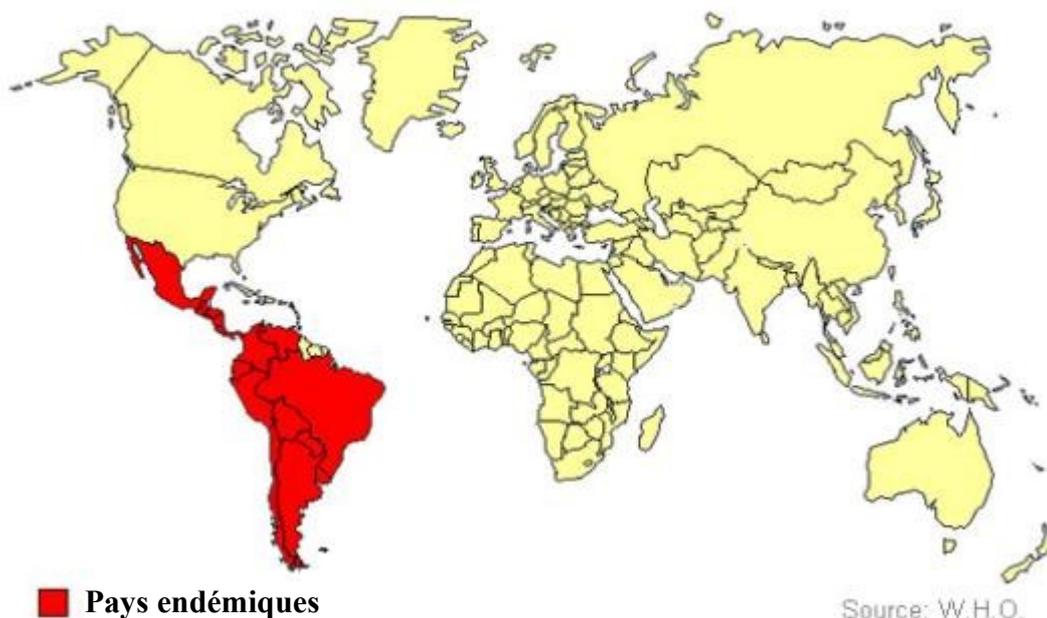


Figure 15 : Répartition de la maladie de Chagas (1996) (71)

4.1.2.2 Fréquence du parasitisme chez la femme enceinte

La prévalence chez les femmes enceintes en Amérique latine varie de 5 à 40 % selon les régions géographiques. (22)

Il semblerait qu'il existe, pendant la gestation, une réactivation de l'infection chez les mères chagasiques chroniques. Cette réactivation se caractériserait par une apparition ou une ascension d'IgM spécifiques qui ne sont habituellement présentes que pendant la phase aiguë. (15, 76)

4.1.2.3 Fréquence chez le nouveau-né

Le risque d'être victime d'une transmission congénitale pour un enfant né d'une mère chagastique varie d'un pays à l'autre (0,75 à 3 % en Argentine, 1,57 % en Uruguay, 5 % en Bolivie). (76) On estime cependant celui-ci de 1 à 4 %. (57)

Une étude a estimé le pourcentage de transmission en fonction de l'âge de la grossesse (15) :

- entre 11 et 18 semaines, le pourcentage de transmission est de 0 %
- entre 19 et 21 semaines, il passe à 2,2 %
- entre 22 et 26 semaines, le risque est maximal (3,2 %)
- entre 27 et 34 semaines, le risque diminue et devient égal à 1,3 %
- au-delà de la 37^{ème} semaine le risque de transmission du parasite est nul.

L'épidémiologie de la maladie de Chagas congénitale est mal connue. Cependant, si on considère qu'il y a 18 millions de chagasiques en Amérique latine, que 51% sont des femmes dont la moitié est en âge de procréer et que 20 % d'entre elles sont enceintes, on estime alors qu'il y a environ 20 à 30 000 transmissions annuelles mères/enfants. (76)

Il est important de noter que la transmission congénitale est en augmentation par rapport à la transmission vectorielle et est responsable de l'urbanisation de la maladie. Le parasite, en zone urbaine (peu infestée par les réduves), s'adapte à la transmission transplacentaire : il a été constaté que les mères chagasiques infectées en zone de faible transmission transmettent plus souvent le parasite à leur enfant que les mères des zones de forte transmission. (66)

4.1.3 Aspects cliniques

4.1.3.1 Rappel de la symptomatologie chez l'adulte

La trypanosomiase américaine possède une phase d'incubation asymptomatique. Cependant, après une dizaine de jours, on peut observer des signes de pénétration du parasite :

- si la porte d'entrée est oculaire, le signe de Romaña est présent : il s'agit d'un œdème unilatéral bipalpébral, rougeâtre et peu douloureux, accompagné d'adénopathies satellites (Figure 16)



Figure 16 : Signe de Romaña (6)

- si le parasite a pénétré à travers la peau, il y aura un chagome (lésion cutanée érysypéloïde ou pseudofuronculeuse). (76)

Après cette phase d'incubation, l'infection évolue en 3 phases.

➤ Phase aiguë

Malgré une parasitémie importante, cette phase est le plus souvent asymptomatique. Quelques signes non spécifiques peuvent cependant apparaître tels qu'une fièvre, des adénopathies, une hépatosplénomégalie, des œdèmes, ainsi qu'un exanthème. Plus rarement, il peut survenir une myocardite ou une encéphalite. (5)

En général, au bout de 2 mois, les symptômes disparaissent. (76)

➤ Phase indéterminée

Le parasite est difficilement décelable dans le sang et la symptomatologie clinique est totalement absente. C'est pendant cette phase, qui peut durer plusieurs décennies et même toute la vie, que le parasite peut être transmis par voie congénitale ou transfusionnelle. (76)

➤ Phase des complications tardives

Cette phase apparaît dans environ un tiers des cas. Il s'agit :

- de complications cardiaques telles que des myocardites chagasiques aiguës ou chroniques
- de complications digestives comme une œsophagopathie (mal de *engasgo* : difficulté à avaler de la nourriture solide par l'absence d'ouverture du sphincter œsophagien inférieur au contact des aliments) ou une colopathie (mégacôlon : dilatation du côlon avec constipation accompagnée de rétention des matières fécales)
- de complications neurologiques comme des méningo-encéphalites. (76)

4.1.3.2 Conséquences sur la grossesse

Comme pour la toxoplasmose et le paludisme, la colonisation du placenta par le parasite est la première étape de la transmission au fœtus. La forme amastigote est retrouvée dans les cellules d'Hofbauer (macrophagiques) présentes au niveau du chorion et des villosités placentaires. Des réactions inflammatoires étendues et intenses ont été remarquées dans les villosités et dans les espaces intervillositaires. Enfin, l'envahissement du placenta provoque des foyers de nécrose. (14)

En ce qui concerne les conséquences sur la grossesse, les données sont contradictoires. Certaines études ont relevé un nombre plus important de prématurés, d'avortements et de mort *in utero*. (76)

A l'inverse, d'autres études montrent qu'il n'y a pas d'effets sur la grossesse ou le développement fœtal quand il n'y a pas de transmission materno-fœtale du parasite. (22)

4.1.3.3 Trypanosomiase américaine congénitale

4.1.3.3.1 Mécanisme de transmission

La transmission congénitale de *Trypanosoma cruzi* peut avoir lieu à n'importe quelle phase de la maladie. Cependant, le risque de transmission peut être plus fort pendant la phase aiguë, quand la parasitémie est importante et persistante mais, la brièveté de cette phase explique le faible nombre de cas décrit. (65) De plus, comme la parasitémie diminue avec l'âge, on peut supposer que la fréquence de la maladie sera plus importante chez les jeunes mères. Malgré ces facteurs de risque, on ne peut prédire quelle mère chagastique transmettra l'infection à son enfant. (15)

La transmission à travers le trophoblaste est considérée comme la voie classique d'infection congénitale. Le parasite accède, sous sa forme trypomastigote, au revêtement des villosités choriales par le sang circulant. Il pénètre ces villosités choriales activement et se transforme en amastigote. Cette forme est alors phagocytée par les cellules de Hofbauer où elle se multiplie et déborde peu à peu les capacités macrophagiques. Les parasites non tués gagnent ainsi la face fœtale du placenta et la forme trypomastigote pourra alors gagner la circulation fœtale. (14)

