

Une complication majeure du paludisme : le neuropaludisme

Natassia Neveu

▶ **To cite this version:**

Natassia Neveu. Une complication majeure du paludisme : le neuropaludisme. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01557440

HAL Id: dumas-01557440

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01557440

Submitted on 6 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNE COMPLICATION MAJEURE DU PALUDISME : LE NEUROPALUDISME



REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail, je voudrais exprimer mes remerciements à tous ceux qui de près ou de loin ont soutenu et œuvré à l'aboutissement de ce travail.

Je remercie les membres du jury de l'honneur qu'ils me font, de juger ce travail :

Le Professeure Frédérique GRIMALDI en tant que directrice de thèse et les Docteurs Pierre-Henri VILLARD et Valentin HUBERT en tant qu'examinateurs.

Au Professeure Grimaldi, pour avoir conduit ce travail, pour votre disponibilité, votre soutien, toute la confiance que vous m'avez accordée et votre patience.

Merci à Valentin pour sa disponibilité, sa relecture enrichissante et pour ses encouragements.

Je remercie mes amies Alisson et Ariane pour leur soutien moral et leurs précieux conseils.

Merci à mes nombreux collègues de travail d'hier et d'aujourd'hui, pour m'avoir transmis vos connaissances et m'avoir guidée dans le métier de pharmacien d'officine, travailler avec vous est un réel plaisir.

A toute ma famille, je dis un grand merci.

A mon conjoint Romain, merci pour tout l'amour que tu m'apportes, pour ton affection et ta patience.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

INTRODUCTION **7**

PREMIERE PARTIE : PALUDISME **8**

I.PALUDISME 8

I.1. Définition 8

I.2. Epidémiologie 9

I.3. Répartition géographique 11

II.AGENT PATHOGENE 14

II.1. Différents espèces de plasmodium 14

II.2. Cycle biologique du plasmodium 16

II.2.1. Phase asexuée chez l'homme 18

II.2.2. Phase sexuée chez l'anophèle (cycle sporogonique) 20

III.VECTEUR 21

IV.PHYSIOPATHOLOGIE 23

IV.1. Le sang 23

IV.2. La rate 24

IV.3. Le foie 24

VI.4. Les reins 25
IV.5. Le système nerveux central 25
VI.4. Le placenta 26

V.IMMUNOLOGIE ET PALUDISME 27
V.1 Chez l'homme 27
V.1.1. Immunité non adoptive 27
V.1.2. Immunité adoptive 29
V.2 Chez le plasmodium 30

VI.SYMPTOMES ET SIGNES CLINIQUES DE LA MALADIE 32
VI.1. Accès primo-invasion 32
VI.2. Accès rythmés 33
VI.3. Accès pernicieux 35
VI.4. Autres complications 36
VI.4.1. Complication aigue 36
VI.4.2. Complications chroniques 37
VI.4.2.1. Paludisme viscéral évolutif 37
VI.4.2.2. Splénomégalie malarique hyperréactive 38

VII.DIAGNOSTIC 39
VII.1. Diagnostic direct 39
VII.2. Diagnostic indirect 44

VIII.PROPHYLAXIE 44
VIII.1. Mesure de lutte anti-vectorielle 45
VIII.1. Chimioprophylaxie 47

DEUXIEME PARTIE : PALUDISME GRAVE **59**

I.CRITERES DE GRAVITE DU PALUDISME 59

I.1. Critères de gravité du paludisme définis par l'OMS 59

I.2. Critères de gravité du paludisme d'importation retenus par la HAS en 2007 60

II.GROUPES DE PERSONNES PARTICULIEREMENT A RISQUE 61

II.1. Paludisme chez la femme enceinte 62

II.1.1. Aspects épidémiologiques 62

II.1.2. Aspects parasitologiques 64

II.1.2.1. Pour la mère 64

II.1.2.2. Pour le foetus 66

II.1.2.3. Mécanismes chez la femme enceinte 66

II.2.Paludisme chez le nouveau-né 69

III.NEUROPALUDISME 70

III.1. Définition 70

III.2. Epidémiologie 71

III.3. Etiologie et manifestations cliniques 72

III.4. Physiopathologie 77

III.5. Approche thérapeutique 79

TROISIEME PARTIE : STRATEGIE THERAAPEUTIQUE DU PALUDISME 81

I.TRAITEMENT ANTIPALUDEEN CLASSIQUE 81

I.1. Prise en charge d'une forme non compliquée d'un accès palustre à *P. falciparum*..... 82

I.2. Prise en charge d'un paludisme grave et traitement d'urgence..... 85

I.3. Prise en charge d'un accès palustre dû aux autres formes de Plasmodium humains... 87

II.RESISTANCES AUX MEDICAMENTS ANTIPALUDEENS 88

II.1. Résistance à la Chloroquine..... 89

II.2. Résistance à la Pyrimethamine-sulfadoxine 90

II.3. Résistance à la Quinine..... 91

II.4. Résistance à la Mefloquine 91

II.5. Résistance à l'Artémisine 92

III.RECHERCHE D'UN VACCIN..... 93

III.1. Vaccins anti-stade exo-érythrocytaire ou pré-érythrocytaire 94

III.2. Vaccins anti-stade érythrocytaire 96

III.3. Vaccins bloquant la transmission 97

III.4. Vaccins avec des anticorps bloquant la cytoadhérence des hématies parasitées..... 97

CONCLUSION..... **98**

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... **100**

INTRODUCTION

Le paludisme est l'une des plus fréquentes et dangereuses maladies parasitaires tropicales. En effet près de la moitié de la population mondiale y est exposée. Plus de 200 millions de cas par an ont été répertoriés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

A une échelle tout à fait différente de celle des pays tropicaux, le paludisme est important pour les voyageurs. L'Europe connaît des cas de paludisme dits d'importation. En France, en 2011, 3560 cas de paludismes importés ont été diagnostiqués (1). L'augmentation actuelle des échanges internationaux fait que tout professionnel de santé (médecin, pharmacien, infirmier, sage-femme etc…) exerçant en France métropolitaine peut être confronté au paludisme dans sa pratique quotidienne. On dénombre chaque année en France, moins de 20 personnes qui meurent du paludisme. Il a aussi été décrit des cas de paludismes dits d'aéroports (moustique transporté dans la soute à bagage d'un avion en provenance d'un pays tropical).

L'OMS estime que le paludisme est responsable de 429 000 décès en 2015. Le paludisme tue un enfant africain toutes les 30 secondes. De nombreux enfants qui survivent à un accès de paludisme grave peuvent présenter des handicaps tels que des troubles de l'apprentissage ou une atteinte cérébrale. La femme enceinte et l'enfant à naître sont aussi particulièrement vulnérables face au paludisme, cause majeure de mortalité périnatale, de faible poids de naissance et d'anémie maternelle.

La lutte contre la mortalité liée au Paludisme passe par une meilleure prise en charge des malades. Quelles sont les stratégies actuelles en termes de prophylaxie et traitement?

Après un rappel sur le paludisme, nous aborderons le cas du neuropaludisme : la complication responsable de la majeure partie des décès liés au paludisme, et enfin nous évoquerons les stratégies thérapeutiques mise en œuvre malgré l'émergence de phénomènes de résistances aux antipaludiques.

PREMIERE PARTIE : PALUDISME

I- PALUDISME

I.1- Définition

Le paludisme est une érythrocytopathie (maladie des globules rouges du sang) parasitaire potentiellement mortelle, due à un hématozoaire (Parasite des globules rouges du sang) du genre *Plasmodium (lavernia),* transmis par la piqûre de la femelle d'un moustique du genre *Anophèles* infecté. Il est aussi connu sous le nom de malaria, venant de l'italien « mal aria » qui signifie « mauvais air ». Ce nom lui a été attribué car les personnes infectées vivaient dans des régions marécageuses dégageant des odeurs nauséabondes.

Le paludisme est connu et redouté depuis très longtemps. Les médecins avaient déjà établi la relation entre les eaux stagnantes et la maladie mais ne savaient pas véritablement à quoi il était dû (2). C'est en 1880, en Constantine, que le médecin militaire français Charles Louis Alphonse Laveran a découvert l'hématozoaire dans le sang des patients infectés : ce qui lui vaudra le prix Nobel de médecine en 1907. Il a ainsi décrit les principales formes de *Plasmodium falciparum* et était convaincu qu'il s'agit d'un parasite et non pas d'une altération spontanée des globules rouges, comme les premières observations au microscope ont pu le faire croire. Toutefois, Laveran ne savait pas pour autant d'où provenaient ces hématozoaires qui causaient le paludisme, ni comment les patients contractaient cette maladie (3)

C'est le 20 août 1889 que le médecin bactériologiste et entomologiste britannique de l'Armée des Indes britanniques Sir Ronald Ross parvint à montrer que la transmission du paludisme aux oiseaux se faisait par des vecteurs : les moustiques. Cette découverte lui valut le prix Nobel de médecine en 1902.

I.2- Epidémiologie

Le paludisme est un problème majeur en santé publique, c'est la première endémie parasitaire mondiale (4). En 2015, près de la moitié de la population mondiale était exposée au risque de contracter le paludisme. Selon les dernières estimations de l'OMS, publiées en décembre 2016, on a compté en 2015, 212 millions de cas de paludisme et 429 000 décès dans le monde.

Autrefois cette maladie était plus étendue mais elle a été éliminée dans de nombreux pays tempérés au milieu du XXe siècle. Aujourd'hui, le paludisme est une pathologie endémique des régions tropicales et subtropicales d'Afrique, d'Asie du sud-est, d'Amérique Latine et du Moyen-orient. En effet, L'Afrique subsaharienne supporte une part disproportionnée de la charge mondiale du paludisme. En 2015, 90% des cas de paludisme et 92% des décès dus à cette maladie sont survenus dans cette région. Entre 2010 et 2015, l'incidence du paludisme a reculé chez les populations exposées de 21% au niveau mondial tandis que le taux de mortalité a baissé de 29%. On estime que 6,8 millions de décès dus au paludisme ont été évités dans le monde depuis 2001(5).

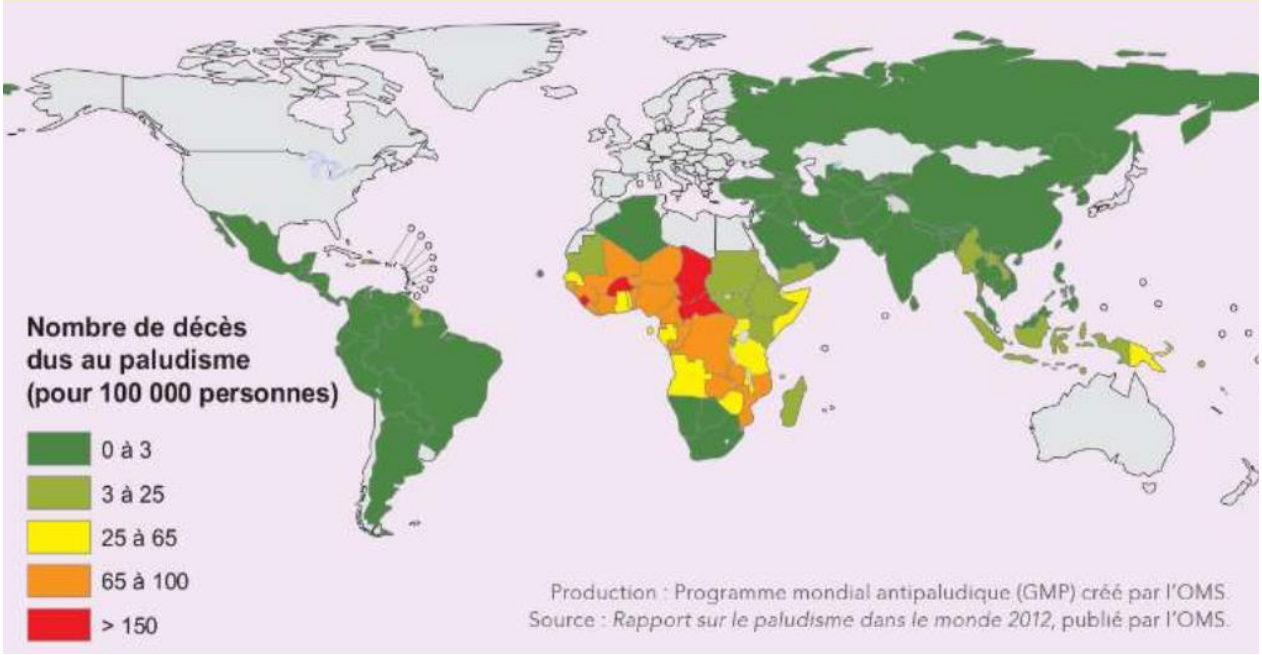


Figure 1 : répartition géographique mondiale de la morbidité due au Paludisme (6)

L'intensité de la transmission du paludisme chez l'homme (nombre de piqûres infectées reçues) et la durée de vie de la population d'anophèles conditionnent le degré de stabilité (fixation et enracinement) du paludisme chez l'homme, ainsi que ses conséquences. Schématiquement, on peut distinguer 3 zones de stabilité :

- **zones à paludisme stable** : la transmission est intense et permanente. Elles peuvent être divisées en deux : les zones holoendémiques et les zones hyperendémiques. Elles correspondent à la quasi-totalité des zones équatoriales où la pluviométrie est importante et quasi permanente.

- **zones à paludisme instable** ou zone hypoendémique : la transmission y est faible et épisodique.

- **zones de stabilité intermédiaire** ou zone mésoendémique : la transmission connaît une recrudescence saisonnière (7).

Zone	*Transmission*	*Immunité chez l'adulte*	*Type de paludisme*
Holoendémique	*Intense toute l'année*	*Solide*	*Paludisme stable*
Hyperendémique	*Intense avec variation saisonnière*	*Significative*	*Paludisme stable*
Mésoendémique	*Variable*	*Non significative*	*Paludisme instable*
Hypoendémique	*Faible*	*Nulle*	*Paludisme instable*

Tableau I : zones épidémiologiques (8)

I.3- Répartition géographique

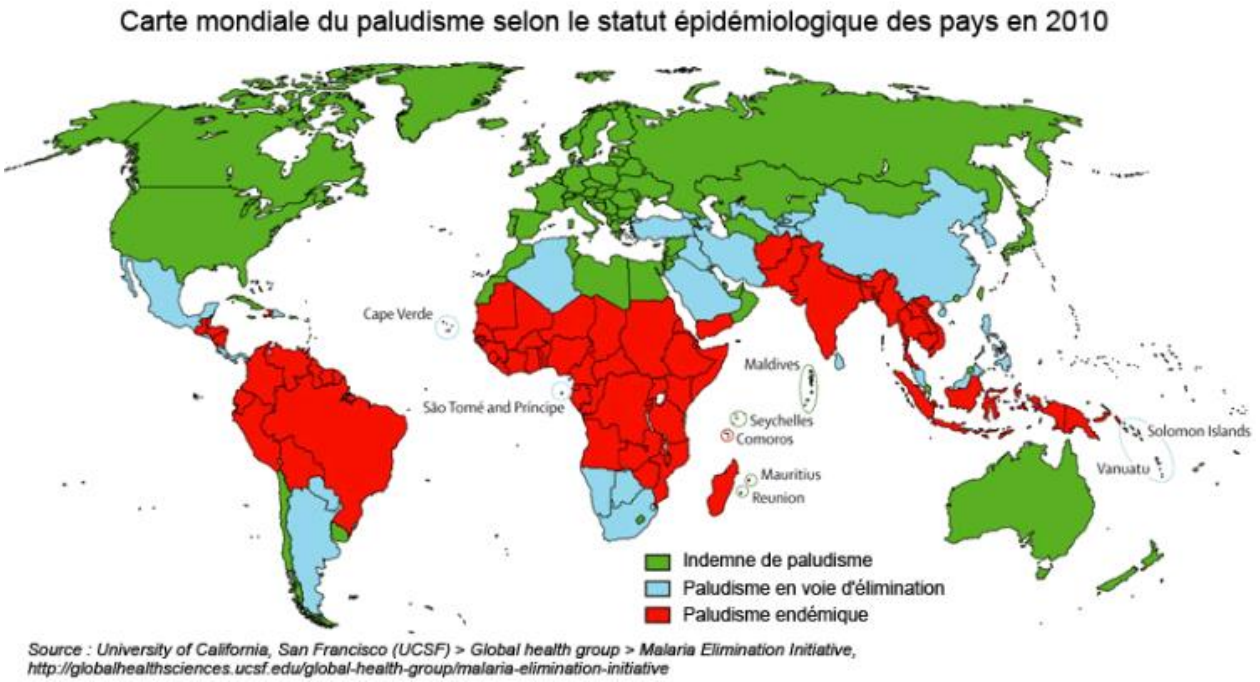


Figure 2 : Schéma de la répartition géographique mondiale du paludisme (9)

Il est possible de dresser les grandes lignes de la répartition géographique du paludisme à travers le monde. En revanche il est important de comprendre qu'en raison des facteurs influençant l'épidémiologie (distribution des anophèles, capacité vectorielle, caractéristiques biologiques des différentes espèces de Plasmodium …) la répartition géographique varie d'un continent à l'autre, d'un pays à l'autre, mais aussi d'une région à une autre, d'un village à un autre et même parfois au sein d'un même village.

En Europe : Officiellement, le paludisme a été éradiqué en Europe, y compris aux Açores, aux Canaries, à Chypre, dans les Etats de l'Europe de l'Est et dans la partie européenne de la Turquie. En revanche, la Fédération de Russie (dont la partie européenne comprenant la région de Moscou) est à surveiller car il y persisterait une transmission de paludisme dû à *P. vivax* espèce

capable de se réimplanter temporairement dans tout le sud de l'Europe. Ainsi en 2011 *P. vivax* est réapparu en Grèce (cas autochtones).

En Afrique : Le paludisme est très largement répandu dans toute l'Afrique sub-saharienne où coexistent *P. falciparum* (nettement prédominant), *P. ovale* et de manière plus sporadique *P. malariae. P. vivax* peut être retrouvé en Afrique de l'Est. Il existe une transmission, faible, en Afrique du Nord (Algérie), essentiellement due à *P. vivax,* ainsi qu'au Cap-Vert et à l'Ile Maurice. L'Ile de la Réunion est indemne. En revanche, la transmission est bien présente aux Comores, dont Mayotte, et à Madagascar où coexistent quatre espèces.

En Amérique : Le paludisme a été éradiqué en Amérique du Nord. La transmission se poursuit en Amérique centrale (*P. vivax* essentiellement) mais les Caraïbes sont indemnes à l'exception d'Haïti et d'une partie de la République Dominicaine. Il faut donc noter qu'il n'y a pas de paludisme dans les 2 départements d'Outre-Mer français que sont la Martinique et la Guadeloupe. En Amérique du Sud, la transmission est essentiellement due à *P. falciparum* (avec présence de souches très résistantes aux amino-4-quinoléines dans tout le bassin amazonien) et à *P. vivax.* Le paludisme sévit toujours en Guyane française mais essentiellement sur les fleuves et en forêt. Les villes, notamment Cayenne, Kourou et Saint-Laurent du Maroni sont indemnes. D'une manière générale toutes les grandes villes américaines sont indemnes sauf en Amazonie. Rappelons qu'il n'y a plus de transmission au-dessus de 2500 mètres.

En Asie : Toute l'Asie du Sud-Est (Myanmar, Chine du Sud, Thaïlande, Vietnam, Cambodge, Laos, Malaisie, Indonésie, Philippines) est touchée par une transmission due à *P. falciparum* (avec présence, dans certaines régions de souches multirésistantes) à *P. vivax* et à *P. knowlesi.* Les autres régions et la péninsule indienne sont atteintes par P. vivax et *P. falciparum* mais ne sont pas concernées par le phénomène de multirésistance. A la différence de l'Afrique, où la

transmission est beaucoup plus homogène, la transmission en Asie se fait sous forme de foyers disséminés en milieu rural dans les zones de collines boisées. Toutes les grandes villes asiatiques sont indemnes (sauf les villes indiennes).

En Océanie : La transmission est hétérogène. Certaines îles sont atteintes (Nouvelle Guinée, Iles Salomon, Vanuatu), d'autres en sont totalement dépourvues : Polynésie Française, Nouvelle-Calédonie, Wallis et Futuna, Fidji, Hawaï … L'Australie et la Nouvelle Zélande sont indemnes.

Dans le Proche et le Moyen Orient : *P. falciparum* sévit sur la côte Ouest de la péninsule arabique et au Yémen. Toutes les villes sont indemnes ainsi que Bahreïn, Israël, Jordanie, Liban, Koweït, Qatar. Le risque est faible (*P. vivax*) dans les autres états.

II- AGENT PATHOGENE

II.1- Différentes espèces de plasmodium

Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* (plus de 140), touchant diverses espèces animales mais seulement cinq de ces espèces sont retrouvées en pathologie humaine. Il s'agit de :

- *Plasmodium falciparum*
- *Plasmodium vivax*
- *Plasmodium ovale*
- *Plasmodium malariae*
- *et Plasmodium knowlesi*

Les quatres premiers plasmodies appartiennent à l'embranchement des Apicomplexa, classe des sporozoaires ou sporozoasida, ordre des Eucoccidies, sous-ordre des Haemosporina, famille des Plasmodids (10). Ils ont été découverts par l'italien Giovani Battista Grassi en 1899. Les cinq espèces diffèrent par des critères biologiques, cliniques, par leur répartition géographique et par leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques.

- ***Plasmodium falciparum :*** est l'espèce la plus fréquente, la plus pathogène, qui développe des résistances aux antipaludiques et qui est responsable des formes cliniques potentiellement mortelles. Elle est présente dans les zones tropicales d'Afrique, d'Amérique Latine et d'Asie. Elle est dominante en Afrique subsaharienne où elle cause le taux le plus élevé de mortalité (10). Dans les régions équatoriales, il est transmis toute l'année avec cependant des recrudescences saisonnières. Dans les régions sub-tropicales, il ne survient qu'en période chaude et humide. Sa transmission s'interrompt lorsque la température tombe en dessous de 18°C. Cela explique aussi que, quelle que soit la latitude, le paludisme n'est plus transmis en altitude (au-dessus de 1500 mètres en Afrique et 2500 mètres en Amérique et en Asie). L'évolution se fait d'un seul tenant

après une incubation de 7 à 12 jours. On n'observe pas de rechutes tardives comme avec les autres espèces. Plus de 90% des accès palustres à *P. falciparum* surviennent dans les 2 mois qui suivent le retour du pays d'endémie. *P. falciparum* est responsable des formes cliniques graves, notamment du neuropaludisme. C'est l'espèce la plus fréquemment observée en France, responsable de plus de 80 % des paludismes dit « d'importation ».

