

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 21 janvier 2022  
Par VERBEKE Julie**

---

**La femme enceinte en voyage**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Madame ALIOUAT Cécile-Marie, Maître de conférences en Parasitologie, Mycologie médicale et Biologie animale, Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur :** Madame STANDAERT Annie, Maître de conférences en Parasitologie, Mycologie médicale et Biologie animale, Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre extérieur :** LEBECQUE Mathilde, Docteur en Pharmacie, Valenciennes



## Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective :	Régis BORDET
Vice-présidente ressources :	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire

Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique

Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

### ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurie	Immunologie

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière



## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## Remerciements

### **À Madame Aliouat,**

Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse et de présider ma soutenance, merci pour votre disponibilité et vos conseils qui m'ont accompagné tout au long de ma rédaction. Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

### **À Madame Standaert,**

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, mais également merci pour votre présence dans la filière officine.

### **À Mathilde,**

Merci à toi de me faire l'honneur de juger ma thèse. Merci pour ces nombreux moments passés ensemble au cours de ces belles années.

### **À mes parents,**

Papa, Maman, je vous remercie pour votre soutien tout au long de mes études, pendant mes longues heures de révisions à la maison, vous m'avez toujours soutenu et avez toujours cru en moi.

### **À mes frères et Élise,**

Merci d'avoir été présents et de m'avoir supportée durant ces années. Vous avez été présents dans les bons moments pendant mes pauses révisions mais aussi dans les plus durs.

### **À Marie,**

Depuis 12 ans, jamais on ne s'est quittées, toujours dans la même année. Merci d'avoir toujours été là pour moi, pour ces longues heures de cours passées ensemble, mais aussi pour tous ces fous rires et tous ces bons moments passés à deux. Et ce n'est pas terminé.

### **À Capu et Alex,**

Merci pour tous ces beaux moments partagés ensemble, merci pour votre présence dans ma vie. Pleins de belles choses nous attendent encore.

**À mes copains de pharma, et notamment, Jeanne, Ségolène, Mathilde, Claire, Simon,**

Merci à vous d'avoir rendu ces études parfaites et pour toutes ces soirées et ces beaux souvenirs, j'espère qu'il y en aura encore beaucoup d'autres.

**À toute l'équipe de la Pharmacie Brouillard,**

Merci de m'avoir fait découvrir le monde de la pharmacie, merci de m'avoir formée durant ces années, merci pour vos conseils précieux qui m'ont permis de progresser professionnellement.

**Et enfin, merci à Louis,**

Merci pour tout. Depuis le lycée tu es présent à mes côtés, on a surmonté beaucoup d'épreuves ensemble, des journées entières à réviser, on s'en souviendra, mais tu avais toujours le mot pour me faire rire et me soutenir, surtout dans les moments les plus durs. Je pense que l'on peut être fiers de nous aujourd'hui.

C'est grâce à toi que j'en suis là aujourd'hui et je ne te remercierai jamais assez. Nous avons des projets plein la tête et j'ai hâte de les accomplir avec toi. Merci pour ton amour et tout ce que tu m'apportes au quotidien.

## Listes des abréviations :

BEH : Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

HBPM : Héparines de Bas Poids Moléculaire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PUT : Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'information

PfEMP1: Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1

CHIKV : virus Chikungunya

VHE : virus de l'Hépatite E

CIVD : Coagulation IntraVasculaire Disséminée

SRO : Soluté de Réhydratation Orale

CTC : Centre de Traitement du Choléra

ETEC : *Escherichia Coli* EnteroToxinogène

DCI : Dénomination Commune Internationale



## Listes des tableaux :

Tableau 1:Récapitulatif des principaux types de vaccin et leurs recommandations d'administration chez la femme enceinte(19) .....	41
Tableau 2 : Récapitulatif de l'épidémiologie du paludisme : .....	51
Tableau 3 : Tableau récapitulatif de la chimioprophylaxie du paludisme chez la femme enceinte (d'après le CRAT et le BEH 2020) .....	58
Tableau 4 : Comparaison des poids moyens de naissance (en gramme) des enfants de femmes enceintes atteintes ou non de paludisme (41) .....	64
Tableau 5 : Répulsifs cutanés chez la femme enceinte (66) .....	94
Tableau 6 : Exemple de produits biocides insecticides pour l'imprégnation des vêtements, tissus ou moustiquaires .....	95
Tableau 7 : Liste des moustiquaires pré-imprégnées d'insecticide (66).....	96
Tableau 8 : Résumé des maladies vectorielles .....	97
Tableau 9 : Différents degrés de déshydratation.....	113
Tableau 10 : Plusieurs plans de réhydratation en fonction de la déshydratation .....	113
Tableau 11 : Récapitulatif des différentes complications observées chez la mère et/ou le fœtus .....	118
Tableau 12 : Classification de la diarrhée du voyageur selon The Journal of Travel Medicine (98) .....	125
Tableau 13 : Principales étiologies de la diarrhée du voyageur (99) .....	126
Tableau 14 : Évaluation du risque de diarrhée pour le voyageur en fonction du niveau d'hygiène de son pays d'origine et de celui du pays visité (97) .....	128
Tableau 15 : Traitement de la diarrhée du voyageur chez la femme enceinte (98) .	130
Tableau 16 : Récapitulatif des choses à éviter et à privilégier (103) .....	131
Tableau 17 : Classification des aliments en fonction du risque de contamination (99) .....	133
Tableau 18 : Récapitulatif des maladies liées au péril fécal .....	134
Tableau 19 : Prise en charge des nausées et vomissements chez la femme enceinte .....	136
Tableau 20 : Prise en charge du mal des transports chez la femme enceinte à l'officine (106).....	138
Tableau 21 : Contenu de la trousse médicale adaptée à la voyageuse enceinte .....	142



## Liste des figures :

Figure 1 : Certification international de vaccination.....	32
Figure 2 : Ceinture de la méningite .....	35
Figure 3 : Moyens de transports les plus utilisés (20) .....	41
Figure 4 : Femelle du genre Anopheles se gorgeant (28).....	48
Figure 5 : Répartition géographique du paludisme.....	50
Figure 6 : Cycle du paludisme (34) .....	52
Figure 7 : Physiopathologie du paludisme au niveau du placenta (42) .....	63
Figure 8 : Zones d'endémie de la fièvre jaune (49).....	67
Figure 9 : Répartition mondiale des pays touchés par le virus Zika. (54).....	70
Figure 10 : Cycles de transmission du virus Zika (54) .....	72
Figure 11 : Arbre de prise en charge d'une infection à Zika chez la femme enceinte (51) .....	74
Figure 12 : : Vue basale d'une microcéphalie (gauche) comparée à un cerveau normal (droite) (50).....	76
Figure 13 : Circulation du virus du Chikungunya dans le monde, bilan avril 2015 (58) .....	81
Figure 14 : Zones d'endémie de la Dengue (63).....	89
Figure 15 : Répartition géographique des différents génotypes (73).....	102
Figure 16 : Cycle de réplication du VHE (73) .....	103
Figure 17 : Zones d'endémie de la fièvre typhoïde(79).....	108
Figure 18 : Pays ayant déclaré des décès dus au choléra et des cas importés en 2018 (85).....	114
Figure 19 : Plan schématique d'un CTC (86).....	115
Figure 20 : Répartition géographique de l'amoebose (91) .....	121
Figure 21 : Cycle évolutif d'Entamoeba histolytica (94).....	123
Figure 22 : Incidence de la diarrhée du voyageur selon la région géographique. (100) .....	127



# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>25</b>
--------------------------	-----------

<b>1ERE PARTIE : PREPARATION AU VOYAGE.....</b>	<b>27</b>
---	-----------

<b>1. HISTOIRE MEDICALE ET OBSTETRICALE.....</b>	<b>27</b>
<b>2. CARACTERISTIQUES DU VOYAGE.....</b>	<b>28</b>
<b>3. LES VACCINS DE ROUTINE.....</b>	<b>29</b>
3.1. VACCINATION DIPHTERIE, TETANOS, POLIOMYELITIS.....	30
3.2. COQUELUCHE.....	30
3.3. HEPATITE B.....	30
3.4. ROUGEOLE-OREILLONS-RUBEOLE.....	31
<b>4. LES VACCINS RECOMMANDES LORS D'UN VOYAGE CHEZ L'ADULTE.....</b>	<b>31</b>
4.1. VACCINATION CONTRE LA FIEVRE JAUNE.....	31
4.2. VACCINATION CONTRE L'HEPATITE A.....	33
4.3. VACCINATION CONTRE LA FIEVRE TYPHOÏDE.....	34
4.4. VACCINATION CONTRE LES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES.....	35
4.5. VACCINATION CONTRE LA RAGE.....	36
4.6. VACCINATION CONTRE L'ENCEPHALITE JAPONAISE.....	37
4.7. VACCINATION CONTRE L'ENCEPHALITE A TIQUES.....	38
4.8. VACCINATION CONTRE LA GRIPPE SAISONNIERE.....	39
<b>5. LES DIFFERENTS MOYENS DE TRANSPORT.....</b>	<b>41</b>
5.1. L'AVION.....	42
5.2. LE BATEAU ET LA VOITURE.....	44
<b>6. CONSEILS VIS-A-VIS DES ACTIVITES PHYSIQUES/DU SOLEIL.....</b>	<b>44</b>
<b>7. ÊTRE ATTENTIVE AUX SIGNES D'ALERTE.....</b>	<b>45</b>

<b>2EME PARTIE : LES MALADIES VECTORIELLES CHEZ LA FEMME ENCEINTE EN VOYAGE.....</b>	<b>47</b>
--	-----------

<b>1. LE PALUDISME.....</b>	<b>48</b>
1.1. DESCRIPTION.....	48
1.2. ÉPIDEMIOLOGIE.....	49
1.3. CYCLE DES <i>PLASMODIUM</i> SPP.....	52
1.4. TRAITEMENTS ANTI-PALUDIQUES.....	54
1.4.1. Traitements préventifs : chimioprophylaxie chez la femme enceinte.....	54
1.4.2. Traitement curatif.....	59
1.5. RISQUE DE TRANSMISSION TRANSPLACENTAIRE.....	61
<b>2. LA FIEVRE JAUNE.....</b>	<b>66</b>
2.1. DESCRIPTION.....	66
2.2. ÉPIDEMIOLOGIE.....	67
2.3. CYCLES.....	68
2.4. TRAITEMENT.....	68
2.5. RISQUE DE TRANSMISSION TRANSPLACENTAIRE.....	68
<b>3. INFECTION PAR LE VIRUS ZIKA.....</b>	<b>69</b>
3.1. DESCRIPTION.....	69
3.2. ÉPIDEMIOLOGIE.....	70
3.3. CYCLES.....	71
3.4. PREVENTION ET TRAITEMENTS.....	72
3.5. RISQUE DE TRANSMISSION TRANSPLACENTAIRE.....	74
3.5.1. Microcéphalie et dommages fœtaux cérébraux.....	75
3.5.2. Malformations oculaires.....	77
3.5.3. Autres atteintes.....	78
<b>4. LE CHIKUNGUNYA.....</b>	<b>80</b>

4.1. DESCRIPTION .....	80
4.2. ÉPIDEMIOLOGIE .....	81
4.2.1. Situation en Europe .....	81
4.2.2. Situation en Afrique et Asie .....	82
4.2.3. Situation dans l'Océan Indien .....	83
4.2.4. Situation en Amérique .....	83
4.3. CYCLE.....	83
4.4. TRAITEMENTS.....	84
4.5. RISQUE DE TRANSMISSION TRANSPLACENTAIRE.....	84
<b>5. LA DENGUE .....</b>	<b>88</b>
5.1. DESCRIPTION .....	88
5.2. ÉPIDEMIOLOGIE .....	88
5.3. CYCLE.....	90
5.4. TRAITEMENTS.....	90
5.5. RISQUE DE TRANSMISSION TRANSPLACENTAIRE.....	90
<b>6. LA PREVENTION CONTRE LES MALADIES VECTORIELLES.....</b>	<b>92</b>
6.1. LES REPULSIFS CUTANES.....	93
6.2. LES MOUSTIQUAIRES IMPREGNEES .....	94

### **3<sup>EME</sup> PARTIE : LES INFECTIONS TRANSMISES PAR LA VOIE ORO-FECALE ..... 99**

<b>1. L'HEPATITE E.....</b>	<b>100</b>
1.1. DESCRIPTION .....	100
1.2. ÉPIDEMIOLOGIE .....	100
1.3. CYCLE.....	102
1.4. TRAITEMENT ET PREVENTION.....	104
1.5. RISQUE DE TRANSMISSION TRANSPLACENTAIRE.....	104
<b>2. LA FIEVRE TYPHOÏDE.....</b>	<b>107</b>
2.1. DESCRIPTION .....	107
2.2. ÉPIDEMIOLOGIE .....	108
2.3. CYCLE.....	109
2.4. TRAITEMENTS ET PREVENTION.....	109
2.5. RISQUE DE TRANSMISSION TRANSPLACENTAIRE.....	110
<b>3. LE CHOLERA .....</b>	<b>112</b>
3.1. DESCRIPTION .....	112
3.2. ÉPIDEMIOLOGIE .....	114
3.3. TRAITEMENTS ET PREVENTION.....	115
3.4. RISQUE DE TRANSMISSION TRANSPLACENTAIRE.....	116
<b>4. L'AMOBOSE A ENTAMOEBA HISTOLYTICA.....</b>	<b>121</b>
4.1. DESCRIPTION .....	121
4.2. ÉPIDEMIOLOGIE .....	121
4.3. CYCLE.....	122
4.4. TRAITEMENTS ET PREVENTION.....	123
4.5. RISQUE DE TRANSMISSION TRANSPLACENTAIRE.....	123
<b>5. LA TURISTA.....</b>	<b>125</b>
5.1. DESCRIPTION .....	125
5.2. ÉPIDEMIOLOGIE .....	127
5.3. TRAITEMENTS.....	128
5.4. RISQUE DE TRANSMISSION TRANSPLACENTAIRE.....	130
<b>6. LES MESURES DE PROTECTIONS CONTRE LE PERIL FECAL (EAU, ALIMENTS, HYGIENE DES MAINS).....</b>	<b>131</b>

### **CONCLUSION : LA TROUSSE MEDICALE DE LA FEMME ENCEINTE VOYAGEUSE .. 135**

<b>1. PREVENTION DES TROUBLES DIGESTIFS .....</b>	<b>135</b>
1.1. NAUSEES ET VOMISSEMENTS.....	135
1.2. DIARRHEES .....	136

1.3. CONSTIPATION ET MAUX DE VENTRE .....	136
<b>2. PRISE EN CHARGE DE LA FIEVRE .....</b>	<b>137</b>
<b>3. PREVENTION DES PROBLEMES LIES AUX MAL DES TRANSPORTS.....</b>	<b>137</b>
<b>4. PREVENTION DES AFFECTIONS RESPIRATOIRES.....</b>	<b>139</b>
<b>5. PRISE EN CHARGE DES TRAUMATISMES LEGERS.....</b>	<b>139</b>
<b>6. PROTECTION CONTRE LES FORTES CHALEURS, LE SOLEIL.....</b>	<b>139</b>



## Introduction

Les voyages et la grossesse ne sont pas incompatibles. De nos jours, les voyages touristiques ou professionnels sont de plus en plus nombreux à destination des pays tropicaux. Cependant, les maladies tropicales constituent un risque qui reste toujours présent et qui est aussi redouté du voyageur mais qui peut être évitable si celui-ci est bien informé. En effet, on observe une diminution de la prévalence du paludisme grâce aux campagnes de prévention. C'est pourquoi, il est nécessaire de donner au voyageur une information claire et adaptée au pays de destination et également au type de voyage.

Voyager pendant une grossesse expose à plusieurs risques : en fonction de l'état et de l'avancée de la grossesse, la voyageuse est plus vulnérable, en particulier en milieu tropical.

Certes, la grossesse n'est pas une maladie, mais son état physiologique « transitoire » expose la femme à plusieurs risques supplémentaires ou à une augmentation des risques normalement présents en dehors de la grossesse lors d'un voyage, et impose aux voyageuses quelques limites.

En effet, en cas de complications de la grossesse, un accès plus difficile aux services de santé sur le lieu de destination peut également augmenter le risque.

Voyager lors du premier trimestre majore le risque d'avortement spontané et le risque d'accouchement prématuré lors du dernier trimestre. La période idéale pour voyager dans le cadre d'une grossesse sans risquer une complication, se situerait entre 16 et 28 semaines. En effet, les premiers examens de contrôle ont été effectués, les nausées ont disparu, le risque d'avortement spontané est mineur et il n'existe pas encore de risque d'accouchement prématuré. Par ailleurs, il faut savoir que la plupart des compagnies aériennes interdisent les vols au-delà de 36 semaines. (1)

Or, certains voyages sont inévitables pendant la grossesse (raisons professionnelles, familiales, loisirs...). Pour cela, il faudra adapter des mesures préventives avant le départ car certains médicaments et vaccins sont contre-indiqués pendant la grossesse. Il appartient alors au médecin traitant d'attirer l'attention de la patiente sur les risques qu'elle peut encourir pour sa santé pendant le voyage et le séjour ainsi que sur les risques supplémentaires particuliers à la grossesse. (2)

Du fait de sa proximité et de sa disponibilité, le pharmacien est aussi fréquemment sollicité par les voyageurs avant leur départ. Le pharmacien d'officine se situe donc en

première ligne face à la demande de conseils émanant des voyageurs et il est primordial qu'il maîtrise le sujet.

La médecine des voyages englobe de nombreuses disciplines et le pharmacien d'officine doit donc pouvoir répondre de façon actualisée à tout type de questions notamment sur le trajet, le soleil, les vaccins, l'hygiène alimentaire, les risques liés aux insectes, la préparation de la trousse de voyage...*etc.*

L'objectif de cette thèse est de développer les maladies tropicales que la femme enceinte en voyage risque de contracter, notamment les maladies vectorielles et les infections transmises par voie oro-fécale. Nous étudierons plus particulièrement le risque de transmission transplacentaire des différents agents pathogènes abordés et donc le risque infectieux pour le fœtus et le nouveau-né.

Nous avons fait le choix de ne pas traiter certaines pathologies qui sont à risques pendant la grossesse car elles ne sont pas spécifiquement liées au voyage : la toxoplasmose, la listériose, la grippe ....

Dans un premier temps, nous allons aborder la préparation au voyage, notamment les vaccins indispensables avant de partir. Ensuite, nous développerons la pathologie, l'épidémiologie, la prévention, les traitements et le risque de transmission transplacentaire des différentes maladies vectorielles, puis des maladies transmises par voie oro-fécale. Enfin, nous terminerons par donner quelques conseils afin de constituer la trousse médicale idéale de la voyageuse enceinte.

## 1ère partie : Préparation au voyage

### 1. Histoire médicale et obstétricale

La consultation avant le départ est obligatoire et permet d'identifier les risques liés à la situation obstétricale, au voyage et aux différents types d'activités prévues pendant le séjour. En effet, même si la grossesse se passe bien, il faut pouvoir envisager un éventuel accouchement sur place.

Cette consultation doit évaluer l'histoire médicale et obstétricale de la patiente afin d'identifier les situations contre-indiquant la réalisation d'un voyage.

Le médecin doit prendre en compte tous les renseignements pertinents concernant la grossesse, notamment les antécédents de la patiente, l'état de santé actuel, l'accès aux soins durant son voyage et les facteurs de risque selon la destination et le type de voyage.

Les antécédents médicaux et obstétricaux de la patiente doivent être collectés. Les situations les plus fréquentes contre-indiquant un voyage doivent être signalées à la patiente :

- Risque médical
  - Cardiopathie, hémoglobinopathie, insuffisance respiratoire chronique, asthme, diabète, insuffisance rénale chronique, immunodépression sévère, antécédent thromboembolique ou tout autre pathologie nécessitant des soins continus
  
- Risque obstétrical
  - Grossesse actuelle : grossesse multiple, menace d'accouchement prématuré ou saignement actif, toxémie gravidique, diabète gestationnel, retard de croissance intra-utérine, grossesse menée après l'âge de 40 ans ou avant 15 ans, grossesse issue de procréation médicalement assistée, autre complication sur la grossesse actuelle
  
  - Grossesses antérieures : antécédents de fausse couche, de perte fœtale, de grossesse extra-utérine, d'accouchement prématuré

Une échographie précisant le terme est indispensable.

Une copie du dossier obstétrical (comprenant la date prévue de l'accouchement, les informations sur les soins prénataux, ainsi que les informations sur les indications ou contre-indications à certains déplacements) doit être remis à la patiente préalablement à son voyage. (3)

Lors de cette consultation, il faudra aussi vérifier le statut sérologique de la mère vis-à-vis de l'hépatite B, de la rougeole, et de la toxoplasmose.

Il faut savoir que le 2ème trimestre de la grossesse reste la période la plus favorable pour envisager un voyage. En effet, les urgences obstétricales surviennent plus souvent au premier trimestre (fausse couche) et au troisième trimestre de la grossesse. (4)

## 2. Caractéristiques du voyage

Les risques pour la santé d'une femme enceinte durant un voyage sont très variables et vont dépendre de beaucoup de choses :

- La destination, la durée, les moyens de transport
- Les conditions de confort du voyage : repos, visites intensives, séjour dans la famille, voyage professionnel, humanitaire...
- Les activités spécifiques programmées : canyoning, ski nautique, plongée, marche en altitude...
- L'environnement : altitude, chaleur, humidité
- L'accès aux soins sur place
- Le contexte infectieux du pays
  - Paludisme,
  - Infection spécifique nécessitant une vaccination,
  - Épidémie spécifique contre-indiquant le voyage,
  - Infections sexuellement transmissibles,
  - Infections à transmission oro-fécales nécessitant une vaccination (hépatite A), piqûres d'insectes.

Les pays à risque élevé de certaines infections et avec un niveau faible de prise en charge sont déconseillés :

- Pays classés dans le groupe 3 de la classification du conseil supérieur d'hygiène publique de France vis-à-vis du paludisme (zone de prévalence élevée de chloroquino-résistance ou de multi-résistance), en raison de la gravité accrue de l'infection chez la femme enceinte et de la plus grande difficulté de choix de la prophylaxie antipaludique chez cette dernière pour ce groupe de chimiorésistance
- Pays à risque élevé d'infection sévère pour la mère et l'enfant, par exemple en période d'épidémie de dengue, de chikungunya ou de méningite bactérienne
- Pays nécessitant une vaccination par un vaccin vivant atténué (fièvre jaune) (2).

Pour les séjours dans l'union européenne, la patiente peut faire une demande de carte européenne d'assurance maladie directement via son espace personnel de sa caisse d'assurance maladie.

### 3. Les vaccins de routine

Il existe deux grands types de vaccins :

- Les vaccins vivants atténués ;
- Les vaccins inactivés qui contiennent soit un fragment de l'agent infectieux, soit la totalité de l'agent infectieux qui est inactivé, soit une toute petite partie d'un virus, une protéine ou son acide nucléique (son ARN ou son ADN). (5)

Nous allons uniquement décrire ceux utilisés en prévention d'un départ en voyage :

- Vaccins vivants atténués : ils contiennent des agents pathogènes vivants dont la virulence a été atténuée par leur mise en culture dans des conditions particulières. Ces vaccins provoquent une infection avec peu ou pas de symptômes. Ce type de vaccin offre une protection de longue durée après une ou deux injections. Leur immunogénicité, c'est-à-dire leur potentiel à provoquer une réponse immunitaire est excellente. Cependant, le risque infectieux de ces vaccins n'est pas nul. C'est pourquoi, ils ne doivent pas être administrés à des personnes immunodéprimés ou aux femmes enceintes (sauf dans certains cas que nous allons voir par la suite). Néanmoins, l'administration de l'un de ces

vaccins par inadvertance ne justifie pas l'interruption d'une grossesse.

- Vaccins inactivés : ils renferment des microbes entiers qui ont été tués par la chaleur ou par des traitements chimiques. Ces vaccins sont souvent responsables de faibles réactions telles que douleurs, rougeur et gonflement au point d'injection, fièvre, douleurs musculaires et articulaires. Néanmoins, ils ne présentent aucun risque infectieux.
- Vaccins sous-unitaires : ils contiennent des fragments de microbe purifiés, nécessaires et suffisants pour apprendre au système immunitaire à reconnaître le germe entier. Ces vaccins ne présentent pas de risques infectieux mais leur capacité à induire une réponse immunitaire peut être faible. Ils nécessitent alors plusieurs injections et des rappels pour obtenir une immunisation à long terme. De plus, un adjuvant est ajouté, ce qui permet d'améliorer la réponse immunitaire induite.(6)

La vaccination d'une femme enceinte suit les mêmes règles que dans la population générale.

Il est important que la femme enceinte soit à jour dans ses vaccinations avant d'envisager un voyage.

### 3.1. Vaccination diphtérie, tétanos, poliomyélite

Le vaccin combinant les 3 antigènes (diphtérie, tétanos et poliomyélite) est un vaccin inactivé ; il n'y a donc pas de pouvoir infectant ni de risque de transmission des agents pathogènes au fœtus.

Cette vaccination est donc possible chez la femme enceinte quel que soit le terme.

### 3.2. Coqueluche

Le vaccin pour la coqueluche est aussi un vaccin inactivé. Il est donc également possible chez la femme enceinte.

### 3.3. Hépatite B

La vaccination contre l'hépatite B est possible chez la femme enceinte, c'est aussi un vaccin inactivé.

La transmission du virus de l'hépatite B est sexuelle ou sanguine, la vaccination est

recommandée pour des voyages fréquents ou prolongés dans les pays de forte (Afrique subsaharienne et Asie) ou de moyenne prévalence (DOM-TOM, Europe de l'Est et du Sud, Afrique du Nord, Moyen-Orient, sous-continent Indien et Amérique du Sud) (7)

### 3.4. Rougeole-Oreillons-Rubéole

C'est un vaccin vivant atténué, il est donc formellement contre-indiqué pendant la grossesse.

Néanmoins, une injection accidentelle pendant la grossesse ne s'est jamais accompagnée de conséquences tératogènes et ne justifiera pas l'interruption médicale de grossesse.

Cependant, si une femme enceinte est non vaccinée contre la rougeole ou la rubéole, il faudra fortement déconseiller le voyage car ce sont des pathologies qui existent à l'état endémique dans les pays en voie de développement. (4)

## 4. Les vaccins recommandés lors d'un voyage chez l'adulte

Les recommandations vaccinales pour les voyageurs sont mises à jour annuellement dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH) publié par le Haut Conseil de la santé publique. On y trouve également les recommandations sanitaires pour les voyageurs.

Concernant les vaccins, nous mentionnerons uniquement les spécialités disponibles en France.

### 4.1. Vaccination contre la fièvre jaune

Cette vaccination est également appelée vaccination anti-amarile. La fièvre jaune est transmise à l'homme par piqûre de moustiques appartenant aux genres *Aedes* et *Haemogogus*.

Il faut savoir que c'est la seule vaccination soumise au règlement sanitaire international. La vaccination est indispensable pour un séjour en zone endémique (régions intertropicales d'Afrique ou d'Amérique du Sud) ou épidémique, même en l'absence de l'obligation administrative. Elle peut être rendue obligatoire, c'est le cas en Guyane, à l'entrée dans le pays par décision des autorités guyanaises, soit pour protéger les individus, soit pour protéger le pays d'une réintroduction du virus.

Cette vaccination est attestée par la délivrance d'un certificat international de vaccination.

Voici un extrait ci-contre : (8)

The image shows two versions of an International Certificate of Vaccination or Prophylaxis form. The left version is a standard form with the following text:

**International Certificate of Vaccination or Prophylaxis**  
*International Health Regulations (2005)*

---

**Certificat international de vaccination ou de prophylaxie**  
*Règlement sanitaire international (2005)*

---

Issued to / Délivré à

---

Passport number or travel document number  
 Numéro du passeport ou du document de voyage

The right version is a French version of the form with a table for vaccine details:

**CERTIFICAT\* INTERNATIONAL DE VACCINATION OU DE PROPHYLAXIE**

Nous certifions que [nom] .....  
 né(e) le ..... de sexe .....  
 et de nationalité .....  
 document d'identification national, le cas échéant .....  
 dont la signature suit .....  
 a été vacciné(e) ou a reçu des agents prophylactiques à la date indiquée contre: (nom de la maladie ou de l'affection)  
 .....  
 conformément au Règlement sanitaire international.

Manufacturer and batch no. of vaccine or prophylaxis Fabricant du vaccin ou de l'agent prophylactique et numéro du lot	Certificate valid from: until: Certificat valable à partir du : jusqu'au :	Official stamp of the administering centre Cachet officiel du centre habilité

\* Voir les conditions de validité à la page 3.

Figure 1 : Certification internationale de vaccination

Le schéma vaccinal se traduit par une injection unique (sous-cutanée ou intramusculaire) au moins 10 jours avant le départ procurant une protection à vie. Cependant, une 2<sup>ème</sup> dose est recommandée dans certaines situations :

- A partir de l'âge de 6 ans pour les personnes ayant été vaccinées avant l'âge de 2 ans
- Si la vaccination initiale date de plus de 10 ans pour :
  - o Les femmes ayant été vaccinées durant la grossesse ;
  - o Les personnes vivant avec le VIH : il faudra vérifier préalablement le taux de CD4 ;
  - o Les personnes immunodéprimées vaccinées dans les conditions précisées dans le rapport du HCSP de 2014 ; (9)
  - o Les personnes qui se rendent dans un pays où une circulation active du virus est signalée.

La vaccination contre la fièvre jaune est fortement déconseillée chez la femme enceinte car c'est un vaccin vivant atténué. Mais en cas de séjour inévitable dans une zone d'endémie, elle peut être tout de même pratiquée du fait de la gravité de l'infection

et de la bonne tolérance du vaccin chez la femme enceinte (données issues des campagnes de vaccination qui ont eu lieu au Brésil et en Afrique de l'Ouest).(5)

Le nom commercial de la spécialité disponible en France est le Stamaril ®, distribué par Sanofi Pasteur.

#### 4.2. Vaccination contre l'hépatite A

Les zones d'endémie sont l'Amérique du Sud, l'Afrique et l'Asie.

La vaccination est recommandée lors de long séjour en zone d'endémie, dans les pays où le niveau d'hygiène est faible, quelque soient les conditions du séjour. De plus, elle est particulièrement recommandée pour les personnes souffrant d'une maladie chronique du foie ou de la mucoviscidose.

La contamination de ce virus est féco-orale par l'eau de boisson et les aliments souillés par les déjections humaines contenant le virus.

C'est un vaccin inactivé, il est donc possible chez la femme enceinte.

Il y a 3 spécialités disponibles en France avec des schémas vaccinaux similaires :

- Havrix ® distribué par GSK (GlaxoSmithKline) : 1 injection au moins 15 jours avant le départ suivie d'un rappel 6 à 12 moi après. En revanche, cette 2<sup>ème</sup> dose peut éventuellement être administrée de façon plus tardive, jusqu'à 5 ans après la 1ère dose.
- Avaxim ® distribué par Sanofi Pasteur : 1 injection au moins 15 jours avant le départ suivi d'un rappel 6 à 12 mois après et jusqu'à 36 mois après la première vaccination.
- Vaqta ® distribué par MSD : 1 injection au moins 15 jours avant le départ suivie d'un rappel 6 à 18 mois après.

L'interchangeabilité des vaccins est possible pour la dose de rappel.

Il existe une association combinée avec le vaccin contre la typhoïde : Tyavax ® commercialisé par Sanofi Pasteur. (11)

C'est aussi un vaccin inactivé, il est donc possible chez la femme enceinte. Cependant, le vaccin contre la fièvre typhoïde sera utile qu'en cas de séjour prolongé (plus d'un mois) ou de séjour dans les pays où le niveau d'hygiène est faible notamment en Asie du Sud-Est et dans le sous-continent Indien.

Le schéma vaccinal est différent car il n'y pas besoin de rappel concernant le vaccin de la typhoïde.

Tyavax® peut être utilisé pour dispenser une ou deux doses de vaccin hépatite A selon

plusieurs situations :

- Chez les sujets ayant reçu une dose de Tyavax® :
  - Une dose de vaccin hépatite A monovalent doit être administrée dans les 36 mois.
  - Ou, si une protection contre la fièvre typhoïde est encore nécessaire, une deuxième dose de Tyavax® peut être administrée uniquement si 36 mois se sont écoulés depuis la première dose.
- Chez les sujets ayant reçu une dose de vaccin hépatite A monovalent :
  - Tyavax® peut être utilisé pour la deuxième dose du vaccin hépatite A, si une protection contre la fièvre typhoïde est aussi souhaitée. Il doit alors être administré de préférence dans les 6 à 12 mois jusqu'à 36 mois après. (11)

#### 4.3. Vaccination contre la fièvre typhoïde

Elle est recommandée pour les voyageurs devant effectuer un séjour prolongé (plus d'un mois) ou un séjour dans les pays où le niveau d'hygiène est faible notamment en Asie du Sud-Est et dans le sous-continent Indien. La population à risque est surtout les jeunes enfants de moins de 4 ans pour lesquels le taux de létalité est le plus élevé. La contamination est due le plus souvent à l'ingestion d'eau ou d'aliments ayant subi une contamination fécale d'origine humaine ou d'une transmission directe de personne à personne.

C'est un vaccin inactivé (antigène polysaccharidique capsulaire), cela explique son faible niveau de protection. Le nom commercial est Typhim Vi® commercialisé par Sanofi Pasteur.

Le schéma vaccinal est le suivant :

- Une dose au moins 15 jours avant le départ procurant une protection pour une durée de 3 ans.

Ce vaccin a un taux de protection faible, entre 50 et 60% en zone d'endémie. Il est donc indispensable de respecter les mesures d'hygiène.