Cependant, une équipe belge, en analysant des placentas remarqua que les parasites se trouvaient essentiellement dans les fibroblastes chorioniques et dans le mésenchyme subamniotique. Contrairement aux observations précédentes, aucune lésion villeuse ou intervillieuse n'était présente, ce qui suppose que dans ces placentas la transmission s'est faite par la voie chorionique sans invasion directe du trophoblaste. (22)

4.1.3.3.2 Manifestations cliniques

La trypanosomiase congénitale est définie par différents critères :

- le nouveau-né doit être né d'une mère ayant une sérologie positive
- et le parasite doit être identifié à la naissance, ou bien le parasite ou des anticorps d'origine non maternelle ont été identifiés plus tard après la naissance (il faut alors éliminer une transmission transfusionnelle ou vectorielle de la maladie). (22)

En cas d'infection congénitale à *Trypanosoma cruzi*, le nouveau-né peut, dans 60 à 90 % des cas, être asymptomatique et ne développer aucun signe clinique. (22) Cependant, s'il y a des signes cliniques, on parle alors de maladie de Chagas congénitale. Dans ce cas, en plus de favoriser les avortements, la prématurité, les mort-nés et les morts néonatales, elle peut causer des retards de croissance intra-utérin et des déformations. (15, 41)

Les signes cliniques pouvant être retrouvés sont :

- une fièvre, une hépatomégalie, un ictère et des oedèmes : ce sont les signes les plus couramment rencontrés
- une inflammation du tractus digestif entraînant des vomissements, des régurgitations et des dysphagies ; le mégaoesophage et le mégacôlon, qui ne sont pas

présents dans la phase aiguë chez l'adulte, peuvent apparaître très tôt dans la maladie congénitale et même être présents dès la naissance.

- des séquelles neurologiques consécutives à une méningoencéphalite : il s'agit d'une paralysie cérébrale et une microcéphalie
- une myocardite
- une atteinte pulmonaire caractérisée par une pneumonie
- une inflammation de la peau et des muscles squelettiques
- des manifestations oculaires comme une chorioretinite ou une opacification du corps vitré ont été rapportés. (15)

Le pronostic est grave : le taux de mortalité s'élève entre 2 à 14 % des nouveau-nés infectés. (15)

4.1.4 Prévention chez la femme enceinte

La prévention de la trypanosomiase américaine congénitale passe par une éradication de la maladie chez les femmes en âge de procréer puisqu'une femme chagastique peut transmettre l'infection lors de grossesses successives (contrairement à la toxoplasmose).

Pour cela, il est nécessaire d'interrompre la transmission du parasite, donc d'éliminer les vecteurs.

4.1.4.1 Contrôle chimique

L'élimination des triatomes au niveau de l'habitation peut se faire à l'aide d'insecticides. On utilise des pyréthrianoïdes synthétiques qui ont une faible toxicité chez l'homme et qui ont une action insecticide importante ainsi qu'une action repellente. (69)

4.1.4.2 Contrôle physique

L'amélioration de l'habitat permet d'éliminer les conditions favorables au développement des réduves.

Il est donc important d'aménager la zone autour du domicile et d'éloigner les animaux domestiques pouvant être à l'origine d'une densification de la population des punaises. De plus, remplacer les habitations traditionnelles en boue séchée par des constructions modernes évite la prolifération des insectes. (69)

4.1.4.3 Education de la population

La population doit être informée que les triatomes sont des facteurs de risque pour la transmission de la maladie et il faut la persuader d'améliorer son habitation.

On peut conseiller de nettoyer la maison fréquemment aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur et de rechercher les triatomes aux endroits où ils sont susceptible de réapparaître. (69)

4.1.5 Diagnostic

4.1.5.1 De l'infection maternelle

Le diagnostic lors de la phase aiguë repose sur le diagnostic direct tandis que le diagnostic de la phase chronique repose sur le diagnostic indirect.

4.1.5.1.1 Phase aiguë

Durant la phase aiguë, la parasitémie est élevée ce qui permet de mettre en évidence le parasite lui-même de façon directe.

Le diagnostic parasitologique direct comprend un examen de sang frais au microscope optique où l'on peut observer les mouvements rapides de trypomastigotes dans une fine couche de cellules sanguines comprise entre une lame et une lamelle. D'autres moyens de visualisation sont disponibles comme le frottis ou la goutte épaisse. Enfin, la méthode de centrifugation en tube capillaire (méthode du microhématocrite) permet de visualiser les parasites s'ils sont en quantité trop faible pour être observés. (76)

4.1.5.1.2 Phase chronique

Le diagnostic parasitologique indirect permet de mettre en évidence le parasite lorsque la parasitémie devient indétectable par les moyens cités précédemment.

Le xénodagnostic utilise des insectes non infectés que l'on met en contact avec les patients à tester. Après piqûre, le parasite se multiplie dans l'intestin de la réduve et l'on recherche la présence des trypomastigotes dans les déjections du triatome. En phase indéterminée ou chronique, cette technique est positive dans 35 à 55 % des cas.

L'hémoculture consiste à ensemercer des leucocytes provenant du sang du patient sur des milieux de culture. Cette technique est longue (1 à 3 mois) et lourde à mettre en œuvre. (76)

Le diagnostic sérologique peut permettre la mise en évidence de la maladie à son stade chronique.

La PCR peut aussi être utilisée.

4.1.5.2 De l'infection congénitale

4.1.5.2.1 A la naissance

Le sang de cordon semble être le prélèvement de choix pour le diagnostic de l'infection congénitale à la naissance. En effet, il est facile à collecter et ne cause pas de traumatismes physiques et psychologiques à l'enfant et à sa mère. En cas d'impossibilité, le sang pourra être prélevé au niveau du talon ou par ponction d'une veine périphérique du nouveau-né.

La méthode du microhématocrite est recommandée pour examiner le parasite de façon directe dans le sang. L'échantillon doit être examiné dans les 24 heures pour éviter la diminution de sensibilité due à la lyse des parasites. Cette méthode est préférée au frottis car elle est plus sensible, plus rapide et moins chère.

L'hémoculture ou le xénodiagnostic peuvent également être utilisés en deuxième intention. Ces techniques, plus chères, empêchent de donner un résultat rapidement à la mère et retardent ainsi la mise en route du traitement éventuel.

La PCR est aussi utilisable mais elle est chère.

Enfin, il est important de noter que les sérologies ne sont pas recommandées dans le diagnostic de l'infection congénitale à la naissance. En effet, la recherche d'IgG spécifiques contre *T. cruzi* est inutile puisqu'on ne peut pas différencier les IgG produites par le nouveau-né des IgG transmises par la mère. De plus, les IgM peuvent être absentes chez des nouveau-nés infectés et présentes chez des nouveau-nés non-infectés nés de mères infectées. Enfin, les IgA ne sont pas présentes dans tous les cas congénitaux. (22)

4.1.5.2.2 Après la naissance

Si le diagnostic biologique n'a pu avoir lieu à la naissance, il peut être effectué plus tard mais il faut éliminer la contamination possible par d'autres voies (transfusion de sang, contact possible avec des triatomés).

Comme pour le diagnostic à la naissance, on peut utiliser la méthode du microhématocrite, le xénodiagnostic, l'hémoculture ou encore la PCR.

En considérant que les IgG transmises passivement par la mère ne sont plus présentes chez le nouveau-né après 9 mois de vie, une sérologie positive chez celui-ci au-delà de ce délai signe une infection.

On peut noter que les IgG dirigées contre l'antigène SAPA (Shed Acute Phase Antigène) transmises par la mère disparaissent plus vite que les anticorps conventionnels. Cette méthode, pas encore validée, pourrait être utilisée chez les enfants âgés de 3 mois. (22)

4.1.6 Traitement

4.1.6.1 De la mère

Aucun traitement actuel spécifique ne peut être donné à la femme pendant la grossesse, que ce soit pendant la phase aiguë ou pendant la phase chronique.

En effet, le risque tératogène est mal connu et l'efficacité sur les formes chroniques est faible.