- ***Plasmodium vivax :*** Très largement répandu en Amérique du Sud et en Asie, il est beaucoup plus rarement observé en Afrique. Les érythrocytes du groupe sanguin Duffy négatif (observé chez la majorité des sujets originaires d'Afrique de l'Ouest) ne possèdent pas le récepteur membranaire nécessaire à l'infection par P. vivax. Sa transmission s'arrête en dessous de 15°. Sa période d'incubation est de 11 à 13 jours, mais on peut observer des rechutes (accès de reviviscence) pendant 3 à 4 ans. L'affection par *P. vivax* est classiquement considérée comme bénigne (fièvre tierce bénigne, c'est-à-dire due à un cycle érythrocytaire de 48 heures), mais en zone d'endémie il peut avoir des répercussions graves sur l'état de santé des populations, notamment par l'intermédiaire des anémies chez l'enfant. De plus on commence à voir surgir quelques résistances médicamenteuses de *P. vivax* à la chloroquine (10).

- ***Plasmodium ovale :*** Il sévit en Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest, et dans certaines régions du Pacifique. Tout comme *P. vivax,* il provoque une fièvre tierce bénigne. Son incubation est de 15 jours au minimum mais peut-être beaucoup plus longue, jusqu'à 4 ans. Son évolution est bénigne mais on peut observer, comme avec *P. vivax,* des rechutes tardives 4 à 5 ans après la primo infection. Schématiquement on dit que *P. ovale* remplace *P. vivax* là où cette dernière n'existe pas (10).

- ***Plasmodium malariae :*** Il a une distribution mondiale, mais de manière beaucoup plus sporadique. Il se différencie des autres espèces par une incubation plus longue (15 à 21 jours), par une périodicité différente de la fièvre (cycle érythrocytaire de 72 heures responsable d'une fièvre quarte) et surtout par sa capacité à entraîner des reviviscences très tardives, jusqu'à 20 ans après la primo infection (10). Les mécanismes physiopathologiques responsables de ces reviviscences tardives ne sont pas totalement élucidés, certains évoquent la présence de mérozoïtes latents dans les voies lymphatiques. L'infection est bénigne mais *P. malariae* peut parfois entraîner des complications rénales.

- ***Plasmodium knowlesi :*** décrit par Knowles en 1932, sévit en zone forestière d'Asie du Sud-Est (particulièrement en Malaisie, à Bornéo). C'est un parasite habituel des singes (macaques), genres *Presbytis* et *Macaca* (*M. mulata, M. fascicularis, M. nemestrina*) vivant dans la canopée. Ce protozoaire vient tout récemment de passer chez l'homme. Il est transmis par un *Anopheles* de forêt : *A. leucosphyrus*. Ce vecteur pique surtout le singe, mais peut aussi piquer l'homme. *Plasmodium knowlesi* est morphologiquement proche de *P. malariae.* Il se différencie des autres espèces par un cycle érythrocytaire de 24 heures responsable d'une fièvre quotidienne. Il existe de rares formes graves, voire mortelles, avec forte parasitémie. A ce jour aucune chimiorésistance n'a été observée pour cette espèce (10).

II.2- Cycle biologique du plasmodium

Les *Plasmodiums* sont des protozoaires intracellulaires de la classe des sporozoaires ayant un cycle dixène c'est-à-dire qui se déroule chez deux hôtes (Figure1).

- une phase asexuée ou schizogonie ayant lieu chez l'homme (hôte intermédiaire)

– et une phase sexuée ou sporogonique se déroulant chez l'*Anophele* (hôte définitif)

Il existe un seul cas de contamination inter-humaine directe, c'est la transmission entre une femme enceinte infectée et son bébé par voie transplacentaire.

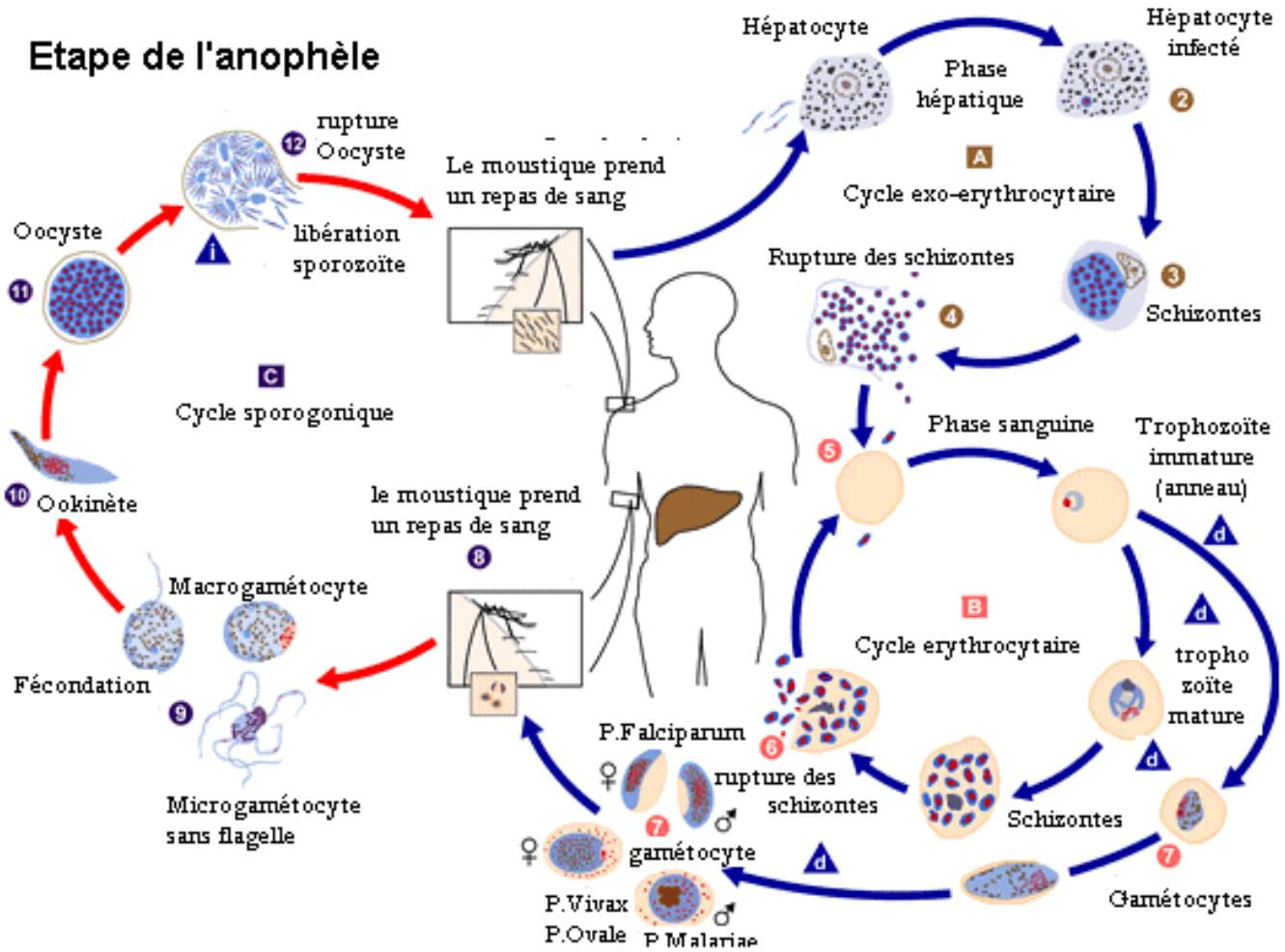


Figure 3 : Cycle de développement de Plasmodium (11)

II.2.1- Phase asexuée chez l'homme

Chez l'homme, le cycle est lui-même divisé en 2 phases :

- la phase hépatique ou pré-érythrocytaire, ou encore exo-érythrocytaire : elle correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique.
- la phase sanguine ou érythrocytaire : elle correspond à la phase clinique de la maladie.

Cycle exo-érythrocytaire : il débute par l'inoculation du sporozoïte (stade infectant pour l'homme) lors de la piqûre du moustique. En effet, au cours d'un repas sanguin l'*Anophèle* infectée par le *Plasmodium* inocule des sporozoïtes dans l'hôte humain. Les sporozoïtes inoculés restent pendant une trentaine de minutes maximum dans la peau, la lymphe et le sang. Beaucoup sont détruits par les macrophages mais certains parviennent à échapper aux cellules du système immunitaire humain et en une heure infectent les hépatocytes (cellules du foie) où ils se multiplient par divisions cellulaires pendant 10-15 jours et forment des schizontes hépatiques. Ces schizontes arrivent à maturité 8 à 10 jours plus tard puis se lysent, libérant plusieurs milliers de mérozoïtes dans la circulation sanguine : c'est la phase pré-érythrocytaire (avant l'invasion du globule rouge) ou exo- érythrocytaire (hors du globule rouge) du parasite.

Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, certains sporozoïtes intra-hépatiques restent quiescent (hypnozoïtes) et sont responsables d'une schizogonie hépatique retardée, qui entraîne la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs mois après la piqûre du moustique, expliquant ainsi les reviviscences tardives observées avec ces deux espèces. Les hypnozoïtes n'existent pas dans l'infection à *P. falciparum* (pas de rechute) et ils n'ont pas été mis en évidence non plus dans l'infection à *P. malariae*, malgré l'existence de rechutes tardives, ni pour *P. knowlesi.*

Pour certaines espèces (sauf *P. falciparum*), l'infection hépatique peut devenir latente et permettre au parasite de survivre longtemps dans l'organisme, alors qu'il aura disparu du sang. C'est ce qui explique les rechutes à longue échéance pour deux des espèces infectant l'homme : *P. vivax* et *P. ovale.*

Cycle érythrocytaire : après le premier cycle exo-érythrocytaire a lieu le cycle érythrocytaire qui dure 48 heures. Cette phase est caractérisée par la pénétration des mérozoïtes dans les érythrocytes où ils se transforment en trophozoïtes puis en schizontes érythrocytaires dont chacun comporte 16 ou 32 noyaux-fils. Chaque noyau donne un mérozoïte lorsque l'hématie éclate : c'est la multiplication asexuée.

Les éclatements brutaux et synchrones des globules rouges sont caractéristiques des accès de fièvre. La destruction des hématies provoque une anémie et, dans le cas du paludisme cérébral par exemple, le décès du patient survient à la suite d'une micro obstruction des capillaires cérébraux par les érythrocytes impaludés.

Le mérozoïte libéré du globule rouge va ensuite parasiter une hématie saine et le cycle schizogonique recommence. Plusieurs cycles se succèdent, ce qui favorise la prolifération du parasite dans le corps humain (12).

Environ une semaine plus tard, certains mérozoïtes se différencient en gamétocytes sexués mâles et femelles qui restent dans le sang périphérique. Le sexe des parasites du paludisme est déterminé, au moins en partie, par les signaux hormonaux de l'hôte vertébré. Les parasites utilisent ces signaux pour déterminer leur sexe de manière optimal afin de préserver les conditions les plus favorables à leur reproduction et à leur transmission. Pour poursuivre leur évolution, ces cellules sexuées doivent être transmises de l'hôte vertébré au moustique-vecteur. Ce dernier absorbera donc les gamétocytes contenus dans le sang. Ils se reproduiront chez le moustique et il y aura donc lieu des fécondations (13).

II.2.2- Phase sexuée chez l'anophèle (cycle sporogonique)

Les parasites au stade gamétocytes ingérés par le moustique lors du repas sanguin, se transforment en gamètes dans l'estomac de l'insecte. Les gamètes mâle et femelle, issus des gamétocytes mâle et femelle, s'unissent pour former un zygote mobile appelé ookinète. L'ookinète pénètre la paroi de l'estomac et devient un oocyste sphérique.

A l'intérieur de l'oocyste, le noyau se divise à répétition, un grand nombre de sporozoïtes est formé et l'oocyste grossit. Quand les sporozoïtes sont complètement développés, l'oocyste se rompt, libérant les sporozoïtes dans la cavité générale du corps du moustique. Ils migrent alors vers les glandes salivaires. La durée du cycle sporogonique varie pour chaque parasite suivant la température (12).

III- LE VECTEUR

Le paludisme est transmis à l'homme principalement par la piqûre d'un moustique culicidé du genre *Anophèles*, dont la femelle est hématophage. Elle se nourrit de sang pour pouvoir pondre ses œufs. Elle pond entre 150 et 200 œufs tous les deux ou trois jours. Elle ne pique qu'à partir du coucher du soleil avec un maximum d'activité entre 23 heures et 6 heures (14). La nature des sols, le régime des pluies, la température et donc l'altitude, la végétation naturelle ou l'agriculture, rendent des nids d'eau plus ou moins propices au développement des espèces vectrices. Certaines espèces ont ainsi pu s'adapter à des milieux particuliers comme le milieu urbain. Le développement et la longévité des anophèles dépendent de la température avec un optimum entre 20 et 30°C pour une durée de vie de l'ordre de 30 jours (15).



Figure 4 : habitat naturel du vecteur de Plasmodium (15)

Il existe de très nombreuses espèces d'anophèles, environ 300 pour 70 vecteurs. Toutes les espèces ne sont pas capables de transmettre le paludisme. Les espèces les plus dangereuses sont les espèces anthropophiles, qui ont une préférence pour effectuer leur repas sanguin sur l'homme plutôt que sur l'animal et les espèces endophiles qui se reposent à l'intérieur des maisons.

De très nombreux facteurs climatiques et/ou environnementaux, naturels (sécheresses, variations de température…) ou dus à l'activité humaine (assèchement de marécages, construction de barrages, irrigations, construction de routes…) peuvent modifier la répartition des anophèles dans une région donnée et par conséquent influencer la transmission du paludisme. La répartition des anophèles à travers le monde dépasse largement celle du paludisme. Si les conditions favorables de réimplantation dans des foyers actuellement éradiqués survenaient, la transmission pourrait s'y établir de nouveau.

Il existe aussi d'autres moyens de transmission du plasmodium : ces moyens sont dits iatrogènes. C'est le cas des transmissions post-transfusionelles, des transmissions post greffe, des transmissions materno-fœtale et des transmissions par accident d'exposition au sang.

IV- PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie du paludisme est encore imparfaitement connue mais les répercussions de l'infection palustre sur certains organes ont été bien décrites.

IV.1- Le sang

La phase de schizogonie érythrocytaire entraîne une hémolyse responsable d'une anémie grave, d'installation progressive chez la femme enceinte et le jeune enfant. L'hémoglobine détruite par l'hémolyse est transformée en bilirubine au niveau du foie. La bilirubine étant fabriquée en excès va être éliminée par le foie, provoquant ainsi une provoque une surcharge rénale et entraînant une hémoglobinurie.

D'autre part, le parasite présent dans l'hématie utilise l'hémoglobine et fait précipiter cette dernière sous forme de granules de pigment appelées hémozoïne, dont la libération lors de l'éclatement de l'érythrocyte est en partie responsable de la fièvre.

Le pigment, accumulé dans le cytoplasme du schizonte, est relargué dans le plasma lors de la libération des mérozoïtes. Il est alors phagocyté par les monocytes-macrophages et les polynucléaires neutrophiles (leucocytes mélanifères).

Les plaquettes sont séquestrées par des mécanismes, encore mal précisés, probablement immunologiques. La conséquence en est une thrombopénie, perturbation biologique fréquemment et précocement observée au cours d'un accès palustre (16).

IV.2- La rate

La rate s'hypertrophie, devient molle et congestive. Cette augmentation de volume est provoquée par l'hypertrophie de la pulpe blanche (lymphocytes, cellules réticulaires, macrophages). Le pigment phagocyté par les monocytes-macrophages et les polynucléaires neutrophiles, s'accumule dans la rate et lui donne une couleur rouge foncée, parfois brune.

Cette érythrophagocytose est accélérée par deux phénomènes: l'activation des macrophages et la fixation d'immunoglobulines sur la paroi des érythrocytes, infectés ou non. Sa rupture est aisée à cause de la fragilité augmentée de la capsule.

Histologiquement, au cours du paludisme viscéral évolutif, la rate est énorme, fibro-congestive et foncée à la coupe avec une hyperplasie lymphoïde et histiocytaire mais les parasites y sont rares.

La splénomégalie constitue un signe qui accompagne le développement de la parasitémie. Il sert de base à une observation épidémiométrique: l'index splénique. Celui-ci rend compte de la fréquence des rates hypertrophiées dans une population et constitue une mesure de l'endémie malarienne dans une zone donnée (16).

IV.3- Le foie

La schizogonie exo-érythrocytaire ne produit aucune lésion inflammatoire. La destruction par les schizontes d'un certain nombre de cellules parenchymateuses passe inaperçue. On observe une hyperplasie des cellules de Küpffer chargées de la phagocytose des débris cellulaires et de l'hémozoïne, associée à des dépôts d'hémosidérine. Ultérieurement les dépôts de pigment envahissent les espaces portes au sein d'infiltrats lympho-histiocytaires (16).

IV.4- Les reins

La formation de complexes antigènes-anticorps et leur dépôt dans la membrane basale cause une surcharge du rein et une diminution de la capacité d'épuration de cet organe, déjà anormalement sollicité en cas d'hémolyse.

La thrombose des artérioles des glomérules rénaux, l'anoxie des cellules des tubes contournés et l'apparition de signes de glomérulonéphrite sont des phénomènes souvent observés. Une dégénérescence locale est possible, pouvant aboutir à la néphrose (complication fréquente pour *P. malariae*).

Le blocage rénal par destruction massive de globules rouges est le danger principal de la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

IV.5- Le système nerveux central

La schizogonie profonde de *P. falciparum* est à l'origine de complications redoutables dont la malaria cérébrale. Celle-ci consiste en des thromboses capillaires responsables de lésions vasculaires et hémorragiques, provoquant des altérations dégénératives des cellules nerveuses, entourées d'infiltrats cellulaires.

Plusieurs théories sont en présence pour expliquer ces phénomènes:

- La présence d'obstacles mécaniques sur la circulation micro-capillaire et veineuse à cause d'une déformabilité diminuée des érythrocytes parasités et de la formation de "rosettes" constituées d'un globule rouge parasité auquel adhèrent, par un mécanisme non élucidé (les antigènes et les immunoglobulines exposés à sa surface joueraient un rôle), des érythrocytes normaux. Ces phénomènes causent une diminution du débit circulatoire et un coma métabolique réversible (17).

- L’adhérence immunologique de globules parasités à l'endothélium vasculaire post-capillaires causant des ralentissements circulatoires importants. Cette adhérence serait sous la dépendance de certaines protéines de surface des globules parasités visibles au microscope électronique (protubérances ou "knobs"), des lymphocytes T CD4+, de certaines interleukines, en particulier du TNF, et de récepteurs endothéliaux du type ICAM-1.
- L'expression symptomatologique consistera en une hémiplégie ou des convulsions (zones motrices), des troubles thermorégulateurs avec hyperpyrexie (hypothalamus), une altération progressive de la conscience si le cerveau entier est entrepris.

IV.6- Le placenta

Les villosités placentaires baignent dans de larges sinus où le sang maternel circule au ralenti. Les espaces entre les villosités sont un excellent refuge pour les globules rouges parasités par *P. falciparum*. L'accumulation des globules parasités, collant les uns aux autres, détruits sur place, crée un appel de macrophages. Cet engorgement peut causer un blocage des espaces inter villeux et une thrombose placentaire. La diminution des échanges fœto-maternels est une des raisons pour lesquelles la chimioprophylaxie est préconisée chez la femme enceinte: elle vise à abaisser le nombre de parasites en circulation.

V- IMMUNOLOGIE ET PALUDISME

V.1- Chez l'homme

V.1.1- Immunité non adoptive (naturelle)

Dans les régions où le paludisme est hautement endémique, une partie de la population est porteuse asymptomatique. Bien qu'encore imparfaitement connus, il existe des facteurs génétiques conférant à certains sujets une susceptibilité moindre à l'infection à *Plasmodium*.
On évoque :

- **Les facteurs érythrocytaires :** c'est le cas du trait drépanocytaire (sujet hétérozygote AS). En effet, l'hémoglobine S inhibe le développement de la schizogonie du *P. falciparum*. C'est pourquoi on n'observe pas d'accès pernicieux chez les sujets drépanocytaires hétérozygotes. Notons aussi les anomalies du cytosquelette, telles que l'ovalocytose ou ellipocytose (maladie héréditaire caractérisée par la présence d'hématies ovalaires ou elliptiques sur le frottis sanguin), s'opposent à l'induction de l'endocytose du plasmodium dans l'érythrocyte (18).

- **Le Favisme ou déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD):** est le déficit enzymatique le plus répandu chez l'homme, caractérisé par une destruction des globules rouges (hémolyse). La transmission génétique est récessive et liée au chromosome X et la plupart des sujets porteurs sont asymptomatiques. Le déficit en G6PD pourrait conférer aux porteurs une protection relative contre le paludisme en favorisant la phagocytose précoce des hématies parasitées.

- **Le groupe sanguin Duffy négatif** : la compatibilité hôte-parasite ne dépend nullement des facteurs sériques, mais de la présence des récepteurs spécifiques présents sur les membranes des parasites et des érythrocytes. C'est le cas du gène Duffy qui assure la synthèse des récepteurs nécessaires à la pénétration de la forme mérozoïte du *Plasmodium vivax* dans le globule rouge. Ainsi chez les individus non porteurs du gène Duffy, *P. vivax* ne peut pas se développer.

- **et des facteurs non érythrocytaires :** le groupe HLA, le polymorphisme de la réponse immune, les facteurs ethniques. En effet dans les populations vivant dans des zones d'endémie, suite à de nombreuses années d'infection chronique par le parasite, certains individus ont développé une immunité naturelle qui limite ou empêche l'évolution de plasmodium dans les anophèles. Ceci s'expliquent par des facteurs immunologiques qui bloquent ou réduisent le développement du *Plasmodium* dans l'estomac de l'hôte définitif.