#### 4.4. Vaccination contre les infections invasives à méningocoques

Cette vaccination est recommandée pour les personnes se rendant dans la « ceinture de la méningite » en Afrique. (12)

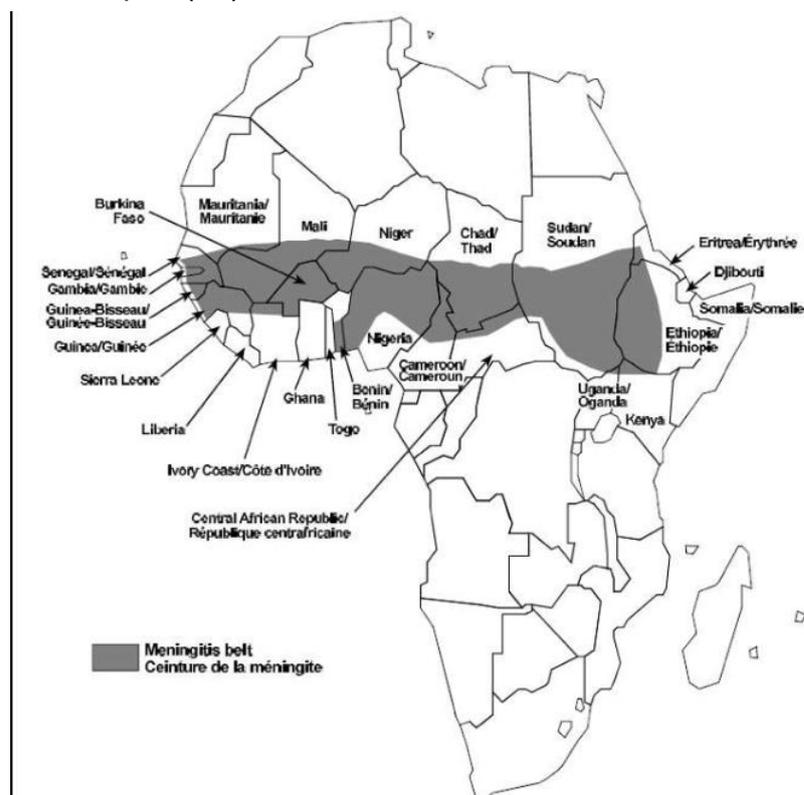


Figure 2 : Ceinture de la méningite

Elle est aussi recommandée en cas d'activité auprès des réfugiés ou en cas de pèlerinage à la Mecque.

Les méningocoques (autre nom de la bactérie *Neisseria meningitidis*) se transmettent par contact étroit (au moins d'un mètre), direct et prolongée (plus d'une heure), avec les sécrétions rhinopharyngées. (13)

Les vaccins conseillés pour les voyageurs sont plutôt ceux qui protègent contre les sérotypes ACYW. Ce sont des vaccins inactivés conjugués.

Des vaccins conjugués, associant des sucres de capsule bactérienne à une protéine porteuse, permettent un pouvoir protecteur plus élevé.

Il existe deux types de vaccins conjugués :

- Les vaccins conjugués monovalents :
  - Vaccin conjugué contre le séro groupe C : Neisvac ® commercialisé par Pfizer :
    - Nourrissons âgés de 2 à 4 mois : deux doses doivent être

administrée avec un intervalle de deux mois.

- Nourrissons âgés de plus de 4 mois : Une dose unique

Chez les nourrissons primo-vaccinés entre 2 et 12 mois, une dose de rappel doit être administrée vers l'âge de 12-13 mois en respectant un intervalle d'au moins 6 mois après la dernière injection.

- Les vaccins conjugués tétravalents contre les sérogroupes A, C, W et Y :
    - Menveo ® commercialisé par GSK : à partir de 2 ans : 1 dose
    - Nimenrix ® commercialisé par Pfizer : à partir de 6 semaines
      - De 6 semaines à 11 mois révolus : 2 doses en primo-vaccination (délai de 2 mois entre les deux doses) et 1 dose de rappel à 12 mois si l'enfant est à risque d'infections invasives à méningocoque A, C, Y, W.
      - A partir de 12 mois : 1 dose
- Ce dernier est obligatoire pour l'obtention des visas pour le pèlerinage en Arabie Saoudite.

La durée de protection est encore à déterminer, mais des données montrent la persistance des anticorps jusqu'à 5 ans.

#### 4.5. Vaccination contre la rage

Le virus de la rage, genre *Lyssavirus* est présent dans la salive de l'animal, en particulier chez les chiens et les animaux sauvages en fin de maladie. La transmission survient après morsure par un animal contaminé, par griffure ou léchage sur la peau lésée ou sur une muqueuse. Les jeunes enfants sont particulièrement à risque dès qu'ils commencent à marcher car ils sont souvent attirés par les animaux.(14)

Le virus touche surtout l'Inde et la Chine, ainsi que l'Afrique et l'Amérique du Sud.

La vaccination contre la rage est recommandée pour les voyageurs effectuant un séjour prolongé ou aventureux dans des zones à hauts risques.

Il existe deux vaccins disponibles en France : Rabipur ® commercialisé par GSK et Vaccin rabique Pasteur ® commercialisé par Sanofi Pasteur, ce sont deux vaccins entiers inactivés. Ils sont indiqués dans la prévention de la rage avant exposition mais aussi dans la prévention de la rage après exposition.

Dans le cas de prévention avant exposition, le schéma est le suivant :

- Une injection à J0, J7, J21 ou J28.

Des rappels et des contrôles sérologiques réguliers (permettant d'évaluer la séroconversion des sujets) sont recommandés suivant la nature du risque d'exposition :

- Si le risque est continu (personnel de laboratoire de recherche et de production travaillant sur le virus rabique) : sérologie tous les 6 mois et rappels lorsque le taux d'anticorps est inférieur au seuil protecteur ( $< 0,5$  UI/mL) ;
- Si le risque est fréquent (personnel de laboratoire de diagnostic, vétérinaires, spéléologues, animaliers et travailleurs forestiers dans les zones d'épizootie) : rappel à 1 an puis sérologie tous les 2 ans et rappels lorsque le taux d'anticorps est inférieur au seuil protecteur ;
- Si le risque est peu fréquent (vétérinaires, animaliers et travailleurs forestiers dans les zones de faible endémie, voyageurs séjournant dans des zones épizootiques, étudiants vétérinaires) : rappel à 1 an puis rappels ultérieurs tous les 5 ans.

Pour les sujets immunodéficients, un contrôle sérologique sera nécessaire 2 à 4 semaine après la vaccination. Si le résultat montre un titre en anticorps strictement inférieur au seuil protecteur, une injection supplémentaire est justifiée.

Dans le cas de la vaccination post-exposition :

- Chez des sujets déjà immunisés (vaccination de pré-exposition complète prouvée) : deux doses de rappel sont administrées à J0 et J3 ;
- Chez des sujets non immunisés, il existe différents protocoles que nous ne développerons pas ici.

Il faut savoir que les deux vaccins sont interchangeableables, on peut avoir reçu une vaccination préventive avec l'un et une vaccination curative avec l'autre. (15)

#### 4.6. Vaccination contre l'encéphalite japonaise

L'encéphalite japonaise est une arbovirose, l'agent responsable de la maladie est un virus du genre *Flavivirus* transmis par les moustiques du genre *Culex*. Les régions endémiques sont la Chine et l'Océanie et de façon minoritaire le Japon et l'Australie. Cette vaccination n'est pas recommandée systématiquement.

Les personnes concernées par la recommandation sont :

- Les personnes âgées de 18 ans et plus, résidant > 30 jours dans une région endémique.
- Les voyageurs âgés de 18 ans et plus se rendant dans ces régions avec une activité extérieure importante, (les zones de rizières, marécages, pendant la période de transmission du virus, à la saison des pluies, quelque que soit la durée du séjour). Les activités à risque sont : dormir à la belle étoile sans moustiquaire, camping, travail à l'extérieur, cyclisme...
- Les expatriés qui travaillent en zone d'endémie

Le vaccin disponible en France est IXIARO ® commercialisé par Valneva Austria GMBH, c'est un vaccin inactivé. Le schéma vaccinal est le suivant :

- Pour l'adulte et les enfants à partir de 2 mois : deux injections à J0 et J28 (demi-dose pour les enfants de 2 mois à 3 ans). Un rappel est nécessaire 12 à 24 mois plus tard.
- Possibilité d'un schéma vaccinal accéléré (J0 et J7) chez l'adulte de 18 à 65 ans.
- Des données épidémiologiques suggèrent la nécessité d'une 2<sup>ème</sup> dose de rappel chez les adultes (18-65 ans) 10 ans plus tard en cas de nouvelle exposition au risque infectieux

#### 4.7. Vaccination contre l'encéphalite à tiques

Les régions endémiques sont l'Europe de l'Est, le Nord de la Chine ou du Japon et la Sibérie. La vaccination est recommandée pour les voyageurs effectuant un séjour prolongé en zone rurale ou en forêt dans ces régions endémiques. Cependant, l'activité des tiques est saisonnière : du printemps à l'automne, il n'est donc pas nécessaire de vacciner si le voyageur part en montagne à plus de 1 500 m d'altitude.

Il y a deux vaccins entiers inactivés disponibles en France :

##### Schéma classique :

- TICOVAC ® commercialisé par Pfizer : 3 injections IM (Intra-Musculaire) à M0(M= mois), entre M1 et M3, puis entre M5 et M12. Présentation pédiatrique utilisable chez les enfants âgés de 1 à 16 ans.
- ENCEPUR ® (à partir de 12 ans) commercialisé par GSK : 3 injections à M0, entre M1 et M3, puis entre M9 et M12. Le 1<sup>er</sup> rappel est à faire dans les 5 ans

suivant la 3<sup>ème</sup> dose (3 ans pour les voyageurs âgés de plus de 60 ans).

Schéma accéléré (si immunisation nécessaire dans le cas d'un voyage imminent par exemple) :

- TICOVAC® : 2 injections à J0 et J15 (3<sup>ème</sup> dose 5 à 12 mois après la 2<sup>ème</sup> ; peut être réalisée après le retour)
- ENCEPUR® : 3 injections à J0, J7 et J21, 1<sup>er</sup> rappel 12 à 18 mois après la primo-vaccination (peut être réalisé après le retour).

#### 4.8. Vaccination contre la grippe saisonnière

La grippe est une infection respiratoire aiguë causée par le virus influenza. Le virus se transmet de personne à personne par voie respiratoire, par l'intermédiaire de particules de salive et surtout d'aérosols émis lors de la toux ou des éternuements.

La vaccination est recommandée en France et dans la majorité des pays d'Europe quel que soit le trimestre de la grossesse. En effet, il y a un risque majoré d'hospitalisation des femmes enceintes pour des complications respiratoires ou cardiovasculaires de la grippe surtout au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre. De plus, beaucoup d'études ont montré que la vaccination des mères au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre protège efficacement de la grippe le nouveau-né jusqu'à 6 mois. (16)

En France, il existe deux types de vaccins grippaux inactivés sur œuf embryonné de poule :

- A virus fragmentés : VaxigripTetra ® commercialisé par Sanofi Pasteur
- A sous-unités à antigènes de surface : Influvac Tetra ® commercialisé par Mylan

Il existe aussi un autre type de vaccin inactivé à antigène de surface : c'est un vaccin obtenu à partir de virus multipliés sur culture de rein de chien, c'est le Flucelvac Tetra ® commercialisé par Seqirus. Ce vaccin ne contient pas de traces de protéines d'œuf ou d'antibiotique, il peut donc être utilisé chez les personnes allergiques à ces produits à partir de l'âge de 9 ans.

Les schémas vaccinaux sont les suivants :

- VaxigripTetra :
  - 6 mois à 36 mois : 0,5 mL, 1 ou 2 doses à un mois d'intervalle (2 s'il s'agit d'une primovaccination), 1 dose en rappel annuel
  - 3 ans à 8 ans : 0,5 mL, 1 ou 2 doses à un mois d'intervalle (2 s'il s'agit

d'une primovaccination), 1 dose en rappel annuel

- A partir de 9 ans : 0,5 mL ,1 dose ;
- InfluvacTetra : ce vaccin est autorisé à partir de l'âge de 3 ans
  - A partir de 3 ans : 0,5 mL, 1 ou 2 doses à un mois d'intervalle (2 s'il s'agit d'une primovaccination)
  - A partir de 9 ans : 0,5 mL, 1 dose
- Flucelvac Tetra : ce vaccin est autorisé à partir de l'âge de 9 ans : 1 dose de 0,5 mL. Il est recommandé chez les personnes ayant des antécédents d'allergie de type anaphylactique aux protéines de l'œuf et aux aminosides. (17)

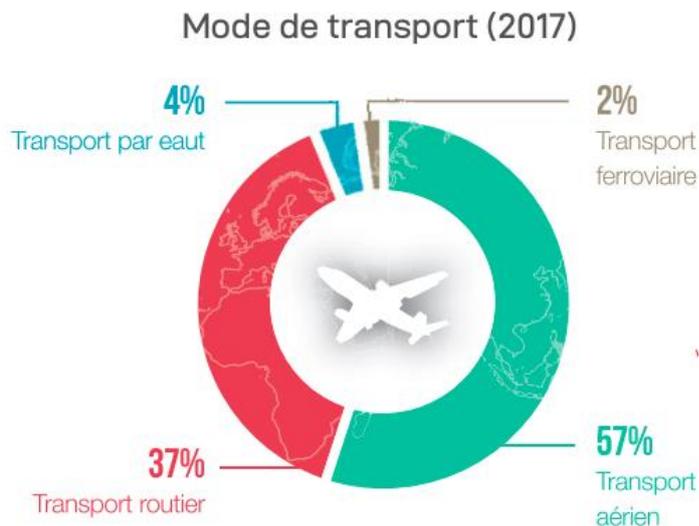
Attention, si un voyage est prévu dans l'hémisphère Sud, il faut se faire vacciner par un vaccin adapté à l'hémisphère Sud. En effet, chaque année, la composition du vaccin contre la grippe est actualisée en fonction des souches qui ont circulé majoritairement durant l'hiver précédent et qui sont donc plus susceptibles d'être présentes lors de l'hiver suivant. Les vaccins disponibles sur le plan international contiennent trois souches de virus inactivé et leur composition est donc revue tous les 6 mois. Cette dernière peut être différente entre les deux hémisphères. Pour les personnes à risque qui changent d'hémisphère, il est donc important de se faire vacciner deux semaines avant de le départ. Le vaccin adapté à l'hémisphère Sud est disponible d'avril à septembre en suivant une procédure d'importation sur autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative. Il faut ainsi faire une fiche de demande d'ATU nominative sur le site de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). (18)

TYPE DE VACCIN	MALADIE	RECOMMANDÉ	INUTILE	DECONSEILLÉ
VIVANTS ATTENUÉS	Fièvre jaune			+
	ROR			+
TUES INACTIVES OU	Choléra		+	
	Coqueluche			+
	Grippe	+		
	Hépatites A et B	+		
	Encéphalite à tiques	+		
	Encéphalite japonaise		+	
	Rage		+	
POLYSACCHARIDES CAPSULAIRES	Méningite A+C+Y+W135	+		
	Pneumococci e		+	
	Typhoïde	+		
ANATOXINES	Diphtérie, tétanos, poliomyélite	+		

Tableau 1:Récapitulatif des principaux types de vaccin et leurs recommandations d'administration chez la femme enceinte(19)

### 5. Les différents moyens de transport

Les moyens de transports les plus utilisés d'après l'Organisation mondiale du tourisme sont les suivants :



Source : Organisation mondiale du tourisme (OMT) ©

Figure 3 : Moyens de transports les plus utilisés (20)

## 5.1. L'avion

Parmi ces différents moyens de transports, l'avion expose à un risque plus important chez la femme enceinte. Le voyage en avion est possible en cas de grossesse non pathologique jusqu'à la 36<sup>ème</sup> semaine de grossesse sans risque d'hypoxie fœtale. Cependant, il faut toujours se renseigner avant le départ, car la réglementation interne varie selon les compagnies d'aviation, elle peut être parfois plus restrictive sur les vols internationaux.

Une étude récente menée sur 992 femmes en post-partum a mis en évidence un risque significatif de prématurité chez les femmes ayant effectué un voyage aérien entre la 34<sup>ème</sup> et la 37<sup>ème</sup> semaine de gestation par rapport à un groupe témoin n'ayant pas voyagé en avion (36,1 semaines vs 39,2). (21)

Il est donc fortement déconseillé de voyager en avion à partir de la 34<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. Il faudra alors se munir d'un certificat médical datant l'âge de la grossesse en s'assurant que les 36 semaines de grossesse ne seront pas dépassées durant le vol retour et se renseigner auprès de la compagnie d'aviation sur leurs règlements. Cependant, il est tout à fait possible de voyager en avion durant les deux premiers trimestres de la grossesse.

Ensuite, au niveau maternel, la prévention des phlébites doit être plus renforcée chez la femme enceinte voyageuse. (22)

En effet, les accidents thromboemboliques sont 5 à 10 fois plus fréquents chez les femmes enceintes que dans la population générale. Cela s'explique par plusieurs raisons :

- Il y a une dilatation veineuse sous l'effet de la progestérone ;
- Il peut y avoir une gêne au retour veineux par compression du système cave ;
- Hypercoagulabilité physiologique qui est majorée par la position assise prolongée

De plus, le risque de thrombose est plus élevé chez les personnes présentant des facteurs de risque préexistants, tels qu'un antécédent de thromboembolie veineuse, une thrombophilie héréditaire, l'obésité ou une intervention chirurgicale récente.

Ce risque est présent quel que soit le moyen de transport, en voiture ou en train dès

que l'état d'immobilité dure plus de 6 heures. Or, l'avion reste le moyen de transport le plus à risque. En effet, voyager en classe économique entraîne une position inconfortable pendant une longue durée qui peut provoquer une stase veineuse et une diminution du flux sanguin. De plus, avec la montée en altitude, on observe une hypoxie et un hypobarisme auxquels s'ajoute un taux d'humidité très bas aux alentours de 15% dans les cabines. Tous ces facteurs associés rendent le voyage en avion plus à risque, en particulier chez les femmes pour lesquelles il y a un facteur de risque préexistant.

Au cours du vol, on conseille donc de marcher le plus possible dans les allées, de faire des mouvements de flexion-extension des chevilles et de boire de l'eau en quantité suffisante (au moins 1.5L). La prescription de collant ou bas de contention de classe II est également possible.

Cependant pour des vols long-courriers (plus de 4h), et chez les femmes présentant des facteurs de risque supplémentaire de thrombose, une prophylaxie par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) aux doses recommandées doit être envisagée le jour du voyage et plusieurs jours après. (23)

Les HBPM sont administrées par voie sous-cutanée, il en existe plusieurs :

- Enoxaparine LOVENOX®
- Daltéparine FRAGMINE ®
- Nadroparine FRAXIPARINE ®
- Tinzaparine INNOHEP ®.

La durée appropriée d'une telle thrombophylaxie sera déterminée par le médecin en fonction du risque de la patiente.

Il faut savoir également que la prise d'aspirine n'a pas sa place dans la prévention primaire de thrombose veineuse.

Par ailleurs, au niveau fœtal, il peut y avoir un risque théorique d'hypoxie. Dans une cabine pressurisée, la pression en oxygène est maintenue au même niveau qu'à 2500 mètres d'altitude. Ainsi, dans ces conditions et chez une femme enceinte en bonne santé, la baisse de la pression en oxygène atmosphérique, et donc maternelle, sera compensée par une meilleure affinité pour l'oxygène de l'hémoglobine fœtale par rapport à celle de sa mère. C'est le déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de l'hémoglobine fœtale par rapport à l'hémoglobine adulte. Le fœtus est ainsi protégé d'une désaturation grâce à l'hémoglobine fœtale.

Cependant, dans certaines situations pathologiques :

- Pathologies maternelles : anémie < 8g/dL, hémoglinopathie, pathologie respiratoire hypoxémiante,
- Ou un dysfonctionnement placentaire,

La compensation est insuffisante et le risque hypoxique pour le fœtus est réel, contre-indiquant ce moyen de transport. (4)

## 5.2. Le bateau et la voiture

Lors d'un transport en bateau, il est nécessaire que la femme enceinte prévienne le personnel de bord et se renseigne sur le personnel médical à bord (présence de médecins, équipements spécialisés). En effet, le voyage en bateau n'est pas sans risque : mal de mer, épidémies (grippe, diarrhées) et selon les destinations, l'évacuation n'est pas toujours possible.

Enfin, lors d'un transport en voiture, le port de la ceinture est recommandé pour la femme enceinte comme pour toute autre personne. La pression exercée par la ceinture sur le fœtus en cas d'accident est sans conséquence grave. Il faut aussi conseiller des pauses de 10 minutes toutes les 2 heures afin que les femmes enceintes puissent se promener, mobiliser leurs jambes et augmenter le retour veineux. (2)

## 6. Conseils vis-à-vis des activités physiques/du soleil

Il faut savoir que le séjour en haute altitude va exposer aux mêmes complications que le voyage en avion concernant l'oxygénation fœtale. On recommande alors aux femmes enceintes d'éviter les altitudes supérieures à 3600 mètres voire 2500 mètres en fin de grossesse ou en cas de grossesse pathologique.

La plongée sous-marine sera contre-indiquée en raison du risque d'accidents de décompression fœtaux.

Le ski nautique, le surf et le kitesurf seront déconseillés car ils peuvent provoquer des chutes par manque d'équilibre et projeter violemment de l'eau dans les voies génitales de la femme enceinte, ce qui peut provoquer un traumatisme pour le fœtus, le col utérin et le vagin. (24)

En ce qui concerne l'exposition au soleil, une protection solaire est fortement recommandée, pour prévenir le chloasma (« masque de grossesse »). C'est une complication spécifique de l'exposition solaire chez la femme enceinte qui est liée à l'hyperfonctionnement des mélanocytes engendré par la double stimulation hormonale et les ultra-violets. Cela entraîne une hyperpigmentation ocre brune non prurigineuse du visage. (25)

#### 7. Être attentive aux signes d'alertes

La femme enceinte voyageuse doit être attentive aux signes d'alertes nécessitant une consultation d'urgence :

- Saignements gynécologiques
- Douleurs abdominales
- Contractions utérines rapprochées
- Écoulement de liquide clair
- Céphalées
- Vision floue
- Œdèmes importants
- Fièvre > 38°C (4)



## 2ème partie : Les maladies vectorielles chez la femme enceinte en voyage

Les maladies à transmission vectorielle sont causées par des arthropodes suceurs ou piqueurs, se nourrissant de sang. Ce sont essentiellement des insectes ou des acariens hématophages, plus précisément des moustiques, phlébotomes, poux, punaises ou encore des tiques. Les agents infectieux sont transmis par des vecteurs qui leur sont spécifiques.

Ils transmettent des maladies parasitaires, bactériennes ou virale. (26)

On distingue :

- Des moustiques qui piquent plutôt la nuit, appartenant aux genres *Anopheles* et *Culex* et qui peuvent transmettre les agents du paludisme ou encore des arbovirus tels que le virus responsable de l'encéphalite japonaise,
- Des moustiques qui piquent plutôt le jour, appartenant aux genres *Aedes* qui eux peuvent transmettre des arbovirus comme les virus responsables de la fièvre jaune, de la Dengue, du Chikungunya ou le virus Zika. (27)

## 1. Le paludisme

### 1.1. Description

Le paludisme, aussi appelé *malaria*, est une parasitose principalement tropicale à transmission vectorielle due à des protistes du genre *Plasmodium*. Le paludisme est transmis à l'Homme par la piqûre d'un moustique femelle du genre *Anopheles* au moment de son repas sanguin. La transmission de *Plasmodium* d'un homme à un autre ne se fait que par l'intermédiaire du moustique. Seule la femelle, hématophage, transmet la maladie. Elle pique principalement le soir, à partir du coucher du soleil avec un maximum d'activité entre 23h et 6h.



**Fig. 5.1.** Femelle du genre *Anopheles* se gorgeant (*An. dirus*).

*Figure 4 : Femelle du genre Anopheles se gorgeant (28)*

Les manifestations cliniques du paludisme sont très diverses. La maladie débute par une fièvre 8 à 30 jours après l'infection, qui peut s'accompagner de maux de tête, de douleurs musculaires, d'un affaiblissement, de vomissements, de diarrhées ou de toux. Des cycles typiques alternant fièvre, tremblements avec sueurs froides et transpiration intenses peuvent survenir, c'est alors « l'accès palustre simple ». L'apparition de ces cycles dépend de l'espèce de parasite en cause, du laps de temps nécessaire à leur multiplication dans les hématies et de l'éclatement de celles-ci, qui conduit également à l'anémie.

Parfois, les globules rouges infectés peuvent obstruer les vaisseaux sanguins qui irriguent le cerveau, c'est le neuropaludisme (ou « accès palustre pernicleux », fréquemment mortel. (29)

Les signes de gravité nécessitant une hospitalisation sont les suivants :

- Troubles neurologiques : obnubilation, confusion, convulsion voire coma
- Défaillance respiratoire
- Défaillance cardiocirculatoire : pression artérielle systolique < 80mmHg

- Parasitémie > 4% (correspond à la présence de parasites dans le sang)
- Anémie profonde : hémoglobine < 7g/dL
- Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/L
- Hypoglycémie
- Hyperlactatémie (production excessive de lactate) et/ou acidose
- Insuffisance rénale (30)

Chez la femme enceinte voyageuse, le paludisme peut entraîner des manifestations aiguës et graves avec notamment des risques de mortinaissance (le bébé meurt après 20 semaines de gestation mais avant l'accouchement) ou de fausse couche (la mort fœtale survient avant 20 semaines) et de survenue d'un accès palustre grave pour la mère. Nous verrons aussi qu'il y a un risque de transmission materno-fœtale ainsi que des plus petits poids à la naissance des enfants impaludés.

La prévention individuelle repose sur des moyens mécaniques, répulsifs cutanés, moustiquaires et vêtements longs imprégnés d'insecticides et la chimioprophylaxie. La prévention personnelle anti-vectorielle reste la base de la prévention du paludisme. Dans les zones à faible risque et pour un séjour de courte durée (moins de 8 jours), la prévention anti-vectorielle peut être suffisante si elle est scrupuleusement respectée. Cependant, dans les zones à risque modéré ou élevé de transmission du paludisme, la chimioprophylaxie est une mesure additionnelle et synergique qui doit être adaptée individuellement selon le type de voyage et ses conditions.

Aucun vaccin avec une bonne efficacité n'est actuellement disponible pour prévenir l'infection chez le voyageur.

Toutefois, le respect de ces recommandations ne garantit pas une protection absolue, c'est pour cela que toute fièvre survenant dans les 2 mois suivant le retour de zone d'endémie palustre, peu importe les symptômes associés, doit être considérée comme pouvant être d'origine palustre : une consultation en urgence est donc nécessaire. (31)

## 1.2. Épidémiologie

Le paludisme touche une centaine de pays dans le monde, en particulier, les zones tropicales défavorisées d'Afrique, d'Asie et d'Amérique Latine (Cf Figure 5). En effet, les zones chaudes et humides sont propices au développement des moustiques.

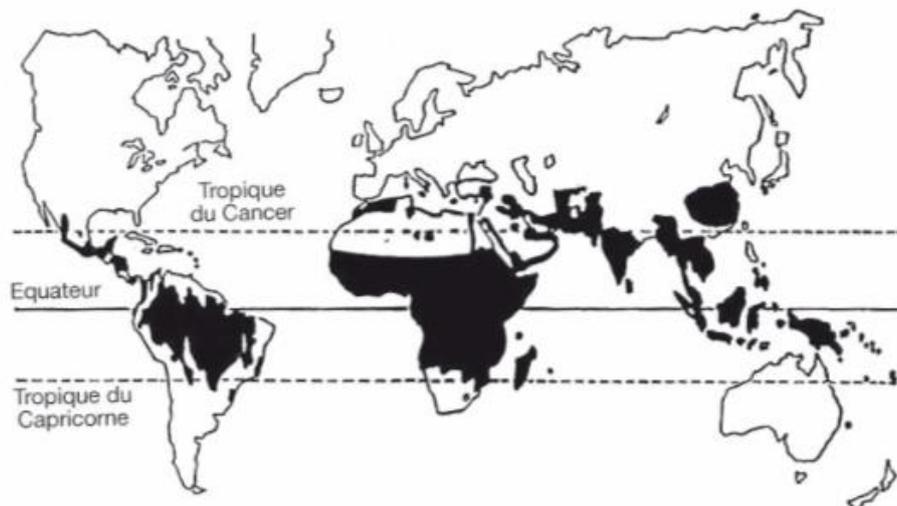


Figure 5 : Répartition géographique du paludisme

Au niveau mondial, le nombre de cas de paludisme est estimé à 228 millions en 2018. La plupart des cas (93%) ont été enregistrés dans la région Afrique. Dix-neuf pays d'Afrique subsaharienne et l'Inde ont concentré quasiment 85% du nombre total de cas de paludisme dans le monde. Six pays ont enregistré plus de la moitié des cas : le Nigeria (25%), la République démocratique du Congo (12%), l'Ouganda (5%), ainsi que la Côte d'Ivoire, le Mozambique et le Niger (4% chacun).

Concernant le nombre de décès dus au paludisme au niveau mondial, il est estimé à 405 000 en 2018. Durant cette année, près de 85% des décès dus au paludisme dans le monde ont été concentré dans 20 pays de la région Afrique et l'Inde. Le Nigeria représente à lui seul 24% des décès, la République démocratique du Congo 11%, la République-Unie de Tanzanie (5%) ainsi que l'Angola, le Mozambique et le Niger représentent 4% chacun. (31)

La France connaît des cas de paludisme dits d'importation, c'est-à-dire contractés en zone d'endémie mais diagnostiqués et soignés en France métropolitaine après le retour. Le nombre de cas a été estimé à environ 5 570 en 2019.

L'agent pathogène du paludisme appartient au genre *Plasmodium* qui paralyse les érythrocytes. Il existe de nombreuses espèces de *Plasmodium* (environ 140) touchant plusieurs espèces animales. Cinq sont retrouvées en pathologies humaines : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. Ces cinq espèces se différencient par des critères biologiques et cliniques, par leur répartition géographique liée aux exigences des anophèles vecteurs et par leur capacité à développer des

résistances aux antipaludiques. *P. knowlesi* est connue depuis peu chez l'Homme et sa physiopathologie est encore peu étudiée, il y a peu de cas chez l'Homme.

Il faut savoir différencier *P. falciparum* des quatre autres espèces car c'est l'espèce la plus répandue à travers le monde, elle développe des résistances aux antipaludiques et est responsable de la majorité des formes cliniques graves. C'est la seule espèce mortelle infectant l'Homme.

*P. falciparum* est transmis toute l'année dans les régions équatoriales alors qu'il ne survient qu'en périodes chaudes et humides dans les régions subtropicales.

*P. falciparum* ainsi que *P. vivax* dans une moindre mesure, sont les seules espèces ayant un impact réel sur la grossesse.

<b>Espèce</b>	<b>Répartition géographique</b>	<b>Incubation</b>	<b>Rythme de la fièvre</b>	<b>Formes cliniques</b>
<b><i>P. falciparum</i></b>	Tous les continents	7 à 12 jours	Continue si primo-accès 48h si rechute	Accès pernicieux potentiels avec risque de décès
<b><i>P. vivax</i></b>	Asie, Amérique du Sud, Afrique de l'Est	10j à 2 mois Reviviscence (cf définitions sous le tableau) jusqu'à 4 ans	48h	Quelques accès graves
<b><i>P. ovale</i></b>	Afrique de l'Ouest et Centrale	10j à 2 mois Reviviscence jusqu'à 5 ans	48h	
<b><i>P. malariae</i></b>	Tous les continents sporadiques	15j à 21j Recrudescences très tardives (jusqu'à 20 jours après le retour de la zone d'endémie)	72h	Atteinte rénale
<b><i>P. knowlesi</i></b>	Asie du Sud-Est	1 semaine	24h	Risque d'accès graves et de décès

Tableau 2 : Récapitulatif de l'épidémiologie du paludisme (20)

Cas de rechute/reviviscence = cas de paludisme attribué à l'activation d'hypnozoïtes de *P. vivax* ou *P. ovale* acquis antérieurement.

Cas de recrudescence = cas de paludisme attribué à la répartition d'une parasitémie asexuée à la suite d'un traitement antipaludique, en raison d'une élimination incomplète des parasites asexués avec le(s) même(s) génotype(s) ayant causé l'affection initiale. Un cas de recrudescence doit être distingué d'une réinfection et d'une rechute dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*. (33)

### 1.3. Cycle des *Plasmodium* spp.

Le cycle se déroule successivement chez l'Homme (phase asexuée chez l'hôte intermédiaire) et chez l'anophèle (phase sexuée chez l'hôte définitif).

Chez l'Homme, le cycle se divise en deux phases :

- La phase hépatique, ou pré-érythrocytaire, qui est la phase asymptomatique ;
- La phase sanguine, ou érythrocytaire qui est la phase clinique de la maladie.