4.1.6.2 Du nouveau-né

Le traitement avec du benznidazole ou du nifurtimox possède un fort degré d'efficacité dans les cas d'infection congénitale à *T. cruzi* si le traitement est commencé avant l'âge de 1 an. (22) (Tableau 8)

➤ Benznidazole

Le mode d'action du benznidazole n'a pas été étudié en détail, mais il semblerait que cette molécule inhibe la synthèse de protéine et d'ARN chez le trypanosome.

Selon les recommandations de l'OMS, le benznidazole est donné en cas de trypanosomiase congénitale à la dose de 10 mg/kg/jour en 3 doses pendant 60 jours. La prise se fera après un repas pour diminuer les effets secondaires potentiels. (70)

En effet, la prise de benznidazole peut entraîner :

- des neuropathies périphériques telles que des engourdissements, des fourmillements et qui sont dose dépendante
- des troubles cutanés comme un purpura ou un rash cutané
- des troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements qui apparaissent dans les 2 premières semaines de traitement et qui disparaissent spontanément si le traitement est poursuivi
- des troubles hématologiques tels qu'une leucopénie ou une thrombopénie
- des troubles psychiques se manifestant par une désorientation, une insomnie, des troubles de la concentration, une agitation ou des vertiges. (62)

Ce traitement ne pourra être utilisé en cas d'hypersensibilité au traitement et il faudra être prudent en cas de troubles hématologiques, hépatiques ou rénaux préexistants. (62)

➤ Nifurtimox

Il existe 2 hypothèses pour expliquer le mécanisme d'action du nifurtimox. La première serait une capacité de la molécule à former un métabolite qui réagit avec l'acide nucléique du parasite et provoque ainsi une cassure au niveau de l'ADN. L'autre hypothèse est la formation d'anions superoxyde, et par conséquent de peroxyde d'hydrogène ainsi que l'inhibition de la trypanothione réductase qui est une enzyme anti-oxydante spécifique du parasite. Ceci engendre une accumulation de peroxyde d'hydrogène à un niveau cytotoxique qui entraîne la mort du parasite. (62)

La posologie recommandée par l'OMS est de 10 mg/kg/jour en 3 prises pendant 60 jours. Les comprimés doivent alors être écrasés et mélangés à la nourriture en début du repas. (70)

On peut retrouver :

- des troubles digestifs comme une anorexie avec perte de poids, des nausées, des vomissements, des douleurs épigastriques
- des troubles neurologiques : confusion, ataxie, troubles de la mémoire, insomnie, irritabilité, psychose, neuropathies périphériques...
- un rash cutané. (62)

Ce traitement ne pourra être administré en cas d'allergie au nifurtimox, de neuropathies périphériques ou de troubles de la fonction rénale ou hépatique.

| Traitement | Posologie |
|--------------|--|
| Benznidazole | 10 mg/kg/jour en 3 prises pendant 60 jours |
| Nifurtimox | 10 mg/kg/jour en 3 prises pendant 60 jours |

Tableau 8 : Traitement de la trypanosomiase américaine chez le nouveau-né

4.2 La trypanosomiase africaine congénitale

4.2.1 Généralités

4.2.1.1 Le parasite

La trypanosomiase africaine est due à des protozoaires flagellés appartenant au sous groupe *Trypanosoma brucei* :

- *Trypanosoma gambiense* présent dans l'ouest africain, transmis par les glossines vivant dans les forêts et au bord des cours d'eau, spécifique de l'homme et à l'origine d'une maladie d'évolution généralement lente
- *Trypanosoma rhodesiense* présent en Afrique orientale, transmis par les glossines des savanes et qui provoque une maladie rapidement évolutive. (5)

4.2.1.2 Le cycle

La glossine, ou mouche tsé-tsé, est hématophage et se contamine en piquant un hôte malade. Les trypanosomes ingérés parcourent le tube digestif de la glossine pour finalement se retrouver, à la suite d'un cycle complexe long de 3 semaines, au niveau des glandes salivaires sous forme de trypanosomes métacycliques. Lors d'un repas sanguin, le parasite est alors transmis à l'homme. (5)

4.2.1.3 Épidémiologie

La trypanosomiase africaine n'est plus une grande endémie mais on assiste aujourd'hui à une grande recrudescence due à des désordres politiques et un abandon de la surveillance. En effet, on estime à 60 millions le nombre d'africains exposés au risque et de 300 000 à 500 000 le nombre de nouveaux cas par an même s'il n'en est dépisté que 50 000. (54, 70) L'infection congénitale est extrêmement faible et seule une trentaine de cas dont certains sont seulement probables ont été décrits. (89) Le parasite incriminé est dans la plupart des cas *Trypanosoma gambiense*.

4.2.2 Aspects cliniques

4.2.2.1 Rappel de la symptomatologie chez l'adulte

4.2.2.1.1 Les signes cliniques

Après une phase d'incubation qui dure environ 8 à 15 jours et qui peut être accompagnée d'un chancre d'inoculation et d'adénite satellite à l'endroit de la piqûre, la maladie évolue en 3 phases. (5, 55)

➤ Phase lymphatico-sanguine

C'est la phase de dissémination du parasite. Les signes peuvent être associés ou isolés et on retrouve généralement :

- une fièvre, précoce, associée à des céphalées et à une asthénie
- un syndrome adéno-spléno-hépatomégalique
- des signes cutanés comme des trypanides (grands placard papulo-érythémateux de couleur rose et siégeant sur le tronc) ou un prurit
- un œdème de la face avec une bouffissure de la face
- une atteinte nerveuse qui commence à apparaître et qui se traduit par des troubles de l'appétit, du comportement ou des troubles endocriniens. (5, 55)

➤ Phase méningo-encéphalitique

Dans la trypanosomiase à *T. rhodesiense*, cette phase n'a pas le temps de s'installer car la mort survient en 3 à 6 mois. En cas d'infection à *T. gambiense*, il survient une phase secondaire de polarisation cérébrale caractérisée par une symptomatologie neurologique. On retrouve alors :

- des troubles sensitifs comme des hyperesthésies, des paresthésies
- des troubles psychiques avec des modifications du caractère et du comportement
- des troubles du sommeil caractérisés par une somnolence diurne et une insomnie nocturne
- des troubles moteurs avec des mouvements anormaux. (5)

➤ Phase terminale

L'état général s'aggrave et le malade tombe progressivement dans un coma agité. Sans traitement, la mort survient inéluctablement soit d'une infection intercurrente, de complications rénales ou cardiovasculaires ou d'une hypothermie. (5)

4.2.2.1.2 Conséquences sur la grossesse

La présence du parasite engendre, comme nous l'avons vu précédemment, des troubles neurologiques. Les perturbations touchent en particulier le tronc cérébral et le diencephale. L'atteinte de l'axe diencephalo-hypophysaire entraîne des modifications endocriniennes : perte de la libido, aménorrhée et stérilité. (5)

Ceci peut expliquer la rareté de la forme congénitale : les conceptions chez les femmes sommeilleuses sont rares et les modifications hormonales aboutissent à des avortements précoces.

4.2.2.2 La trypanosomiase africaine congénitale

4.2.2.2.1 Mécanisme de transmission

Le nombre de cas étant très faible, le mécanisme physiopathologique est mal expliqué. Comme pour d'autres protozooses, on pourrait évoquer la présence de lésions placentaires, un passage transplacentaire actif du parasite ou encore un transfert de sang maternel dans la circulation fœtale.

La fréquence de transmission du parasite est, elle aussi, mal connue et il est difficile de savoir si elle est constante ou non. Une hypothèse propose une relation entre le stade de la maladie maternelle, la contamination fœtale et le moment de la gestation où intervient le passage transplacentaire :

- une infection maternelle massive en début ou milieu de grossesse conduirait à un avortement
- une infection maternelle en fin de grossesse pourrait donner des formes congénitales uniquement si la parasitémie maternelle est massive. (87)

4.2.2.2.2 Manifestations cliniques

La maladie suit en général un cours autonome dans l'organisme du fœtus et du nouveau-né avec une atteinte rapide et massive du liquide céphalo-rachidien (L.C.R) par le trypanosome, contrairement aux infections contractées après la naissance.

Le tableau clinique est comparable à celui des adultes. (89)

4.2.3 Prévention chez la femme enceinte

La prévention chez la femme enceinte passe par la prévention dans la population générale et vise à couper la chaîne de transmission du parasite. Une première approche consiste à éliminer un certain nombre de mouches tsé-tsé soit à l'aide de piège ou avec des insecticides.