  Ces facteurs ont été mis en évidence à partir d'infections expérimentales d'*Anopheles Gambiae* avec des gamétocytes de *P. falciparum* prélevés chez des personnes vivant en zone endémique (immuns) et mélangés soit à un plasma « substitué » de sujet sans expérience palustre, soit à celui du sujet immun lui-même. De façon très constante, l'infection avec du plasma « substitué » aboutit à un plus fort pourcentage d'anophèles infectées (3). La présence de ces facteurs, essentiellement des anticorps, est liée à l'âge des porteurs et corrobore la notion ancienne d'une influence de l'acquisition de la prémunition sur la réduction de l'infectivité des sujets humains vis-à-vis des anophèles.

V.1.2- Immunité acquise (adoptive)

Elle est encore appelée « état de prémunition » du sujet vivant en zone d'endémie (5).. Elle joue un rôle essentiel dans la lutte contre le paludisme. La réponse immunitaire acquise est exprimée par la production de différentes classes d'immunoglobulines et est principalement dirigée contre les formes érythrocytaires asexuées du plasmodium. Les anticorps produits sont de faible affinité et la mémoire immunologique induite est de très courte durée (1 à 2 ans pour le *P. falciparum*).

Cette immunité est fonction de l'espèce et s'acquiert progressivement en situation d'une longue exposition continue. Cette immunité n'empêche pas le sujet d'être de nouveau contaminé et ne permet pas de se débarrasser totalement du parasite. En revanche elle empêche progressivement la survenue de formes cliniques graves. De ce fait, graduellement, le risque d'accès grave diminue alors que le sujet tolère des parasitémies de plus en plus importantes tout en restant cliniquement asymptomatique. En zone de transmission intense il est exceptionnel qu'un sujet adulte fasse un accès grave.

Par contre, les jeunes enfants payent le plus lourd tribut à la maladie. En effet, dans les six premiers mois de la vie, l'enfant né d'une mère immune est relativement protégé contre les accès palustres grâce à l'immunité passive (avec les immunoglobulines), transmise par la mère via le placenta. Dans les mois qui suivent, le nourrisson perd progressivement cette immunité passive avant d'avoir constitué ses propres défenses immunitaires vers l'âge de 6 ans (4). Ainsi, on dit de la réponse immunitaire acquise qu'elle est transmissible.

L'état de grossesse, surtout le premier trimestre et le second dans une certaine mesure, induit une immunosuppression dite physiologique qui amplifie malencontreusement la pathogénicité de *P. falciparum* pour cette strate de la population, et compromet ainsi la prémunition passive au nouveau-né.

En revanche l'immunité adoptive n'est jamais totale et ni définitive. Un sujet transplanté en zone tempérée pendant 2 ou 3 ans perd progressivement sa protection. Lorsqu'il retourne dans son pays, il est redevenu vulnérable, au même titre un sujet récemment arrivé en zone d'endémie.

Cette situation est fréquemment observée dans les hôpitaux français où, chaque année, de nombreux accès palustres sont diagnostiqués chez des sujets africains, vivant en France depuis plusieurs années, et qui sont retournés dans leur pays pour des vacances. En raison des caractéristiques de cette protection, on utilise plus volontiers le terme d'état de prémunition plutôt que d'immunité. Bien évidemment un sujet n'ayant jamais vécu en zone d'endémie (voyageur, expatrié récent) est totalement exposé au risque de paludisme grave, quel que soit son âge.

V.2- Chez le plasmodium : Mécanismes d'échappement

Les plasmodiums présentent au cours de leur cycle évolutif différents motifs antigéniques superficiels qui sensibilisent de façon variée le système immunitaire de l'hôte. On les observe au niveau des sporozoïtes, schizontes sanguins, schizontes hépatiques et gamétocytes, nous pouvons citer par exemple les variants antigéniques codant pour la protéine circumsporozoïtaire (CSP), la protéine 1 de surface du mérozoïte (MSP-1) et la Pfs25 (Protéine de surface du *Plasmodium falciparum* pendant le cycle sporogonie).

Chacun de ces antigènes induit une réponse immunologique spécifique de faible amplitude qui ne suffit nullement à conférer au sujet infecté une immunité vraiment efficace et de longue durée, d'où il y aura une réinfection habituelle des sujets déjà immuns. Et ceci s'observe dans les zones endémiques où circulent plusieurs variants antigéniques différents d'un isolat à l'autre et contre lesquels l'hôte n'est pas nécessairement immunisé.

La recombinaison des gènes par la reproduction sexuée dans l'estomac du moustique, participe au brassage et au renouvellement de cette capacité de variation antigénique qui paralyse la machinerie immunitaire de l'hôte. Toutes les 48 heures le *P. falciparum* peut modifier environ 20% de la structure primaire de ses protéines de surface, on dit qu'il joue au dé avec notre système immunitaire.

Certaines souches de *P. falciparum* acquièrent la capacité d'expurger de leur cytoplasme certaines substances antipaludiques, notamment la chloroquine, 40 à 50 fois plus vite que ne ferait une souche normale, ce qui explique leur résistance vis-à-vis de ces produits (2).

VI- SYMPTOMES ET SIGNES CLINIQUES

Les manifestations cliniques du paludisme sont très diverses. La période d'incubation (durée entre la contamination et l'apparition des premiers symptômes) est de 7 à 20 jours, en fonction de la forme de paludisme. Toutefois, les symptômes peuvent parfois apparaître après des semaines voire des mois.

VI.1- Accès de primo-invasion

C'est la forme clinique la plus souvent observée en France métropolitaine car elle atteint un sujet neuf, non immunisé, comme les voyageurs. En zone d'endémie elle est observée chez les jeunes enfants, les femmes enceintes, les personnes âgées et les immunodéprimés.

Cette phase est marquée par l'apparition des symptômes quasi-similaires à ceux de la grippe : une fièvre soudaine, en poussée ou continue. En fonction du parasite, la fièvre peut s'accompagner d'un malaise général avec myalgies, de frissons, de céphalées, d'un affaiblissement et parfois de troubles digestifs (anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements et même parfois diarrhée). On parle « d'embarras gastrique fébrile » (5).
L'examen clinique est à ce stade souvent normal, le foie et la rate ne sont pas palpables. Ultérieurement le foie peut augmenter de volume et devenir un peu douloureux, la rate devient palpable au bout de quelques jours, les urines sont rares, foncées et peuvent contenir des protéines. On observe parfois un bouquet d'herpès labial.
Le tableau clinique est donc totalement non spécifique et le risque majeur est de « passer à côté du diagnostic » si l'on n'a pas la notion d'un voyage en zone d'endémie. Or le malade peut, à tout moment et en quelques heures, évoluer de l'accès simple vers un accès grave, d'évolution rapidement mortelle en l'absence d'une prise en charge adaptée. Au début de l'épisode, aucun argument épidémiologique, clinique ou biologique, ne permet de faire un pronostic et de savoir si un patient évoluera ou non vers un tableau grave.

Les signes de gravité :

- Ictère (teint jaune de la peau et des muqueuses) précoce et marqué
- Atteinte de la fonction de différents organes : foie, poumons, reins, système cardiovasculaire
- Augmentation du volume de la rate (splénomégalie)
- Anémie, en particulier chez les enfants et les nourrissons
- Troubles neurologiques (troubles de la conscience, désorientation, crises de convulsion) précédant l'apparition d'un coma
- Hypoglycémie, pouvant provoquer un coma
- Présence du sang dans les urines

Espèce	Incubation	Reviviscences
P. falciparum	7-12 jours à 2 mois	Jamais
P. vivax	11 à 15 jours	3 à 4 ans
P. Ovale	15 jours à 4 ans	4 ans
P. malariae	15 à 21 jours	Jusqu'à 20 ans

Tableau II : Durée d'incubation et reviviscences des différentes espèces de Plasmodium infectant l'homme (19)

VI.2- Accès rythmé ou Accès palustre à fièvre périodique

Il correspond soit :

- à l'évolution d'un accès de primo-invasion qui n'a pas été traité
- à la reprise des cycles parasitaires après une période asymptomatique à partir des formes hypnozoïtes hépatiques, provoquant des épisodes de lyse synchrone des hématies parasitées

- à la résistance des parasites face aux médicaments disponibles (5)

L''infection peut évoluer rapidement et devenir potentiellement mortelle. Les signes cliniques peuvent survenir plusieurs mois ou plusieurs années après la primo-invasion. Ils évoluent de façon spécifique en 3 phases successives qui correspondent à l'accès palustre : « frissons, chaleur, sueurs ». L'accès est souvent précédé d'une phase prodromique, toujours identique chez un même patient, qui associe lassitude et troubles digestifs. L'accès débute classiquement le soir et dure une dizaine d'heures, associant successivement :

- **STADE DE FRISSONS** : agité de frissons violents, le malade se blottit sous ses draps alors que sa température atteint 39°C. La rate augmente de volume, la tension artérielle diminue. Cette phase dure environ une heure.

- **STADE DE CHALEUR** : la température peut dépasser 40°C, la peau est sèche et brûlante et le malade rejette ses draps. Cette phase s'accompagne de céphalées et de douleurs abdominales, elle dure 3 à 4 heures. La rate diminue de volume.

- **STADE DE SUEURS** : ce sont des sueurs profuses qui baignent le malade. Le malade émet des urines foncées, la température s'effondre brusquement, avec même parfois une phase d'hypothermie. La tension artérielle remonte. Ce stade dure environ 2 à 4 heures chez *P falciparum* et s'accompagne d'une sensation de bien-être, d'euphorie, concluant la crise. Cette crise typique correspond à la schizogonie érythrocytaire.

Le rythme des accès est donc fonction de l'espèce :

- **fièvre tierce avec clocher thermique survenant à J1, J3, J5**… Elle correspond à une schizogonie de 48 heures. En pratique elle peut être régulière et correspondre à une

infection par *P. vivax* ou *P. ovale* (fièvre tierce bénigne). Elle peut être irrégulière et faire suite à un accès de primo-invasion à *P. falciparum* (fièvre tierce maligne). Dans ce dernier cas il faudra toujours redouter l'évolution, toujours possible, vers un accès grave.

- **fièvre quarte avec clocher thermique survenant à J1, J4, J7**… Elle correspond à une schizogonie de 72 heures et elle est donc observée exclusivement au cours des infections à *P. malariae.*
- **fièvre quotidienne avec clocher thermique survenant toutes les 24 heures** pour les rares accès dus à *P. knowlesi* ou, parfois, pour des infections par deux clones de *P. falciparum* décalés de 24 heures. Quelle que soit l'espèce en cause, la répétition des accès s'accompagne d'une anémie et d'une splénomégalie progressivement croissantes. Cela explique que tout paludisme, même dû à une espèce autre que *P. falciparum*, peut à terme avoir des répercussions graves, notamment chez les enfants. La splénomégalie palustre peut rarement se compliquer de rupture, et exceptionnellement d'infarctus splénique.

Etant donné que dans le paludisme à *P. falciparum* les poussées de fièvre sont souvent absentes, le risque d'une erreur de diagnostic est grand.

VI.3- Accès pernicieux ou neuropaludisme

Ce cycle est la particularité de *Plasmodium falciparum* et fait toute la gravité du paludisme. Il représente l'évolution d'un accès de primo-invasion non ou mal traité, mais aussi il peut survenir d'emblée.

En effet, le neuropaludisme est caractérisé par l'obstruction, par les globules rouges infectés, des vaisseaux nourriciers du cerveau ou d'autres organes. Il est fréquent chez le jeune enfant de moins de 5 ans, en zone d'endémie et peut entraîner la mort en quelques heures. A partir de 5 ans en moyenne, l'acquisition progressive d'un état de prémunition fait diminuer le risque d'accès grave.

L'accès pernicieux est marqué par l'installation d'une fièvre irrégulière, des manifestations neurologiques, d'un syndrome algique diffus, associé à des troubles digestifs.

Si le neuropaludisme n'est pas traité à temps, il évolue très rapidement vers la mort du patient, en deux ou trois jours. Avec une prise en charge adaptée, la mortalité reste lourde (10 à 30%). Lorsqu'elle est obtenue, la guérison se fait généralement sans séquelle, sauf chez l'enfant (5 à 10% de séquelles définitives). Le pronostic global repose essentiellement sur la rapidité du diagnostic.

Nous développerons plus en profondeur cette complication dans la deuxième partie de cette thèse.

VI.4- Autres complications

D'autres complications peuvent survenir de manière directe ou indirecte suite à l'infection palustre. Ces complications sont la conséquence d'infestations chroniques et surviennent donc de manière exceptionnelle chez des sujets caucasiens. Par contre, on peut les observer en zone d'endémie ou, en occident, chez des migrants ayant vécu de nombreuses années en zone d'endémie et ayant souvent pratiqué une automédication insuffisante. Elles peuvent être classées en deux groupes :

VI.4.1- Complication aigue : La fièvre bilieuse hémoglobinurique

Elle est exceptionnelle et fait partie des complications aiguës. C'est un syndrome immuno-allergique lié à la prise répétée, prolongée et irrégulière d'amino-alcool (qinine) antipaludéens chez des patients chroniquement impaludés. Elle est caractérisée par :

- un tableau d'hémolyse intravasculaire aiguë
- des lombalgies violentes

- un état de prostration
- une fièvre
- des vomissements alimentaires puis bilieux
- un ictère hémolytique avec anémie
- un collapsus circulatoire
- une oligurie ou oligo-anurie faite « d'urines porto » (5)

Parmi les facteurs déclenchant on retient classiquement une nouvelle prise de quinine, le froid (fièvre de débarquement) mais des tableaux similaires ont été observés récemment avec l'halofantrine et la méfloquine. Le pronostic est fonction de la rapidité à corriger l'anémie et à obtenir une reprise de la diurèse avant l'évolution vers l'insuffisance rénale.

VI.4.2- Complications chroniques

VI.4.2.1- Paludisme viscéral évolutif

Il s'agit d'une manifestation chronique qui atteint très souvent l'enfant vivant en zone d'endémie, mais peut aussi toucher l'adulte non prémuni, soumis à des inoculations parasitaires répétées. Le parasite est retrouvé dans le sang périphérique du malade, en faibles proportions. La sérologie du paludisme est positive mais avec un taux d'anticorps classiquement moins élevé qu'en présence d'une splénomégalie palustre.

Le tableau clinique associe :

- une anémie importante (avec pâleur, dyspnée, asthénie, souffle anorganique et œdèmes)
- une splénomégalie
- une fébricule autour de 38° avec parfois des poussées thermiques plus importantes
- un retard staturo-pondéral chez l'enfant
- un taux d'IgG élevé (5)

VI.4.2.2- Splénomégalie malarique hyperréactive ou Splénomégalie Tropicale Idiopathique

Elle est retrouvée chez une personne vivant en zone impaludée. A la différence du paludisme viscéral évolutif, elle s'observe le plus souvent chez l'adulte. Elle est caractérisée par une réaction démesurée de la rate à la stimulation prolongée des phagocytes mononuclées par des complexes immuns circulants. Ce qui entraine une splénomégalie avec hypersplénisme entraînant une chute des 3 lignées sanguines et surproduction d'IgG et IgM.

Le tableau clinique associe :

- une pancytopénie (réduction du nombre de globules, rouges, blancs et plaquettes)
- une hypergammaglobulinémie
- une sérologie fortement positive (5)

VII- DIAGNOSTIC

Face à une suspicion d'accès palustre, il convient de rechercher immédiatement des signes cliniques de gravité, notamment les signes neurologiques et les signes biologiques. La présence d'un signe neurologique, quel qu'il soit, impose l'hospitalisation en urgence du patient. Les signes d'orientation biologique pour une recherche de *P. falciparum* dans le sang sont : l'anémie hémolytique et très fréquemment la thrombopénie (5).

- **L'anémie hémolytique** est définie comme la baisse anormale du nombre d'hématies et du taux d'hémoglobine. C'est un excellent signe d'orientation mais elle peut être absente, principalement au début d'un accès de primo-invasion. L'anémie sera plus souvent présente chez un sujet présentant des accès de reviviscence.
- **Thrombopénie** elle est caractérisée par un taux de plaquettes sanguines inférieur à 150000/mm3. C'est une anomalie fréquente et précoce au cours du paludisme, indépendamment de l'espèce plasmodiale en cause et du tableau clinique. Elle est d'intensité variable, mais parfois sévère (< 50 000 / mm3).

Le diagnostic du paludisme est basé sur l'analyse du frottis sanguin et sur l'hémogramme. Le frottis permet de mettre en évidence la présence du parasite dans le sang. L'hémogramme permet de déterminer la gravité de l'infection.
On classe le diagnostic en deux types : Diagnostic direct et diagnostic indirect.

VII.1- Diagnostic direct

C'est un diagnostic d'urgence, basé sur la mise en évidence des formes érythrocytaires de Plasmodium sur un prélèvement de sang périphérique. Le sang est prélevé par ponction veineuse et posé dans un tube contenant un anticoagulant (EDTA) ou par prélèvement capillaire par piqûre

sur la face latérale du doigt, au lobe de l'oreille, ou au talon. Le résultat est obtenu dans un délai de 2 heures (5). Deux techniques de références sont utilisées pour analyser le sang des patients : le frottis mince et la goutte épaisse.

- **Frottis mince :** une ou deux gouttes de sang prélevé sont étalés sur une lame porte-objet et coloré avant d'être analysé au microscope. Les colorations utilisées peuvent être le Giemsa, le MGG ou la coloration panoptique rapide. La lecture au microscope se fait attentivement pendant 20 minutes au grossissement 1000. La sensibilité de la lecture se situe à environ 100 à 150 parasites par microlitres. Pour définir un diagnostic positif (présence de plasmodium), on recherche la présence:
    - du parasite à l'intérieur des hématies
    - d'un ou plusieurs noyaux de parasites colorés en rouges
    - de cytoplasme de parasites coloré en bleu
    - de vacuoles non colorées
    - de leucocytes mélanifères possibles (phagocytose des pigments malariques)
    - parfois on peut observer des pigments bruns noirs ou jaunes
    - en fonction de l'espèce, on observe des granulations cytoplasmiques dans les hématies parasitées (grains de Schüffner, tâches de Maurer).

- **Goutte épaisse :** c'est une technique très ancienne basée sur la microconcentration. Après hémolyse des globules rouges et coloration selon la méthode de May-Grünwald-Giemsa ou par du Giemsa après fixation à l'alcool, 2 µl de sang sont étalés en disque de 5 mm de diamètre examinés au microscope. Le diagnostic d'espèce n'est pas toujours possible. Le nombre de parasites pour 200 leucocytes doit être compté. Tout comme dans la technique du frottis mince, les noyaux des parasites sont colorés en rouge et leur cytoplasme en bleu, par contre les parasites sont retrouvés à l'intérieur des globules rouges car ceux-ci n'ont pas subi de lyse. Les recommandations de la conférence de consensus de 2007, demandent d'associer frottis mince et goutte épaisse.

- **Autres techniques de diagnostic direct :** des techniques de biologie moléculaire ont été développées pour le diagnostic du paludisme. Leur sensibilité est excellente et elles

permettent d'orienter le diagnostic d'espèce. Ces techniques sont rapides, simples d'utilisation, pratiques et servent à simplifier et à améliorer le diagnostic biologique du paludisme. En France, elles sont considérées comme une aide au diagnostic dans certains cas difficiles, mais n'excluent pas les techniques microscopiques classiques, qui sont les tests de première intention. Mais leur temps de réalisation et leur coût (Les tests sont conditionnés en emballages unitaires) ne permettent pas, à l'heure actuelle, de les envisager en diagnostic de routine. L'utilisation de ces tests rapides est recommandée lorsque l'examen microscopique n'est pas possible (5). Ces techniques sont :

- Tests rapides immunochromatographiques sur bandelette
- QBC (Quantitative Buffy Coat) Malaria Test
- PCR en temps réel

1. Tests de diagnostic rapide immunochromatographiques (environ 10 à 20 min)

Le principe de ces tests est la détection de protéines plasmodiales spécifiques, en chromatographie sur un support solide.

Protéïnes plasmodiales	Espèces concernées
pLDH	Commun aux 4 espèces
Aldolase	Commun aux 4 espèces
HRP2	Spécifique de *P. falciparum*
pf pLDH	Spécifique de *P. falciparum*
Pv pLDH	Spécifique de *P. vivax*
Aldolase	Spécifique de *P. vivax*

Tableau III : Protéines plasmodiales spécifiques à chaque espèce de plasmodium infectant l'homme (20)

Le test est valide si on observe l'apparition d'une bande « contrôle », témoin de migration. Le diagnostic est positif si une ou plusieurs bandes supplémentaires apparaissent, et on peut déduire l'espèce incriminée en fonction de la combinaison des bandes qui sont apparues. La sensibilité de ce test pour *P. falciparum* et *P. vivax* est élevé (environ 100 à 200 parasites) par rapport à *P. ovale* et *P. malariae* qui est moindre. Par contre, étant donné que la clairance des protéines détectées est tardive (15 à 28 jours pour HRP2, 15 jours pour pLDH), le test reste positif même après le traitement, d'où la difficulté du suivi post-thérapeutique.

2. Recherche d'antigènes circulants QBC Malaria® (Quantitative Buffy Coat)

Il s'agit d'une technique basée sur une centrifugation en tube capillaire et un marquage non spécifique des parasites par un fluorochrome (acridine orange). L'acridine est non spécifique, il marque les acides nucléiques. L'analyse des résultats se fait au microscope à fluorescence (x500), pour une sensibilité d'environ 5 à 10 parasites par microlitres de sang. Il s'agit d'une technique de concentration, très facile à réaliser donnant une sensibilité équivalente à celle de la goutte. Par contre, un matériel spécifique est nécessaire pour sa mise en œuvre. Le diagnostic direct montre au sein des érythrocytes, des éléments de petites tailles fluorescents verts, un noyau aplati intensément fluorescent et un cytoplasme moins fluorescent. On observe parfois des faux positifs et des faux négatifs. Les faux positifs sont caractérisés par les corps de Howell-Jolly qui ont une morphologie parfaitement ronde et sans cytoplasme. Les faux négatifs sont caractérisés par des gamétocytes seuls qui migrent dans la couche leucocytaire.