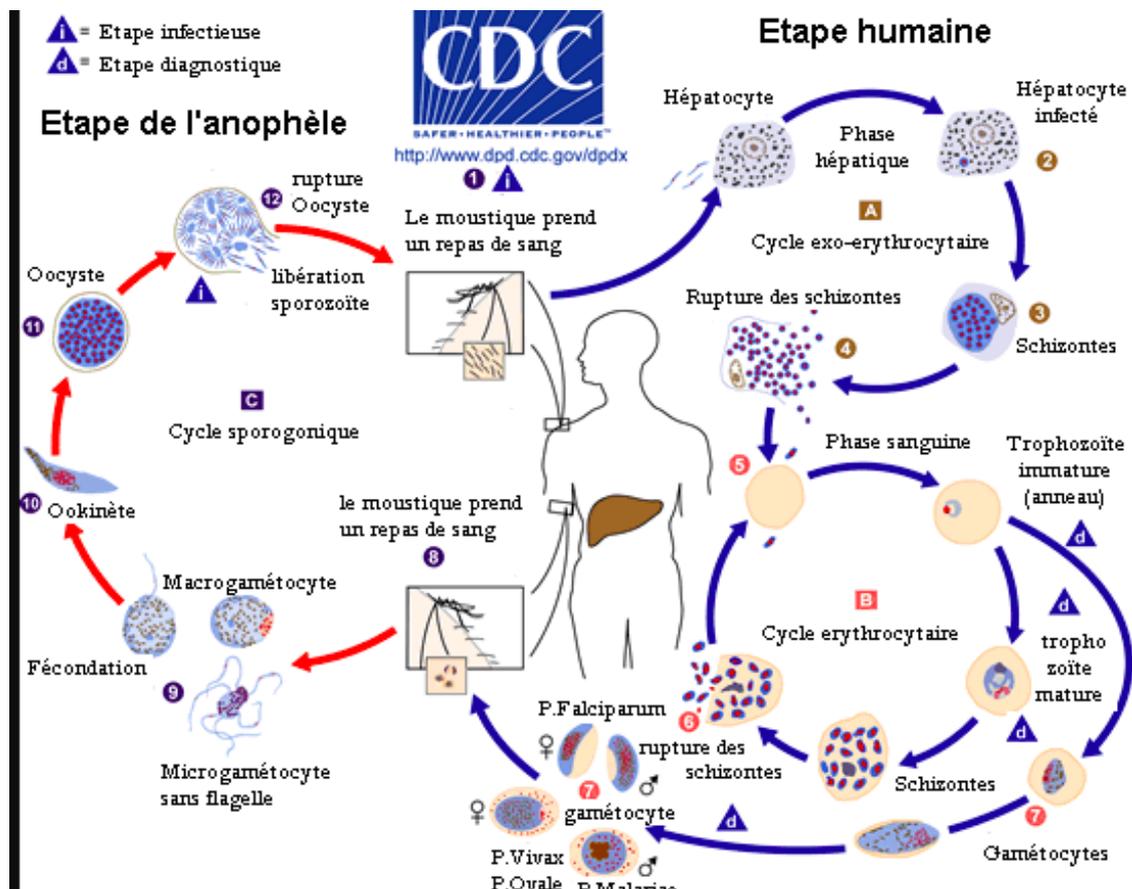


Figure 6 : Cycle du paludisme (34)

L'anophèle femelle injecte à l'Homme le parasite sous forme de « sporozoïtes » lors de la piqûre. En effet, les sporozoïtes se trouvent dans les glandes salivaires du moustique qui injecte de la salive préalablement à la prise du repas sanguin. La salive contient des molécules anti-coagulantes. Les sporozoïtes migrent rapidement *via* la circulation sanguine, vers le foie. (A) Ils pénètrent ensuite dans les cellules hépatiques et prennent alors le nom de « trophozoïtes ». Dans l'hépatocyte, ils se divisent très activement pour donner naissance, en quelques jours, à des dizaines de milliers de nouveaux parasites appelés les « mérozoïtes ». La cellule hépatique éclate en libérant ces parasites dans le sang, qui pénètrent alors à l'intérieur des globules rouges et s'y multiplient. (B)

Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, certains trophozoïtes intrahépatiques restent quiescents (« hypnozoïtes ») et sont alors responsables d'une schizogonie hépatique retardée entraînant la libération dans le sang des mérozoïtes plusieurs semaines à plusieurs mois après la piqûre du moustique ; cela explique les reviviscences tardives observées avec ces deux espèces.

Très rapidement, les mérozoïtes pénètrent dans les globules rouges et s'y multiplient : cela conduit à la destruction des hématies. Quand l'hématie se lyse, on observe la libération de nouveaux mérozoïtes. Dans le même temps, la lyse des hématies entraîne également la libération de la vacuole qui contient l'hème oxydé et le fer. Cet hème oxydé forme un pigment cristallisé (pigment malarique) aussi appelé hémozoïne, ce dernier est pyrogène. A chaque fois que l'on lyse les hématies, on jette donc les substances pyrogènes, c'est pour cela que la température monte. La lyse des hématies va donc déclencher la fièvre et l'anémie. Ces nouveaux mérozoïtes pénètrent dans de nouveaux globules rouges et débute alors un nouveau cycle de réplication. Cette partie du cycle correspond à la phase clinique, le sujet devient fébrile, c'est l'accès palustre simple.

Après quelques cycles de réplication des mérozoïtes, des parasites mâles et femelles, les gamétocytes, sont formés à l'intérieur de globules rouges qui se localisent plutôt dans le sang périphérique.

Enfin, lorsqu'un moustique pique une personne infectée, il ingère ces gamétocytes qui se transforment ensuite en gamètes mâles et femelles fusionnant en un œuf libre (ou zygote, résultat de la reproduction sexuée du parasite), mobile, appelé ookinète. Ce dernier quitte la lumière du tube digestif du moustique puis se transforme en oocyste.

(C) Les cellules parasitaires se multiplient à l'intérieur de cet oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. Ces sporozoïtes sont les formes infectantes, prêtes à être inoculées avec la salive du moustique lors d'un prochain repas sanguin pris sur un autre hôte. (30)

En résumé, trois étapes se succèdent dans :

- Le moustique : le développement se passe dans son estomac avec la formation d'un zygote puis un oocyste contenant des sporozoïtes. Ces derniers migrent jusqu'aux glandes salivaires. Le moustique pique et injecte les sporozoïtes à l'Homme.
- Le foie humain : multiplication des mérozoïtes dans les hépatocytes
- Le sang humain : les mérozoïtes se développent dans les hématies et de temps en temps, une forme jeune peut initier la reproduction sexuée du parasite. Les gamétocytes mâles et femelles sont alors absorbés par le moustique, se développent ensuite en gamètes dans l'estomac. Après la reproduction sexuée, des sporozoïtes se forment et migrent dans les glandes salivaires.

#### 1.4. Traitements anti-paludiques

##### 1.4.1. Traitements préventifs : chimioprophylaxie chez la femme enceinte

La mise en place d'une chimioprophylaxie repose sur une analyse des caractéristiques du voyage et du profil du voyageur. Le risque de transmission du paludisme au cours d'un voyage en zone tropicale varie en fonction :

- Du continent et des zones visitées : il faut analyser le plus précisément le trajet du voyageur car il peut être exposé de façon intermittente ;
- De la saison : le risque est plus élevé lors de la saison des pluies et dans les 6 semaines qui suivent ;
- De l'altitude : le paludisme ne se transmet pas au-dessus de 1 500 mètres d'altitude en Afrique et de 2 500 mètres d'altitude en Asie ou en Amérique ;
- De la durée du séjour ;
- De la nature urbaine ou rurale et des conditions de l'hébergement : il n'y a généralement pas de transmission du paludisme dans les grandes villes

Il faut savoir que, quel que soit le niveau de transmission du paludisme, la femme enceinte est considérée à risque de paludisme grave.

Le médecin peut être amené à déconseiller certains voyages à une femme enceinte en fonction du niveau d'exposition, de l'état de santé de la future maman ou de la contre-indication de certaines molécules antipaludiques chez la femme enceinte.

Il existe 4 molécules utilisées dans la chimioprophylaxie du paludisme :

- **Association atovaquone (250 mg) – proguanil (100mg)** (MALARONE ®) :

C'est le traitement recommandé en première intention avec la doxycycline (voir ci-dessous).

Cette association peut être prescrite chez la femme enceinte en cas de séjour inévitable dans les zones où cette association est recommandée. Le suivi de grossesse exposée à cette association est insuffisant aujourd'hui pour exclure formellement tout risque malformatif ou foetotoxique.

La prise du traitement doit être faite au cours d'un repas, à heure fixe. Le traitement est à débiter 24h avant l'arrivée en zone à risque, doit être poursuivi pendant le séjour et une semaine après le retour.

- **Doxycycline** (monhydrate de doxycycline DOXYPALU ® comprimés de 50 ou 100 mg, GRANUDOXY ® comprimés sécables de 100 mg ; hyclate de doxycycline DOXY GÉ ® comprimés de 50 ou 100 mg) :

La doxycycline est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse et contre-indiquée à partir du deuxième trimestre car elle expose l'enfant à naître à un risque de coloration des dents de lait. De plus, il y a un risque de photosensibilisation si les précautions d'emploi ne sont pas respectées : protection solaire adaptée et prise le soir.

La première prise est à débiter la veille du départ et à poursuivre quatre semaines après le retour de la zone à risque.

- **Méfloquine** (LARIAM ® 250 mg) :

Elle a une efficacité comparable à celles de l'atovaquone-proguanil et de la doxycycline mais elle induit de nombreux effets indésirables graves. En effet, la méfloquine peut entraîner des troubles psychiques tels que : anxiété, paranoïa, dépression, hallucinations, psychoses, idées suicidaires, etc. La survenue d'un de ces symptômes

lors de la prise de ce médicament impose l'arrêt du traitement accompagné d'une consultation médicale rapide.

Il faut informer le voyageur de la survenue possible de ces effets indésirables. Pour limiter ces effets, la méfloquine est contre-indiquée en traitement prophylactique, chez les patients présentant une dépression active, un antécédent de dépression, une anxiété généralisée, une psychose, des idées suicidaires et un comportement de mise en danger de soi-même. La méfloquine n'est donc envisagée dans la chimioprophylaxie du paludisme que si le bénéfice est jugé supérieur au risque par le médecin. Une carte d'information et de surveillance des effets indésirables est disponible à l'intérieur du conditionnement du médicament ; le pharmacien doit la présenter au patient lors de la délivrance du médicament.

La méfloquine peut être prescrite chez la femme enceinte en cas de séjour inévitable dans les zones où cette molécule est recommandée. L'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a relevé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier dû à ce médicament administré en prophylaxie.

Ce traitement doit être pris une fois par semaine à jour fixe, avec de la nourriture. Afin de s'assurer de la tolérance de la méfloquine, la première prise a lieu 10 jours avant le départ et la deuxième prise 3 jours avant. La dernière prise aura lieu 4 semaines après le retour de la zone impaludée.

(35)

- **Chloroquine** (NIVAQUINE ® 100 mg et NIVAQUINE ® sirop 25 mg/5mL) :

D'après le BEH 2021 (Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire), la chloroquine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte en raison de son potentiel génotoxique.

En effet, des études expérimentales chez le singe et la souris ont montré que la chloroquine pouvait s'accumuler dans les yeux, les oreilles et les surrénales. Chez le rat, des malformations oculaires ont été rapportées à des doses très élevées (>250 mg/kg). (36)

Les études montrent que, lorsque la chloroquine est administrée en début ou en fin de grossesse, elle s'accumule dans les yeux et les oreilles.

De plus, une étude effectuée sur des rats mâles, après 30 jours de traitement à 5mg/jour par voie orale a montré des modifications des paramètres spermatiques et une diminution de testostérone, du poids des testicules, de l'épididyme, des vésicules

séminales et de la prostate. (37)

Une contraception est donc nécessaire chez les hommes et femmes en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après son arrêt.

La chloroquine est à prendre le jour du départ, pendant le séjour et pendant 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme. (38)

Cependant la chloroquine sera utilisée uniquement dans les zones où elle n'est pas résistante, c'est-à-dire dans la zone Amérique tropicale/Caraïbes.

Quel que soit la molécule choisie, une prescription médicale est obligatoire pour s'en procurer. Il est recommandé de prévoir des quantités suffisantes pour couvrir toute la durée du séjour en zone à risque car l'achat de médicament sur place ou par internet n'est pas recommandé. En effet, il y a un risque de contrefaçon de médicaments. Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), ces faux médicaments sont généralement fabriqués par des personnes ne possédant pas les qualifications requises et peuvent contenir une dose trop faible ou trop élevée de principes actifs, voire des composés toxiques. (39)

Enfin, dans les zones de forte transmission du paludisme, notamment l'Afrique subsaharienne, l'OMS recommande un schéma de chimioprévention particulier qui est le traitement préventif intermittent. Ce schéma consiste en l'administration de doses curatives de sulfadoxine-pyriméthamine lors de chaque consultation prénatale, à partir du second trimestre de grossesse.

Cette stratégie s'adresse uniquement à des femmes résidant en permanence dans des zones fortement impaludées, et qui sont donc partiellement protégées par leur immunité. Ceci est destiné à protéger le fœtus et à éviter la naissance d'enfant de faible de poids. (27)

En conclusion, chez la femme enceinte voyageuse, il est préférable d'utiliser l'association atovaquone-proguanil en traitement préventif.

Molécules	Posologie et mode d'administration	Grossesse
Atovaquone (250 mg) – Proguanil (100mg) : <b>MALARONE</b> ®	1 cp / jour au cours d'un repas à heure fixe Débuter 24h avant l'arrivée en zone à risque et poursuivre le traitement jusqu'à 1 semaine après le retour de la zone à risque	Utilisation possible chez la femme enceinte en cas de séjour inévitable dans les zones où cette association est recommandée.
Doxycycline (monhydrate de doxycycline) <b>DOXYPALU</b> ® de 50 ou 100 mg)	1 cp / jour à prendre le soir Débuter la veille du départ et poursuivre 4 semaines après le retour de la zone à risque	Déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse et contre-indiquée à partir du deuxième trimestre car elle expose l'enfant à naître à un risque de coloration des dents de lait.
Méfloquine <b>LARIAM</b> ® 250 mg	1 cp / semaine à jour fixe Débuter 10 jours avant le départ et poursuivre 3 semaines après le retour de la zone à risque	Utilisation possible chez la femme enceinte en cas de séjour inévitable dans les zones où cette molécule est recommandée.  Ne pas utiliser chez des patientes présentant ou ayant déjà présenté un trouble psychiatrique.
Chloroquine <b>NIVAQUINE</b> ® 100 mg	1 cp / jour Débuter le jour du départ et poursuivre pendant 4 semaines après le retour de la zone à risque	Ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte en raison de son potentiel génotoxique.

Tableau 3 : Tableau récapitulatif de la chimioprophylaxie du paludisme chez la femme enceinte (d'après le CRAT et le BEH 2020)

#### 1.4.2. Traitement curatif

Chez la femme enceinte, l'hospitalisation doit être systématique une fois le diagnostic posé. Le choix et les modalités de traitements dépendent de l'espèce, de la présence de signes de gravité ou non, de l'existence d'une éventuelle contre-indication aux médicaments et de la présence de vomissements pouvant empêcher un traitement *per os*.

Il existe différents traitements possibles chez la femme enceinte :

- **La quinine QUINIMAX®**

C'est un alcaloïde extrait de l'écorce de quinquina aux propriétés schizonticides (capable de tuer les schizontes). Avec la quinine, des troubles oculaires et auditifs ont été observés chez des enfants dont la mère avait reçu de fortes doses de quinine. (40) La quinine reste tout de même, le traitement de première intention des formes non compliquées à *Plasmodium falciparum* au cours du premier trimestre de la grossesse à une posologie quotidienne de 25 mg/kg *per os* répartie en trois prises, pendant sept jours.

- **La méfloquine LARIAM®**

Le traitement curatif par méfloquine est prescrit aux patients présentant un paludisme non compliqué à *P.falciparum* seulement, lorsque la quinine est contre-indiquée. Sa posologie est de 25mg/kg *per os* sur une seule journée, divisée en deux prises de 15mg/kg puis de 10 mg/kg 12 heures plus tard.

- **Atoquavone-Proguanil MALARONE®**

L'association peut aussi être utilisée comme traitement curatif à la posologie de 1000 mg d'atovaquone et 400 mg de proguanil pendant trois jours. Les comprimés doivent être pris avec des aliments riches en graisses.

- **Artéméther-luméfantrine RIAMET®**

Elle est indiquée au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, dans le traitement des formes non compliquées de paludisme. Il est administré *per os* sa posologie chez l'adulte est de 80mg de luméfantrine associé à 480 mg d'artéméther deux fois par jour pendant trois jours.

- **La chloroquine**

D'après le BEH 2021 (Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire), la chloroquine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte en raison de son potentiel génotoxique.

La chloroquine est utilisée pour traiter les formes non compliquées de paludisme non causées par *Plasmodium falciparum*. En effet, l'espèce *P.falciparum* est résistante à la chloroquine dans de nombreuses zones géographiques.

- **Les dérivés de l'artémisinine**

Ils sont indiqués dans le traitement du paludisme non compliqué lorsqu'ils sont administrés par voie orale en association avec pipéraquine (EURARTESIM®) ou la luméfántrine (RIAMET®). Mais ils sont aussi utilisés dans le traitement du paludisme compliqué à *P.falciparum* sous forme injectable aux deuxième et troisième trimestre de la grossesse.

Le traitement de référence pour le paludisme sévère est donc parentéral, c'est l'artésunate utilisé en monothérapie : MALACEF®. Sa posologie est de 2,4 mg/kg pendant 7 jours, sauf le premier jour où la posologie doit être multipliée par trois. En pratique, on administre une dose de 2,4 mg/kg en IV lente à H0, H12 et H24, puis toutes les 24h jusqu'au relai *per os*. Le traitement IV est au minimum de 24H jusqu'à 7 jours selon la vitesse d'amélioration du patient. Le relai *per os* peut être EURATESIM®, RIAMET®, MALARONE® ou LARIAM®, il dure au moins 3 jours.

Le MALACEF® ne dispose pas d'AMM en France, il est en ATU (autorisation temporaire d'utilisation) nominative. L'ATU nominative est délivrée pour une durée limitée par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée à la mise en place d'un PUT (Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'information) par l'ANSM. (40)

En conclusion, pour traiter un paludisme à *Plasmodium falciparum* chez la femme enceinte, les modalités sont les suivantes :

- Paludisme non compliqué :
  - 1<sup>er</sup> trimestre : hospitalisation et quinine ou à défaut, l'atovaquone proguanil
  - A partir du 2<sup>ème</sup> trimestre : l'artéméter-luméfántrine doit être privilégié
- Paludisme grave : Artésunate IV

(41)

### 1.5. Risque de transmission transplacentaire

Le paludisme est la parasitose la plus fréquente avec un retentissement important sur la grossesse, cela peut entraîner des anémies, un neuropaludisme ou encore des avortements. Il peut y avoir également un retentissement sur le fœtus avec un faible poids de naissance ou un paludisme congénital.

200 000 nourrissons meurent chaque année du paludisme maternel contracté pendant la grossesse.

Le risque de paludisme congénital est plus fréquent chez la touriste que chez la femme autochtone ; en effet, le paludisme congénital touche 10% des naissances d'enfants de femmes atteintes de paludisme chez la touriste contre 0,5% chez la femme autochtone. En effet, une femme vivant en zone d'endémie développe une immunité résiduelle. (42)

Le paludisme et la grossesse sont deux situations qui vont s'aggraver mutuellement : le paludisme sera plus grave et plus fréquent au cours de la grossesse provoquant une importante morbidité et mortalité maternelle, foétale et périnatale.

Les conséquences du paludisme seront différentes selon le taux d'immunité du sujet. En effet, les stimulations antigéniques répétées dues aux piqûres de moustiques continues chez les femmes vivant en zone d'endémie entraînent un certain degré d'immunité appelé prémunition.

La grossesse retentit ainsi sur le paludisme mais ce dernier retentit aussi sur la grossesse.

Dans un premier temps, nous allons voir le retentissement de la grossesse sur le paludisme.

En effet, la grossesse étant un « stress » immunologique, provoque une chute de

l'immunité anti-palustre, cela peut alors démasquer un paludisme latent, ou encore favoriser la survenue des formes graves.

Le paludisme est la principale cause d'anémie au cours de la grossesse, elle apparaît vers la 20<sup>ème</sup> semaine. L'anémie est hémolytique, normocytaire et normochrome, encore elle est aggravée chez les femmes primipares (voir ci-dessous).

Les formes graves sont plus rares et semblent être plus fréquentes en fin de grossesse. Le neuropaludisme entraîne une mortalité maternelle élevée et une mort fœtale *in utero* dans la majorité des cas.

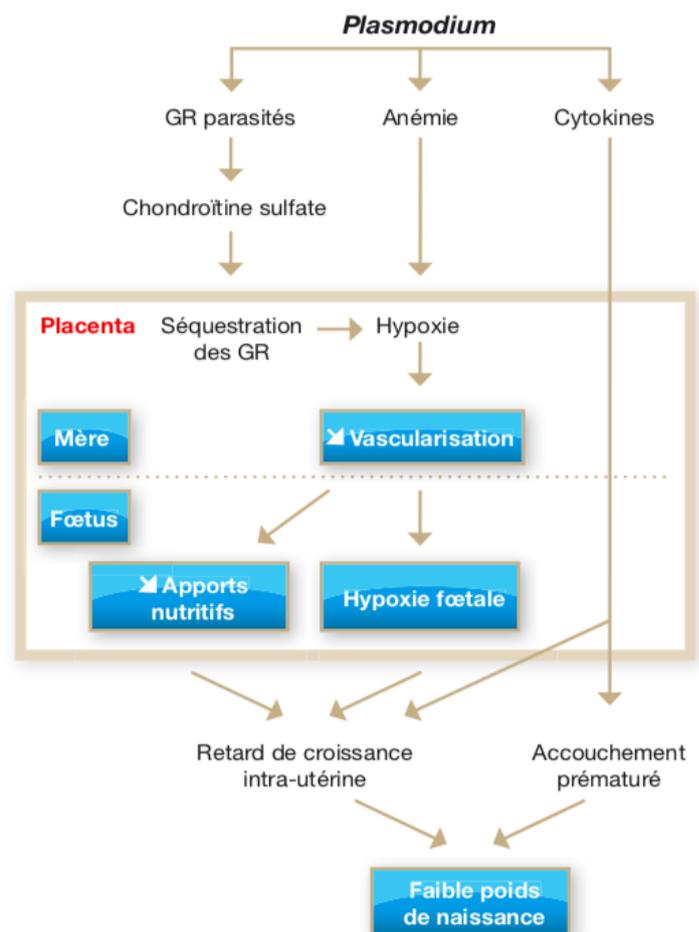
Ensuite, nous allons parler du retentissement du paludisme sur la grossesse. Le paludisme peut faire évoluer une grossesse normale en une grossesse pathologique. Dans les grossesses avancées, il existe une corrélation entre la parasitémie, la durée de la fièvre et le risque d'avortement

Le placenta est, en général, un important réservoir de parasites, même sans parasitémie détectable. Les placentas de mères atteintes de paludisme ont un poids plus faible que les placentas sains.

Une étude microscopique a montré un épaissement de la membrane basale du trophoblaste, une infiltration inflammatoire intervilleuse importante, une dégénérescence hyaline des villosités, des foyers de nécrose syncytiale et la présence très fréquente de pigment malarique dans les espaces intervilleux.

En temps normal, chez les patients atteints de paludisme, les hématies parasitées adhèrent aux récepteurs CD36 et ICAM-1 de l'endothélium vasculaire par l'expression membranaire d'une protéine synthétisée par le parasite : *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 (PfEMP1).

Cependant, chez la femme enceinte, les hématies infestées ont une capacité particulière de cytoadhérence à la couche de syncytio-trophoblastes du placenta par le récepteur chondroïtine sulfate A, ce qui diffère des récepteurs CD36 et ICAM-1 (chez une personne non enceinte). Cette cytoadhérence est due à la reconnaissance du récepteur chondroïtine sulfate par la protéine PfEMP1 exprimée à la membrane des globules rouges parasités. Cela provoque une séquestration des parasites dans le placenta. On aura alors une diminution de la circulation au niveau du placenta avec pour conséquence une diminution du passage transplacentaire des éléments nutritifs pour le fœtus et ainsi un ralentissement de la croissance fœtale.



niveau du placenta (42)

Figure 7 : Physiopathologie du paludisme au

A la différence d'une femme qui voyage, une femme vivant constamment en zone d'endémie a acquis une certaine immunité par la synthèse d'anticorps IgG dirigés contre les antigènes parasitaires « exprimés à la surface des hématies », notamment la protéine PfEMP1. Ces antigènes sont des molécules synthétisées par les parasites, exprimées à la surface des érythrocytes infectés.

Lors d'une première grossesse, les hématies parasitées s'agglutinent dans le placenta par la chondroïtine sulfate A et ne seront pas reconnues par les anticorps anti-PfEMP1, ce qui explique la susceptibilité accrue des femmes primipares au paludisme.

Cependant, lors des grossesses suivantes, des anticorps contre les parasites se lient à la chondroïtine sulfate apparaissent, ce qui va alors entraîner une certaine protection contre le paludisme. (43)

Par ailleurs, il a été montré que le sérum des femmes multipares provoquait une inhibition de l'adhérence des hématies parasitées à la chondroïtine sulfate, ce qui explique la diminution de la susceptibilité des femmes face au paludisme. Les anticorps responsables de cette inhibition sont les anticorps dirigés contre des antigènes parasitaires présents à la surface des érythrocytes infectés. En effet, il a été démontré que l'augmentation d'IgG spécifiques aux antigènes de surfaces mesurés par cytométrie en flux, étaient corrélés à l'inhibition de l'adhésion des érythrocytes infectés à la chondroïtine sulfate. (44)

Lorsque le terme approche chez la femme enceinte atteinte de paludisme, il y a un risque important de prématurité surtout chez les femmes primipares. En effet, les dystocies dynamiques (dysfonctionnement du moteur utérin et/ou anomalies de la dilatation utérine) sont fréquentes et certainement liées à une hypoxie utérine. Il faut alors surveiller de manière attentive et prévenir toute hémorragie de la délivrance ou du post-partum, qui pourrait être très mal tolérée chez une femme qui est déjà anémiée. (42)

Le paludisme de la maman a donc un retentissement sur le fœtus. Après avoir écarté le risque d'avortement ou d'accouchement prématuré, le fœtus naît avec un plus faible poids de naissance que le fœtus né de maman saine, associé à un risque de mortalité dans 6% des cas. Le paludisme est responsable de 15% des cas de faible poids à la naissance dans le monde. (40)

Tableau VI – Comparaison des poids moyens de naissance (en grammes) des enfants de femmes atteintes ou non de paludisme.			
Pays	Nombre de naissances	Poids moyen des nouveau-nés	
		parasités	sains
Côte-d'Ivoire	198	2 960	3 080
Ghana	50	2 855	3 033
Nigeria	440	2 778	3 076
Ouganda	570	2 805	3 068
Tanzanie	413	2 945	3 020

Tableau 4 : Comparaison des poids moyens de naissance (en gramme) des enfants de femmes enceintes atteintes ou non de paludisme (41)

Enfin, nous allons parler du paludisme congénital. Il faut savoir qu'un enfant né de mère infestée risque de développer plus tard un paludisme congénital. Le risque existe et est plus fréquent dans les zones où l'endémie est faible en raison d'une faible

immunisation maternelle. Le paludisme congénital survient quand les parasites du paludisme traversent le placenta pendant la grossesse ou l'accouchement. Il est défini par la présence de formes asexuées des parasites du paludisme dans le sang périphérique du nouveau-né pendant les sept premiers jours de sa vie.

On estime que la densité parasitaire reste quand même 300 à 1 000 fois plus faible chez le fœtus que chez la mère.

Le diagnostic est établi par goutte épaisse et frottis sanguin. Il est préférable d'associer les deux car le frottis sanguin est très spécifique mais peu sensible (il permet le diagnostic d'espèce en visualisant le parasite) alors que la goutte épaisse est très sensible mais peu spécifique. Le prélèvement est réalisé au talon du nouveau-né. (45) De plus, il n'y a pas de phase pré-érythrocytaire car il n'y a pas d'inoculation transcutanée par un moustique.

Il existe deux formes de paludisme congénital :

- Le paludisme congénital-infestation : il se caractérise par la présence isolée d'hématozaires dans le sang. C'est asymptomatique.
- Le paludisme congénital-maladie : c'est l'association d'une parasitémie persistante et de symptômes cliniques pathologiques au cours des sept premiers jours de vie.

Il faut différencier le paludisme congénital-maladie du paludisme néonatal qui est dû à une inoculation postnatale précoce (piqûre d'anophèle femelle infectée ou transfusion de sang parasité) et s'exprime principalement après le septième jour. (46)

Les signes cliniques du paludisme congénital peuvent apparaître plusieurs mois après la naissance : hépatosplénomégalie, ictère, pâleur et anémie hémolytique. Un retard de croissance pondérale est fréquemment retrouvé. Si le traitement est rapide, le pronostic est favorable.

Pour traiter le paludisme congénital, on utilise dès la naissance, soit la NIVAQUINE® en sirop (100mg/j pendant 2 jours puis 50 mg pendant trois jours puis 25 mg un jour sur deux pendant deux mois), soit la quinine (25mg/kg/j) en IV ou IM pendant trois jours. (42)

## 2. La fièvre jaune

### 2.1. Description

La fièvre jaune est une maladie virale, due à un arbovirus (ARBOVIRUS = Arthropod-BORrne VIRUS), c'est à-dire, un virus transmis par un insecte vecteur. C'est un virus à ARN enveloppé, de la famille des *Flaviviridae*. Il est aussi appelé virus *amaril* (amaril = substance produite par le bacillus ictéroïdes qui était supposée provoquer la fièvre jaune, dérivé de « amarillo » qui signifie jaune en espagnol). (47)

Le virus est alors transmis à l'Homme par la piqûre des moustiques appartenant aux genre *Aedes* et *Haemogogus*, s'étant préalablement nourri sur un singe (cycle sauvage ou sylvatique) ou un Homme contaminé. C'est donc un cycle moustique-singe-moustique qui est responsable de cette zoonose, auquel l'Homme peut occasionnellement s'ajouter en tant qu'hôte accidentel du cycle.

Le terme « jaune » fait référence à la jaunisse présentée par certains patients.

Les espèces appartenant au genre *Aedes*, principalement retrouvé en Afrique et au genre *Haemogogus*, principalement retrouvé en Amérique du Sud piquent majoritairement le jour.

Il y a une période d'incubation d'une semaine avant l'apparition des premiers symptômes. Ces derniers sont typiquement la fièvre, frissons, douleurs musculaires, maux de tête, anorexie, nausées et vomissements ; cela évoque alors une grippe. Les formes curables entraînent une immunité à vie.

Dans les formes graves, au bout de trois jours, une rémission passagère précède l'apparition d'un syndrome hémorragique avec vomissements de sang noir, une résurgence de la fièvre, une jaunisse qui donne son nom à la maladie, et des troubles rénaux. Cinquante à 80% des formes graves se terminent par une mort après une phase de délire, de convulsions et un coma.

L'un des moyens de protection repose sur la vaccination, laquelle est extrêmement efficace, une seule injection est recommandée et elle permet la protection à vie.(Cf partie 1, chapitre 4.1) (48)

La lutte anti-vectorielle, que nous développerons plus tard, permet également de prévenir l'infection. (Cf partie 2, chapitre 6)

## 2.2. Épidémiologie

La maladie est endémique en Afrique, en Amérique du Sud et en Amérique centrale. Selon les estimations de l’OMS, chaque année, il y a 200 000 cas de fièvre jaune et 30 000 décès dus à cette maladie dans le monde. De gravité variable, parfois mortelle, sa déclaration est donc obligatoire.

Aujourd’hui, la maladie sévit principalement dans les régions intertropicales d’Amérique et d’Afrique, là où la couverture vaccinale est faible. L’Afrique est le continent le plus touché avec 95% des cas recensés dans le monde.

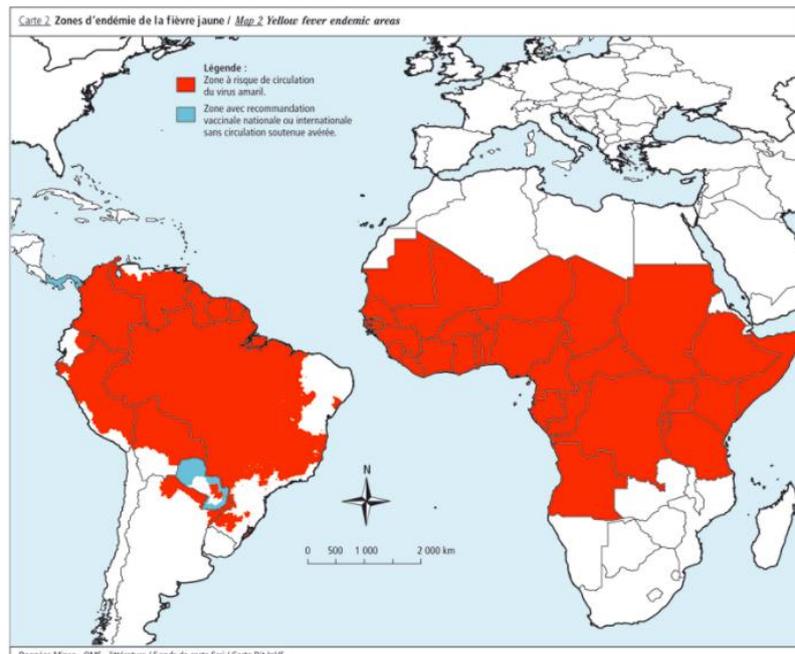


Figure 8 : Zones d'endémie de la fièvre jaune (49)

Il existe aussi des cas d'importation : des touristes non vaccinés peuvent en effet s'infecter en zone d'endémie et développer la maladie au retour de leur voyage. Plusieurs cas mortels ont été observés ces dernières années, notamment en Allemagne, aux États-Unis et en Belgique, respectivement de retour de Côte d'Ivoire, du Venezuela et de Gambie. (48)

Il existe différentes espèces de moustiques qui transmettent le virus amaril à des singes dans le cycle sylvatique : *Aedes aegypti* en Afrique et *Haemogogus janthinomys* en Amérique du Sud.

Le moustique à l'origine des épidémies urbaines est *Aedes aegypti*. Ce dernier est aussi le vecteur des virus de la Dengue, du Chikungunya et du virus Zika, autres agents d'arboviroses en pleine extension dans le monde, que nous allons étudier par la suite.

### 2.3. Cycles

L'Homme peut être contaminé de plusieurs manières :

- Par des piqûres de moustiques « sauvages » infectés, à l'occasion d'un séjour en forêt : c'est le cycle sylvatique, prédominant en Amérique latine et dans les forêts africaines ;
- Par des piqûres de moustiques « domestiques » (*Aedes aegypti*), suite à l'introduction du virus en zones urbaines à partir des zones rurales : c'est le cycle "urbain", responsable des grandes épidémies ;
- Par des piqûres de moustiques « semi-domestiques », infectant à la fois l'homme et les singes : c'est le cycle "intermédiaire", le plus fréquent en Afrique dans les zones de savane, qui peut produire de petites épidémies dans des villages ruraux.

### 2.4. Traitement

Il n'existe aucun traitement spécifique contre la fièvre jaune. Le seul traitement est symptomatique avec du repos, de l'hydratation, des anti-pyrétiques, des antalgiques et anti-émétiques.

### 2.5. Risque de transmission transplacentaire

Il n'y a pas de risque de transmission transplacentaire de la fièvre jaune. Cependant, il faut être vigilant car une fièvre chez une femme enceinte peut entraîner un risque d'accouchement prématuré.