De plus, l'éducation de la population ou des voyageurs sur la protection individuelle contre les piqûres d'insectes est un moyen efficace de lutte. Une deuxième approche est de dépister dans la population générale les personnes infectées afin de les traiter et donc de réduire le réservoir de parasite chez l'homme. (70)

4.2.4 Diagnostic

Le diagnostic de la trypanosomiase africaine est important car il permet une prise en charge médicamenteuse de la maladie qui est toujours mortelle sans traitement et permet, au niveau collectif, de diminuer le réservoir humain de parasite.

Dans la trypanosomiase africaine, aucun symptôme ou groupe de symptôme n'est pathognomique. La clinique n'a donc qu'une valeur d'orientation.

Le diagnostic sérologique, quant à lui, permet un dépistage au niveau de la collectivité (par exemple, le CATT (Card Agglutination Test for Trypanosomiasis) permet le dépistage à grande échelle de *T. gambiense*). En effet, la recherche d'anticorps ou d'antigène permet une première sélection de la population et limite ainsi les examens parasitologiques. Cependant, les anticorps peuvent persister plus de trois ans après un traitement curatif efficace et il y a toujours un risque de réactions croisées. Pour ces deux raisons, une sérologie positive doit obligatoirement être suivie d'un diagnostic parasitologique. (55)

La recherche du parasite peut se faire :

- sur le suc dermique au niveau du chancre d'inoculation pour *T. rhodesiense*
- par un examen à l'état frais du suc ganglionnaire
- sur le sang, à l'aide de différentes techniques (frottis, goutte épaisse, centrifugation en tube capillaire, culture *in vitro*, xénodiagnostic) (55)
- sur le L.C.R afin de caractériser la phase de la maladie pour mettre en œuvre le traitement adéquat. Lors de la phase 1, il n'y a pas d'altération du LCR tandis que lors de la phase 2, on retrouve une protéinorachie et une lymphocytose. (46, 60)

La PCR peut également être utilisée afin de détecter une infection précoce. (46)

4.2.5 Traitement

4.2.5.1 Chez la femme enceinte

Tous les trypanocides sont toxiques pour la mère et pour l'enfant. Cependant, en raison du risque vital pour la mère et du risque de transmission *in utero*, le traitement est instauré selon le protocole suivant. (60) (Tableau 9)

4.2.5.1.1 Phase lymphatico-sanguine

On traite systématiquement une femme enceinte si elle se trouve dans la phase lymphatico-sanguine.

S'il s'agit de *T. gambiense*, le traitement se fera par pentamidine (PENTACARINAT®). La posologie sera alors de 4 mg/kg/jour par voie intra-musculaire pendant 7 jours consécutifs. Les effets secondaires sont rares et réversibles à l'arrêt du traitement. On peut retrouver une hypotension due à une injection douloureuse qui impose alors un repos d'une à deux heures après l'injection du produit. Les hypoglycémies peuvent être corrigées par du sérum glucosé hypertonique et les insuffisances rénales atténuées par une bonne hydratation. (60)

En cas de trypanosomiase à *T. rhodesiense*, la suramine (MORANYL®) sera utilisée. Le premier jour, la dose sera de 5 mg/kg : cette molécule est très toxique et il y a un risque de choc anaphylactique. C'est pourquoi, il est conseillé d'effectuer cette injection intra-veineuse de manière très lente : on injecte d'abord quelques microlitres de produit, on attend une minute et en l'absence de réaction on peut alors injecter 0,5 mL. S'il n'y a toujours pas de réaction après quelques minutes, on termine l'injection. Au 3^{ème} jour, on débute alors une série de 5 injections hebdomadaires à la dose de 20 mg/kg/injection, en faisant attention de ne pas dépasser 1 g/injection. (60) Il est important de noter que ce produit ne pénètre pas dans le système nerveux central, ce qui explique son utilisation uniquement au premier stade. (49)

4.2.5.1.2 Phase méningo-encéphalitique

Le traitement dépend de l'état général de la mère.

Si le pronostic vital est engagé, l'administration de mélarsoprol et d'eflornithine ne peut attendre la fin de la grossesse.

Le mélarsoprol (ARSOBAL®) est un dérivé arsenical réservé aux formes neurologiques de la trypanosomiase africaine car il s'agit d'un produit très dangereux. Il est actif sur les

deux espèces de *Trypanosoma*. L'administration se fait en 3 séries d'injections espacées de 7 à 10 jours. Chaque série est constituée d'une injection de 3,6 mg/kg/jour pendant 3 jours consécutifs. (60) L'administration se fait par voie intra-veineuse lente pour éviter les nécroses et thrombophlébites en cas de passage en dehors de la veine. D'autres effets indésirables sont fréquents comme une fièvre, des vomissements, des douleurs abdominales et des arthralgies. La survenue d'une encéphalopathie nécessite l'arrêt du traitement car elle est associée à des convulsions, à un coma et peut entraîner la mort. Enfin, les résistances, de l'ordre de 10 %, deviennent préoccupantes. (49)

En cas d'échec au méfarsoprol, l'eflornithine (ORNIDYL®) peut être utilisée, en cas de trypanosomiase à *T. gambiense*, à la dose de 100 mg/kg en perfusion lente d'au moins 45 minutes toutes les 6 heures, soit 400 mg/kg/jour. Dans ce cas, la durée du traitement est de 14 jours. (60) Ce traitement possède de nombreux effets indésirables comme une anémie, des convulsions, des diarrhées, des vomissements. A noter que ce médicament peut être létal. (49)

Si le pronostic vital n'est pas immédiatement menacé, on traite par de la pentamidine en cas de trypanosomiase à *T. gambiense* et par de la suramine en cas de trypanosomiase à *T. rhodesiense*. Le traitement par méfarsoprol et eflornithine sera réalisé après l'accouchement. (60)

| | | <i>T. gambiense</i> | <i>T. rhodesiense</i> |
|----------------------------|--|---|--|
| Phase lymphatico-sanguine | | Pentamidine PENTACARINAT® 4 mg/kg/jour pendant 7 jours | Suramine MORANYL® J1 : 5 mg/kg J3, J10, J17, J24, J31 : 20 mg/kg |
| Phase méningo-encéphalique | Pronostic vital non immédiatement menacé | Pentamidine PENTACARINAT® Idem phase lymphatico-sanguine | Suramine MORANYL® Idem phase lymphatico-sanguine |
| | Pronostic vital menacé | Melarsoprol ARSOBAL® 3 séries, espacées de 7 jours, de 3 injections journalières consécutives à 3,6 mg/kg/jour Eflornithine ORNIDYL® 400 mg/kg/jour en 4 injections pendant 14 jours si échec au melarsoprol | Melarsoprol ARSOBAL® 3 séries, espacées de 7 jours, de 3 injections journalières consécutives à 3,6 mg/kg/jour |

Tableau 9 : Traitement de la trypanosomiase africaine chez la femme enceinte (60)

4.2.5.2 Chez le nouveau-né

Du fait de sa rareté, il n'existe pas de protocole pour le traitement de la trypanosomiase africaine congénitale.

Les molécules utilisables sont :

- la suramine (MORANYL®) à la même posologie que pour l'adulte
- le melarsoprol (ARSOBAL®) à la même posologie que pour l'adulte
- l'eflornithine (ORNIDYL®) à la dose de 600 mg/kg/jour réparti en 4 perfusions intra-veineuses lentes pendant 7 jours. (71)

4.3 Conclusion

L'importance des trypanosomiasés est différente selon que l'on parle de parasitose américaine ou africaine.

La maladie de Chagas est, en effet, un véritable problème de santé publique en Amérique latine où un grand nombre de personnes est touché. Les études effectuées sur des placentas infectés ont permis de proposer un passage actif du parasite vers le fœtus. Cette transmission peut causer un certain nombre de prématurité, d'avortements, ou de maladies congénitales. L'infection congénitale, bien que souvent asymptomatique, peut avoir des conséquences neurologiques, cardiaques ou digestives potentiellement létales pour le nouveau-né. Le diagnostic doit être rapide et posé avant l'âge de 1 an afin de mettre en place un traitement efficace à base de benznidazole ou de nifurtimox. Quoiqu'il en soit, la prévention reste un élément important pour la diminution du nombre de cas de cette parasitose.