3. PCR en temps réel

Cette technique permet le diagnostic positif de genre et d'espèce du paludisme. La sensibilité de ce test pour le *P. falciparum* est supérieur à 0,5 parasites / microlitres de sang. La VPN (Valeur Prédictive Négative) est très élevé. Cette technique a plusieurs intérêts majeurs dans le cadre du diagnostic de paludisme car elle permet :

- De diagnostiquer des infections mixtes
- D'élucider des cas difficiles
- De dévoiler un pauciparasitisme : chez le sujet immunisé ou ayant suivi une prophylaxie incomplète

Toutefois, des faux négatifs peuvent être observés sur la séquence amplifiée si la souche de *Plasmodium* présente est variante. On observe aussi une positivité prolongé d'environ 35 jours après le traitement, ce qui implique que ce test n'est pas adapté au suivi post-thérapeutique.

	Intérêts	**Limites**
Frottis sanguin	Diagnostic d'espèce Calcul de la parasitémie	Sensibilité dépendant de la durée de lecture
Goutte épaisse	Sensible	Lecture difficile
QBC	Sensible, lecture facile	Coût élevé, équipement spécifique
Tests rapides	Rapides, simples	Faux positifs et faux négatifs Non adaptés au suivi
PCR	Très sensible Diagnostic d'espèce	Non adapté au diagnostic d'urgence Non adapté au suivi

Tableau IV : Récapitulatif des techniques de diagnostic du paludisme : leurs principaux intérêts et limites (21)

VII.2- Diagnostic indirect

Dans ce cas on ne recherche pas le parasite dans le sang du patient, mais les protéines produites par le parasite dans le sérum du patient : la sérologie. Trois techniques sont possibles : IFI (Immunofluorescence Indirecte), HAI (Hemagglutination Inhibition), ELISA (Enzyme-Linked Immuno Assay). Ces tests restent positif jusqu'à 2 à 3 ans après un accès palustre traité. De ce fait, en pratique, ces tests ne sont pas utilisés dans le diagnostic de l'accès palustre.

Toutefois, ces tests présentent des intérêts majeurs notamment :

- pour réaliser un diagnostic rétrospectif,
- pour dépister des complications chroniques (paludisme évolutif viscéral, splénomégalie malarique hyperactive)
- lors des dépistages des donneurs de sang
- lors des enquêtes épidémiologiques

VIII- PROPHYLAXIE

La stratégie mondiale de lutte antipaludique, adoptée par la conférence ministérielle d'Amsterdam (1992), est basée sur quatre stratégies de base :

- Le diagnostic précoce et le traitement
- La planification et la mise en œuvre de mesures de prévention (prophylaxie)
- La détection des épidémies à un stade précoce et leur prévention
- La recherche fondamentale et appliquée, la promotion de l'évaluation régulière du paludisme et la caractérisation des déterminants écologiques, sociologiques et économiques de la maladie.

Il existe des stratégies efficaces de prévention antipaludique. Cette prophylaxie repose actuellement sur deux axes majeurs :

- Les mesures de lutte anti-vectorielle individuelles et collectives
- La chimio-prophylaxie

VIII.1- Mesures de lutte anti-vectorielle individuelle et collective

Les mesures de lutte anti-vectorielle individuelle et collective reposent sur une prévention contre les piqûres de moustiques. Ainsi pour une lutte anti-vectorielle réussie on doit :

- Dans un premier lieu **identifier les espèces d'anophèles en cause dans la région d'intérêt**. Puis il faut savoir reconnaitre et évaluer l'infectivité de l'espèce.
- Dans un second temps il faut **connaître tous les aspects de la biologie des vecteurs** (développement aquatique et aérien, lieux de pontes, de repas et de repos)

Ainsi, la lutte anti-vectorielle se veut sélective et d'un bon rapport coût/efficacité. Elle est définie comme l'application de mesures ciblées et spécifiques des sites considérés. La sélection des mesures d'intervention dans une région dépend des caractéristiques entomologiques, épidémiologiques et écologiques qui déterminent l'efficacité des mesures envisageables, telles que les niveaux de sensibilité aux insecticides des populations d'anophèles, de la situation économique et socio-politique qui influe sur la durabilité et l'efficience de l'effort de lutte (14).

Les indications pour la lutte anti-vectorielle sont :

- La réduction de la morbidité palustre et de la mortalité par la réduction de la transmission des parasites
- La prévention et la lutte contre les épidémies
- L'élimination des nouveaux foyers dans les zones indemnes de paludisme
- La prévention des pics saisonniers de transmission
- Le contrôle de la transmission dans les zones à risques

- La réduction de la transmission dans les zones où la chimiorésistance des plasmodies est élevée
- La lutte contre le paludisme endémique (14)

Les méthodes de lutte anti-vectorielle peuvent être classées selon :

- La technique de lutte : qui peut être physique, chimique, biologique ou génétique
- La cible : l'action aura un impact soit sur les larves, les adultes ou les adultes âgés
- L'effet recherché :
    - ***Réduire le contact hôte/vecteur :*** on peut citer les répulsifs cutanés (à l'exemple de DEET, Citridiol, IR3535), Le port de vêtements amples et couvrant imprégnés d'insectifuges-insecticides tels que la Perméthrine (22), la mise en place de moustiquaires imprégnées de répulsifs anti moustiques (les pyréthrinoïdes) et la protection par usage domestique des pesticides (aérosols, serpentins fumigènes, etc…).
    - ***Réduire la densité des vecteurs :*** on peut citer dans ce cas la réduction des gîtes larvaires par modification de l'environnement (l'élimination des eaux stagnantes, le désherbage des alentours des habitations sans causer d'effets adverses à la qualité de l'environnement humain), la lutte anti-larvaire avec des larvicides biologiques (poissons larvivores), chimiques ou par des régulateurs de croissance (ecdysoïdes, juvénoïdes), les pulvérisations spatiales.
    - ***La longévité des vecteurs :*** les aspersions intra-domiciliaires, les moustiquaires imprégnées en utilisation à grande échelle (effet de masse), les pulvérisations spatiales.

VIII.2- Chimio-prophylaxie

VIII.2.1- Molécules anti-paludiques

La chimioprophylaxie, fondée sur des recommandations officielles n'est plus utilisée actuellement pour les populations autochtones vivant en zones endémiques, car peu efficace. Il leur est proposé une prévention basée sur des mesures de la protection physique et chimique contre les piqûres des moustiques, et en cas de maladie un traitement.

Par contre, pour les sujets qui ne vivent pas habituellement en zone de transmission (sujets non immuns) mais qui vont séjourner temporairement dans cette zone, au-delà des mesures de lutte anti-vectorielle individuelles et collectives, une chimioprophylaxie leur est proposée. Il est à noter qu'aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale.

Cette chimioprophylaxie est surtout mise en œuvre pour les risques d'infection à *P. falciparum* dont l'évolution peut être fatale. De plus, les résistances de cette espèce à certains antipaludiques sont fréquentes (23).

Il n'existe pas de schéma prophylactique idéal car plusieurs molécules anti-paludiques peuvent être utilisées en prophylaxie, on peut citer :

La quinine, la chloroquine qui représente la thérapeutique de référence largement utilisée contre *P. falciparum*, la méfloquine, l'halofantrine, la pyriméthamine, le proguanil, la sulfadoxine et l'artémisine. Cette dernière est une substance extraite de la plante chinoise *Artemisia Annua*, considérée par l'OMS comme étant très efficace.

Toutefois, dans certaines régions endémiques, on peut observer une chimiorésistance à la chloroquine. Dans ce cas, d'autres thérapeutiques sont utilisées.

De nouvelles molécules sont en cours de développement et surtout le développement de combinaisons thérapeutiques reposant sur l'association d'un dérivé de l'artémisinine avec une ou plusieurs autres molécules (artemisinine-based combination therapy, ou ACT). Dans tous les cas, le choix de la chimioprophylaxie doit être discuté et adapté à chaque malade.

Ce choix dépend :

- des zones visitées, selon les résistances aux médicaments antipaludiques
- de l'intensité de la transmission
- des conditions, de la durée et de la période du séjour
- de l'âge et du poids du voyageur
- de ses antécédents pathologiques
- d'une possible interaction avec d'autres médicaments
- d'éventuelles contre-indications ou d'une précédente intolérance à un antipaludique
- d'une grossesse en cours ou envisagée
- de l'évaluation de l'observance en fonction des modalités de prise
- des capacités financières du voyageur (24)

L'INVS (Institut de Veille Sanitaire) publie chaque année dans le BEH (Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire) des recommandations sanitaires destinées aux voyageurs incluant les modalités de chimioprophylaxie antipaludique selon les zones visitées. (Classées par l'OMS en groupe 1, 2 et 3 selon la fréquence de la résistance à la chloroquine et au proguanil. En général, les conseils de prophylaxie sont donnés en fonction de cette classification. En majorité, des pays impaludés sont classés dans le groupe 3, hormis certains pays d'Amérique centrale.

GROUPE	PAYS
Groupe 0 : Zone sans paludisme	• Afrique : Maldives, Réunion, Seychelles • Amérique : Argentine (sud), Brésil (sud), Canada, Cuba, Etats-Unis, Guadeloupe, Jamaïque, Martinique, Porto-Rico, Uruguay • Asie : Corée, Formose, Hong-Kong, Japon, Macao, Mongolie, Singapour • Océanie : Australie, Nouvelle-Calédonie, Nouvelle-Zélande, Tahiti • Moyen-Orient : Chypre, Israël, Jordanie, Koweït, Liban.
Groupe 1 : zone sans chloroquino-résistance	• Afrique : Cap-Vert, Egypte, Ile Maurice • Amérique : Argentine (nord), Belize, Bolivie (sud), Costa Rica, Guatemala, Haïti, Honduras, Mexique (Chiapas), Nicaragua, Paraguay (est), Pérou (ouest), République dominicaine, le Salvador, Nord Panama • Asie : Azerbaïdjan (sud), Chine (nord-est), Tadjikistan (sud) • Moyen Orient : Iran (sauf sud-est), Irak, Maroc, Syrie, Turquie
Groupe 2 : zone avec chloroquino-résistance	• Afrique : Afrique du Sud, Bénin, Bostwana, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Gambie, Ghana, Guinée, Guinée-Bissau, Libéria, Madagascar, Mali, Mauritanie, Namibie, Niger, Sénégal, Sierra Léone, Somalie, Tchad, Togo • Asie : Afghanistan, Bhoutan, Inde, Indonésie, Malaisie, Népal, Pakistan, Philippines, Sri Lanka • Moyen-Orient : Arabie saoudite (ouest), Emirats Arabes Unis, Iran (sud), Oman, Yémen
Groupe 3 : zone avec prévalence élevée de chloroquino-résistance et risque de multirésistance	• Afrique : Angola, Burundi, sud du Cameroun, Comores, Congo, Côte d'Ivoire, Djibouti, Erythrée, Ethiopie, Gabon, Guinée équatoriale, Kenya, Malawi, Mayotte, Mozambique, Nigéria (sud), Sao Tomé et Principe, Ouganda, République Centrafricaine, Rwanda, Soudan, Swaziland, Tanzanie, Zaïre, Zambie, Zimbabwe • Amérique : Bolivie (nord), Brésil (Amazonie), Colombie, Equateur, Guyana, Guyane française, Panama (sud), Pérou (est), Surinam, Venezuela • Asie : Bangladesh, Birmanie, Cambodge, Chine (Yunnan et Haïnan), Laos, Myanmar, Thaïlande (zones frontalières), Vietnam • Océanie : Iles Salomon, Indonésie (Irian, Jaya), Papouasie-Nouvelle-Guinée, Vanuatu (ex Nouvelles Hébrides).

Tableau V : Zone de chloroquinorésistance (25)

VIII.2.2- Schémas prophylactiques

Les interactions médicamenteuses éventuelles avec le traitement habituel des pathologies des voyageurs doivent être vérifiées au préalable à la prescription (26).

1. Chloroquine (Nivaquine® 100 mg et Nivaquine® sirop 25 mg/5 ml)

- pour une personne pesant au moins 50 kg, la posologie est d'un comprimé chaque jour.
- pour une personne de moins de 50 kg et chez les enfants, la posologie est de 1,5 mg/kg/jour.
- La chloroquine peut être administrée aux femmes enceintes. La prise est à débuter le jour de l'arrivée dans la zone à risque, et à poursuivre quatre semaines après l'avoir quittée (27).

2. Association chloroquine et proguanil (Savarine®)

- soit un comprimé de Nivaquine® 100 (chloroquine) et deux comprimés de Paludrine® 100 (proguanil) chaque jour, en une seule prise au cours d'un repas.
- soit l'association fixe chloroquine base 100 mg + proguanil 200 mg : Savarine® un comprimé par jour pour une personne pesant au moins 50 kg. La Savarine® n'ayant pas de présentation adaptée à l'enfant, la chloroquine à la dose de 1,5 mg/kg/j et le proguanil à 3 mg/kg/j (à partir de 9 kg) sont prescrits séparément chez les sujets de moins de 50 kg.
- La chloroquine et le proguanil (Savarine®) peuvent être administrés aux femmes enceintes.
- La prise est à débuter le jour de l'arrivée dans la zone à risque, et à poursuivre quatre semaines après l'avoir quittée (27).

3. Association atovaquone (250 mg) - proguanil (100 mg) (Malarone®)

- pour les personnes pesant plus de 40 kg, la posologie est d'un comprimé par jour, au cours d'un repas.
- pour les enfants pesant de 11 à 40 kg, l'association est disponible en comprimés pédiatriques (atovaquone : 62,5 mg, proguanil: 25 mg), permettant l'administration de ce médicament en prophylaxie.
- pour les enfants de 5 kg à moins de 11 kg, en l'absence de formes pharmaceutiques adaptées disponibles à ce jour, l'association peut être utilisée en prophylaxie hors autorisation de mise sur le marché, en coupant les comprimés.
- pour la femme enceinte, l'association peut être prescrite en cas de séjour inévitable dans les zones où cette association est recommandée. Le suivi de grossesses exposées à l'association atovaquone-proguanil est insuffisant à ce stade pour exclure formellement tout risque malformatif ou fœtotoxique.
- La prise est à débuter le jour d'arrivée en zone à risque et doit être poursuivie une semaine après l'avoir quittée. La prise d'atovaquone-proguanil peut entraîner des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, vomissements, douleur abdominales...). La durée d'administration continue de l'atovaquone-proguanil dans cette indication devra être limitée à trois mois, faute de disposer à ce jour d'un recul suffisant en prophylaxie prolongée (27).

4. Méfloquine (Lariam® 250 mg)

- pour une personne pesant plus de 45 kg, la posologie est d'un comprimé une fois par semaine.
- pour les enfants, la chimioprophylaxie obéit aux mêmes règles que pour l'adulte, à la dose de 5 mg/kg/semaine. Cependant, le produit n'existe que sous forme de comprimé quadrisécable qui ne permet d'adapter la prophylaxie que chez les sujets de plus de 15 kg. En France, la méfloquine n'a pas d'AMM en chimioprophylaxie du paludisme pour les enfants pesant moins de 15 kg. Cependant, l'OMS permet son utilisation à partir d'un poids de 5 kg et les recommandations américaines de 2016 recommandent une dose

de 5 mg/kg/semaine pour un poids ≤9 kg et d'un quart de comprimé par semaine pour un poids compris entre 9 et 19 kg.

- pour la femme enceinte, la méfloquine peut être prescrite en cas de séjour inévitable dans les zones où cette association est recommandée, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a relevé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier dû à ce médicament administré en prophylaxie.
- Le traitement est à débuter au moins 10 jours avant l'arrivée dans la zone à risque pour apprécier la tolérance de deux prises. Sauf si ce médicament a déjà été utilisé antérieurement et était bien toléré, il est même préférable, dans la mesure du possible, d'effectuer trois prises avant le départ afin de pouvoir détecter un éventuel effet secondaire survenant plus tardivement.

  L'apparition sous traitement de troubles neuropsychiques tels qu'une anxiété aiguë, un syndrome dépressif, une agitation, une confusion mentale, des idées suicidaires ou même des troubles mineurs tels qu'une tristesse inexpliquée, des céphalées, des vertiges ou des troubles du sommeil (cauchemars), doit conduire à l'interruption immédiate de cette prophylaxie et à une consultation médicale. Le voyageur doit être informé de la survenue possible de ces effets secondaires.

  En juillet 2013, l'information sur le profil de risque de la méfloquine a été actualisée, avec un renforcement des informations concernant les troubles neuropsychiatriques. La prise de méfloquine doit être poursuivie trois semaines après avoir quitté la zone à risque, soit trois prises.

  En cas de contre-indication ou d'effet indésirable de la méfloquine entraînant l'arrêt du traitement, peuvent être proposées :

- l'association atovaquone+proguanil
- la doxycycline (au-delà de l'âge de 8 ans et en l'absence de grossesse en cours)
- l'association chloroquine-proguanil (Nivaquine® + Paludrine® ou Savarine®) en dépit de sa moindre efficacité, il conviendra alors de renforcer les mesures de protection contre les piqûres de moustiques (27).

5. Doxycycline (monohydrate de doxycycline : Doxypalu® comprimés à 50 ou 100 mg, Granudoxy®Gé comprimés sécables à 100 mg, hyclate de doxycycline : Doxy® Gé 100 et Doxy® Gé 50 comprimés)

- Pour les sujets de plus de 40 kg, la posologie est de 100 mg/jour.
- pour les sujets de moins de 40 kg, la posologie est de 50 mg/jour. La doxycycline est contre-indiquée avant l'âge de 8 ans, déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse et contre-indiquée à partir du deuxième trimestre (elle expose l'enfant à naître au risque de coloration des dents de lait). Elle peut entraîner une photodermatose par phototoxicité si les précautions d'emploi ne sont pas respectées.
- Il est conseillé une prise le soir au cours du repas, au moins 1 h avant le coucher et le recours à une protection solaire adaptée.
- La prise est à débuter la veille du départ pour la zone à risque et à poursuivre quatre semaines après l'avoir quittée. L'observance journalière est impérative, compte-tenu de la courte demi-vie de la molécule dans le sang. En cas de contre-indication et en fonction de la zone d'endémie concernée, les alternatives sont : méfloquine, atovaquone+proguanil ou choroquine+proguanil (voir ci-dessus) (27).

VIII.2.3- Chimioprophylaxie selon les zones de résistances

Les recommandations de chimioprophylaxie par zones de résistances sont indiquées dans le tableau VI ci-dessous (28).

VIII.2.3.1- Courts séjours en zone de risque faible

Pour un court séjour (inférieur à sept jours : durée minimum d'incubation du paludisme à *P. falciparum*) en zone de faible risque de transmission, la chimioprophylaxie n'est pas indispensable, à condition de respecter scrupuleusement les règles de protection anti-moustiques

et d'être en mesure, durant les mois qui suivent le retour, de consulter en urgence en cas de fièvre, en signalant la notion de voyage en zone d'endémie palustre.

- **Variabilité des niveaux de transmission selon les régions des pays**

Il n'y a pas de transmission du paludisme dans les grandes villes du Proche et du Moyen-Orient, du reste de l'Asie (excepté en Inde) et d'Amérique du Sud (excepté en Amazonie). Le paludisme ne se transmet habituellement pas au-dessus de 1 500 mètres d'altitude en Afrique et de 2 500 mètres en Amérique ou en Asie. L'identification du pays de destination est insuffisante, il faut aussi tenir compte de la région visitée (Tableau V), des conditions de séjour et de la saison.

VIII.2.3.2- Séjours de longue durée (plus de trois mois)

La prévention du paludisme doit faire l'objet d'une information approfondie. Il est utile de remettre au patient un document rédigé. Il est nécessaire d'insister sur la protection contre les piqûres de moustiques (répulsifs, moustiquaire, etc…). Lors du premier séjour, la chimioprophylaxie adaptée au niveau de résistance devrait être poursuivie au moins pendant les six premiers mois. Au-delà de cette durée et si la poursuite d'une prise continue pendant plusieurs années pose des problèmes d'observance, la chimioprophylaxie peut être modulée avec l'aide des médecins référents locaux.

Une prise intermittente durant la saison des pluies ou lors de certains déplacements en zone rurale peut par exemple être envisagée. Dans tous les cas, il est indispensable que la prise en charge rapide d'une fièvre par le médecin référent puisse être assurée. Il convient de prévenir les intéressés de la persistance du risque d'accès grave lors des retours de zone d'endémie, surtout pendant les deux premiers mois.

VIII.2.3.3- Séjours itératifs de courte durée

Certains professionnels sont amenés à faire des séjours brefs et répétés pendant plusieurs années, voire toute leur carrière (navigants, ingénieurs et techniciens pétroliers ou miniers, commerciaux divers). Dans ces cas, une chimioprophylaxie antipaludique prolongée est inappropriée, voire contre-indiquée. Le médecin du travail de ces entreprises doit jouer un rôle essentiel d'information personnalisée, répétée annuellement, portant sur la prévention des piqûres de moustiques et l'incitation à consulter en urgence un médecin référent en cas de fièvre. La remise d'un document d'information sur les pays à risque, mis à jour tous les ans, s'impose. L'établissement, à l'initiative de la médecine du travail, d'une carte personnelle nominative, jointe en permanence aux papiers d'identité, indiquant les voyages professionnels répétés en zone tropicale et le risque de paludisme, est nécessaire. Cette carte comportera un numéro de téléphone d'urgence d'un contact professionnel capable d'informer sur les déplacements récents. La prescription d'un traitement présomptif est envisageable chez ces personnes.

VIII.2.3.4- Traitement présomptif

Un traitement antipaludique sans avis médical pendant le séjour doit rester l'exception et ne s'impose qu'en l'absence de possibilité de prise en charge médicale dans les 12 heures suivant l'apparition de la fièvre. Il doit toujours correspondre à l'application de la prescription d'un médecin, consulté avant le départ. La possession d'un médicament destiné à un traitement dit « de réserve » en zone d'endémie palustre peut se justifier lors d'un séjour de plus d'une semaine avec déplacements en zone très isolée, mais aussi dans des circonstances qui incitent, après avis d'un médecin référent, à ne plus poursuivre la chimioprophylaxie antipaludique, telles que les voyages fréquents et répétés ou après six mois (27).

Les tests de diagnostic rapide disponibles sur le marché ne sont pas recommandés pour l'autodiagnostic, plusieurs études ayant montré que la majorité des voyageurs ne sont pas en mesure de conserver ni de réaliser correctement ces tests ou d'en interpréter les résultats.