### 3. Infection par le virus Zika

#### 3.1. Description

Le virus Zika est un arbovirus du genre *Flavivirus* de la famille des *Flaviviridae*. Découvert pour la première fois en 1947, il est phylogénétiquement proche d'autres arbovirus de cette famille, comme le virus de la Dengue ou le virus de la fièvre jaune. Son nom a pour origine le nom d'une forêt en Ouganda, située à proximité de la capitale, Kampala, où il a été identifié pour la première fois chez un singe macaque. (27)

L'insecte vecteur de la maladie est donc le moustique femelle du genre *Aedes* qui est identifiable grâce à la présence de rayures noires et blanches sur ses pattes.

L'*Aedes aegypti* est originaire d'Afrique alors que l'*Aedes albopictus* (connu sous le nom de moustique tigre), qui est également un vecteur du virus Zika, est lui originaire d'Asie. Visuellement, la distinction entre les deux espèces se situe au niveau du thorax où l'on a la présence d'une ligne blanche pour le moustique tigre.

Dans la majorité des cas (70 à 80%), l'infection est asymptomatique.

Cependant, dans le reste de la population, les symptômes provoqués par le virus Zika sont de type grippal tels qu'une fièvre modérée, des maux de tête et des douleurs musculaires et articulaires des membres. A ces symptômes peuvent s'ajouter une éruption cutanée à type d'exanthème maculo-papuleux pouvant être prurigineuse, une conjonctivite, une douleur derrière les yeux, des troubles digestifs ou encore des œdèmes des mains et des pieds. (51)

Les symptômes apparaissent généralement 3 à 12 jours après la piqûre, dans la plupart des cas, ils sont modérés et ne nécessitent pas d'hospitalisation.

Les complications sont rares mais ne doivent pas être négligées dans le cas d'une forte épidémie.

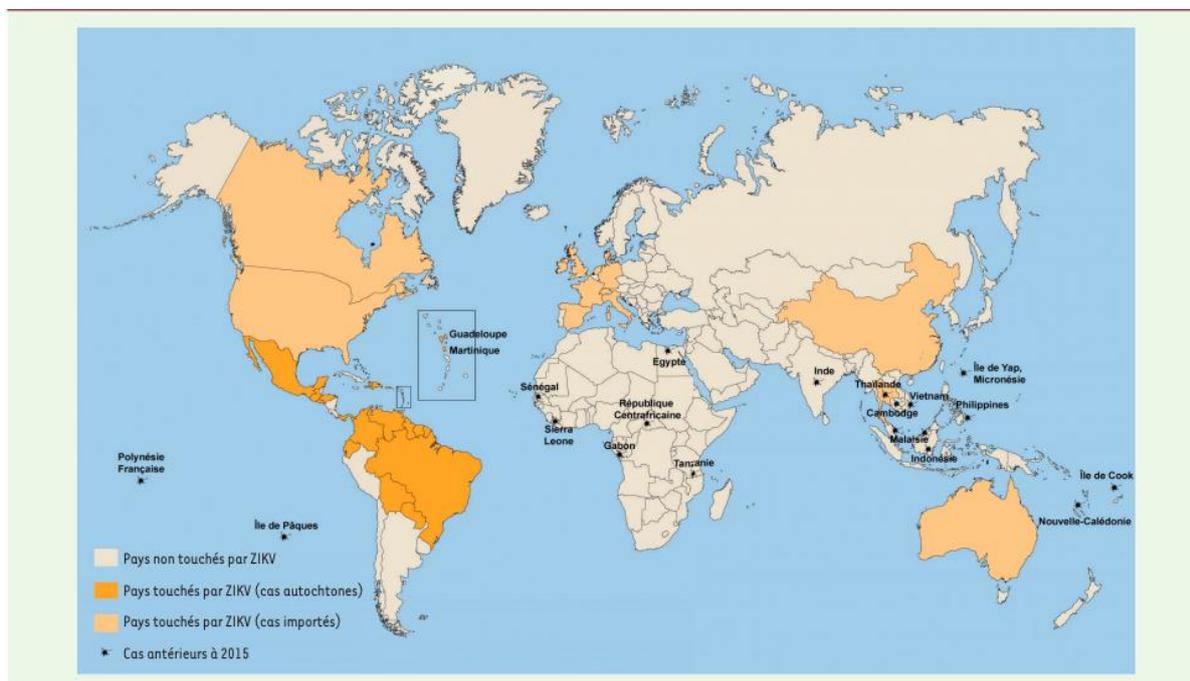
En effet, certains cas de complications neurologiques post-infectieuses, de type syndrome Guillain-Barré (caractérisé par une paralysie ascendante progressive qui peut atteindre les muscles respiratoires), ont été observés au Brésil, au Salvador, en Colombie, au Venezuela et en Martinique. Plusieurs décès liés directement au syndrome de Guillain-Barré ont été constatés en Colombie. (52)

Cette association Zika-anomalies neurologiques va donc dans le sens d'un neurotropisme qui peut expliquer l'atteinte fœtale. (53)

Concernant la femme enceinte, il y a un risque de transmission du virus au fœtus, qui

peut engendrer de graves anomalies du développement cérébral chez l'enfant. (52)

### 3.2. Épidémiologie



**Figure 4. Répartition mondiale des pays touchés par le virus Zika (ZIKV).** Sont représentés en orange foncé les cas autochtones et en orange clair les cas importés lors de l'épidémie 2015/2016. Les cas antérieurs sont également identifiés.

*Figure 9 : Répartition mondiale des pays touchés par le virus Zika. (54)*

Les premiers cas humains apparaissent dans les années 1970 en Afrique mais aussi dans certains pays d'Asie.

Cependant, jusqu'en 2007, seuls quelques cas sporadiques ont été rapportés chez l'Homme.

Le virus Zika n'a émergé que très récemment provoquant plusieurs épidémies.

Une importante épidémie s'est déclarée en Micronésie (Ile de Yap dans le Pacifique) en 2007, causant 5 000 infections.

Environ 55 000 cas de Zika ont été signalés en 2013 et 2014 en Polynésie française. L'épidémie s'est ensuite propagée dans d'autres îles du Pacifique, particulièrement en Nouvelle-Calédonie, dans les îles de Cook et de Pâques. (50)

Le virus Zika est ensuite détecté pour la première fois dans le Nord-Est du Brésil en mai 2015, puis il s'étend dans les autres régions du pays. Le Brésil recense le plus grand nombre de cas de Zika jamais décrits jusqu'à présent, entre 440 000 et 1 500 000 cas rapportés. Plusieurs hypothèses ont été formulées quant à l'origine de

cette épidémie. En effet, elle pourrait résulter de contaminations lors de la coupe du monde de football qui a eu lieu en juin et juillet 2014, ou à l'occasion d'une compétition de course de pirogues polynésiennes qui s'est déroulée en août 2014 et à laquelle ont participé plusieurs équipes de la région pacifique, originaires de Nouvelle Calédonie et de Polynésie française.

Cette épidémie s'est par la suite rapidement étendue à de nombreuses zones : Barbade, Bolivie, Colombie, Équateur, Haïti, Salvador, Guadeloupe, Guatemala, Guyane, Honduras, Saint Martin, Martinique, Mexique, Panama, Paraguay, Porto Rico, Suriname, Venezuela.

Le deuxième pays le plus touché par l'épidémie en Amérique latine, après le Brésil, a été la Colombie avec 20 000 cas répertoriés en quelques mois. (54)

Les premiers cas détectés en Guyane et Martinique datent de décembre 2015.

En avril 2016, la Martinique comptabilise 16 650 cas évocateurs (c'est-à-dire en cours de confirmation biologique), la Guyane en compte 3 620 et la Guadeloupe 1090.

Enfin, en France métropolitaine, 176 cas ont été confirmés biologiquement chez des personnes revenant de zones de circulation du virus Zika dont 7 femmes enceintes d'après l'institut national de veille sanitaire. (52)

Le Zika est également une maladie à déclaration obligatoire.

### 3.3. Cycles

Il existe deux cycles de transmission du virus :

- Le cycle sylvatique : il implique un réservoir animal, des primates non humains, et des vecteurs du genre *Aedes*. Dans ce cycle, l'Homme n'est qu'un hôte accidentel. Ce cycle est responsable de la majorité des cas sporadiques.
- Le cycle urbain au cours duquel le virus se transmet d'Homme à Homme *via* des insectes vecteurs du genre *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*. La survenue d'épidémies est alors favorisée dans les zones densément peuplées. (50)

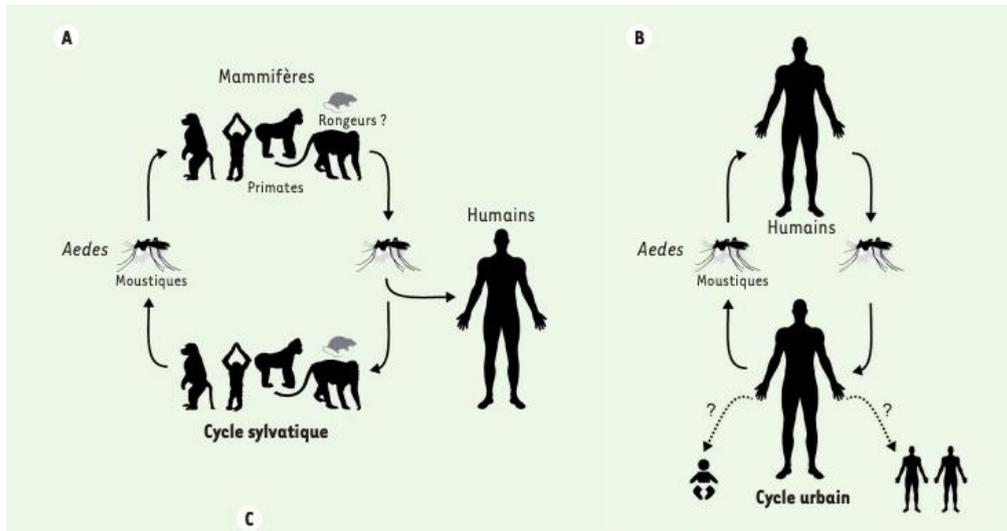


Figure 10 : Cycles de transmission du virus Zika (54)

Il existe également deux autres modes de transmission, par voie sanguine et par voie sexuelle mais qui sont plus minoritaires.

### 3.4. Prévention et traitements

La seule façon de prévenir l'infection par le virus Zika est la lutte anti-vectorielle : Il y a la prévention individuelle que nous allons développer par la suite. (Cf partie 2, chapitre 6)

La lutte anti-vectorielle comprend aussi la prévention générale, c'est à dire la lutte contre la prolifération des moustiques. Pour cela, tous les gîtes potentiels pour le développement des larves de moustiques doivent donc être éliminés, c'est-à-dire les eaux stagnantes comme les pots de fleurs, gouttières, pneus usagés, etc. Il est également recommandé de vider les rétentions d'eau qui peuvent se trouver autour du lieu d'habitation après chaque pluie.

De nos jours, il n'existe pas de vaccin pour prévenir l'infection par le virus Zika, ni de traitement spécifique pour soigner la maladie.

Le seul traitement est symptomatique par la prise d'antalgiques afin de diminuer les symptômes douloureux. (52)

Concernant la femme enceinte, en raison de la gravité des atteintes neurologiques embryofœtales décrites, le suivi médical et la prise en charge doivent être renforcés.

Tout d'abord, il est fortement recommandé de consulter un médecin avant de se rendre dans des zones où sévit le virus Zika afin de mettre en place les mesures de prévention les plus adaptées à la situation.

Il faut alors impérativement respecter les mesures :

- De prévention de la transmission sexuelle, en évitant tout rapport sexuel non protégé pendant toute la durée de la grossesse,
- De prévention individuelle contre les piqûres de moustiques,
- De prévention collective dans le cadre de la lutte anti-vectorielle.

Toute femme enceinte symptomatique ou suspectée d'être infectée par le virus Zika et qui présente des symptômes comme :

- Un exanthème maculo-papuleux avec ou sans fièvre ;
- Associé à au moins deux des symptômes suivants : hyperhémie conjonctivale, arthralgies, myalgies, en l'absence d'une autre étiologie,

doit impérativement être adressée en consultation d'urgence obstétricale afin de réaliser un bilan étiologique complet.

Si l'infection à virus Zika a été confirmée, une surveillance échographique mensuelle est alors recommandée, avec recherche d'anomalies morphologiques orientées sur les signes infectieux et les malformations neurologiques (périmètre crânien et diamètre bipariétal).

A la naissance, il sera pratiqué un RT-PCR Zika sur le sang du cordon et les urines du nouveau-né, ainsi que dans le placenta. Une surveillance et un suivi pédiatrique seront alors adaptés à la situation.

Par ailleurs, une femme enceinte sans symptomatologie évocatrice mais de retour de zone à risque durant sa grossesse, doit réaliser une sérologie pour le Zika entre 30 et 40 jours après le retour de la zone à risque. (Cf Arbre de prise en charge ci-dessous)

- Si la sérologie pour le Zika est positive, il s'agit alors d'un cas confirmé d'infection par le virus Zika. La femme enceinte devra alors bénéficier d'un suivi spécifique et d'une surveillance échographique mensuelle ;
- Si la sérologie est négative, un suivi spécifique sera alors mis en œuvre au cas par cas.

La sérologie sera aussi réalisée chez le partenaire si celui-ci a voyagé dans une zone de transmission du virus Zika.

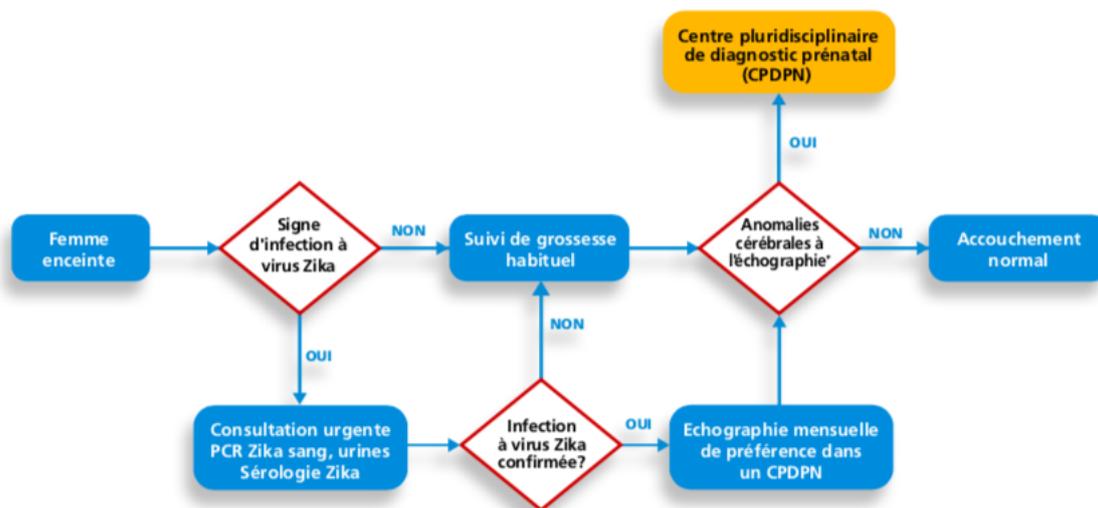


Figure 11 : Arbre de prise en charge d'une infection à Zika chez la femme enceinte (51)

### 3.5. Risque de transmission transplacentaire

Avant les épidémies au virus Zika, plusieurs études, cliniques ou expérimentales, ont démontré l'infection du placenta par différents arbovirus du genre *Flavivirus*. L'infection directe du placenta provoque des lésions et l'induction d'une réponse immunitaire favorisant à réduire la croissance intra-utérine.

Néanmoins, le virus Zika semble être capable de contourner cette réponse antivirale normalement déclenchée par le placenta suite à une infection, ce qui favorise sa réplication.

En effet, dès 1952, Dick a montré l'impact du virus Zika sur le cerveau des souris, avec en particulier la présence de dégénérescences neuronales. La gravité de ces lésions serait due au détournement du processus d'autophagie au profit de la réplication virale. L'autophagie est un phénomène physiologique de lutte antivirale qui a pour objectif de prendre le virus au piège et de le dégrader. Cependant, il a été démontré que les *Flavivirus* sont capables d'interférer avec ce phénomène d'autophagie et de l'empêcher d'aller à son terme tout en élaborant un environnement favorable à la réplication virale. (53)

Cette atteinte directe du placenta pourrait donc être la principale cause de l'atteinte cérébrale observée chez les fœtus exposés au virus Zika.

Les processus conduisant à la transmission transplacentaire et favorisant la pathologie et la restriction de la croissance fœtale dans les placentas infectés par le virus Zika restent à être démontrés.

De ce fait, des études menées sur le modèle murin *Ifnar -/-* (souris invalidées pour la réponse à l'interféron (IFN) de type I) ont montré que l'infection de souris gestantes par le virus Zika menait à l'infection du placenta et à des malformations congénitales de la descendance.

Chez ces modèles murins, l'infection à des stades précoces de gestation induit une limitation de la croissance intra-utérine et une mortalité fœtale alors que l'infection à des stades plus tardifs mène à une diminution de la charge virale dans le placenta et le fœtus entraînant tout de même des cas de microcéphalies mais sans surmortalité fœtale. Cependant, l'infection des animaux en fin de gestation n'entraîne aucun signe clinique visible ni dans les placentas ou les fœtus.

Ainsi, les effets délétères du virus Zika varient selon l'âge gestationnel de la souris, c'est un fait qui a également été suggéré par des études épidémiologiques chez l'Homme montrant que le risque de microcéphalie est plus important lors d'une infection au premier trimestre de grossesse. (29)

Enfin, il existe différentes atteintes congénitales liées au virus Zika que nous allons décrire.

### 3.5.1. Microcéphalie et dommages fœtaux cérébraux

C'est depuis l'épidémie de 2015 que des médecins brésiliens ont observé une augmentation dramatique de la survenue de microcéphalie fœtale, en corrélation avec l'épidémie du virus Zika. Ces cas de microcéphalies sont aussi accompagnés de cas d'atrophies cérébrales sévères, de ventriculomégalie, de calcifications intracrâniennes ou encore de retard de croissance intra-utérin, qui peuvent être associés ou non à la mort fœtale. (28)

La microcéphalie congénitale est une malformation du crâne qui se caractérise par une boîte crânienne de taille inférieure à la normale. Elle est diagnostiquée lorsque la circonférence de la tête du fœtus est inférieure de 2 à 3 écarts-types par rapport à la normale. La microcéphalie est une affection congénitale pouvant être d'origine génétique ou sporadique comme à la suite d'une infection par le cytomégalovirus ou

le toxoplasme. Une infection intra-utérine serait à l'origine de ces malformations congénitales. (54)



Figure 12 : : Vue basale d'une microcéphalie (gauche) comparée à un cerveau normal (droite) (50)

Le premier indice qui a permis de faire le lien entre le virus Zika et l'apparition de cas de microcéphalie au Brésil était tout d'abord la forte relation spatio-temporelle entre ces deux événements. Ensuite, des études cliniques ont montré la présence du virus dans le cerveau des fœtus infectés renforçant les évidences du lien entre microcéphalie et virus Zika.

En effet, des études menées sur des modèles animaux mais aussi *in vitro*, associées à des études épidémiologiques, ont montré que le virus Zika traversait le placenta et se répliquait dans les tissus fœtaux, y compris le cerveau en développement.

On se pose encore de nombreuses questions concernant l'infection congénitale par le virus Zika, en particulier, quelle est la gamme de résultats cliniques résultant d'une infection congénitale et quel est le spectre des manifestations cliniques à long terme de cette infection ?

Il existe plusieurs études qui ont permis d'y répondre en partie.

En effet, une étude a montré pour la première fois le développement post-natal de microcéphalies chez 11 des 13 nourrissons analysés, tous présentant une tête de

circonférence normale à la naissance, Ces anomalies morphologiques sont donc arrivées dans un second temps. Les microcéphalies étaient associées à un tableau clinique varié : hypertonie, irritabilité, dystonie, dysphagie, épilepsie ou hémiparésie spastique. Ces résultats ont été confirmés par une autre étude publiée en 2018.

Ces travaux ont permis de suivre le développement de 19 enfants, sans microcéphalie, issus de mères infectées par le virus Zika pendant la grossesse. Sur ces 19 enfants, un seul présentait une évaluation normale. Les 18 autres montraient des signes d'anomalie du développement :

2 présentaient une hypotonie et les 16 autres une hypertonie.

La moitié avait des signes d'ataxie, huit avaient des formes de dyskinésie et six avaient un certain degré d'asymétrie. L'hypertonie ou l'hypotonie peuvent être des signes primitifs pour des troubles centraux, avec des dommages possibles des voies pyramidales ou extra-pyramidales, impliquant une physiothérapie précoce afin de minimiser leurs impacts négatifs.

En conclusion, ces résultats montrent qu'une infection par le virus Zika pendant la grossesse peut entraîner des anomalies du développement neurologique, même chez les enfants non microcéphales. (50)

### 3.5.2. Malformations oculaires

Les nourrissons qui naissent avec une microcéphalie présentent dans de nombreux cas des anomalies oculaires telles que des troubles chorioretiniens ainsi que des anomalies du nerf optique.

Dans les premières études, Ventura *et al.* ont décrit trois nourrissons brésiliens nés de mères symptomatiques présentant chacun une microcéphalie congénitale et des anomalies dans la région maculaire, caractérisées par des taches pigmentaires et une perte du réflexe fovéal.

Une autre étude qui a été menée par la même équipe au Brésil a montré que sur 10 nourrissons atteints de microcéphalie, et infectés par le virus Zika, sept avaient une gamme d'anomalies oculaires incluant notamment une atteinte du nerf optique avec une hypoplasie, une perte du réflexe fovéal, et une atrophie maculaire chorioretinienne alors que sur une autre cohorte de 40 enfants, 55% présentaient des atteintes ophtalmiques.

Ensuite, des études *ex vivo* ont montré que de nombreuses cellules de la rétine pouvaient être ciblées par le virus Zika, en particulier les cellules endothéliales

rétiniennes, les péricytes, les cellules RPE et les cellules de Müller. A l'intérieur de ces cellules, la réplication virale est associée à une forte réponse antivirale et à la sécrétion de cytokines, ce qui pourrait potentialiser l'inflammation locale et déclencher des lésions.

Dans les modèles animaux, notamment les souris de type *Ifnar -/-*, l'infection systémique par le virus Zika a permis de cibler efficacement l'œil. En effet, dans ces études, des lésions rétiniennes ont été systématiquement retrouvées et la présence du virus Zika dans différents types de cellules de la rétine a été confirmée. Chez ces souris infectées par le virus Zika, les manifestations ophtalmologiques englobaient une conjonctivite et une pan-uvéïte, associées à une infection de la cornée, de l'iris, du nerf optique et des neurones ganglionnaires et bipolaires de la rétine.

En parallèle, l'excrétion de l'ARN viral dans les larmes de souris infectées par le virus Zika a aussi été décrite, ainsi que la présence du virus infectieux.

En conclusion, étant donné que le virus Zika infecte l'œil fœtal chez la souris et les primates non humains, il paraît recevable que les malformations oculaires soient une conséquence directe de l'infection par le virus Zika de l'œil en cours de développement. (50)

### 3.5.3. Autres atteintes

D'autres anomalies du développement ont aussi été mises en évidence, notamment des atteintes musculo-squelettiques, génito-urinaires ou encore pulmonaires.

Les anomalies musculo-squelettiques sont très souvent décrites mais leur prévalence réelle parmi les nourrissons des femmes infectées pendant la grossesse reste inconnue. Des autopsies de fœtus et de nourrissons révélant une infection intra-utérine par le virus Zika associée à une microcéphalie ont objectivé notamment des contractures de plusieurs articulations ainsi que de l'arthrogrypose qui est une raideur au niveau des différentes articulations. Ces atteintes musculo-squelettiques ne sont donc probablement pas le résultat d'un effet cytopathique direct du virus Zika, mais seraient plutôt liées à des effets secondaires de l'atteinte cérébrale du fœtus.

Des anomalies supplémentaires ont aussi été rapportées telles que des cas d'atteintes du tractus génito-urinaire, des systèmes cardiaque et digestif ou encore l'apparition de détresse respiratoire. Dans une étude récente, plusieurs cas de paralysie unilatérale du diaphragme ont été décrits chez des nourrissons exposés au virus Zika évoquant

une atteinte du système nerveux par le virus. Cette atteinte du diaphragme peut entraîner le décès suite à une insuffisance respiratoire progressive. (50)

En conclusion, au niveau des complications embryo-foetales, on observe une augmentation importante d'anomalies du développement cérébral intra-utérin avec des microcéphalies et des malformations neurologiques fœtales. Ces anomalies peuvent entraîner un retard mental plus ou moins profond, des troubles irréversibles du développement d'intensité variable, voire des décès en fonction de la gravité de l'atteinte. (32)

## 4. Le Chikungunya

### 4.1. Description

Le virus Chikungunya (CHIKV) est un arbovirus du genre *Alphavirus*, dont les vecteurs sont aussi les moustiques femelles du genre *Aedes*. Les deux espèces mises en cause sont *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*. Ce dernier est présent dans le sud de la France alors que *Aedes aegypti* est lui présent dans les départements ultramarins (Antilles, Guyane), en Polynésie française et en Nouvelle-Calédonie.

Ce virus est responsable d'une maladie aiguë caractérisée par une fièvre, une éruption et des arthralgies invalidantes. Ces arthralgies font la particularité de l'infection au Chikungunya et permettent ainsi de la distinguer de la Dengue, avec laquelle elle est souvent confondue en raison des vecteurs, de la distribution géographique et des similitudes cliniques. (56)

Le terme Chikungunya signifie « qui marche courbé en avant » en langue Makondée, parlée en Tanzanie et au Mozambique. Cela fait référence à la posture adoptée par le malade en raison d'intenses douleurs articulaires.

En effet, après un délai d'incubation de 2 à 10 jours, l'infection à virus Chikungunya entraîne des atteintes articulaires souvent très invalidantes, touchant principalement les petites ceintures articulaires (poignets, doigts, chevilles, pieds) mais aussi les genoux et plus rarement, les épaules ou les hanches. Une fièvre accompagnée de maux de tête, de douleurs musculaires importantes, une éruption cutanée au niveau du tronc et des membres, une inflammation d'un ou plusieurs ganglion(s) lymphatiques cervicaux ou encore une conjonctivite s'associent à cette atteinte articulaire.

En Asie, des saignements des gencives ou du nez ont aussi été décrits.

Tandis que les formes sévères de Chikungunya n'étaient que très rarement décrites dans les zones historiques d'endémie (en Afrique et Asie), une épidémie en 2005 sur l'île de la Réunion a permis de montrer l'existence de formes neurologiques graves, particulièrement des méningo-encéphalites ainsi que des atteintes des nerfs périphériques. Ces derniers sont majoritairement retrouvés chez les personnes âgées, chez les personnes au système immunitaire affaibli ou encore chez des nouveau-nés, infectés *in utero* lors de l'infection de la mère.

Généralement, la rémission des symptômes est assez rapide avec la disparition en

quelques jours de la fièvre et des signes articulaires. Cependant, ceux-ci peuvent persister pendant plusieurs semaines. (57)

## 4.2. Épidémiologie

Le virus a été isolé pour la première fois en 1952 sur le continent Africain, en Tanzanie, lors d'une épidémie. (57)

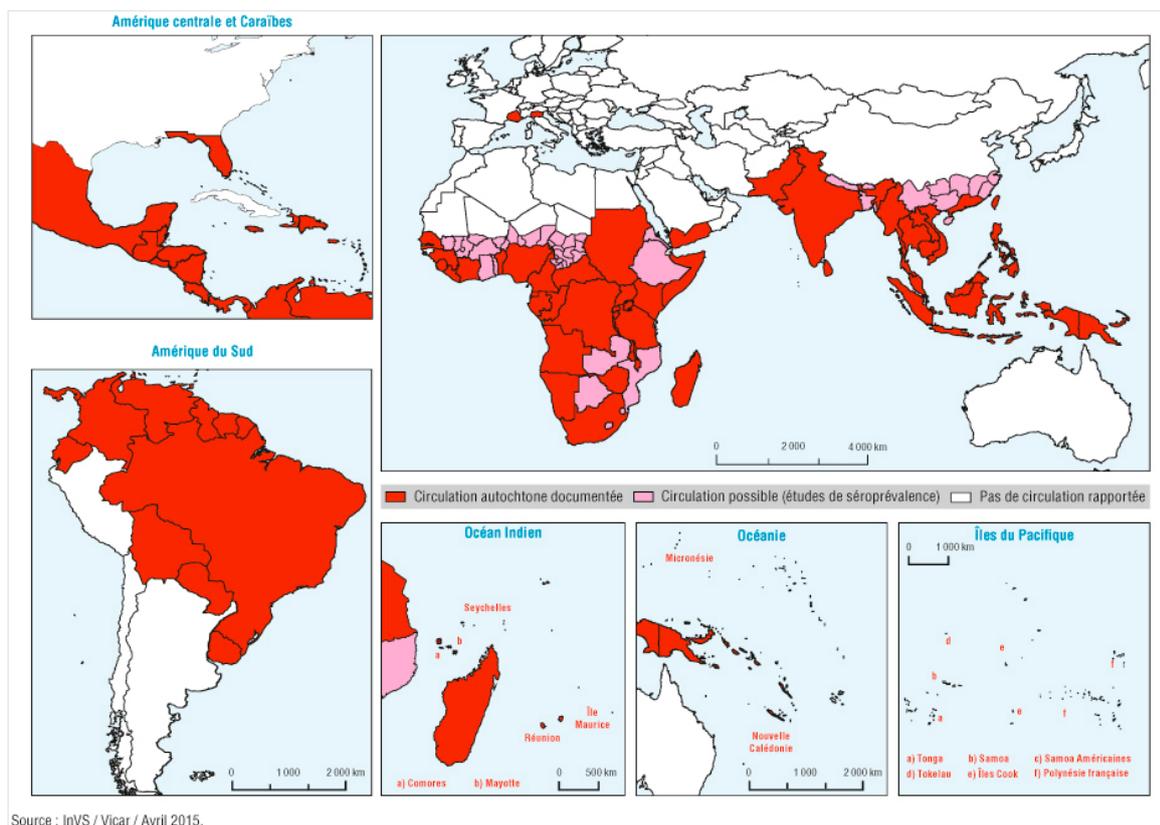


Figure 13 : Circulation du virus du Chikungunya dans le monde, bilan avril 2015 (58)

### 4.2.1. Situation en Europe

Aujourd'hui, l'hypothèse de la propagation du virus du Chikungunya n'est pas à exclure dans les régions tempérées d'Europe où le moustique vecteur *Aedes albopictus* est présent, particulièrement en Italie et dans le Sud de la France. En effet, dans un contexte de changements climatiques, environnementaux et de globalisation des échanges, le risque que des épidémies de maladies vectorielles à moustiques touchent le territoire français est toujours plus grand. De plus, les œufs d'*Aedes albopictus* résistent à 0°C, ils peuvent rentrer en diapause (arrêt temporaire de développement des œufs) en cas de sécheresse ou de froid.

C'est pour cela qu'en France, a été mis en place un plan de prévention afin de limiter la propagation de ces maladies vectorielles. Ce plan prévoit pour la métropole le

renforcement de la surveillance entomologie et épidémiologique afin de permettre la détection précoce de la présence du vecteur *Aedes albopictus* et de patients potentiellement virémiques. (59)

En septembre 2007, une épidémie touchant environ 300 personnes est survenue en Italie, dans la région de Ravenne (Nord-Est). Cette dernière aurait été introduite par un voyageur provenant d'Inde.

Les deux premiers cas autochtones de Chikungunya en France ont été observés en 2010 dans le département du Var puis 12 autres cas ont été détectés en octobre 2014 à Montpellier.

Les autorités de santé surveillent donc la propagation du virus en Europe du Sud. Par conséquent, l'infection au virus Chikungunya a été ajoutée à la liste des maladies à déclaration obligatoire en janvier 2006.

#### 4.2.2. Situation en Afrique et Asie

La distribution du virus s'étend à toute l'Afrique sub-saharienne et à l'Asie du Sud-Est. En Afrique, le virus circule principalement au sein de l'écosystème forestier faisant intervenir des primates et des moustiques selvatiques (*Aedes luteocephalus*, *Aedes taylori* et *Aedes furcifer*).

En Asie, le virus a été introduit plus récemment et il circule principalement en milieu urbain impliquant les moustiques *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*.

Depuis son isolation en Tanzanie, le virus Chikungunya a souvent été à l'origine de petites poussées épidémiques cycliques en milieu rural, particulièrement en Afrique australe et de l'Est, de l'Ouganda à l'Afrique du Sud et en Afrique centrale.

Sur ce continent, la dernière épidémie remarquable date de 2007 au Gabon avec 5 000 cas suspectés. En Afrique, le virus est donc considéré comme endémique en milieu rural, où il est responsable de nombreux cas diagnostiqués.

Par ailleurs, des poussées épidémiques ont été observées en Inde, au Sri Lanka, en Asie du Sud-Est (Thaïlande, Vietnam, Laos, Cambodge, Myanmar, Indonésie et aussi Malaisie) ainsi qu'aux Philippines.

Quelques cas sporadiques ont aussi été signalés à Singapour en 2009.

En janvier 2006, une importante vague épidémique frappe l'Inde avec plus de deux millions de cas suspectés. La fréquence plus importante des épidémies en Asie peut être due au caractère anthropophile des moustiques vecteurs.

#### 4.2.3. Situation dans l'Océan Indien

Le virus y a été détecté pour la première fois au début de l'année 2005 lors d'une épidémie aux Comores. La transmission du virus a probablement été assurée par le moustique *Aedes aegypti* qui est très présent dans cet archipel.

L'épidémie s'est rapidement propagée en mars 2005 dans l'île de la Réunion à partir du Nord-Ouest, avec un pic important entre fin avril et début juin puis une persistance de la transmission virale durant l'hiver austral.

Sur l'île de la Réunion, la transmission du virus est assurée majoritairement par le moustique *Aedes albopictus* qui s'y est répandu grâce à sa grande adaptation écologique. En effet, ce dernier colonise indifféremment les zones urbaines et sylvatiques, ainsi que les gîtes artificiels et naturels. Au total, plus de 270 000 personnes auraient été infectées, pour un total de 750 000 habitants, soit 36% de la population.