La trypanosomiase africaine, quant à elle, bien que touchant une population importante d'africains, possède peu de cas de formes congénitales. En effet, la maladie entraîne des désordres hormonaux à l'origine de stérilité chez la femme ou d'avortements précoces. Le mécanisme de transmission n'est pas élucidé et il n'existe pas de protocole exempt de toxicité pour le traitement de la femme enceinte et du nouveau-né. Le prescripteur, possédant des médicaments à la toxicité établie, a peu de recul sur les conséquences au niveau de cette catégorie de la population. A cela s'ajoute une prévention difficile à mettre en place dans des pays où la pauvreté est majoritaire.

5 La leishmaniose viscérale congénitale

5.1 Généralités

5.1.1 Le parasite

La leishmaniose est due à un protozoaire flagellé du genre *Leishmania* et se présente sous trois formes différentes :

- la forme cutanée
- la forme cutanéomuqueuse
- la forme viscérale ou kala azar. (5)

Nous nous intéresserons ici uniquement à la forme viscérale qui seule peut conduire à une transmission congénitale.

Les espèces de *Leishmania* responsables de kala azar sont :

- *L. infantum* présent dans le bassin méditerranéen et la Chine
- *L. donovani* en Inde et en Afrique de l'est
- *L. chagasi* en Amérique du sud. (5, 61)

5.1.2 Le cycle

L'insecte vecteur est le phlébotome, dont la femelle pique à la tombée de la nuit. Lors de son repas sanguin, le phlébotome absorbe des amastigotes qui se multiplient sous forme de promastigotes dans l'intestin puis remontent dans la trompe pour être régurgités sur la peau d'un hôte vertébré au moment de la piqûre. Il existe divers réservoirs :

- les foyers primaires (animaux sauvages)
- les foyers secondaires (animaux domestiques)
- les foyers tertiaires (l'Homme).

Chez les mammifères, le parasite se multiplie dans les monocytes et les histiocytes qui éclatent libérant des *Leishmania* qui pénètrent alors d'autres cellules. (5)

5.1.3 Épidémiologie

La leishmaniose viscérale sévit dans les pays méditerranéens, en Inde, en Afrique de l'est et en Amérique du sud.

On estime qu'environ 500 000 cas de leishmaniose viscérale apparaissent chaque année.

Cependant, depuis le premier cas de leishmaniose congénitale décrit en 1926, seule une dizaine de cas ont été constatés. La forme congénitale du kala azar semble donc rarissime. (61)

Ceci peut s'expliquer par différentes raisons :

- la durée d'incubation est très longue (de 1 à plusieurs mois) et les signes cliniques doivent apparaître avant la durée minimale d'incubation
- il faut être certain qu'il n'y ait pas eu d'exposition de l'enfant au vecteur depuis sa naissance, ce qui est impossible en zone d'endémie. (87)

5.2 Aspect clinique

5.2.1 Rappel de la symptomatologie chez l'adulte

5.2.1.1 Les signes cliniques

La leishmaniose viscérale comprend trois symptômes principaux : la fièvre, l'anémie et la splénomégalie.

La fièvre apparaît après une incubation de un à plusieurs mois. Elle est anarchique, « folle » et résistante aux antibiotiques et aux antipaludéens.

L'anémie est caractérisée par une pâleur intense, un teint blafard jaune-verdâtre. Au niveau cutané, on peut également rencontrer des ulcérations, une pigmentation diffuse et brunâtre, des macules hypo ou hyperpigmentées, et des nodules.

On retrouve également une splénomégalie qui peut être très importante. Elle peut être accompagnée d'une hépatomégalie (moins importante que la splénomégalie) et d'une micropolyadénopathie. (5)

Non traitée, cette pathologie est fatale dans 90 % des cas en 1 à 3 ans. (61)

5.2.1.2 Conséquences sur la grossesse

Il existe peu de données concernant la leishmaniose viscérale pendant la grossesse.

Malgré une immunodépression pendant la grossesse, le risque pour une femme enceinte de faire une leishmaniose ne semble pas plus élevé et l'incidence de leishmaniose viscérale chez les gestantes est quasiment similaire à la population générale. (73) Cependant, une étude chez les souris montre que la grossesse permet une réactivation du parasite. (61)

Enfin, non traitée, la leishmaniose peut conduire à des problèmes graves chez le nouveau-né à cause de l'anémie maternelle engendrée. Elle peut conduire à un avortement ou à un retard de croissance. (73)

5.2.2 La leishmaniose viscérale congénitale

5.2.2.1 Transmission transplacentaire

La plupart des enfants ont développé leur maladie au cours de leur première année de vie mais la voie de transmission est incertaine. (61)

La transmission transplacentaire avant la naissance semble peu probable. En effet, une étude sur un fœtus ayant avorté à 5 mois de grossesse a montré qu'il n'y avait pas de parasite dans ses organes alors que le placenta présentait un nombre important d'amastigotes. On peut donc penser que l'infection survient par un échange sanguin entre la mère et l'enfant pendant le travail. (61)

5.2.2.2 Manifestations cliniques

Les signes apparaissent quelques semaines à quelques mois après la naissance et le nouveau-né présente alors des signes semblables à ceux de l'adulte. (61)

L'enfant présente alors une perte d'appétit accompagnée d'une perte de poids et d'un retard de croissance. On note également une fièvre et une pâleur associées à un ictère. L'hépto-splénomégalie est souvent rencontrée avec quelquefois des adénopathies.

On a pu enfin remarquer une toux, des diarrhées et des infections associées (pneumonie, infection urinaire). (61)

5.3 Prévention chez la femme enceinte

La prévention est basée sur la prévention de la maladie en général, mais celle-ci est limitée car il n'existe pas de chimioprophylaxie.

Elle repose sur l'élimination des phlébotomes par des moyens chimiques et sur le dépistage et le traitement des hommes et des animaux (notamment les chiens) qui constituent des réservoirs de parasites.

5.4 Diagnostic

Les signes cliniques associés à une pancytopenie permettent d'orienter le diagnostic qui doit être confirmé par la mise en évidence du parasite.

Le diagnostic immunologique permet de confirmer la suspicion clinique et hématologique, cependant, on peut observer des faux négatifs chez les enfants de moins de 6 mois. Seule la recherche du parasite permet de certifier le diagnostic.

Le prélèvement se fait majoritairement par ponction médullaire :

- au niveau sternal chez l'adulte
- au niveau des apophyses épineuses, de la crête iliaque ou des plateaux tibiaux chez l'enfant.

La recherche peut également se faire par ponction ganglionnaire, par biopsie ostéo-médullaire ou sur le sang. Le parasite peut alors être mis en évidence par un étalement coloré.

La mise en culture du parasite permet de confirmer le diagnostic mais avec un retard d'une semaine.

Les techniques de biologie moléculaire peuvent également être utilisées. (5)

5.5 Traitement

5.5.1 De la mère

La leishmaniose viscérale est difficile à traiter pendant la grossesse car les deux médicaments habituellement utilisés (les dérivés de l'antimoine et la pentamidine) sont toxiques. Cependant, si elle n'est pas prise en charge, la maladie conduit à la mort en quelques mois.

Il existe trois catégories de médicaments pour la leishmaniose viscérale :

- les stibiés ou antimoniés pentavalents : l'antimoniote de méglumine (GLUCANTIME®) et le stibogluconate de sodium (PENTOSTAM®)
- la pentamidine (PENTACARINAT®)
- l'amphotéricine B (FUNGIZONE® ou AMBISOME® sous forme liposomale).

(91)

➤ Les antimoniés

Les antimoniés sont les molécules de choix pour le traitement de la leishmaniose viscérale chez l'homme. Cependant, on ne connaît pas les éventuels effets malformatifs ou foetotoxiques qu'ils peuvent entraîner. C'est pourquoi, ces molécules sont utilisables chez la femme enceinte si le pronostic vital est engagé. (21)

Le traitement sera alors administré par voie intra-veineuse ou intra-musculaire à la dose de 20 mg/kg/jour d'antimoine pendant un mois. (60)

Le mécanisme d'action n'est pas connu et des effets indésirables tels que des troubles digestifs, des céphalées, des éruptions cutanées, des myalgies et des arthralgies peuvent survenir. Il faut noter que ces produits peuvent entraîner des modifications électrocardiographiques (inversion des ondes T et allongement de l'espace QT), des effets rénaux, hépatiques et sanguins (anémie), ce qui nécessite une surveillance pendant le traitement et une correction préalable des carences en fer. (49, 91)

➤ Pentamidine

Comme pour la trypanosomiase africaine, la pentamidine (PENTACARINAT®), malgré sa toxicité, est utilisable chez la femme enceinte pour le traitement de la leishmaniose viscérale du fait de l'issue potentiellement fatale de la maladie.