Les molécules utilisables pour ce traitement de réserve sont les associations atovaquone-proguanil, artéméther-luméfantrine ou dihydroartémisinine-pipéraquine, en tenant compte pour cette dernière association du risque d'allongement de l'espace QTc sous traitement.

Si le voyageur est amené à prendre de lui-même un tel traitement, il doit être informé de la nécessité de consulter, de toute façon, un médecin dès que possible. Dans le cas où une consultation médicale et une recherche parasitologique sont possibles dans l'immédiat, mieux vaut y recourir.

Le voyageur doit être informé des risques liés à l'achat de spécialités hors de France, en raison du grand nombre de contrefaçons circulant dans les pays en développement et des risques liés à l'achat de médicaments sur Internet, dont ni l'origine, ni la composition ne sont garantis. Il doit également être mis en garde sur l'utilisation de sa propre initiative d'autres antipaludiques, non disponibles en France, aisément accessibles dans certains pays d'endémie, notamment les produits qui contiennent des dérivés de l'artémisinine et qui ne doivent pas être pris en monothérapie.

Le fait de disposer d'un médicament de réserve ne dispense pas le voyageur de suivre les conseils prodigués en matière de chimioprophylaxie ou de protection contre les moustiques. Un traitement de réserve n'est pas recommandé chez l'enfant. Lorsque l'on voyage avec un enfant, une consultation médicale dans un délai maximal de 12 heures doit toujours être possible. Un traitement de réserve ne doit jamais être pris au retour en France.

Groupe	Schémas prophylactiques	Durée
Groupe 0	Pays non endémique = pas de chimioprophylaxie	
Groupe 1 :	Chloroquine 100 mg par jour (Nivaquine 1 cp/jour)	Séjour + 4 semaines après
	Chloroquine 1,5 mg/kg/jour (Nivaquine susp. buvable)	Séjour + 4 semaines après
Groupes 2 :	Chloroquine 100 mg/jour + proguanil 200 mg/jour Nivaquine 1 cp/jour + Paludrine 2 cp/jour ou Savarine 1 cp/jour)	Séjour + 4 semaines après
	Chloroquine + proguanil (Nivaquine 1,5 mg/kg/jour + Paludrine 3 mg/kg/jour)	Séjour + 4 semaines après
	Atovaquone + Proguanil 1cp/J (repas)	Séjour + 1 semaine après (max 3 mois)
Groupes 2 et 3 :	Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg (Malarone 1 cp/jour) >5 et < 7kg : 1/2cp/jour (hors AMM)	Séjour + 1 semaine après
	≥7 et < 11 kg : 3/4 cp/jour (hors AMM) ≥ 11 kg et < 40 kg : Atovaquone 62,5 mg + proguanil 25 mg (Malarone enfant 1 cp/10 kg/j)	Séjour + 1 semaine après
Groupes 3 :	Méfloquine 250 mg (Lariam 1 cp. par semaine).	10 jours avant + séjour + 3 semaines après
	Si > 15 kg : méfloquine 250 mg (Lariam 5 mg/kg par semaine, cp. sécables)	10 jours avant + séjour + 3 semaines après
	Doxycycline 100 mg (monohydrate de doxycycline)	Séjour + 4 semaines après
	Si > 8 ans : doxycycline 100 mg (monohydrate de doxycycline) Si < 40 kg : doxycycline 50 mg/jour	Séjour + 4 semaines après

Tableau VI : Schéma récapitulatif de la prophylaxie antipaludique selon les groupes de chimiorésistance (chloroquinoresistance) (28)

VIII.2.4- Chimioprophylaxie chez les autres souches de plasmodium

Concernant *Plasmodium vivax* (Asie, Amérique, Afrique de l'Est) et *Plasmodium ovale* (Afrique de l'Ouest), ils provoquent des accès palustres d'évolution généralement bénigne. La chimioprophylaxie prévient imparfaitement l'accès primaire et pas les rechutes, qui peuvent survenir dans les deux ou trois années suivant l'infection. Une cure de primaquine doit ainsi être prescrite dès le premier accès pour prévenir ces rechutes. La primaquine est accessible avec autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative délivrée par l'ANSM sur demande des cliniciens. De rares cas de résistance de *Plasmodium vivax* à la chloroquine ont été signalés dans quelques pays d'Asie et d'Océanie.

Plasmodium malariae est plus rarement observé. L'accès survient parfois plusieurs années après le séjour mais l'évolution de l'infection est bénigne. Quant à *Plasmodium knowlesi* qui peut causer des accès graves, voire des décès, il a été récemment montré que ce plasmodium a une sensibilité réduite à la méfloquine et une sensibilité modérée et variable à la chloroquine (29).

DEUXIEME PARTIE : PALUDISME GRAVE

I- CRITERES DE GRAVITE DU PALUDISME

I.1- Critères de gravité définis par l'OMS

L'OMS a défini des critères de gravité afin de pouvoir mieux prendre en charge le paludisme. La présence d'un seul de ces critères, clinique ou biologique, associé à la présence de *P. falciparum* dans le sang, fait porter le diagnostic d'accès palustre grave. Toutefois, il est important de noter que ces critères, élaborés en zone d'endémie, n'ont pas été validés sur une population non-immune (cas de la majorité des paludismes d'importation observés en France) et notamment pas chez les enfants voyageurs (30).

Critères cliniques

- Troubles de la conscience : Score de Glasgow modifié ≤ 9 chez l'adulte
- Troubles de la conscience : Score de Blantyre ≤ 2 chez l'enfant de moins de 5 ans
- Chez le petit enfant, convulsions répétées ≥ 2 / 24 heures (malgré la correction de l'hyperthermie)
- Prostration
- Extrême faiblesse ou chez l'enfant : « Impossibilité de tenir assis pour un enfant en âge de le faire, ou de boire pour un enfant trop jeune pour tenir assis »
- Détresse respiratoire

Critères biologiques

- Ictère Clinique ou biologique (bilirubine > 50 µmol/L)
- Hémoglobinurie macroscopique : Urines rouges foncées ou noires, hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette

- Absence d'hématurie microscopique
- Collapsus circulatoire Tension Artérielle Systolique (TAS) < 80 mmHg chez l'adulte TAS < 50 mmHg chez l'enfant
- Oedème pulmonaire
- Saignement anormal
- **Définition clinique de l'anémie grave :**

  Chez l'adulte : Hémoglobine (Hb) < 70g/L ou Hématocrite (Hte) < 20 %

  Chez l'enfant : Hb < 50g/L ou Hte < 15%
- Hypoglycémie ou glycémie < 2,2 mmol/L
- Acidose métabolique pH < 7,35 ou bicarbonates < 15 mmol/L
- Hyperlactatémie : Lactates plasmatiques > 5 mmol/L
- Hyperparasitémie > 4% chez un sujet non immun
- Insuffisance rénale : Créatininémie > 265 µmol/L après réhydratation ou diurèse < 400 mL/24h chez l'adulte (< 12mL/kg/24h chez l'enfant).

En France, les critères de gravité du paludisme ont été adaptés aux tableaux cliniques observés chez les patients et aux moyens des hôpitaux métropolitains (31).

I.2- Critères de gravité du paludisme d'importation retenus par la HAS en 2007

<u>Critères cliniques</u>

- Toute défaillance neurologique (de l'obnubilation au coma)
- Toute défaillance respiratoire (détresse respiratoire, œdème aigu du poumon)
- Toute défaillance cardio-circulatoire (collapsus circulatoire)
- Convulsions répétées (2 en 24h)
- Ictère clinique
- Hémoglobinurie macroscopique
- Hémorragie

Critères biologiques

- Anémie Hb < 70 g/l, hématocrite < 20 %
- Hypoglycémie < 2,2 mmol/l
- Acidose métabolique pH < 7,35 ou bicarbonates < 15 mmol/l
- Hyperlactatémie > 4%
- Ictère biologique : Bilirubine totale > 50 µmol/l
- Insuffisance rénale imposant une épuration extrarénale ou oligurie
- Hyperparasitémie > 4%

II- GROUPES DE PERSONNES PARTICULIEREMENT A RISQUE

Certains groupes de populations courent un risque beaucoup plus élevé que d'autres de contracter le paludisme, d'être gravement atteints et d'en mourir. C'est le cas des enfants de moins de 5 ans, des femmes enceintes, des voyageurs non immunisés et des personnes immunodéprimées à l'exemple des personnes porteuses du VIH/SIDA.

Dans les régions où la transmission du paludisme est intense, plus des deux tiers (70%) des décès dus au paludisme surviennent chez les enfants de moins de 5 ans. Entre 2010 et 2015, le taux de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans a baissé de 29% au niveau mondial. Toutefois, le paludisme demeure toujours un facteur majeur de mortalité chez les enfants de moins de cinq ans et un enfant en meurt toutes les deux minutes (5).

II.1- Paludisme chez la femme enceinte

II.1.1- Aspects épidémiologiques

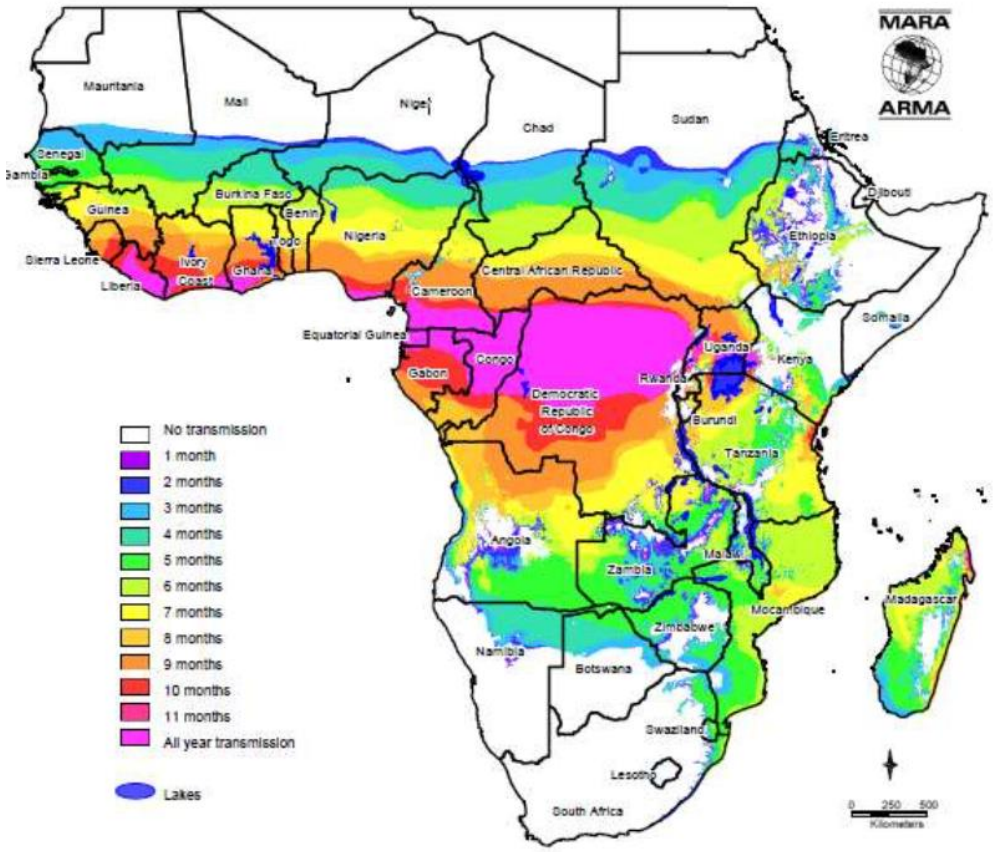


Figure 5 : Facies épidémiologique du paludisme en Afrique (32)

L'infection palustre pendant la grossesse est un problème de santé publique majeur en régions tropicale et subtropicale. Dans la plupart des zones d'endémie, les femmes enceintes représentent le principal groupe d'adultes exposé au paludisme du fait de la diminution physiologique de leurs défenses immunitaires.

L'OMS estime à 50 millions le nombre de femmes enceintes exposées chaque année au paludisme (33). Le paludisme chez la femme enceinte serait responsable de 10 000 décès maternels par an, de 8 à 14 % de tous les cas de faible poids de naissance et de 3 à 8 % de tous les décès de nourrissons.

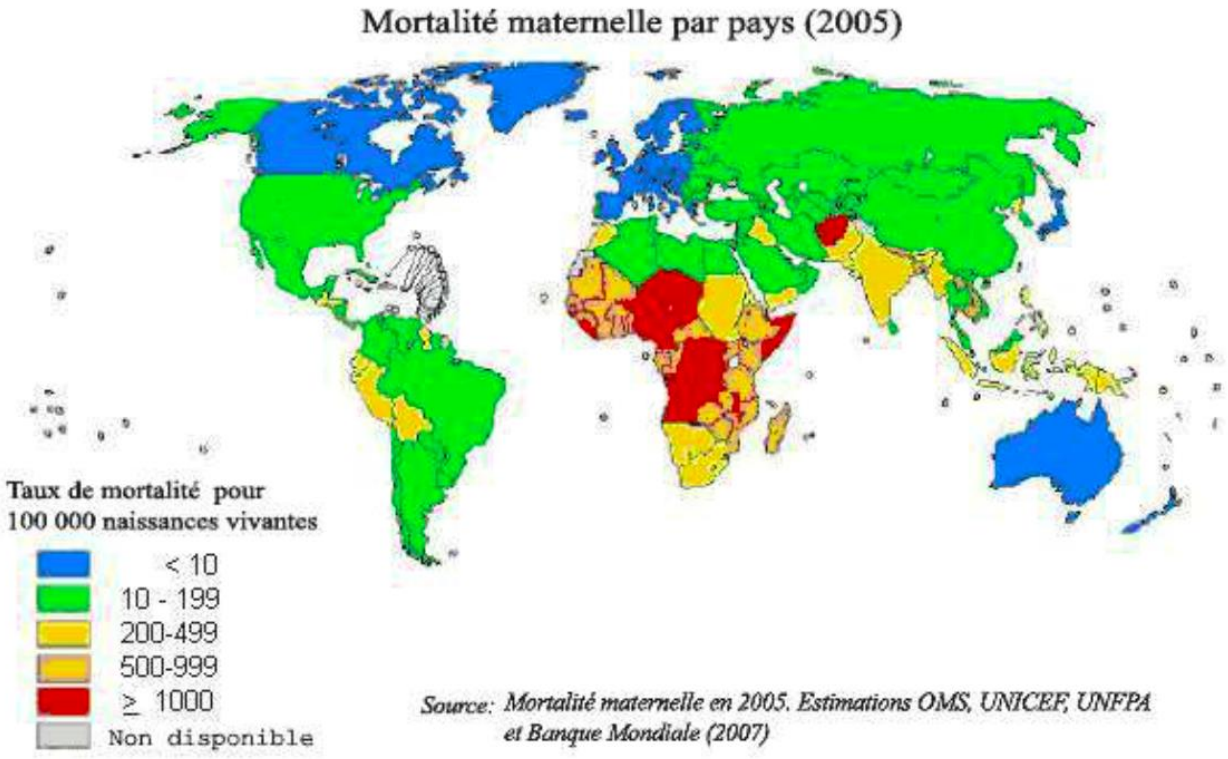


Figure 6 : Répartition de la mortalité maternelle dans le monde (34)

II.1.2- Aspects parasitologiques

En région d'endémie palustre, particulièrement en Afrique tropicale, le paludisme est fréquent chez la femme enceinte et génère un risque tant pour la mère que pour le fœtus.

II.1.2.1- Pour la mère

On note que l'infection palustre se caractérise principalement par le déclenchement d'une anémie secondaire qui peut être associée à plusieurs facteurs tels que : la carence en fer ou en acide folique, les coïnfections aux helminthiases ou au VIH (35, 36, 37). En plus de l'anémie maternelle, l'infection à *P. falciparum* est aussi caractérisée par la présence de parasites dans le placenta (fréquence portage et densité des parasites). En effet, les densités parasitaires dans le placenta sont beaucoup plus importantes que dans le sang périphérique, et l'architecture placentaire est souvent altérée (38, 39, 40). La principale et la plus fréquente caractéristique du paludisme placentaire est une inflammation inter-villeuse, parfois massive, observée à l'examen histologique (41). Ce qui engendre une augmentation de la fréquence des fièvres palustres, allant jusqu'à la mort maternelle. La mortalité maternelle liée au *P. falciprum* chez la femme enceinte peut découler directement du paludisme ou indirectement d'une grave anémie liée au paludisme.

Ces conséquences sont toutes plus fréquentes et plus marquées chez les primigestes et en zone de transmission saisonnière (paludisme instable).

Femmes	**Effectif**	**IP**	**GE 1000 p/mm3**	**Moy. géom. p/mm3**
Enceintes	250	35,6	15,2	836
Témoins	250	20,8	4,8	475
P		10-3	10-4	10-2

Tableau VII : Indices plasmodiques (IP), gouttes épaisses (GE) 1000 p/mm3 en pourcentage et moyenne géométrique des parasitémies dans un groupe de femmes enceintes et un groupe témoin à Bangui (RCA), juillet-août 1985 (42)

	Primi pares	2-3 pares	>3 pares	P
IP	31,6	12,1	6,9	<10-3
APP+	63,9	45,5	31	<10-3
ANP+	84,5	64,1	34,1	<10-5

APP : apposition placentaire ; ANP : anatomopathologie placentaire

Tableau VIII : Indices plasmodiques et pourcentages d'atteintes placentaires palustres en fonction de la parité chez 229 parturientes à Bangui, RCA (43)

	Saison sèche	Saison pluvieuse	P
Femmes témoins (208)	6,7	7,8	0,002
Femmes enceintes (208)			
Toutes	18,7	41,2	0,002
Parité 0-1	11,8	71,4	0,0002
Parité 2-4	6,9	37,5	0,004
Parité 5+	34,5	27,8	0,6

Tableau IX : Prévalence de l'anémie (%) chez des femmes enceintes et des femmes témoins en saison sèche et en saison des pluies à Boulouga (Mali) (44)

II.1.2.2- Pour le fœtus

La présence de parasites dans le placenta entraîne des carences nutritives pour le fœtus. Les conséquences sont :

- retard de développement du nourrisson entraînant une insuffisance pondérale à la naissance (conséquence du retard de croissance intra-utérin)
- Accouchement prématuré
- Risque accru d'anémie à 2 mois
- Risque accru d'infection palustre à 4-6 mois congénitale
- Fièvre néonatale
- Fièvre, anémie, splénomégalie à 3-8 semaines
- mort in utero
- avortement spontané
- décès néonatal, rare et décrit dans des populations vivant en zone d'endémie

II.1.2.3- Mécanismes favorisant l'infection palustre chez la femme enceinte

Les caractéristiques et les conséquences cliniques de cette infection sont différentes en fonction des patientes. Elles dépendent :

- du niveau de stabilité de la transmission du pathogène
- et du taux d'immunité acquis par la femme enceinte

Dans les zones où la transmission du paludisme est faible ou instable, on constate que les femmes enceintes n'ont pas acquis un taux d'immunité élevé. Elles sont cependant deux ou trois fois plus à risque de développer une maladie grave découlant de l'infection palustre, comparées aux femmes adultes non enceintes vivant dans la même zone.

Il a aussi été démontré que le risque d'infection palustre est élevé chez les femmes enceintes pour la première fois (primigestes) comparées aux femmes ayant déjà eu des enfants (multigestes). Ceci s'explique par l'immunité protectrice acquise par ces dernières au cours des grossesses successives impaludées (45). En effet, pour arriver à cette conclusion, les chercheurs ont comparé la réaction immunitaire chez les primigestes et les multigestes, ils ont observé que les anticorps contre les parasites adhérant au CSA (chondroïtine sulfate A) apparaissent moins fréquemment lors d'une première grossesse qu'au cours des grossesses ultérieures. Ce qui a amené à conclure que, à la suite d'une première grossesse infectée par le paludisme, les femmes pourraient développer une défense immunitaire dirigée spécifiquement contre les souches de parasites capables d'adhérer au placenta (46).

Les mécanismes favorisant l'infection palustre chez les femmes enceintes ne sont pas bien connus. En effet les femmes enceintes sont plus susceptibles aux infections, notamment au risque d'infection palustre. Plusieurs hypothèses tentent d'expliquer cette susceptibilité :

Il a été rapporté que les femmes enceintes seraient plus attractives aux anophèles et, par conséquent, pourraient subir plus de piqûres de moustiques que les femmes non-enceintes (40).

La deuxième hypothèse concerne la cyto-adhérence des hématies parasitées au tissu placentaire dû aux antigènes du placenta qui attireraient préférentiellement les parasites. Cette cyto-adhérence permettrait aux parasites d'échapper aux réponses inflammatoires (41). En effet, en analysant in vitro les syncytiotrophoblastes (cellules qui tapissent le placenta), les chercheurs ont identifié sur ces dernières une molécule : la chondroïtine sulfate A (CSA).
La CSA est un sucre présent sur des protéoglycanes localisés dans le placenta (chondroïtine sulfate proteoglycan CSPG et thrombomoduline) et elle joue le rôle de récepteur pour les hématies parasitées. Les chercheurs ont ensuite comparé l'adhérence au CSA des hématies parasitées de femmes enceintes et l'adhérence au CSA des hématies parasitées de femmes non enceintes ou d'hommes (46). Ils ont mis en évidence que seuls les parasites prélevés chez les femmes enceintes étaient capables d'adhérer au CSA.

La sensibilité des femmes enceintes au paludisme s'expliquerait ainsi par la présence de souches de parasites qui se fixeraient spécifiquement au CSA présent sur le tissu placentaire. En effet, lors de l'invasion érythrocytaire par *P. falciparum,* ce dernier exprime un facteur de virulence, le PfEMP1, qui est exporté à la surface de la cellule hôte. Les PfEMP1 sont des molécules capables d'adhérer à des récepteurs de différents tissus. Les souches de *P. falciparum* impliquées dans le paludisme de la femme enceinte expriment des PfEMP1 qui se lient à la CSA. Ce qui pourrait expliquer la cytoadhérence préférentielle du *P. falciparum* au placenta.