En outre, les îles Seychelles, Maurice et Mayotte ont également été touchées par l'épidémie fin mars 2005 avec une augmentation des cas en janvier 2006.

Au printemps 2010, le Chikungunya a de nouveau fait parler de lui sur l'île de la Réunion, avec une vingtaine de cas confirmés.

#### 4.2.4. Situation en Amérique

En mars 2006, deux cas d'importation en provenance de Madagascar ont été identifiés en Guyane française mettant en évidence le risque d'émergence du virus dans les territoires français des Amériques.

En effet, en décembre 2013, l'épidémie s'est déclarée aux Antilles et à Saint-Martin puis elle a rapidement progressé. La Martinique et la Guadeloupe ont été très impactées et l'épidémie s'est ensuite propagée dans tous les Caraïbes. (57)

#### 4.3. Cycle

Le cycle de transmission du CHIKV est identique à celui du virus Zika (cf 2<sup>ème</sup> partie, chapitre 3).

On retrouve un cycle sylvatique qui implique un réservoir animal, l'homme n'est dans ce cas, qu'un hôte accidentel. Puis un autre cycle urbain au cours duquel le virus se transmet d'Homme à Homme via des insectes vecteurs.

Il existe aussi deux modes de transmission, par voie sanguine et sexuelle, mais qui

sont minoritaires.

#### 4.4. Traitements

La prise en charge du virus est uniquement symptomatique, reposant sur des traitements antalgiques et anti-inflammatoires. Une corticothérapie peut être nécessaire dans les formes sévères d'évolution subaiguë ou chronique. (57)

#### 4.5. Risque de transmission transplacentaire

Une étude a été réalisée dans un contexte d'épidémie en 2005-2006 sur l'Île de la Réunion avec pour objectif d'évaluer le risque de transmission materno-fœtale du virus Chikungunya.

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective concernant l'issue de 160 grossesses de patientes infectées dans le sud de la Réunion entre le 1<sup>er</sup> juin 2005 et le 28 février 2006. Seules les patientes dont l'issue de grossesse était supérieure à 14 semaines d'aménorrhée ont été incluses.

Quel que soit le terme de la grossesse, une mère peut être infectée par le Chikungunya et le tableau clinique ne diffère pas du tableau habituel. On retrouve une fièvre élevée, des arthralgies intenses et parfois des éruptions cutanées.

Dès le mois de juin 2005, les pédiatres du service de néonatalogie du GHSR (Groupe Hospitalier Sud-Réunion), ont décrit les premiers cas d'infections néonatales à CHIKV. Le tableau clinique chez les nourrissons associe une fièvre inconstante à une prostration douloureuse : algies diffuses et impossibilité de téter, ainsi que des éruptions morbilliformes constantes (petites taches rouges planes ou très légèrement en relief disséminées sur le corps avec des intervalles de peau saine) et des œdèmes des extrémités fréquents. Des complications peuvent survenir, comme des convulsions, une thrombopénie sévère ou encore une coagulation intra-vasculaire disséminée.

Dès lors que le diagnostic était évoqué sur base d'éléments cliniques, la confirmation était faite par recherche d'immunoglobulines de type IgM anti-CHIKV associée à une recherche du virus par amplification génomique (RT-PCR). Chez les mères suspectées d'être infectées par le Chikungunya, une recherche du virus par RT-PCR au niveau du placenta était systématiquement réalisée.

De plus, tous les nouveau-nés de mères infectées pendant la grossesse ont été prélevés pour un sérodiagnostic IgM et RT-PCR.

L'étude a distingué deux contingents différents de patientes, selon que leur grossesse s'est terminée avant ou après 22 semaines d'aménorrhée.

Tout d'abord, dans le groupe dont la grossesse s'est terminée avant 22 semaines d'aménorrhée, 26 patientes ont présenté une grossesse interrompue.

Toutes ces patientes ont systématiquement réalisé un sérodiagnostic pour le Chikungunya ainsi qu'un bilan habituel complet de toute mort fœtale comprenant un bilan bactériologique, virologique et placentaire. Parmi celles-ci, 9 ont fait une infection à Chikungunya diagnostiquée. Au sein de ces 9 patientes, 3 ont fait une fausse couche tardive pour laquelle une imputation de l'infection virale est évoquée.

L'examen foeto-pathologique des 3 fœtus a montré des dimensions compatibles avec une arrêt de grossesse dû au Chikungunya. Dans 2 cas, la recherche du virus par RT-PCR dans le placenta était positive. Le génome viral a été également retrouvé dans le cerveau de 2 fœtus et les infections bactériennes ainsi que les autres infections virales ont été éliminées.

Dans les 3 cas, le virus est retrouvé dans le liquide amniotique et dans le placenta à un moment où il a disparu du sang maternel. Cela exclut donc le risque de contamination maternelle du liquide amniotique lors de l'amniocentèse, et du placenta lors de l'expulsion mais il prouve la réalité de la transmission verticale du CHIKV

L'imputabilité de l'infection virale au Chikungunya reste alors très vraisemblable, en raison de plusieurs arguments : survenue de la mort fœtale pratiquement concomitante de l'infection maternelle, absence de toute malformation fœtale, absence d'autres causes infectieuses, et présence du virus dans le tissu cérébral fœtal.

Il ne faut, cependant, pas écarter l'hypothèse qu'une fièvre maternelle élevée, comme c'est le cas en début de période d'invasion par le virus, aurait pu être responsable de fausses couches.

Ensuite, dans le groupe dont la grossesse s'est terminée après 22 semaines d'aménorrhée, 3 829 accouchements ont été recensés dont 3 888 naissances. Parmi ces femmes ayant accouché, 151 femmes étaient infectées pendant leur grossesse donnant naissance à 152 enfants vivants. Dans ces 152 naissances, le taux de prématurité ainsi que le taux de retard de croissance intra-utérin n'étaient pas

augmentés par rapport à l'ensemble des naissances. De plus, le terme moyen d'accouchement n'était pas modifié. L'infection virale des femmes au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre semble donc tout à fait bénigne.

En revanche, parmi les 151 femmes infectées, 33 ont été fébriles au moment de l'accouchement avec une virémie maternelle objectivée par RT-PCR. Dans cette série de 33 femmes, le taux de césarienne y était particulièrement élevé : 13 cas et dans 10 cas, le motif de césarienne était la souffrance fœtale aigue avec anomalie du rythme fœtal.

De plus, parmi ces 33 nouveau-nés, 16 ont montré un tableau clinique franc d'infection à Chikungunya peu après la naissance : en moyenne, le délai d'apparition des signes cliniques était de 3 à 7 jours avec confirmation sérologique ou par RT-PCR. Tous ces nouveau-nés ont eu une mère fébrile avec une virémie prouvée lors de l'accouchement. Le taux de césarienne était élevé avec 43,7% soit 7 cas sur 16 nouveau-nés infectés par le virus.

Inversement, parmi les 17 enfants sains, 6 sont nés par césarienne, et 5 d'entre eux ont effectué un séjour en néonatalogie en raison d'une inhalation méconiale.

Aucune des femmes ayant accouché hors période virémique (c'est-à-dire, fin des signes cliniques datant de plus d'une semaine avant l'accouchement), n'a donné naissance à un nouveau-né infecté, pas même asymptomatique. En effet, leurs sérologies IgM à la naissance ont été négatives.

Aujourd'hui l'hypothèse d'une contamination en pré-partum et donc par voie transplacentaire est privilégiée en raison de deux arguments : le taux de césarienne pour souffrance fœtale chez les enfants infectés est plus élevé et la recherche de virus au niveau placentaire est constamment positive lorsqu'elle est réalisée.

Le passage transplacentaire d'un autre alphavirus, le *Slemliki Forest*, a été décrite chez le modèle animal, il est variable selon le terme de la grossesse.

Cependant, la cause exacte de la souffrance fœtale reste encore inconnue car elle touche aussi bien les enfants sains que les enfants contaminés. Ceci peut révéler une réponse immune liée au statut de la grossesse, face à un type spécifique d'infection virale (comme le *Slemliki Forest Virus*) de la part du placenta infecté, et peut libérer des médiateurs de l'inflammation.

En effet, le Chikungunya pourrait être un inducteur de réponse immune chez la femme enceinte induisant une production des médiateurs de l'inflammation (tels que le TNF

alpha). De ce fait, en fin de grossesse, parmi les femmes qui font une infection à Chikungunya, le travail serait initié en raison de cette infection. C'est au cours de cette période que se ferait la transmission transplacentaire du virus.

En conclusion, cette transmission materno-fœtale peut être précoce mais dans ce cas, très rare mais létale. En milieu de grossesse, le risque semble très faible, voire même inexistant puis il augmente à nouveau en fin de grossesse. L'infection virale peut alors être à l'origine d'une transmission congénitale du virus et d'une contamination du fœtus qui présente un tableau d'infection au Chikungunya quelques jours plus tard. (60)

Une autre étude, prospective réalisée en 2014-2015 en Polynésie française montre que la transmission congénitale du virus Chikungunya est fréquente lorsque la maman accouche en phase virémique. Elle montre que le facteur de risque principal de transmission verticale du Chikungunya est l'apparition des signes cliniques chez la maman dans les 2 jours précédant ou suivant la naissance. (61)

## 5. La Dengue

### 5.1. Description

La dengue, aussi appelée « grippe tropicale » est une maladie virale transmise à l'Homme par des moustiques du genre *Aedes* lors d'un repas sanguin. Elle est due à un arbovirus appartenant à la famille des Flaviviridae du genre *Flavivirus*, comme le virus de la fièvre jaune et le virus Zika vus précédemment. Les souches du virus de la dengue se répartissent en quatre sérotypes distincts : DEN-1, DEN-2, DEN-3 et DEN-4.

La dengue se manifeste après 2 à 7 jours d'incubation par l'apparition d'une forte fièvre souvent associée à des maux de tête, nausées, vomissements, des douleurs articulaires et musculaires ou encore une éruption cutanée ressemblant à celle de la rougeole. Une courte rémission est observée au bout de 3 à 4 jours puis les symptômes s'intensifient, des hémorragies conjonctivales, des saignements de nez ou des ecchymoses peuvent survenir, avant de régresser rapidement au bout d'une semaine. La dengue classique est donc très invalidante mais n'est pas considérée comme une maladie sévère en comparaison avec la dengue hémorragique.

En effet, chez certains patients, le tableau clinique de la maladie peut évoluer selon deux formes grave : la dengue hémorragique et la dengue avec syndrome de choc qui est mortelle.

La forme hémorragique de la maladie représente 1% des cas de dengue dans le monde. Cette forme est extrêmement sévère avec une fièvre qui persiste associée à des hémorragies multiples, notamment gastro-intestinales, cérébrales et cutanées.

Un état de choc hypovolémique peut s'installer chez les enfants de moins de quinze ans : refroidissement, moiteur de la peau et pouls imperceptible signalant une défaillance circulatoire (62)

### 5.2. Épidémiologie

La dengue est aujourd'hui considérée comme une maladie ré-émergente. En effet, avec la globalisation de l'économie et l'augmentation des échanges, elle gagne de nouvelles zones géographiques et se développe de plus en plus dans des environnements urbains, provoquant des épidémies de plus grandes importances. (62)

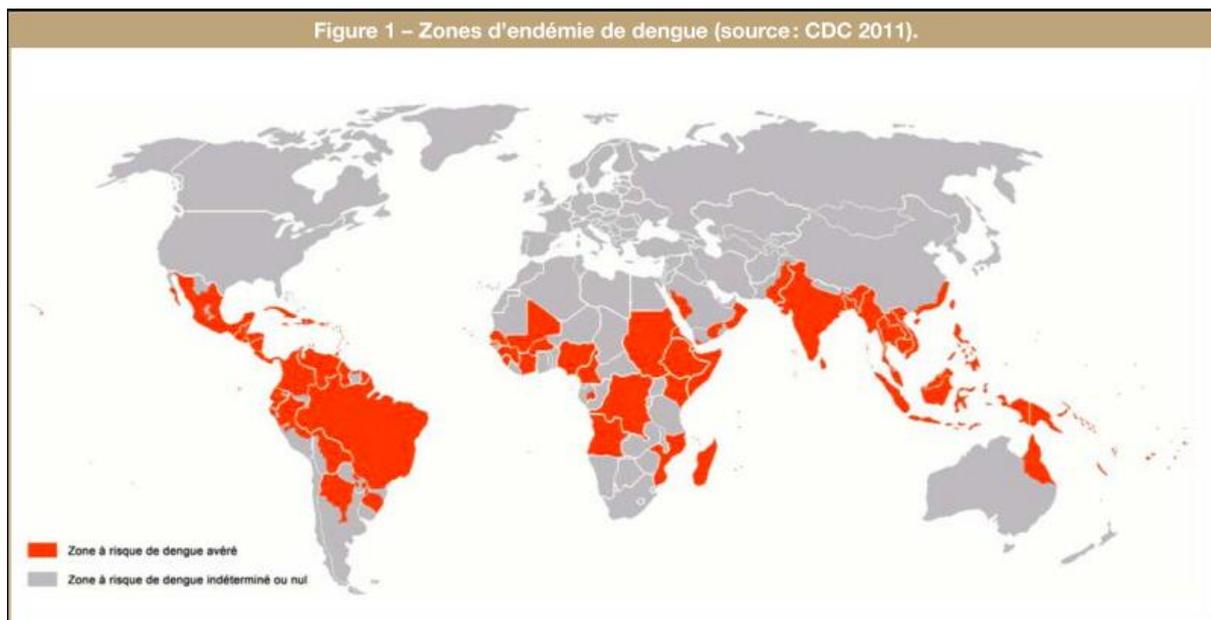


Figure 14 : Zones d'endémie de la Dengue (63)

La Dengue touche chaque année entre 50 et 100 millions de personnes, dont 500 000 sont hospitalisées, 250 000 présentent une dengue hémorragique et 25 000 décèdent. (64)

On retrouve principalement la Dengue dans l'ensemble de la zone intertropicale. Longtemps limitée à l'Asie du Sud-est avec 440 000 cas en Chine en 1980 et 200 000 cas en Thaïlande en 1987, elle s'étend à l'Océan Indien, au Pacifique Sud (avec 32 800 cas à Tahiti, Moorea, et en Polynésie française en 2001), aux Antilles françaises et à l'Amérique Latine.

En 2010, la dengue est à l'origine de 86 000 cas en Martinique et Guadeloupe.

Lors de ces dernières années, *Aedes albopictus*, s'est implanté en Amérique du Nord et en Europe, y compris en France. Dans ces régions, sa période d'activité se situe entre le 1<sup>er</sup> mai et le 30 novembre mais il peut subsister grâce à sa résistance aux températures basses et à sa capacité d'hibernation. Le risque de transmission de la Dengue est donc devenu une réalité dans les régions tempérées.

Les 2 premiers cas autochtones en France ont été détectés à Nice en 2010. (62)

La Dengue est une maladie à déclaration obligatoire en France depuis 2006.

### 5.3. Cycle

Le cycle de transmission de la dengue est identique à celui du virus Zika (cf 2<sup>ème</sup> partie, chapitre 3) et du CHIKV.

On retrouve un cycle sylvatique qui implique un réservoir animal, l'homme n'est dans ce cas, qu'un hôte accidentel. Puis un autre cycle urbain au cours duquel le virus se transmet d'Homme à Homme via des insectes vecteurs.

Il existe aussi deux modes de transmission, par voie sanguine et sexuelle, mais qui sont minoritaires.

### 5.4. Traitements

Il n'existe pas de traitement spécifique pour la Dengue. On peut éventuellement utiliser des traitements symptomatiques tels que des antalgiques mais il faut savoir que la prise d'aspirine est proscrite en raison du risque d'évolution vers une forme hémorragique. (62)

### 5.5. Risque de transmission transplacentaire

Nous allons étudier ce risque au travers d'une étude prospective réalisée en Guyane entre le 1<sup>er</sup> janvier 1992 et le 31 décembre 1999. Les auteurs de cette étude ont analysé les conséquences maternelles et fœtales de la Dengue chez 38 femmes enceintes durant cette période, parmi lesquelles 19 prélèvements sur le sang de cordon ont pu être réalisés à la naissance.

Parmi ces femmes, 4 cas ont été diagnostiqués au premier trimestre, 12 cas au second et 22 cas au troisième. Au niveau des signes cliniques, la fièvre était présente dans les 38 cas, les céphalées dans 31 cas, les myalgies dans 30 cas et une éruption cutanée dans 4 cas. Aucuns signes neurologiques, ni hémorragiques n'ont été signalés.

Tout d'abord, concernant les conséquences maternelles, on observe une menace d'accouchement prématuré dans 21 cas soit 55%, au cours de l'accès fébrile. Une cholécystite alithiasique symptomatique est retrouvée dans 4 cas et une ascite dans 1 cas. Chez une patiente fébrile au cours du travail, la présence d'une souffrance fœtale a nécessité la réalisation d'une césarienne en urgence. L'intervention s'est révélée très hémorragique avec de grandes difficultés d'hémostase.

Ensuite, concernant les conséquences fœtales, on observe :

- 8 cas de naissances prématurées soit 21% contre 11,5% dans la population générale ;
- 5 cas de mort fœtale *in utero* à 17, 22, 25, 26 et 37 semaines d'aménorrhée ;
- 4 cas de souffrance fœtale sur les 5 cas où l'accouchement a suivi le début de l'hyperthermie ;
- 1 cas de microcéphalie pour lequel le bilan étiologique viral était négatif ;
- 2 cas de transmission materno-fœtale du virus sur les 19 prélèvements réalisés.

Enfin, nous pouvons conclure que le taux de mort fœtale *in utero* reste significativement plus élevé que dans la population générale. Le taux d'accouchement prématuré est lui aussi, plus élevé que dans la population générale, or nous savons que toute fièvre élevée peut être susceptible de déclencher le travail.

(65)

## 6. La prévention contre les maladies vectorielles

Au niveau individuel, la prévention contre les maladies à transmission vectorielle implique une stratégie de protection contre les vecteurs potentiels. L'utilisation de répulsifs cutanés est devenue une stratégie essentielle pour éviter les piqûres d'arthropodes et pour lutter contre ces maladies à transmission vectorielle. Les répulsifs ne tuent pas les arthropodes mais ils modifient leur perception olfactive vis-à-vis de leur hôte ce qui les repousse. Alors que les insecticides, eux, tuent les arthropodes.

Pour les voyages vers des destinations à climat chaud ou tropical, les recommandations sont les suivantes :

- Se protéger contre les piqûres d'insectes, notamment en appliquant des répulsifs sur les parties non couvertes de la peau ;
- Dormir la nuit sous une moustiquaire correctement installée en s'assurant de l'intégrité du maillage, celle-ci peut être imprégnée d'insecticide ;
- Porter des vêtements légers, amples et couvrants tels que manches longues, pantalons et chaussures. Pour se protéger du paludisme, il est recommandé de porter des vêtements de couleur clair car l'anophèle est attiré par les couleurs sombres ;
- Utiliser des vêtements imprégnés d'insecticides en cas de forte exposition.

Dans les habitations, la climatisation peut diminuer le risque de piqûres mais ne l'exclut pas. On peut également utiliser des insecticides en bombe ou en diffuseurs ainsi que des raquettes électriques en mesures d'appoint.

Il existe donc différents moyens de préventions pour lutter contre les piqûres de moustiques :

- Répulsifs cutanés sur les parties du corps non couvertes, en supplément du port de vêtements amples, couvrants et légers
- Moustiquaires imprégnées d'insecticides et moustiquaires grillagées aux fenêtres et aux portes
- Vêtements imprégnés d'insecticides dans les zones à densité de moustiques élevée, lors d'une épidémie

## 6.1. Les répulsifs cutanés

L'usage des répulsifs doit être raisonné ; en effet, il faut prendre en compte leur toxicité pour l'Homme et l'environnement lors de leur utilisation.

Il est recommandé de :

- Bien lire la notice d'utilisation, vérifier les restrictions d'usage notamment pour les femmes enceintes et les enfants ainsi que de respecter les conditions d'applications : n'appliquer sur la peau que les produits prévus à cet effet et non les sprays insecticides prévus pour les vêtements ;
- Appliquer les répulsifs uniquement sur les surfaces de peau exposées aux piqûres, ne pas appliquer sur la peau protégée par les vêtements sauf au niveau des chevilles ;
- Ne pas appliquer sur une peau lésée, blessée ou irritée ni près des muqueuses (yeux, bouche) ;
- Ne pas pulvériser directement le spray sur le visage, appliquer d'abord sur les mains, puis sur le visage ;
- En cas d'association d'application avec de la crème solaire, appliquer d'abord la crème solaire puis respecter un intervalle de 20 minutes minimum avant d'appliquer un répulsif cutané ;
- En cas de baignade, réappliquer le répulsif en respectant le nombre maximum d'applications quotidiennes recommandées (voir notice) ;
- Ne pas appliquer sur les mains ou les seins d'une femme allaitante ;
- Laver la peau où les répulsifs ont été appliqués avec de l'eau et du savon, quand il n'y a plus de risque, notamment avant de se coucher sous une moustiquaire ;
- Faire attention aux antécédents d'allergie, effectuer un test sur une zone limitée de la peau
- Ne pas pulvériser les sprays dans une pièce fermée ou à côté d'aliments pouvant être consommés ;
- Éviter de respirer les pulvérisations, faire attention au caractère potentiellement inflammable du répulsif (si c'est le cas, ne pas pulvériser près d'une flamme) ;
- Ne pas appliquer les répulsifs sur les animaux ;
- Veiller à stocker les répulsifs dans un endroit non accessible aux enfants.

Il existe trois substances actives de répulsifs utilisables chez la femme enceinte :

- **DEET** = N1, N-diéthyl-m-toluamide
- **IR3535** = N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle
- **KBR3023** ou **icaridine** ou **picaridine** (Carboxylate de Sec-butyl2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1)

Substance active	Concentration	Spécialités	Nombre maximal d'application(s) quotidienne(s)
<b>DEET</b>	20%	King® gel insectifuge	3
	25%	Insect Écran® famille (spray)	3
	30%	Moustidose® lotion répulsive zone infestée, Moustifluid® zones à hauts risques (spray)	3
<b>IR3535</b>	20%	Moustifluid® lotion zone tempérée, Moustifluid® lingettes, Apaisyl® répulsif, Cinq sur cinq® famille	3
	25%	Cinq sur cinq® zones tempérées (lotion), Cinq sur cinq® Tropic enfant, Moustifluid® lotion haute protection zones tropicales	3
	30%	Moustifluid® kit protection	3
	35%	Cinq sur cinq® Tropic (lotion)	3
<b>KBR3023</b> ou <b>incaridine</b> ou <b>picaridine</b>	20%	Insect Écran® enfant ou famille, Apaisyl®	3

Tableau 5 : Répulsifs cutanés chez la femme enceinte (66)

La durée d'efficacité des répulsifs varie de 4 à 8h, cela dépend de si l'on se baigne ou transpire beaucoup par exemple.

En cas de risque d'exposition aux anophèles vecteurs des *Plasmodium*, la concentration minimale efficace de DEET est de 30%. (27)

## 6.2. Les moustiquaires imprégnées

L'usage de la moustiquaire est très ancien et correspond à une protection mécanique simple limitant de façon efficace le contact Homme-vecteur à condition qu'elle soit intacte et bien posée.

Pour se protéger des moustiques qui piquent la nuit, la meilleure protection est

l'utilisation d'une moustiquaire imprégnée par un pyréthrianoïde de synthèse, la perméthrine.

Quatre actions sont reconnues aux moustiquaires imprégnées :

- Un effet dissuasif, les moustiques entrent moins dans les habitations ;
- Un effet excito-répulsif, les moustiques sortent plus rapidement des habitations ;
- Un effet inhibiteur de prise du repas sanguin qui perturbe le comportement des moustiques ;
- Un effet létal qui intègre un effet rapide dit *knock down* (67)

Cependant, il faut respecter quelques précautions lors de l'utilisation de ces moustiquaires imprégnées.

En effet, il vaut mieux privilégier l'emploi de moustiquaires imprégnées industriellement, disponibles en pharmacie, cela permet d'optimiser la rémanence de l'insecticide, de réduire les risques liés à la manipulation de produits toxiques et d'éviter la pollution de l'environnement.

En cas d'indisponibilité d'une moustiquaire imprégnée industriellement, il est possible d'imprégner soi-même sa moustiquaire avec un insecticide vendu en pharmacie, en lisant attentivement et en respectant les conditions d'utilisation. Dans ce cas, la rémanence du produit varie d'un à trois mois et ne résistera pas à plus de trois lavages. Ce n'est pas utile d'essayer d'améliorer la rémanence du produit par un surdosage d'insecticide car cela n'augmentera pas l'efficacité du produit mais peut être dangereux car il y a un risque de surexposition des personnes à l'insecticide.

Substance active	Spécialités	Présentation	Indications
Perméthrine	Cinq sur Cinq Tropic <sup>®</sup> , spray vêtements	Vaporisateur	Vêtements
	Insect Ecran <sup>®</sup> concentré insecticide, trempage tissus	Solution à diluer	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Moustifluid <sup>®</sup> , lotion tissus et vêtements Zones tropicales et à risque	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires

Tableau 6 : Exemple de produits biocides insecticides pour l'imprégnation des vêtements, tissus ou moustiquaires

<b>Substance active</b>	<b>Spécialités</b>
<b>Perméthrine</b>	Moskitul ®
	Moustiquaire Hamaca ®
	Moustiquaire Bangla ®

*Tableau 7 : Liste des moustiquaires pré-imprégnées d'insecticide (66)*

De plus, pour lutter contre le paludisme dans les zones fortement impaludées, il est vivement recommandé d'éviter de sortir la nuit, même un court moment, sans protection anti-moustiques et d'éviter de dormir la nuit à la belle étoile sans moustiquaire imprégnée. (27)

En cas de prurit intense dû aux piqûres, l'utilisation d'un anti-histaminique par voie orale peut être envisagée chez la femme enceinte, afin d'éviter une surinfection des piqûres par grattage. (68)

Enfin, l'utilisation des huiles essentielles n'a pas montré de preuve d'efficacité en prophylaxie des maladies à transmission vectorielle ; de plus, elles ne sont pas recommandées chez la femme enceinte. (27)

Maladies	Espèces	Répartition géographique	Pic d'activité des moustiques vecteurs	Risque chez la mère/le fœtus
<b>Paludisme</b>	<i>Plasmodium</i> spp.	Zones tropicales défavorisées d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine	Nocturne	<u>Grossesse</u> : anémie, neuropaludisme, avortement <u>Fœtus</u> : faible poids de naissance, paludisme congénital
<b>Fièvre jaune</b>	<i>Aedes</i> spp. <i>Haemogogus</i> spp.	Afrique, Amérique du Sud, Amérique centrale	Diurne	Accouchement prématuré
<b>Infection à virus Zika</b>	<i>Aedes albopictus</i> <i>Aedes aegypti</i>	Afrique, Asie, Amérique centrale et au nord de l'Amérique du Sud	Diurne	<u>Fœtus</u> : microcéphalie, malformations oculaires, atteintes musculo-squelettiques, génito-urinaires et pulmonaires
<b>Chikungunya</b>	<i>Aedes albopictus</i> <i>Aedes aegypti</i>	Amérique centrale et Caraïbes, Amérique du sud, Océan Indien, Océanie, îles du Pacifique	Diurne	<u>Grossesse</u> : fausse couche tardive <u>Fœtus</u> : souffrance fœtale aiguë <u>Nouveau-né</u> : fièvre, atteintes articulaires
<b>Dengue</b>	<i>Aedes</i> spp.	Asie du Sud-est, Océan Indien, Pacifique Sud, Antilles françaises, Amérique du Nord et Europe	Diurne	<u>Grossesse</u> : menace d'accouchement prématuré, mort fœtale

Tableau 8 : Résumé des maladies vectorielles



### 3<sup>ème</sup> partie : les infections transmises par la voie oro-fécale

Les maladies du péril fécal représentent l'ensemble des maladies infectieuses dues à des agents pathogènes dispersés dans le milieu extérieur par les excréments animaux et/ou humains. Les microorganismes se retrouvent dans l'environnement, les eaux et/ou les aliments. Le péril fécal est favorisé par l'extrême pauvreté des populations qui ont peu ou pas d'accès à l'eau potable, une désorganisation sociale et un sous-développement responsables de malnutrition. Cela concerne essentiellement les pays en voie de développement.

De plus, diverses circonstances naturelles telles que les inondations, cyclones et tremblements de terre ou humaines telles que les conflits militaires ou ethniques peuvent encore aggraver davantage les risques sanitaires.

## 1. L'hépatite E

### 1.1. Description

Une hépatite est une inflammation du foie causées par des virus (dans la majorité des cas) ou par des substances toxiques.

Cinq virus provoquant une infection ciblée et une inflammation du foie ont été identifiés. Ces virus sont désignés par des lettres A, B, C, D et E et diffèrent par leur mode de transmission : féco-orale pour les virus A et E ; parentérale pour les virus B, C et D. (69)

Le virus de l'hépatite E (VHE) est un virus à transmission entérique responsable d'une hépatite aiguë pour laquelle le temps d'incubation est de 2 à 9 semaines après la contamination.

Concernant les manifestations cliniques, le spectre s'étend des formes asymptomatiques jusqu'aux défaillances hépatiques fulminantes, en passant par des formes modérées.

La forme habituelle clinique modérée associe un syndrome pseudo-grippal, une anorexie et des douleurs abdominales. Un ictère peut aussi être présent.

Chez les personnes immunocompétentes, les symptômes cliniques durent de 3 à 5 semaines.

La fréquence des formes graves varie de 1 à 4% des cas. Certains patients seront plus à risque de développer des formes graves : en effet, la grossesse est un facteur de risque majeur d'hépatite fulminante.

Les patients ayant une hépatopathie chronique sont aussi beaucoup plus à risque de développer des hépatites graves avec un taux de mortalité élevé. (70)

### 1.2. Épidémiologie

Le VHE est un agent infectieux qui cause le plus grand nombre de cas d'hépatites virales aiguës dans le monde, en particulier dans les régions où le respect des règles d'hygiène est insuffisant mais aussi dans les pays industrialisés. Chaque année, on estime à plus de 20 millions les cas d'infections par VHE dans le monde causant environ 70 000 décès. Le VHE a été identifié pour la première fois en 1978 durant une épidémie dans la vallée du Cachemire au nord de l'Inde, durant laquelle 52 000 cas d'hépatite ont causé 17 000 décès. (71)

Le VHE est le seul membre du genre *Hepevirus*. C'est un virus à ARN simple brin pour lequel on distingue 4 génotypes :

- Les génotypes 1 et 2 infectent exclusivement les humains et peuvent entraîner des épidémies d'hépatites dans les pays ayant des systèmes sanitaires médiocres.

Le génotype 1 est plus commun en Asie, Afrique et Amérique latine, alors que le génotype 2 est plus commun en Afrique subsaharienne et au Mexique.

Dans ces régions, la contamination a lieu après ingestion d'eau ou d'aliments contaminés par le VHE qui est éliminé dans les selles des sujets infectés.

Dans ces régions, le VHE est la cause de plus d'un quart des hépatites aiguës autres que A ou B.

- Les génotypes 3 et 4 infectent les humains, les porcs et d'autres animaux et entraînent des infections sporadiques dans les pays développés ainsi que dans les pays en développement. (72)

Le génotype 3 est prédominant en Europe, en Amérique du Nord et en Amérique du Sud.

Le génotype 4 est principalement localisé en Chine et au Japon. Des cas sont également rapportés dans une moindre mesure en Europe.

Dans ces pays, les cas sont sporadiques et le plus souvent, autochtones. La contamination de l'homme est liée à la consommation de viande peu cuite (porc, sanglier, cerf)

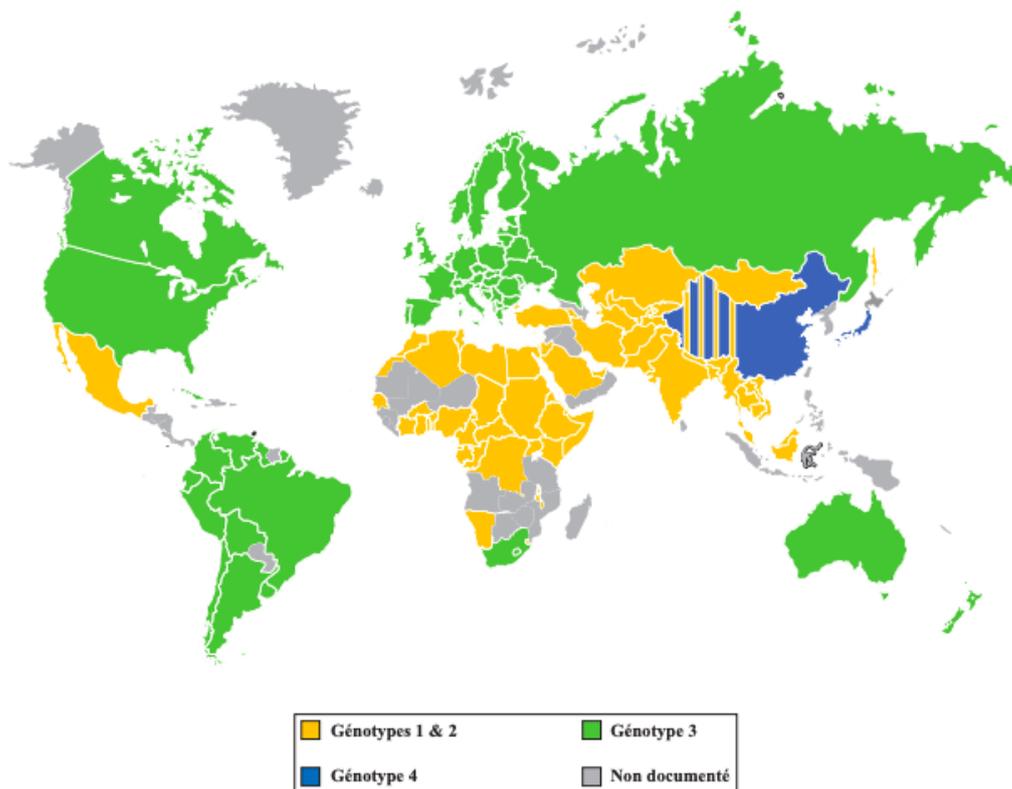


Figure 15 : Répartition géographique des différents génotypes (73)

De manière moins fréquente, une transmission par transfusion de produits sanguins contaminés a aussi été décrite.