La posologie, dans cette indication, sera de 4 mg/kg/injection un jour sur deux pendant cinq à vingt-cinq semaines, jusqu'à disparition du parasite à l'examen microscopique (soit 2 ponctions aspirations négatives à 14 jours d'intervalle). Ce traitement est plus toxique et moins efficace que les dérivés de l'antimoine. (49, 60)

➤ Amphotéricine B

L'utilisation de l'amphotéricine B dans la leishmaniose viscérale s'avère être sûre chez la femme enceinte et aucune répercussion sur le fœtus n'a été rapportée. (51)

La posologie est alors de 0,5 à 1 mg/kg/jour maximum à administrer un jour sur deux en perfusion IV lente. La dose totale administrée lors d'une cure doit être de 20 mg/kg. L'amphotéricine B liposomale est moins toxique ce qui permet d'augmenter la dose totale à 24 mg/kg. Cette dose sera répartie en 6 injections IV. Dans les deux cas, on administre d'abord une faible dose (environ 1 mg) afin de s'assurer de l'absence de réactions allergiques et de la bonne tolérance du patient. (60) L'inconvénient de cette molécule (surtout pour l'AMBISOME®) est son coût élevé qui limite son utilisation dans les zones d'endémies. (27)

Les effets secondaires sont nombreux : troubles digestifs, cutanés, neurologiques, rénaux, allergiques et hématologiques. (91)

5.5.2 Du nouveau-né

Les molécules utilisables sont les antimoniés (GLUCANTIME® et PENTOSTAM®). La pentamidine et l'amphotéricine B sont utilisables en seconde intention du fait de leur toxicité. Une étude sur les enfants a montré que l'amphotéricine B liposomale donne de meilleurs résultats et moins d'effets secondaire que les antimoniés.

Les posologies chez l'enfant sont les mêmes que pour l'adulte. (60, 61)

5.6 Conclusion

La leishmaniose viscérale congénitale est rarissime et les effets chez la femme enceinte sont mal connus. Les signes cliniques chez le nouveau-né sont semblables à l'adulte et le traitement est le même. La prévention, basée sur la diminution des réservoirs humains et animaux de parasites, est, ici encore, très importante.

6 Conclusion

Le placenta humain est particulièrement adapté car le fœtus est relativement bien protégé des agents infectieux tout en recevant les éléments nutritionnels indispensables à son développement.

Malgré cette barrière, la transmission de certains parasites est une réalité reconnue. Dans la majorité des cas, la contamination fœtale est exceptionnelle. Le parasite le plus souvent incriminé est *Toxoplasma gondii* mais la transmission n'est pas obligatoire : environ un tiers des toxoplasmoses maternelles acquises conduisent à la maladie congénitale. La fréquence d'autres protozoaires est plus faible (*Plasmodium*, *Trypanosoma cruzi*), voire exceptionnelle pour les trypanosomiasés africaines et la leishmaniose viscérale.

Cette transmission peut avoir des conséquences dramatiques sur le fœtus (avortements, mort-nés, maladies congénitales patentées) et la gravité dépend du moment de l'infestation.

Cependant, même en l'absence de transmission de parasites, ceux-ci peuvent être néfastes pour l'enfant à naître. L'anémie maternelle provoquée par les helminthes ou le paludisme par exemple, conduit à des nouveau-nés hypotrophiques.

Le placenta joue donc un rôle primordial dans l'infection fœtale. En effet, il constitue un réservoir de parasites qui peuvent trouver des conditions idéales pour se multiplier. Il est également l'étape obligatoire dans l'atteinte fœtale. Malheureusement, on sait peu de choses sur les modalités de passage transplacentaire et des études sur les placentas et les nouveau-nés seraient nécessaires. En effet, une meilleure connaissance de ces formes congénitales entraîne une meilleure prévention, un diagnostic plus facile à poser et des avancées sur le plan thérapeutique.

Bibliographie

1. http://www.acorata.ch/bibliothèque/poly_toxo_zuffery/poly_toxo_zuffery.htm
2. AFSSA. Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Rapport du groupe de travail « *Toxoplasma gondii* » de l'AFSSA. Décembre 2005.
3. AMBROISE-THOMAS P. Toxoplasmose congénitale : les différentes stratégies préventives. *Archives de pédiatrie* 2003 ; **10** (HS n°1) : 12-14.
4. ANCELLE T, GOULET V, TIRARD-FLEURY V, BARIL L, DU MAZAUBRUN C, THULLIEZ PH, WCISLO M, CARME B. La toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 1996 ; **51** : 227-228.
5. ANOFEL. Parasitologie, Mycologie. 7^{ème} édition. Edition Format utile 2002.
6. ANOFEL. CD ROM.
7. ASHLEY E, MCGREADY R, PROUX S, NOSTEN F. Malaria. *Travel medicine and infectious disease* 2005 ; **9** : 1-15.
8. BADOUAL J. Les embryofetopathies en zone tropicale. *Bulletin de la société de pathologie exotique* 1991 ; **84** : 429-435.
9. BALAKA B, AGBERE AD, BONKOUNGOU P, KESSIE K, ASSIMADI K, AGBO K. Paludisme congénital-maladie à *Plasmodium falciparum* chez le nouveau-né à risque infectieux. *Archives de pédiatrie* 2000 ; **7** : 243-248.
10. BARRAGAN A, SIBLEY D. Migration of *Toxoplasma gondii* across biological barriers. *Trends in microbiology* 2003 ; **11** (9) : 426-430.
11. BESSIERES MH. Diagnostic et moyens, la mère : évaluation des risques et datation, sérologie. *Archives de pédiatrie* 2003 ; **10** (HS n°1) : 30-32.

12. BINQUET C, WALLON M, METRAL P, GADREAU M, QUANTIN C, PEYRON F. Séroconversions toxoplasmiques chez la femme enceinte : les différentes attitudes françaises. *La presse médicale* 2004 ; **33** : 775-779.
13. BISCHOFF E. Etude de 2 membres de la super famille multigénique PEGO/var de *P.falciparum*, exprimés par le recodage traductionnel programmé. Thèse 2001. <http://www.ebischoff.free/Palu/palu2.html>
14. BITTENCOURT AL. Congenital chagas disease. *American Journal of Diseases of Children* 1976 ; **130** : 97-103.
15. BITTENCOURT AL. Possible risk factors for vertical transmission of Chagas disease. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 1992 ; **34** (5) : 403-408.
16. BOUCHAUD O. Diagnostic et prise en charge d'un accès palustre d'importation. *La revue du praticien* 2005 ; **55** : 863-873.
17. BOUMAHNI B, RANDRIANIVO H, FLODROPS H, KAUFFMANN E, SAUVE F, CHAUVET O, RENOUIL M, FOURMAINTRAUX A. Toxoplasmose maternelle anté-conceptionnelle et chorioretinite chez des jumelles. *Journal de Gynecologie Obstétrique et de Biologie de la Reproduction* 2004 ; **33** : 248-250.
18. BOUREE P., BISARO F. Maladie parasitaire et grossesse. *La revue du praticien* 2007 ; **57** (2) : 137-147.
19. BOYER KM. Congenital toxoplasmosis : current status of diagnostic, treatment and prevention. *Seminars in pediatric infectious diseases* 2000 ; **11** (3) : 165-171.
20. BRABIN BJ, ROMAGOSA C, ABDELGALIL S, MENENDEZ C, VERHOEFF FH, MCGREADY R, FLETCHER KA, OWENS S, D'ALESSANDRO U, NOSTEN F, FISCHER PR, ORDI J. The sick placenta : the role of malaria. *Placenta* 2004 ; **25** : 359-378.
21. CALDAS AJM, COSTA JML, GAMA MEA, RAMOS EAG, BARRAL A. Viscéral leishmaniasis in pregnancy : a case report. *Acta tropica* 2003 ; **88** : 39-43.