Ces résultats représentent une avancée majeure dans la connaissance des mécanismes de l'infection de la malaria au cours de la grossesse. Ils ouvrent la voie à la recherche d'un traitement anti-paludique, voire d'un vaccin, adapté aux femmes enceintes. Actuellement des études sur une éventuelle possibilité d'administrer aux femmes enceintes des molécules de CSA libres sont en cours. Ces CSA ont pour capacité d'attirer les hématies parasités qui ne se fixeraient alors plus sur le tissu placentaire.

La recherche d'un vaccin qui favoriserait la production d'anticorps dirigés contre les ligands qui permettent au parasite d'adhérer au placenta, est également envisagé. En améliorant la protection des femmes enceintes contre le paludisme, ces voies thérapeutiques contribueraient à en diminuer son impact chez les nouveau-nés (46)

La troisième hypothèse repose sur l'immuno-modulation, favorisée par l'augmentation des facteurs plasmatiques tels que le cortisol et la prolactine, qui inhiberaient les réponses inflammatoires nécessaires au contrôle des parasites (45).

II.2- Paludisme chez le nouveau-né

Le paludisme représente une des premières causes de morbidité et de mortalité infantile en zone d'endémie. Malgré les résultats encourageants observés dans les stratégies de prise en charge des cas de paludisme, les jeunes enfants restent les cibles les plus touchées.

Plusieurs hypothèses existent pour justifier la susceptibilité et la sensibilité à l'infection palustre chez les enfants (47).

En effet, il a été démontré que les nouveaux nés issus de mamans saines vivant en zones endémiques conservent l'immunité acquise par leur mère jusqu'à l'âge de 12 mois et ensuite la perdent au profit de leur immunité qui se met en place, mais qui est encore immature. En effet, il a été constaté qu'en zone d'endémie, la plupart des cas d'infection congénitale (chez le nouveau-né) liée à une transmission materno-fœtale de plasmodium sont asymptomatiques. La prévalence de paludisme congénital chez des enfants nés de mère non prémunies est estimée à 10 % et surviendrait dans moins de 5 % des grossesses au cours desquelles a eu lieu un épisode palustre (48). L'issue des cas de paludisme congénital rapportés hors des zones endémiques est en général favorable.

Chez le nouveau-né, le début des symptômes survient en moyenne entre le 10ème et le 28ème jour de vie. Le retard dans l'apparition des symptômes pourrait être lié à des taux élevés d'hémoglobine F chez le nouveau-né (49).

Même s'ils demeurent rares, des cas de paludisme congénital peuvent survenir hors des pays d'endémie : aux Etats-Unis, un et deux cas de paludisme congénital à *P. vivax* ont été décrits en 2002 et 2005.

Dans les pays à circulation saisonnière, la transmission materno-fœtale est exceptionnelle.

Des études ont aussi montré que les enfants vivant en zone d'endémie palustre stable, acquièrent progressivement en fonction de l'exposition, l'immunité clinique protectrice contre le paludisme (49).

Par contre, les enfants exposés in utero aux antigènes palustres sont plus susceptibles à l'infection au cours de leur première année de vie (49).

D'autres études ont indiqué que des facteurs environnementaux comme l'exposition aux anophèles et les conditions climatiques peuvent influencer la survenue de la première infection chez l'enfant.

	-	+	P
Apposition placentaire	**8,3%**	**19,8%**	**<0,002**
Anatomo pathologie	**6,7%**	**19,5%**	**<0,002**

Tableau X : Distribution du pourcentage de prématurés en fonction de l'atteinte placentaire palustre. Indices plasmodiques et placentopathies palustres chez 229 parturientes centrafricaines (50)

III- NEUROPALUDISME

III.1- Définition

Le neuropaludisme ou paludisme cérébral, est la complication majeure de l'infestation à *Plasmodium falciparum*. Il représente 1 à 10% des différentes formes existantes de paludisme. Comme décrit plus haut, le paludisme cérébral peut être la suite d'un accès primo-invasion pas ou mal traité, ou peut survenir d'emblée. Il constitue le grand problème du paludisme à *Plasmodium falciparum*.

Le neuropaludisme touche préférentiellement l'enfant non immun entre 6 mois et 6 ans. Cependant d'autres sujets sont susceptibles de présenter cette pathologie. C'est le cas notamment des femmes enceintes en zone d'endémie et des voyageurs sans immunité anti-palustre.

Le neuropaludisme peut évoluer rapidement vers des complications graves. Le paludisme à *P. falciparum* chez le nouveau-né/nourrisson, comme chez l'enfant, constitue une urgence médicale, car il peut entraîner le décès en moins de 24 heures (51,36).

La présentation clinique du paludisme grave chez l'enfant est le plus souvent dominée par une élévation importante de la température (40°C), associant des signes neurologiques (convulsions fébriles, troubles de la conscience suivies d'un coma de mauvais pronostic malgré le traitement). Il est responsable d'une très lourde mortalité, en particulier infantile, dans les pays impaludés.

III.2- Épidemiologie

La mortalité s'élève parfois à 20 % chez les adultes et à 15 % chez les enfants (52). Dans les zones endémiques d'Afrique subsaharienne, on observe par an, 1 à 12 cas de neuropaludisme pour 1 000 enfants. Le neuropaludisme intervient pour 10 % des hospitalisations pédiatriques. La létalité s'élève à 18,6 % : 3 000 enfants subsahariens en décèdent chaque jour (53).

Dans ces zones de forte transmission permanente, la mortalité est essentiellement infantile car comme énoncé plus haut, le nouveau-né est relativement protégé par les anticorps maternels, et les sujets plus âgés ont une prémunition naturelle, attestée par le fait qu'ils aient survécu aux premiers accès dans la prime enfance, sauf dégradation de cette prémunition (maladie intercurrente, grossesse, etc.) ou arrêt d'entretien lié à une migration dans une zone indemne de paludisme (> 4 ans), ou d'étrangers récemment transplantés négligeant leur chimio-prophylaxie (53). En zone de faible endémie ou de paludisme saisonnier, les adultes autochtones mal prémunis (donc n'ayant plus d'anticorps) peuvent présenter également un accès pernicieux (54).

Dans les pays industrialisés, la réactivité des voyageurs et du système de santé d'une part, les progrès de la réanimation spécialisée d'autre part, permettent de réduire la létalité. Mais le

passage, parfois brutal, d'un accès simple à la forme maligne explique la légitime angoisse des praticiens urgentistes et infectiologues.

III.3- Etiologie et manifestations cliniques

Cette encéphalopathie aiguë fébrile résulte d'une intense multiplication des hématozoaires dans les capillaires viscéraux et en particulier cérébraux. L'apparition d'une malaria sévère est soit progressive soit brutale. Elle débute après des convulsions instantanées et passagères d'un ou plusieurs muscles, suivies de décontractions (55, 56).

Les signes cliniques du paludisme cérébral chez l'enfant sont :

- anorexie
- vomissements
- fièvre
- et parfois toux

Ensuite se constitue pendant 1 à 3 jours, la triade caractéristique : (57)

- **Troubles de la conscience** : ils sont constants mais d'intensité variable, allant de la simple obnubilation au coma profond. Le coma est généralement calme, sans rigidité de nuque (ou très discrète), sans photophobie, accompagné d'une abolition du réflexe cornéen.
- **convulsions :** plus fréquentes chez les enfants et seulement 50 % des cas chez l'adulte (6). Elles peuvent être généralisées ou localisées, espacées dans le temps ou au contraire réaliser un état de mal convulsif. Elles peuvent parfois être pauci-symptomatiques (clonies des lèvres, des muscles faciaux, mouvements oculaires rapides, salivation excessive). Elles doivent être distinguées des convulsions hyperthermiques : pour être retenues elles doivent être répétées dans le temps (≥ 2 / 24 heures) avec une phase post-critique de trouble de la conscience > 15 mn.

- **signes de souffrance du tronc cérébral :** le malade est généralement hypotonique. On peut observer un nystagmus (tressautement des yeux dans le plan horizontal de façon incessante), une raideur du cou, une hypertension intracrânienne, une anisocorie avec disparition du réflexe photo-moteur, abolition des réflexes cornéen et oculo-encéphalique (58).

A cette triade peuvent s'associer d'autres symptômes. En effet, les signes neurologiques peuvent dominer le tableau clinique ou être associés à d'autres manifestations viscérales. Pratiquement tous les organes peuvent être atteints, notamment les reins, les poumons le foie. Le tableau est parfois celui d'une défaillance multiviscérale (59) :

- troubles ventilatoires entraînant une détresse respiratoire aiguë
- œdème pulmonaire dû à l'augmentation de la perméabilité des capillaires cérébraux
- acidose lactique
- anémie profonde (chez l'enfant)
- hémoglobinurie
- troubles de la coagulation
- collapsus cardio-vasculaire
- ictère
- hématémèse due à une atteinte de l'estomac par ulcération due au stress (5)
- hypoglycémie (Chez un tiers des patients)
- acidose métabolique (lactique)
- déshydratation, responsable d'insuffisance rénale aiguë
- hyponatrémie
- surinfection bactérienne (qui survient dans 5 à 8 % des cas)
- leucocytémie
- anomalies du tonus
- réflexes ostéotendineux
- rétinopathie palustre (60 % des cas au fond d'œil) : macula blanche (épargnant la fovéa), œdème papillaire, hémorragies rétiniennes multiples (dans environ 15 % des cas)

Parmi les signes associés au neuropaludisme, certains sont de très mauvais pronostic, Notamment (59) :

- **l'hypoglycémie :** (un tiers des patients). Ce symptôme touche tout particulièrement les enfants et les femmes enceintes, il est dû à un mauvais fonctionnement du foie et à une consommation exagérée de sucre par le parasite.
- **L'abolition des réflexes cornéens et oculo-encéphalique**
- **La leucocytémie** de plus de 15 000 /µl est de très mauvais pronostic.
- **L'atteinte des reins** est plus rare chez l'enfant et s'accompagne également d'une forte mortalité. Son mécanisme n'est pas élucidé.
- **L'anémie associée à une aplasie**: résultat de la destruction et de l'élimination accélérée des globules rouges par la rate, associé à un déficit de production de globules par la moelle osseuse. Ceci est à l'origine d'urine de coloration noire et d'une insuffisance rénale.
- **Le coma** n'a rien de caractéristique. Sa profondeur est un élément pronostique majeur. Les convulsions (plus de 60 % des cas) s'accompagnent souvent d'hypoxie et d'hypercapnie (hypoventilation) et peuvent se compliquer de pneumopathies de déglutition. Elles sont souvent prolongées, répétées voire subintrantes aboutissant dans près de 30 % des cas à un état de mal épileptique. Elles constituent en soi une cause de décès.

Chez l'adulte, le neuropaludisme entraîne une fièvre (39 à 42°C) pendant quelques jours, une altération de l'état général, des céphalées, des douleurs diffuses et enfin un délire annonciateur du coma. Coma calme, sans particularité (57).

Les patients ont fréquemment des troubles de l'oculo-motricité, une rigidité extra-pyramidale, un trismus (contraction involontaire des muscles de la mâchoire), et souvent des signes de décortication et de décérébration. L'œdème papillaire est rare, mais 15 % des patients présentent des hémorragies rétiniennes, qui sont de mauvais pronostic. Il n'y a pas de signes méningés, mais la ponction lombaire (PL) est bien sûr obligatoire. Les complications associées sont : infarctus corticaux, thromboses veineuses, hématome sous-dural, liés à une hypercoagulabilité.

Les complications de surinfection bactérienne sont fréquentes. La létalité chez l'adulte est mal établie, dépendant étroitement de l'environnement médical. On sait qu'elle est aggravée chez les femmes enceintes et les sujets porteurs de pathologies viscérales antérieures.

Troubles de la conscience	Score de **Glasgow modifié ≤ 9** chez l'adulte et enfant de plus de 5 ans Score de **Blantyre ≤ 2** chez le petit enfant
Convulsions répétées	≥ 2 / 24 heures (malgré la correction de l'hyperthermie)
Prostration	Extrême faiblesse ou chez l'enfant : « Impossibilité, de tenir assis pour un enfant en âge de le faire, ou de boire pour un enfant trop jeune pour tenir assis »
Détresse respiratoire	Définition clinique
Ictère	Clinique ou biologique (bilirubine > 50 µmol/L)
Hémoglobinurie macroscopique	Urines rouges foncées ou noires Hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette Absence d'hématurie microscopique
Collapsus circulatoire	TAS < 80 mmHg chez l'adulte TAS < 50 mmHg chez l'enfant
Oedème pulmonaire	Définition radiologique
Saignement anormal	Définition clinique
Anémie grave	Adulte : Hb < 7 g/dL ou Hte < 20 % Enfant : Hb < 5 g/dL ou Hte < 15%
Hypoglycémie	Glycémie < 2,2 mmol/L
Acidose métabolique	pH < 7,35 ou bicarbonates < 15 mmol/L
Hyperlactatémie	Lactates plasmatiques > 5 mmol/L
Hyperparasitémie	> 4% chez un sujet non immun
Insuffisance rénale	Créatininémie>265µmol/L après réhydratation ou diurèse< 400 mL/24h chez l'adulte (< 12mL/kg/24h chez l'enfant)

OMS, Severe falciparum malaria, Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 94, supplement 1

Tableau XI : récapitulatif des critères de gravité du paludisme (60)

III.4- Physiopathologie

La physiopathologie du paludisme cérébral est très complexe et n'est pas entièrement élucidée. Au départ, elle a été basée sur des études anatomopathologiques post-mortem réalisées chez des patients décédés de neuropaludisme. Ensuite de très nombreuses recherches ont été développées, notamment des travaux sur l'éventuelle relation entre le taux de parasitémie et le risque cérébral, qui se sont avérés infructueux, n'ayant pas trouvé d'explication satisfaisante. Toutefois, plusieurs théories probablement complémentaires sont actuellement retenues, spécialement deux phénomènes essentiels :

- l'un mécanique (dû à la séquestration d'hématies parasitées par des formes matures de Plasmodium, adhérant aux cellules endothéliales des micro-vaisseaux cérébraux)
- et l'autre métabolique et immunitaire (faisant intervenir des cytokines ou autres médiateurs) (61).

Relevons que les différentes espèces ne donnent pas toutes les mêmes effets.

<u>Phénomène mécanique : cytoadhérence et séquestration</u>

Ce Phénomène est lié à la capacité du *Plasmodium falciparum* à se multiplier rapidement et à parasiter les érythrocytes d'âges différents. En effet, comme mentionné plus haut, les formes âgées de *P. falciparum* (trophozoïtes âgés, schizontes) disparaissent de la circulation sanguine périphérique et sont séquestrées dans les capillaires des organes profonds (cerveau mais aussi reins, poumons …).

Cette séquestration est due à des phénomènes de cytoadhérence entre les érythrocytes impaludés (très souvent au stade tardif de leur maturation) et les cellules endothéliales des capillaires cérébraux, rendant compte d'un déficit d'apport de substrats métaboliques et de lésions ischémiques. En effet, les hématies impaludées perdent leur déformabilité en présentant à leur surface des protubérances, qui servent de récepteurs moléculaires où vont se fixer des ligands de

nature protéique. Cette cytoadhérence, en plus des récepteurs moléculaires et des ligands, sera facilitée par la présence à la surface des cellules endothéliales, des récepteurs spécifiques (autre protéine riche en histidine).

Autour de cette érythrocyte parasitée peuvent s'organiser en rosette d'autres hématies saines et d'autres éléments du système de phagocytes mononuclées engendrant une micro obstruction dans les capillaires, avec des conséquences tant sur le métabolisme cérébral que sur la synthèse des neuromédiateurs : C'est la séquestration vasculaire (62).

Phénomènes immunologiques et métaboliques : cytokines et autres médiateurs

La présence du parasite chez l'hôte déclenche des réactions de défense organique caractérisée par la libération importante et en cascade de cytokines pro-inflammatoires (TNF-a, IFN-g, IL1, IL6...) par le biais du tumor necrosis factor (TNF) et de différents produits métaboliques (NO, acide lactique …). Ces cytokines et produits métaboliques vont aggraver la perte de la déformabilité globulaire, entraînant un stress oxydant (6). L'action de ces différentes cytokines et produits métaboliques se conjugue au phénomène de micro obstruction circulatoire conséquence de la séquestration.

Hypothèse sur un autre phénomène

Par ailleurs, dans l'optique de mettre en exergue d'autres phénomènes physiopathologiques pouvant expliquer la survenue d'un paludisme cérébral, une équipe de chercheurs (45) : a mis en relief un phénomène immunologique particulier, observé typiquement chez les personnes infectées par *Plasmodium falciparum* : la sécrétion accrue par les lymphocytes B, d'une gamme d'anticorps, notamment des anticorps dirigés contre différents composants de l'organisme (l'ADN, les globules rouges, etc.). A ce jour, on ne sait toujours pas si ces "auto-anticorps" sont la conséquence des mécanismes pathologiques associés à l'infection ou s'ils contribuent aux événements conduisant aux formes sévères de la maladie.

III.5- Approche thérapeutique

La virulence du parasite ainsi que la réponse immunitaire de l'hôte rend souvent difficile la compréhension de certaines conséquences cliniques et compromettent l'efficacité des multiples thérapeutiques posées (61, 62).

La réanimation et les antipaludiques sont au premier plan de l'approche thérapeutique.

L'issue fatale survenant le plus souvent dans les 24 premières heures suivant l'admission, les causes en étant principalement l'arrêt respiratoire ou cardiaque, il est légitime de procéder à une réanimation polyvalente d'extrême urgence et de manière prioritaire : contrôle de l'hypoxémie, de l'hypoglycémie, du choc, de l'acidose métabolique, des convulsions, de l'état hydro-électrolytique, transfusion en cas d'anémie sévère (63).

Le traitement antipaludique ne connaît pas de consensus français, et encore moins mondial. Dans la plupart des services de réanimation spécialisée, la quinine IV avec dose de charge est indiquée, éventuellement associée à un macrolide et/ou une cycline qui permettent une potentialisation et un élargissement relatif du spectre de la quinine vis-à-vis de souches de sensibilité diminuée. Ce traitement sera associé à une intense perfusion de sérum glucosé, la quinine ayant en soi des propriétés hypoglycémiantes qui s'ajoutent dangereusement à l'hypoglycémie du neuro-paludisme, on surveillera également étroitement l'intervalle QTc. La quinine est la seule molécule utilisable chez la femme enceinte.

Dans certains pays on utilise les dérivés de l'artémisinine (64) dont la rapidité d'action est la plus forte de tous les antipaludiques, certaines études ont montré que ce traitement était associé à une moindre mortalité que la quinine. Ces substances ne sont pas disponibles en France. Après quelques essais cliniques, se sont révélés dangereux les traitements par stéroïdes, acide acétylsalicylique, bicarbonate de sodium, héparine, anticorps monoclonaux, TNF. Le phénobarbital en dose préventive des crises (10 mg/kg) est inefficace : le traitement des convulsions se fera une fois celles-ci apparues, par diazépam.

L’exsanguino-transfusion doit être considérée comme expérimentale, dernier recours pour un patient qui va décéder malgré une réanimation optimale.

L’importance des facteurs génétiques et immunitaires liés à l’hôte a pu être mise en évidence (65). C’est ainsi qu’une réponse lymphocytaire de type TH2 a pu être associée à une évolution clinique péjorative, ou que de fortes concentrations en interleukines 6 + 10 ou en TNF-alpha ont été mises en évidence chez des enfants maliens ou ghanéens présentant une forme cérébrale du paludisme. Il a aussi été montré que le phénotype HLA B53 était corrélé à une moindre sensibilité aux formes sévères.

TROISIEME PARTIE : STRATEGIE THERAPEUTIQUE

I- TRAITEMENT ANTIPALUDEEN CLASSIQUE

On parle de traitement antipaludéen classique lorsque le diagnostic est sûr. Dans ce contexte, ce sont également les substances évoquées précédemment qui sont employées. Le paludisme ne peut être guéri que lorsque ces parasites sont détectés et traités par voie médicamenteuse.

Sur le plan pharmacologique, il faut particulièrement tenir compte :

- chez la femme enceinte du passage transplacentaire des molécules ainsi que de leur fœto-toxicité.

- chez la femme allaitante du passage dans le lait des métabolites et de la toxicité vis-à-vis du nouveau-né et du nourrisson allaité.

- chez le nourrisson de l'immaturité de son système de détoxification (66, 67).

Actuellement, une des difficultés majeures du traitement curatif et préventif du paludisme réside dans l'augmentation des résistances *à P. falciparum* vis à vis des antipaludiques en général, et de la chloroquinine en particulier. Le phénomène est apparu dans les années 1960. Aujourd'hui, les résistances continuent de progresser à la fois en termes géographiques (de plus en plus de pays sont touchés) et en termes d'intensité (la chloroquine n'est plus la seule molécule concernée) (68).

I.1- Prise en charge d'une forme non compliquée d'un accès palustre à *P. falciparum*

Un accès non compliqué est, par définition, un épisode aigu de paludisme qui se caractérise par l'absence de signes de gravité. Ainsi, en cas d'infection à *P. falciparum,* les signes de gravité d'accès pernicieux doivent être recherchés. Si on ne note aucun signe grave, le choix du protocole thérapeutique doit donc être guidé par l'efficacité théorique de la molécule et sa faible toxicité : rapport bénéfice / risque. Le produit par excellence est la chloroquine.

Le parasite peut développer des résistances par rapport à certains traitements. De tous les principes actifs mis en ventes sur le marché, l'artémisinine est le seul qui jusqu'à présent n'engendre aucune résistance de la part du *Plasmodium* en Afrique subsaharienne. L'artémisinine et ses dérivés ne doivent pas être utilisés en monothérapie orale car cela favorise l'apparition de résistance. Ainsi, les traitements antipaludéens actuels combinent souvent l'artémisinine aux médicaments traditionnels. Les combinaisons à base d'artémisinine (issue d'une plante chinoise : l'*Artemisia Annua*) sont le seul traitement efficace connu contre le paludisme aujourd'hui. En effet, elles renforcent l'effet du traitement et retardent l'apparition de résistances (69).