### 1.3. Cycle

Le génome du VHE est un ARN simple brin de polarité positive qui comporte trois cadres ouverts de lecture (*Open Reading Frame* = ORF) : ORF1, ORF2 et ORF3. Ces abréviations désignent également les protéines codées par ces ORF.

Le site principal de réplication du VHE est le foie mais d'autres tissus peuvent être infectés comme le système nerveux central, ou encore des thrombopénies, des anémies hémolytiques, des pancréatites ou des atteintes rénales.

L'étape initiale du mécanisme de l'entrée virale est l'interaction du virus avec des protéoglycanes à héparane sulfate présents à la surface des cellules cibles.

L'entrée dans la cellule s'effectue par une cascade d'évènement comprenant une endocytose dépendante de la clathrine, qui implique la dynamine-2, le cholestérol membranaire ainsi qu'un remodelage du cytosquelette. (Cf figure 17, étape 1)

Ensuite, le processus de décapsidation a lieu, le VHE se réplique dans le cytoplasme. (Fig 17, étape 2)

Le brin d'ARN positif coiffé sera traduit en polyprotéine non structurale ORF1 (Fig 17, étape 3).

La polymérase virale synthétise alors un brin d'ARN négatif (Fig 17, étape 4) qui servira ensuite de matrice pour la synthèse de l'ARN génomique et sous génomique (Fig 17, étape 5) permettant ainsi la traduction des protéines ORF2 et ORF3 (Fig 17, étape 6). La protéine de capsid non glycosylée ORF2 est impliquée dans l'encapsidation de l'ARN génomique (Fig 17, étape 7).

Une autre forme de l'ORF2 est glycosylée au niveau du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi et est sécrétée sous forme libre non infectieuse (Fig 17, étape 8)

La libération du VHE hors de la cellule détourne la voie d'exocytose par l'interaction d'ORF3 avec Tsg101. Cette interaction permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales dans les corps multi-vésiculaires (Fig 17, étape 9).

Ces particules seront ensuite libérées dans le sang sous une forme enveloppée associée à des lipides (Fig 17, étape 10a) ou dans la bile (Fig 17, étape 10b). La propriété détergente des sels biliaires associée à l'action des enzymes digestives conduit à l'excrétion d'un virus nu non enveloppé dans les selles des patients infectés (11).

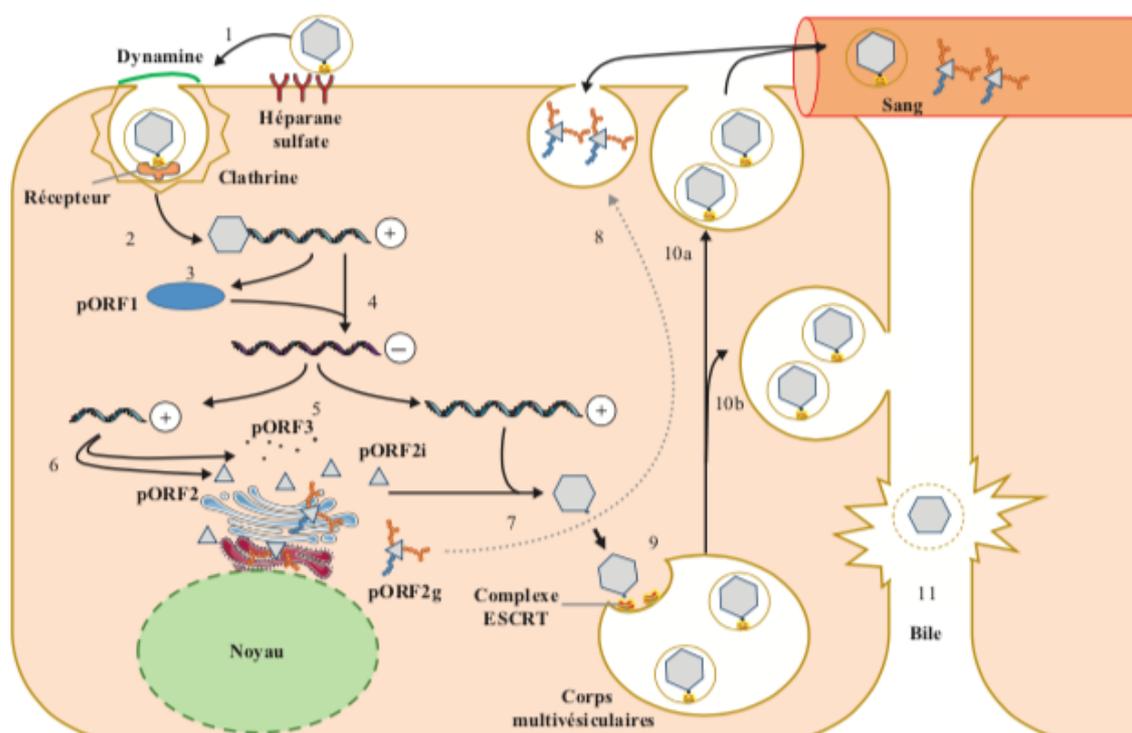


Figure 16 : Cycle de réplication du VHE (73)

#### 1.4. Traitement et prévention

Aucun traitement spécifique n'existe pour l'hépatite E aiguë. Dans la très grande majorité des cas, elle guérit spontanément.

Cependant, en cas d'infection chronique des patients immunodéprimés, la première étape de la prise en charge consiste à réduire l'immunosuppression, ce qui est possible chez les patients transplantés, en diminuant les traitements anti-rejets. Si la charge virale ne diminue pas, l'administration de la ribavirine qui est un antiviral, en monothérapie pendant 3 mois est actuellement le traitement de première intention. La ribavirine est un inhibiteur de nucléosides, non spécifique du VHE, elle est aussi utilisée dans le traitement de l'hépatite C chronique en association avec d'autres médicaments et dans le traitement du virus syncytial respiratoire. Elle a également été utilisée sous forme d'aérosol et en intraveineuse dans le cadre d'infection sévère au virus Influenza et chez des patients immunodéprimés infectés par le virus de la rougeole et celui du para-influenza. (74)

Un vaccin contre l'hépatite E (Hecolin®) utilisant l'ORF2 comme antigène existe depuis 2012 mais n'est approuvé qu'en Chine.

La prévention pour le voyageur en zone endémique repose sur l'application des précautions générales relatives à la qualité des eaux ingérées, nous allons développer ces précautions par la suite.

Il faut également éviter la consommation de viandes crues (notamment de porc ou de gibier) dans les pays développés, chez les patients suivis pour une maladie chronique du foie ou immunodéprimés. (75)

#### 1.5. Risque de transmission transplacentaire

Selon plusieurs études, l'infection par le VHE chez la femme enceinte se caractérise par une infection plus sévère qui se transforme parfois en hépatite fulminante. Le taux de létalité maternelle est d'environ 25% lorsque l'infection survient au cours du troisième trimestre et particulièrement avec le génotype 1.

L'infection par le VHE durant la grossesse est aussi associée à des avortements spontanés plus élevés, une prématurité des enfants, un petit poids de naissance et une plus grande mortalité intra-utérine et périnatale. (73)

Une étude prospective réalisée en 1981 par Khuroo et al. a montré que l'hépatite E s'est développée chez 36 des 208 femmes enceintes soit 17,3% contre 71 des 3350 femmes non enceintes soit 2,1%. Huit des 36 femmes enceintes ont développé une hépatite fulminante. En revanche, aucune des femmes non enceintes n'a montré la survenue d'une insuffisance hépatique fulminante. Cela nous montre que l'incidence de l'hépatite E et les taux de fulminance sont plus élevés chez les femmes enceintes que les femmes non enceintes. (76)

Les génotypes 1 et 2 sont probablement responsables de la plupart des flambées de VHE, car ce sont ceux qui sont les plus répandus dans les pays en développement.

D'autre part, l'infection par le VHE pendant la grossesse est aussi associée à des taux élevés d'accouchement prématuré et de transmission verticale.

D'autres complications telle que la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) peuvent survenir et est également associée à une infection par le VHE chez la femme enceinte.

Concernant les manifestations cliniques chez la femme enceinte, les caractéristiques cliniques sont identiques : la phase prodromique dure jusqu'à 1 semaine et les symptômes peuvent être non spécifiques, comme malaise, fièvre, douleurs articulaires, nausées et vomissements. Puis, une série de symptômes typiques liés à l'hépatite ictérique aiguë, y compris la jaunisse, les urines foncées et les selles pâles peuvent survenir. Cependant, chez la femme enceinte infectée par le VHE, une insuffisance hépatique aiguë peut se développer rapidement. Plusieurs complications de l'insuffisance hépatique fulminante peuvent survenir à un taux plus élevé telles que l'œdème cérébral, la CIVD et l'encéphalopathie. Cette dernière est la cause de décès la plus fréquente chez ces patientes. (76)

En plus de la mortalité maternelle, une mortalité fœtale peut survenir, notamment au cours du troisième trimestre. L'accouchement prématuré, le faible poids à la naissance et la mortinaissance du fœtus ou du nouveau-né ont aussi été observés.

Il y a également un risque très élevé de transmission transplacentaire du VHE de la mère au fœtus.

Lors d'une épidémie à Delhi, une étude effectuée en milieu hospitalier montre que l'infection par le VHE était associée avec des fausses couches, une mortalité à la naissance ou des décès néonataux chez 56% des nourrissons. (71)

Il existe un risque très élevé d'accouchement prématuré dont les taux de survie néonataux sont très faibles chez les enfants de femmes enceintes qui sont infectées par le VHE.

Deux études différentes effectuées en Inde ont démontré que 15 à 50% des enfants nés vivants de mères porteuses du VHE sont décédés durant la semaine suivant leur naissance

(71)

Lors d'une épidémie au Soudan de 2010 à 2011, parmi 39 femmes enceintes porteuses du VHE, 14 d'entre elles ont vécu des décès intra-utérins et 9 d'entre elles des accouchements prématurés. (71)

Selon les études, les mécanismes des lésions hépatiques graves dues à une infection par le VHE pendant la grossesse seraient dues aux caractéristiques uniques des femmes enceintes, telles que l'immunité altérée, les taux d'hormones et les facteurs viraux.

En effet, les changements immunologiques pendant la grossesse favorisent le maintien du fœtus dans l'environnement maternel par la suppression de l'immunité induite par les lymphocytes T, cela rend alors la femme enceinte plus susceptible aux infections virales telles que l'hépatite E.

De plus, pendant la grossesse, les taux de progestérone, d'œstrogène et de gonadotrophine chorionique humaine augmentent au fur et à mesure que la grossesse avance. Or, ces hormones jouent un rôle considérable dans l'altération de la régulation immunitaire et dans l'augmentation de la réplication virale.

Concernant le traitement de la femme enceinte, la ribavirine est contre-indiquée en raison de ses effets embryocides et tératogènes. Cela concerne aussi les autres antiviraux. De plus la ribavirine entraîne des anémies, ce qui est aussi problématique pendant la grossesse.

La prise en charge de l'infection par le VHE pendant la grossesse est alors basée sur une surveillance assidue par des bilans hépatiques, une transplantation hépatique précoce doit être envisagée chez ces patientes, mais les indications et le moment de cette transplantation sont encore controversés.

La prévention est donc la meilleure façon pour la femme enceinte de ne pas contracter l'hépatite E. (76)

## 2. La fièvre typhoïde

### 2.1. Description

La fièvre typhoïde est causée par des bactéries appartenant au genre *Salmonella enterica*, dont le réservoir est strictement humain. Elle est causée par le sérotype Typhi. *Salmonella typhi* est un bacille à Gram négatif. La contamination résulte, majoritairement de l'ingestion d'eau ou d'aliments ayant subi une contamination fécale d'origine humaine ou d'une transmission directe de personne à personne. (77)

En France métropolitaine, la fièvre typhoïde est une maladie à déclaration obligatoire auprès des instances sanitaires depuis 1903.

La période d'incubation est d'environ une à trois semaines. A l'issue de cette période, surviennent le passage de la bactérie dans le sang et les symptômes cliniques.

La fièvre typhoïde se manifeste par une fièvre continue accompagnée de maux de tête, d'anorexie, d'asthénie, de prostration avec obnubilation (synonyme de torpeur, « tymphos » en grec), de douleurs abdominales avec constipation ou diarrhée, d'une splénomégalie et parfois d'une éruption cutanée maculaire (tâches rosées) sur le tronc ou l'abdomen.

Dans les formes bénignes, l'état reste stationnaire pendant une quinzaine de jours puis la convalescence dure plusieurs semaines. Alors que dans les formes plus graves, la fièvre typhoïde peut être fatale en l'absence de traitement ; en effet, des complications peuvent survenir au niveau de l'intestin (hémorragie et perforation, cholécystite, pancréatite), du cœur (myocardite, endocardite, péricardite) ou du système nerveux (encéphalopathie, méningite).

Une particularité de cette infection est qu'il existe des porteurs sains de ces bactéries. En effet, après guérison d'une fièvre typhoïde, 2 à 5% des personnes continuent à héberger *Salmonella Typhi*, principalement au niveau de la vésicule biliaire qui sont excrétés périodiquement dans les selles et qui peuvent alors être à l'origine de cas secondaires. (78)

## 2.2. Épidémiologie

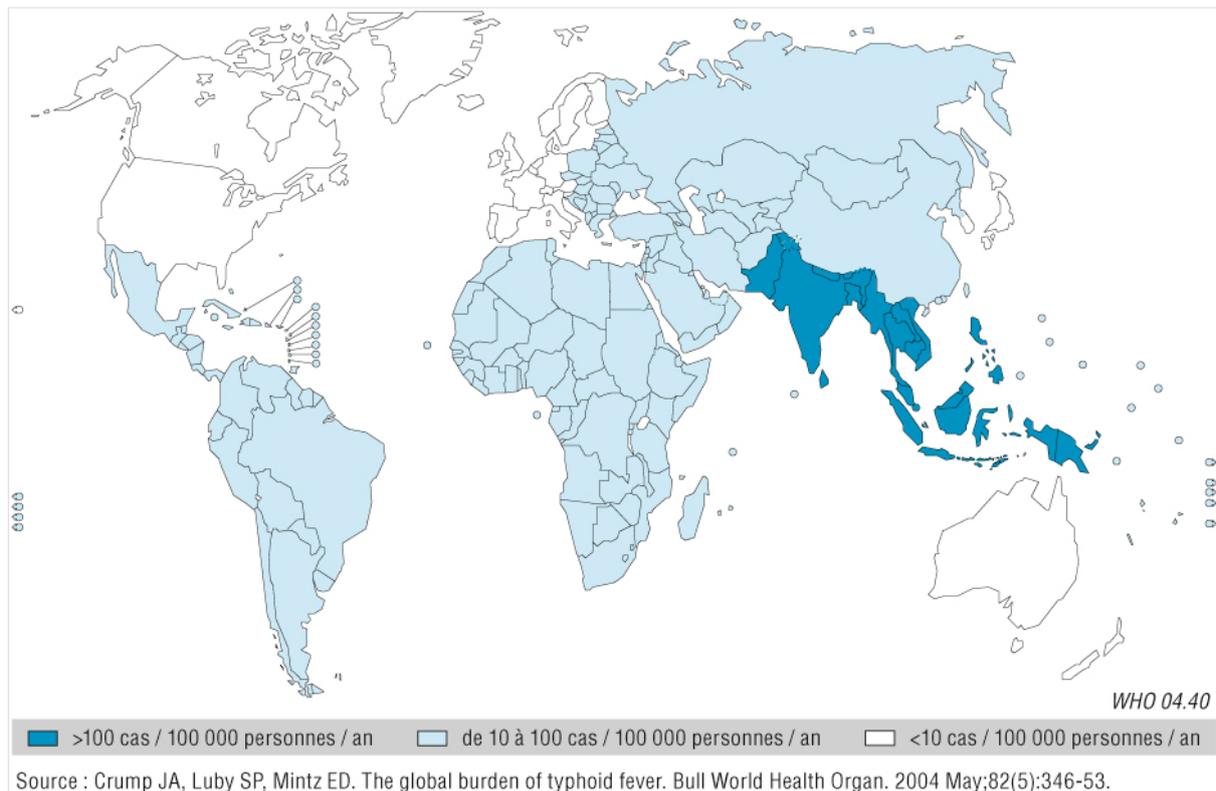


Figure 17 : Zones d'endémie de la fièvre typhoïde(79)

La fièvre typhoïde est endémique dans les pays en développement à faible niveau d'hygiène tels que l'Asie, l'Afrique et l'Amérique du Sud. En France métropolitaine, la fièvre jaune est rare et majoritairement sporadique ; la plupart des cas sont importés après un séjour en zone d'endémie, comme Mayotte et la Guyane.

Dans le monde, les données les plus récentes font état de plus de 20 millions de cas annuels de fièvre typhoïde et de plus de 200 000 morts par an.

Depuis 2012, 100 à 150 cas d'importation à *Salmonella Typhi* sont enregistrés chaque année au Centre National de Référence à l'Institut Pasteur à Paris. Ces souches ont été isolées en France mais les infections ont été contractées presque exclusivement en Afrique, Asie et Amérique latine.

Des épisodes de cas groupés sont survenus en 2003 et 2006 à Paris et en 2009 à Tourcoing ; A Paris, deux foyers de sept à dix cas groupés liés à un lieu de restauration, il s'agissait à chaque fois d'un porteur sain travaillant en cuisine. En janvier 2009, le centre hospitalier de Tourcoing a signalé des cas groupés de fièvres typhoïdes chez des participants à un repas associatifs, au total, 18 cas d'infections à *S. Typhi* ont été identifiés. L'investigation a permis de mettre en évidence un porteur sain parmi les préparateurs des aliments. Les épidémies autochtones dues à des cas d'importation restent ainsi possibles et le diagnostic de fièvre typhoïde doit être évoqué même en l'absence de voyages. (78)

### 2.3. Cycle

Il existe deux modes de transmission de la fièvre typhoïde :

- Transmission directe : féco-orale par ingestion des bactéries à partir de selles contaminées (mains sales) ;
- Transmission indirecte : par ingestion d'eau ou d'aliments consommés crus (légumes, fruits de mer...) et souillés par des selles de personnes infectées (égouts, systèmes d'évacuations d'eaux de pluie...).

Les bactéries franchissent la muqueuse intestinale sans la léser, et atteignent la circulation sanguine via le système lymphatique. La lyse des bactéries par les macrophages libère une endotoxine qui peut donner des manifestations viscérales. (80)

### 2.4. Traitements et prévention

Le taux de mortalité est de 10% en l'absence de traitement antibiotique efficace.

Le traitement repose sur une antibiothérapie qui abaisse le risque de mortalité à moins de 1%.

Cependant, on isole de plus en plus de souches résistantes aux antibiotiques : en Asie du Sud-Est et dans le sous-continent Indien : plus de 90% des souches isolées deviennent résistantes aux fluoroquinolones qui est la classe d'antibiotiques utilisée en première intention.

Depuis 2017, au Pakistan, une souche hautement résistante à la majorité des antibiotiques, dont la ciprofloxacine et les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération circule.

Les schémas thérapeutiques, en l'absence de résistances, sont les suivants :

- Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération notamment la ceftriaxone à la dose de 4g par jour pendant 5 jours ;
- Fluoroquinolones : ofloxacine (200 mg, 2 fois par jour pendant 3 jours) ou ciprofloxacine (500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours).

Ces traitements peuvent être utilisés chez la femme enceinte.

La prévention repose sur la lutte contre le « péril fécal ».

Le vaccin anti-typhoïdique est bien toléré et ne nécessite qu'une seule injection, il peut être administré aux voyageurs se rendant dans des régions à risque. (Cf Partie I, Chapitre 4)

Cependant, l'effet protecteur dure 3 ans et le taux de protection se situe entre 50 et 60%, cela ne dispense donc pas du bon suivi des mesures d'hygiène. (78)

## 2.5. Risque de transmission transplacentaire

Les salmonelloses sont des facteurs d'avortements connus chez le singe, les ovins et les bovins.

Chez l'homme, la transmission materno-fœtale a été démontrée en 1939 lorsque Diddle isole *Salmonella typhi* dans le liquide amniotique et les selles d'un nouveau-né. Avant l'apparition des antibiotiques, Diddle rapporte 80% d'avortements et de mort fœtale *in utero* et 15% de mortalité maternelle. (81)

Nous allons montrer les conséquences d'une infection à *Salmonella Typhi* pendant la grossesse à travers une étude clinique rétrospective réalisée sur 25 cas en Guyane française.(81) Sur ces 25 cas, trois ont été diagnostiqués au 1<sup>er</sup> trimestre, 10 au 2<sup>ème</sup> et 12 au dernier trimestre de la grossesse. Parmi les 25 patientes, 6 étaient primipares et 19 multipares, toutes résidentes en milieu rural.

Concernant les signes cliniques, la fièvre est retrouvée dans 92% des cas, une diarrhée dans 48%, des céphalées et des douleurs abdominales dans 40% ainsi qu'un typhus dans 32% des cas.

Dans 6 cas (24%), une complication a été observée chez la mère :

- Choc septique : 1 cas ;
- Insuffisance rénale : 1 cas ;
- Cholécystite aiguë : 1 cas ;
- Pyélonéphrite : 1 cas ;
- Myocardite : 1 cas ;
- Cérébellite : 1 cas.

Dans tous ces cas, le traitement a été débuté tardivement après le 8<sup>ème</sup> jour de fièvre ; cependant, toutes ces patientes guériront sans séquelle grâce à l'antibiothérapie.

A propos de l'issue de ces différentes grossesses, on retrouve :

- 1 avortement au 1<sup>er</sup> trimestre (sur 3 infections au 1<sup>er</sup> trimestre) ;
- 6 morts fœtales *in utero* au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre (24%) ;
- 6 accouchements prématurés (24%) ;
- 12 accouchements normaux à terme (48%).

Un enfant est né avec une éruption maculaire diffuse et un nouveau-né était atteint d'une hépatosplénomégalie.

Les prélèvements biologiques étaient positifs à *Salmonella Typhi* dans 3 cas sur 15 nouveau-nés prélevés. Ils ont tous guéri sans séquelle grâce à l'antibiothérapie : la ceftriaxone a été administrée dans les trois cas.

Dans tous les cas d'avortements ou de morts fœtales *in utero*, la mère avait de la fièvre depuis plus de 5 jours avant le début du traitement.

En conclusion, la fièvre typhoïde reste une maladie pouvant être grave pendant la grossesse. On retrouve un risque élevé de mort fœtale, d'infection néonatale et d'accouchement prématuré. Un diagnostic et un traitement précoce permettent d'éviter la transmission materno-fœtale et les complications maternelles.

En cas de diagnostic confirmé, le traitement chez la femme enceinte repose sur l'administration de ceftriaxone par voie IV à raison de 4g par jour pendant cinq jours. En cas de résistance objectivée par l'antibiogramme, l'utilisation de la ciprofloxacine est justifiée. (81)

### 3. Le choléra

#### 3.1. Description

Le choléra est une maladie diarrhéique strictement humaine causée par des bactéries à Gram négatif appartenant aux sérogroupes O1 et O129 de l'espèce *Vibrio cholerae*. (82)

Le vibrion cholérique est une bactérie, en forme de virgule, très mobile dont l'homme principalement et, dans certains cas, l'environnement sont les réservoirs. On trouve le bacille du choléra principalement dans les eaux usées et les déjections humaines.

C'est aussi une maladie à déclaration obligatoire, très contagieuse.

La contamination résulte de l'absorption par la bouche d'eau ou d'aliments contaminés. Une fois dans l'intestin, les vibrions sécrètent la toxine cholérique qui est responsable de l'importante déshydratation due à la diarrhée qui survient en quelques jours et qui caractérise l'infection.

En effet, les pertes en eau et électrolytes peuvent atteindre 15 litres par jour.

L'homme joue à la fois le rôle du milieu de culture et de moyen de transport pour le vibrion cholérique. Les selles diarrhéiques libérées en très grandes quantités sont responsables de la propagation des bacilles dans l'environnement et de la transmission oro-fécale. La période d'incubation, qui est de quelques heures à quelques jours, et le portage asymptomatique chez certains sujets favorisent le transport des vibrions sur de plus ou moins longues distances.

Le niveau socio-économique et les conditions de vies des populations sont les principaux facteurs favorisant la transmission de l'infection. Les fortes concentrations de population combinées à une hygiène défectueuse jouent un rôle important dans l'apparition et le développement d'une épidémie de choléra. Les épidémies de choléra peuvent également survenir dans des situations de catastrophes naturelles comme les tsunamis, inondations, ouragans, tremblements de terre, etc... ou lors de conflits ou de mouvements de réfugiés. (83)

Moins de 25% des personnes infectées développent des symptômes et 10 à 20% d'entre elles peuvent déclarer une maladie sévère. L'incubation (quelques heures à quelques jours) est suivie de violentes diarrhées et de vomissements, sans fièvre.

La diarrhée est de type cholériforme : diarrhée aqueuse avec selles liquides, profuses (en eau de riz), très fréquentes et abondantes accompagnées de douleurs abdominales.

Sans traitement, le choléra est l'une des maladies infectieuses les plus rapidement mortelles : en effet, dans 25 à 50% des cas, la mort survient en 1 à 3 jours, suite à une déshydratation sévère par collapsus cardio-vasculaire. En effet, les pertes d'eau peuvent atteindre 15 litres par jour, entraînant la perte de micronutriments essentiels, un effondrement de la pression sanguine et la mort. La mortalité est plus élevée chez les personnes âgées, les enfants et les individus fragilisés. (84)

Dans les tableaux ci-dessous, nous allons détailler les différents degrés de déshydratation (tableau 8) ainsi que les différents plans de réhydratation en fonction de la déshydratation (tableau 9) :

<b>Déshydratation légère</b>	Pouls radial présent État général normal, éveillés, yeux normaux Plis cutanés s'effaçant rapidement et une soif normale
<b>Déshydratation modérée</b>	Pouls radial faible État général agité, yeux enfoncés dans les orbites Un effacement lent des plis cutanés et une soif importante
<b>Déshydratation sévère</b>	Pouls radial nul État général apathique, yeux très enfoncés et secs Effacement très lentement des plis cutanés, la lèvre et la langue sont sèches

*Tableau 9 : Différents degrés de déshydratation*

<b>Plan A</b>	Réhydratation par voie orale avec les sels de réhydratation orale (SRO) adaptée au poids du malade : 75 mL/kg jusqu'à 200 mL/kg dans les premières 24h
<b>Plan B</b>	Réhydratation par voie orale pendant 4h avec du SRO : 75 mL/kg et une prise de voie veineuse si les vomissements persistent avec les solutés de réhydratation (Ringer Lactate®) à un débit de quatre gouttes par seconde
<b>Plan C</b>	Réhydratation par voies orale et intraveineuse (Ringer Lactate®) Le volume à perfuser est de 10% du poids à l'admission

*Tableau 10 : Plusieurs plans de réhydratation en fonction de la déshydratation*

### 3.2. Épidémiologie

La bactérie *Vibrio cholerae* est un bacille à Gram négatif initialement observé par Filippo Pacini en 1854 puis isolé en 1883 par Robert Koch en Inde. Ce dernier établit un lien causal entre le bacille et la maladie. La bactérie du sérotype O1 est répandue sur toute la planète. L'Organisation mondiale de la santé estime à près de 4 à 5 millions de cas et à plus de 100 000 le nombre de décès liés à cette maladie chaque année dans le monde.

L'Afrique est le continent le plus touché avec plus de 50% des cas.

En 1817 a lieu la première épidémie cholérique qui a sévi en Asie, au Moyen-Orient, et en Afrique subsaharienne. Plusieurs pandémies se sont succédées et nous sommes actuellement dans la septième pandémie qui, partie de l'Indonésie en 1961, a envahi l'Asie, le Moyen-Orient puis une partie de l'Europe, et s'est étendue au continent africain en 1970 ainsi qu'à l'Amérique Latine en 1991. D'autres pays d'Afrique ont été atteints plus récemment, Madagascar en 1999 et l'Afrique du Sud en 2000.

Le choléra sévit dans le monde avec des vagues épidémiques, notamment en Afrique subsaharienne ou en Asie, ou sous forme de vastes épidémies, comme celle qui a atteint Haïti fin 2010 (à la suite d'un tremblement de terre) ou encore le Yémen en 2017. (84)

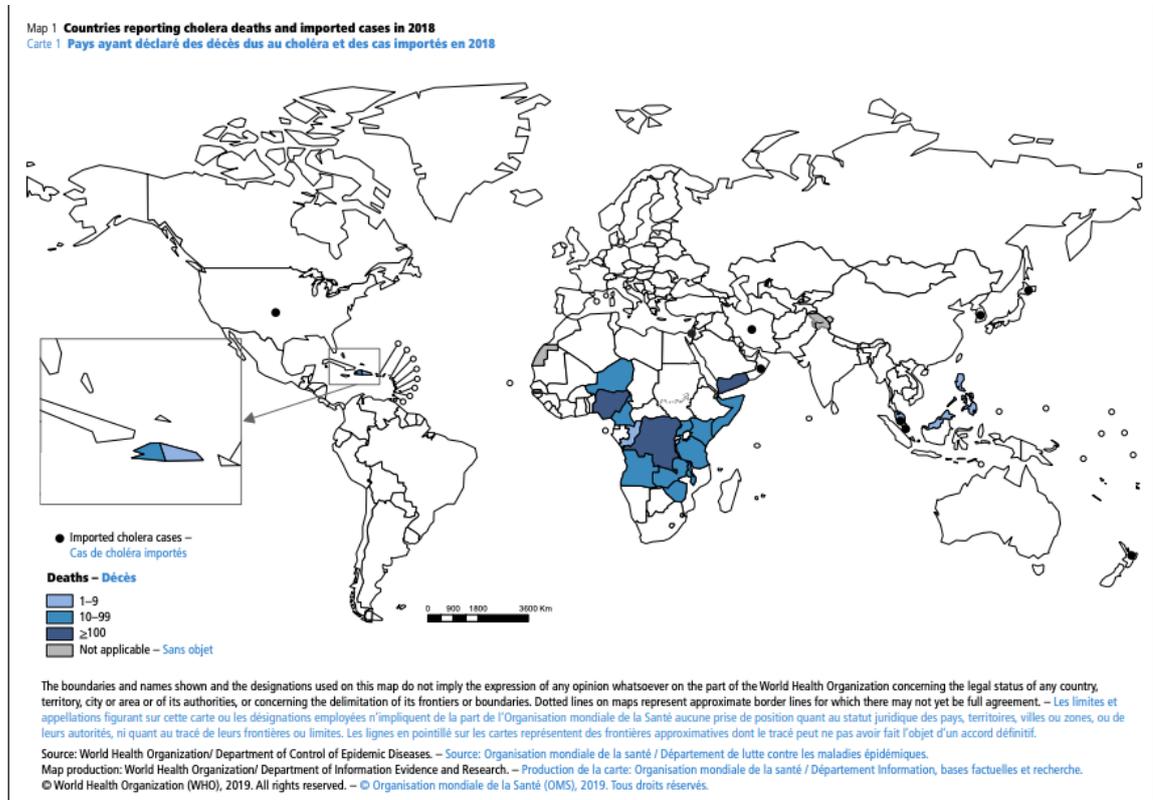
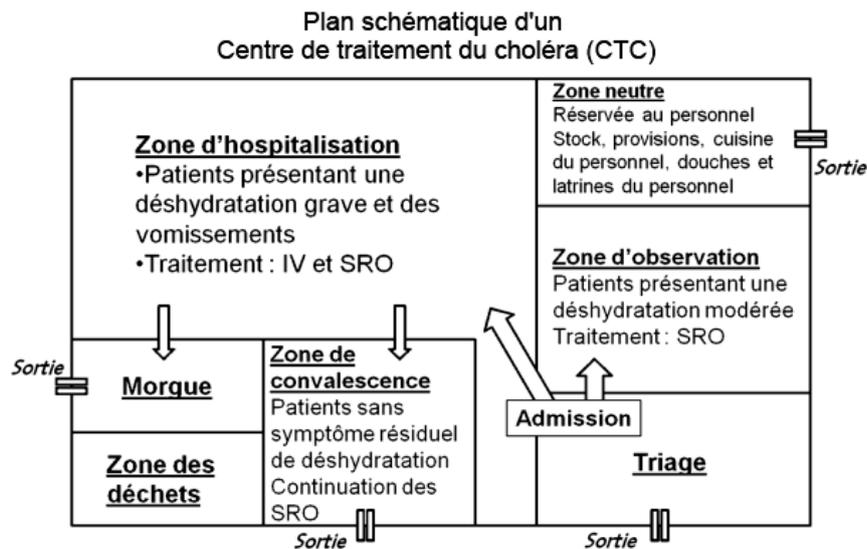


Figure 18 : Pays ayant déclaré des décès dus au choléra et des cas importés en 2018 (85)

### 3.3. Traitements et prévention

L'objectif du traitement est de compenser les pertes en eau et électrolytes. La réhydratation est alors assurée par voie orale ou par voie intraveineuse selon le degré de gravité de la déshydratation. L'amélioration sera perceptible au bout de quelques heures et la guérison, sans séquelle, est obtenue en quelques jours.

La partie la plus difficile de la prise en charge lors d'une épidémie est la partie logistique. En effet, il faut installer rapidement des centres de traitement du Choléra (CTC) dans les zones géographiques où sévit l'épidémie. Un CTC comporte trois zones principales : observation, hospitalisation et convalescence ; un parcours fléché organise l'entrée des malades et des accompagnants, une zone est réservée au personnel avec blanchisserie et fourniture, une zone pour gérer les déchets et une autre les corps. Dans ces CTC, de l'eau chlorée est disponible en abondance pour laver le sol, les mains et les chaussures ; entre l'entrée et la sortie du centre, le patient suit un chemin balisé pour éviter une contamination.