22. CARLIER Y, TORRICO F. Congenital infection with *Trypanosoma cruzi* : from mechanisms of transmission to strategies for diagnosis and control. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2003 ; **36** (6) : 767-771.
23. Centre de renseignements sur les agents tératogènes. Protection contre les piqûres de moustiques et de tiques chez la femme enceinte. <http://www.lecrat.org> : document mis à jour le 24/05/2006.
24. COT M, DELORON P. Malaria prevention strategies. *British medical bulletin* 2003 ; **67** : 137-148.
25. COT M, DELORON P. Paludisme associé à la grossesse : conséquences et perspectives d'intervention. *Médecine tropicale* 2003 ; **63** : 369-380.
26. COUVREUR J. Le problème de la toxoplasmose congénitale : l'évolution sur quatre décennies. *La presse médicale* 1999 ; **28** (14) : 753-757.
27. CROFT SL, BARRETT MP, URBINA JA. Chemotherapy of trypanosomiasis and leishmaniasis. *Trends in parasitology* 2005 ; **21** (11) : 508-512.
28. DANIS M, LEGROS F, BROUSSE G, groupe de travail permanent du conseil supérieur d'hygiène publique de France. Chimio prophylaxie du paludisme : nouvelles stratégies, nouvelles molécules. *La revue du praticien* 2005 ; **55** : 849-860.
29. DARIE H, HABA M. Paludisme congénital. *Médecine tropicale* 1992 ; **52** (2) : 175-179.
30. DESMONTS G. Toxoplasmose acquise de la femme enceinte. Estimation du risque de transmission du parasite et de la toxoplasmose congénitale. *Lyon medical* 1982 ; **248** HS : 115-124.
31. DESMONTS G, COUVREUR J. Histoire naturelle de la toxoplasmose congénitale. *Annales de pédiatrie* 1984 ; **31** : 799-802.
32. DOROSZ. Guide pratique des médicaments 2004. 24ème édition. Edition Maloine.

33. DREWS U. Atlas de poche d'embryologie. Edition Flammarion.
34. DUBEY JP. Duration of immunity to shedding of *Toxoplasma gondii* oocysts by cat. *Journal of parasitology* 1995 ; **81** : 410-415.
35. DUBINSKY P, BOOR A, KINCEKOVA J, TOMASOVICOVA O, REITEROVA K, BIELIK P. Congenital trichinellosis ? Case report. *Parasite* 2001 ; **8** : S180-182.
36. DUFFY PE, FRIED M. Malaria in the pregnant women. *Current topics in microbiology and immunology* 2005 ; **295** : 169-200.
37. FERRET N, MARTY P, LE FICHOUX Y. Prise en charge clinique de la toxoplasmose congénitale. *Archives de pédiatrie* 2003 ; **10** (HS n°1) : 42-44.
38. FOULON W. Congenital toxoplasmosis. *Archives de pédiatrie* 2003 ; **10** (HS n°1) : 10-11.
39. GAGNE SS. Toxoplasmosis. *Primary Care* 2001 ; **8** (3) : 122-126.
40. GAVINET MF, ROBERT F, FIRTION G, DELOUVRIER E, HENNEQUIN C, MAURIN JR, TOURTE-SCHAEFER C, DUPOUY-CAMET J. Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfestation during pregnancy. *Journal of clinical microbiology* 1997 ; **35** (5) : 1276-1277.
41. GILSON GJ, HARNER KA, ABRAMS J, IZQUIERDO LA, CURET LB. Chagas disease in pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 1995 ; **86** (4) : 646-647.
42. HENNEQUIN C, BOUREE P. Paludisme de la femme gestante et du nouveau-né. *Bulletin de la société de pathologie exotique* 1991 ; **84** : 465-470.
43. HOLLIMAN RE. Congenital toxoplasmosis : prevention, screening and treatment. *Journal of Hospital Infection* 1995 ; **30** : 179-190.
44. HVIID L. Le paludisme chez la femme enceinte. *Médecine tropicale* 2006 ; **66** : 130-132.

45. JACQUEMARD F. Signes échographiques de la toxoplasmose congénitale. *Archives de pédiatrie* 2003 ; **10** (HS n°1) : 35-38.
46. JAMONNEAU V, SOLANO P, KOFFI M, DENIZOT M, CUNY G. Apports et limites du diagnostic de la trypanosomiase humaine africaine. *Médecine/sciences* 2004 ; **20** : 871-875.
47. JEANNEL D, ANCELLE T. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2007. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2007 ; **24** : 205-216
48. JONES J, LOPEZ A, WILSON M. Congenital toxoplasmosis. *American family physician* 2003 ; **67** (10) : 2131-2138.
49. KATZUNG BG. Pharmacologie fondamentale et clinique. 9^{ème} édition. Edition Piccin 2006.
50. KRAVETZ JD, FEDERMAN DG. Toxoplasmosis in pregnancy. *The American Journal of Medicine* 2005 ; **118** : 212-216.
51. KUMAR A, MITTAL M, PRASAD S. Treatment of leishmaniasis in pregnancy. *International Journal of Gynecology and obstetrics* 2001 ; **72** : 189-190.
52. LINDSAY S, ANSELL J, SELMAN C. Effect of pregnancy on exposure to malaria mosquitoes. *The lancet* 2000 ; **355** : 1972.
53. LOKE YW. Transmission of parasites across the placenta. *Advances in parasitology* 1982 : 155-228
54. LOUIS FJ, SIMARRO PP, JANNIN J. La trypanosomiase humaine africaine, maladie d'actualité. Organisation mondiale de la santé, CDS/CPE/ZFK, Geneve, Suisse.
55. LOUIS FJ, BUSCHER O, LEJON V. Le diagnostic de la trypanosomiase humaine africaine en 2001. *Medecine tropicale* 2001 ; **61** : 340-346.

56. LUNDWALL E, PENNETIER C, CORBEL V, DE GENTILLE L, LEGROS F. Paludisme : où en est la prophylaxie d'exposition. *La revue du praticien* 2005 ; **55** : 841-847.
57. LUQUETTI AO. Chagas disease- A recent meeting on practical aspects. *International journal for parasitology* 1995 ; **25** (7) : 869-871.
58. MCAULEY J, BOYER K M, PATEL D, METS M, SWISHER C, ROIZEN N, WOLTERS C, STEIN L, STEIN M, SCHEY W. Early and longitudinal evaluation of treated infant and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis : the Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clinical infectious diseases* 1994 ; **18** (1) : 38-72.
59. MCGOVERN LM, BOYCE TG, FISCHER PR. Congenital infections associated with international travel during pregnancy. *Journal of travel medicine* 2007 ; **14** (2) : 117-128.
60. MEDECINS SANS FRONTIERES. Guide clinique et thérapeutique pour les programmes curatifs des hôpitaux et des dispensaires à l'usage des prescripteurs. 2006. 7^{ème} édition. http://www.refbooks.msf.org/msf_docs/fr/Clinical_Guide/CG_fr.pdf
61. MEINECKE CK, SCHOTTELIUS J, OSKAM L, FLEISCHER B. Congenital transmission of visceral leishmaniasis (Kala Azar) from an asymptomatic mother to her child. *Pediatrics* 1999 ; **104** (5) : 65-69.
62. MICROMEDEX THOMSON. 2002
63. MONITEUR INTERNAT- infectiologie. Tome 5.
64. MONTOYA JG, LIESENFELD O. Toxoplasmosis. *The lancet* 2004 ; **363** : 1965-1976.
65. MORETTI E, BASSO B, CASTRO I, CARRIZO PAEZ M, CHAUL M, BARBIERI G, CANAL FEIJOO D, SARTORI MJ, CARRIZO PAEZ R. Chagas disease : study of congenital transmission in cases of acute maternal infection. *Revista da sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2005 . **38** (1) : 53-55.