● **La quinine (Quinimax, Quinine Lafran, Surquina)** : per os, 24 mg/kg (quinine base) en 3 prises par jour pendant 7 jours. En cas de troubles digestifs (vomissements), on débute un traitement par voie intraveineuse : 24 mg/kg en 3 perfusions lentes (sur 4 heures toutes les 8 heures) ou en perfusion continue sur 24 heures. Un relais per os est possible. La quinine ne présente aucun risque de complications mortelles en dehors d'une erreur de posologie lors d'un usage par voie intraveineuse. Elle provoque assez souvent des effets indésirables auditifs transitoires (acouphènes).

● **La méfloquine (Lariam),** comprimés quadrisécables à 250 mg : 25 mg/kg répartis en 3 prises sur 24 heures (un seul jour). La méfloquine présente un risque de complications neuropsychiatriques rares mais potentiellement sévères et entraîne souvent des effets secondaires

modérés (nausées, vomissements, vertiges). Elle est contre-indiquée en cas d'antécédents de troubles psychiatriques, même minimes (40).

● **La halofantrine (Halfan),** comprimés à 250 mg : 24 mg/kg en 3 prises, espacées de 6 heures, à distance des repas (un seul jour). Une seconde cure, à demi-dose, est nécessaire 7 jours plus tard pour réduire les rechutes. L'halofantrine présente un risque de complications cardiaques parfois mortelles (troubles du rythme par allongement de l'espace QT) et nécessite donc une surveillance ECG (40).

● **L'atovaquone – Proguanil (Malarone)** : per os, 4 comprimés dosés 250 mg / 100 mg, chez un adulte et un enfant de plus de 40 kg (12 ans environ), en 1 prise par jour avec un aliment riche en lipides, pendant 3 jours consécutifs. Surveiller la survenue de vomissements en début de traitement (40).

● **L'artéméther-luméfantrine (Riamet, Coartem),** comprimés dosés à 20 mg/120 mg pour un adulte et un enfant de plus de 35 kg : 6 prises de 4 comprimés à H0, H8, H24, H36, H48 et H60, avec des aliments riches en lipides, pendant 3 jours. Cette bithérapie, comprenant un dérivé de l'artémisinine d'action rapide, est très efficace préconisée. Elle est disponible sur prescription hospitalière depuis 2008 (40).

● **La dihydroartémisinine-pipéraquine (Eurartesim),** comprimés dosés à 320 mg / 40 mg : 1 prise de 3 comprimés par jour pendant 3 jours pour un adulte et un enfant de plus de 35 kg. Un allongement de l'espace QT est possible avec cette spécialité récemment commercialisée et justifie de sa contre-indication en cas d'allongement congénital de l'espace QTc et d'antécédents de cardiopathies (40).

En pratique, les administrations sont les suivantes :

- **Chez l'adulte :** préférer l'atovaquone-proguanil ou l'artéméther-luméfantrine en première intention, la quinine ou la méfloquine en deuxième intention, n'utiliser l'halofantrine qu'avec la plus grande prudence (ECG obligatoire).

- **Chez la femme enceinte :** le traitement préconisé est la quinine ou les dérivés de l'artémisinine aux deuxième et troisième trimestre de grossesse uniquement. Parmi les cinq médicaments vus précédemment, bien que la méfloquine ne soit plus contre-indiquée et que l'atovaquone-proguanil soit utilisable en cas de nécessité, l'artéméther-luméfantrine est strictement déconseillée au premier trimestre de la grossesse. En revanche il faut savoir que le risque d'hypoglycémie au cours de l'accès à *P. falciparum*, majoré par la quinine, est plus fréquent chez la femme enceinte (68, 69,70, 71).

- **Chez l'enfant :**

En première intention : l'atovaquone-proguanil, les comprimés enfant sont dosés à 62,5 mg/25 mg (23) :

de 5 kg à 8 kg de poids : 2 comprimés enfant en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.

de 9 kg à 10 kg : 3 comprimés enfant en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.

de 11 kg à 20 kg : 1 comprimé adulte en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.

de 21 kg à 30 kg : 2 comprimés adulte en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.

de 31 kg à 40 kg : 3 comprimés adulte en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle

On peut aussi administrer en première intention l'artéméther-luméfantrine (23) :

de 5 kg à 14 kg de poids : Première prise au moment du diagnostic : 1 comprimé, puis 5 prises de 1 comprimé 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

de 15 kg à 24 kg : Première prise au moment du diagnostic : 2 comprimés, puis 5 prises de 2 comprimés 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

de 25 kg à 34 kg : Première prise au moment du diagnostic : 3 comprimés, puis 5 prises de 3 comprimés 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise (40).

En deuxième intention : la quinine ou l'halofantrine sont utilisables, le risque de complications cardiaques dues à l'halofantrine étant moindre chez l'enfant (sous réserve du respect des contre-indications et de la réalisation d'un ECG) et la forme suspension buvable à 2 % étant bien adaptée. Le traitement ambulatoire d'un accès palustre non compliqué survenant chez un adulte peut se concevoir avec certaines précautions pour garantir une bonne prise en charge thérapeutique : surveiller à la consultation l'absence de vomissement dans les 2 heures qui suivent la première prise médicamenteuse, s'assurer de la présence d'une personne de confiance au domicile pour la surveillance du malade, programmer un contrôle clinique et parasitologique à J3, J7 et J28. Il est en revanche recommandé d'hospitaliser de manière systématique les enfants et les femmes enceintes (40).

I.2- Prise en charge d'un paludisme grave

En cas d'accès pernicieux, le traitement doit être entrepris en urgence, au mieux à l'hôpital car le pronostic vital du patient peut être engagé. S'il n'y a pas de suspicion de résistance, on utilise la quinine par voie intraveineuse pendant 2 à 4 jours puis la chloroquine par voie orale. En cas de suspicion de résistance, on utilise la quinine par voie intraveineuse associée à une cycline (antibiotique), puis de la méfloquine (72).

Les modalités de prise en charge d'un paludisme grave reposent sur les principes suivants :

● **Identification des signes de gravité :** face à un accès palustre (cliniquement suspecté ou déjà confirmé biologiquement), il est impératif de rechercher les critères de gravité exposés précédemment. Tout paludisme grave doit être hospitalisé en urgence dans une unité de soins intensifs ou de réanimation.

● **mise en route immédiate d'un traitement à base :**

- Soit de quinine par voie intraveineuse pendant 2 à 4 jours, selon le schéma suivant : dose de charge de 16,7 mg/kg de quinine base en 4 heures chez l'adulte, suivie d'un traitement d'entretien de 8 mg/kg toutes les 8 heures, en perfusion continue ou en perfusion de 4 heures dans du sérum glucosé à 10 %.

- Soit d'artésunate en intraveineux (Malacef), flacons de 60 mg disponibles sur ATU nominative auprès des pharmacies hospitalières, à la dose de 2,4 mg/kg à H0, H12 et H24, puis toutes les 24 h pendant 7jours en IV lente manuelle ou seringue électrique. Ce produit a une rapidité d'action supérieure à celle de la quinine et empêche la cytoadhérence. Il a montré une supériorité sur la quinine en termes de mortalité.

● **Relais per os dès que l'état du malade le permet,** la durée totale de traitement devant être de 7 jours si la quinine est poursuivie, un relais par l'atovaquone-proguanil ou par l'artéméther-luméfantrine est possible, avec 3 jours de traitement (40).

● **Traitement symptomatique :** en cas de défaillance viscérale, le traitement antiparasitaire devra être complété par des mesures de réanimation.

● **Enfant et femme enceinte :** les principes de prise en charge sont les mêmes en tenant compte d'un risque plus élevé d'hypoglycémie. Les doses de charge chez l'enfant sont contre-indiquées.

TRAITEMENT MEDICAMENTEUX D'URGENCE

Pour les voyageurs se rendant dans les régions à faible risque paludéen, il est conseillé d'emporter des médicaments d'urgence. S'il n'est pas possible de consulter un médecin dans les 24 heures suivant la survenue de symptômes suspects, le médicament doit être pris, même si le diagnostic n'est pas sûr. Les produits utilisés sont les mêmes que les médicaments préventifs: méfloquine, atovaquone-proguanil et doxycycline.

I.3- Prise en charge d'un accès palustre dû aux autres formes de Plasmodium humains

La chloroquine (Nivaquine) garde sa place mais il convient d'être certain du diagnostic d'espèce. Dans le doute, il faut considérer le patient comme étant a priori infecté par *P. falciparum.*

Chez l'adulte, le traitement est la Nivaquine (comprimé à 100 mg) : 5 comprimés par jour pendant 5 jours ou 6 comprimés les premier et deuxième jours et 3 comprimés le troisième jour (soit environ 25 mg/kg de dose totale répartie sur 3 jours : 10 mg/kg les deux premiers jours, 5 mg/kg le troisième) (40).

Chez le petit enfant, il faut préférer le sirop (25 mg par cuillère-mesure) : 10 mg/kg par jour pendant 2 jours, 5 mg/kg le troisième jour. Les seules chimiorésistances connues à la chloroquine concernent *P. vivax,* en Asie du Sud-Est essentiellement. Pour prévenir les accès de reviviscence à *P. vivax* ou *P. ovale,* il existe une molécule, la primaquine, active sur les formes hépatocytaires (hypnozoïtes). Ce médicament n'est pas commercialisé en France mais est disponible sur ATU nominative obtenue à l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Il est maintenant recommandé de prescrire la primaquine dès le premier accès, après avoir éliminé un déficit en G6PD chez le patient (40).

II- RESISTANCES AUX MEDICAMENTS ANTIPALUDEENS

La résistance aux médicaments antipaludéens varie en fonction des zones géographiques.

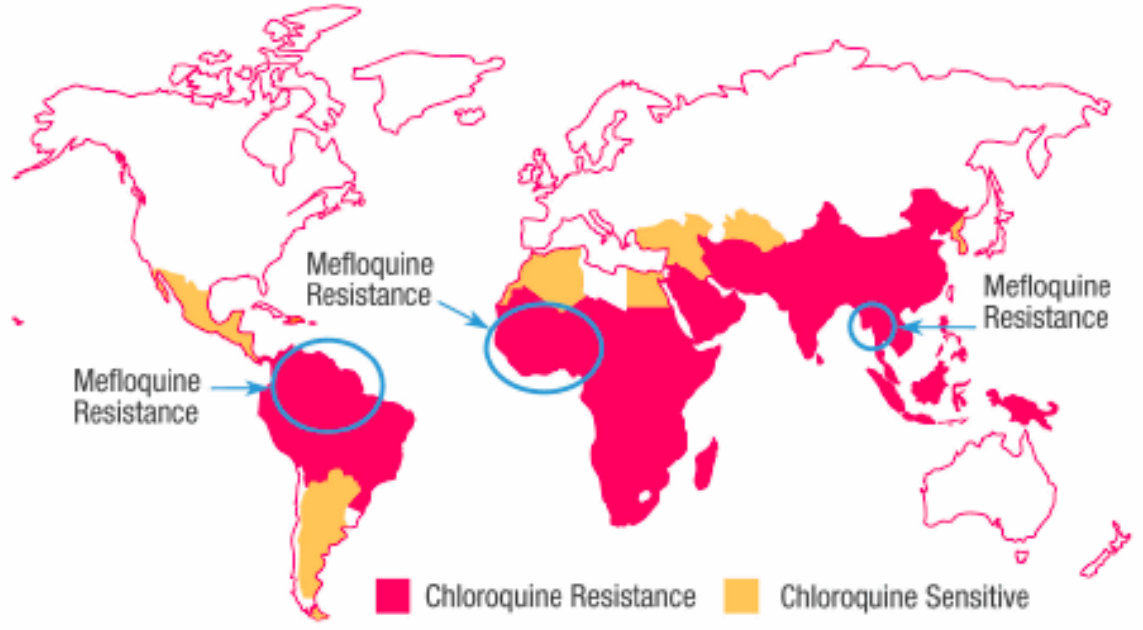


Figure 7 : Répartition mondiale de la résistance aux antipaludéens (73)

La résistance aux antipaludiques se produirait dans les zones de faible ou de haute transmission de paludisme. En effet, la résistance s'est développée en premier dans les zones de faible transmission (Thaïlande et Brésil) et elle reste actuellement plus fréquente dans ces zones que dans celles de transmission plus élevée, s'appuyant sur l'hypothèse de la faible transmission.

La résistance concerne à des degrés variables la plupart des antipaludiques actuels sur le marché compliquant l'efficacité du traitement contre le paludisme. Le médicament est moins efficace en raison de modifications d'ordre génétique apparues chez le parasite. L'infection à *P.vivax, P.ovale* ou *P.malariae* est toujours actuellement traitée par la chloroquine. Par contre, *P. falciparum* est résistant à la chloroquine, au proguanil, à la pyriméthamine et à la sulfadoxine.

II.1- Résistance à la chloroquine

La résistance à la chloroquine est apparue en 1957 en Asie du Sud-est et plus particulièrement à la frontière de la Thaïlande et du Cambodge et en 1959 en Amérique du sud. En Afrique, la résistance à la chloroquine s'est propagée d'Est en Ouest (74). Les polymorphismes de deux gènes de *P. falciparum* sont responsables de cette résistance: Pfcrt (*P. falciparum* chloroquine resistance transporter) et Pfmdr1 (*P. falciparum* multidrug resistance 1) (75).

Le gène Pfcrt est situé sur le chromosome 7, et code pour pfCRT, une protéine membranaire de transport vacuolaire. De nombreux polymorphismes de Pfcrt associés à la résistance à la chloroquine ont été identifiés. La mutation sur le codon 76 (Thr→Lys) de Pfcrt est essentielle dans la résistance à la chloroquine. La mutation Thr76Lys est associée à une résistance absolue à la chloroquine in vitro. De nombreuses études cliniques réalisées dans diverses zones géographiques ont confirmé l'association entre la mutation Thr76Lys et la résistance à la chloroquine notamment en Afrique, au Mali, au Cameroun, au Soudan, et au Mozambique, en Asie, au Laos et en Thaïlande, ainsi qu'en Amérique du Sud, au Brésil.

Pfmdr1 est situé sur le chromosome 5 et code pour une glycoprotéine. Le polymorphisme de Pfmdr1 est aussi associé à la résistance à la chloroquine. Le changement d'acide aminé sur le codon 86 (Asp86Tyr) de Pfmdr1 a été associé à la résistance à la chloroquine dans certaines études in vitro ou cliniques : en Gambie, en Ouganda, en Thaïlande et au Brésil.

En revanche, ce polymorphisme Asp86Tyr n'était pas associé à la résistance à la chloroquine dans d'autres études : en Ouganda, au Laos, en Thaïlande et au Brésil. Plusieurs autres polymorphismes de pfmdr1 notamment, Phe184, Cys1034, Asp1042 et Tyr1246, sont impliqués à des degrés divers dans la résistance à la chloroquine.

II.2- Résistance à la pyrimethamine-sulfadoxine

La résistance à la pyrimethamine-sulfadoxine est apparue à la frontière entre la Thaïlande et le Cambodge dans le milieu des années 60. En Afrique, la sensibilité de la pyrimethamine-sulfadoxine a commencé à baisser dans les années 1980. Cette résistance s'est répandue plus rapidement à l'Est qu'à l'Ouest du continent(74). La résistance in vitro à la pyrimethamine-sulfadoxine a été reportée dans plusieurs pays d'Afrique subsaharienne, variant de 13 à 30 %. De toutes les résistances aux antipaludiques, la base moléculaire de la résistance à la pyrimethamine-sulfadoxine est la mieux caractérisée. Les mutations spécifiques de *P. falciparum* qui conduisent à la résistance à la pyrimethamine et à la sulfadoxine ont été identifiées. Sulfadoxine et pyrimethamine agissent en synergie (75). La sulfadoxine inhibe la dihydropteroate synthétase (dhps) et la pyrimethamine, la dihydrofolate réductase (dhfr) du parasite. Ces deux enzymes sont impliquées dans la synthèse des folates. Les mutations sur cinq codons du gène dhps sont associées à la résistance à la sulfadoxine en diminuant l'affinité de liaison de l'enzyme au médicament: ce sont les codons 436 (Ser→ Ala ou Phe), 437 (Ala→Gly), 540 (Lys→Glu), 581 (Ala→Gly) et 613 (Ala→Ser ou Thr).

La résistance à la pyrimethamine est due à des mutations ponctuelles spécifiques dans le gène dhfr. Il en résulte une réduction de l'affinité de liaison entre la proteine dhfr et la pyrimethamine. L'antipaludique ne pourra plus se lier à la protéine et ne pourra plus se fixer à sa cible.

Ces mutations ont lieu sur les codons : 16 (Ala→Val), 51 (Asn→Ile), 59 (Cys→Arg), 108 (Ser→Asn ou Thr) et 164 (Ile→Leu). La mutation sur le codon 108 (Ser→Asn) est connue pour être la mutation clé de la résistance à la pyrimethamine. Les mutations ponctuelles supplémentaires dans trois autres codons, Ile51, Arg59, et Leu164, sont connues pour augmenter progressivement le degré de la résistance.

II.3- Résistance à la quinine

La résistance à la quinine a été documentée au milieu des années 60 à la frontière de La Thaïlande et du Cambodge (74). Les données des tests in vitro, ont montré que cette résistance est moins fréquente en Amérique du sud et en Afrique. La quinine est réservée comme traitement de deuxième ou troisième ligne et est utilisée dans les cas de paludisme grave. Dans une étude menée au Brésil les mutations de Pfmdr1 (Asn86, Phe184, Cys1034, Asp1042 et Tyr1246) ont été associées à la réduction de la sensibilité à la quinine (75).

En Gambie une faible association entre la mutation Tyr86 de Pfmdr1 et la réduction de la sensibilité à la quinine a été observée.

II.4- Résistance à la méfloquine

La résistance à la méfloquine a été observée près de la frontière de la Thaïlande et du Cambodge à la fin des années 80.

Des études in vitro ont suggéré la présence de souches de *P. falciparum* ayant une faible sensibilité à la méfloquine en Afrique. Bien que rares, quelques résistances cliniques à la méfloquine ont été décrites en Afrique. Les résultats contrastés ont été obtenus sur le rôle du polymorphisme de Pfmdr1 dans la résistance à la méfloquine.

Des études réalisées en Thaïlande et en Afrique de l'Ouest ont suggéré l'association entre le nombre élevé de copies du gène Pfmdr1 et la résistance à la méfloquine.

L'augmentation de la copie du gène entrainant une augmentation des protéines de transport, et le rejet d'antipaludiques hors du parasite (74).

Une autre forme de résistance de *P. falciparum* est la multi résistance aux antipaludiques. La multi résistance a été définie comme étant une résistance à plus de deux composés antipaludiques opérationnels appartenant à des classes chimiques différentes. Du fait de cette multi résistance, et

de la résistance à la plupart des médicaments de première ligne tels que la chloroquine, la pyrimethamine-sulfadoxine et dans une moindre mesure la méfloquine.

II.5- Résistance à l'artémisine

De nouveaux schémas thérapeutiques ont été mis en place : ce sont des associations médicamenteuses impliquant souvent l'artémisinine. Aucune résistance à l'artémisinine n'a encore été formellement documentée en Afrique subsaharienne.

Cependant dès le milieu des années 2000, les premiers cas d'échecs cliniques à l'artémisinine et aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine ont été décrits. L'émergence de la résistance s'est faite à la frontière de la Thailande et du Cambodge pour se propager vers le Laos, le Myanmar, le Vietnam et la Chine. Les derniers rapports font état d'une diminution en dessous de 70% d'efficacité de l'association dihydroartémisinine-pipéraquine, dernière combinaison thérapeutique à base d'artémisinine, commercialisée depuis 2012. La surveillance de l'émergence et la diffusion de la résistance est donc impérative (76).

III- RECHERCHE D'UN VACCIN

Certains plasmodiums sont devenus résistants aux médicaments les uns après les autres et de nombreux insecticides n'ont plus d'effets sur les vecteurs la maladie. Dans le but de limiter les résistances et surtout d'éradiquer le paludisme, l'outil de contrôle clé, associé à des médicaments antipaludiques et à la lutte anti vectorielle, serait un vaccin efficace.

Plusieurs équipes travaillent sur la mise au point de vaccins contre le paludisme. De nombreux candidats vaccins sont à l'étude. Malgré la réalisation de plusieurs essais vaccinaux, aucun vaccin n'a été mis sur le marché. Par contre, on compte un candidat vaccin en phase III des essais cliniques depuis 2012, il est actif sur les formes pré-érythrocytaires.

Le développement d'un vaccin contre le paludisme est entravé par des difficultés telles que la complexité du parasite et de son cycle de vie, une très grande variation antigénique et une compréhension limitée des interactions entre *P. falciparum* et le système immunitaire de l'hôte humain. En effet, le parasite passe successivement par plusieurs stades avec des phases d'intense multiplication asexuée chez l'homme (dans les cellules du foie - phase hépatique - puis dans les globules rouges du sang - phase érythrocytaire) et une phase de reproduction sexuée suivie de multiplication, chez l'insecte vecteur. Chaque stade se termine par la libération d'un parasite d'une forme différente, donc porteur d'antigènes différents et induisant des réponses immunitaires différentes, ce qui complique d'autant la recherche d'un vaccin.

Dans l'infection par *P. falciparum,* Le développement d'un vaccin est possible parce que l'infection induit une immunité clinique. Dans les zones hyper-endémiques à *P. falciparum,* l'immunité contre le paludisme sévère est acquise dès la petite enfance, alors que l'immunité contre une maladie bénigne n'est pas acquise avant la fin de l'adolescence (74).

L'immunité est acquise plus rapidement par les adultes que par les enfants, cette immunité est rarement complète et des épisodes occasionnels de paludisme peuvent se produire. Une meilleure compréhension des mécanismes immunitaires qui assurent la protection chez l'adulte pourraient

servir au développement d'un vaccin qui induirait chez l'enfant une immunité mimant celle de l'adulte.

Différents vaccins contre le paludisme sont testés chez l'homme. Les premiers vaccins candidats sont basés sur divers antigènes issus des différents stades du cycle évolutif parasitaire. De nouveaux types de candidats vaccins existent de nos jours, ils sont basés sur l'ADN parasitaire.

Ainsi, quatre catégories de vaccins sont en phase d'essai contre le paludisme : des vaccins anti-stade pré-érythrocytaire, des vaccins anti-stade érythrocytaire, des vaccins bloquant la transmission, des vaccins bloquant la cytoadhérence des hématies parasitées (74).