*Manuel de formation pour la lutte contre le choléra en Haïti, MSPP / CDC*

*Figure 19 : Plan schématique d'un CTC (86)*

Dans les cas graves, l'antibiothérapie peut être utilisée pour raccourcir la durée de la diarrhée, diminuer les quantités de kit de réhydratation et accélérer l'élimination des bacilles par l'organisme. Cependant, pour ne pas créer de résistances, l'usage massif des antibiotiques reste occasionnel.

Dans la lutte contre le choléra, l'amélioration de l'accès à l'eau potable est les mesures d'hygiènes sont essentielles. (84)

Il existe aujourd'hui, deux types de vaccins préqualifiés par l'OMS pour le choléra :

- Un vaccin monovalent O1, constitué de germes entiers tués de *V.Cholerae* O1 associés à une sous-unité B recombinante de la toxine cholérique : DUKORAL® commercialisé par Valneva Sweden. Il nécessite deux doses à 6 jours minimum et 6 semaines maximum d'intervalle.
- Des vaccins bivalents O1 et O139, préparés à partir de germes entiers tués, ne contenant pas la sous-unité B de la toxine cholérique :
  - SHANCHOL® commercialisé par Shantha Biotec en Inde
  - EUVICHOL® commercialisé par EuBiologics en République de Corée.

Il faut également deux doses pour ces vaccins.

Ces vaccins anticholériques sont un moyen complémentaire de lutte. Ils protègent en moyenne à 65% pendant 5 ans, ils doivent être administrés en deux doses par voie orale. Leur efficacité est donc limitée mais organiser une campagne de vaccination lors d'une épidémie peut permettre de diminuer le nombre de cas.

Cependant, ces vaccins ne sont pas indiqués pour les voyageurs mais plutôt pour les personnels des ONG qui se rendent sur place en cas de catastrophes naturelles ou pour les populations autochtones qui n'ont pas accès à l'eau potable. (84)

### 3.4. Risque de transmission transplacentaire

Nous allons décrire ce risque à travers deux études :

Dans un premier temps, une étude rétrospective qui a analysé les dossiers de femmes enceintes admises à la clinique des maladies infectieuses pour suspicion de choléra au cours de l'épidémie du choléra qui a sévi au Sénégal en 2004 et 2005.

Dans cette étude, les femmes enceintes hospitalisées étaient au nombre de 52, elles étaient âgées de 24 ans +/- 4,9 et provenaient de la banlieue de Dakar pour 60% des cas. (87)

Ces patientes ont contracté la maladie au premier trimestre dans 38% des cas, au deuxième trimestre dans 31% des cas et au troisième trimestre dans 31% des cas. La source de contamination a été retrouvée chez seulement 15 patientes. Elle était hydrique et/ou alimentaire pour neuf de ces patientes, et une notion de cas index dans l'entourage a été retrouvée chez six de ces patientes. Le délai de consultation après l'apparition des symptômes variait entre 24h et huit jours avec une moyenne de 43 heures.

Concernant les symptômes, toutes les patientes ont présenté une diarrhée et des vomissements. À l'entrée, 42% ont présenté un tableau de déshydratation légère, 31% une déshydratation modérée et 27% une déshydratation sévère.

Les prélèvements n'ont pas été effectués de manière systématique, sur les 14 réalisés chez les femmes enceintes, 12 étaient positifs à *Vibrio cholerae*, sérotype O1. Pour faire le diagnostic du choléra, un prélèvement des selles est nécessaire afin de réaliser une coproculture.

Le traitement utilisé chez ces patientes était basé sur la réhydratation accompagnée d'une antibiothérapie. Cependant, l'antibiothérapie n'est pas systématique dans le cas du choléra.

Les objectifs du traitement sont de :

- Prévenir ou corriger la déshydratation maternelle, en apportant les volumes nécessaires à une réhydratation efficace ;
- Protéger le fœtus, en maintenant la pression artérielle systolique au-dessus de 90 mmHg, pour maintenir le flux sanguin fœtal.

L'administration d'antibiotiques a pour but de réduire :

- La durée de la diarrhée, soit la période pendant laquelle les femmes peuvent se déshydrater ;
- La durée d'excrétion du vibron dans les selles pour éviter sa dissémination.(88)

Une antibiothérapie a été administrée à 30 patientes, ont été utilisés :

- La doxycycline 300 mg en prise unique dans 70% des cas ;
- La ciprofloxacine à 1 gramme par jour pendant cinq jours chez 5 patientes ;
- L'ampicilline, 6 grammes par jour pendant cinq jours chez 2 patientes ;
- L'acide nalidixique, 2 grammes par jour pendant cinq jours chez 1 patiente ;
- La péfloxacin, 1 gramme par jour pendant cinq jours chez 1 patiente.

D'après le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes), il est possible d'utiliser la doxycycline au premier trimestre. Au-delà du premier trimestre, en raison d'un risque de coloration des dents de lait, on préférera utiliser un autre antibiotique si cela est possible. Cependant, dans les situations où la doxycycline présente un réel avantage, son utilisation reste envisageable même au-delà du premier trimestre, le seul risque pour l'enfant étant une coloration des dents de lait. (89)

Sept des patientes ont bénéficié d'un médicament tocolytique associé. Ce médicament diminue les contractions utérines et il est essentiellement utilisé pour parer les menaces d'accouchement prématuré.

Avec ces différents traitements, 44 cas de guérison sans complication ont été observés. Parmi les autres cas, il y a eu un décès maternel et huit complications gynéco-obstétricales : six avortements et deux accouchements prématurés dont un décès en pédiatrie.

Tableau récapitulatif des différentes observations de malades avec complications chez la mère et/ou le fœtus :

N° d'ordre	Age grossesse	Degré de déshydratation	Antibiotique	Évolution mère	Évolution fœtus
1	4 mois	Modérée	Doxycycline	Décès	Avortement
2	4 mois	Modérée	Ampicilline	Favorable	Avortement
3	5 mois	Modérée	Ciprofloxacine	Favorable	Avortement
4	5 mois	Sévère	Ampicilline	Favorable	Avortement
5	6 mois	Modérée	Doxycycline	Favorable	Avortement
6	6 mois	Modérée	Pefloxacine	Favorable	Prématurée (décédé)
7	7 mois	Sévère	Doxycycline	Favorable	Prématuré
8	8 mois	Sévère	Doxycycline	Favorable	Avortement

*Tableau 11 : Récapitulatif des différentes complications observées chez la mère et/ou le fœtus*

Cette étude nous permet de conclure que l'association choléra et grossesse est à haut risque pour le fœtus et pour la mère et que le choléra nécessite une prise en charge rapide et correcte chez la femme enceinte. (87)

Enfin, nous allons voir une deuxième étude rétrospective d'une durée de sept mois, réalisée au cours de l'épidémie de 2012 à Conakry en Guinée. Cette étude inclut quatre-vingts femmes enceintes âgées de 30 ans en moyenne. (90)

Dans cette étude, 4% des patientes ont contracté la maladie dès le premier trimestre, 27% au deuxième et 69% au troisième trimestre.

Concernant les symptômes, la diarrhée de type cholériforme était présente dans 100% des cas et les vomissements dans 95% avec déshydratation légère dans 16% des cas, modérée dans 45% des cas et sévère dans 39% des cas.

D'autres signes ont été rapportés, comme des contractions abdominales (64% des cas) et des crampes musculaires (41% des cas). Le délai moyen de consultation était de 30h avec des extrêmes situés entre 24h et 72h.

La prise en charge thérapeutique a consisté en :

- Réhydratation plan A : 16%
- Réhydratation plan B : 45%
- Réhydratation plan C : 39%

Une antibiothérapie a été associée dans 100% des cas :

- Erythromycine : 85%
- Doxycycline : 14%
- Azithromycine : 1%

Suite à ces traitements, soixante-dix-sept femmes ont guéri, deux ont été transférées au service de gynéco-obstétrique, et une est décédée.

Les principales complications obstétricales ont été :

- Mort *in utero* : 4 cas
- Menace d'avortement : 2 cas
- Accouchement prématuré : 1 cas

La majorité des patientes de cette étude étaient au troisième trimestre de leur grossesse contrairement à la première étude où on avait une prédominance de femmes enceintes au premier trimestre.

En conclusion de ces deux études, sur le plan clinique, on retrouve chez la femme enceinte les signes classiques du choléra avec une diarrhée cholériforme et des vomissements associés à une déshydratation. Cependant, l'état de déshydratation de la maman fait courir un grand risque au fœtus. Ce dernier sera privé d'un apport d'oxygène, de sang et de nutriments suffisant pour survivre. En effet, le fœtus ne contracte pas le choléra dans l'utérus de sa mère et ne présente pas de diarrhées ni de vomissements à la naissance. Toutefois, il subit les conséquences de la déshydratation de la mère.

Il faut aussi prendre en compte le délai de consultation, les femmes attendent trop longtemps après l'apparition des premiers symptômes pour aller consulter ce qui retarde la prise en charge. En effet, pendant ce temps d'attente, leur état de santé s'est déjà dégradé, et parfois l'extrême déshydratation de la mère a déjà provoqué la mort intra-utérine du fœtus. Cette latence pourrait s'expliquer par le fait que les troubles gastro-intestinaux tels que les nausées et vomissements font partie des signes au cours de la grossesse, ils peuvent donc masquer les signes précurseurs du choléra.

Nous pouvons en conclure, qu'il faut donc prendre en charge très rapidement les femmes enceintes car une diarrhée non traitée entraîne un risque de déshydratation avec des désordres électrolytiques et une hypovolémie pouvant nuire à la perfusion placentaire ainsi que le déclenchement d'un travail avant le terme. (90)

## 4. L'amoebiose à *Entamoeba histolytica*

### 4.1. Description

L'amoebiose est une infection parasitaire, liée au péril fécal, due à un protiste, *Entamoeba histolytica*.

La transmission est liée au péril fécal et se fait soit :

- Directement par les mains sales ;
- Indirectement par les eaux et aliments souillés (91)

L'infection est souvent asymptomatique mais peut entraîner de nombreuses complications. En effet, en traversant la muqueuse de l'intestin, les amibes provoquent l'amoebiose dont les symptômes peuvent aller de la diarrhée légère à la dysenterie avec sang dans les selles. La destruction de la paroi intestinale peut entraîner la formation d'ulcères, et, dans les formes plus sévères, lorsque le parasite parvient à gagner la circulation sanguine, il peut infecter le foie et donner naissance à des abcès qui, non traités, conduisent à une issue fatale. La maladie peut également évoluer vers d'autres complications locales, et entraîner des abcès au niveau des poumons et plus rarement, du cerveau. (92)

### 4.2. Épidémiologie

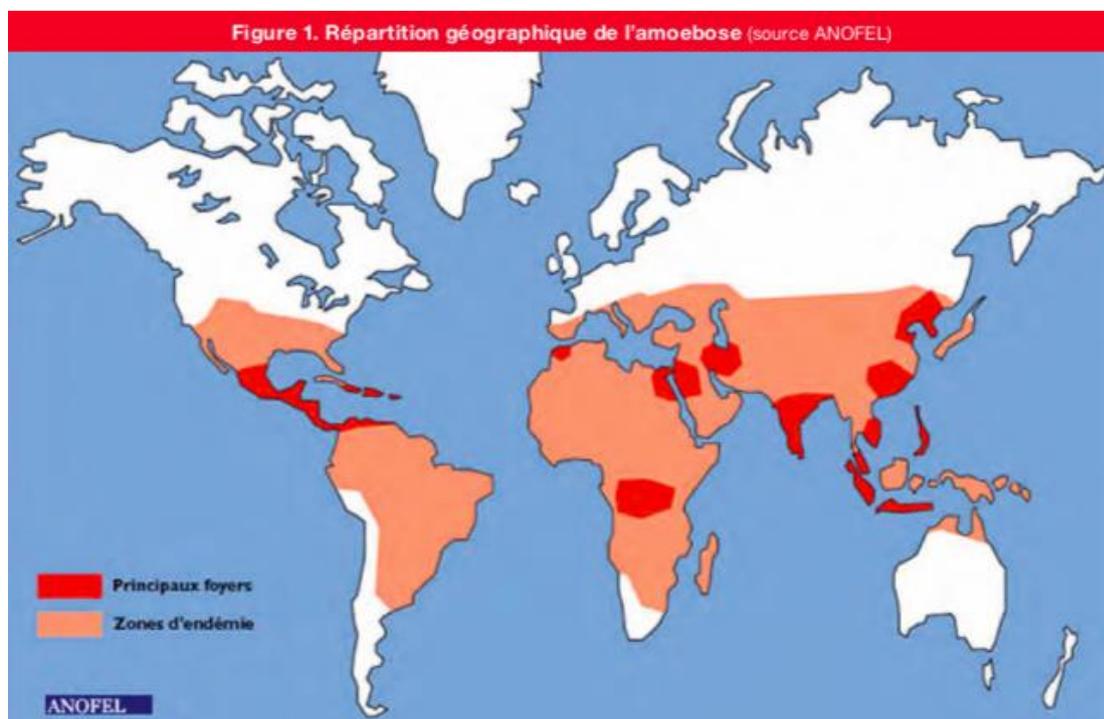


Figure 20 : Répartition géographique de l'amoebiose (91)

Chaque année, 40 000 à 100 000 personnes infectées meurent de la maladie. Les régions les plus touchées sont les plus chaudes du globe, notamment en Asie du Sud-Est, dans le sud-est et l'ouest de l'Afrique, en Amérique centrale et en Amérique du Sud, là où les conditions d'hygiène, la précarité et l'absence de systèmes d'épuration des eaux usées favorisent la circulation et la transmission de l'amibe.

Dans les pays développés, la maladie est plus rare, les cas sporadiques recensés correspondent à des importations par les voyageurs au retour de zone d'endémie.(92)

### 4.3. Cycle

*E. histolytica* est un parasite de l'homme, qui en est le réservoir principal. Le cycle comprend deux stades :

- Les trophozoïtes : mobiles, ils sont responsables de l'infection et signes cliniques. Ils se déplacent de façon unidirectionnelle, vont se répliquer dans la lumière intestinale et peuvent envahir la paroi du colon ou du rectum puis atteindre d'autres tissus par voie hématogène. Abondants dans les sécrétions muco-sanglantes ou les selles diarrhéiques, les trophozoïtes sont peu résistants dans le milieu extérieur ;
- Les kystes : immobiles, ils sont responsables de la transmission de la maladie. Ils sont excrétés avec les selles du malade ou de porteurs sains. Ils sont très résistants et peuvent survivre plusieurs semaines dans le milieu extérieur. (93)

Ainsi, les kystes peuvent contaminer l'environnement et persister plusieurs semaines dans les eaux usées et sur les produits de l'agriculture arrosés par ces dernières.

L'homme se contamine alors par ingestion d'eau ou de végétaux crus souillés par les selles de sujets infectés. Ces derniers vont se transformer en trophozoïtes dans le côlon sous l'action des sucs digestifs. Ces trophozoïtes vont alors se transformer en kyste lors de la constitution du bol fécal. Dans certaines circonstances, certains trophozoïtes peuvent devenir histolytiques, ils vont alors pénétrer dans la paroi colique en détruisant les tissus. C'est donc par cette voie, hématogène qu'ils peuvent gagner différents organes, tout d'abord le foie puis éventuellement le poumon, le cerveau...

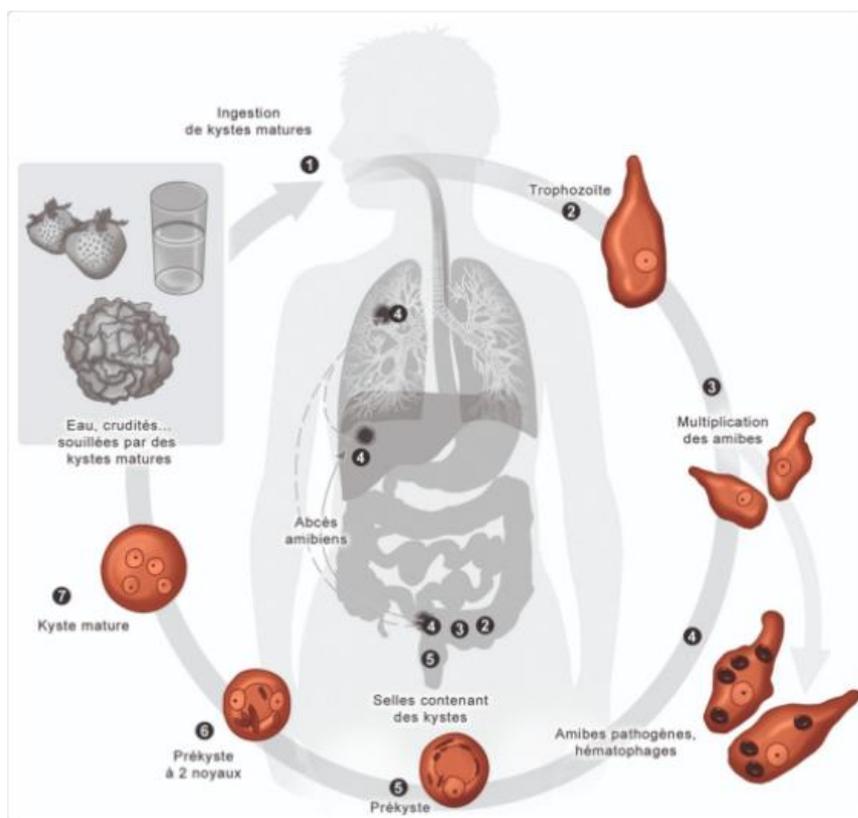


Figure 21 : Cycle évolutif d'*Entamoeba histolytica* (94)

#### 4.4. Traitements et prévention

Les traitements utilisés sont des antiparasitaires à large spectre et des amoebicides de contact qui agissent localement dans la lumière du tube digestif comme le métronidazole.

En termes de prévention, l'objectif est de limiter la transmission des kystes. Elle repose donc sur l'élimination de la contamination fécale de l'eau, des aliments mais aussi des mains ainsi que la mise au point de méthodes de diagnostic pouvant révéler la présence de kystes y compris chez les porteurs asymptomatiques.

#### 4.5. Risque de transmission transplacentaire

La grossesse est une circonstance favorable au développement de l'amoebose et peut provoquer l'apparition de symptômes graves. En effet, l'imprégnation hormonale due à la grossesse, notamment l'élévation des 17-hydroxycorticostéroïdes et du cholestérol, favorisent le développement d'*Entamoeba histolytica*. (95)

Il ne faut donc jamais négliger l'apparition de diarrhées chez une femme enceinte en voyage.

Le traitement de la femme enceinte se base sur l'utilisation de dérivés imidazolés : métronidazole FLAGYL ® associé à un amoebicide de contact tiliquinol + tilbroquinol INTETRIX®. En cas de colite aiguë ou d'abcès amibien important du foie ou du poumon, on peut utiliser le métronidazole par voie intraveineuse. (96)

L'amoebiose n'est cependant pas transmissible au fœtus in utero car les amibes sont trop grosses pour traverser le placenta. Néanmoins, le traitement de la mère et un lavage soigneux et répété des mains est nécessaire avant de s'occuper de son enfant pour éviter une contamination néo-natale. Si la mère présente des symptômes de diarrhée, un examen bactériologique et parasitologique des selles est indispensable pour déceler son étiologie et adapter le bon traitement. (95)

## 5. La turista

### 5.1. Description

La « turista » aussi appelée « diarrhée du voyageur » est le problème de santé le plus fréquent pour les voyageurs se rendant dans un pays où le niveau d'hygiène est faible avec un taux d'attaque de l'ordre de 40%.

La turista se définit par la survenue de plus de 3 selles pendant 24h, associées ou non à au moins un des symptômes suivants : vomissements, douleurs abdominales, fièvre, etc. (97)

La diarrhée du voyageur a été classée quantitativement en fonction du nombre de selles molles ressenties en 24h par *The Journal of Travel Medicine* :

<b>Classification de la diarrhée</b>	<b>Caractéristiques</b>
Bénigne	Tolérable, sans impact sur les activités de la vie quotidienne
Modérée	Perturbation de la vie normale
Grave	Diarrhée dysentérique (selles sanglantes) et/ou invalidantes avec impossibilité des activités de la vie quotidienne
Chronique ou persistante	Durée supérieure à deux semaines

Tableau 12 : Classification de la diarrhée du voyageur selon *The Journal of Travel Medicine* (98)

Les étiologies sont essentiellement bactériennes (à l'origine de 80% des turistas), *Escherichia coli* enterotoxinogène (ETEC) représente le microorganisme le plus fréquemment en cause. Les aliments solides, plus que l'eau de boisson, en sont les vecteurs principaux. Les 20% restant se partagent entre les étiologies virales et, à moindre degré, parasitaires. (97)

Bactéries (80%)	<i>E. coli</i> entéro-toxinogène <i>E. coli</i> entéro-aggrégatif <i>Shigella</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>E. coli</i> entéro-invasif <i>Salmonella</i> spp. <i>Aeromonas</i> spp.
--------------------	---

	Vibrions non cholériques <i>Plesiomonas shigelloïdes</i> <i>E. coli</i> entéro-pathogène <i>Staphylococcus</i> spp. Vibrions cholériques <i>Yersinia enterocolitica</i>
Virus (10 à 20%)	Rotavirus Virus Norwalk Adénovirus Entérovirus Calicivirus
Parasites (5 à 10%)	<i>Giardia duodenalis</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Cryptosporidium</i> spp. <i>Isospora belli</i> <i>Cyclospora</i> spp.

Tableau 13 : Principales étiologies de la diarrhée du voyageur (99)

Certains aliments présentent un risque de contracter la turista plus important que d'autres : les viandes et les poissons mal cuits ou refroidis sont les plus menaçants. Nous verrons cela en détail dans la partie consacrée aux mesures de protection contre le péril-fécal.

Le temps d'incubation de la turista est court : de quelques heures à quelques jours, ce qui explique que les premières manifestations symptomatologiques aient lieu dès le 3<sup>ème</sup>-4<sup>ème</sup> jour du séjour.

Dans la très grande majorité des cas, l'infection est bénigne et de courte durée (de 1 à 5 jours). Elle se manifeste par des crampes, douleurs à l'estomac, des selles impératives, des vomissements et parfois des diarrhées sanglantes.

Néanmoins, dans 40% des cas, ces troubles digestifs amènent le voyageur à modifier son emploi du temps et dans 20 à 30% des cas, ils le conduisent à un alitement de quelques jours avec une hospitalisation dans moins de 1% des cas. (99)

## 5.2. Épidémiologie



Figure 22 : Incidence de la diarrhée du voyageur selon la région géographique. (100)

- En vert sur la carte : les régions à niveau d'hygiène élevé sont l'Amérique du Nord, l'Europe de l'Ouest, l'Australie et la Nouvelle-Zélande ;
- En orange sur la carte : les régions à niveau d'hygiène intermédiaire sont le Japon, l'Afrique du Sud, l'Argentine, l'Israël, le Chili, certaines régions du sud de l'Europe ;
- En rouge sur la carte : les régions à niveau d'hygiène faible sont l'Amérique Latine, l'Afrique et l'Asie du Sud-Est. (101)

Le risque de diarrhée dépend donc de la destination et de la durée du voyage mais aussi des conditions du séjour, notamment de l'hygiène et de l'alimentation sur place. Il existe aussi un facteur saisonnier, avec une incidence plus importante de diarrhée du voyageur lors des saisons chaudes et humides. En dehors de ces facteurs environnementaux, il existe aussi des facteurs d'hôte augmentant le risque de diarrhée chez le voyageur :

- Les sujets jeunes sont les plus exposés du fait d'une moindre immunité spécifique ;

- Une comorbidité associée sous-jacente : les sujets atteints de maladies chroniques telles que diabète ou déficits immunitaires sont également plus exposés ;
- Toute atteinte de l'intégrité de la barrière naturelle représentée par l'acidité gastrique (gastrectomie, hypo ou achlorhydrie, traitements antiulcéreux, etc.) place le patient dans une situation de risque accru pour la turista.

Ces catégories de personnes sont non seulement plus exposées à un risque accru de diarrhée mais sont aussi susceptibles de contracter des formes sévères. (101)

Le tableau suivant nous montre l'évaluation du risque de diarrhée pour le voyageur en fonction du niveau d'hygiène de son pays d'origine et de celui du pays visité :

Niveau d'hygiène du pays d'origine	Pourcentage de risque de diarrhée dans un pays visité à niveau d'hygiène		
	Faible	Intermédiaire	Élevé
Élevé	40	10	2 à 4
Intermédiaire	8 à 18		
Faible		8 à 18	2 à 14

*Tableau 14 : Évaluation du risque de diarrhée pour le voyageur en fonction du niveau d'hygiène de son pays d'origine et de celui du pays visité (97)*

On remarque alors que des personnes qui viennent d'un pays ayant de bonnes conditions d'hygiène ont un risque de turista accru (40%) s'ils vont dans un pays à faible niveau d'hygiène alors que les personnes qui viennent d'un pays dont le niveau est intermédiaire ont un risque plus faible (8-18%).

### 5.3. Traitements

En cas de diarrhées durant le séjour, les patients sont amenés à prendre des décisions thérapeutiques sans l'aide de leur médecin ou de leur pharmacien. Il faudra donc veiller à donner les bons conseils avant le départ. Ces derniers seront détaillés dans la partie concernant les mesures de protection contre le péril fécal.

Dans tous les cas de diarrhée du voyageur, il faut boire une solution de réhydratation orale (SRO) type ADIARIL®. La SRO permet de remplacer la perte en eau et en sels due à la diarrhée.

Le loperamide, ralentisseur de transit, peut également être utilisé à court terme mais devra être évité en cas de dysenterie (sang mêlé aux selles). Cependant, il faudra être

vigilant lors de l'utilisation des ralentisseurs de transit car, dans certaines diarrhées dont la cause est bactérienne, ils ne sont pas indiqués, notamment en cas de sécrétion de toxine. En effet, le fait de ralentir le transit provoque une stagnation de la toxine ce qui peut aggraver les symptômes.

Le racécadotril TIORFAN®, antidiarrhéique, antisécrétoire, est préféré dans la population générale, cependant dans le cas de la grossesse, d'après le CRAT, les données cliniques sur son utilisation sont très limitées, il est donc préférable d'éviter son utilisation quel qu'en soit le terme.

Les pansements intestinaux comme le diosmectite SMECTA®, n'ont pas fait de preuve d'efficacité dans le traitement de la diarrhée du voyageur. (31)

Les patients qui ne se sentent pas mieux après 24 à 48h doivent consulter un médecin. Pour la diarrhée du voyageur sévère, des antibiotiques peuvent être utilisés : l'azithromycine est à privilégier. Les fluoroquinolones peuvent également être une option, cependant la résistance mondiale est à la hausse à leur égard, notamment en Asie, c'est pourquoi l'option de l'azithromycine est préférable. (102)

Cependant, par précaution, en raison d'un manque de données cliniques, l'utilisation de l'azithromycine doit être évitée au premier trimestre de la grossesse, mais est possible à partir du deuxième trimestre. (31)

En fonction de la destination de la patiente, si l'utilisation d'une fluoroquinolone est indispensable, on envisagera un traitement par ciprofloxacine chez la femme enceinte quel que soit le terme de la grossesse, d'après le CRAT.

<b>Diarrhée bénigne</b>	Réhydratation orale Mesures diététiques Lopéramide Pas d'antibiothérapie
<b>Diarrhée modérée</b>	Réhydratation orale Mesures diététiques Lopéramide Éventuellement antibiothérapie selon les cas

<b>Diarrhée sévère</b>	<u>Non dysentérique</u> :
	Azithromycine Ciprofloxacine (sauf en Asie) Lopéramide
	<u>Dysentérique</u> :
	Azithromycine Ciprofloxacine (sauf en Asie) Lopéramide contre-indiqué

*Tableau 15 : Traitement de la diarrhée du voyageur chez la femme enceinte (98)*

#### 5.4. Risque de transmission transplacentaire

Il n'y a pas de cas rapportés dans la littérature de transmission transplacentaire des agents pathogènes responsables de la turista mais, comme on a pu le voir pour le choléra, une diarrhée sévère expose la femme enceinte à une réduction du débit sanguin qui irrigue le placenta et à des déséquilibres hydro-électrolytiques qui sont dangereux pour elle et pour le fœtus.

6. Les mesures de protections contre le péril fécal (eau, aliments, hygiène des mains)

La prévention de ces maladies repose sur une hygiène stricte.

Les principes d'hygiène de base sont à respecter :

- Se laver les mains avant chaque repas et avant toute manipulation d'aliments, mais aussi après le passage aux toilettes, avec de l'eau et du savon ou à l'aide d'une solution hydro-alcoolique.

A éviter	A privilégier
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les aliments non bouillis ou non cuits, les fruits sans enveloppe. Peler les fruits soi-même avant de les consommer ;</li> <li>• Les glaçons et jus de fruits frais ;</li> <li>• Les laitages, le lait non pasteurisé ou non bouilli, ainsi que les aliments à base de produits laitiers non pasteurisés ou non bouillis (sorbets et crèmes glacées) ;</li> <li>• Les repas contenant des œufs crus ou insuffisamment cuits, les poissons crus ou insuffisamment cuits, en particulier les coquillages et crustacés ;</li> <li>• La viande crue ou insuffisamment cuite ;</li> <li>• Les mets trop épicés ;</li> <li>• La nourriture vendue dans la rue ainsi que les buffets froids des restaurants, sauf si la nourriture est bien cuite et le récipient encore fumant ;</li> <li>• Les restaurants infestés de mouches et autres insectes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les plats qui viennent d'être préparés et servis encore chauds (viandes, poissons et crustacés suffisamment cuits) ;</li> <li>• Ne boire que de l'eau en bouteille encapsulée ouverte devant soi ou la rendre potable par ébullition (4 minutes à gros bouillons) ;</li> <li>• Ne boire que du lait pasteurisé ou bouilli ;</li> <li>• Protéger les plats des insectes ;</li> <li>• Préparation industrielle sortant d'un emballage d'origine intact ;</li> </ul>

Tableau 16 : Récapitulatif des choses à éviter et à privilégier (103)

Il faut être très attentif à la qualité de l'eau. L'eau peut être contaminante, y compris celle utilisée pour l'hygiène corporelle, le brossage des dents, le nettoyage de vaisselle ou d'aliments. S'il n'y a pas d'eau en bouteille capsulée à disposition, il est possible de désinfecter l'eau pour la rendre potable. Pour cela, plusieurs méthodes peuvent être utilisées. En effet, même si son apparence est limpide, des mesures de désinfection et filtration de l'eau sont nécessaires pour éliminer les germes qu'elle peut contenir.

- Traitement physique :

Il vise à éliminer les microorganismes et particules flottantes dans l'eau en laissant sédimenter les particules au fond du récipient, puis l'eau est filtrée. Pour une efficacité optimale, le diamètre des pores doit être inférieur à 0,22µm.

Cette méthode permet de diminuer le nombre de micro-organismes quand l'eau est trouble et facilite les étapes de désinfection suivantes.

- Traitement thermique :

Le traitement par la chaleur consiste à porter à ébullition pendant 3 à 5 minutes dont au moins 1 minute à gros bouillons. Cette technique permet de détruire les virus, bactéries et autres germes pouvant être présents dans l'eau.

- Traitement chimique :

Il existe plusieurs molécules pour cela.

Les dérivés halogénés iodés, ne peuvent pas être utilisés durant la grossesse car il y a un risque de dysthyroïdies fœtales et maternelles.

Les dérivés chlorés sont quant à eux possibles d'utilisation chez la femme enceinte. On peut, par exemple, utiliser l'AQUATABS® à base de sels de sodium et de 1,3 dichloro-s-triazine-2,4,6-trione. Il faut dissoudre un comprimé dans 10L d'eau et laisser agir pendant 30 minutes avant de consommer l'eau. Cependant, il faut rester vigilant car ces comprimés désinfectants ne sont que très peu efficaces contre les kystes de protistes (*Giardia duodenalis*, *Entamoeba histolytica*, etc...) (104)

Certains aliments présentent un risque accru de transmission de maladies infectieuses :

<b>Aliments à risque</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fruits de mer</li><li>• Poissons et viandes mal cuits</li><li>• Plats préparés consommés froids</li><li>• Glaces artisanales</li><li>• Crudités</li><li>• Fruits pré-épluchés</li><li>• Lait et produits laitiers</li><li>• Aliments avec trace de moisissures</li><li>• Eau du robinet</li><li>• Boissons non capsulées</li></ul>
<b>Aliments sans (ou à faible) risque</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Plats cuits consommés chauds</li><li>• Pain, biscuits et aliments secs</li><li>• Confitures, miel</li><li>• Fruits épluchés par le voyageur</li><li>• Eau et boisson capsulées</li><li>• Eau décontaminées (ébullition, filtrage, agents chimiques...)</li><li>• Boissons chaudes</li></ul>

*Tableau 17 : Classification des aliments en fonction du risque de contamination (99)*

Concernant les fruits et légumes, le slogan de l'OMS : « cuisinez-les, ébouillantez-les, pelez-les ou oubliez-les » (« *Cook it, Boil it, Peel it or forget it* ») rappelle bien que leur consommation ne doit se faire qu'après un lavage avec l'eau embouteillée ou désinfectée.

<b>Maladies</b>	<b>Pathogène en cause</b>	<b>Répartition géographique</b>	<b>Risque chez la femme enceinte</b>	<b>Risque chez le fœtus</b>
<b>Hépatite E</b>	VHE	Asie, Afrique, Amérique latine, Mexique	Hépatite fulminante, Accouchement prématuré, Avortement Spontané, Mortalité maternelle	Faible poids à la naissance, Mortalité fœtale
<b>Fièvre typhoïde</b>	<i>Salmonella typhi</i>	Asie, Afrique, Amérique du Sud	Accouchement prématuré	Mortalité fœtale , Infection néonatale
<b>Choléra</b>	<i>Vibrio cholerae</i>	Afrique, Asie, Amérique latine	Déshydratation, désordres électrolytiques Accouchement prématuré	Diminution de la perfusion placentaire
<b>Amoebose</b>	<i>Entamoeba histolytica</i>	Asie du Sud-Est, Afrique, Amérique centrale et Amérique du Sud	Mortalité maternelle	Aucun
<b>Turista</b>		Amérique Latine, Afrique, Asie du Sud-Est	Déshydratation, désordres électrolytiques	Diminution de la perfusion placentaire

Tableau 18 : Récapitulatif des maladies liées au péril fécal

## Conclusion : La trousse médicale de la femme enceinte voyageuse

Afin de préparer au mieux le voyage de la femme enceinte, il est nécessaire de préparer une trousse à pharmacie avant son départ. Cette trousse doit être adaptée à chaque voyageuse, en fonction de ses pathologies, de la destination, du type de voyage et de la durée du séjour.