66. NEGRETTE OS, MORA MC, BASOMBRIO MA. High prevalence of congénital Trypanosoma cruzi infection and family clustering in Salta, Argentina. *Pediatrics* 2005 ; **115** : 668-672.
67. NOSTEN F, ROGERSON S, BEESON JG, MCGREADY R, MUTABINGWA TK, BRABIN B. Malaria in pregnancy and the endemicity spectrum : what can we learn? *Trends in parasitology* 2004 ; **20** (9) : 425-432.
68. OMS. Global distribution of malaria transmission risk. 2003. <http://www.rbm.who.int/wmr2005/maps/map1.gif>
69. OMS. Control of Chagas disease, second report of the WHO Expert Committee. WHO technical report series : 905. Geneve 2002.
70. OMS. Stratégies recommandées par l’OMS contre les maladies transmissibles, prévention et lutte. 2002. http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_CDS_CPE_SMT_2001.13.pdf
71. OMS. Trypanosomiase humaine africaine, un guide pour l’approvisionnement en médicament.2002. http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_CSR_EPH_2001.3_fre.pdf
72. OMS. Cadre stratégique pour la prévention et la lutte contre le paludisme pendant la grossesse dans la région africaine. OMS Afrique 2005. http://www.afro.who.int/malaria/publications/malaria_in_pregnancy_french_092005.pdf
73. PAGLIANO P, CARANNANTE N, ROSSI M, GRAMICCIA M, GRADONI L, FAELLA FS, GAETA GB. Visceral leishmaniasis in pregnancy : a case series and systematic review of the litterature. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005 ; **55** : 229-233.
74. PARIS L, THELLIER M, FAUSSART A, DANIS M. Epidémiologie mondiale des maladies parasitaires. *La revue du praticien* 2007 ; **57** : 131-136.
75. PAYS JF. La trypanosomose humaine américaine 90 ans après sa découverte par Carlos Chagas I- épidémiologie et contrôle. *Médecine tropicale* 1998 ; **58** : 391-402.

76. PAYS JF. La trypanosomose humaine américaine 90 ans après sa découverte par Carlos Chagas II- clinique, physiopathologie, diagnostic et traitement. *Médecine tropicale* 1999 ; **59** : 79-94.
77. PELLOUX H, FRICKER-HILDAGO H, PONS JC, BOST-BRU C, BRENIER-PINCHART MP, JOUK PS, AMBROISE-THOMAS P. Toxoplasmose congénitale : prévention chez la femme enceinte et prise en charge du nouveau-né. *Archives de pédiatrie* 2002 ; **9** : 206-212.
78. PELLOUX H. Diagnostic biologique prénatal de la toxoplasmose congénitale : intérêt et limites. *Archives de pédiatrie* 2003 ; **10** (HS n°1) : 33-34.
79. PELLOUX H, BRENIER-PINCHART MP, FRICKER-HILDAGO H. Protozoan infections in humans : congenital toxoplasmosis. *European Journal of Protistology* 2003 ; **39** : 444-448.
80. POIRIER J, CATALA M, POIRIER I, BAUDET J. Leçon d'embryologie humaine. 4^{ème} édition. Edition Maloine.
81. RODRIGUEZ-MORALES A, BARBELLA RA, CASE C, ARRIA M, RAVELO M, PEREZ H, URDANETA O, GERVASIO G, RUBIO N, MALDONATO A, AGUILERA Y, VILORIA A, BLANCO JJ, COLINA M, HERNANDEZ E, ARAUJO E, CABANIEL G, BENITEZ J, RIFAKIS P. Intestinal parasitic infections among pregnant women in Venezuela. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology* 2006 : 1-5.
82. ROMAND S, THULLIEZ Ph. Diagnostic anténatal de la toxoplasmose. *Revue française des laboratoires* 2003 ; **353** : 61-65.
83. RORMAN E, ZAMIR CS, RILKIS I, BEN-DAVID H. Congénital toxoplasmosis : prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection. *Reproductive toxicology* 2006 ; **21** : 458-472.
84. SANTISO R. Effects of chronic parasitosis on women's health. *International journal of gynecology and obstetrics* 1997 ; **58** : 129-136.

85. STEKETEE RW, NAHLEN BL, PARISE ME, MENENDEZ C. The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *American journal of tropical medicine and Hygiene* 2001 ; **64** (1,2) : 28-35.
86. STEKETEE RW. Pregnancy, nutrition and parasitic diseases. *The american society for nutritional sciences* 2003 ; **133** : S1661-S1667.
87. THIERY O. Etude des formes congénitales de trois protozooses (paludisme, trypanosomiasis et leishmaniose). Thèse de mémoire 1988.
88. TREMOLIERES F. Chimio prophylaxie du paludisme sur terrains particuliers. *Medecine et maladies Infectieuses* 1999 ; **29** (suppl 3) : 397-405.
89. TRIOLO N, TROVA P, FUSCO C, LE BRAS J. Bilan de 17 années d'étude de la trypanosomiasis humaine africaine à *T. gambiense* chez les enfants de 0 à 6 ans. *Médecine tropicale* 1985 ; **45** (3) : 251-257.
90. TSHIALALA M, MUTOMBO KABAMBA A, DISASHI TUMBA G, TSHIBASU MP. Paludisme congénital infestation chez les nouveau-nés à terme : incidence et quelques facteurs inhérents (cas de la maternité BONZOLA). www.santetropicale.com : document mis en ligne le 31/10/2005.
91. VIDAL 2007. Edition Vidal
92. VILLENA I, CHEMLA C, AUBERT D, FOU DRINIER F, PINON JM, le groupe toxoplasmose de Reims. Toxoplasmose congénitale : diagnostic biologique néonatal et surveillance. *Archives de pédiatrie* 2003 ; **10** (HS n°1) : 39-41.
93. WALLON M, GAUCHERAND P, AL KURDI M, PEYRON F. Infection toxoplasmique de début de grossesse : conséquences et conduite à tenir. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* 2002 ; **31** (5) : 478-484.
94. WEIGEL MM, CALLE A, ARMIJOS RX, VEGA IP, BAYAS BV, MONTENEGRO CE. The effect of chronic intestinal parasitic infection on maternal and perinatal outcome. *International journal of gynecology and obstetric* 1996 ; **52** : 9-17

Nom - Prénoms : LARDIERE Aurélie

**Titre de la thèse : PARASIToses A RISQUE DE TRANSMISSION
MATERNO-FOETALE**

Résumé de la thèse :

Le placenta, organe d'échange mais aussi barrière, possède une structure bien définie qui se met en place progressivement. Cependant ce rôle de barrière n'est pas efficace à 100 %. En effet, il a été décrit quelques cas de passage transplacentaire d'helminthes mais dans la majorité des cas, il s'agit de protozoaires, le plus souvent sanguicoles.

La toxoplasmose est de loin la parasitose congénitale la plus fréquente : cette pathologie est bien connue aujourd'hui et des moyens préventifs, comme le dépistage sérologique, en France, de toutes les femmes enceintes a permis de réduire la fréquence et la gravité de cette maladie. Le paludisme congénital est, quant à lui, moins fréquent. La prévention, physique mais aussi chimique chez la femme enceinte est primordiale, autant pour les voyageuses que pour la population locale qui développe une immunité. Cette immunité, bien que relative, s'avère d'autant plus protectrice que le nombre de grossesses augmente. La trypanosomiase américaine congénitale est, en Amérique latine relativement fréquente. Cependant peu de traitements sont disponibles à l'heure actuelle et la prévention occupe une place primordiale. Par contre, la trypanosomiase africaine congénitale est rare : seule une trentaine de cas à déjà été décrite. Ceci s'explique par une stérilité provoquée par le parasite chez la femme enceinte ou par des avortements. Enfin, la leishmaniose viscérale congénitale semble exceptionnelle.

Pour ces cinq parasitoses, le mécanisme de transmission transplacentaire est mal connu. Cependant, le diagnostic reste primordial, pour mettre en place un traitement que ce soit, chez la femme enceinte pour éviter le passage au fœtus ou bien, chez le nouveau-né afin d'éviter des complications pouvant être fatales.

Mots clés :

**PARASITOLOGIE
GROSSESSE
MALADIE CONGENITALE**

Jury :

Président : **M^{me} Anne ALLIOT, maître de conférences en parasitologie**
Faculté de Pharmacie de Nantes

Assesseurs : **M. Fabrice PAGNIEZ, maître de conférences en parasitologie**
Faculté de Pharmacie de Nantes

M^{me} Gwenaëlle MALGARINI, pharmacien
Rue Charles Gounod 85170 Belleville sur Vie

Auteur : M^{elle} Aurélie LARDIERE

Le moulin de Rechin
85110 MONSIREIGNE