III.1- Vaccins anti-stade exo-érythrocytaire ou pré-érythrocytaire

L'immunité du stade pré-érythrocytaire ne semble pas acquise naturellement dans les zones endémiques où les adultes sont souvent infectés par les stades asexués du parasite. Le vaccin idéal dans ce domaine serait celui capable d'induire de fortes concentrations d'anticorps anti-sporozoïtes pour prévenir l'invasion des cellules hépatiques par les sporozoïtes et les lymphocytes T cytotoxiques capables d'éliminer les hépatocytes infectés.

On peut parler de vaccins stérilisants qui permettraient de bloquer l'infection chez l'homme(77).

En effet, l'idée d'un vaccin anti phase pré-érythrocytaire a pris forme avec l'observation historique faite par Ruth Nussenzweig que la vaccination de souris avec des sporozoïtes irradiés les protégeait contre le paludisme.

Plusieurs essais cliniques ont eu lieu chez l'homme sans succès, avec divers vaccins de ce type. Dans ce domaine, le vaccin RTS, S/AS01 des laboratoires GlaxoSmithKline (GSK) a montré une protection de 34,8 % contre la forme sévère du paludisme chez les jeunes enfants tous âges confondus après la phase III de l'essai. Mais des résultats complémentaires sur la durée de cette protection et l'évaluation des réponses immunitaires induites par ce vaccin sont nécessaires.

En outre, la protection contre le paludisme pouvait être obtenue par l'immunisation avec la CSP (Circumsporozoite protein) seule. Le clonage de la CSP de *P. falciparum* a accéléré la mise au point du vaccin RTS, S.

Le RTS, S se compose de particules de l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) fusionnés au segment CSP dans l'adjuvant AS01.

Le vaccin RTS,S/AS02A est composé de deux polypeptides (RTS and S) provenant de la circumsporozoite protein (CSP) de *P. falciparum*, exprimés dans des cellules de la levure Saccharomyces cerevisiae (la levure de boulanger) et fusionné à l'HBsAg, (le vaccin contre l'hépatite B). Il est présenté sous une forme particulaire associée à un adjuvant, AS02A, une émulsion d'huile dans de l'eau avec deux immunostimulants : le monophosphoryl lipid A et le QS21dérivé de la saponine. Il induit une forte réponse anticorps et il stimule l'immunité cellulaire de type 1 (74).

RTS, S est le vaccin du stade pré-érythrocytaire le plus avancé en ce qui concerne les essais cliniques. Les essais cliniques en phase II ont montré que 30 à 50% d'adultes naïfs vaccinés avec RTS, S étaient protégés contre un challenge par des moustiques infestés par un clone homologue de *P. falciparum*, Les essais cliniques en phase II menés en zones endémiques ont montré qu'environ 30 à 50% d'enfants et nourrissons vaccinés avec RTS, S étaient protégés contre le paludisme clinique, mais que la protection induite par la vaccination était de courte durée. Aussi, ce vaccin, induit des anticorps qui sont corrélés à la protection contre l'infection par *P. falciparum* mais qui n'assurent pas la protection contre la maladie clinique (74).

Le mécanisme par lequel un vaccin qui cible le sporozoïte et le stade hépatique du parasite, protège contre le stade sanguin de la maladie reste inconnu. Il est probable que le vaccin RTS, S induise une protection contre le paludisme clinique en réduisant temporairement le nombre de mérozoïtes qui sortent du foie, ce qui conduirait l'hôte à une exposition prolongée aux parasites du stade sanguin à des niveaux sub-cliniques qui, stimulerait à son tour l'immunité acquise.

III.2- Vaccins anti-stade érythrocytaire

Il existe deux classes de vaccins dans ce groupe, les vaccins anti-invasion des hématies et le vaccin anti-complication de la maladie. Ces types de vaccins contrôleraient les manifestations cliniques et la gravité du paludisme. Plusieurs candidats vaccins de ce type ont fait l'objet d'essais cliniques chez l'homme. A cet effet, les vaccins en phase d'essai ciblent :

-certaines parties conservées de la protéine PfEMP1 à cause de la variabilité antigénique de cette protéine.

-la protéine de surface des mérozoïtes (MSP : Merozoite Surface Protein) : quelques antigènes du stade sanguin du parasite sont à l'étape clinique de développement vaccinal. Il s'agit notamment d'AMA1, de EBA175, de GLURP (Glutamate rich protein), de MSP1, de MSP2, de MSP3, et de SERA5 (serine repeat antigen 5), qui sont tous fortement exprimés à la surface du mérozoïte. Contrairement au stade pré-érythrocytaire avec le vaccin RTS, S actuellement testé en phase aucun vaccin du stade érythrocytaire n'a atteint à l'heure actuelle la phase III de développement. Les récents essais en phase II des candidats vaccins du stade érythrocytaire les plus avancés, AMA1 et MSP1, n'ont pas démontré d'efficacité chez les enfants en Afrique. Cependant, sont en cours, les efforts visant à l'amélioration des vaccins AMA1 et MSP1, soit par l'adjonction de nouveaux adjuvants, soit par le boosting dans des vecteurs viraux, ou par leur combinaison. L'obstacle majeur pour la réalisation d'un vaccin du stade sanguin du parasite demeure, sa grande diversité génétique découlant de la pression sélective exercée par la réponse immunitaire de l'hôte (74).

III.3- Vaccins bloquant la transmission

C'est une catégorie de vaccin qui induit la production d'anticorps empêchant la maturation vers les stades sexués du parasite chez l'homme (gamètes), et la fécondation chez le moustique (vaccins ciblant les stades : gamétocytes, zygotes, et ookinètes) (74).

Ce sont des vaccins dit altruiste, il ne protège pas l'individu vacciné, mais interrompt la transmission du parasite au moustique ou son développement chez le moustique (77).

III.4- Vaccins avec des anticorps bloquant la cytoadhérence des hématies parasitées.

Chez la femme enceinte, le gène surexprimé et impliqué spécifiquement dans l'adhérence de PfEMP1 à la CSA est le VAR2CSA. En effet, sur les 60 variants comprenant la famille des PfEMP1, VAR2CSA est l'un des plus conservé dans les isolats parasitaires. Il a, en outre, été montré qu'au cours des grossesses successives, les mères produisaient des anticorps protecteurs contre VAR2CSA, réduisant les conséquences du paludisme gestationnel. Par ailleurs, la capacité de plusieurs domaines du VAR2CSA à induire la production d'anticorps anti-adhésion a été démontrée. La spécificité de VAR2CSA pour le CSA est due à un sous-groupe de domaines DBL (Duffy Binding Like). Plusieurs domaines DBL sont impliqués dans la cytoadhésion des HP au tissu trophoblastique du placenta. Nous pouvons citer entre autres, le domaine Id1-DBL2x récemment identifié par sa capacité à induire une production d'anticorps anti-adhésion des hématies parasités aux CSA, cette découverte donne un espoir dans le choix des molécules vaccinales chez les femmes enceintes. Car ce domaine aurait des propriétés immunogènes importantes dans la stimulation des réponses immunitaires spécifiques contre le paludisme associé à la grossesse (74).

CONCLUSION

La lutte contre le paludisme est une priorité mondiale. De nombreuses initiatives internationales contribuent à une diminution de la mortalité. Le nombre de décès dus au paludisme est passé de plus d'un million par an en 2000 à 429000 en 2015.

Il est difficile d'éradiquer le paludisme dans certaines régions où la transmission est très intense, mais on constate cependant que tous les pays qui ont réussi à élever leur niveau de vie ont fait reculer la maladie. La lutte contre le paludisme passe donc par une lutte contre la pauvreté à l'échelle mondiale. Les moyens de lutte reposent sur la prévention (pulvérisations intra-domiciliaire, moustiquaires imprégnées, assèchement des eaux stagnantes, chimioprophylaxie...) la qualité du diagnostic et sur l'arsenal thérapeutique.

En dehors de l'accès pernicieux ou neuropaludisme, l'évolution est favorable lorsque le traitement est bien conduit. Le pronostic de l'accès pernicieux dépend de la rapidité et de la qualité du traitement. Son évolution est mortelle lorsqu'il n'est pas traité. Le taux élevé de mortalité de cette forme de paludisme est aussi lié à un problème de prise en charge, les malades arrivant souvent à l'hôpital trop tard malgré la disponibilité d'un traitement efficace.

Disposer de tests prédictifs serait donc utile pour améliorer cette prise en charge. Des chercheurs de l'unité d'Immunophysiopathologie infectieuse du CNRS URA 1961 dirigée par Pierre-André Cazenave, ont découvert sur 90% de prélèvements sanguins d'enfants atteints de neuropaludisme et âgés de 6 mois à 5 ans, des anticorps reconnaissant spécifiquement une protéine du cerveau : l'alpha-spectrine cérébrale. Cette étude ouvre de nouvelles perspectives sur la mise au point d'un test pronostique du neuropaludisme (45).

La commercialisation très prochaine de vaccins antiplasmodiaux ouvrira un nouvel axe dans la lutte pour l'élimination du paludisme.

Le paludisme est une maladie évitable par une prévention efficace, en ce sens les professionnels de santé notamment les pharmaciens jouent un rôle majeur. En se tenant régulièrement informés des recommandations sanitaires, ils pourront donner des conseils à l'officine sur la protection

contre les piqures d'anophèles, vérifier la pertinence de la chimio-prophylaxie choisie, donner des explications sur les effets indésirables en insistant sur l'importance de l'observance du traitement prophylactique pour chaque futur voyageur.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. http://invs.santepubliquefrance.fr/ consulté le 8 mai 2017
2. JP. NOZAIS, A .DATRY, M. DANIS, Traité de parasitologie médicale, Pradel Editions, 817p, 01 mai 1996
3. https://thoracotomie.com/2012/08/04/histoire-du-paludisme-sir-ronald-ross/ consulté le 3 avril 2017
4. C. BUFFAZ, E. HODILLE, Y. JOURDY, C. LOUVRIER, A. MARIJON, Parasitologie et mycologie médicale pratique, De boeck supérieur, 249p, 2014
5. OMS, Aide-mémoire n°94, décembre 2016, consulté le 1 avril 2017
6. Figure 1 : répartition géographique mondiale de la morbidité due au Paludisme (2012). Rapport sur le paludisme dans le monde (http://www.who.int/), consulté le 3 avril 2017
7. J. MOUCHET, P. CARNEVALE, M. COOSEMANS, D. FONTENILLE, COLL, Typologie du paludisme en Afrique, Cahiers santé, **3** : 220-238p, 1993
8. Tableau I : zones épidémiologiques (http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/4_1.html), consulté le 8 mars 2017
9. Figure 2 : Schéma de la répartition géographique mondiale du paludisme (2010). Université de Californie, San Francisco (http://globalhealthsciences.ucsf.edu/), consulté le 2 mars 2017
10. D. WEINMAN, R. MIODRAG, Infectious blood diseases of man and animals, volume II, academic press, 576p, 1968
11. Figure 3 : Cycle de développement de Plasmodium. Center of disease control and prevention (https://www.cdc.gov/dpdx/), consulté le 8 mars 2017
12. P. CARNEVALE, M. COOSEMANS, J. JULVEZ, S. MANUIN, D. RICHARD-LENOBLE, J. SIRCOULON, Biodiversité du paludisme dans le monde. Montrouge, John Libbey Eurotext, 428 p, 2004
13. O. SILVIE, E. RUBINSTEIN, JF. FRANETICH, M. PRENANT, E. BELNOUE, L. RENIA, L. HANNOUN, W. ELING, S. LEVY, C. BOUCHEIX, D. MAZIER, Hepatocyte CD81 is required for Plasmodium falciparum and Plasmodium yoelii sporozoite infectivity. Nat Med, (1): 93-6, 2003

14. P. CARNEVALE, V. ROBERT, Les anophèles : Biologie, transmission du paludisme et lutte anti vectorielle. Collection Didactiques, 391p, 2009
15. Figure 4 : habitat naturel du vecteur de Plasmodium (http://www.infectiologie.com/), consulté le 8 mai 2017
16. http://sites-test.uclouvain.be/stages-hygtrop/wery/plasmodiums, consulté le 3 mai 2017
17. HA. CRANSTON, CW. BOYLAN, GL. CARROLL, SP. SUTERA, JR. WILLIAMSON, IY. GLUZMAN, DJ. KROGSTAD, Plasmodium falciparum maturation abolishes physiologic red cell deformability, Science, 223p, 1984
18. SAS. DIAKITE, Polymorphismes érythrocytaires et protections contre le paludisme à Plasmodium falciparum: Exploration de mécanismes innés, Thèse de doctorat de Sciences, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2015
19. Tableau II : Durée d'incubation et reviviscences des différentes espèces de Plasmodium infectant l'homme, P. CARNEVALE, V. ROBERT, les anophèles, biologie, transmission du plasmodium et lutte antivectorielle, ird editions, 250-298p, 2009
20. Tableau III : Protéines plasmodiales spécifiques à chaque espèce de plasmodium infectant l'homme, P. CARNEVALE, V. ROBERT, les anophèles, biologie, transmission du plasmodium et lutte antivectorielle, ird editions, 250-298p, 2009
21. Tableau IV : Récapitulatif des techniques de diagnostic du paludisme : leurs principaux intérêts et limites (http://apps.who.int/), consulté le 7 mai 2017
22. V. CORBEL, R. NGUESSAN, C. BRENGUES, F. CHANDRE, L. DJOGBENOU, T. MARTIN, M. AKOGBETO, JM. HOUGARD, M. ROWLAND, Multiple insecticide resistance mechanisms in *Anopheles gambiae* and Culex quinquefasciatus from Benin, West Africa, Acta trop, 101 (3):207-16p, mars 2007.
23. https://www.has-sante.fr/, Commission de la transparence avis 19 mars 2008, consulté le 8 mai 2017
24. http://opac.invs.sante.fr/doc, consulté le 8 mai 2017
25. Tableau V : Zone de chloroquinorésistance. (http://apps.who.int/), consulté le 7 mai 2017
26. http://www.theriaque.org/apps/contenu/, consulté le 8 mai 2017
27. http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/, consulté le 8 mai 2017

28. Tableau VI : Schéma récapitulatif de la prophylaxie antipaludique selon les groupes de chimioresistance (chloroquinoresistance) (https://www.has-sante.fr), consulté le 16 avril 2014
29. INVS, Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2016
30. WHO, Severe falciparum malaria, Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene, 94, supplement 1, 2000
31. Prise en charge du paludisme d'importation à *P. falciparum* 1 : recommandations pour la pratique clinique, Révision de la conférence de consensus 1999, 24p, 2007
32. Figure 5 : Facies épidémiologique paludisme chez la femme enceinte en Afrique. OMS, UNICEF, UNFPA et Banque mondiale (2007)
33. OMS, Rapport sur le paludisme dans le monde, 24p, 2016
34. Figure 6 : Répartition de la mortalité maternelle dans le monde (2005). OMS, UNICEF, UNFPA et Banque mondiale (2007) Mortalité maternelle en 2005
35. INVS, Grossesse, moustiques, paludisme, dengue et chikungunya: risques et prévention institut de veille sanitaire. Département international et tropical, 9p, 10 août 2009
36. http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/paludisme, consulté le 8 mai 2017
37. L. BAGNAN-TOSSA, G. SAGBO, F. ALIHONOU, M. D'ALMEIDA, F. LALYA, S. KOUMAKPAIS, B. AYIVI, Neuropaludisme chez l'enfant : aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs dans le service de pédiatrie du centre national hospitalier et universitaire Hubert k. Maga de Cotonou, octobre 2013, médecine et maladies infectieuses, 36(1):52-4, 2006
38. http://www.futura-sciences.com/magazines, consulté le 6 mai 2017
39. http://www.astrium.com/tous-les-articles/espace-medecins/grands-dossiers/neuro-paludisme.html, consulté le 6 mai 2017
40. Http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/ consulté le 8 mai 2017
41. UNICEF, Roll back Malaria, Le paludisme : une cause majeure de mortalité infantile et de pauvreté en Afrique. Editions Unicef, 17p, 2004
42. Tableau VII : Indices plasmodiques (IP), gouttes épaisses (GE) 1000 p/mm3 en pourcentage et moyenne géométrique des parasitémies dans un groupe de femmes enceintes et un groupe témoin à Bangui (RCA), juillet-août 1985, J. TESTA, G. BAQUILLON, J. DELMONT. Médecine Tropicale, 47: 339-342p, 1987

43. Tableau VIII : Indices plasmodiques et pourcentages d'atteintes placentaires palustres en fonction de la parité chez 229 parturientes à Bangui, RCA, en 1989, J. TESTA, J. AWOBADON, N. LAGARDE, T. OLIVIER, J. DELMONT
44. Tableau IX : Prévalence de l'anémie (%) chez des femmes enceintes et des femmes témoins en saison sèche et en saison des pluies à Boulouga (Mali), 1992, P. BOUVIER, O. DOUMBO, N. BRESLOW, Seasonality, malaria, and impact of prophylaxis in a west african village. Effect on anemia in pregnancy. American Journal of Tropical Medecine and Hygiene, 56(4): 378-383p, 1997
45. V. GUIYEDI, PA. CAZENAVE, M. KOMBILA, S. PIED, Self-reactivities to the non-erythroid alpha spectrin correlate with cerebral malaria in Gabonese children, PLoS ONE**,** 25 avril 2007
46. IRD, Paludisme de la femme enceinte : le rôle du placenta, fiches d'actualité scientifique, février 2000
47. F. MONEBENIMP, D. CHELO, H. KAMO, M. OBAMA, Cas clinique paludisme congénital : difficultés diagnostiques chez un nouveau-né au centre hospitalier universitaire de Yaoundé, Cameroun. Health science, Dis: vol 14 (3), 4p, septembre 2013
48. J. KOKO, D. DUFILLOT, AM. ZIMA-EBEYARD, TH. DUONG, COLL. Aspects cliniques et approche épidémiologique du paludisme de l'enfant à libreville, gabon. Médecine Afrique noire, 4p, 1999
49. B. BALAKA, AD. AGBERE, P. BONKOUNGOU, K. KESSIE, K. AGBO, Paludisme congénital-maladie à *P. falciparum* chez le nouveau-né à risque infectieux, Mémoire original, Elsevier, Volume 7, issue 3, pages 243-248, mars 2000
50. Tableau X : Distribution du pourcentage de prématurés en fonction de l'atteinte placentaire palustre. J. TESTA, J. AWOBADON, N. LAGARDE, T. OLIVIER, J. DELMONT. Indices plasmodiques et placentopathies palustres chez 229 parturientes centrafricaines. Med. Trop, 50 (1) : 85-90p, 1990
51. ANOFEL, (Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie), Paludisme, Université virtuelle francophone, 27p, 2014
52. YS. CORDOLIANI, JL. SARRAZIN, A. FISCH, MR of cerebral malaria AJNR American journal of neuroradiology, 19(5) 871-4, 1998

53. D. BAUDON, Aspects épidémiologiques des paludismes en Afrique sub-saharienne. Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris ; iv : 3-5, 1987
54. P. REINERT, Critères de gravité d'un accès pernicieux chez l'enfant, Développement et Sante, n°135, 1998
55. D. BAUDON, Les facies épidémiologiques du Paludisme, universités francophones, Editions Ellipses, 240 p, 1991
56. G. CHARMOT, J. MOUCHET, COLL, Paludisme. Cahiers santé ; **3** : 211-338p, 1999
57. R. IDRO, NE. KENKINS, C. NEWTON, Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria. Lancet neurol, 12 : 827-40p, 2005
58. CH. LAFAIX, M. REY, F. RODHAIN, société de médecine des voyages, Actualité sur les arboviroses, colloques sur le contrôle épidémiologique des maladies infectieuses, Institut pasteur, Paris, 15 mars 2012
59. http://www.moustiquesolutions.com/, consulté le 13 mai 2017
60. Tableau XI : récapitulatif des critères de gravité du paludisme, A. LECLERCQ BERNARD, Chimioprophylaxie du paludisme chez la femme enceinte, allaitante, le nouveau-né et le nourrisson métropolitains voyageurs, thèse de doctorat en médecine, université de lorraine, 181p, 16 novembre 2011
61. D. BAUDON, FJ. LOUIS, G. MARTET, Le Paludisme urbain est le paludisme de demain. Médecine tropicale, **56** : 323-325p, 1996
62. LH. MILLER, MF. GOOD, G. MILON, Malaria pathogenesis. Science 1994 ; 264 : 1878-83
63. RW. SNOW, CA. GUERRA, AM. NOOR, The global distribution of clinical episodes of plasmodium falciparum malaria. Nature, 434 : 214-7p, 2005
64. IRD, Paludisme : à la recherche de plantes oubliées, Actualité Scientifique, 2011
65. B. MEGARBANE, Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase : quand y penser et quelles précautions prendre ? Elsevier masson 17, 399—406p, 2008
66. G. MOYEN, A. MBIKA-CARDORELLE, J. KAMBOUROU, A. OKO, COLL, Paludisme grave de l'enfant à Brazzaville, Médecine Afrique Noire, 2010 ; 5702 : 113-16p, 2010
67. CR. NEWTON, TE. TAYLOR, RO. WHITTEN, Pathophysiology of fatal falciparum malaria in African children. J trop med hyg, 58: 673-83p, 1998
68. P. BOUREE, Aide-mémoire de parasitologie et de pathologie tropicale, 4e edition, médecine-sciences, flammarion, P126-138, 2008
69. https://pharmacomedicale.org consulté le 12 mai 2017

70. http://www.infectiologie.com, consulté le 12 mai 2017
71. F. LEGROS, A. ARNAUD, B. EL MIMOUNI, Paludisme d'importation en France métropolitaine : données épidémiologiques, BEH 2006 ; 32 : 235-6, 20 - 01-2004
72. http://medecinetropicale.free.fr consulté le 12 mai 2017
73. Figure 7 : répartition mondiale de la résistance aux antipaludéens (http://malarianews.e-monsite.com/medias/images/malarone-map.gif), consulté le 3/4/17
74. C. BISSEYE, Thèse de doctorat, Université de Ouagadougou, Burkina Faso, 215p, 2011
75. B. PRADINES, La résistance aux antipaludiques, MOOC Le Paludisme 2017
76. OMS, Plan mondial de maîtrise de la résistance à l'artémisinine, 2011
77. O. DOUMBO, Actualités sur les vaccins, MOOC Le Paludisme, 2017