Si la voyageuse est atteinte d'une pathologie chronique et doit voyager avec des médicaments, il est important de garder une ordonnance sur elle pour les contrôles de douanes, idéalement prescrite en dénominations communes internationale (DCI). Si le séjour dure plus de trois mois, la patiente peut faire une demande d'autorisation auprès de sa caisse d'assurance maladie pour avoir la possibilité d'obtenir la délivrance de son traitement pour la totalité de son séjour.

### 1. Prévention des troubles digestifs

#### 1.1. Nausées et vomissements

Dans un premier temps, afin de prévenir les nausées et vomissements chez la femme enceinte, on peut conseiller certaines mesures hygiéno-diététiques :

- Adapter la prise alimentaire : fractionner repas, petites quantités mais plus fréquents ;
- Éviter les repas trop lourds, trop gras, trop épicés ;
- Se faire plaisir : aliments appétissants, préférer sucres lents (riz complet, pâtes) ou rapides, produits laitiers, fruits, légumes, crudités ;
- Éviter les odeurs désagréables (poissons, fromage, fritures) ;
- Boire suffisamment en petites quantités réparties sur la journée, en dehors du repas ;
- Prendre petit déjeuner si possible avant de se lever.

Si ces mesures ne sont pas suffisantes, différentes molécules allopathiques sont possibles :

- Doxylamine DONORMYL® : anti-histaminique H1 utilisé comme hypnotique. Utilisation hors AMM en France pour les nausées et vomissements chez la

femme enceinte.

- Métoclopramide PRIMPERAN ® : antiémétiques, antagoniste de la dopamine. Ce dernier ne peut être délivré que sur prescription médicale.

On peut également proposer des alternatives non allopathiques :

- En phytothérapie, on peut utiliser le gingembre sous forme de gélules ou tisane.
- En homéopathie, on peut proposer à la patiente de l'Ipeca 9CH ou du Nux Vomica 9CH.

<b>Allopathie</b>	<b>Homéopathie</b>	<b>Phytothérapie</b>
<b><u>Doxylamine DONORMYL®</u></b> :  <b><u>Métoclopramide</u></b> <b><u>PRIMPERAN ®</u></b> : 10 mg par prise, 1 à 3 fois par jours en espaçant les prise toutes les 6 heures	Ipeca 9CH  Nux Vomica 9CH	<b><u>Gingembre</u></b> : capsules de 250 mg quatre fois par jour.

*Tableau 19 : Prise en charge des nausées et vomissements chez la femme enceinte*

### 1.2. Diarrhées

Chez la femme enceinte, on privilégiera en première intention les solutés de réhydratation locale qui permettront de lutter contre le risque de déshydratation.

On peut également utiliser le lopéramide IMODIUM ®, de façon ponctuelle, à prendre juste après une selle liquide.

Le diosmectite SMECTA ® n'est plus recommandé chez la femme enceinte.

### 1.3. Constipation et maux de ventre

La constipation va nécessiter une prise en charge diététique, il faudra conseiller la consommation de fibres en plus grande quantité ainsi que la marche qui permet de stimuler le péristaltisme intestinal.

Concernant les traitements, l'utilisation des laxatifs de lest (Sterculia NORMACOL ®, psyllium PSYLIA ®) ou des laxatifs osmotiques (Macrogol FORLAX ®, TRANSIPEG) sont possibles pendant la grossesse.

A propos des maux de ventre, on peut conseiller à la femme enceinte l'utilisation du phloroglucinol SPASFON ®.

## 2. Prise en charge de la fièvre

Un thermomètre est indispensable dans une trousse de voyage afin de suivre régulièrement la température.

Chez la femme enceinte, une température corporelle supérieure à 38°C doit conduire à consulter un médecin en raison des risques maternels, fœtaux et obstétricaux (fausse couche et accouchement prématuré).

L'utilisation du paracétamol est possible en premier recours à raison d'un gramme toutes les quatre à six heures sans dépasser 4 grammes par jour. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ne doivent être utilisés que s'ils sont indispensables pendant les cinq premiers mois de grossesse, en effet, ils sont contre-indiqués à partir du sixième mois de grossesse. (105)

## 3. Prévention des problèmes liés aux mal des transports

Le mal des transports fréquent en bateau, peut également survenir en voiture ou en avion. Il se caractérise par une sensation de malaise général, une pâleur, une apathie, des sueurs froides, puis par un état nauséux évoluant vers des vomissements.

Il faut savoir que la femme enceinte est sujette aux nausées et vomissements dès les premières semaines de grossesse. En effet, il semblerait que l'augmentation de la sécrétion de l'hormone gonadotrophine chorionique serait responsable de la stimulation du centre de vomissement. (106)

La grossesse va donc augmenter la sensibilité de la voyageuse au mal des transports.

Il faut alors prévoir un traitement d'appoint pour le mal des transports. Chez la femme enceinte on peut proposer trois molécules allopathiques :

- De la méclozine (AGYRAX) : antihistaminique avec action anticholinergique et dépressive centrale utilisée par voie orale ;
- Du diménhydrinate (MERCALM ® et NAUSICALM ®) : antinaupathique et antihistaminique H1 utilisé par voie orale ;
- De la diphenhydramine (NAUTAMINE ®) : antinaupathique et antihistaminique H1 utilisé par voie orale.

Leurs effets indésirables sont essentiellement de type sédatifs et atropiniques telle que la sécheresse buccale. (107)

Cependant, les pharmaciens peuvent également proposer des alternatives non allopathiques, comme :

- L'homéopathie avec des granules de Borax 9CH ou encore la spécialité COCCULINE ® ;
- La phytothérapie avec le gingembre qui est la plante traditionnellement utilisée comme antiémétique en stimulant la production de la bile et facilitant ainsi la digestion.

<b>Allopathie</b>	<b>Homéopathie</b>	<b>Phytothérapie</b>
<p><b>Méclozine AGYRAX ®</b> : 1 comprimé une heure avant le départ puis 1 à 4 comprimés par jour</p> <p><b>Diphénhydramine NAUTAMINE ®</b> : 1 comprimé 30 minutes avant le départ puis renouveler toutes les 6 heures si besoin</p> <p><b>Diménhydrinate MERCALM® NAUSICALM®</b> : 1 comprimé/cuillère à soupe 30 minutes avant le départ puis renouveler toutes les 6 heures si besoin</p>	<p><b>Borax 9CH</b> : 5 granules 3 fois par jour la veille du départ et 5 granules toutes les heures pendant le voyage</p> <p><b>COCULLINE ®</b> : Une dose la veille du départ, une dose juste avant le départ et une dose pendant le voyage.</p>	<p><b>Gingembre</b> : capsules de 250 mg quatre fois par jour à prendre une heure avant le départ puis à renouveler si besoin.</p>

Tableau 20 : Prise en charge du mal des transports chez la femme enceinte à l'officine (106)

Avant le départ, que ce soit en voiture, en train ou en bateau, il est conseillé de prévoir un repas léger, privilégier de la nourriture solide puis pendant le voyage, il faut s'installer confortablement dans le sens de la marche, dans un endroit aéré, fixer la ligne d'horizon et éviter d'écrire ou de lire.

De plus, la trousse doit être composée :

- D'une compression veineuse de classe 2 afin de prévenir le risque d'apparition d'une thrombose veineuse profonde. Il est ainsi possible de se procurer des chaussettes ou bas de contention à la pharmacie après une prise de mesures le matin. (108)

On peut également prévoir des coussins de confort, un cale-nuque ainsi que des bouchons d'oreilles. Pour prévenir les barotraumatismes, on peut aussi conseiller de mâcher un chewing-gum ce qui permet de diminuer la pression atmosphérique sur la membrane tympanique.

Enfin, lors d'un vol en avion, il est conseillé de s'hydrater régulièrement, de bouger fréquemment les jambes et de se déplacer dans l'avion. (108)

#### 4. Prévention des affections respiratoires

En cas de rhinite, le traitement repose sur un mouchage soigneux ainsi qu'un lavage de nez régulier avec du sérum physiologique ou de l'eau de mer, cela permet de soulager les symptômes de la congestion nasale. Il est aussi possible de prévoir des antihistaminique H1 tel que la cétirizine en cas d'antécédent de rhinite allergique saisonnière.

La survenue d'un mal de gorge peu intense et sans fièvre, ni ganglion peut être soulagée par la consommation de boissons chaudes ou de bonbons au miel.(105)

#### 5. Prise en charge des traumatismes légers

Douleurs : le paracétamol est l'antalgique de choix pendant la grossesse car il n'entraîne ni malformation foétale, ni retard de croissance intra-utérin chez l'animal et l'homme. (109)

#### 6. Protection contre les fortes chaleurs, le soleil

Les variations brusques de température sont des menaces à prendre en compte lors d'un voyage, principalement chez les populations fragiles tels que les enfants, les personnes âgées et les femmes.

L'augmentation de la température corporelle lors d'un coup de chaleur suite à une exposition prolongée à des hautes températures entraîne un risque de déshydratation provenant de la transpiration excessive chez les personnes non acclimatées. Cela

peut entraîner des troubles de la conscience, des néphropathies et durant la grossesse, une perturbation du développement fœtal du fait de l'altération de la perfusion placentaire.

L'exposition au soleil, malgré ses effets bénéfiques, notamment la synthèse de vitamine D, reste l'ennemi des voyageurs.

Chez la femme enceinte, l'exposition au soleil aurait un effet bénéfique sur la croissance fœtale, mais cet effet est contrebalancé par l'augmentation du risque d'hypertension artérielle durant la grossesse. (110)

En outre, l'augmentation de l'activité hormonale pendant la grossesse, augmente la synthèse de mélanine ce qui provoque le mélasma plus communément appelé « masque de grossesse ». Le mélasma est un trouble hyper pigmentaire affectant jusqu'à 30% des femmes en âge de procréer. Le tableau clinique est caractérisé par une hyperpigmentation asymptomatique brun clair à brun foncé avec une disposition symétrique et des bords irréguliers. Cette hyperpigmentation est due à l'exposition aux rayons ultraviolets. (111)

Les effets délétères du soleil proviennent des radiations UVA et UVB. En cas d'exposition démesurée, ces radiations provoquent des érythèmes, des carcinomes, des mélanomes et sont aussi responsables du vieillissement cutané et d'allergies.

Pour prévenir cela, il faut rappeler les mesures à prendre en cas de voyage dans des zones humides, de fortes chaleurs et ensoleillées :

- Être bien hydraté : boire de l'eau en petites quantités régulièrement ;
- Porter des vêtements amples, clairs et couvrants ;
- Porter des chapeaux/casquettes à bords larges couvrant aussi la nuque à chaque sortie pour éviter l'insolation ;
- Prendre le temps de s'adapter au climat local : éviter l'exposition prolongée à la chaleur et au soleil, s'abriter à l'ombre et préférer les endroits climatisés ;
- Éviter de s'exposer au soleil entre 12h et 16h ;
- Appliquer une crème solaire indice 50 et renouveler l'application toutes les heures ;
- Prévoir des crèmes apaisantes type BIAFINE® en cas de brûlure par coup de soleil ;
- Bien hydrater sa peau.

Ci-dessous, un tableau récapitulatif du contenu idéal de la trousse médicale de la voyageuse enceinte :

<b>Symptômes</b>	<b>Prise en charge</b>
<b>Troubles digestifs</b>	<u>Nausées et vomissements :</u> Doxylamine DONORMYL ® Métoclopramide PRIMPERAN ® Gingembre en gélules ou tisane
	<u>Diarrhée :</u> Lopéramide IMODIUM ® Solution de réhydratation orale +/- Antibiotiques sur prescription médicale Phloroglucinol SPASFON en cas de maux de ventre associés
	<u>Constipation :</u> Laxatif de lest : Sterculia NORMACOL ®, psyllium PSYLIA ® Laxatif osmotique : macrogol FORLAX ®, TRANSIPEG ®
<b>Douleurs et fièvre</b>	Paracétamol
<b>Mal des transports</b>	Méclozine AGYRAX ® Diphénydramine NAUTAMINE ® Dimenhhydrinate MERCALM ® NAUSICALM ® Cocculine ® Gingembre
<b>Hygiène</b>	Solution hydroalcoolique Antiseptiques en unidoses : chlorexidine Dosettes de sérum physiologique Solution de lavage oculaire : DACRYOSERUM ® Collyre antiseptique : BIOCIDAN®
<b>Protection contre les piqûres</b>	Répulsifs Moustiquaire Prophylaxie antipaludique (sur ordonnance)

<b>Traitement de l'eau</b>	AQUATABS ®
<b>Soleil et chaleur</b>	Protection solaire indice 50 Crème hydratation après soleil Crème pour brûlure Brumisateurs d'eau
<b>Matériel</b>	Gants pour les soins Compresse stérile Paire de ciseaux Pansements, bandes de crêpe, sparadrap Pansements hydrocolloïdes pour les ampoules Pince à épiler Tire-tique Thermomètre Chaussettes ou bas de compression

*Tableau 21 : Contenu de la trousse médicale adaptée à la voyageuse enceinte*

Enfin, il est important d'informer la patiente sur le retour du voyage avant même son départ.

En effet, toute fièvre, état grippal, état d'asthénie persistant, symptômes digestifs, manifestations cutanées, douleurs ou saignements inexplicables au retour du voyage doit susciter l'inquiétude de la patiente et l'amener à consulter son médecin sans attendre ou même s'adresser à un service d'urgence directement.

Il faut savoir que pour toute affection contractée pendant le voyage, ses manifestations peuvent apparaître jusqu'à plusieurs semaines après le retour.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Sandbu S, Nøkleby H. Småbarn, gravide og utenlandsreiser. Tidsskr Den Nor Legeforening [Internet]. 19 juin 2002 [cité 7 sept 2021]; Disponible sur: <https://tidsskriftet.no/2002/06/tema-reisemedisin/smabarn-gravide-og-utenlandsreiser>
2. Gautret\_femme\_enceinte\_voyage\_2008\_MedTrop.pdf.
3. Korzeniewski\_PregnantTraveller\_IntMaritHealth\_2018.pdf.
4. Charlier C, Consigny P-H. La femme enceinte voyageuse. Presse Médicale. juin 2015;44(6):667-74.
5. Quels sont les différents types de vaccins ? [Internet]. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-generales-sur-la-vaccination/Composition-des-vaccins/Quels-sont-les-differents-types-de-vaccins>
6. Snapshot [Internet]. [cité 18 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/vaccins-et-vaccinations>
7. Recommandations sanitaires 2019 pour les voyageurs (à l'attention des professionnels de santé). 2019;83.
8. Wilder-Smith et Hill - 2007 - International certificate of vaccination or prophylaxis.pdf [Internet]. [cité 21 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.who.int/ihr/IVC200\\_06\\_26.pdf?ua=1](https://www.who.int/ihr/IVC200_06_26.pdf?ua=1)
9. Blanchon T, Bley D, Re C, Boher E, Bouchaud O, Gourlay-France C, et al. Avis du Haut Conseil de la santé publique du 13 mars 2020. 2020;91.
10. Pansu N, Driessen M, Charlier C. Fièvre et grossesse. Wwwem-Premiumcomdatatraitesmc08-81942 [Internet]. 29 juin 2019 [cité 19 nov 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1302158/resultatrecherche/33>
11. VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin [Internet]. VIDAL. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
12. Futura. Méningite : l'Afrique bientôt protégée par un nouveau vaccin ? [Internet]. Futura. [cité 21 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/medecine-meningite-afrique-bientot-protgee-nouveau-vaccin-16711/>
13. Méningites à méningocoques [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/meningites-meningocoques>
14. Rage [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 22 févr 2021]. Disponible sur:

<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/rage>

15. VACCIN RABIQUE PASTEUR [Internet]. VIDAL. [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
16. Floret D. Vaccination. Wwwem-Premiumcomdatatraitespem04-51727 [Internet]. 12 janv 2018 [cité 19 nov 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1193638/resultatrecherche/10>
17. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès [Internet]. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/15-grippe-saisonniere>
18. A.V.S C de vaccinations internationales AF par. Grippe saisonnière – informations et conseils – vaccin - vaccinations [Internet]. Centre de vaccinations internationales Air France. [cité 20 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vaccinations-airfrance.fr/vaccination-sante-voyage/maladie-voyage-vaccination/grippe-saisonniere-vaccin-vaccinations-conseils>
19. Bourée P, Ensaf A. Grossesse et maladies tropicales. Cachan: Lavoisier-Médecine sciences; 2015.
20. World Tourism Organization (UNWTO), éditeur. Faits saillants OMT du tourisme, édition 2018 [Internet]. World Tourism Organization (UNWTO); 2018 [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.e-unwto.org/doi/book/10.18111/9789284419913>
21. Chibber R, Al-Sibai MH, Qahtani N. Adverse outcome of pregnancy following air travel: A myth or a concern? Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2006;46(1):24-8.
22. Kingman CE, Economides DL. Travel in Pregnancy: Pregnant Women's Experiences and Knowledge of Health Issues. J Travel Med. 8 mars 2006;10(6):330-3.
23. Vethanayagam B, Kahn SR. Flying while pregnant: what is the thrombosis risk? J Travel Med. 13 mars 2020;27(2):taz084.
24. Activité physique et Grossesse [Internet]. Réseau de Périnatalité. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.perinatbn.org/accueil-grossesse/conseils-sante/activite-physique-et-grossesse/>
25. Charlier et Consigny - 2015 - La femme enceinte voyageuse.pdf [Internet]. [cité 22 août 2019]. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/986108/main.pdf>
26. Maladies à transmission vectorielle [Internet]. [cité 26 juin 2020]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle>
27. Blanchon T, Bley D, Re C, Boher E, Bouchaud O, Gourlay-France C, et al. Avis du Haut Conseil de la santé publique du 13 mars 2020. 2020;91.
28. Elibrary France [Internet]. [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: <https://www->

elsevierelibrary-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pdfreader/parasitoses-et-mycoses15187928

29. Paludisme [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 29 juin 2020]. Disponible sur:

<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/paludisme>

30. Pilly et al. - 2019 - ECN.Pilly 2020 maladies infectieuses et tropicale.pdf [Internet].

[cité 10 nov 2020]. Disponible sur:

<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2020/ecn-2020-ue6-166-nb.pdf>

31. Blanchon et al. - 2020 - Avis du Haut Conseil de la santé publique du 13 ma.pdf.

32. Elibrary France [Internet]. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: [https://www-](https://www-elsevierelibrary-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pdfreader/parasitoses-et-mycoses15187928)

[elsevierelibrary-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pdfreader/parasitoses-et-mycoses15187928](https://www-elsevierelibrary-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pdfreader/parasitoses-et-mycoses15187928)

33. Terminologie OMS du paludisme.pdf [Internet]. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258523/WHO-HTM-GMP-2016.6-fre.pdf;jsessionid=F47B6392D7C754A28358C48A335AC26A?sequence=1>

34. Malaria\_LifeCycle(French\_version).GIF (543×435) [Internet]. [cité 26 juill 2020].

Disponible sur:

[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/47/Malaria\\_LifeCycle%28French\\_version%29.GIF](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/47/Malaria_LifeCycle%28French_version%29.GIF)

35. LARIAM - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. [cité 27 août 2020]. Disponible sur:

<https://eukasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-blaria01-LARIAM.html>

36. Lacroix I, Bénévent J, Damase-Michel C. Chloroquine and hydroxychloroquine during pregnancy: What do we know? *Therapie*. 2020;75(4):384-5.

37. Résumé des caractéristiques du produit - NIVAQUINE 100 mg, comprimé sécable -

Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur:

[https://base-donnees-](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65130778&typedoc=R)

[publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65130778&typedoc=R](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65130778&typedoc=R)

38. Lacroix I, Bénévent J, Damase-Michel C. Chloroquine and hydroxychloroquine during pregnancy: What do we know? *Therapie*. 2020;75(4):384-5.

39. Proviennent-Ils - 75 % des médicaments falsifiés proviendraient d'In.pdf [Internet].

[cité 24 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-](https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/common/docs/our-responsibility/Leaflet_2018_FR_Europe.pdf?la=fr&hash=81FAA19EE9210CE27D04721C2BBA0E20)

[Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/common/docs/our-](https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/common/docs/our-responsibility/Leaflet_2018_FR_Europe.pdf?la=fr&hash=81FAA19EE9210CE27D04721C2BBA0E20)

[responsibility/Leaflet\\_2018\\_FR\\_Europe.pdf?la=fr&hash=81FAA19EE9210CE27D04721C2BBA0E20](https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/common/docs/our-responsibility/Leaflet_2018_FR_Europe.pdf?la=fr&hash=81FAA19EE9210CE27D04721C2BBA0E20)

40. Boitel E, Desoubreaux G. Antiparasitic treatments in pregnant women: Update and recommendations. *Médecine Mal Infect*. févr 2020;50(1):3-15.

41. Pilly E, Épaulard O, Le Berre R, Chirouze C, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). ECN.Pilly 2020: maladies infectieuses et tropicales : prépa. ECN, tous les items d'infectiologie. 2019.
42. Bourée P, Bisaro F, Couzigou C. Paludisme et grossesse. *Rev Francoph Lab.* mai 2008;2008(402):63-70.
43. Cox SE, Staalsoe T, Arthur P, Bulmer JN, Hviid L, Yeboah-Antwi K, et al. Rapid Acquisition of Isolate-Specific Antibodies to Chondroitin Sulfate A-Adherent Plasmodium falciparum Isolates in Ghanaian Primigravidae. *Infect Immun.* mai 2005;73(5):2841-7.
44. Rogerson SJ, Hviid L, Duffy PE, Leke RF, Taylor DW. Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity. *Lancet Infect Dis.* 1 févr 2007;7(2):105-17.
45. Nagalo K, Dao F, Minodier P, Sawadogo O, Sanon H, Tall FH, et al. Le paludisme congénital maladie à Plasmodium falciparum: aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et pronostiques à Ouagadougou, Burkina Faso. *Pan Afr Med J [Internet].* 13 mai 2014 [cité 8 juin 2021];18. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4215357/>
46. Chiabi A, Lendem I, Kobela M, Mah E, Tietche F, Tchokoteu P-F. Incidence de paludisme congénital dans deux services de néonatalogie à Yaoundé, Cameroun. *J Pédiatrie Puériculture.* déc 2012;25(6):301-8.
47. AMARIL : Définition de AMARIL [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/definition/amaril>
48. Fièvre jaune [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/fievre-jaune>
49. Fièvre jaune | AP-HM [Internet]. [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: <http://ap-hm.fr/site/mit/web-conseils/en-savoir-plus/vaccinations/fievre-jaune>
50. Simonin Y, Foulongne V. Atteintes congénitales associées au virus Zika. *Rev Francoph Lab.* févr 2019;2019(509):44-51.
51. zika\_femme\_enceinte-reperes-110316.pdf [Internet]. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/zika\\_femme\\_enceinte-reperes-110316.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/zika_femme_enceinte-reperes-110316.pdf)
52. Zika [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/zika>
53. Picone O, Vauloup-Fellous C, D'Ortenzio E, Huissoud C, Carles G, Benachi A, et al. Infection par le virus Zika chez la femme enceinte. *Rev Sage-Femme.* oct 2016;15(4):183-91.
54. Salinas S, Foulongne V, Loustalot F, Fournier-Wirth C, Molès J-P, Briant L, et al. Le virus Zika: L'émergence d'une menace. *médecine/sciences.* avr 2016;32(4):378-86.
55. Infection à virus Zika chez la femme enceinte. :5.
56. Pialoux G, Gaüzère B-A, Strobel M. Infection à virus Chikungunya : revue générale

- par temps d'épidémie. *Médecine Mal Infect.* mai 2006;36(5):253-63.
57. Chikungunya [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/chikungunya>
58. Zoom - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 12 déc 2021]. Disponible sur: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/reco/zoom/zoom\\_Art1-Fig5.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/reco/zoom/zoom_Art1-Fig5.html)
59. Légifrance - Droit national en vigueur - Circulaires et instructions - INSTRUCTION N° DGS/VSS1/2019/258 du 12 décembre 2019 relative à la prévention des arboviroses [Internet]. [cité 24 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=44904>
60. Lenglet Y, Barau G, Robillard P-Y, Randrianaivo H, Michault A, Bouveret A, et al. Infection à Chikungunya chez la femme enceinte et risque de transmission materno-fœtale. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* oct 2006;35(6):578-83.
61. Auget S, Lastère S, Sauget S, Plaquevent A, Merviel P, Le Berre R. COL 7-02 - Étude prospective de la transmission mère-enfant du virus du Chikungunya. *Médecine Mal Infect.* juin 2016;46(4):15.
62. Dengue : informations et traitements - Institut Pasteur [Internet]. [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/dengue>
63. Musso D. Diagnostic biologique de la dengue. :10.
64. Tattevin P. Dengue, chikungunya : deux arboviroses émergentes. *J Anti-Infect.* juin 2012;14(2):89-95.
65. Carles G, Talarmin A, Peneau C, Bertsch M. Étude de 38 cas en Guyane française. 2019;29:5.
66. [tableau\\_des\\_recommandations\\_repulsifs\\_anti\\_moustiques\\_311215.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/tableau_des_recommandations_repulsifs_anti_moustiques_311215.pdf) [Internet]. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/tableau\\_des\\_recommandations\\_repulsifs\\_anti\\_moustiques\\_311215.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/tableau_des_recommandations_repulsifs_anti_moustiques_311215.pdf)
67. [ppavtextecourt.pdf](https://www.medecine-voyages.fr/publications/ppavtextecourt.pdf) [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.medecine-voyages.fr/publications/ppavtextecourt.pdf>
68. Clere N. La délivrance des répulsifs anti-moustiques à l'officine. *Actual Pharm.* mai 2016;55(556):33-6.
69. Hépatites virales [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/node/807/draft>
70. Netgen. Hépatite oubliée : l'hépatite E [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-340/Hepatite-oubliee-l-hepatite-E>
71. Chaudhry SA, Verma N, Koren G. Infection par le virus de l'hépatite E durant la grossesse. *Can Fam Physician.* juill 2015;61(7):e299-301.

72. Bertholom C. Hépatite E zoonotique : modes de transmission et facteurs de risque. *Option/Bio*. janv 2019;30(591-592):22.
73. Lhomme et al. - 2018 - Virus de l'hépatite E de l'organisme infecté à l.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.jle.com/download/vir-312949-40130-virus\\_de\\_lhepatite\\_e\\_de\\_lorganisme\\_infecte\\_a\\_la\\_reponse\\_cellulaire-a.pdf](https://www.jle.com/download/vir-312949-40130-virus_de_lhepatite_e_de_lorganisme_infecte_a_la_reponse_cellulaire-a.pdf)
74. Handala - INHIBITION PAR LA DHEA DE L'HEMOLYSE INDUITE PAR L.pdf.
75. L'Hépatite Virale E [Internet]. Centre Hépatobiliaire Paul Brousse. 2014 [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/hepatites-virales/hepatite-e.html>
76. Wu C, Wu X, Xia J. Hepatitis E virus infection during pregnancy. *Virology* [Internet]. 10 juin 2020 [cité 6 avr 2021];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7286216/>
77. le point sur la fièvre typhoïde\_0.pdf [Internet]. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.mayotte.ars.sante.fr/system/files/2019-11/le%20point%20sur%20la%20fi%20C3%A8vre%20typhoide\\_0.pdf](https://www.mayotte.ars.sante.fr/system/files/2019-11/le%20point%20sur%20la%20fi%20C3%A8vre%20typhoide_0.pdf)
78. Fièvres typhoïde et paratyphoïde [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/fievres-typhoide-paratyphoide>
79. Zoom - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/reco/zoom/zoom\\_Art1-Fig4.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/reco/zoom/zoom_Art1-Fig4.html)
80. Pilly E, Épaulard O, Le Berre R, Chirouze C, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). ECN.Pilly 2020: maladies infectieuses et tropicales : prépa. ECN, tous les items d'infectiologie. 2019.
81. Carles et al. - 2021 - Fièvre typhoïde et grossesse.pdf [Internet]. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: [https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/114513/pdf\\_42548.pdf](https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/114513/pdf_42548.pdf)
82. World Health Organization (WHO). OMS: Choléra - Questions & réponses [Internet]. 2016 [cité 7 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=mTx11vmHi5k>
83. Inserm. Grandes tueuses : Le choléra [Internet]. 2016 [cité 7 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=OmKW61YV-cQ>
84. Choléra [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/cholera>
85. OMS. Relevé épidémiologique hebdomadaire- Choléra 2018 [Internet]. 2019 [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/handle/10665/330003/WER9448-eng-fre.pdf?ua=1>

86. Choléra : géographie d'une pandémie. Étude de cas : Haïti, 2010 - 2012 — Géoconfluences [Internet]. [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <http://geoconfluences.ens-lyon.fr/doc/transv/sante/SanteDoc3.htm>
87. Diop SA, Manga NM, Dia NM, Gaye S, Ndour CT, Seydi M, et al. Choléra et grossesse : aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs Cholera and pregnancy: epidemiological, clinical, and evolutionary aspects. *Médecine Mal Infect.* 2007;5.
88. 5.7 Choléra et grossesse - Management of a CHOLERA EPIDEMIC [Internet]. [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: <https://medicalguidelines.msf.org/viewport/CHOL/latest/5-7-cholera-et-grossesse-32409624.html>
89. <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=doxycycline> [Internet]. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=doxycycline>
90. Sako FB, Traoré FA, Camara MK, Sylla M, Bangoura EF, Baldé O. Cholera in pregnant women: the 2012 epidemic at the reference center at the Donka National Hospital in Conakry. *Médecine Santé Trop.* avr 2016;26(2):199-202.
91. Pilly E, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). *Maladies infectieuses et tropicales.* Paris: Alinéa Plus; 2015.
92. Amibiase [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/amibiase>
93. BIORISK2016SA0264Fi.pdf [Internet]. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2016SA0264Fi.pdf>
94. Cours [Internet]. [cité 23 mars 2021]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/amoebiose/site/html/1.html>
95. Développement et Santé | Maladies parasitaires et grossesse [Internet]. [cité 23 mars 2021]. Disponible sur: <https://devsante.org/articles/maladies-parasitaires-et-grossesse>
96. Grossesse et pathologies tropicales [Internet]. REVUE GENESIS. [cité 23 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.revuegenesis.fr/grossesse-et-pathologies-tropicales/>
97. Cailhol J, Bouchaud O. Turista: diarrhées du voyageur. *Presse Médicale.* avr 2007;36(4):717-22.
98. Fernandes HVJ, Houle SKD, Johal A, Riddle MS. Travelers' diarrhea: Clinical practice guidelines for pharmacists. *Can Pharm J CPJ.* 10 juin 2019;152(4):241-50.
99. Bouchauda O. Diarrhees du voyageur de cause bact( rienne. :6.
100. Diarrhée du voyageur : Zones à risque | Bioflorin.ch [Internet]. [cité 4 avr 2021]. Disponible sur: [//www.bioflorin.ch/fr/diarrhee-du-voyageur-zones-a-risque.html](http://www.bioflorin.ch/fr/diarrhee-du-voyageur-zones-a-risque.html)
101. Buxeraud J. La diarrhée du voyageur ou "turista", fréquente et invalidante. *Actual Pharm.* août 2008;47(476):23.

102. Grindrod KA, Houle SKD, Fernandes H. La diarrhée du voyageur. *Can Fam Physician*. juill 2019;65(7):487-90.
103. Faure S, Buxeraud J, Beaujard M. Conseils aux voyageurs. *Actual Pharm*. juin 2019;58(587):11-4.
104. Locci C. Conseils aux voyageurs à l'officine. :184.
105. Pathologies courantes chez la femme enceinte et conseil officinal. *Actual Pharm*. 2019;4.
106. Nausées et vomissements chez la femme enceinte [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2018/revue-medicale-suisse-614/nausees-et-vomissements-chez-la-femme-enceinte>
107. <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=mercalm> [Internet]. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=mercalm>
108. L'Hermitte F. Les Cahiers Formation sont rédigés dans le respect de la charte éditoriale du Moniteur des pharmacies et selon les critères de la Haute Autorité de santé. :16.
109. Blin A, Pillon F. Médicaments et grossesse, application à l'exercice officinal. *Actual Pharm*. déc 2017;56(571):33-7.
110. Li S, Wang J, Xu Z, Wang X, Xu G, Zhang J, et al. Exploring associations of maternal exposure to ambient temperature with duration of gestation and birth weight: a prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 29 déc 2018;18(1):513.
111. Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2018;31(4):461-5.



**Nom :** VERBEKE  
**Prénom :** Julie

**Titre de la thèse :** La femme enceinte en voyage

**Mots-clés :** Grossesse, Voyage, Prévention, Rôle du pharmacien d'officine

---

**Résumé :**

De nos jours, les voyages touristiques ou professionnels sont de plus en plus nombreux. Voyager pendant la grossesse expose à plusieurs risques infectieux pouvant mettre en jeu le pronostic vital de la mère et de l'enfant. En effet, en fonction de l'avancée de la grossesse, la voyageuse est plus vulnérable, notamment en milieu tropical. La période idéale pour planifier un voyage au cours de la grossesse et éviter les complications, se situerait entre 16 et 28 semaines d'aménorrhée. Par ailleurs, la plupart des compagnies aériennes interdisent les vols au-delà de 36 semaines.

Du fait de sa proximité, le pharmacien d'officine joue un rôle primordial pour la femme enceinte en lui prodiguant tous les conseils nécessaires pour préparer son voyage. Une patiente bien informée sera en capacité d'apprécier son voyage plus sereinement. Le conseil officinal sera adapté en fonction de la destination, de la durée et du type de séjour. L'objectif est de protéger la future maman, mais aussi le fœtus.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Madame ALIOUAT Cécile-Marie, Maître de conférences en Parasitologie, Mycologie médicale et Biologie animale, Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur :** Madame STANDAERT Annie, Maître de conférences en Parasitologie, Mycologie médicale et Biologie animale, Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre extérieur :** LEBECQUE Mathilde, Docteur en Pharmacie, Valenciennes